

図3； 両側前庭機能低下症(BV) 診断基準案

1. 症状

体動時のふらつき、動揺視があり、暗所、狭い場所で症状が悪化する

2. 検査・所見

- | | |
|-------------------------|----|
| ①温度刺激検査(氷水10ml以上) | |
| ・両側10° /sec未満 | 1点 |
| ②vHIT | |
| ・両側高度低下(VORgain両側0.4未満) | 3点 |
| ・両側低下(明瞭なCUSを両側に認める) | 1点 |
| ③中枢性の眼球運動機能異常 | |
| ・所見あり | 1点 |

診断基準：

- | | |
|-------------------------------|---------------|
| 1. に示す特徴的な症状を有し、かつ2. の各項目の合計が | |
| 3点以上 | 両側前庭機能低下症 確実例 |
| 1～2点 | 両側前庭機能低下症 疑い例 |
- とそれぞれ診断する。

- 備考： 1. BVの約2割に小脳の機能異常を合併するとされていることから、BVを診断する際は中枢疾患(特に変性疾患)の精査を行なうことが望ましい。
2. BVではc-VEMP、o-VEMP、重心動揺検査においても異常を示すことが多い。

20. vHIT を用いた前庭神経炎の評価

杉崎一樹、新藤 晋、松田 帆、柴崎 修、伊藤彰紀、池園哲郎

埼玉医大耳鼻咽喉科、神経耳科

[はじめに]

国内外の前庭神経炎の診断基準を調査してみると、明確で客観的な診断基準項目を定めてあり、さらに広く普及したものは存在していない。このため疫学調査、治療効果の施設間比較を行なうことはむずかしい。日本では1981年の厚生省前庭機能異常調査研究班によってその診断基準示されており(表1)、その項目2に「温度眼振検査によって、半規管の一侧または両側の高度低下ないし消失を認める」とあるが、刺激温度や注水量、さらに「高度低下」の具体的な数値が明示されていない。このため施設毎に別々の刺激法・判定基準で評価を行なっている。また温度眼振(刺激)検査はゴールドスタンダードとして広く用いられているが、本来の半規管機能すなわち回転刺激ではなく非生理的なカロリック刺激である点、耳の形態異常や術後耳では評価が困難になる点、注水ミスによるテクニカルエラーなどの問題点が指摘されている。また、予約検査となる施設が多いため、発症時から検査日までに疾患が改善・治癒する可能性がある点など、前庭神経炎の診断に用いる際に数々の問題点が存在する。

これに対して、video Head Impulse Test (vHIT) は温度眼振検査と比較して種々の利点を有するが、前庭神経炎の診療においても様々なメリットがある。

1. vHIT は短時間で検査が可能であり、多くの症例で初診日に検査を施行できる。つまり発症からなるべく早期に検査することが可能となり、自然回復による偽陰性を避けうる。
2. CUS は VOR の破綻によって生じる代償性眼球運動であり、動作時に指標を適切に追うことができないことを検査結果として示すものである。今後前庭神経炎が難病認定を受ける際に最も重要な症候である、「遷延する動作時のふらつき」症状を評価することが可能となる可能性があり、有用な客観的所見と考えられる。

そこで、我々はめまいを主訴として受診した症例の vHIT の CUS (catch up saccade) の有無と温度眼振検査結果を比較検討し、前庭神経炎の診断、重症度分類、診療ガイドラインにおける vHIT の有用性を検討した。

[使用機器と方法：vHIT]

使用機器： ICS impulse (Otometrics 社製)

方法：vHIT は、VOR gain と catch up saccade (CUS) 2つのパラメーターを用いて、半規管機能の定量的評価・代償性眼球運動のパターンの評価ができる前庭機能検査法であり、外来で短時間かつ比較的容易に施行できる利点がある。今回は温度刺激検査との比較を行なうため、左右の水平半規

管を評価する「lateral」モードのみを施行し、左右どちらも20回以上 accept されるまで検査を行なった。CUSの判定は、saccadeのpeak velocityが頭部回転のpeak velocityより大きい場合に、「CUSあり」と判定した。

[結果と考察]

1. 診断基準に関する提案

「高度半規管機能低下」を評価するためにvHITのCUS(catch up saccade)が指標となり得るか検討した。

めまい症状で当科外来を受診し、温度刺激検査(冷水刺激検査)・vHITを施行した210例に対し、CUSの有無を基準としてCP%のROC曲線を作成した。ROC曲線からYouden's indexによりCP%のカットオフを求めると、CP%=47.6%であった。

Bartolomeoら⁽²⁾はvHITを基準としたCP%のカットオフを52%、Perez⁽³⁾らはHITを基準とした際のカットオフを42.5%と報告しており、ともにわれわれの結果に近い値であった。温度刺激検査から導き出される半規管機能低下のカットオフはいずれも健常者の2SDが算出根拠となっており、いずれの報告もCP%=20~30%⁽⁴⁾⁽⁵⁾程度である。

CUS陽性と相関するCP%は50%程度であり、CUSは高度半規管機能低下を評価する良い指標であることが示唆された。

2. 重症度分類の提案

半規管機能の高度低下を示す具体的な値が無いことが、前庭神経炎の診断基準上の大きな問題の一つとなっている。諸家の報告ではCP%が20%以上であれば前庭神経炎と診断されているが、今回得られた結果から20~30%程度のCPではCUSは生じず、これらの症例では動的前庭代償不全による慢性的なふらつきは考慮しなくて良い可能性が高い。そこで我々はCP% \geq 50%を重症、20%~50%未満を軽症とした重症度分類(図1)を提案し、それぞれの群におけるめまいの予後について今後検討を行ないたいと考えている。

3. 急性めまい症診断・治療ガイドライン作成の提案

急性めまい症(acute vestibular syndrome: AVS⁽⁶⁾)の診療では、半規管機能高度低下例を早期診断し、適切な治療を行うことが重要である。なぜなら、AVS症例の回転性めまいの多くは自然軽快するが、高度の半規管機能低下が残存すると動的前庭代償不全による慢性的なふらつきが残存し、治療に難渋するからである。前庭神経炎患者において発症早期のステロイドが半規管機能を改善させるとの報告があることから⁽⁶⁾⁽⁷⁾、数多く存在するAVS患者からステロイド治療の適応がある前庭神経炎患者を効率的に見つけることが重要である。

温度刺激検査は侵襲的検査であり全例に施行できるわけではなく、また初診日からある程度経過した

時期に施行されることが多い。この場合、ステロイド治療の適応患者を見逃したり、治療時期を逸する可能性がある。vHITは発症早期（初診時）に施行可能である上、自発眼振やDPの影響を受けずCUSの有無だけで発症早期の高度半規管機能低下を簡便に知ることができることから、半規管機能高度低下のスクリーニング検査に適している。そこでvHITを用いた急性めまいの診断・治療アルゴリズムを作成した（図2）。まず初診時にvHITを施行し、CUSから高度の半規管機能低下の有無を診断する。CUSを認めた場合、神経所見や画像検査により中枢障害を除外し、他に明らかな症状や誘因、所見が無ければ初診日に前庭神経炎の診断が可能である。発症早期例であり全身状態に問題なければ、ステロイド治療の適応ありと判定される。今後はこのアルゴリズムを改訂したAVS診療ガイドラインの作成を予定している。

4. 前向き多施設共同研究の提案

今後前庭神経炎の診断基準、重症度分類、診療ガイドラインを改定・作成していく上で、多施設共同の前向き試験が必要となる。多施設共同研究では、vHIT、温度刺激検査に加え、前庭症状の予後についてDHI (Dizziness Handicap Score) やVSS-sf (Vertigo Symptom Scale short form)⁽⁸⁾を用いたアンケートによる評価を行なうことで、後遺症が出やすい患者のvHIT上の特徴を把握し、後遺症の早期予測からリハビリの早期介入に役立つ可能性がある。またvHITは水平だけでなく垂直半規管の評価も行なうことができることから、VEMPと組み合わせることで病巣診断も可能となり、病態メカニズムの解明にも役立つ可能性がある⁽⁹⁾。

[結論]

- ・前庭神経炎における「高度半規管機能低下」の診断に、vHITが有用である可能性を示した。
- ・前庭神経炎の重症度分類として、温度刺激検査のCP%が20～50%を軽症、50%以上を重症とする案を提示した。
- ・vHITを用いた急性めまい症の診断・治療アルゴリズムを提案した。

[参考文献]

- (1) 新藤晋、杉崎一樹、伊藤彰紀ら: video Head Impulse Testと温度刺激検査の相互評価（論文投稿準備中）
- (2) Bartolomeo M, Biboulet R, Pierre G et al: Value of the video head impulse test in assessing vestibular deficits following vestibular neuritis. Eur Arch Otorhinolaryngol. 271: 681-688, 2014.
- (3) Perez N, Rama-Lopez J: Head-impulse and caloric tests in patients with dizziness. Otol Neurotol. 2003; 24:913-7.

- (4) 池田元久、渡部勲：温度眼振検査の CP%, DP% の正常範囲の再検討-病的症例の検査結果との対比-. Equilibrium Res 54(3) 257~263, 1995.
- (5) Murnane OD, Akin FW, Lynn SG et al: Monothermal caloric screening test performance: a relative operating characteristic curve analysis. Ear Hear 30(3)313-9, 2009.
- (6) Hotson JR1, Baloh RW: Acute vestibular syndrome. N Engl J Med. Sep 3;339(10):680-5, 1998.
- (7) Strupp M, Zingler VC, Arbusow V et al: Methylprednisolone, valacyclovir, or the combination for vestibular neuritis. N Engl J Med 351(4).354-61, 2004.
- (8) Goudakos JK, Markou KD, Franco-Vidal V et al: Corticosteroids in the treatment of vestibular neuritis: a systematic review and meta-analysis. Otolaryngol Head Neck Surg 140(5). 434-40, 2014.
- (9) 近藤真前、清水謙祐、五島史行ら：Vertigo Symptom Scale-short form 日本語版の妥当性・信頼性の検証. Equilibrium Res 73(5)456, 2014.
- (10) 室伏利久：前庭誘発筋電位を用いた前庭機能障害の病巣診断. Equilibrium Res 68(3)156-161, 2009.

表 1

前庭神経炎の診断基準 (厚生省前庭機能異常調査研究班 1981 年)

- 1 めまいを主訴とする大きな発作は通常一度である
- 2 温度眼振検査によって、半規管の一侧または両側の高度低下ないし消失を認める
- 3 めまいと直接関連を持つ蝸牛症状、中枢神経症状を認めない

解説

- (1) めまいの発現に先行して感冒症状などを示す事がある
- (2) めまいの原因と推定される既存の疾患や、投与薬・処置・手術などを認めない
- (3) 直流電気刺激検査で眼振あるいは身体動揺反応が微弱または消失を示す事がある
- (4) 両側前庭神経炎の例は、「両側前庭機能高度低下」にも所属する事が考えられる

図1

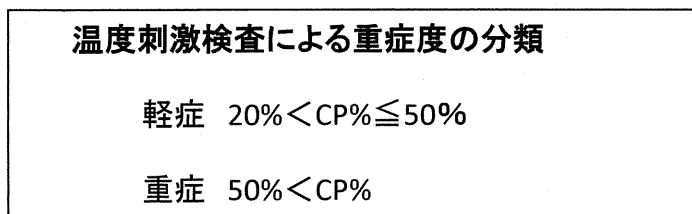
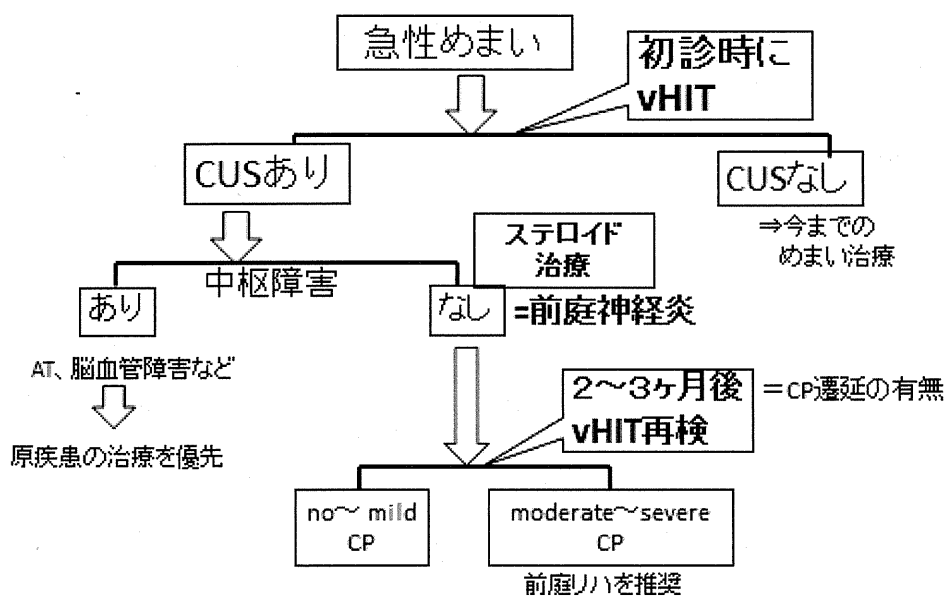


図2

vHITを用いたAVS診断・治療のアルゴリズム案



21. 一側性前庭疾患における温度眼振検査と video head impulse 検査との比較

北野睦三、瀬尾 徹、白石 功、小林孝光、齋藤和也、土井勝美

近畿大学医学部耳鼻咽喉科

[はじめに]

HIT (head impulse test) は、1988 年に Halmagyi & Curthoys によって報告された簡便な前庭機能検査法である[1]。被検者に一点を注視させ、頭部に短時間の急速な水平回転刺激を受動的に加え、その際に生じる眼球運動を肉眼で観察する方法である。頭部を健側向きに回転させた場合は被検者の眼球は前庭動眼反射により一点を注視したままであるが、患側向き回転では前庭動反射が破綻し眼位を補正するために衝動性眼球運動 (catch-up saccade: CUS) が生じることで、一側の半規管障害を評価できる。ベッドサイドで簡便に行うことが可能な検査であるが、結果は定量的ではなく定性的であり主観が入る余地があることや記録を保存できないなどの欠点もあった。サーチコイルで眼球運動を記録し、前庭動眼反射の利得 (VOR ゲイン) を定量的に評価することもできるが、コイル付コンタクトレンズを眼球に装用するという侵襲が必要で、一般的な検査法とはいえなかった[1][2]。近年、高速度 CCD カメラにより無侵襲に眼球運動を記録する video HIT (vHIT) が開発され[3]、簡便かつ定量的なデータ保存が可能な検査となった。とくに欧米では専用の検査装置が市販されており、普及が目覚ましい。vHIT の最大の特徴は、頭部を垂直半規管の位置する面で回転させることで垂直半規管の評価が可能となる点にあり、あらたな半規管機能検査として注目されている[2]。一方、外側半規管の機能検査として考えると、vHIT は電気眼振図下の温度眼振検査と比較して電極の装着が不要であること、検査時間が短いこと、刺激によって回転性めまいを生じさせず検査時の患者の不快感が少ないことなどの利点がある。すなわち vHIT は半規管機能検査として温度眼振検査にとって代わる可能性を秘めている。そこで我々は、vHIT は温度眼振検査と置き換えが可能であるか否かを検討する目的で、病態が既知の一側性前庭機能障害患者の vHIT と温度眼振検査の結果について検討した。

[方法と対象]

本研究では病態が既知の一側性前庭性疾患として、末梢前庭器の内リンパ水腫であるメニエール病と、求心神経の障害である前庭神経炎とラムゼイハント症候群を対象とした。内リンパ水腫群はメニエール病患者 14 例 (男女、年齢分布)、求心神経障害群は前庭神経炎 5 例およびラムゼイハント症候群 3 例の計 8 例 (男女、年齢分布) である。

vHIT 検査は、ICS Impulse (GN Otometric 社, デンマーク) を用い、新藤らの標準的な技法に従い[4]、専用のソフトウェアにて解析を行った。結果の判定は VOR ゲインが 0.8 以下のものを異常とした。また左右の反応の差を比較するため、左右の反応の差を左右の反応の総和で割った百分率を

GA (gain asymmetry) %として求めた[5]。

温度眼振検査は 20°C5mL20 秒間の冷水刺激とした。眼球運動の記録はビデオ眼振図 (モリタ製作所、京都)を用い、専用ソフトウェアで最大緩徐相速度より CP%を算出し、25%を超えるものを半規管麻痺 (CP) ありと判断した。

各疾患群において vHIT の結果と温度眼振検査の結果を比較した。また vHIT の GA%と温度眼振検査の CP%を比較した。

[結果]

求心神経障害群においては、8 例中 7 例で、患側 VOR ゲインの低下を認め、全例 CUS を認めた (図 1)。一方、内リンパ水腫群においては、CP を認めた 7 例中 vHIT で異常を認めたものは 1 例のみであったが、CP を認めなかった 6 例全例で vHIT は正常であり、両検査の結果に差を認めた ($p=0.0047$ 、Fisher の直接確立検定) (図 2)。

vHIT の GA%と温度眼振検査の CP%との関係については、求心神経障害群においては両者には一定の相関を認めたが、内リンパ水腫群においては相関を認めなかった (図 3a, b)。

[考察]

求心神経障害群においては、vHIT の結果は温度眼振検査の結果と強い相関がみられた。一方、内リンパ水腫群において両者の結果には乖離がみられた。これまでにもメニエール病患者において、HIT の異常出現率 (18-34%) は温度眼振検査のそれ (48-60%) と比較して低値を示し、両者の結果に乖離が生じることは指摘されており、本研究もそれを再確認することとなった[6, 7]。乖離が生じる理由として、Park らは次のように推察している。まず温度眼振検査はおよそ 0.003Hz の刺激周波数に相当するとされているのに対し vHIT では 2Hz に相当するとされ、両者の刺激自体が異なっている。そして、半規管の低周波の運動刺激は前庭神経の regular neuron の信号に反映するのに対し、高周波の運動は irregular neuron の信号に反映する[8]。regular neuron は II 型細胞に分布し、irregular neuron は I 型細胞に分布するものが多いとされ、メニエール病では II 型細胞が主に障害されるのに対し、前庭神経炎では I 型細胞と II 型細胞の両方に由来する線維が障害を受けるの[9]。これらのことより、前庭神経炎では regular neuron と irregular neuron の反応がともに障害を受け温度眼振検査と vHIT の両方に異常が生じるが、II 型細胞が障害を受けるメニエール病では regular neuron の反応は低下するが irregular neuron の反応は維持され、低周波刺激である温度眼振検査で異常をきたすが高周波刺激である vHIT では異常を生じないのではないかと述べている。

これまで標準的な半規管機能検査であった温度眼振検査は、より簡便な vHIT に移行する可能性を秘めている。少なくとも前庭求心路の障害例においては、vHIT の結果と温度眼振検査との結果は相関する。しかし、疾患によっては両者に乖離が見られるので、単純に置き換えられるものではないと考える。それぞれの検査の特徴を踏まえ、その結果が何を示しているのかを理解して結果を解釈す

べきと考えた。当面は両者を併用し、結果の乖離例や一致例など知見を蓄積し、各々の検査意義を明らかにしてゆくことが肝要であると考ええる。

[参考文献]

1. Halmagyi GM, Curthoys IS. A clinical sign of canal paresis. *Arch Neurol*. 1988; 45: 737-9.
2. Cremer PD, Halmagyi GM, Aw ST, Curthoys IS, McGarvie LA, Todd MJ, Black RA, Hannigan IP. Semicircular canal plane head impulses detect absent function of individual semicircular canals. *Brain*. 1998; 121(Pt 4): 699-716.
3. MacDougall HG, Weber KP, McGarvie LA, Halmagyi GM, Curthoys IS. The video head impulse test: diagnostic accuracy in peripheral vestibulopathy. *Neurology*. 2009; 73: 1134-41.
4. 新藤 晋、杉崎一樹、伊藤彰紀、他. 新しい半規管機能検査—video Head Impulse Test—. *Equilibrium Res* 2014; 73: 22-31.
5. Schmid-Priscoveanu A, Böhmer A, Obzina H, Straumann D. Caloric and search-coil head-impulse testing in patients after vestibular neuritis. *J Assoc Res Otolaryngol*. 2001; 2: 72-8.
6. Perez N, Rama-Lopez J. Head-impulse and caloric tests in patients with dizziness. *Otol Neurotol*. 2003; 24: 913-7.
7. Park HJ, Migliaccio AA, Della Santina CC, Minor LB, Carey JP. Search-coil head-thrust and caloric tests in Ménière's disease. *Acta Otolaryngol*. 2005; 125: 852-7.
8. Hullar TE, Della Santina CC, Hirvonen T, Lasker DM, Carey JP, Minor LB. Responses of irregularly discharging chinchilla semicircular canal vestibular-nerve afferents during high-frequency head rotations. *J Neurophysiol*. 2005; 93: 2777-86.
9. Tsuji K, Velázquez-Villaseñor L, Rauch SD, Glynn RJ, Wall C 3rd, Merchant SN. Temporal bone studies of the human peripheral vestibular system. Meniere's disease. *Ann Otol Rhinol Laryngol Suppl*. 2000; 181: 26-31.

図表の説明

図 1

65歳、男性、左前庭神経炎の結果を示す。温度眼振検査の最大緩徐相速度は、右耳刺激では 11.8 deg/sec であるが、左耳刺激では自発眼振が持続しており反応はほとんど見られない (CP%=100%)。vHIT では右向き回転時の VOR ゲインは 1.19 と正常であるが、左向き回転時では 0.62 と著しく低下している。また、左回転時に catch-up saccade を認め (矢印)、典型的な左外側半規管機能低下の所見を示す。

図2

72 歳、男性、右メニエール病の結果を示す。温度眼振検査の最大緩徐相速度は右耳刺激時には 2.54 deg/sec、左耳刺激時には 12.84 deg/sec であり、右 CP ありと判定された (CP%=67%)。一方 vHIT では、右向き回転時と左向き回転時の VOR ゲインはそれぞれ 1.02 と 0.97 であり、ともに正常範囲であった。

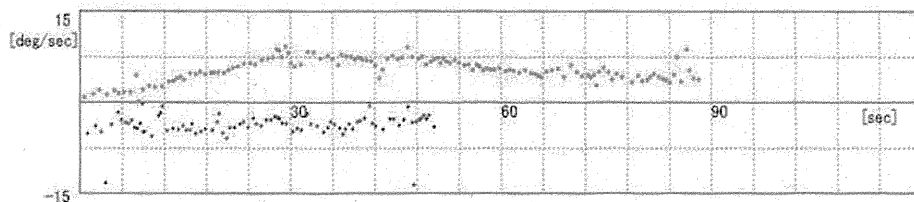
図3

温度眼振検査における CP%と vHIT における GA%の関連を示す。

- a. 求心神経障害群においては、両者に一定の相関を認める。
- b. 内リンパ水腫群においては、CP%が高度であっても GA%は必ずしも高度とならず、両者には相関を認めない。

図1

温度眼振検査



vHIT

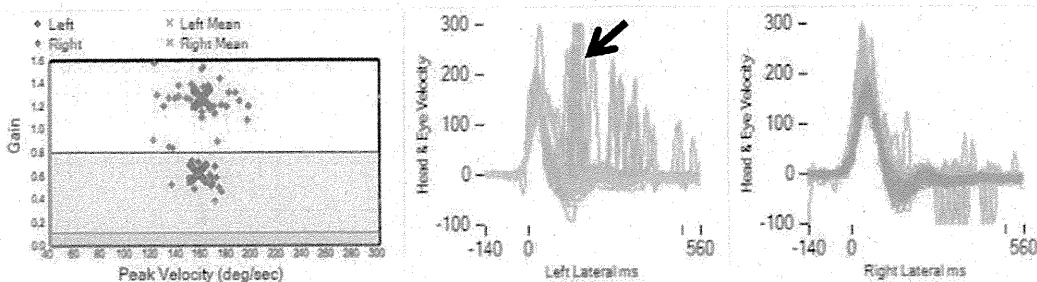
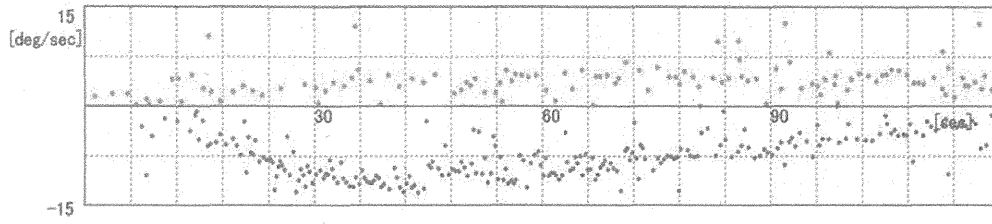


図2

温度眼振検査



vHIT

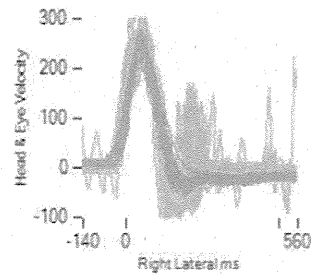
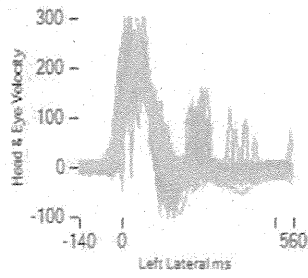
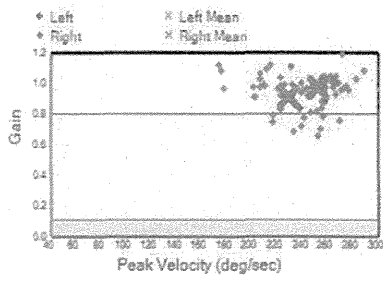


図3a

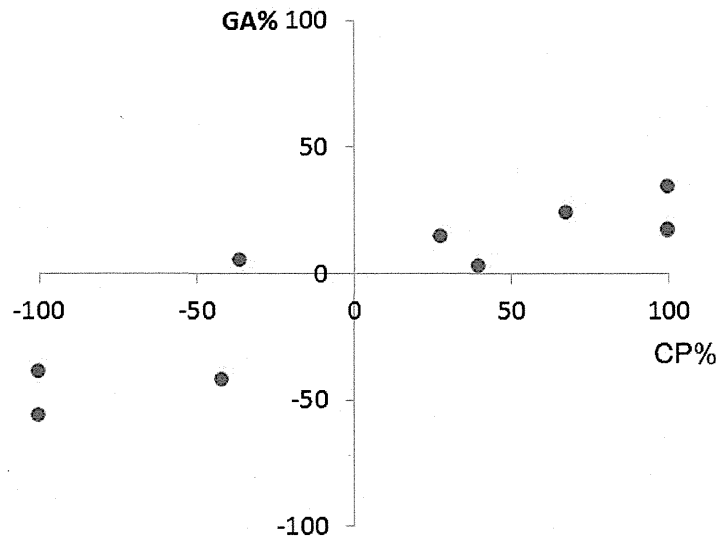
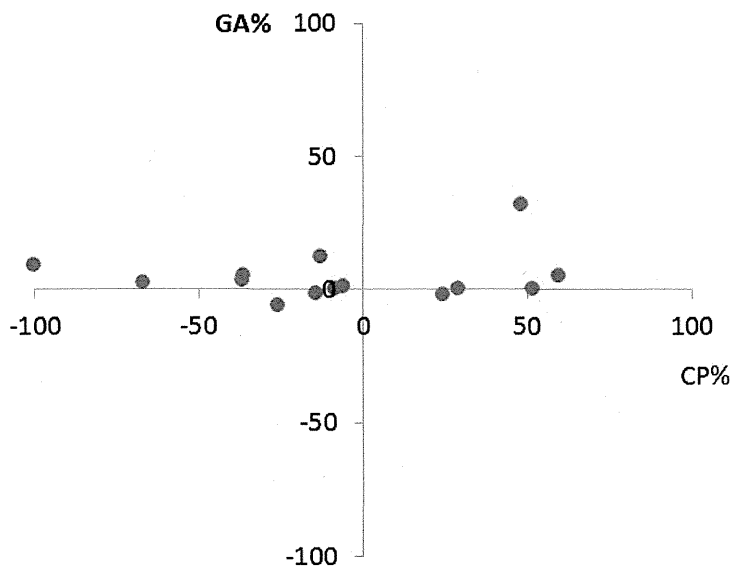


図3b



22. cVEMP および vHIT で確認した下前庭神経炎

白石 功、瀬尾 徹、小林孝光、北野睦三、齋藤和也、土井勝美
近畿大学医学部耳鼻咽喉科

[はじめに]

近年平衡機能検査の進歩は目覚ましい。その一つとして前庭誘発筋電図 (vestibular evoked myogenic potential: VEMP) によってこれまで困難であった耳石器の機能が評価できるようになったことがあげられる[1]。もうひとつは video head impulse test (vHIT) があげられ、半規管機能が簡単に評価できるのみならず前半規管および後半規管についても評価が可能という特徴をもつ[2, 3, 4]。これらの新しい検査法によっていくつかの新たな疾患概念が出現している。下前庭神経炎もそのような疾患の一つである。我々は、cVEMP および vHIT で確認しえた下前庭神経炎を経験したので報告する。

[症例]

症例は 62 歳の女性、主訴は回転性めまいである。1 か月前に突然回転性めまいが出現した。翌日には回転性めまいは軽快したが、数日間ふらつきが持続し軽快傾向にあるが、精査目的で当科を紹介受診した。受診時、鼓膜所見正常、純音聴力検査は左右差なく正常範囲内、注視眼振、自発眼振、頭位眼振、頭位変換眼振は認めなかった。温度眼振検査は左右差なく、頭部 MRI において異常を認めなかった。cVEMP 検査では左耳刺激で無反応 (図 1)、vHIT 検査で左後半規管の VOR ゲインの低下を認めた (図 2)。これらの所見より下前庭神経炎と診断した。

[考察]

下前庭神経炎は、2002 年に Halmagyi らによって報告され、急性の回転性めまいで発症し、温度眼振検査は正常であるが、VEMP 検査および後半規管の vHIT のみ異常を示す一連の疾患である[5]。このような疾患の責任病巣は、次のような理由で下前庭神経であると考えられている。すなわち、温度眼振検査は外側半規管の刺激検査であり、その求心路は上前庭神経であり、一方 cVEMP の受容器である球形囊の求心路および後半規管膨大部よりの求心路は下前庭神経である。よって、前述の疾患の責任病巣は下前庭神経であると考えられる。急性期には回旋性の自発眼振を示し、その後徐々に軽快してゆくめまいを主訴とするので、下前庭神経の急性障害を意味する下前庭神経炎という病名は妥当といえよう。このような症例は、臨床的には前庭神経炎に類似するものの温度眼振検査で正常であれば、cVEMP や vHIT を施行しないかぎり病巣の診断は不可能である[6]。これまで単なる原因不明の急性発症のめまいと診断されてきた可能性がある。Kim によるとこのような症例は 703 例中 9 例にみられたといい、決してまれな症候ではないといえる[7]。今後、cVEMP 検査および vHIT 検査

の普及によって下前庭神経炎と診断される機会が増えてくるものと考えられる。

[参考文献]

1. Colebatch JG, Halmagyi GM. Vestibular evoked potentials in human neck muscles before and after unilateral vestibular deafferentation. *Neurology* 42: 1635-1636, 1992.
2. Halmagyi GM, Curthoys IS. A clinical sign of canal paresis. *Arch Neurol.* 45: 737-9, 1988.
3. Cremer PD, Halmagyi GM, Aw ST, Curthoys IS, McGarvie LA, Todd MJ, Black RA, Hannigan IP. Semicircular canal plane head impulses detect absent function of individual semicircular canals. *Brain.*121(Pt 4): 699-716, 1998.
4. 新藤 晋、杉崎一樹、伊藤彰紀、他. 新しい半規管機能検査—video Head Impulse Test—. *Equilibrium Res* 73: 22-31, 2014.
5. Halmagyi GM, AW ST, Karberg M, et al: Inferior vestibular neuritis. *Ann N Y Acad Sci.* 956:306-313, 2002.
6. 瀬尾 徹. 前庭障害を疑うが温度眼振検査で正常だった。前庭機能障害はないのか？ *JOHNS* 30: 1159-61, 2014.
7. Kim JS, Kim HJ: Inferior vestibular neuritis. *J Neurol* 259: 1553-1560, 2012.

図の説明

図1 :cVEMP の結果

左 cVEMP は無反応であり、左球形囊 - 下前庭神経の障害が推定される。

図2 : vHIT の結果

左後半規管の VOR ゲインの低下を認める (矢印)、左後半規管 - 下前庭神経の障害が推定される。

图1

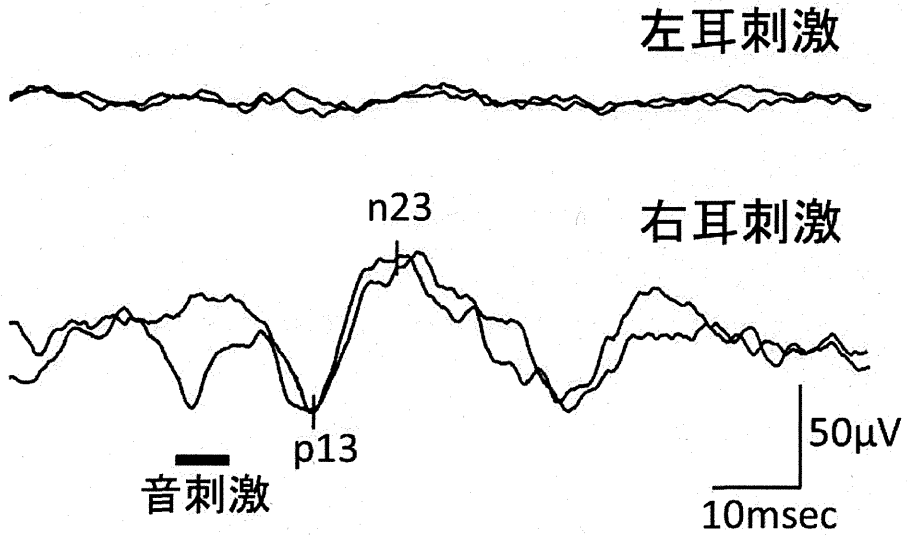
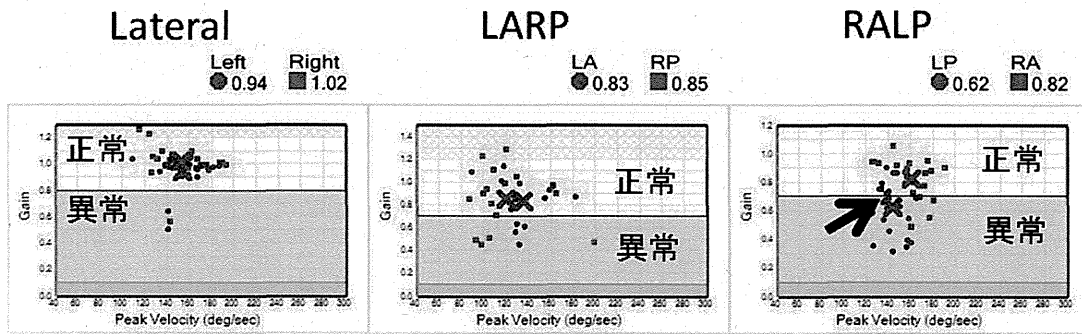


图2



23. メニエール病のガイドライン改訂のための治療法のevidenceのupdate

下郡博明, 橋本 誠, 藤井博則, 広瀬敬信, 菅原一真, 山下裕司 (山口大)

[はじめに]

2011年にメニエール病診療ガイドラインが「厚生労働省難治性疾患克服事業、前庭機能異常に関する調査研究班(2008~2010年度)」によって作成された¹⁾。このガイドラインは、その時点での最高レベルの研究成果を渉猟し、これらを十分に吟味して推奨される診療に関する情報を提供することを基本に作成されたものである。本研究は、メニエール病の治療に関して、ガイドライン作成以降の国内外の論文を調査することでガイドライン改訂のエビデンスを得ることが目的である。

[対象と方法]

2011年版ガイドラインでは2010年までの主な論文を調査しているので、メニエール病の治療に関する2011年以降の論文を対象として調査をおこなった。和文論文は医中誌を用いて「メニエール病・治療」をキーワードとして検索、英語論文はPubMedを用いて「Meniere's disease」をキーワードとして検索を行った。検索結果をさらに評価として用いることが可能なものかどうかをブラッシュアップして参考論文として抽出した。

[結果]

和文論文では13編、英語論文では47編、合計60編を参考論文として抽出できた。2011年版ガイドラインの分類に沿って治療内容分類を行った結果を表1に示した。英語論文のその他12編の内訳は、11編がステロイド鼓室内投与に関するもので、そのうち5編はステロイド鼓室内注入、2編はゲンタマイシンとステロイドの比較などであった。全体でエビデンスレベルが2b以上のものは英語論文の12編であり、表中の()内に論文数を示した。以下に簡潔に述べる²⁻¹³⁾。

1 生活指導・心理的アプローチ

・ランダム化比較二重盲検クロスオーバー試験で特殊穀物食摂取のめまいに対する有効性を報告。

2 薬物療法

・ランダム化臨床試験でピクノジェノール(抗酸化剤)のめまい、難聴、耳鳴り、耳閉感、歩行時ふらつき、日常生活に対する有効性を報告。

3 中耳加圧治療

・メタアナリシスでメニエットのめまい、難聴に対する有効性を報告。

・ランダム化二重盲検臨床試験でメニエットのめまいに対する有効性を報告。

4 内リンパ嚢開放術

・前向きケースコントロールスタディで両側メニエール病に対して内リンパ嚢開放術+高濃度ステロ

イド投与がめまいのコントロール、聴力の温存率が良好であると報告。

- ・メタアナリシスで内リンパ嚢開放術時のシリコンシート挿入の有無を検討し、シリコンシートの留置はメリットなしと報告。

- ・前向きケースコントロールスタディで一側メニエール病の内リンパ嚢開放術が対側発症のリスクを軽減すると報告。

5 鼓室内注入

- ・GM 鼓室内注入のランダム化比較試験を行うも、経過中難聴の出現を認め試験は中断したと報告。

- ・GM 鼓室内注入のメタアナリシスで、めまいのコントロールには有効であるが大規模ランダム化比較試験が不足している点を言及。

- ・GM とステロイドの鼓室内注入のランダム化臨床試験で、GM ステロイドに比べてめまい症状を改善させ、聴力障害の程度も軽いと報告。

- ・ステロイド徐放剤の鼓室内注入の多施設ランダム化二重盲検臨床試験で、めまい、耳鳴りに対する有効性を報告。

6 平衡訓練

- ・ランダム化臨床試験でバーチャルリアリティを用いた平行訓練の有用性を報告。

[考察]

2011 年版ガイドラインに記載されていない治療法で注目すべきは抗酸化剤であるピクノジェルが挙げられる。また、観察研究のレベルではあるが抗真菌剤であるマイコスタチンの有効性も報告されている。今後はこれら新規薬剤のエビデンスが求められてくると考える。さらに注目したいのが、ステロイド鼓室内注入法に関する論文が多く見られることである。残念ながら現時点ではステロイド鼓室内注入に関するエビデンスレベルが高い報告はなされていない。長期の経過観察も必要であり、過去には聴力改善には無効であるとする報告もなされている。しかし、ゲンタマイシン鼓室内注入法とは異なり前庭機能破壊術ではないため、今後は通常の内服治療に抵抗性を示した場合は考慮して良い治療法のひとつとなる可能性がある。さらなる論文の蓄積が必要である。前庭機能破壊術ではない治療法としては、中耳加圧治療、内リンパ嚢開放術は重要な位置にある。その点を反映してこれらに関するエビデンスレベルが高い報告が増えているのがわかる。ガイドラインに示された治療フローチャートの一角を担うものとしての妥当性が確認された結果であった。一方でゲンタマイシン鼓室内注入は前庭機能破壊術であり、倫理上もランダム化臨床試験は行いにくく、依然として報告は多いものの投与方法、濃度については一定しない。ガイドラインには「内耳中毒物質鼓室内注入」として説明されているが、合わせて適応は慎重にするべきとも記載してある。これに関しても研究方法の統一、論文の積み重ねが必要である。

[結論]

メニエール病のガイドライン改訂のための治療法のevidenceのupdateを試みた。抗酸化剤などの新規薬剤の報告、ステロイド鼓室内注入法の報告がなされており、今後エビデンスを求めていく必要があると考えた。中耳加圧治療、内リンパ嚢開放術の効果に関するエビデンスレベルが高い報告が多く、これらの治療法のガイドライン記載の妥当性が確認された。

[参考文献]

1. メニエール病診療ガイドライン. 2011年版, 厚生労働省難治性疾患克服事業 前庭機能異常に関する調査研究班 (2008~2010年度) 編.
2. Antisecretory factor-inducing therapy improves patient-reported functional levels in Meniere's disease. Leong SC, Narayan S, Lesser TH. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 2013 Oct;122(10):619-24.
3. Improvement in symptoms and cochlear flow with pycnogenol in patients with Meniere's disease and tinnitus. Luzzi R, Belcaro G, Hu S, Dugall M, Hosoi M, Cacchio M, Ippolito E, Corsi M. *Minerva Med.* 2014 Jun;105(3):245-54.
4. Systematic review and meta-analysis of Meniett therapy for Meniere's disease. Ahsan SF, Standring R, Wang Y. *Laryngoscope.* 2014.
5. Effect of transtympanic low-pressure therapy in patients with unilateral Ménière's disease unresponsive to betahistine: a randomised, placebo-controlled, double-blinded, clinical trial. Gürkov R, Filipe Mingas LB, Rader T, Louza J, Olzowy B, Krause E. *J Laryngol Otol.* 2012 Apr;126(4):356-62.
6. Effects of Endolymphatic Sac Decompression Surgery on Vertigo and Hearing in Patients With Bilateral Ménière's Disease. Kitahara T, Horii A, Imai T, Ohta Y, Morihana T, Inohara H, Sakagami M. *Otol Neurotol.* 2014 Jun 20.
7. Endolymphatic sac surgery for Ménière's disease: a systematic review and meta-analysis. Sood AJ, Lambert PR, Nguyen SA, Meyer TA. *Otol Neurotol.* 2014 Jul;35(6):1033-45.
8. Does endolymphatic sac decompression surgery prevent bilateral development of unilateral Ménière disease? Kitahara T, Horii A, Imai T, Ohta Y, Morihana T, Inohara H, Sakagami M. *Laryngoscope.* 2014 Aug;124(8):1932-6.
9. Intratympanic gentamicin treatment for Ménière's disease: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial on dose efficacy - results of a prematurely ended study. Bremer HG, van Rooy I, Pullens B, Colijn C, Stegeman I, van der Zaag-Loonen HJ, van Benthem PP, Klis SF, Grolman W, Brintjes TD. *Trials.* 2014 Aug 18;15:328.
10. Outcomes of intratympanic gentamicin injection to treat Ménière's disease. Huon LK, Fang TY, Wang PC. *Otol Neurotol.* 2012 Jul;33(5):706-14.

11. Intratympanic treatment of intractable unilateral Meniere disease: gentamicin or dexamethasone? A randomized controlled trial. Casani AP, Piaggi P, Cerchiali N, Seccia V, Franceschini SS, Dallan I. Otolaryngol Head Neck Surg. 2012 Mar;146(3):430-7.
12. A randomized, double-blind, placebo-controlled clinical study to assess safety and clinical activity of OTO-104 given as a single intratympanic injection in patients with unilateral Ménière's disease. Lambert PR, Nguyen S, Maxwell KS, Tucci DL, Lustig LR, Fletcher M, Bear M, Lebel C. Otol Neurotol. 2012 Sep;33(7):1257-65.
13. Vestibular rehabilitation with virtual reality in Ménière's disease. Garcia AP, Ganança MM, Cusin FS, Tomaz A, Ganança FF, Caovilla HH. Braz J Otorhinolaryngol. 2013 May-Jun;79(3):366-74.

表1 治療法別論文数:()内が2b以上の論文数

	和文	英文
1 生活指導・心理的アプローチ	3	3(1)
2 薬物治療	7	8(1)
3 中耳加圧治療		4(2)
4 内リンパ嚢開放術	2	8(3)
5 ゲンタマイシン鼓室内注入		11(2)
6 前庭神経切断術	1	
7 平衡訓練		1(1)
8 その他		12(2)

24. メニエール病 1,008 名の集計分析

高橋正紘（横浜中央クリニック、めまいメニエール病センター）

【はじめに】

2006年5月にメニエール病（以下メ病）の臨床研究を目的として施設を開設し、2014年9月末までの8年5ヶ月間に新患6,693名中1,008名（15.1%）がメ病であった。2010年4月末の報告で受診2,078名中メ病は411名で¹、この4年5ヶ月間にメ病患者が年平均135名受診したことになる。同一施設、同一医師の千名を超えるメ病集計報告は本邦で例がなく、発症誘因の調査も筆者らを除くと皆無に近い^{2,3,4}。当施設では全例の詳細な調査項目をdatabaseに入力しており、定期的にupdateしてきた⁵。多数例の集計から、メ病患者の生活環境や発症誘因、罹病に伴う難聴進行の実態が明らかとなり、メ病の病因の理解ばかりでなく、進行予防や治療に不可欠な客観的資料を提供していた。

【対象と方法】

対象と集計項目. メ病確実例（蝸牛型メニエール病を除く）1,008名（男性418名、女性590名）のデータベースから、①年齢、②発症年齢、③職業、④合併症、⑤発症誘因、⑥罹病期間別の初診時聴力と患側を集計分析した。発症誘因は詳細な問診から特定し、罹病期間は一旦症状が消失しても初発時点から求めた。聴力の分類は既に報告した基準に従い^{4,6}、原則として正常（全音域 $\leq 20\text{dB}$ ）、低音障害（低中音部 $\geq 30\text{dB}$ ）、高音障害（高音部 $\geq 40\text{dB}$ ）、全音域障害（全音域 $\geq 40\text{dB}$ ）とし、両側障害は重症側を評価した。

【結果】

1. 調査項目の集計

女性590名、男性418名（女/男=1.41）で、男女の平均年齢はそれぞれ49.6歳（15~84歳）、51.8歳（13~90歳）、平均発症年齢は42.5歳（5~78歳）、44.6歳（9~80歳）であった（図1A, B）。罹病期間を対数表示した時の受診数は4~8年が最多の186名で、罹病>1年が全体の75.3%を占めた（図1B）。職業記載のある994名中、最多はパートを含めた主婦（連日出勤の兼業主婦を除く）21.9%、次いで事務職17.1%、無職15.3%、現場作業10.7%、販売・接客業5.5%、教師・保育士4.6%、営業職4.5%と続き、以上で全体の78.6%を占めた（図2A）。

合併症が全体の57.0%（男性54.8%、女性58.6%）にあり、不眠症28.2%、高血圧9.3%、整形外科疾患9.0%、心療内科・精神科疾患5.0%、心疾患4.4%、高脂血症・高コレステロール4.3%、糖尿病4.0%、耳鼻咽喉科疾患3.8%、消化器疾患3.7%、肥満3.1%、など（図2B）。心療内科・精神科50名のうち病名記載のある者は、うつ16名、パニック障害12名、不安神経症4名、アルコール依存症1名であった。

発症誘因（重複あり）は男女で大きく異なり、男性は多忙と職場ストレスが同数で46.7%、不明9.3%、