

研究要旨

両側前庭機能障害は、両側の前庭機能が障害されるために体動時あるいは歩行時のふらつき感が長期に残存する原因不明の難治性前庭機能障害疾患である。両側の前庭機能が高度に障害されると、持続する体動時のふらつきや歩行中の動揺視などのjumbling現象が生じ、日常生活に支障をきたす。患者数が少なく、症状が重く、あらゆる治療法に抵抗することから難病の対象疾患候補に挙げられている。

まず、両側前庭機能障害における国内外の診断基準の調査に関する研究を行った。国内では、1981年に厚生省研究班が作成した両側前庭機能高度低下の診断の手引きが用いられていた。海外では、これまでコンセンサスを得た診断基準は存在せず、Bárány学会が診断基準の試案を作成し、パブリックコメントを求めている。Bárány学会の試案では、症状を満たすことと、head impulse test (HIT)、video-HIT (vHIT)、サーチコイル法など高周波数刺激と温度刺激検査（カロリック反応）による低周波数刺激での、両側の著明な前庭動眼反射機能の低下あるいは消失を必要としていた。その他各報告における私案でも、症状と検査所見から診断するようになっていた。検査所見としては、温度刺激検査（カロリック反応）HIT、回転椅子検査などが用いられており、判定基準も報告により差異があった。診断基準に盛り込む検査所見と判定基準について、他の診断基準等を参考にした上で、本邦の状況をふまえた診断基準となるよう検討が必要と考えられた。

次に、調査結果をもとに両側前庭機能障害の診断基準を改訂した。症状として、1. 頭部の運動や体動時に非回転性めまいや動揺視が誘発される、閉眼などにより視覚が遮断されると身体のふらつきが増強する、2. めまいと関連する中枢神経症状を認めない、とした。検査所見として、1. 温度刺激検査により両側の末梢前庭機能（半規管機能）の消失または高度低下を認める、2. 両側前庭機能障害と類似のめまい症状を呈する内耳・後迷路性疾患、小脳、脳幹を中心とした中枢性疾患など、原因既知の疾患を除外できる、とした。診断は症状の2項目を満たし、検査所見の2項目を満たしたものとした。他の基準、報告を参考にした上で、本邦の状況をふまえた診断基準となるように改訂した。

A．研究目的

両側前庭機能障害は、両側の前庭機能が障害されるために体動時あるいは歩行時のふらつき感が長期に残存する原因不明の難治性前庭機能障害疾患である。両側の前庭機能が高度に障害されると、持続する体動時のふらつきや歩行中の動揺視などのjumbling現象が生じ、日常生活に支障をきたす。海外ではbilateral vestibulopathyと呼ばれる。患者数が少なく、症状が重く、あらゆる治療法に抵抗することから難病の対象疾患候補に挙げられている。

本研究では、両側前庭機能障害の診断基準を改訂する目的で、まず両側前庭機能障害における国内外の診断基準の調査に関する研究を行う。次に調査結果をもとに、両側前庭機能障害の診断基準を改訂する。

B．研究方法

両側前庭機能障害の国内外の診断基準について、文献等の調査を行った。文献調査をもとに、診断基準の改訂案を作成した。

（倫理面への配慮）

文献調査と診断基準の改訂であり、特に倫理面での問題は生じない。

C．研究結果

本邦における1981年厚生省特定疾患前庭機能異常調査研究班の両側前庭機能高度低下診断の手引きを、以下に示した。

「両側前庭機能高度低下」診断の手引き

1. 温度刺激検査または回転刺激検査によって、両側半規管機能の消失ないしは高度の低下を認めるもの

解説

（1）両側前庭機能高度低下の症例は、上記

の他覚的所見のほかに次の自覚的症候を認めることが多い

A. 頭部の運動により、めまいが出現したり対象物がぼやけて見えたりする

B. 閉眼などにより視線の固定ができなくなると、身体のふらつきが増強する

(2) 温度刺激では氷水の外耳道注入(10ml以上)によっても、また回転性刺激では20秒10回転の等速回転の停止によっても眼振反応を認めない場合を「反応消失」、眼振反応の微弱な場合を「高度低下」とする

(3) 推定される原因があればそれを付記する事。原因不明の例は両側性前庭神経炎にも所属する事が考えられる

(4) 中枢神経障害の合併の問題については、今後検討する

海外において、2006年にBárány学会がめまいの国際診断基準(International Classification of Vestibular Disorders、ICVD)の作成を開始し、両側前庭機能障害(bilateral vestibulopathy)については現在パブリックコメントを求めている。その診断基準は以下ようになっていた。

「bilateral vestibulopathy」の診断基準

- A. 以下の症状のうち、少なくとも3つを伴う慢性の前庭障害
1. 姿勢の不均衡
 2. 歩行の不安定
 3. 歩行時または頭部/体を急に動かしたときの、動きによって誘発される blurred vision または動揺視
 4. 暗所かつ/または平坦ではない地面で、姿勢の不均衡あるいは歩行の不安定が増悪する
- B. 静止状態での座位あるいは臥位で症状がない
- C. 以下のように、VOR (vestibulo ocular reflex、前庭眼反射)機能が両側性に減弱あるいは消失
- video-HIT (head impulse test) あるいはサーチコイル法による測定で、水平半規管刺激におけるVOR gainが両側0.6未満に病的低下、かつ/または
 - カロリック反応の減弱(冷温刺激による両側の最大緩徐相速度の合計が6度/秒未満
 - 回転椅子(0.1Hz、最大速度50度/秒)

での振子様回転刺激において、水平VOR gainが0.1未満に減弱

D. よりよく説明ができる他の疾患を認めない

「probable bilateral vestibulopathy」の診断基準

- A. 以下の症状のうち、少なくとも2つを伴う慢性の前庭障害
1. 姿勢の不均衡
 2. 歩行の不安定
 3. 歩行時または頭部/体を急に動かしたときの、動きによって誘発される blurred vision または動揺視
 4. 暗所かつ/または平坦ではない地面で、姿勢の不均衡あるいは歩行の不安定が増悪する
- B. 静止状態での座位あるいは臥位で症状がない
- C. ベッドサイドHITで、両側の水平VOR機能が病的
- D. よりよく説明ができる他の疾患を認めない

その他、各報告において、両側前庭機能障害について独自のクライテリアが提案されていた。

SimmonsやChambersらは、カロリック反応の消失とした。

Myersはカロリック反応の減弱(24度/秒未満)とした。

Telianらはカロリック反応の消失あるいは減弱(緩徐相速度が5度/秒未満)かつ低周波刺激による回転椅子検査で利得の減弱とした。

Furmanらはカロリック反応の消失あるいは減弱(緩徐相速度が10度/秒未満)かつ低周波刺激による回転椅子検査で利得の減弱(0.1)とした。

ZinglerらはHITに加え、カロリック反応の消失あるいは減弱(緩徐相速度が5度/秒未満)で以下のように分類した。完全型を病的HITかつカロリック反応の消失とした。不全型を1. 両側性の病的HITかつカロリック反応の減弱(緩徐相速度が5度/秒未満)、2. 両側性の病的HITかつカロリック反応が一側あるいは両側で5度/秒未満、3. 正常HITかつカロリック反応の消失あるいは減弱(緩徐相速度が毎秒5度未満)とした。

Kimらは臨床所見と検査所見から独自の試案を以下のように提案した。1.ふらつきあるいは動揺視、2.dynamic visual acuity(DVA)あるいはHIT、3.カロリックテスト(20度/秒未満のカロリック反応の減弱)あるいは回転椅子検査(低周波数刺激で0.2未満の利得の低下)。「definite」:1+2+3 かつかつ他の原因を除外できる。「probable」:他の原因が除外され、1+2あるいは3のいずれか。

新藤らは温度刺激検査とvHITの比較検討から両側前庭機能低下症の診断基準の試案を提案した。

次に、調査結果をもとに両側前庭機能障害の診断基準を以下のように改訂した。

両側前庭機能障害(bilateral vestibulopathy) 診断基準

A. 症状

1. 頭部の運動や体動時に非回転性めまいや動揺視が誘発される。閉眼などにより視覚が遮断されると身体のふらつきが増強する。

2. めまいと関連する中枢神経症状を認めない。

B. 検査所見

1. 温度刺激検査により両側の末梢前庭機能(半規管機能)の消失または高度低下を認める。

[注]10ml以上の氷水の外耳道注入でも温度眼振を認めない場合を「消失」、温度眼振が微弱な場合を「高度低下」。

2. 両側前庭機能障害と類似のめまい症状を呈する内耳・後迷路性疾患、小脳、脳幹を中心とした中枢性疾患など、原因既知の疾患を除外できる。

診断

両側前庭機能障害:A.症状の2項目を満たし、B.検査所見の2項目を満たしたもの。

D. 考察

これまで本邦では、1981年に厚生省研究班が作成した両側前庭機能高度低下の診断の手引きが用いられてきたが、診断基準として明確に策定する必要があった。

両側前庭機能障害における国内外の診断基準の文献調査をしたところ、海外でもこれまでコンセンサスを得た診断基準は存在せず、各報告で独自に提案したクライテリアが用いられていた。各報告における診断基準では、症状と検査所見から診断するようになってい

た。検査所見としては、温度刺激検査(カロリック反応)、HIT、回転椅子検査などが用いられており、判定基準も報告により差異があった。Bárány学会の試案でもvHITの所見が含まれているが、本邦では「医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律」(薬機法)の承認・認証を得たvHIT機器が乏しい。他の基準、報告を参考にした上で、本邦の状況をふまえた診断基準となるよう検討が必要と思われる、検査所見として温度刺激検査所見を用いた改訂案を作成した。

E. 結論

両側前庭機能障害における国内外の診断基準の調査に関する調査結果をもとに、本邦の状況をふまえた診断基準の改訂案を作成した。症状として、1.頭部の運動や体動時に非回転性めまいや動揺視が誘発される、閉眼などにより視覚が遮断されると身体のふらつきが増強する、2.めまいと関連する中枢神経症状を認めない、とした。検査所見として、1.温度刺激検査により両側の末梢前庭機能(半規管機能)の消失または高度低下を認める、2.両側前庭機能障害と類似のめまい症状を呈する内耳・後迷路性疾患、小脳、脳幹を中心とした中枢性疾患など、原因既知の疾患を除外できる、とした。診断は症状の2項目を満たし、検査所見の2項目を満たしたものとした。

F. 研究発表

1. 論文発表

・Takemoto Y, Hirose Y, Sugahara K, Hashimoto M, Hara H & Yamashita H: Protective effect of an astaxanthin nanoemulsion against neomycin-induced hair-cell damage in zebrafish. *Auris Nasus Larynx.*, 45: 20-25, 2018

・Nagato S, Sugahara K, Hirose Y, Takemoto Y, Hashimoto M, Fujii H & Hiroshi Yamashita: Oral administration of geranylgeranylacetone to protect vestibular hair cells. *Auris Nasus Larynx.*, 2017

・Morita S, Fujiwara K, Fukuda A, Fukuda S, Nishio S, Kitoh R, Hato N, Ikezono T, Ishikawa K, Kaga K, Matsbara A, Matsunaga T, Murata T, Naito Y, Nishizaki K, Ogawa K, Sano S, Sato H, Sone M, Suzuki M, Takahashi H, Tono T, Yamashita H, et al: The clinical features and prognosis of

mumps-associated hearing loss: a retrospective, multi-institutional investigation in Japan. *Acta Oto-Laryngologica.*, 137 : 44-47, 2017

- ・Okada M, Hato H, Nishio S, Kitoh R, Ogawa K, Kanzaki S, Sone M, Fukuda S, Hara A, Ikezono T, Ishikawa K, Iwasaki S, Kaga K, Kakehata S, Matsubara A, Matsunaga T, Murata T, Naito Y, Nakagawa T, Nishizaki K, Noguchi Y, Sano H, Yamashita H, et al: The effect of initial treatment on hearing prognosis in idiopathic sudden sensorineural hearing loss: a nationwide survey in Japan. *Acta Oto-Laryngologica.*, 137 : 30-33, 2017
- ・Kitoh R, Nishio S, Ogawa K, Kanzaki S, Hato N, Sone M, Fukuda S, Hara A, Ikezono T, Ishikawa K, Kaga K, Kakehata S, Matsubara A, Matsunaga T, Nishizaki K, Noguchi Y, Sano H, Suzuki M, Shojaku H, Takahashi H, Takeda H, Tono T, Yamashita H, et al: Nationwide epidemiological survey of idiopathic sudden sensorineural hearing loss in Japan. *Acta Oto-Laryngologica.*, 137 : 8-16, 2017
- ・Sato H, Kawashima S, Nishio S, Kitoh R, Fukuda S, Hara A, Hato N, Ikezono T, Ishikawa K, Iwasaki S, Kaga K, Matsubara A, Matsunaga T, Murata T, Naito Y, Nakagawa T, Nishizaki K, Noguchi Y, Ogawa K, Sano H, Sone M, Shojaku H, Yamashita H, et al: Epidemiological survey of acute low-tone sensorineural hearing loss. *Acta Oto-Laryngologica.*, 137 : 34-37, 2017
- ・Yoshida T, Sone M, Kitoh R, Nishio S, Ogawa K, Kanzaki S, Hato N, Fukuda S, Hara A, Ikezono T, Ishikawa K, Iwasaki S, Kaga K, Kitahara S, Matsubara A, Murata T, Naito Y, Nakagawa T, Nishizaki K, Noguchi Y, Sano H, Sato H, Yamashita H, et al: Idiopathic sudden sensorineural hearing loss and acute low-tone sensorineural hearing loss: a comparison of the results of a nationwide epidemiological survey in Japan. *Acta Oto-Laryngologica.*, 137 : 38-43, 2017
- ・Unesawa M, Kobashi G, Kitoh R, Nishio S, Ogawa K, Hato N, Sone M, Fukuda S, Hara A, Ikezono T, Ishikawa K, Iwasaki S, Kaga K, Kitahara S, Matsubara A, Matsunaga T, Murata T, Naito Y, Nakagawa T, Nishizaki K, Noguchi Y, Sano H, Yamashita H, et al: Relationships among drinking and smoking habits, history of diseases, body mass index and idiopathic sudden sensorineural hearing loss in Japanese patients. *Acta Oto-Laryngologica.*, 137 : 17-23, 2017

・Wada T, Sano H, Nishio S, Kitoh R, Ikezono T, Iwasaki S, Kaga K, Matsubara A, Matsunaga T, Murata T, Naito Y, Suzuki M, Takahashi H, Tono T, Yamashita H, Hara A, Usami S: Differences between acoustic trauma and other types of acute noise-induced hearing loss in terms of treatment and hearing prognosis. *Acta Oto-Laryngologica.*, 137 : 48-52, 2017

- ・竹本洋介, 広瀬敬信, 菅原一真, 橋本 誠, 山下裕司: ゼブラフィッシュ側線器有毛細胞死におけるKinaseの役割~Kinase inhibitorを用いた試み~. *耳鼻咽喉科ニューロサイエンス.*, 31 : 31-32, 2017
- ・菅原一真, 山下裕司: 生活習慣と耳鼻咽喉科疾患 血糖異常. *JOHNS.*, 33 : 963-966, 2017
- ・橋本 誠, 山下裕司. 特集 もう迷わない耳鼻咽喉科疾患に対する向精神薬の使い方 II. 向精神薬の使い方 3. 前庭神経炎に対する向精神薬の適応と使い方. *ENTONI.*, 210 : 69-71, 2017
- ・菅原一真, 山下裕司: 抗加齢医学の観点から見た老人性難聴. *ENTONI.*, 211 : 44-48, 2017
- ・菅原一真, 山下裕司: 機能性表示食品DATA BOOK【第3版】. 機能性表示食品DATA BOOK【第3版】, 2017

2. 学会発表

- ・菅原一真, 樽本俊介, 沖中洋介, 橋本 誠, 山下裕司: 抗 IL-1s 抗体製剤の投与で聴力改善が見られたクリオピリン周期性症候群の小児例. 第35回日本耳鼻咽喉科免疫アレルギー学会, 2017年4月, 旭川. ポスター
- ・山下裕司: めまい・難聴に関する最近の話題 内耳とアンチエイジング . 第84回奈良県耳鼻咽喉科講習会, 2017年4月, 橿原. 口演
- ・山下裕司: 内耳とアンチエイジング. 第1回KOGA ENTカンファレンス, 2017年4月, 久留米. 口演
- ・菅原一真, 竹本洋介, 広瀬敬信, 橋本 誠, 山下裕司: メタボリック症候群モデルマウスにおける糖化最終産物と難聴の関係. 第118回日本耳鼻咽喉科学会通常総会・学術講演会, 2017年5月, 広島. 口演
- ・広瀬敬信, 菅原一真, 竹本洋介, 山下裕司: 超音波によるzebrafish 側線器有毛細胞障害

モデル作成の試み.第118回 日本耳鼻咽喉科学会通常総会・学術講演会,2017年5月,広島.口演

・竹本洋介,広瀬敬信,菅原一真,橋本 誠,山下裕司:有毛細胞死におけるKinase の役割ゼブラフィッシュによるスクリーニング(第二報) .第118回日本耳鼻咽喉科学会通常総会・学術講演会,2017年5月,広島.口演

・橋本 誠,池田卓生,沖中洋介,藤井博則,小林由貴,菅原一真,広瀬敬信,竹本洋介,山下裕司:リアルタイム三次元解析可能なVideo oculography 製品と次世代赤外線フレンツェルの開発.第118回日本耳鼻咽喉科学会通常総会・学術講演会,2017年5月,広島.口演

・広瀬敬信,菅原一真,山下裕司:側線器有毛細胞障害モデルを用いた内耳保護薬物同定の試み.第17回日本抗加齢医学会総会,2017年6月,東京.口演

・菅原一真,津田潤子,堀 健志,広瀬敬信,原 浩貴,山下裕司:メタボリック症候群モデル動物におけるAGE産生と難聴について.第17回日本抗加齢医学会総会,2017年6月,東京.口演

・橋本 誠,池田卓生,沖中洋介,藤井博則,小林由貴,菅原一真,山下裕司:リアルタイム三次元解析可能なVideo-oculography製品yVOGの開発.第33回耳鼻咽喉科情報処理研究会,2017年6月,東京.口演

・小林由貴,菅原一真,橋本 誠,橋本智子,沖中洋介,山本陽平,藤井博則,山下裕司:CTP陽性となった外リンパ瘻症例に検討.第43回日本耳鼻咽喉科学会中国四国地方部会連合学会,2017年6月,高松.口演

・菅原一真,山下裕司:当科で行った経外耳道的内視鏡下耳科手術症例.第297回日本耳鼻咽喉科学会山口県地方部会例会・学術講演会,2017年7月,山口.口演

・菅原一真,津田潤子,橋本 誠,山下裕司:メタボリック症候群モデルマウスの内耳における終末糖化産物の生成について.第62回日本聴覚医学会総会・学術講演会,2017年10月,福岡.口演

・中津愛子,橋本 誠,菅原一真,大田 勇,下郡博明,池田卓生,山下裕司:発達障害を有する難聴児の療育と支援に関わる問題点の検討.第62回日本聴覚医学会総会・学術講演会,2017年10月,福岡.口演

・大田 勇,菅原一真,橋本 誠,中津愛子,山下裕司:当院における聴性定常反応と各聴力検査(乳幼児聴力検査、純音聴力検査、聴性脳幹反応)との比較検討.第62回日本聴覚医学会総会・学術講演会,2017年10月,福岡.口演

・菅原一真,山下裕司:ゼブラフィッシュの内耳疾患の創薬への応用.第27回日本耳科学会総会・学術講演会,2017年11月,横浜.口演

・菅原一真,津田潤子,広瀬敬信,山下裕司:メタボリック症候群モデルマウス内耳における終末糖化産物の生成.第27回日本耳科学会総会・学術講演会,2017年11月,横浜.口演

・広瀬敬信,菅原一真,竹本洋介,山下裕司:zebrafish 側線器有毛細胞音波障害モデルのメカニズム.第27回日本耳科学会総会・学術講演会,2017年11月,横浜.ポスター

・樽本俊介,浅岡洋一,菅原一真,広瀬敬信,竹本洋介,清木 誠,山下裕司:ゼブラフィッシュ側線器におけるLOXHD1の発現について.第27回日本耳科学会総会・学術講演会,2017年11月,横浜.ポスター

・山本陽平,菅原一真,山下裕司:マウス音響障害モデルのAdalimumab投与による内耳保護効果の検討.第27回日本耳科学会総会・学術講演会,2017年11月,横浜.ポスター

・橋本 誠,池田卓生,沖中洋介,藤井博則,小林由貴,菅原一真,広瀬敬信,竹本洋介,山下裕司:高画質・高速度カメラを搭載した赤外線フレンツェルと Video oculography 製品の開発.第76回日本めまい平衡医学会総会・学術講演会,2017年11月,軽井沢.口演

・沖中洋介,藤井博則,橋本 誠,山下裕司:当科での平衡機能検査が診断の契機となったSCA6の2症例.第76回日本めまい平衡医学会総会・学術講演会,2017年11月,軽井沢.ポスター

・藤井博則,橋本 誠,新村和也,菅原一真,山下裕司:外部モニターを用いた追跡眼球検査における評価項目の検討.第76回日本めまい平衡医学会総会・学術講演会,2017年11月,軽井沢.ポスター

・広瀬敬信,菅原一真,竹本洋介,樽本俊介,橋本 誠,山下裕司:超音波発生装置によるzebrafish 側線器有毛細胞障害モデル作成の試み,第6回耳鼻咽喉科フロンティアカンファレンス,2017年12月,軽井沢.口演

・樽本俊介,浅岡洋一,菅原一真,広瀬敬信,竹本洋介,橋本 誠,清木 誠,山下裕司:ゼブラフィッシュ側線器におけるLOXHD1の発

現について.第6回耳鼻咽喉科フロンティアカンファレンス,2017年12月,軽井沢.口演

・松浦貴文,津田潤子,橋本 誠,橋本智子,菅原一真,山下裕司:後迷路性難聴を初発症状とした多発性硬化症の1例.第43回日本耳鼻咽喉科学会,中国地方部会連合講演会,2017年12月,岡山.口演

・小林由貴,菅原一真,山本陽平,狩野有加莉,橋本 誠,山下裕司:CTP検査を施行した外リンパ瘻の症例,第43回日本耳鼻咽喉科学会中国地方部会連合講演会,2017年12月,岡山.口演

・Shunsuke Tarumoto, Kazuma Sugahara, Yoshinobu Hirose, Yosuke Takemoto, Hiroshi Yamashita: Expression of LOXHD1b gene in the Hair Cell Bundles of Zebrafish.41th ARO Annual MidWinter Meeting, 2018年2月, San Diego.ポスター

・Makoto Hashimoto, Takuo Ikeda, Yosuke Okinaka, Hironori Fujii, Kazuma Sugahara, Yoshinobu Hirose, Hiroshi Yamashita: Development of video-oculography using infrared Frenzel with high quality image camera.41th ARO Annual MidWinter Meeting,2018年2月, San Diego.ポスター

・Kazuma Sugahara, Yoshinobu Hirose, Makoto Hashimoto,

Yosuke Takemoto, Shunsuke Tarumoto, Hiroshi Yamashita: Expression of advanced glycation end-product in the cochlea of metabolic syndrome model mice.41th ARO Annual MidWinter Meeting, 2018年2月, San Diego.ポスター

・Yosuke Takemoto, Yoshinobu Hirose, Kazuma Sugahara, Makoto Hashimoto, Hiroshi Yamashita: A role of kinase inhibitor in hair-cell death of the zebra fish lateral line.41th ARO Annual MidWinter Meeting, 2018年2月, San Diego.ポスター

・Yoshinobu Hirose, Kazuma Sugahara, Yosuke Takemoto, Makoto Hashimoto, Hiroshi Yamashita: Hair cell cytotoxicity model of zebra fish lateral line by ultrasonic generator.41th ARO Annual MidWinter Meeting,2018年2月, San Diego.ポスター

G . 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし