

科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和元年9月4日現在

機関番号：32643

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2015～2018

課題番号：15K10764

研究課題名(和文) 聴平衡覚刺激に対する馴化を指標とした前庭性片頭痛の客観的診断法の確立

研究課題名(英文) Establishment of diagnostic methods for vestibular migraine from an viewpoint of habituation to repetitive auditory and accelerative stimuli

研究代表者

室伏 利久 (MUROFUSHI, TOSHIHISA)

帝京大学・医学部・教授

研究者番号：30242176

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,600,000円

研究成果の概要(和文)：馴化を指標とする前庭性片頭痛とメニエール病の鑑別に関して、聴覚刺激による中間潜時反応(auditory middle latency response)を用いる方法が最適であることが明らかとなった。具体的には600回以上のクリック音刺激の提示で、メニエール病症例では明確な馴化(habituation)の現象が観察されたが、前庭性片頭痛の症例では、むしろ増強(augmentation)が認められた。前庭誘発筋電位検査に関しては、提示できる刺激回数制限から、また、ビデオヘッドインパルステストに関しては、再現性の問題から、臨床検査として実用化するには検査法の再検討が必要と考えられた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

前庭性片頭痛は近年認知されるようになってきた反復性めまいをきたす疾患である。一方のメニエール病は古くから知られている反復性めまい疾患である。この両疾患の鑑別は各々の典型例では容易であるが、鑑別診断に苦慮する症例も少なくない。診断を困難にする要因の一つとして、両者、ことに前庭性片頭痛の診断に寄与するバイオマーカーがないことがあげられる。本研究で明らかになった、反復聴覚刺激に対する馴化の様相の違いは、両疾患の鑑別に客観的で有用な情報を提供すると考えられる。両疾患の治療に用いられる薬剤は異なっており、今回明らかになった鑑別法の確立は、適切な治療薬の選択に資するという点で公共の福祉に役立つものである。

研究成果の概要(英文)：Through this project for establishment of methods of differentiation of vestibular migraine from Meniere's disease, we found that auditory middle latency responses will be optimal because we observed clear differences of habituation modes to repetitive stimulation between the two diseases. While Meniere's disease patients showed clear decreasing of amplitudes of responses to repetitive stimuli more than 600 (habituation), vestibular migraine patients showed rather augmentation. Due to limitation of number of stimuli, vestibular evoked myogenic potentials did not show clear differences between the 2 groups. Concerning video head-impulse test, improvement of reproducibility should be required in the future study.

研究分野：耳鼻咽喉科学

キーワード：めまい 片頭痛 聴覚誘発電位 内耳 前庭系 耳石器 半規管 メニエール病

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

片頭痛は、発作性に生じる代表的な一次性頭痛であり、拍動性で一側性であることが多い。我が国における有病率は6%程度(Sakai F et al. Cephalalgia 17:15-22, 1997)とされるきわめて罹患者の多い疾患であるが、その病態には依然不明な点も少なくない。この片頭痛の一型として、ほかの片頭痛症状と同期するめまいを特徴とする前庭性片頭痛(vestibular migraine)が、国際頭痛学会により改訂された国際頭痛分類3- に、2013年にはじめて記載された(五島史行 他. Equilibrium Res 72:504, 2013)。このように比較的新しい疾患概念であり、また、耳鳴や耳閉感などの聴覚系症状を有する場合も少なくなく(室伏利久. Equilibrium Res 70:172-175, 2011)、このため、メニエール病などの既知のめまい疾患との鑑別も容易ではない。この困難の背景には、現行の前庭性片頭痛の診断基準が主観的な症候で構成されており、客観的な生理学的あるいは生化学的特徴が明らかでないことがある。メニエール病の薬物治療においては、イソソルビドなどの利尿薬が第一選択となるが、前庭性片頭痛の場合には、カルシウム拮抗薬などの片頭痛予防薬のほうが有効ではないかと考えられている。有効な治療を適切な症例にほどこすため、前庭性片頭痛と他のめまい疾患の鑑別診断における客観的手法の開発が急務である。

片頭痛の生理学的な特徴として、感覚系の馴化(habituation)の低下、視床から大脳皮質へのドライブ障害、下行性痛覚抑制系の機能異常などが知られている。これらの特徴のうち、われわれは、

の感覚系の馴化の低下に注目した。馴化とは、一種の「慣れ」の現象であり、刺激の持続にもかかわらず反応が低下する現象であるが、馴化においては、末梢の受容器レベルにおける反応低下は通常含まない。中枢神経系における馴化は、必ずしも cortical な現象のみではなく、subcortical な過程も含むと考えられている(Magis D et al. Cephalalgia 33:526-539, 2013)。片頭痛における馴化の研究は、視覚系や体性感覚系の誘発電位における研究が中心で、聴覚系における研究は少なく、平衡覚系における研究は皆無である。また、先にのべたように、前庭性片頭痛という疾患概念、その診断基準は新しいものであり、このため、前庭性片頭痛症例に限定した聴覚・平衡覚系における馴化の研究はこれまでに行われていない。

2. 研究の目的

以上に述べたような背景に基づき、前庭性片頭痛において、聴覚・平衡覚系における馴化が、ほかのめまい疾患との鑑別において有効な指標となり得るかどうかを明らかにすることが研究の目的である。

3. 研究の方法

クリック音刺激を用いて記録した聴性中間反応(auditory middle latency response, AMLR)を用いた馴化に関する研究

国際めまい平衡医学会である Barany Society の診断基準による確実例である前庭性片頭痛(VM)症例と一側性メニエール病(MD)症例を対象とし、両者の比較を行った。刺激音にはクリック音刺激(気導音)を用い、70dBnHLの音圧で両耳に提示した。解析時間は100msecとした。提示頻度は5Hzで用いた帯域フィルターは、20-1000Hzであった。記録用の表面電極は頭頂部正中と第五頸椎棘突起上に貼付した。加算回数は、各施行800回としたが、この800回の記録を200回ずつ4つのブロックにわけて反応を比較した。これは、Picton TW et al. (Electroencephalogr Clin Neurophysiol 1974)による命名法である。記録から、No、Po、Na、Paを同定し、その潜時とpeak-to-peakの振幅を測定した。第1ブロック(S1)から第4ブロック(S4)までの結果を比較し、馴化の程度を検討した。

500Hzトーンバースト音刺激を用いて記録した前庭誘発眼筋電位(ocular vestibular evoked myogenic potential, oVEMP)を用いた馴化に関する研究

国際めまい平衡医学会である Barany Society の診断基準による確実例である前庭性片頭痛(VM)症例と一側性メニエール病(MD)症例を対象とし、両者の比較を行った。刺激音には500Hzトーンバースト音刺激を用い、125dB SPLの音圧(気導音)で両耳に提示した。解析時間は100msecとした。提示頻度は5Hzで用いた帯域フィルターは、20-2000Hzであった。記録用の表面電極は下眼瞼直下とその2cm

下方に貼付した。被検者は、記録中、上方視を持続するよう指示された。加算回数は、各施行 200 回としたが、この 200 回の記録を 50 回ずつ 4 つのブロックにわけて反応を比較した。記録から、N1、P1 を同定し、その潜時と peak-to-peak の振幅を測定した。第1ブロック(S1)から第4ブロック(S4)までの結果を比較し、馴化の程度を検討した。

ビデオヘッドインパルステスト(video head-impulse test, vHIT)を用いた馴化の研究の試み

国際めまい平衡医学会である Barany Society の診断基準による確実例である前庭性片頭痛(VM)症例と一側性メニエール病(MD)症例を対象とし、両者の比較を行った。GN オトメトリクス社製 ICS Impulse vHIT を使用した。今回の研究では、yaw plane での VOR gain (眼球運動速度/頭部運動速度)を計測した。頭部回転は、測定用ゴーグルを装着し眼前に設定した視標を注視させた状態で、角速度が 100deg/sec となるよう素早い回転刺激を加え、計測した。左右に 32 回ずつ行い、32 回を 8 回ずつ 4 つのブロックに分け、各ブロックにおいて gain の平均値を算出した。

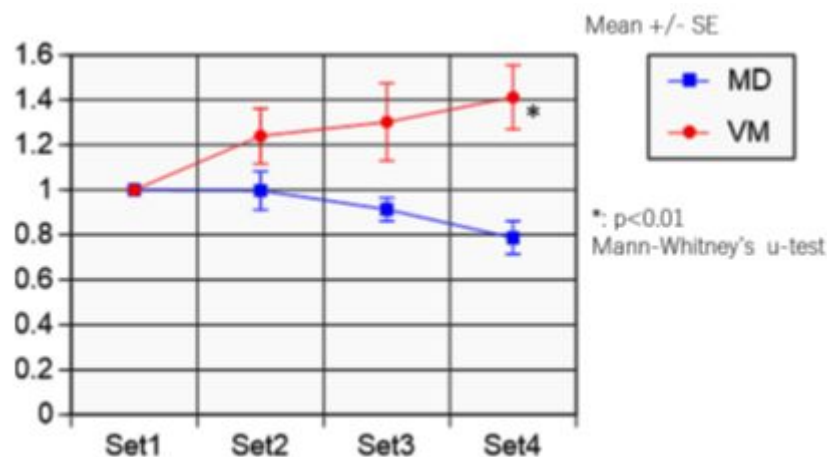
本研究は帝京大学倫理委員会の承認(平成 27 年 9 月 7 日、帝倫 15-021)を得て施行された。

4. 研究成果

クリック音刺激を用いて記録した聴性中間反応(auditory middle latency response, AMLR)を用いた馴化に関する研究

VM 群の成績を MD 群と比較検討した。潜時については、No、Po、Na、Pa 潜時を、振幅については、No-Po、Na-Pa の各振幅につき S1 に対する S2、S3、S4 における相対振幅について比較検討した。

No、Po、Na、Pa 潜時ならびに No-Po 相対振幅については、VM 群と MD 群に有意な差異は認められなかった。Na-Pa 相対振幅については、両群のあいだに有意な差異が認められた(図 1)。すなわち、MD 群では、反復刺激に伴い相対振幅が減少する馴化の現象が生じたが、VM 群ではこの傾向が無く、むしろ増大する傾向を認めた。S4 における相対振幅の平均値に関しては、両群のあいだに有意差を認められた(u-test, $p < 0.01$)。 図 1 VM 群と MD 群の反復刺激に対する Na-Pa 相対振幅の変化



この研究成果に関しては、第 119 回日本耳鼻咽喉科学会(平成 30 年 5 月 30 日-6 月 2 日、横浜)、および、The 30th Barany Society Meeting (10-13 June, 2018, Uppsala, Sweden) において発表した。現在、国際誌に投稿すべく、英文論文を執筆中である。

500Hz トーンバースト音刺激を用いて記録した前庭誘発眼筋電位(ocular vestibular evoked myogenic potential, oVEMP)を用いた馴化に関する研究

この研究では、VM 群と MD 群のあいだに oVEMP の N1-P1 振幅に関して、明らかな経時変化や群間差は認められなかった。これは AMLR と比較して、反復刺激の回数が少なかったことに起因すると考えられた。しかし、oVEMP の場合、刺激音として高音圧が必要であり、差異を検出するためには、骨導刺激を用いるなどの刺激の提示法に工夫が必要であることが明らかとなった。今後、検査法を改良し、

研究を継続する予定である。

ビデオヘッドインパルステスト(video head-impulse test, vHIT)を用いた馴化の研究の試み

vHIT についても、両群のあいだに有意差のある結果は得られなかった。検査の再現性に関して、依然改善すべき点が多く存在することが考察された。反復刺激の提示法について改良が必要であることが明らかとなった。vHIT は、VM 症例、MD 症例ならびにその重複例である VM/MD overlapping syndrome(VM/MD-OS)において試みられ、VM/MD-OS 症例の前庭機能検査評価の一部として、異常を呈することが少ないという知見として、論文の一部として発表された(5-)。

5 . 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 16 件)

室伏利久:めまい・平衡障害と遺伝子 . 片頭痛 . Equilibrium Res 74:513-519, 2015.査読あり

Murofushi T, Komiyama S, Hayashi Y, Yoshimura E: Frequency preference in cervical vestibular evoked myogenic potential of idiopathic otolithic vertigo. Does it reflect otolithic endolymphatic hydrops? Acta Otolaryngol 135:995-999, 2015.査読あり

Murofushi T: Clinical application of vestibular evoked myogenic potential (VEMP). Auris Nasus Larynx 43:367-376, 2016.査読あり

Murofushi T, Komiyama S, Hayashi Y, Yoshimura E: Is otolithic vertigo accompanied by hearing loss caused by sacculocochlear endolymphatic hydrops? Acta Otolaryngol 136:38-42, 2016.査読あり

Murofushi T, Komiyama S, Suizu R: Detection of saccular endolymphatic hydrops in Ménière's disease using a modified glycerol cVEMP test in combination with the tuning property test. Otol Neurotol 37:1131-1136, 2016.査読あり

Murofushi T, Komiyama S, Suizu R, Yoshimura E: Otolithic vertigo in children. Report of 3 cases. Acta Otolaryngol Case Rep 1:71-74, 2016.査読あり

小宮山 櫻子 林裕史 松崎真樹 室伏利久: VEMP 所見異常と治療による回復を認めた中枢神経系脱髄疾患の一症例 . Equilibrium Res 75:16-21, 2016.査読あり

Murofushi T, Tsubota M, Suizu R, Yoshimura E: Is alteration of tuning property in cVEMP specific for Meniere's disease? Front Neurol 8:193, 2017.査読あり
doi: 10.3389/fneur.2017.00193

Strupp M, Kim JS, Murofushi T, Straumann D, Jen JC, Rosengren S, Della Santina C, Kingma H: Bilateral vestibulopathy: Diagnostic criteria. Consensus document Classification Committee of the Bárány Society. J Vestib Res 27:177-189, 2017.査読あり

Murofushi T, Tsubota M, Suizu R, Yoshimura E: cVEMP tuning property of patients with recurrent peripheral vestibulopathy: Is it Meniere's disease without hearing loss? Clinical Neurophysiol 128:2491-2492, 2017.査読あり

室伏利久: 原著から今日まで - 代表的疾患の変遷 - 前庭性片頭痛(片頭痛関連めまい) . Equilibrium Res 77:525-531, 2018.査読あり

室伏利久: VEMP の臨床応用 update. Equilibrium Res 77:264-270, 2018.査読あり

Yamamoto M, Ishikawa K, Aoki M, Mizuta K, Ito Y, Asai M, Shojaku H, Yamanaka T, Fujimoto C, Murofushi T, Yoshida T. Japanese standard for clinical stabilometry: current states and perspective to the future. Auris Nasus Larynx 45:201-206, 2018.査読あり

Murofushi T, Tsubota M, Kitao K, Yoshimura E: Simultaneous presentation of definite vestibular migraine and definite Ménière's disease: Overlapping syndrome of two diseases.

Front Neurol 9:749, 2018. 査読あり

doi: 10.3389/fneur.2018.00749

Fujimoto C, Kawahara T, Kinoshita M, Kikkawa YS, Sugawara K, Yagi M, Yamasoba T, Iwasaki S, Murofushi T: Aging is a risk factor for utricular dysfunction in idiopathic benign paroxysmal positional vertigo. Front Neurol 9:1049, 2018. 査読あり doi: 10.3389/fneur.2018.01049

Murofushi T, Tsubota M, Suzuki D: Idiopathic acute high tone sensorineural hearing loss accompanied by vertigo: vestibulo-cochlear artery syndrome? Consideration based on VEMP and vHIT. J Neurol 266:2066-2067, 2019. 査読あり

[学会発表](計 19 件)

Murofushi T: Symposium. Clinical characteristics and presumed pathophysiology of vestibular migraine. International Congress of Korean Society of Otolaryngology Head and Neck Surgery (24-26 April 2015, Seoul, Republic of Korea)

Murofushi T: Workshop. Neurophysiology of VEMP. IERASG2015 (10-14 May 2015, Busan, Republic of Korea)

室伏利久, 林 裕史: メニエール病およびその類縁疾患における内リンパ水腫推定検査としてのグリセロール cVEMP の判定法の検討. 第 25 回日本耳科学会(平成 27 年 10 月 8-10 日, 長崎)

室伏利久, 小宮山 櫻子, 水津亮太, 津田幸子, 吉村恵理子: 小児のめまい症例の検討 - 特に診断上の問題点について. 第 74 回日本めまい平衡医学会(平成 27 年 11 月 25-27 日, 岐阜)

Murofushi T: How to detect endolymphatic hydrops in Meniere's disease using cVEMP? - glycerol cVEMP test vs tuning property test. The 17th International Symposium and Workshops on Inner Ear Medicine & Surgery (Prosper Meniere Society) (12-19, March, 2016, Zell am Ziller, Austria)

室伏利久, 水津亮太, 坪田雅仁, 白馬伸洋, 津田幸子, 吉村恵理子: cVEMP tuning の高音側へのシフトはメニエール病に特異的か? 第 117 回日本耳鼻咽喉科学会総会(平成 28 年 5 月 18-21 日, 名古屋)

Murofushi T: Symposium. Neural pathway of cVEMP] Insights from clinical findings The 29th Barany Society Meeting (5-8 June 2016, Seoul, Republic of Korea)

室伏利久, 坪田雅仁, 水津亮太: テーマセッション. 中耳加圧治療は内リンパ水腫を改善させるか? - 治療前後の cVEMP tuning の比較から. 第 26 回日本耳科学会(平成 28 年 10 月 5-8 日, 長野)

室伏利久: シンポジウム 1 「めまい疾患の診断基準 日本めまい平衡医学会の新診断 基準と Bárány Society の新診断基準」. 前庭神経炎. 第 75 回日本めまい平衡医学会(平成 28 年 10 月 26-28 日, 大阪)

室伏利久, 水津亮太, 坪田雅仁, 白馬伸洋, 津田幸子, 吉村恵理子: どのような症例が前庭型メニエール病と診断できるか? - cVEMP tuning からの考察, 第 118 回日本耳鼻咽喉科学会総会(平成 29 年 5 月 17-20 日, 広島)

Murofushi T, Tsubota M, Suizu R, Yoshimura E: Vestibular migraine/Meniere's disease overlapping syndrome: Consideration of its pathophysiology on the bases of clinical findings. IFOS2017 (June 24-28 2017, Paris, France)

室伏利久, 坪田雅仁, 水津亮太, 北尾恭子, 鈴木大士, 白馬伸洋, 津田幸子, 吉村恵理子: 新しい疾患概念としての前庭性片頭痛/メニエール病重複症候群について. 第 27 回日本耳科学会(平成 29 年 11 月 22-24 日, 横浜)

室伏利久: テーマセッション. VEMP の臨床応用 update. 第 76 回日本めまい平衡医学会(平成 29

年 11 月 29 日-12 月 1 日、軽井沢)

Murofushi T: Combined use of VEMP and vHIT for accurate diagnosis of vestibular disorders. The 6th East Asian Symposium on Otology (24-26 May 2018, Seoul, Republic of Korea)

Murofushi T, Tsubota M, Suizu R, Hakuba N, Kitao K, Suzuki D, Tanaka K, Tsuda Y, Yoshimura E: Is it possible to differentiate vestibular migraine from Meniere's disease neurophysiologically? 第 119 回日本耳鼻咽喉科学会(平成 30 年 5 月 30 日-6 月 2 日、横浜)

Murofushi T, Tsubota M, Suizu R, Tsuda Y, Yoshimura E: How to differentiate vestibular migraine from Meniere's disease neurophysiologically? The 30th Barany Society Meeting (10-13 June, 2018, Uppsala, Sweden)

Murofushi T, Tsuda Y, Yoshimura E: What kinds of information can be provided by chirp sound cVEMP? The 30th Barany Society Meeting (10-13 June, 2018, Uppsala, Sweden)

室伏利久: 日本めまい平衡医学会 60 周年臨床シンポジウム「前庭刺激検査の過去と未来」VEMP の過去と現在、未来にむけて。第 77 回日本めまい平衡医学会(平成 30 年 11 月 28-30 日、山口)

室伏利久、坪田雅仁、水津亮太、津田幸子、吉村恵理子: VEMP と vHIT の成績からみためまいを伴う急性感音難聴。第 77 回日本めまい平衡医学会(平成 30 年 11 月 28-30 日、山口)

〔図書〕(計 2 件)

室伏利久: めまいの診かた・治しかた。中外医学社、東京、2016。

室伏利久: めまいの起源を求めて。中外医学社、東京、2018。

〔産業財産権〕

出願状況(計 0 件)

取得状況(計 0 件)

〔その他〕

ホームページ等 なし

6. 研究組織

(1) 研究分担者

研究分担者氏名: 坪田雅仁

ローマ字氏名: TSUBOTA MASAHIRO

所属研究機関名: 帝京大学

部局名: 医学部

職名: 講師

研究者番号(8 桁): 90436791

研究分担者氏名: 小宮山櫻子

ローマ字氏名: KOMIYAMA SAKURAKO

所属研究機関名: 帝京大学

部局名: 医学部

職名: 助手

研究者番号(8 桁): 20645923

研究分担者氏名: 林 裕史

ローマ字氏名: HAYASHI YUSHI

所属研究機関名: 独立行政法人東京医療センター

部局名: 臨床研究センター

職名: 研究員

研究者番号(8 桁): 40715166

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。