

令和 元年 6 月 12 日現在

機関番号：14401

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2016～2018

課題番号：16K20244

研究課題名(和文)新しい耳石機能検査の開発

研究課題名(英文)the new functional test of otolith

研究代表者

奥村 朋子 (OKUMURA, TOMOKO)

大阪大学・医学系研究科・特任研究員

研究者番号：90734070

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,200,000円

研究成果の概要(和文)：末梢前庭性めまいの難治性代表疾患であるメニエール病はめまい発作を繰り返す疾患であるが、発作間欠期にもふらつきを訴えることが多い。このふらつきは耳石機能障害によると示唆されているが、その治療法は存在しない。現行の耳石機能検査では機能障害の有無を判定するのみで障害の程度が定量化できず治療効果が評価できないためであると考えられる。当研究は耳石機能を定量化できる簡便な新しい耳石機能検査を確立し、メニエール病患者の耳石機能を評価し、最終的には患者の機能障害の程度に応じたオーダーメイドのリハビリ治療を開発することを目的とする。

研究成果の学術的意義や社会的意義

耳石器を生理的に刺激できる『偏中心回転装置』により従来は不可能とされた耳石動眼反射の定量化が可能となり、さらに研究を進めることでメニエール病患者だけでなく、ふらつきで苦しむ多くの患者に対する世界初のオーダーメイドリハビリ治療および治療効果判定が可能となれば、患者のQOL向上、生産性の向上に貢献でき、大いなる経済効果が望めると考えられる。

研究成果の概要(英文)：Meniere's disease (MD) is caused by endolymphatic hydrops. Histopathologic studies have suggested that the most involved structure of the inner ear is the cochlea, followed by the saccule and utricle.

The saccule and utricle are otolithic organs that are located in the vestibule. Cervical (cVEMPs) and ocular (oVEMPs) vestibular evoked myogenic potentials are now widely used to evaluate the function of otolithic organs, which can also be assessed by the gain of its induced linear vestibulo-ocular reflex (IVOR) during eccentric rotation (ER). ER is defined as being rotated away from the axis of rotation (illustrated later). During ER, angular and linear accelerations are applied to the patient, with the linear acceleration inducing the IVOR. In this study, we investigated the relation between vestibular endolymphatic hydrops and otolith organ function assessed by cVEMPs, oVEMPs, and IVOR during ER.

研究分野：耳鼻咽喉科

キーワード：メニエール病 耳石機能検査 VEMP 偏中心回転検査

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

### 1. 研究開始当初の背景

末梢前庭器官である内耳には回転加速度を検出する半規管と直線加速度を検知する耳石器がある。耳石器は直線加速度に反応して、動作中の視野のぶれを防ぐ重要な眼球運動（耳石動眼反射）を誘発する。耳石動眼反射の障害により動作時に視野がぶれ、ふらつきが生ずる。耳石動眼反射による眼球運動は非常に弱いためその評価が難しく、今まで十分研究がなされていない。ふらつきもあくまで主観的な訴えであり、客観的評価が難しい。

めまいを主訴とする内耳疾患の代表であるメニエール病の病態は内耳の内リンパ水腫であり、内リンパ水腫により前庭が障害されることで耳石障害がおこる。メニエール病のふらつきはこの耳石障害との関係が示唆されている。現在、耳石機能検査として前庭誘発筋電位検査（vestibular evoked myogenic potential、以下 VEMP）が存在する。VEMP は強大音刺激に対する頸部の筋反応を利用して耳石機能を間接的に判定する検査であるが（Colebatch JG et al. *Neurology*, 1992）、本来の直線加速度に対する反応（= 耳石動眼反射）をみているわけではなく、結果は耳石反応の有無のみを判定するものである。メニエール病患者の VEMP 検査に関する報告はあるが、VEMP では耳石機能の定量化ができないため耳石機能異常の存在率が報告されているのみで、機能異常の程度に関する報告は存在しない。直線加速度に反応する耳石器を生理的に刺激して十分な耳石動眼反射を誘発するには、大掛かりな（18m 以上）直線上のレールの上を加速しながら動くリニア-スレッドが必要であるが、これを使用した検査は普及していない。我々は新しい耳石動眼反射の検査法として、遠心力による直線加速度を利用した偏中心回転検査（図 1）を開発し、これまで研究を重ねてきた。この検査では被検者を回転中心から 90cm 離れた位置に座らせ回転刺激を加えることで遠心力が生じ、耳石器が刺激され耳石動眼反射による眼球運動が誘発される。耳石動眼反射による眼球運動は非常に小さく、水平、垂直、回旋の三成分をもつ複雑なものであるためその解析には眼球運動三次元解析が必要である。我々はすでに三次元眼球運動解析システムを開発している（図 2）。耳石動眼反射の機能を定量化して評価できれば、治療効果判定も可能となる。また耳石動眼反射の障害は適切なりハビリ訓練で代償されることが証明されている（Takeda N et al. *Am J Otolaryngol*, 1991）ため、患者ごとに適切なりハビリプログラムをオーダーメイドすることが可能になると考えられる。

#### 【新しい耳石機能検査】

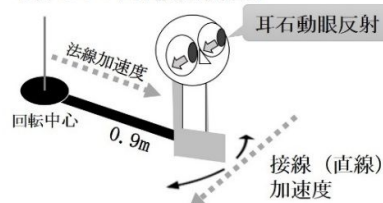


図 1：偏中心回転検査

遠心力により直線加速度が負荷され耳石動眼反射が誘発される。

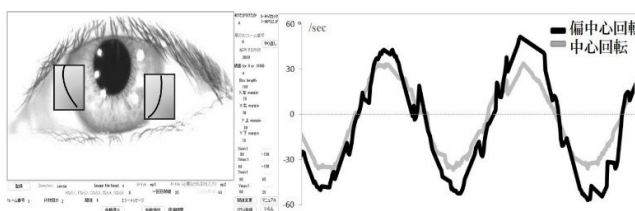


図 2 我々の開発した眼球運動三次元解析ソフト

左：眼球運動記録装置により得られた画像

右：予備実験での眼球運動解析結果

### 2. 研究の目的

末梢前庭性めまいの難治性代表疾患であるメニエール病はめまい発作を繰り返す疾患であるが、発作間欠期にもふらつきを訴えることが多い。このふらつきは耳石機能障害によると示唆されているが、その治療法は存在しない。現行の耳石機能検査では機能障害の有無を判定するのみで障害の程度が定量化できず治療効果が評価できないためであると考えられる。当研究は耳石機能を定量化できる簡便な新しい耳石機能検査を確立し、メニエール病患者の耳石機能を評

価し、最終的には患者の機能障害の程度に応じたオーダーメイドのリハビリ治療を開発することを目的とする。

### 3．研究の方法

(1) 偏中心回転検査の機器の改良および健常成人データの解析。

偏中心回転検査時の刺激強度 を決定する。患者に負担なくスムーズに検査できるように回転検査時の固定器具の改良および眼球運動記録装置の改良を行う。現在の眼球運動三次元解析システムを時間短縮できるようにソフトおよびハードの改良を行う。偏中心回転検査の際の耳石動眼反射を眼球運動三次元解析により数値化し、健常成人における正常値を求める。

(2) メニエール病患者における偏中心回転検査と VEMP の比較。

偏中心回転検査で耳石機能を数値化し、VEMP 反応の有無と機能障害の程度に相関があるかを比較検討する。

(3) メニエール病患者における偏中心回転検査と内耳造影 MRI の比較。

メニエール病における内リンパ水腫による内耳の形態的な障害の程度は内耳造影 MRI により評価可能である。(UnoA et al. *Acta Otolaryngol*, 2013) この形態異常の程度と偏中心回転検査により得られた機能障害の程度との関係を検討する。

### 4．研究成果

(1) 半規管、および耳石器に対する生理的な刺激を用いた、新しい検査「偏中心回転検査」の開発。健常成人において偏中心回転時における半規管由来の眼球運動 の成分、耳石器由来の眼球運動の成分の違いを明らかにする。とくに卵形囊の機能を評価することを目的とした。

(2) 健康成人とめまい患者(特にメニエール病患者)の結果の比較。偏中心回転時における卵形囊の機能が健康成人とメニエール病患者の違いを検討した。

(3) VEMPと回転検査の結果の比較。耳石機能検査として従来からあるVEMPは刺激として音刺激による間接的な耳石器の反応を調べる検査である。われわれの偏中心 回転検査で、実際に日常生活でかかる直線加速度刺激を生理的な範囲で直接刺激した結果と比較し、相違ないかどうかを検討した。VEMPと偏中心回転検査の結果 はほぼ一致していた。

(4) 画像検査と回転検査の比較 メニエール病患者21名を対象に、内耳造影MRI画像とVEMPより卵形囊障害の有無を判定し偏中心回転検査を施行。卵形囊障害あり4 例中3例で耳石動眼反射に異常、卵形囊障害なし17例中16例で正常な耳石動眼反射が認められた。

### 5．主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計2件)

2019年発表分

Jiang X, Imai T, Okumura T, Ohta Y, Osaki Y, Sato T, Inohara H Three-dimensional analysis of the vestibulo-ocular reflex and the ability to distinguish the direction of centripetal acceleration in humans during eccentric rotation with the right ear facing downwards. *Neuroscience Research* 査読あり、144巻、21-29

2017年発表分

Okumura T, Imai T, Takimoto Y, Takeda N, Kitahara T, Uno A, Kamakura T, Osaki Y, Watanabe Y, Inohara H. Assessment of endolymphatic hydrops and otolith function in patients with Ménière's disease. Eur Arch Otorhinolaryngol. European Archives of Otorhinolaryngology. 査読あり Vol 274, 2017, 1413- 1421, DOI: 10.1007/s00405-016-4418-2.

〔学会発表〕（計 4 件）

奥村 朋子、今井 貴夫、Xiuwen Jiang、滝本 泰光、太田 有美、佐藤 崇、大崎 康宏、猪原 秀典  
偏中心回転で背腹軸(dorsovental 軸)方向に直線加速度刺激を加えた時の眼球運動解析  
第 76 回 日本めまい平衡医学会総会・学術講演会 2018 年 山口

奥村 朋子、今井 貴夫、滝本 泰光、武田 憲昭、鎌倉 武史、大園 芳之、太田 有美、佐藤 崇、岡崎 鈴代、花田 有紀子、大島 和也、今井 隆介、宇野 敦彦、北原 紘、猪原 秀典  
メニエール病患者における耳石機能の評価~偏中心回転検査、VEMP と内耳造影 MRI の比較  
第 118 回 日本耳鼻咽喉科学会 2017 年 広島

Tomoko Okumura, Takao Imai, Yasumitsu Takimoto, Noriaki Takeda, Tadashi Kitahara, Atsuhiko Uno, Takefumi Kamakura, Yasuhiro Osaki, Yoshiyuki Watanabe, Hidenori Inohara  
Assessment of the otolith function in patients with Meniere's disease using eccentric rotation test.  
29th Barany Society meeting in Seoul, Korea, 2016.

奥村 朋子、今井 貴夫、滝本 泰光、武田 憲昭、鎌倉 武史、大園 芳之、宇野 敦彦、北原 紘、猪原 秀典  
偏中心回転検査を用いたメニエール病患者における耳石機能の評価  
第 74 回 日本めまい平衡医学会総会・学術講演会 2016 年 岐阜

〔図書〕（計 0 件）

〔産業財産権〕

出願状況（計 0 件）

名称：

発明者：

権利者：

種類：

番号：

出願年：

国内外の別：

取得状況（計 0 件）

名称：

発明者：

権利者：

種類：

番号：

取得年：

国内外の別：

〔その他〕

ホームページ等

## 6．研究組織

(1)研究分担者 なし

(2)研究協力者 なし

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。