

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 2 年 6 月 25 日現在

機関番号：14401

研究種目：若手研究

研究期間：2018～2019

課題番号：18K16885

研究課題名（和文）新しい耳石機能検査を用いたBPPV重症度分類作成の試み

研究課題名（英文）The evaluation of otolith function using Eccentric Rotation Test

研究代表者

奥村 朋子（TOMOKO, OKUMURA）

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） 3,200,000円

研究成果の概要（和文）：偏中心回転検査の結果とVEMPとの比較。偏中心回転検査で異常を数値化し、VEMPの結果と比較することで本検査の信頼性を検討した。人工内耳術前後の耳石機能検査を行ったところ、oVEMPでは高率に術後に異常が認められたが、偏中心回転検査で異常はほとんど見られなかった。術後に自覚的なふらつきなど自覚がない患者でもoVEMPの異常が出たため、VEMPは鋭敏に機能異常を検出しているが逆にoverestimateしている可能性も考えられた。また、BPPV患者の検査（エプリー法）について、各検査頭位の維持に時間をかけない群と3分ずつ維持する群をランダムに割り付けて治療効果を比較し検査の最善の方法を検討した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

良性発作性頭位めまい症（以下BPPV）はめまいを主訴とする疾患で最も頻度の高い疾患である。Dix-Hallpike法と呼ばれる頭位変換眼振検査にて病的眼振が観察されれば後半規管型BPPVと診断され、この病的眼振の強さは後半規管型BPPVの重症度に比例する。この検査における適切な頭位維持時間を検討した。また、偏中心回転検査と従来のVEMPを比較するために人工内耳の患者の術前後での耳石機能を検討した。VEMPはで異常がでてでも眼球運動や自覚症状に異常をきたさない患者が多かった。人工内耳で障害される部位は眼球運動には影響を及ぼしていない可能性が示唆された。

研究成果の概要（英文）： We evaluate the otolith function by using VEMP and ECR. We investigate whether the insertion of an implant into the cochlea is accompanied by a deterioration in otolith function. Although CI does cause a deterioration in utricular function in oVEMP tests, this is not consistent in IVOR tests. These results indicate that CI causes a slight deterioration in utricular function that is insufficient to cause vertigo or deterioration of IVOR.

We also investigate the test for patients with BPPV. Epley maneuver (EM) has an immediate effect: rapid reduction of positional nystagmus. Forty patients were randomly assigned to the following two groups; one group performed the EM without intervals between positions (group A), and the other group performed the EM with 3 min intervals between positions (group B). In both groups, the immediate effect of the EM could be observed. The primary outcome measure was larger in group B than in group A.

研究分野：耳石機能検査

キーワード：耳石機能検査 VEMP 良性発作性頭位めまい エプリー法

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

## 1. 研究開始当初の背景

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、本来の直線加速度に対する反応 (= 耳石動眼反射) をみておらず、結果は耳石反応の有無のみを判定するものである。VEMP により BPPV 患者の耳石機能が評価されているが、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。また、半規管と耳石器との相互関係も不明である。通常半規管検査として用いられるカロリックテストは主に外側半規管の機能をみるもので、BPPV の原因半規管である垂直半規管の機能は評価できない。我々は新しい検査法として、偏中心回転検査を開発し、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および接線加速度が生じ、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複雑で、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さらに従来の方法に加えて検査中の頭位を工夫することで、半規管、球形囊、卵形囊すべての前庭器を 3 つ同時に生理的に刺激し、機能評価できる画期的な手法を確立した (Imai, T et al. *Exp Brain Res*, 2017)。頭部を下に向けて偏中心回転検査を行うことで、被験者には回転刺激 (半規管刺激) および直線加速度刺激 (卵形囊および球形囊) が加わり両者を分離して同時に評価できる。このとき刺激される半規管は主に BPPV で傷害される垂直半規管のみである。卵形囊と球形囊の評価も回転に対する頭部の位置を変えることで得られる眼球運動の解析より評価可能である。すでにこの手法を用いて健常人での耳石動眼反射の機能を定量化することに成功し正常値を算出している。BPPV に関連して以下の研究も行なった。良性発作性頭位めまい症 (以下 BPPV) はめまいを主訴とする疾患で最も頻度の高い疾患である。BPPV は半規管内に耳石器から脱落した耳石が半規管内に迷入することにより生ずる。迷入した半規管により BPPV のサブタイプが分類され、後半規管に耳石が迷入したものは後半規管型 BPPV である。Dix-Hallpike 法と呼ばれる頭位変換眼振検査にて病的眼振が観察されれば後半規管型 BPPV と診断され、この病的眼振の強さは後半規管型 BPPV の重症度に比例する。後半規管型 BPPV には、エプリー法と呼ばれる理学療法の一つである頭位治療法が存在し、エプリー法施行直後より Dix-Hallpike 法により誘発される病的眼振が減弱する。すなわち、エプリー法には即時効果を認める。エプリー法は連続した 4 つの頭位の移動から構成され、この頭位の移動に伴い、後半規管内に迷入した耳石が動き、最終的に後半規管から耳石が減少、もしくは消失することにより、後半規管型 BPPV が治癒する。エプリー法中の各頭位の維持時間に関しては統一した見解がなく、日本めまい平衡医学会による BPPV の診療ガイドラインでは「各頭位の維持時間などを施術者の工夫で変更されている」とある (日本めまい平衡医学会診断基準化委員会編. *Equilibrium Res* 68;218-225, 2009)。エプリー法に関する研究で最も用いられている各頭位の維持時間は 3 分である (Brandt T, editor. *Vertigo: its multisensory syndromes*; pp251-283, 1999)。理論的にはエプリー法を時間かけ行い後半規管内の耳石を確実に動かした方が良好な治療効果が得られると考えられる。しかし、以前の我々の研究でエプリー法では時間をかけない方が時間をかけたときよりも良好な治療効果が得られたことが示された。またエプリー法直後には BPPV の疲労現象により眼振が減弱しているが、30 分後に再度検査を行うと、また病的眼振が認められることも以前の研究で分かっている。後半規管型 BPPV 患者に対し、エプリー法を時間をかけずに施行する群、各頭位で 3 分間ずつ維持する群に分けて、その 2 つの群を比較してエプリー法施行後の即時効果を観察

する。また、それぞれ 30 分後に治療効果を判定する。この研究結果により、エプリー法施行の時間を短縮することができるので、それはエプリー法を施行する医師および、エプリー法を受ける患者の両者に有益なことである。

## 2. 研究の目的

ヒトに対し、偏中心回転刺激にて内耳平衡器官の耳石器を刺激し、誘発される眼球運動を記録、解析することで耳石器および半規管の機能、およびそれらの相互関係を定量的に評価できる新しい検査法を開発する。当検査にて BPPV および人工内耳患者の耳石機能、半規管機能、それらの相互関係を詳細に定量化評価する。また、BPPV はめまいを主訴とする疾患において最多を占める疾患である（宇野敦彦、他．日耳鼻 104;9-16, 2001）。後半規管型 BPPV に対してはエプリー法と呼ばれる理学療法が存在し、エプリー法を施行することにより、BPPV の罹病期間を短縮できる（北島尚治、他．Equilibrium Res 63;28-33, 2004、Sekine K, et al. Otolaryngol Head Neck Surg 135;529-533, 2006）。エプリー法は連続した 4 つの頭位の変化から構成される。この各頭位の維持時間には統一した見解がなく、日本めまい平衡医学会編集の BPPV 診療ガイドラインには「各頭位の維持時間などを施術者の工夫で変更されている」とある（日本めまい平衡医学会診断基準化委員会編．Equilibrium Res 68;218-225, 2009）。エプリー法に関する研究で最も使われている各頭位の維持時間は 3 分である（Brandt T, editor. Vertigo: its multisensory syndromes; pp251-283, 1999）。我々の以前の研究において、エプリー法中の全ての頭位で維持時間を設けると維持時間を全く設けなかった場合と比べ、即時効果が悪いことが示されている。エプリー法の施行時間が短縮できれば、それはエプリー法を施行する医師、エプリー法を受ける患者の両者にとって有益なことである。もっとも効果的な検査方法を検討することを目的とする。

## 3. 研究の方法

**(1) 偏中心回転検査システムの改良（回転刺激強度の決定および機器の改良）** 回転検査時の刺激強度は 0.1Hz から 0.7Hz まで調整できる。回転刺激強度に比例して耳石動眼反射による眼球運動も大きくなるが、刺激が大きくなると検査時の被験者の体幹の動揺が大きくなるので、安全のため体幹を強固に固定する必要がある。患者の検査を行うに当たり、被験者の体幹・頭部固定につき、安全面の強化を行った上で、適切な回転刺激を調整する。

**(2) 偏中心回転検査の結果と VEMP との比較人工内耳の患者における術前後の耳石機能評価。** 耳石機能検査として従来から存在する VEMP は耳石の反応の有無のみを調べる検査である。偏中心回転検査で異常を数値化し、VEMP の結果と比較することで本検査の信頼性を検討する。人工内耳挿入が耳石機能に及ぼす影響を自覚症状および VEMP、偏中心回転検査にて評価した結果を術前後で比較検討する。

**(3) BPPV においてエプリー法の最善の方法を調べる。** 問診において BPPV を疑った患者をランダム化して検査において適切な頭位維持時間を検討した。めまいを主訴に受診された方に通常の一般的な問診や検査（重心動揺検査、シェロング検査、カロリック検査など）を行う。必要に応じ MRI などの画像検査も行う。頭位・頭位変換眼振検査はめまいを症状とするメニエール病、BPPV などの疾患に対する診療において保険で認められた通常の検査である。問診にて Bscore が 2 点以上で、臨床試験の除外基準に当てはまらない場合、当臨床試験に関し説明し、同意を得る。

本臨床試験の同意を得る。 エプリー法に時間をかけるかどうかは、ランダムに割付け

た。 Dix-Hallpike 法による頭位変換眼振検査を行う。この頭位変換眼振検査の際、眼振の観察、記録に Micromedical Technologies 社製の RealEyes を用いる。この時、BPPV の病的な頭位変換眼振が観察されなかった場合、エプリー法の適応とならないので、当研究の対象にはならないことを説明し、引き続き、通常の診療を行う。 Dix-Hallpike 法にて BPPV の頭位変換眼振が観察された場合、そこからエプリー法に移る。

#### 4 . 研究成果

被験者の体幹・頭部固定のベルトや衝撃の緩衝材などを工夫することで安全面の強化を行い、0.1-0.7Hzまでの適切な回転刺激を調整することが可能となった。偏中心回転検査で異常を

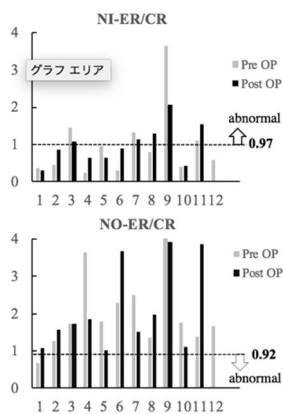


図 1 術前後の偏中心回転検査結果

数値化し、VEMPの結果と比較することで本検査の信頼性を検討した。人工内耳の患者においてoVEMPは高率に術後異常値を示したが偏中心回転検査では術前後で異常に転じた症例は少なかった。oVEMPで測る耳石機能は眼球運動に影響を及ぼさない部位の障害の可能性も考えられた。

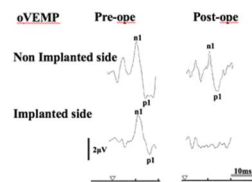


図 2 術前後の VEMP 結果

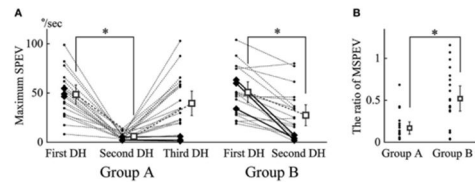


図 3 DH 時の MSPEV

エプリーに関して、時間をかけない A 群の方がそれぞれの頭位に時間をかけた B 群よりも即時効果が高かった。これは治療者にとっても患者にとっても有意義な結果である。ただし時間をかけずに行なった A 群も、30 分後の再検査においては再度病的眼振を認めており、これはエプリー法の治療効果というよりは BPPV の疲労現象をみている可能性があることを示す(図 3)。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計5件（うち査読付論文 5件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Jiang X, Imai T, Okumura T, Ohta Y, Osaki Y, Sato T, Inohara H.	4. 巻 144
2. 論文標題 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.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Neurosci Res.	6. 最初と最後の頁 21-29
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.neures.2018.09.001.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Imai Takao, Takimoto Yasumitsu, Okumura Tomoko, Higashi-Shingai Kayoko, Takeda Noriaki, Kitamura Koji, Kalubi Bukasa, Fujikado Takashi, Hirota Masakazu, Midoh Yoshihiro, Nakamae Koji, Inohara Hidenori	4. 巻 9
2. 論文標題 Visual Target Strategies in Infantile Nystagmus Patients With Horizontal Jerk Waveform	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Frontiers in Neurology	6. 最初と最後の頁 622-624
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） doi: 10.3389/fneur.2018.00622	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Imai Takao, Okumura Tomoko, Nishiike Suetaka, Takeda Noriaki, Ohta Yumi, Osaki Yasuhiro, Sato Takashi, Inohara Hidenori	4. 巻 275
2. 論文標題 Recovery of positional nystagmus after benign paroxysmal positional vertigo fatigue	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 European Archives of Oto-Rhino-Laryngology	6. 最初と最後の頁 2967 ~ 2973
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1007/s00405-018-5165-3	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Imai Takao, Okumura Tomoko, Sato Takashi, Takeda Noriaki, Ohta Yumi, Okazaki Suzuyo, Inohara Hidenori	4. 巻 10
2. 論文標題 Effects of Interval Time of the Epley Maneuver on Immediate Reduction of Positional Nystagmus: A Randomized, Controlled, Non-blinded Clinical Trial	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Frontiers in Neurology	6. 最初と最後の頁 304-306
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3389/fneur.2019.00304	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Imai Takao, Okumura Tomoko, Ohta Yumi, Oshima Kazuo, Sato Takashi, Kamakura Takefumi, Inohara Hidenori	4. 巻 46
2. 論文標題 Effects of cochlear implants on otolith function as evaluated by vestibulo-ocular reflex and vestibular evoked myogenic potentials	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Auris Nasus Larynx	6. 最初と最後の頁 836 ~ 843
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.anl.2019.03.011	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計1件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件)

1. 発表者名 奥村 朋子
2. 発表標題 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
3. 学会等名 めまい平衡医学会
4. 発表年 2018年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
---------	---------------------------	-----------------------	----