

研究種目：若手研究 (B)

研究期間：2008 ～ 2009

課題番号：20791224

研究課題名 (和文) REM睡眠下の眼振解析によるめまい診断法の確立

研究課題名 (英文) The diagnosis of vertigo with analysis of nystagmus in REM sleep

研究代表者

北島 尚治 (KITAJIMA NAOHARU)

東京医科大学・医学部・兼任講師

研究者番号：70384964

研究成果の概要 (和文)：

REM 睡眠下の眼振は末梢性めまいと中枢性めまいとで異なるとされ、この特徴を利用することで末梢性眼振と中枢性眼振との鑑別が可能になると考えた。夜間睡眠中、めまい患者5例の眼球運動を記録した。REM 期において全てのめまい症例で REMs を生じ、末梢性めまい症例では覚醒期の病的眼振と同方向に眼振の頻度が高い傾向を認め、中枢性めまい症例では垂直性眼振が顕著であった。これらの結果から、我々は REM 睡眠下の眼振を解析することで末梢性めまいと中枢性めまいの鑑別できる可能性を考えた。

研究成果の概要 (英文)：

The present study was undertaken to develop the method of diagnosis of vertigo with analysis of nystagmus in rapid eye movement (REM) sleep. Five inpatients with vertigo participated. They had an examination of electronystagmography in their night sleep. During REM sleep, rapid eye movements (REMs) of all patients were recorded. All patients with peripheral vertigo showed more frequency of saccades towards the direction in the awake state than the other, besides, the patient with central vertigo showed vertical nystagmus remarkably. These previous findings led us to hypothesize that we can distinguish between peripheral and central vertigo using this method.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2008年度	3,300,000	990,000	4,290,000
2009年度	100,000	30,000	130,000
年度			
総計	3,400,000	1,020,000	4,420,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：外科系臨床医学・耳鼻咽喉科学

キーワード：めまい、REM睡眠、病的眼球運動、電気眼振検査、眼球運動解析

1. 研究開始当初の背景

耳鼻咽喉科外来には多種多様のめまい患者が受診するが、末梢性めまいか中枢性めまいの鑑別に苦慮するが多い。眼振検査などの神経耳科的検査により典型的な中枢性めまいを診断することは可能であるが、ある程度症状が進行するまで鑑別が困難な場合も多い。

Tauber ら(1972)はREM睡眠中の健常人に回転加速度など前庭刺激を加えても眼振が誘発されることはないと報し、また Eiseensehr ら(2001)は前庭神経炎の患者の病的眼振がREM睡眠時には抑制されREM睡眠特有のRapid Eye Movements(REMs)は抑制されず記録されると報告している。また Appenzeller ら(1968)は前庭神経核の障害でREMが消失することを報告し、Kawamoto ら(1980)は中枢性疾患においてREM睡眠下のとりわけ垂直性眼振が正常者と比べ強調されることを報告している。これらの特徴を利用することで末梢性眼振と中枢性眼振との鑑別が可能になるという仮説を立てた。

2. 研究の目的

睡眠脳波と眼球運動を同時測定しその結果を各種めまい疾患で比較検討・分析をおこない、REM睡眠下の眼振解析によるめまい診断法を確立する。

3. 研究の方法

対象は東京医科大学耳鼻咽喉科に入院していたメニエール病や前庭神経炎などのめ

まい患者5例である(年齢43±13才、男性2名、女性3名)。安全を確保するために、治療によってめまい症状による苦痛がある程度軽減し、夜間の測定機器装着の不快感に耐えうる状態にあることを検査施行の前提条件とし、また問診にて心電図などの生理検査で過去に電極によるシールかぶれがなかったことを確認した。本研究は東京医科大学倫理委員会の承認のもとに行われた。

入院中の末梢性めまい患者に、睡眠中、上記の脳波・電子眼振計

(Electronystagmography; ENG)を装着し一晩計測した。各データ記録にはS&ME社のバイオログを用いた。患者の苦痛を軽減するために脳波測定は頭頂部1部位のみとした。検査は病的眼振が十分に現れている時期におこない、患者が機器付着による不快感を訴えた場合は検査を中止した。測定したENG記録は翌日PCに取り込み解析した。解析にはメディカルトライシステム社の眼振検出プログラムを一部改良して用い、REMs全般ではなく急速相と緩除相を併せ持った眼球運動を眼振として行った。病巣診断を高めるため、今回はREM期のみでなくNon-REM期の眼振についても検討した。

4. 研究成果

表1に患者の疾患内容を示す。5名中4名は末梢性疾患であり、症例5のみ中枢性疾患であった。症例5は覚醒時も左右上下に振り様の不規則な眼振を生じ、方向を定めることが困難であった(図B-2)。

表2に各症例の各睡眠ステージにおける眼振の有無を示す。Non-REM期において、前庭神経炎の2症例ではステージ1で非常にわずかに眼振を認める以外、睡眠深度が上がるにつれ眼振は消失した(図A-2~5)。突発性難聴2症例は脳波モニターの脱落のためにNon-REM期の正確なステージ分類は不可能であったが全般的に眼振を認めなかった。末梢性めまい疾患のREM期では全ての症例でREMsを生じ、所々、病的眼振が混在しているかの様な部位も見られた(図A-1, 6)。中枢性疾患である傍腫瘍症候群症例ではNon-REM期の多くのステージで眼振が認められ、特に垂直性眼振が際立っていた(図B-2)。この傾向はREM期でも同様であった。

表3にREM期における各種方向の眼振の解析結果を示す。中枢疾患である症例5を除けば、全ての症例で覚醒期の病的眼振と同方向に眼振の頻度が高い傾向を認めた。また、全ての末梢性めまい疾患で水平性眼振が垂直性眼振の頻度を上回り、対して中枢性めまい疾患では垂直性眼振の頻度が高い傾向があった。

今回の検討では末梢性めまい疾患4例についてNon-REM期ではステージ1を除く全てのステージで眼振消失を認めた。Jonesら(1972)はNon-REM期の前庭刺激で眼振が生じないことを報告し、Tauberら(1972)は睡眠中の健常者に対して回転刺激による前庭刺激を加え、ステージ2, 3, 4において眼振が生じなかったことを報告しており、これらの報告は我々の結果を裏付けている。中枢性疾患である症例5はNon-REM期で水平性眼振は認めなかったものの、垂直性眼振が多くのステージで認められている。動物実験において、睡眠中にカロリックテストを行いNon-REM期、REM期ともに眼振が生じないことが報告されており(Abramsら1988)、REM

期、Non-REM期の水平成分とともに前庭系要素が含まれることが考えられる。しかし文献を渉猟した範囲でNon-REM期の垂直成分については報告がなく、今回の結果より中枢性要素がNon-REM期の垂直成分に反映されると考えられる。

末梢性めまい疾患4例でREM期の急速眼球運動(REMs)をみとめ、不規則な眼球運動の中に眼振の混在を認めた。表2に示すように4症例全てにおいて覚醒時と同方向の眼振の頻度が高い傾向を認め、REMsに覚醒時の病的眼振が混在している可能性を考えた。過去にREM期の水平性眼振には前庭系要素が強いことがたびたび報告され(松島ら1991, 鳥居1985, Pompeiano 1972, Tuberら1972, Readingら1968)、Pompeianoら(1965)によれば両側前庭神経核を破壊することでREMs自体が消失してしまうことから、REM期の急速眼球運動(REMs)に前庭神経核が関与することは疑う余地もない。Eisensherら(2001)は、前庭神経炎患者のREM期の急速眼振運動は覚醒時の自発眼振と比べて差がなく、眼振のパターンも対照と同様であり、末梢前庭障害によって生じた眼振はREM期においては脳幹機能に影響しないことを報告した。さらに、末梢前庭系から橋網様体などのREMs発生に関与する領域への入力遮断され、この遮断こそがREMs発生の源であり、末梢前庭から前庭神経核への入力を抑制しREMs発生に重要な役割を果たしているのかもしれないと推測している。しかし、臨床にて、めまい患者から「めまいがして目が覚めた」という訴えも多く、また一般に覚醒直前にREM期がきていることが多いことからREM期に末梢前庭からの情報が完全に遮断されているとは考えにくく、ある程度の末梢前庭の関与があると考えるのが自然であろう。この結果の違いの解明にはさらなる症例の

集積が必要とされる。中枢性めまいである症例5でのREM期でもまた眼振の混在を認めるが、水平性眼振よりも垂直性眼振が強く、頻度が高い傾向があった。Kawamotoら(1980)は、中枢障害を受けた患者のうち、垂直性眼振を強く認めたものはREM期に有意に垂直成分が強くなることを報告しており、我々の結果を裏付けている。

結語：末梢性めまい疾患4例、中枢性めまい疾患1例に睡眠下眼球運動記録を行った。

Non-REM期のステージ2から4の水平性眼振・垂直性眼振の有無、およびREM期の水平性・垂直性眼振の頻度を記録・分析することで、中枢性と末梢性が鑑別できる可能性が考えられた。より多くの症例の集積、および測定機器の軽量化や眼振解析プログラムの改良が今後の課題となるであろう。

表1

年齢	性別	疾患名	眼振 (水平方向)	聴力検査(dB) (4分法)	カロリックテスト	VEMP	MRI
症例1	59	M	前庭神経炎 右向き眼振	12.5	未	正常	未
症例2	42	M	前庭神経炎 右向き眼振	6.25	CP(+)	正常	異常なし
症例3	32	F	めまいを伴う 突発性難聴 右向き眼振	81.25	未	正常	異常なし
症例4	60	F	めまいを伴う 突発性難聴 右向き眼振	3.75	未	正常	異常なし
症例5	52	F	帯状疱疹後群 中枢性めまい疾患 (方向定まらず)	12.5	CP(-)	未	異常なし

表2

覚醒時眼振	non-REM期				REM期
	stage 1	stage 2	stage 3	stage 4	
症例1 右向き 2.47Hz	+	-	-	-	+
症例2 右向き 1.52Hz	+	-	-	-	+
症例3 右向き 1.94Hz	-	-	-	-	+
症例4 右向き 3.02Hz	-	-	-	-	+
症例5 眼振方向定まらず	+	-	-	-	+

表3

覚醒時眼振 (水平方向)	全睡眠時間	REM期間		眼振の頻度(回数/min)					
		右向き	左向き	右向き	左向き	総水平性眼振	上向き	下向き	総垂直性眼振
症例1 右向き	9時間20分	26分15秒	0	8.9	7.0	15.9	8.1	4.0	12.1
症例2 右向き	7時間10分	1時間41分15秒	0	5.4	4.9	10.3	4.7	4.4	9.1
症例3 右向き	6時間10分	1時間11分00秒	0	0.6	0.4	1.0	0.1	0.0	0.1
症例4 右向き	7時間40分	1時間12分45秒	0	2.6	2.4	5.0	0.2	0.2	0.4
症例5 方向定まらず	8時間25分	8時間45分45秒	0	0.7	1.1	1.8	1.7	0.5	2.6

表1：めまい患者の神経耳科的検査結果

各症例の聴力検査、カロリックテスト、VEMPの欄において、上段は右耳、下段は左耳の結果をしめす。

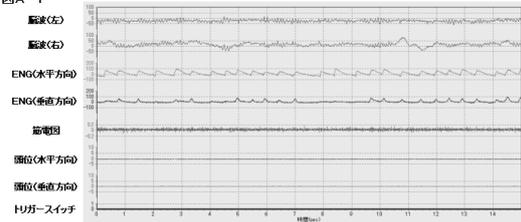
表2：めまい患者の覚醒時および睡眠時眼振

眼振を認めた場合「+」、認めない場合を「-」と表記した。症例3と4は睡眠中に脳波センサーが脱落しNon-REM期のステージ分類が困難であり、脱落後の睡眠判定は筋電図波形と頭位変化の有無をもって行った。

表3：めまい患者のREM期の眼振頻度

ここでの眼振はREMs全体ではなく、急速相と緩除相を併せ持った眼球運動とした。眼振の頻度はREM期における眼振の総計を総REM期間(min)で割った値を用いた。

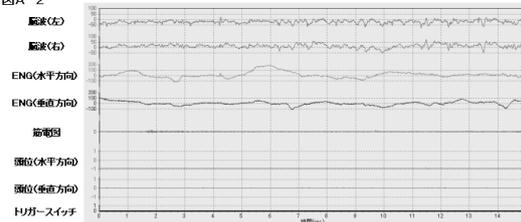
図A-1



前庭神経炎症例の覚醒時眼振(入眠前)

電極の脱落を想定して左右頭頂部に脳波電極を用いた。ENGおよび頭位センサーは、水平方向の場合は上方向が右で下方向が左となり、また垂直方向の場合は上方向が上で下方向が下に設定した。入眠および覚醒時に患者にトリガースイッチを押させ、マーキングを行った。以降の図の表記方法は全て同様である。右方向へ向かう病的眼振を認めた。

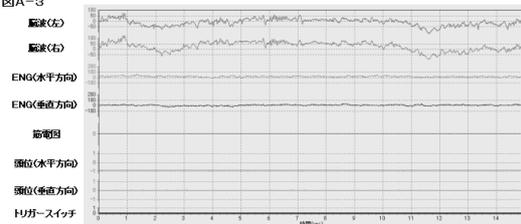
図A-2



前庭神経炎症例のNon-REM睡眠(ステージ1)における記録

やや歪なslow eye movementと、微小の右向き眼振を認めた。

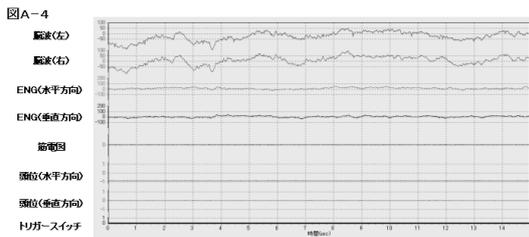
図A-3



前庭神経炎症例のNon-REM睡眠(ステージ2)における記録

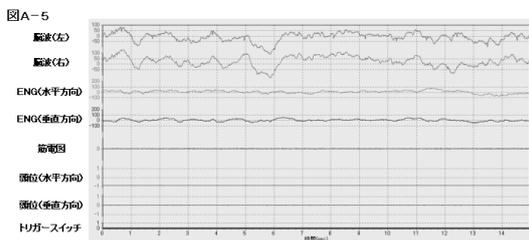
水平・垂直方向ともに、完全に眼振は消失

した。



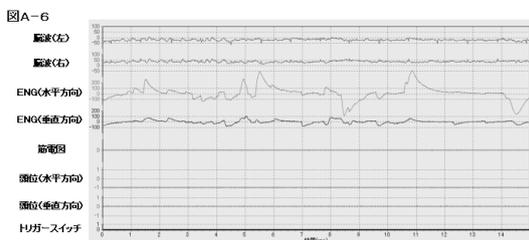
前庭神経炎症例の Non-REM 睡眠(ステージ3)における記録

水平・垂直方向ともに、完全に眼振は消失した。



前庭神経炎症例の Non-REM 睡眠(ステージ4)における記録

水平・垂直方向ともに、完全に眼振は消失した。



前庭神経炎症例の REM 睡眠における眼振記録

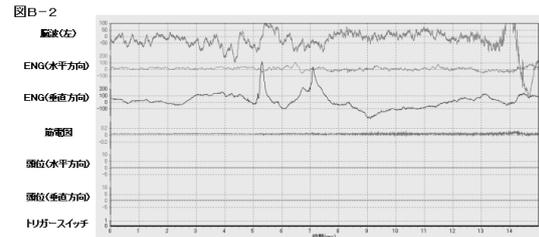
REMs の出現を認めた。垂直方向に比べ水平方向(特に右方向)へより強く眼振を認めた。



傍腫瘍症候群症例の覚醒時眼振(入眠前)

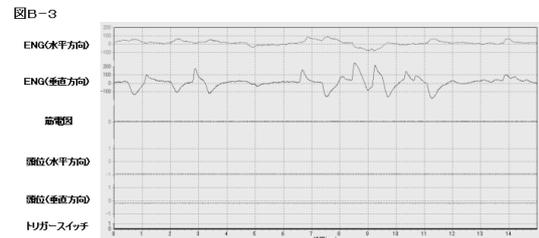
頭位によらず左右へ振り様に揺れる眼振

を認めた。垂直性眼振は水平性眼振とは同期せず単発性の up beat nystagmus を認めた。



傍腫瘍症候群症例の Non-REM 睡眠(ステージ3あるいは4)における記録

水平性眼振は認めないが、覚醒期と同様の単発性の up beat nystagmus を認めた。



傍腫瘍症候群症例の REM 睡眠における眼振記録

REMs の出現を認めた。水平方向に比べ垂直方向(特に上方向)へ、より強く眼振を認めた。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計0件)

[学会発表] (計0件)

[図書] (計0件)

[産業財産権]

○出願状況 (計1件)

名称: 眼振記録装置およびこれを用いた眼振検査システム

発明者: 北島 尚治

権利者: 北島 尚治

種類:

番号: 特願 2009 - 59882

出願年月日: 平成 21 年 3 月 25 日

国内外の別: 国内

○取得状況 (計0件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
取得年月日：
国内外の別：

〔その他〕
ホームページ等
なし

6. 研究組織

(1) 研究代表者

北島 尚治 (KITAJIMA NAOHARU)
東京医科大学・医学部・兼任講師
研究者番号：70384964

(2) 研究分担者
なし ()

研究者番号：

(3) 連携研究者
なし ()

研究者番号：