

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成25年5月30日現在

機関番号：12601

研究種目：基盤研究（C）

研究期間：2010～2012

課題番号：22591875

研究課題名（和文）前庭誘発眼筋電位（oVEMP）の発生機構に関する基礎的研究

研究課題名（英文） Basic research on the origin of ocular vestibular evoked myogenic potentials

研究代表者

岩崎真一（IWASAKI SHINICHI）

東京大学・医学部附属病院・准教授

研究者番号：10359606

研究成果の概要（和文）：前庭誘発眼筋電位検査（ocular vestibular evoked myogenic potential：oVEMP）の発生メカニズムを明らかにすることを目的として、モルモットよりoVEMPの記録を試みた。記録電極は、眼窩下面より関電極を挿入し、眼球下面の外眼筋近傍に記録電極を当てて記録を行うことで、刺激後3msecにピークをもつ陰性波の記録が得られた。この反応は、対側耳の破壊により振幅が減少し、さらに同側耳の破壊を行うことによって、反応が消失することから、この反応が内耳由来の反応であることを確認した。下直筋と下斜筋、それぞれの筋より反応を記録したところ、下直筋、下斜筋のいずれでも骨導刺激に反応する成分が得られ、両側の前庭破壊によりこの反応は消失した。このことから、モルモットのoVEMPにおいては、下直筋と下斜筋の両方がその発生に関与していることが明らかとなった。

研究成果の概要（英文）：To clarify the origin of ocular vestibular evoked myogenic potential (oVEMP), we performed experiments trying to record oVEMPs from guinea pigs. By inserting an electrode through lower eyelids and contacting it near extraocular muscles, we could record negative potentials with the peak latency of 3 msec. The potential was reduced by destruction of inner ear of the contralateral side, and was abolished by destruction of inner ears of both sides, suggesting that the response was dependent on the inner ears of both sides. Furthermore, by recoding directly from extraocular muscles, we confirmed that the oVEMPs in guinea pigs are originated from both the inferior oblique muscles and the inferior rectus muscles.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2010年度	1,300,000	390,000	1,690,000
2011年度	900,000	270,000	1,170,000
2012年度	1,100,000	330,000	1,430,000
年度			
年度			
総計	3,300,000	990,000	4,290,000

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：耳科学

1. 研究開始当初の背景

前庭誘発頸筋電位 (cervical vestibular evoked myogenic potential: cVEMP) は、強大な気導刺激音を与えたときに前庭頸反射によって生じる抑制性の筋電位を緊張させた胸鎖乳突筋より記録する検査である。1992年の最初の報告以降、球形囊一下前庭神経系の機能検査として近年広く臨床応用されている(Colebatch and Halmagyi, J Neurol Neurosurg Psychiatry 1992)。一方、前庭誘発眼筋電位検査 (ocular vestibular evoked myogenic potential: oVEMP) は、2005年に Rosengren らが、音響刺激に対して前庭由来と考えられる反応が、眼の周囲からも記録可能であることを報告したのが最初であり(Rosengren et al., Clin Neurophysiol 2005)、小児や高齢者、筋疾患を有する患者などからも容易に記録できる、という臨床上の利点を有するが、その発生のメカニズムに関しては、未だ明らかになっていないことが多い。oVEMPの発生源は、外眼筋の1つである下斜筋と考えられているが、これはoVEMPの振幅が内側上方を注視した際に最大となることに基づく推測であり、直接的な証拠は未だ得られていない。

動物実験において、強大な気導刺激は、耳石器のうち主に球形囊を刺激することが知られているが(Murofushi et al. Exp Brain Res 1995)、骨導刺激は球形囊だけでなく、卵形囊も刺激することが近年報告されている(Curthoys et al. Exp Brain Res 2006)。気導刺激および骨導刺激によるoVEMPが、それぞれの前庭器(卵形囊、球形囊、半規管)に由来し、どの外眼筋の反応によって生じるかについて、明らかにされていない。

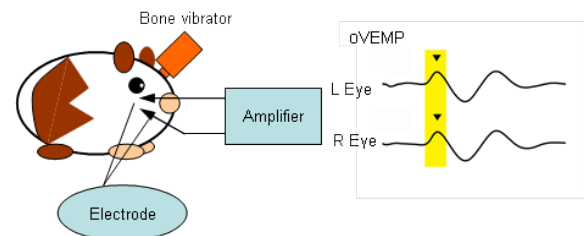
2. 研究の目的

本研究では、実験動物より気導・骨導刺激

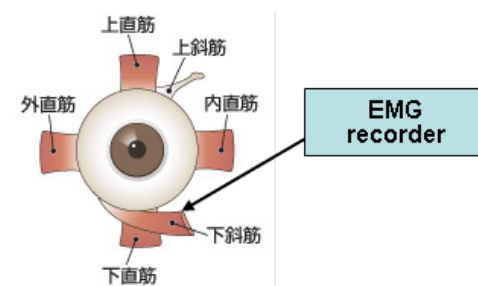
によるoVEMPを記録し、各外眼筋から直接記録した筋電図と比較し、さらに内耳道内の各々の神経を切断した際に得られる反応の解析を行うことによって、oVEMPの発生のメカニズムを明らかにすることを目的とする。

3. 研究の方法

① oVEMPの動物モデルの作製：モルモットの外眼筋周囲に記録電極を装着し、気導・骨導それぞれの音響刺激に対するoVEMPの記録を試み、安定した記録が取れるように条件設定を行う。



② oVEMPと各外眼筋の筋電図との関連の解析：気導・骨導刺激に対する各外眼筋(上・下・内・外直筋、上・下斜筋)の反応の比較を行う。また、それぞれの筋肉を麻痺・あるいは切断した前後のoVEMPの波形を比較し、oVEMPに及ぼす各外眼筋の影響を調べる。



4. 研究成果

① oVEMPの動物モデルの作製：記録の方法としては、モルモットの前頭部正中に皮切を置き、頭蓋骨を露出させ、骨導刺激器を頭蓋骨に直接当てることにより骨導

刺激を行った。記録電極は、眼窩下面より関電極を挿入し、眼球下面の外眼筋近傍に記録電極を当て、不関電極をその約 1cm 下方の皮下に刺入することにより記録を行った。

当初は、麻酔薬としてキシラジンとケタミンを使用し、麻酔がやや覚めて来た時点で記録を試みたが、予測された反応が得られなかった。筋弛緩作用のあるキシラジンに原因があるのではないかと考え、ケタミン単独の麻酔としたところ、刺激後 3msec にピークをもつ、陰性波の記録が得られた。(図 1)

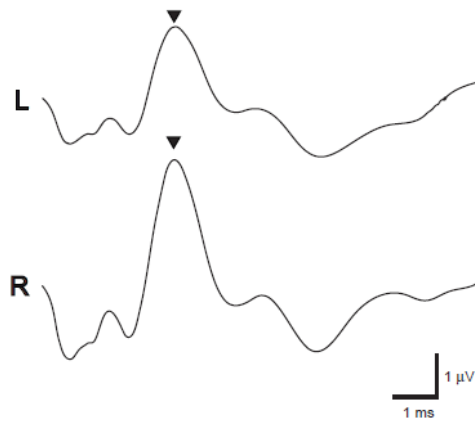


図 1. モルモットより記録した骨導刺激による oVEMP (潜時 3 msec に陰性波(矢頭)を認める。

これが、前庭由来の反応であることを確認する目的で、対側耳の内耳破壊を行い、再度記録を行ったところ、潜時 3msec の陰性波の振幅の縮小を認めた (図 2 : hemi-labyrinthectomy)。また、両側の内示を破壊すると陰性波はほぼ消失する (図 2 : bil. labyrinthectomy) ことから、この陰性波は両側の内耳に起因する反応であるものと考えられた。

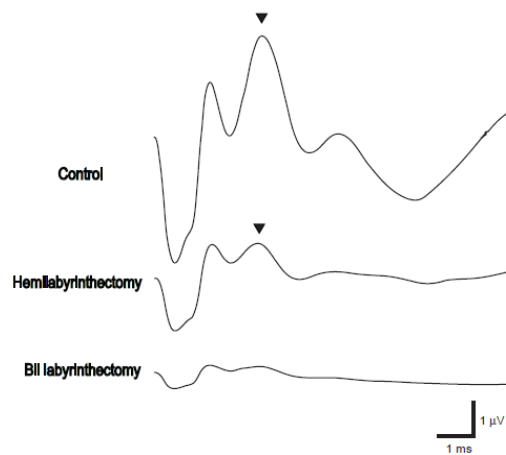


図 2 : 潜時 3 msec にみられる陰性波(矢頭)は、対側の内耳破壊で著明に縮小し (Hemilabyrinthectomy)、両側の内耳破壊でほぼ消失した (Bil. Labyrinthectomy)。

②oVEMP と各外眼筋の筋電図との相関の解析 :

モルモットの眼窩下縁より記録される潜時 3 msec の陰性波の起源を調べる目的で、眼窩下縁を大きく開放し、外眼筋を直視可能な状態で、記録を行った。下斜筋、下直筋のいずれにおいても同様の波形が記録されることから、この潜時 3 msec の陰性波は、下斜筋、下直筋の双方に由来するものと考えられた。

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 11 件)

- 1) Fujimoto C, Murofushi T, Chihara Y, Ushio M, Yamaguchi T, Iwasaki S. Effects of unilateral dysfunction of the inferior vestibular nerve system on postural stability. *Clin Neurophysiol* 121: 1279-1284, 2010
- 2) Egami N, Ushio M, Yamasoba T, Murofushi T, Iwasaki S. Indication of the side of delayed endolymphatic hydrops by vestibular evoked myogenic potential and caloric test. *ORL* 72: 242-246, 2010.

3) Curthoys IS, Iwasaki S, Chihara Y, Ushio M, McGarvie LA, Burgess AM. The ocular vestibular-evoked myogenic potential to air-conducted sound; probable superior vestibular origin. *Clin Neurophysiol* 122: 611-616, 2011

4) Iwasaki S, Chihara Y, Ushio M, Ochi A, Murofushi T, Yamasoba T. Effect of the canalith repositioning procedure on subjective visual horizontal in patients with posterior canal benign paroxysmal positional vertigo. *Acta Otolaryngol* 131: 41-45, 2011

5) Iwasaki S, Egami N, Fujimoto C, Chihara Y, Ushio M, Kashio A, Yamasoba T. The mitochondrial A3243G mutation involves the peripheral vestibule as well as the cochlea. *Laryngoscope* 121: 1821-1824, 2011

6) Chihara Y, Iwasaki S, Kondo K, Yamasoba T. Responsiveness of rat vestibular ganglion neurons to exogenous neurotrophic factors during postnatal development in dissociated cultures. *Brain Res* 1408: 1-7, 2011

7) Iwasaki S, Nakajima T, Chihara Y, Inoue A, Fujimoto C, Yamasoba T. Developmental changes in the expression of Kv1 potassium channels in rat vestibular ganglion cells. *Brain Res* 1429: 29-35, 2012

8) Fujimoto C, Murofushi T, Sugasawa K, Chihara Y, Ushio M, Yamasoba T, Iwasaki S. Bilateral vestibulopathy showing dissociated deficits in the superior and inferior vestibular systems. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 121: 383-388, 2012

9) Fujimoto C, Murofushi T, Chihara Y, Ushio M, Yamasoba T, Iwasaki S. Assessment of postural stability using foam posturography at the chronic stage following acute unilateral peripheral vestibular dysfunction. *Otol Neurotol* 33: 432-436, 2012

10) Iwasaki S, Chihara Y, Egami N, Fujimoto C, Murofushi T, Yamasoba T. Different effect of head tilt on ocular vestibular evoked myogenic potentials in response to bone-conducted vibration and air-conducted sound. *Exp Brain Res* 223: 389-396, 2012

11) Chihara Y, Iwasaki S, Murofushi T, Yagi M, Inoue A, Fujimoto C, Egami N, Ushio M, Karino S, Yamasoba T. Clinical characteristics of inferior vestibular neuritis. *Acta Otolaryngol* 132: 1288-1294, 2012

〔学会発表〕（計 11 件）

1) 岩崎真一、水野正浩、伊藤彰紀、伊藤健、千原康裕、牛尾宗貴、藤本千里、山嵜達也、室伏利久：温度刺激検査正常で前庭誘発頸筋電位検査（VEMP）が異常を呈した症例の検討-多施設後ろ向き研究- 第 111 回 日本耳鼻咽喉科学会総会 10 年 5 月 22 日 仙台

2) Iwasaki S, Curthoys IS, Chihara Y, Ushio M, McGarvie L, Burgess AM, Yamasoba T. Ocular vestibular evoked myogenic potentials to air-conducted sound and bone-conducted vibration in superior vestibular neuritis. XXVI Barany Society Meeting. 2010 Aug 28-21. Reikjavik Iceland

3) Iwasaki S: Geriatric dizziness. Symposia in The 13th Korea-Japan Joint Meeting of Otorhinolaryngology- Head and Neck Surgery 2010 Sep 9-11 Seoul, Korea

4) 岩崎真一、千原康裕、山嵜達也：培養前庭神経節細胞の発火特性を決定する K⁺チャンネルの発達変化 第 20 回日本耳科学会総会 2010 年 10 月 9 日 松山

5) 岩崎真一、千原康裕、牛尾宗貴、井上亜希、藤本千里、狩野章太郎、菅澤恵子、山嵜達也：上前庭神経炎における気導および骨導刺激による前庭誘発眼筋電位（oVEMP）の

検討 第 69 回日本めまい平衡医学会総会
10 年 11 月 18 日 京都

6) 岩崎真一、江上直也、菅澤恵子、木下淳、
井上亜希、牛尾宗貴、山唄達也：両側同時気
導刺激による前庭誘発眼筋電位 (oVEMP)
の有用性について 第 70 回日本めまい平衡
医学会 2011 年 11 月 18 日 千葉

7) Iwasaki S. Probing peripheral vestibular
dysfunction with foam posturography. 11th
Japan-Taiwan Conference on
Otolaryngology-Head and Neck Surgery,
Dec 8, 2011, Kobe, Japan

8) 岩崎真一、菅澤恵子、安井拓也、牛尾宗貴、
江上直也、井上亜希、山唄達也. メニエール
病における multifrequency
tympanometry：聴力・前庭機能との比較お
よび診断有用性について. 第 21 回日本耳科
学会総会 2011 年 11 月 25 日 那覇

9) Iwasaki S., Togo Y, Kinoshita A, Yoshifuji
Y, Egami N, Karino S, Yamasoba T,
Yamamoto Y. Effect of noisy vestibular
stimulation on human posture. 21st
Neuro-Otological Society of Australia, Oct
29th, 2011, Newcastle, Australia

10) 岩崎真一、木下淳、江上直也、牛尾宗貴、
井上亜希、山唄達也. 経皮的ノイズ前庭刺激
による体平衡機能改善の試み. 第 113 回日本
耳鼻咽喉科学会総会 2012 年 5 月 10 日 新
潟

11) 岩崎真一、井上亜希、千原康裕、山唄達
也. ラット前庭神経節細胞の神経栄養因子に
対する本能の変化：trkB, trkC, p75NTR の日
齢変化に関する検討. 第 22 回日本耳科学会
総会 2012 年 10 月 4 日 名古屋

12) 岩崎真一. シンポジウム VEMP: 気道刺
激と骨導刺激、oVEMP と cVEMP を臨床の場
でどのように使い分けるか? 第 70 回日本
めまい平衡医学会総会 2012 年 11 月 29 日

東京

13) Iwasaki S., Togo F, Kinoshita M,
Yoshifuji Y, Egami N, Karino S, Yamasoba
T, Yamamoto Y. Improvement of body balance
by noisy galvanic vestibular stimulation. XXVII
Barany Society Meeting. 2012 June 11.
Uppsala, Sweden

6. 研究組織

(1) 研究代表者

岩崎 真一 (IWASAKI SHINICHI)
東京大学・医学部附属病院・准教授
研究者番号：10359606

(2) 研究分担者

牛尾 宗貴 (USHIO MUNETAKA)
東京大学・医学部附属病院・准教授
研究者番号：70361483

柿木 章伸 (KAKIGI AKINOBU)
東京大学・医学部附属病院・講師
研究者番号：60243820

室伏 利久 (MUROFUSHI TOSHIHISA)
帝京大学・医学部附属病院・教授
研究者番号：30242126