

**科学研究費助成事業 研究成果報告書**

平成 29 年 5 月 29 日現在

機関番号：34419

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2014～2016

課題番号：26462571

研究課題名(和文)聴覚器官としての球形囊の役割 不可聴音の聴覚認知への関与

研究課題名(英文)The role of saccule as an auditory organ - perception of inaudible sound-

研究代表者

瀬尾 徹 (SEO, Toru)

近畿大学・医学部・准教授

研究者番号：30258149

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,900,000円

研究成果の概要(和文)：球形囊の機能評価として前庭誘発筋電図(VEMP)を用いて検討した。感音難聴の程度とVEMPの異常とに関連は認めなかった。しかし、耳の違和感を訴える場合にVEMPの異常を認めるものが多かった。このことからヒトにおいて球形囊は聴力に影響をおよぼさないが、聴覚心理学的な異常感を誘発させる可能性が示唆された。

研究成果の概要(英文)：We evaluated the function of saccule using vestibular evoked myogenic potentials (VEMP). There was no relation between the degree of sensorineural hearing loss and abnormality of VEMP. However, there was correlation between the discomfort sense of the ear and abnormality of VEMP. This suggests that the spherical capsule in humans has no effect on hearing but may induce abnormal psychological abnormalities.

研究分野：神経耳科学

キーワード：球形囊 聴覚認知

## 1. 研究開始当初の背景

内耳の蝸牛障害による難聴(感音難聴)は、現在もおお治癒が困難な症候である。感音難聴の主な原因のひとつとして内耳有毛細胞の障害が挙げられるが、有毛細胞は他の細胞と異なりひとたび変性をきたすと再生されないとされてきた。しかし、近年の研究によって鳥類における有毛細胞の再生は可能であることがわかってきた。さらに様々な細胞に分化する可能性をもつiPS細胞の発見によって、有毛細胞の再生も現実味を帯びてきた。このような先進的な医療の実施には、病態の正確な把握が必要である。聴力障害において病態を推定するには聴力検査にゆだねられることとなる。ヒトの可聴範囲は20Hzから20000Hzであるとされ、聴力検査では125Hzから8000Hzにおける聴力閾値を計測するに過ぎない。

近年不可聴音の聴覚への影響が報告されている。マウスの聴覚性驚愕反射(ASR)は、低周波不可聴音による遮蔽の存在によって増強されるが、球形囊の耳石が存在しないNox3ノックアウトマウスではこの反応が見られない。球形囊は、より下等な魚類では聴覚器官として機能するが、哺乳類では平衡器官として機能する。しかし、哺乳類においても球形囊が聴覚認知に何らかの影響を与えていることは確実である。一方、ヒトにおいても音響刺激によって球形囊が刺激されることが明らかとなっている。この現象は前庭誘発筋電位(VEMP)として球形囊機能検査として応用されている。VEMPは特に低周波数音によく反応することは申請者らによって明らかにされてきた(Node M, Seo T, et al. Otol Neurotol. 2005;26:1208-13.)。ヒト球形囊はとくに低周波での音響刺激に反応することが明白である。しかしこれが聴覚認知に影響をどのように影響を及ぼすかは不明である。

## 2. 研究の目的

球形囊の聴覚認知に対する影響を、聴覚閾値に関連しない耳閉感や耳の違和感を指標として検討する。

## 3. 研究の方法

(1) ヒト球形囊の機能を評価するために、VEMPの正常値を設定する。健康成人においてVEMPのp13-n23頂点間振幅、n1潜時、p1潜時を測定し、正常者の平均値 $\pm$ 2標準偏差より、正常値を決定した。つぎに内リンパ水腫を推定するためフロセミド投与前後におけるVEMPのp13-n23頂点間振幅の改善率を求めた。正常者および内リンパ水腫患者それぞれの改善率をもとにし、ROC解析よりcut-off値を求めた。

(2) 球形囊の聴覚閾値に関する影響を検討するために感音難聴患者におけるVEMPを想定した。

(3) 球形囊の耳閉感などの耳の違和感に対

する影響を検討する。まず聴覚障害の既往をもち現在は聴力が正常に回復しているもので、耳の違和感あるいは耳閉感を有する患者についてVEMPを測定した。その病態を推定するために、フロセミドVEMPも実施し、内リンパ水腫の有無についても検討した。

難聴の既往を認めず、耳閉感や耳の違和感のみを訴える患者についてもVEMPを測定した。これらについても同様にフロセミドVEMPを実施した。

## 4. 研究成果

(1) VEMPの正常値について以下ようになった。左右差比は $12.8 \pm 9.4$ であり正常値は31.6%以下となる。n1潜時およびp1潜時の平均値は、それぞれ $10.4 + 9.4\text{msec}$ および、 $16.4 + 1.1\text{msec}$ であった。よって正常値は、それぞれ、8.5から12.2msec、14.3から18.6msecである。これらのいずれかが正常値より逸脱した場合、異常と判断し、球形囊障害を強く示唆する。内リンパ水腫と判断する場合の、改善率のcut-off値は14.2%であった。改善率がこの値を超えた場合を陽性とし、内リンパ水腫の存在を疑う。その感度は70.1%、特異度は81.0%であった。

(2) 感音難聴患者の13%にVEMP異常が含まれていた。しかしVEMPの異常と難聴の程度との間に関連は認めなかった。よって球形囊が直接聴力閾値に影響を与える可能性は低いと思われた。

(3) 感音難聴の既往を有する患者の33%においてVEMPで異常を示した。これらについては、球形囊が耳の違和感の原因となっている可能性は否定できない。しかし、その60%においてフロセミドVEMPが陽性であったので、内リンパ水腫の存在が示唆された。このような症例の耳の違和感は、球形囊由来の症状よりむしろ内リンパ水腫由来の症状である可能性も否定できない。

一方、難聴を認めずに耳閉感や耳の違和感のみを訴える患者の23%にVEMPの異常を認めた。さらにそれらの半数でフロセミドVEMPが陽性であり、これらについてはやはり内リンパ水腫が違和感の原因となっている可能性がある。しかし、残りの半数には内リンパ水腫が存在せずに耳閉感や耳の違和感を呈していたこととなる。すなわち球形囊の単独障害によって耳閉感などの障害を引き起こしている可能性が示唆される。

以上より、ヒト球形囊は聴力に関しては明らかな影響をおよぼさないが、聴覚心理学的な異常感を誘発させており、聴覚認知に影響を及ぼしている可能性が示唆された。

## 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 13 件)

1. 瀬尾 徹・重心動揺検査・耳鼻咽喉科・

- 頭頸部外科 89(増刊号): 149-154, 2017  
(査読なし)
2. Seo T, Shiraishi K, Kobayashi T, Kitano M, Doi K. Clinical course of persistent geotropic direction-changing positional nystagmus with neutral position-Light cupula. Acta Otolaryngol. 136: 34-7, 2016. doi: 10.3109/00016489.2015.1079926 (査読あり)
  3. 瀬尾 徹. 椎骨脳底動脈循環不全症. 耳鼻咽喉科・頭頸部外科 89: 55-59, 2016 (査読なし)
  4. 白石 功、瀬尾 徹、小林孝光、北野睦三、小泉敏三、斎藤和也、土井勝美. cVEMPとvHITで診断された下前庭神経炎例. 耳鼻咽喉科臨床 109:833-837, 2016. (査読あり)
  5. 瀬尾 徹. 内耳手術. BPPVに対する手術半規管遮断術. JOHNS 1259-1261,32,2016. (査読なし)
  6. 瀬尾 徹. 診療所におけるめまいの眼振・平衡機能検査の診かた. ENTONI 189: 15-23, 2016 (査読なし)
  7. Seo T, Saito K, Doi K. Intractable persistent direction-changing geotropic nystagmus improved by lateral semicircular canal plugging. Case Reports in Otolaryngology 2015: 192764, 2015. doi: 10.1155/2015/192764. (査読あり)
  8. 瀬尾 徹. 難治性良性発作性頭位めまい症の外科的療法. 耳鼻咽喉科臨床 108: 264-265. 2015 (査読なし)
  9. Saka N, Seo T, Ohta S, Sakagami M. Is a pulling sensation in the anteroposterior direction associated with otolith dysfunction? Acta Otolaryngol 134: 233-7.2014. doi: 10.3109/00016489.2013.861925.(査読あり)
  10. 瀬尾 徹. 良性発作性頭位めまい症の外科的療法. 耳鼻咽喉科・頭頸部外科 86:1004-1008.2014 (査読なし)
  11. 瀬尾 徹. 前庭誘発筋電位(VEMP). 耳鼻咽喉科・頭頸部外科 86: 726-733. 2014 (査読なし)
  12. 瀬尾 徹. 前庭障害を疑うが温度眼振検査では正常だった. 前庭機能障害はないのか? JOHNS 30:1159-1161. 2014 (査読なし)
- 〔学会発表〕(計 69 件)
1. Seo T, Fujita T, Doi K. Furosemide loading VEMP for Meniere's disease - Confirming rupture of membranous labyrinth theory -. 40th Annual MidWinter Meeting Association for Research in Otolaryngology, Baltimore, USA. 2.11 -15, 2017
  2. Seo T, Kobayashi T, Shiraishi K, Kitano M, Koizumi T, Doi K. Psychological evaluation of the patients with vertigo due to otolith organ. 29th Barany society meeting. Seoul, Korea 6/5-6/8, 2016
  3. Koizumi T, Seo T, Saito K, Doi K. Clinical perilymph fistula resulting from microfissure near the round window niche. 29th Barany society meeting. Seoul, Korea. 6/5-6/8, 2016
  4. Kuroda T. Kuroda K, Seo T. Videonystagmography informing head position using an infrared camera and motion-tracking sensor. 29th Barany society meeting. Seoul, Korea. 6/5-6/8, 2016
  5. Seo T, Shiraishi K, Kobayashi T, Kitano M, Doi K. Furosemide-loading vestibular evoked myogenic potentials: up-to-date experience. The 16th Japan-Korea joint meeting of otolaryngology-head and neck surgery. Hyatt Regency Tokyo, Tokyo. 5/28-30, 2016
  6. Shiraishi K, Seo T, Kobayashi T, Koizumi T, Doi K. Five cases with traumatic otolith vertigo revealed by VEMP. The 16th Japan-Korea joint meeting of otolaryngology-head and neck surgery. Hyatt Regency Tokyo, Tokyo. 5/28-30, 2016
  7. Seo T, Doi K. Normalizing methods for cervical vestibular evoked myogenic potentials. 39th Annual MidWinter Meeting Association for Research in Otolaryngology, SanDiego, USA. 2.20 -24, 2016
  8. Ko Shiraishi, Toru Seo, Takaaki Kobayashi, Katsumi Doi. Three cases with traumatic otolith vertigo revealed by VEMP. The 13th Japan-Taiwan Conference on Otolaryngology Head and Neck Surgery 12/4-5, 2015, Hitotsubashi Hall & National Center of Sciences(Tokyo), Tokyo
  9. Toshizo Koizumi, Kazuya Saito, Kumi Kohama, Takaaki Kobayashi, Toru Seo, Katsumi Doi. Auditory varieties of candidates for cochlear implant of Electric-Acoustic Stimulation (EAS). The 13th Japan-Taiwan Conference on Otolaryngology Head and Neck Surgery 12/4-5, 2015. Hitotsubashi Hall & National Center of Sciences(Tokyo), Tokyo

10. Toru Seo, Ko Shiraishi, Takaaki Kobayashi, Mutsukazu Kitano, Katsumi Doi. Furosemide loading vestibular evoked myogenic potentials can detect having endolymphatic hydrops -up-to-date experience-. 7th international symposium on Meniere's disease and Inner ear disorders. Rome, Italy 10/17-20, 2015
11. Takaaki Kobayashi, Toru Seo, Shiraishi Ko, Mutsukazu Kitano, Katsumi Doi. Psychological evaluation of the patients with vertigo due to otolith organ. 7th international symposium on Meniere's disease and Inner ear disorders. Rome, Italy 10/17-20, 2015
12. Mutsukazu Kitano, Toru Seo, Ko Shiraishi, Takaaki Kobayashi, Katsumi Doi. The patients with Meniere's disease results in the discrepancy between video head impulse test and caloric testing. 7th international symposium on Meniere's disease and Inner ear disorders. Rome, Italy 10/17-20, 2015
13. Seo T, Shiraishi K, Kobayashi T, Kitano M, Doi K. Furosemide loading vestibular evoked myogenic potentials can detect having endolymphatic hydrops. 24th biennial symposium of international evoked response audiometry study group Busan, Korea, 5.10-5.14, 2015
14. Seo T. Clinical application of VEMP. 24th biennial symposium of international evoked response audiometry study group Busan, Korea, 5.10-5.14, 2015
15. Seo T. Light cupula -Japan experience-. 13th Asia-Oceania ORL-HNS Congress, Taipei, Taiwan, 3.19-3.22, 2015
16. Kitano M, Terao K, Morikawa M, Hayamizu K, Fujiwara R, Seo T, Doi K. A Case of Pleomorphic Adenoma of the Tongue Base. 3th Asia-Oceania ORL-HNS Congress, Taipei, Taiwan, 3.19-3.22, 2015
17. Seo T, Doi K. Discrepancy Between Results on Video Head Impulse Test and Those on Caloric Testing in The Patients with Meniere's Disease. 38th Annual MidWinter Meeting Association for Research in Otolaryngology, Baltimore, USA. 2.21 -25, 2015
18. Seo T, Kobayashi T, Miyashita M, Saito K, Doi K. Results on video head impulse test differ from those on caloric testing in the patients with Meniere's disease. Inner Ear Biology Workshop, Kyoto International Conference Center, Kyoto. 11.1-4, 2014
19. Seo T, Doi K. Utricular lesions confirmed by oVEMP in the patients with BPPV. The 28th Barany society meeting. Buenos Aires, Argentina. 5/25 -28, 2014
20. Seo T, Kobayashi T, Miyashita M, Saito K, Doi K. Clinical features of persistent geotropic positional changing nystagmus. -so called light cupula-. The 15th Japan-Korea Joint meeting of Otolaryngology-Head and Neck Surgery, Seoul, Korea. 4/3-5, 2014

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

瀬尾 徹 (SEO, Toru)  
 近畿大学・医学部・准教授  
 研究者番号：30258149

### (2) 研究分担者

中川 誠司 (NAKAGAWA, Seiji)  
 国立研究開発法人産業技術総合研究所・その他の部局・研究員  
 研究者番号：70357614

小林 孝光 (KOBAYASHI, Takaaki)  
 近畿大学・医学部・助教  
 研究者番号：20642888