

内リンパ水腫推定法としての フロセミド VOR 検査の臨床的意義

富山医科薬科大学医学部耳鼻咽喉科学教室（主任：水越鉄理教授）

伊 東 宗 治

CLINICAL STUDIES ON THE FUROSEMIDE VOR TEST

MUNEHARU ITO, M.D.

Department of Otolaryngology, Faculty of Medicine, Toyama Medical
and Pharmaceutical University, Toyama

In order to detect vestibular endolymphatic hydrops, the directional preponderance of the VOR gain (VOR-DP%) during sinusoidal rotation (freq. 0.1Hz; Amp. 120deg) was calculated and compared between pre- and post-intravenous injections of furosemide (20mg). Abnormal changes in VOR-DP% ($\geq 10\%$) from the pre-injection level were referred to as positive in this furosemide VOR test (FVOR). The following results were obtained from this study.

(1) Positive responses were obtained in 31 of 61 (51%) patients with definite Meniere's disease, in 11 of 21 (52%) patients with delayed endolymphatic hydrops and in 7 of 10 (70%) with syphilitic labyrinthitis. In contrast, the majority of patients responded negatively with sudden deafness or other peripheral vestibular disorders.

(2) Following the endolymphatic shunt operation, in 2 out of 3 patients (67%) in whom vertiginous attacks had been decreased or disappeared after the operation results changed from positive to negative.

(3) The positive rate in Meniere's disease was dependent on the frequency of the vertiginous attacks before the test or the duration from the last attack to the test.

(4) Combined with the glycerol dehydration test or electrocochleography, the FVOR test could detect endolymphatic hydrops of Meniere's disease at a high positive rate.

(5) There were no side-effects of the furosemide on the inner ear, such as deterioration of hearing acuity or tinnitus.

In conclusion, the FVOR test is useful for detecting and following up fluctuating vestibular endolymphatic hydrops, which occur in disorders such as Meniere's disease, delayed endolymphatic hydrops and syphilitic labyrinthitis.

Key words: メニエール病, フロセミド, VOR

A 96—1112—25522

1. 緒 言

Hallpike & Cairns (1938)¹⁾, 山川(1938)²⁾の剖検例による報告以来, メニエール病の病態は一般に内耳の特発性内リンパ水腫であると考えられている³⁾⁴⁾. この

うち内耳蝸牛系内リンパ水腫の存在を推定する方法としては, 純音聴力検査を用いたKlockhoff & Lindblom⁵⁾のグリセロールテスト, 異常-SPの出現を基準とするYoshie⁶⁾の蝸電図検査が知られている. これに

対して内耳前庭系内リンパ水腫を診断する方法としては、温度眼振検査を用いた二木と北原⁷⁾によるフロセミドテストに続き、回転検査を利用した検査法⁸⁾が報告されてきた。振子様回転検査は、特定の刺激周波数では検査反復による反応低下を認めず、さらに患者への負荷も比較的軽く、臨床症状をよく反映するため温度眼振検査より病態の経過観察に優れているといわれる⁹⁾。したがって、著者らもフロセミドと振子様回転検査を組み合わせた内リンパ水腫診断法を開発、フロセミド VOR 検査と命名して臨床応用してきた¹⁰⁾¹¹⁾。本研究では、メニエール病を中心とした末梢性前庭機能障害109例および聴神経腫瘍2例の計111例に対してフロセミド VOR 検査を行い、従来の温度眼振検査によるフロセミドテスト、その他の神経耳科学的検査結果、臨床症状と比較して、フロセミド VOR 検査の臨床診断学的意義について検討を加えたので報告する。

2. 研究方法

(1) 研究対象

対象は1987年より1991年までの5年間に富山医科大学耳鼻咽喉科神経耳科外来を受診した、末梢性前庭機能異常患者109名および聴神経腫瘍患者2名の計111名である。前者の内訳は、一側性メニエール病確実例61例、遅発性内リンパ水腫21例、内耳梅毒10例、突発性難聴9例、良性発作性頭位めまい症2例、(以上5疾患の診断は厚生省特定疾患研究班の診断基準、および平衡神経科学会1987年の診断基準案¹²⁾¹³⁾に準拠)、さらに慢性中耳炎などによる耳性めまい6例であった(表1)。なお、神経耳科学的に異常を認めず耳疾患の既往を有しない17例を正常被験者として用いた。

表1 対象疾患

疾患名	症例数	男/女	平均年齢(歳)
一側性メニエール病確実例	61	31/30	50.4(15-82)
遅発性内リンパ水腫	21	11/10	44.8(13-65)
内耳梅毒	10	3/7	55.8(42-75)
突発性難聴	9	4/5	52.2(15-72)
良性発作性頭位めまい症	2	0/2	42.0(41-43)
耳性めまい	6	3/3	52.5(33-64)
聴神経腫瘍	2	1/1	61.0(60-62)
計	111	53/58	49.9(13-82)

(2) 研究方法

(1) フロセミド VOR 検査

フロセミド (Lasix[®]-Hoechst) 20mg を肘静脈より静注した前後に振子様回転検査 (VOR 検査と略す) を反復して行い、誘発された回転中眼振への影響をめまい疾患患者111例で経時的に検討した。回転刺激には第一医科製等加速度振子回転刺激装置 (FRC-03) を用い、準暗所閉眼下の被験者に対して周波数 0.1Hz、振幅 120deg、最大回転速度 75.4deg/sec の振子様回転刺激を4-5周期加えた。フロセミドの静注は初回 VOR 検査直後に行い、30分ごとに検査を繰り返した。

眼球運動の記録には ENG システムを用いた。導出された水平性眼球運動信号は、A/D変換器を介してミニコン PDP-11/34 に取り込まれ、渡辺¹⁴⁾¹⁵⁾の作成したプログラムにて on-line で分析された。VOR 検査の場合、左右各方向回転時に誘発される眼振最大緩徐相速度を最大回転速度で除した VOR の利得がミニコン

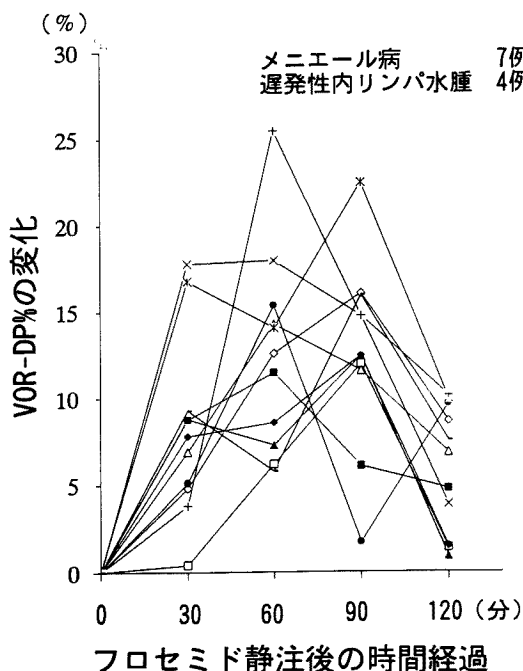


図1 内リンパ水腫疾患患者におけるフロセミド静注による VOR-DP% の変化

縦軸は VOR-DP% (表2参照) のフロセミド静注後の変化を静注前を0として絶対値で示している。横軸は時間経過を示している。30分後に1例、60分後に5例、90分後に5例と全例静注90分後までにピークを認めた。

表2 正常被検者でのフロセミド静注による VOR- Δ DP%の変化 (n=17)

	30分後	60分後	90分後
平均(m)	3.91	3.65	4.10
標準偏差(SD)	2.91	2.52	2.74
m + 2 SD	9.73	8.69	9.58

$$\text{VOR-}\Delta\text{DP}\% = \frac{\text{左向き利得} - \text{右向き利得}}{\text{左向き利得} + \text{右向き利得}} \times 100(\%)$$

により自動的に計算される。本研究では、この VOR の利得の左右差から算出される VOR- Δ DP%を分析のパラメータとして用いた。

フロセミドの効果を静注前後の VOR- Δ DP%の変動幅により観察すると、内リンパ水腫疾患11症例ではすべて静注90分後までにピークを認め、静注後120分では逆に効果が低下していた(図1)。したがって検査時間は静注後90分までが妥当と判断して、残りのめまい疾患患者100例では静注前、静注後30分、60分および90分の計4回とした。以上の検討より、検査時間の短縮による患者の負担を結果的に軽減することができた。

正常被検者17例に対してフロセミド VOR 検査を施行してフロセミド静注前後の VOR- Δ DP%の最大変動幅(以下 Δ VOR- Δ DP%とする)を計算した結果(表2)、平均値 \pm 2SDにより求められる正常値は全経過を通じていずれも10.0%未満であった。したがって、

$$\Delta\text{VOR-}\Delta\text{DP}\% \geq 10.0$$

をフロセミド VOR 検査の陽性例と判定した。

(2) フロセミドカロリック検査

VOR 検査と温度眼振検査は、共に前庭動眼反射を検討しているが、前者では両側末梢前庭を同時に、後者では一側末梢前庭を選択的に刺激する点で大きく異なっている⁹⁾。両者でのフロセミドの効果を比較するため、一側性メニエール病15症例について、フロセミド VOR 検査と合わせてフロセミド静注前と静注後60分の計2回温度眼振検査を反復した。第一医科製温度性眼振検査装置(FAC-02)を使用して、刺激温度24°Cおよび50°Cの空気を左右外耳道内に6l/分の流量でそれぞれ1分間送風して温度眼振を誘発した。温度眼振検査の場合、眼振持続時間、眼振数および眼振最大緩徐相速度が検査システムから自動的に計算される。本研究では、フロセミド VOR 検査とのデータの比較のため温度眼振最大緩徐相速度のみをパラメータとして使用した。判定基準は二木と北原の原法⁷⁾に準じて、フロセミド静注1時間後に24°Cの冷刺激時の最大緩徐相

速度が10%以上改善したものを陽性例とした。なお、フロセミド静注前後に温度眼振検査を反復する検査は、二木と北原によりフロセミドテストと命名されているが、フロセミド VOR 検査との区別のために本研究ではフロセミドカロリック検査と呼ぶこととした。

(3) 他の神経耳科学的検査

一側性メニエール病確実例においてフロセミド VOR 検査と自発眼振検査、純音聴力検査、グリセロールテストおよび蝸電図の4種類の神経耳科学検査結果を比較した。なお、自発眼振検査と純音聴力検査はフロセミド VOR 検査当日、フロセミド静注直前に実施した。

1. 自発眼振検査

閉眼下暗算負荷時に ENG 記録を行い、肉眼判定により自発眼振の有無を判定した。

2. 純音聴力検査

リオン社製オージオメータ(AA 61BN)を使用して平均純音聴力レベル(500Hz, 1KHz および 2KHz の4分法による)を測定した。

3. グリセロールテスト

10%Glycerol 製剤(5%フルクトース付加生食液)500mlを2時間かけて点滴静注し、静注前、静注開始後1時間および2時間(点滴終了時)で純音聴力検査を計3回繰り返した。静注開始後の聴力域値が静注前と比較して、2周波数以上で各々10dB以上ずつ改善した場合を陽性例と判定した¹⁶⁾。

4. 蝸電図検査

4KHz, 100dBのクリック音刺激により誘発される内耳誘発反応を鼓室内誘導法にて記録した。加重電位(summating potential: SP)と蝸牛神経複合活動電位(action potential: AP)の振幅比である SP/AP 比が0.37を超えるものを異常-SPと判定した。検査の詳細は、既に報告している方法に従った¹⁷⁾¹⁸⁾。

(4) 臨床症状との関連

フロセミド VOR 検査の陽性率に影響を及ぼす因子を検討するために、一側性メニエール病確実例において、罹病期間、嘔吐の有無、めまい性状(回転性・非回転性)、めまい発作頻度、最終めまい発作からの間隔、検査後のめまい発作までの期間の6項目の臨床症状についてフロセミド VOR 検査結果と比較した。

(5) 統計学的分析方法

統計学的処理には、カイ二乗検定と Wilcoxon 検定を用いた。カイ二乗検定で度数が10以下であればイエーツの補正式によって修正し、度数が4以下であれば

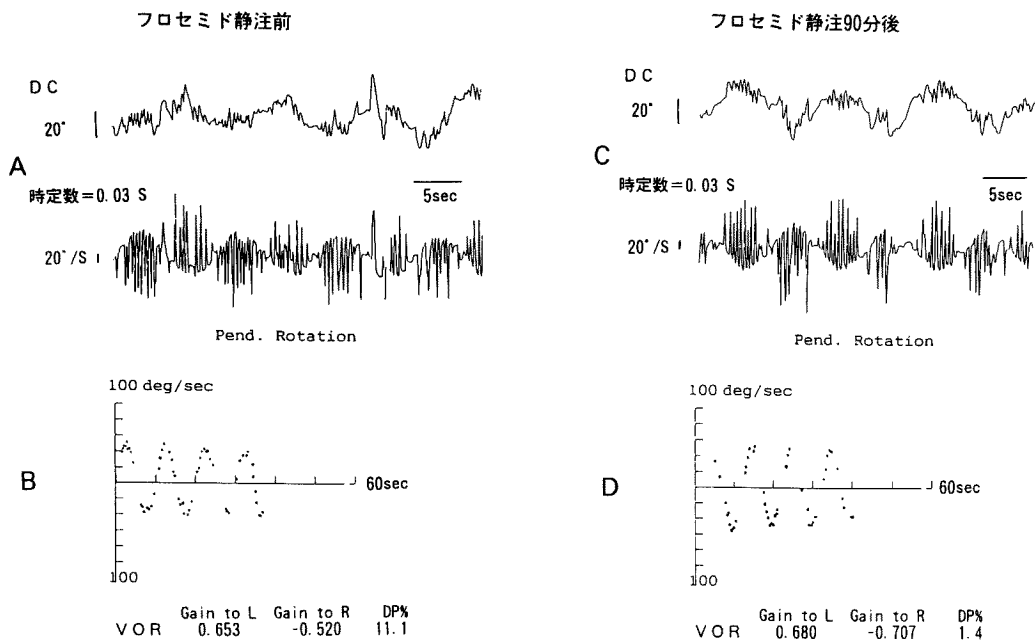


図2 フロセミド静注による振子様回転刺激時の前庭動眼反射 (VOR) の変化

AとC：右メニエール病症例 (症例1) の回転中眼振のENG記録 (上段：原波形 (DC増幅)，下段：微分波形 (時定数0.03秒))。振子様回転刺激には周波数0.1Hz，振幅120deg，最大回転速度75.4deg/secを用いた。BとD：同一症例でのコンピュータ分析結果。グラフ中の点は各眼振の緩徐相速度を示した。グラフの下には左向きの利得 (Gain to L)・右向きの利得 (Gain to R) と VOR-DP%の数値 (DP%) を示した (左向きを正，右向きを負としている)。右メニエール病症例 (症例1) では VOR-DP%11.1%がフロセミド静注90分後-1.4%と最大に変化し， Δ VOR-DP%は12.5%と正常範囲である10%をこえたためフロセミド VOR 検査陽性と判定した。

フィッシャーの直接確率を計算した。

3. 結 果

1) メニエール病確実例のフロセミド VOR 検査結果

右メニエール病症例1 (28歳，女) では (図2)，フロセミド静注前では左向き利得は0.65，右向き利得は0.52で，VOR-DP%は11.1%となり左向き DP が認められた。静注90分後では，左向き利得は0.68，右向き利得は0.71で VOR-DP%は-1.4%となり DP は消失した。VOR-DP%の差で求められる Δ VOR-DP%は12.5%となり正常範囲である10%を超えており，フロセミド VOR 検査陽性と判定された。この症例を含む一側性メニエール病確実例61症例に対して本検査を施行した結果31例 (52%) が陽性であった。

2) フロセミド VOR 検査とフロセミドカロリック検査との比較

一側性メニエール病確実例15例に対して，フロセミド静注前後で VOR 検査の直後に温度眼振検査を繰り返した。右メニエール病症例2 (31歳，女) (図3) では，フロセミド静注前の VOR-DP%が7.7%であったのが静注60分後には19.1%へ変化して， Δ VOR-DP%は11.4%でフロセミド VOR 検査陽性を示した。同一症例のフロセミドカロリック検査 (図4) では，左耳においてフロセミド静注により最大緩徐相速度が低下 (冷刺激76°/s \rightarrow 67°/s，温刺激71°/s \rightarrow 66°/s) しているのに対し，右耳では冷刺激，温刺激ともに静注前に比して10%以上の改善 (冷刺激16°/s \rightarrow 19°/s (18.8%)，温刺激10°/s \rightarrow 16°/s (60.0%)) がみられ，陽性と判定された。このようにフロセミド静注に対して

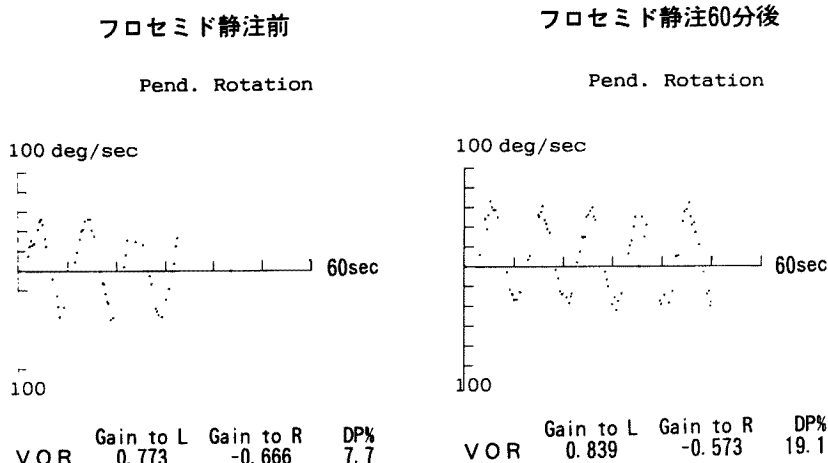


図3 フロセミド VOR 検査とフロセミドカロリック検査の比較(1)ーフロセミド VOR 検査

右メニエール病症例(症例2)のフロセミド VOR 検査では、VOR-DP% 7.7%が静注60分後には19.1%と最大に変化し、 Δ VOR-DP%は11.4%でありフロセミド VOR 検査陽性と判定された。

表3 内リンパ嚢開放術施行例での変化

メ病症例 (n=7)	フロセミドVOR		検査前3カ月間のめまい発作回数	
	術前	術後	術前	術後*
症例3	+	-	5	1*
症例4	+	-	4	0*
症例5	-	-	3	0
症例6	-	+	1	3*
症例7	-	+	6	5*
症例8	+	+	4	3
症例9	+	+	3	0*

*:手術から3カ月未満に検査したため手術後3カ月間のめまい発作回数を評価した。

VOR 検査と温度眼振検査を同時に施行した場合、フロセミド VOR 検査の陽性は9例(60%)、フロセミドカロリック検査の陽性は8例(53%)で、両検査ともに陽性は6例、陰性は4例で、両検査の一致率は10/15(67%)であった。

3) 内リンパ嚢開放術との関連(表3)

メニエール病61例中7例に手術前後にフロセミド VOR 検査を施行した。左メニエール病症例3(47歳、男)(図5)では、手術前にはフロセミド静注により VOR-DP%18.5%が3.0%と改善して、 Δ VOR-DP%は15.5%となりフロセミド VOR 検査陽性を診断され

た。この症例では手術後に検査の陰性化とともにめまい症状の改善を認め、3カ月間の発作回数は術前の5回から術後は1回にまで減少した。症例3と同様に術後フロセミド VOR 検査が陰性化した症例4と術前術後共に検査が陰性を示した症例5では、術後のめまい発作は認めず、内リンパ嚢開放術後のフロセミド VOR 検査が陽性を示した4症例中3例では、いずれも術後にめまい発作が月一回以上生じていた。したがって、内リンパ嚢開放術を受けた7例中6例(86%)において、術後に施行したフロセミド VOR 検査結果とめまいに対する手術の治療効果が一致していた。

4) めまい発作とフロセミド VOR 検査の関係

(1) 同一症例での経時的観察

左メニエール病症例11(47歳、女)(図6)では、初回フロセミド VOR 検査時の Δ VOR-DP%は0.5%で陰性と判定されたが、再検査時にはフロセミド静注により VOR-DP%は15.8%から5.6%に変化し、 Δ VOR-DP%は10.2%と陽性化していた。この症例では、初回検査時には3カ月間に1回のめまい発作を訴えただけで、また発作後検査までに無症状期間が4週間以上持続していた。一方、再検査時には月1回以上のめまい発作(群発化)を認め、さらに発作後検査までの間隔も短縮していた。症例11と同様に再検査時のフロセミド VOR 検査が陽性化した2症例では、それぞれ発作回数の増加(症例4)と発作後検査までの間

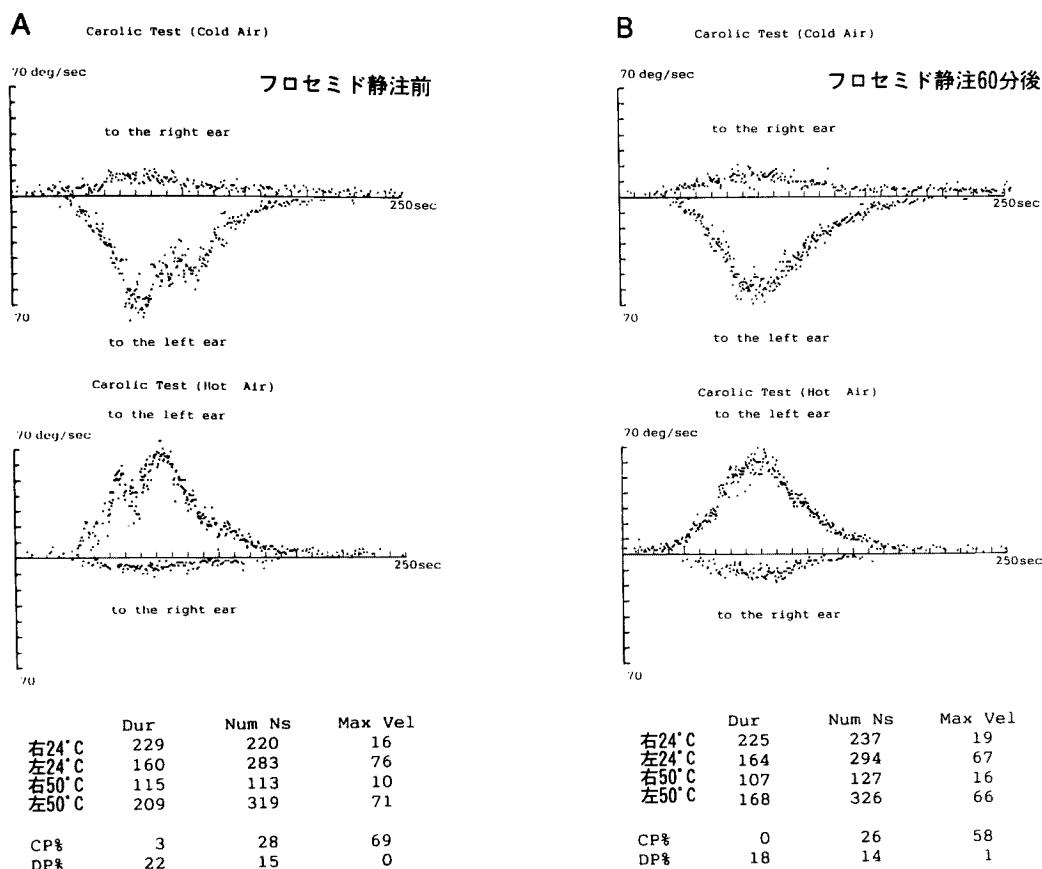


図4 フロセミド VOR 検査とフロセミドカロリック検査の比較(2)ーフロセミドカロリック検査

フロセミド静注前(A)と静注後(B)の温度眼振変化を表した。A、Bとも上段には冷刺激時、下段には温刺激時の温度眼振反応のコンピュータ分析結果を示した。グラフの点は眼振毎の緩徐相速度を左向きを正、右向きを負として表示している。

症例2のフロセミド静注による温度眼振反応の変化は、静注60分後に患側右耳の最大緩徐相速度の増加(24°C: 16deg/s → 19deg/s で19%の改善)がみられ、フロセミドカロリック検査陽性と判定された。

Dur: 眼振持続時間(sec), Num Ns: 総眼振数, Max Vel: 最大緩徐相速度(deg/s), 右24°C: 右耳24°Cの冷刺激, 左24°C: 左耳24°Cの冷刺激, 右50°C: 右耳50°Cの温刺激, 左50°C: 左耳50°Cの温刺激, CP%: (右耳の反応-左耳の反応)×100/(右耳の反応+左耳の反応), DP%: (左向きの反応-右向きの反応)×100/(右向きの反応+左向きの反応)

隔短縮(症例12)が認められた。一方、再検査時の発作回数および検査時期が初回検査とほぼ同じであった5例では、初回検査と再検査は同じであった(表4)。これら経時的に2回の検査を繰り返した一側性メニエール病確実例8症例の結果から、めまい発作はフロセ

ミド VOR 検査に量的・時間的影響力があることが示唆された。

(2) 一側性メニエール病確実例61例での統計学的検討

フロセミド VOR 検査陽性群と陰性群の2群に分

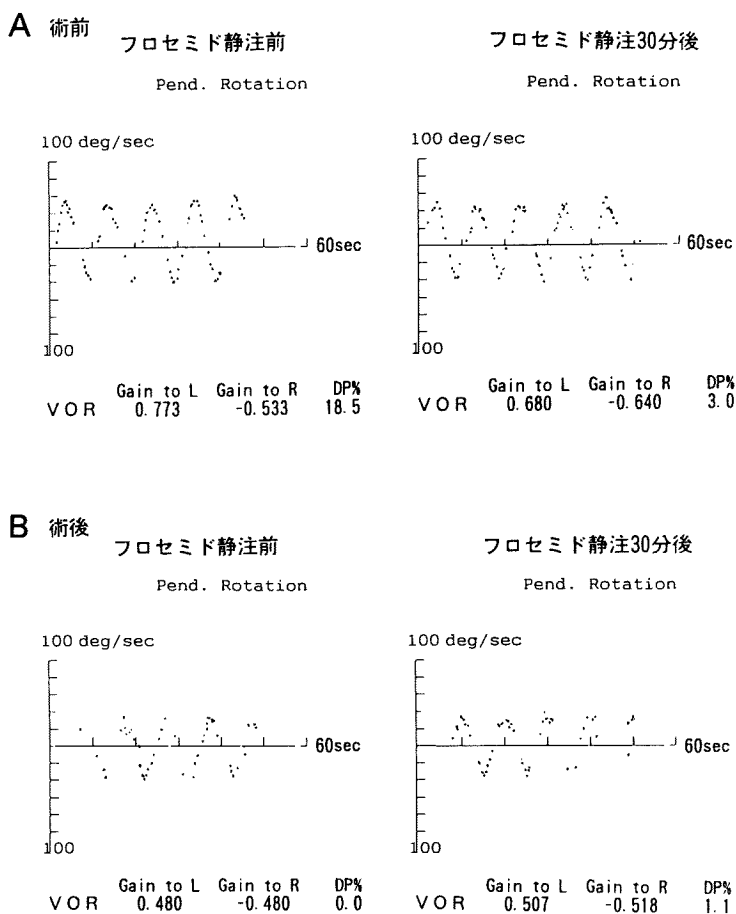


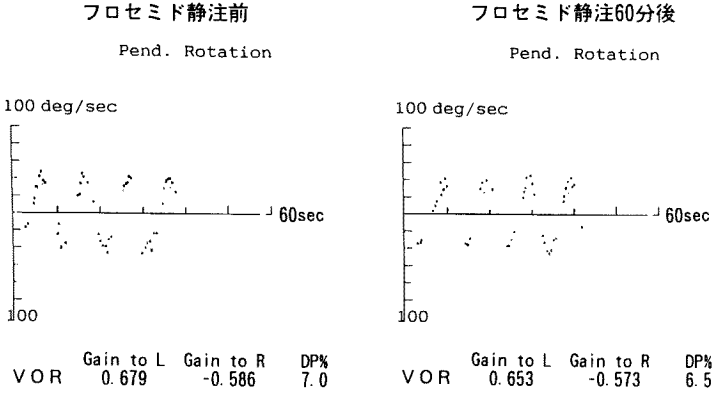
図5 内リンパ嚢開放術前後のフロセミド VOR 検査

左メニエール病症例（症例3）では，術前（A）VOR-DP%は18.5%から静注30分後に3.0%と最大の変化を示し， Δ VOR-DP%15.5%と陽性であった．術後（B）はフロセミド静注により VOR-DP%はほとんど変化せず， Δ VOR-DP%は1.1%で陰性化した．

表4 再検査施行例での変化

メ病症例 (n = 8)	フロセミド VOR		検査前3カ月間の めまい発作回数		最終めまい発作からの期間	
	1回目	2回目	1回目	2回目	1回目	2回目
症例2	+	+	4	4	13日	26日
症例5	+	+	3	4	15	14
症例10	+	+	3	3	25	21
症例4	-	+	1	4	32	51
症例11	-	+	1	4	43	4
症例12	-	+	3	5	40	1
症例13	-	-	6	3	4	21
症例14	-	-	0	0	161	890

A 間欠期



B 発作期

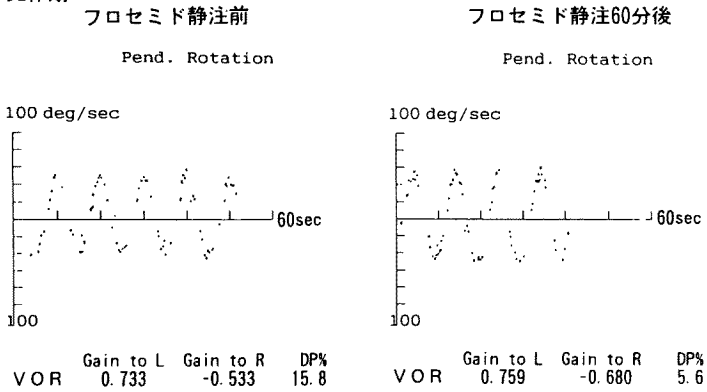


図6 メニエール病の病期とフロセミド VOR 検査所見の関連
左メニエール病症例(症例12)では、初回検査時(A：間欠期) Δ VOR-DP%は10%未満で陰性であったが、めまいが群発化した発作期(B)の再検査時には、VOR-DP%は15.8%から静注60分後に5.6%と最大に変化し、 Δ VOR-DP%は10.2%と陽性化した。

表5 最終めまい発作からの検査までの期間

最終めまい発作からの期間	フロセミド VOR	
	陽性	陰性
4週間未満	26(81%)	15(52%)
4週間以上	6(19%)	14(48%)
計	32(100%)	29(100%)

P<0.05

け、めまい発作に関連する6項目(罹病期間、めまい発作の性状、嘔吐の有無、最終発作からの期間、検査前の発作頻度、検査後の無症状期間)に両群間での差異を検討した。このうち最終発作からフロセミド

VOR 検査施行までの期間(表5)では、4週間未満に検査を施行した率が陽性群81%(26/32)、陰性群52%(15/29)であり、陽性群では最終発作からの間隔が4週間未満のものが多くみられた(P<0.05)。また検査前の発作頻度を3カ月間の月平均発作回数で比較する(表6)と、月平均発作回数が1回以上は陽性群で75%(24/32)、陰性群で31%(9/29)であり、陽性群では発作頻度が平均月1回以上の場合が多かった(P<0.01)。しかしながら、罹病期間(12カ月以上と未満)、めまい発作の性状(回転性と非回転性)、嘔吐の有無、検査後の無症状期間(4週間以上と未満)については明らかな差を認めなかった。

表 6 検査前のめまい発作頻度

検査前 3 カ月間のめまい発作回数	フロセミド VOR	
	陽性	陰性
3 回以上	24 (75%)	9 (31%)
3 回未満	8 (25%)	20 (69%)
計	32 (100%)	29 (100%)

P<0.01

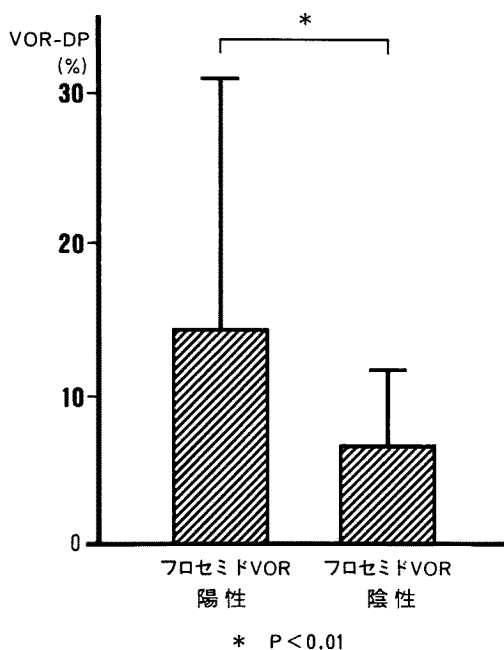


図 7 フロセミド VOR 検査とフロセミド静注前の VOR-DP% の関係

フロセミド VOR 検査陽性例では静注前の VOR-DP% は 14.3 ± 16.8 で陰性例の 6.6 ± 5.2 と有意差を認めた ($P < 0.01$)。

5) 他の神経耳科学的検査との関連

検査当日の VOR 検査 (図 7) では、VOR-DP% の絶対値は陽性群では平均 14.3%、陰性群では平均 6.6% で陽性群が有意に大きかった ($P < 0.01$)。その他、平均純音聴力レベル (患耳、健耳とも)、自発眼振 (出現率、眼振方向)、温度眼振検査 (CP% と DP%)、グリセロールテスト (陽性率)、蝸电图検査 (異常-SP 出現率) ではフロセミド VOR 検査の陽性群と陰性群の間に明らかな差を認めなかった。ただし、蝸牛系内リンパ水腫推定法であるグリセロールテストと蝸电图検査では、いずれもフロセミド VOR 検査と組み合わせて

内リンパ水腫推定法の異常検出率の比較

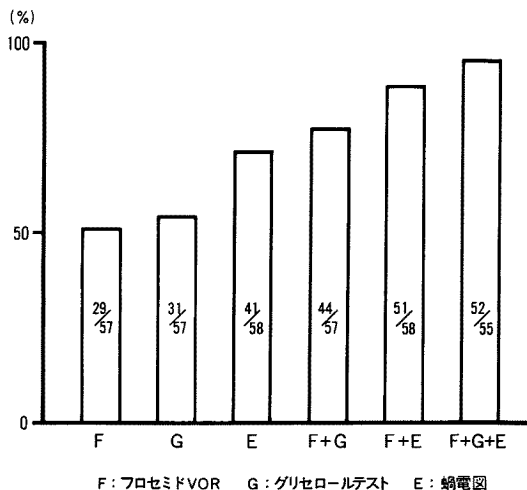


図 8 内リンパ水腫推定法の内リンパ水腫検出率

フロセミド VOR 検査 (F) は、グリセロールテスト (G) または蝸电图 (E) と検査を組み合わせることで単独の内リンパ水腫検出率を上回った。さらに 3 検査を組み合わせると 95% (52/55) となった。

内リンパ水腫の推定を行った場合には、水腫推定率が向上していた (図 8)。すなわち、グリセロールテストとフロセミド VOR 検査の場合、グリセロールテスト単独では陽性率は 57 例中 31 例 (54%)、フロセミド VOR 検査では 57 例中 29 例 (51%) であったが、少なくともどちらか一方の検査で陽性となる水腫推定率は 77% であった。蝸电图検査の場合も同様にフロセミド VOR 検査と組み合わせることで水腫推定率は 71% から 88% へ上昇した。

6) 疾患別フロセミド VOR 検査結果 (表 7)

メニエール病と同様に内リンパ水腫が病因と考えられている遅発性内リンパ水腫および内耳梅毒では、それぞれ 21 例中 11 例 (52%)、10 例中 7 例 (70%) で両者とも過半数で陽性を示した。また遅発性内リンパ水腫のうち特に平均純音聴力レベルが 110dB と高度難聴 (聾) でありグリセロールテストや蝸电图検査が不能であった同側型遅発性内リンパ水腫では、7 例中 3 例 (43%) で陽性となり、本検査の実施により初めて内リンパ水腫の他覚的推定が可能となった。一方、めまいを伴う突発性難聴では 7 例中 2 例 (29%)、良性発作性頭位めまい症 2 例中 0 例、耳性めまい 6 例中 1 例 (17%)

表7 フロセミド VOR 検査陽性率

疾 患	陽性率	メ病との 有 意 差
一側性メニエール病	32/61(52%)	—
遅発性内リンパ水腫	11/21(52%)	NS
内 耳 梅 毒	7/10(70%)	NS
末梢性前庭機能異常	3/15(20%)	P<0.05
突発性難聴(めまいあり)	2/ 7	
良性発作性頭位めまい症	0/ 2	
耳性めまい	1/ 6	
突発性難聴(めまいなし)	0/ 2(0%)	
聴神経腫瘍	0/ 2(0%)	

NS : not significant

と陽性を示す率は低く、末梢性前庭機能障害としてこれらを1群にまとめると15例中3例(20%)が陽性となり、メニエール病、遅発性内リンパ水腫、内耳梅毒との間に陽性率で統計学的に有意な差($P<0.05$)を認めた。なお、症例数が少ないがめまいを伴わない突発性難聴および聴神経腫瘍ではすべて陰性を示した。

7) フロセミド静注前後の自覚症状の変化

末梢性前庭機能異常109例および聴神経腫瘍2例の全例において、耳鳴、耳閉感、難聴などの変動はみられなかった。また、悪心・嘔吐も観察されず、全症例でフロセミド VOR 検査を完了することができた。一方、正常被験者17例でも明らかな副作用は認めなかった。

4. 考 察

1) 内リンパ水腫検査法としてのフロセミド VOR 検査

フロセミドは1964年、Muschaweck と Hajdú により¹⁹⁾サイアザイド系利尿剤の開発過程で発見されたアントラニル酸誘導体のループ利尿剤である。作用部位は腎尿細管全域、特にヘンレ係蹄上行脚髓質部であり、管腔側より尿細管上皮細胞に働き、 Na^+ 、 K^+ 、 Cl^- の能動輸送を阻害することで電解質の再吸収が抑制され、結果的に利尿を引き起こす²⁰⁾。内耳内リンパ水腫への薬理効果は1971年、二木と北原により初めて報告され⁷⁾、その後奥村⁸⁾により確認された。作用機序に関しては両者の間で見解が異なり、前者では、各種浮腫疾患に対する作用機序と同様に利尿に続く全身性脱水が関与する内耳への間接作用であると考え、後者では、形態学的²¹⁾・電気生理学的研究²²⁾から蝸牛血管床の

$\text{Na}^+ - \text{K}^+ \text{ATPase}$ の阻害による内耳への直接作用を推定している。本研究では、フロセミドの内耳内リンパ水腫への薬理効果判定のパラメータとして VOR-DP%を用いて検討した。フロセミド静注後の VOR-DP%の変化は、静注90分後までのいずれかの検査時に最大変動を示し、静注120分後にはすべて正常範囲上限である10%付近にまで戻った。このことはフロセミド VOR 検査で観察されるフロセミド 20mg 静注の影響が、若干の個体差を有していても、内リンパ水腫に対する一過性で可逆性の薬物作用を示しているものと考えられ、本検査の臨床応用を開始する上での基礎的論拠となった。なお注射剤での利尿効果は、静注後5分以内に発現、1時間以内に最大となり、2～3時間後までに終了することが知られているため²³⁾、フロセミドの内リンパ水腫改善効果は利尿効果と並行した時間経過をとる可能性が大きい。

メニエール病では、めまい、難聴、耳鳴が同時に増悪・寛解を繰り返す発作を特徴としている。しかし、時として前庭・蝸牛症状の一方のみが発症する場合もあり、それを裏付けるように、温度眼振検査と聴力検査により前庭・蝸牛の障害程度を比較した際に、両者は必ずしも一致しないことが報告されてきた。例えば、藤多²⁴⁾は、30dB 以上の難聴と半規管麻痺(CP)による前庭機能低下の関係を検討、前庭・蝸牛の両者の障害は約1/3に過ぎず、残りはどちらか一方のみの障害であることを観察した。このような前庭・蝸牛障害の分離現象の理由として、Enander and Stahle²⁵⁾は両者の受傷性の違いを言及しているが、一方、Angelborg ら²⁶⁾は、臨床経過中に平均純音聴力域値に10dB 以上の聴力改善がみられても前庭機能の変化を伴わない症例、CPの消失がみられても聴力変動がない症例がそれぞれ全体の2/3を占めることから、内リンパ水腫は前庭・蝸牛において必ずしも均一ではないと考察した。本研究では、蝸牛系内リンパ水腫推定法であるグリセロールテスト、蝸牛図とフロセミド VOR 検査との関係から、二木らの報告²⁷⁾を支持して前庭系と蝸牛系の内リンパ水腫推定法の間には有意な相関関係を認めないことを明らかとした。さらに、3種類の内リンパ水腫推定法を組み合わせると内リンパ水腫の推定率が向上することも指摘した。したがって、メニエール病では Angelborg らの提言するごとく、内耳内の内リンパ水腫分布が決して均一でないことが考えられ、前庭・蝸牛間の障害程度の差異は Okuno and Sando²⁸⁾により病理組織学的に報告されているように内耳各部分で

異なる内リンパ水腫の程度に関係するものと推察した。内リンパ水腫の推定精度を高めるために3種類の検査の組み合わせは必要であるといえる。

2) 内リンパ水腫疾患のフロセミド VOR 検査陽性率について

内リンパ水腫が病理組織学的に確認された疾患として、これまでメニエール病、内耳梅毒、内耳炎、Cogan 症候群、白血病、側頭骨骨折、耳硬化症などが報告⁴⁾されてきた。本研究では、このうち比較的頻度の高い一側性メニエール病確実例、内耳梅毒を対象として、フロセミド VOR 検査の有用性を統計学的に検討した。さらに近年新たな疾患単位として注目を集めている遅発性内リンパ水腫についても同様の分析を行った。

内リンパ水腫疾患では、フロセミド静注による前庭系内リンパ水腫推定法の陽性率が報告者により異なる。メニエール病を例にとれば、温度眼振検査を用いた報告では、Futaki and Kitahara²⁹⁾の80% (93例中74例)、田口と菊川³⁰⁾の70% (10例中7例)、一方、振子様回転検査を用いた研究では、奥村⁹⁾の45% (60例中27例)、本研究の52% (61例中31例)と陽性率に幅がある。このような違いは検査方法や判定基準が異なる点が要因の一つと考えられるが、その一方で対象症例の病期が異なっていた可能性がある。そこで本研究では、まずメニエール病確実例15症例について同日に温度眼振検査、回転検査を並行して実施、両検査で陽性率を比較した。さらに、メニエール病確実例61例で病期とフロセミド VOR 検査陽性率について関係を検討した。その結果、フロセミド VOR 検査 (60%) とフロセミドカロリック検査 (53%) との間に明らかな差を認めなかった。また、フロセミド VOR 検査の陽性率は、検査前3カ月間の発作回数が3回以上の症例、最終めまい発作から検査までの間隔を4週間以内とした症例では全体 (52%) を上回りそれぞれ73%、63%となり、同検査が先行するめまい発作の量的・時間的影響を強く受けていることを示唆していた。この点、奥村⁹⁾も、症例全体の陽性率は45%だが、めまい後2週間以内の発作期に限ってみると陽性率は上昇して64%になると報告しており、内リンパ水腫推定法の陽性率を比較する場合には検査施行時期を十分考慮する必要があると指摘した。

遅発性内リンパ水腫は、突発性または発症時期不詳の高度の感音難聴の先行があり、何年か後にメニエール病と類似した回転性めまいをきたす症例と定義された。1985年Schuknecht³¹⁾により先行耳と後にメニエ

ール病類似の症状を発現する耳との関係から、同側型と対側型、両側型の3型に分類されている。このうち同側型遅発性内リンパ水腫は、患耳が高度聴力障害のために、蝸牛系の内リンパ水腫推定法を用いて内リンパ水腫の推定を行うことはかなり難しい³²⁾と考えられてきた。事実、本研究の21例中9例が同側型と診断されたが、前者の内7例では患耳の平均聴力が110dB以上の高度難聴のためグリセロールテストや蝸電図が不能であった。このような場合フロセミドによる前庭系内リンパ水腫推定法を利用して、工藤ら³³⁾は同側型22例中19例 (86%) で内リンパ水腫を診断している。本研究では同側型7例中3例 (43%) に陽性を認め、フロセミド VOR 検査により初めて内リンパ水腫の推定が可能となった。

内耳梅毒の内リンパ水腫は、*Treponema pallidum* 由来の血行性内耳炎に続発する二次性であり、病理組織学的には先天性で両側例の頻度が高いことが知られている (4例中3例 (75%))⁴⁾。症候から推定した内リンパ水腫の割合は、小松崎ら³⁴⁾によれば聴力変動型 (またはメニエール病型) として29例中5例 (17%)、Steckelberg and McDonald³⁵⁾によれば内リンパ水腫型の前庭機能障害として39例中9例 (23%) と推定されている。近年、本疾患に対する内リンパ水腫推定法の応用が行われており、Nagasaki ら³⁶⁾は、グリセロールテストにより両側聴力改善例、一側聴力改善例、両側聴力不変例がそれぞれ5例 (33%) であったことを、二木と北原³⁷⁾は、罹患耳を高度難聴側、軽度難聴側に分けフロセミドカロリックテストの成績を比較、前者 (68%) では後者 (11%) に比べて陽性率が明らかに高いことを指摘することで、いずれも高率に内リンパ水腫を検出している。本研究では、フロセミド VOR 検査で10例中7例 (70%) に陽性例を認めたため、同検査の内耳梅毒の病態解明に対する有用性が確認できた。

フロセミド VOR 検査の陽性率を疾患別に統計学的に検討してみると、内リンパ水腫疾患である遅発性内リンパ水腫、内耳梅毒では高く、いずれもメニエール病の陽性率と有意差を認めなかった ($P > 0.05$)。一方、めまいを伴う突発性難聴、耳性めまい、良性発作性頭位めまい症をまとめて非内リンパ水腫性末梢前庭障害とすると内リンパ水腫疾患に対して陽性率は明らかに低かった ($P < 0.05$) (表7)。したがって、従来の前庭系内リンパ水腫推定法と同様に⁸⁾²⁹⁾³³⁾、フロセミド VOR 検査は内リンパ水腫疾患に対する疾患特異性があるものと結論した。

3) メニエール病の臨床経過観察に対するフロセミド VOR 検査の有用性

再検査施行例 8 例中 3 例では、再検査時にフロセミド VOR 検査が陰性から陽性に変化(陽性化)していた(表 4)。その特徴は、検査以前のめまい発作回数の増加または最終めまい発作から検査までの間隔の短縮であり、このことは統計学的にも証明された(表 5, 6)。したがって、フロセミド VOR 検査は前庭系内リンパ水腫を推定することで、メニエール病の前庭系の病態変動を客観的に把握することが可能である。この点、経過観察に大いに役立つものと期待される。

内リンパ嚢開放術によるめまい治療効果と前庭系内リンパ水腫推定法の検査成績との関連については、奥村³⁸⁾が術後陰性例 4 例中 3 例(75%)において術後 6 カ月間の観察中にめまい発作が消失したことを報告している。本研究では、術後陰性例 3 例(2 例の陰性化を含む)において、術前に比べ 3 カ月間のめまい発作回数が消失または著減している。一方、術後陽性例 4 例中 3 例(2 例の陽性化を含む)では術後めまい発作回数が増加した。したがって、フロセミド VOR 検査の術後成績は臨床経過を推定する上で参考となる所見と推察されたが、その実証のためには今後とも症例数を重ねた追跡の必要があるものと推論した。

4) 副作用

本研究に用いた VOR 検査は、周波数 0.1Hz、振幅 120 度、最大回転速度 75.4 度/秒のゆっくりとした振子様回転刺激⁹⁾を用いており、1 回の検査時間は 1 分程度と短い。そのため、温度眼振検査のごとく検査途中で被験者に悪心・嘔吐が生じるなどから検査途中でやむなく中断するという問題はほとんどない。また、フロセミドの 20mg 静注の安全性はこれまでも繰り返し報告⁸⁾²⁹⁾³³⁾されてきた。本検査では、対象症例で頭痛、悪心を生じた例はなく、自覚的に耳鳴、聴力の悪化などの副作用も全くみられなかった。したがってフロセミド VOR 検査は安全性の高い前庭系内リンパ水腫推定法であると考えている。

5. 結 語

厚生省特定疾患メニエール病調査研究班の診断基準に合致した一側性メニエール病確実例 61 例にフロセミド VOR 検査を施行した。その結果、陽性率は 31 例(52%)であった。また内リンパ水腫疾患である遅発性内リンパ水腫、内耳梅毒もメニエール病同様、過半数に陽性を認めた。なおフロセミド VOR 検査はグリセロ

ールテスト、蝸電図結果と臨床的意義を異にして、これらの検査を組み合わせることにより蝸牛型前庭型の内リンパ水腫推定率が向上する。その他、フロセミド VOR 検査は前庭系内リンパ水腫の臨床症状であるめまい発作と量的・時間的相互関係を有し、治療効果判定にも優れた検査法としてその臨床的応用が期待される。

参 考 文 献

- 1) Hallpike CS and Cairns H: OBSERVATIONS ON THE PATHOLOGY OF MÉNIÈRE'S SYNDROME. J Laryng Otol 53: 625-655, 1938.
- 2) 山川強四郎: メニエール氏症候ヲ呈セシ患者ノ聴器. 日耳鼻 44: 2310-2312, 1938.
- 3) Schuknecht HF: MENIERE'S DISEASE: A CORRELATION OF SYMPTOMATOLOGY AND PATHOLOGY. Laryngoscope 73: 651-665, 1963.
- 4) 北原正章: メニエール病の基礎と臨床. 第 82 回日本耳鼻咽喉科学会総会宿題報告別冊. 22-25 頁, 1981.
- 5) Klockhoff I and Lindblom U: ENDOLYMPHATIC HYDROPS REVEALED BY GLYCEROL TEST Preliminary report. Acta Otolaryngol (Stockh) 61: 459-462, 1966.
- 6) Yoshie N: Diagnostic Significance of the Electrocochleogram in Clinical Audiometry. Audiol 12: 504-539, 1973.
- 7) 二木 隆, 北原正章: Furosemide (Lasix) Test — メニエール病に対する新検査法 — 耳鼻臨床 64: 373-389, 1971.
- 8) 奥村新一: 振子様回転刺激によるフロセミドテストの臨床的ならびに実験的研究. 日耳鼻 83: 793-805, 1980.
- 9) 小林英人: 末梢性前庭機能障害例における閉眼および開眼下の前庭動眼反射に関する臨床診断学的研究. 日耳鼻 91: 1012-1022, 1988.
- 10) 伊東宗治, 將積日出夫, 小林英人, 渡辺行雄, 水越鉄理: メニエール病および類似疾患に対するフロセミド VOR 検査の臨床的検討. Equilibrium Res Suppl 4: 68-72, 1988.
- 11) 伊東宗治, 將積日出夫, 小林英人, 麻生 伸, 渡辺行雄 他: フロセミド VOR 検査の診断的意義について. 耳鼻臨床 補 36: 78-81, 1989.
- 12) 厚生省特定疾患メニエール病調査研究班: メニエール病の疫学・病因・臨床に関する研究. 昭和 49 年度報告書. 10 頁, 1975.
- 13) 1987 年めまいの診断基準化委員会答申書: めまいの診断基準化のための資料. Equilibrium Res 47: 245-

- 273, 1988.
- 14) 渡辺行雄: ENG 検査へのコンピュータの導入, 小池吉郎監修: めまい—臨床の基本— 現代医療社, 東京, 1983, 155-176頁.
 - 15) Watanabe Y, Ohashi N, Kobayashi H et al: Computer Analysis of Electronystagmography Recordings in Routine Equilibrium Examinations. *Adv Oto-Rhino-Laryng* 30: 187-192, 1983.
 - 16) 麻生 伸, 水越鉄理, 渡辺行雄, 吉田行夫: グリセロール静注試験—判定法および経口法との相違点— *Audiol Jpn* 32: 207-211, 1989.
 - 17) 麻生 伸, 水越鉄理, 大井秀哉, 上田晋介, 渋谷知子他: メニエール病の蝸電図所見—グリセロール・テストとの比較—. *耳鼻臨床* 補8: 242-248, 1986.
 - 18) 麻生 伸: メニエール病に対する臨床蝸電図の研究. *日耳鼻* 93: 1093-1105, 1990.
 - 19) Muschaweck R and Hajdú P: Die salidiuretische Wirksamkeit der Chlor-N-(2-furylmethyl)-5-sulfamyl-anthranilsäure. *Arzneimittelforschung* 14: 44-47, 1964.
 - 20) Weiner IM: Diuretics and Other Agents Employed in the Mobilization of Edema Fluid, in Gilman AG (ed) GOODMAN and GILMAN's The Pharmacological Basis of Therapeutics. Pergamon Press, New York, 1990, pp721-725.
 - 21) 中井義明: 内耳性難聴—原因, 病態および治療へのアプローチ—. 医学教育出版社, 東京, 1985, 247-259頁.
 - 22) 草刈 潤, 神林潤一, 六郷正暁, 荒川栄一, 大山健二他: ループ利尿剤と球形嚢内リンパ電位. *耳鼻臨床* 75増5: 2271-2274, 1982.
 - 23) Stason WB, Cannon PJ, Heinemann HO et al: Furosemide-A Clinical Evaluation of Its Diuretic Action. *Circulation* 34: 910-920, 1966.
 - 24) 藤多恒子: メニエール病の経過と内耳機能. *耳鼻* 24: 630-643, 1978.
 - 25) Enander A and Stahle J: HEARING IN MENIÈRE'S DISEASE. A Study of Pure-Tone Audiograms in 334 Patients. *Acta Otolaryngol (Stockh)* 64: 543-556, 1967.
 - 26) Angelborg C, Klockhoff I, Stahle J: THE CALORIC RESPONSE IN MENIÈRE'S DISEASE DURING SPONTANEOUS AND GLYCERIN-INDUCED CHANGES OF THE HEARING LOSS. *Acta Otolaryngol (Stockh)* 71: 462-468, 1971.
 - 27) 二木 隆, 松原秀春, 矢沢代四郎, 竹田泰三, 八木伸也 他: メニエール病における Furosemid Test と Glycerol Test の比較. *耳鼻臨床* 68: 731-740, 1975.
 - 28) Okuno T and Sando I: LOCALIZATION, FREQUENCY, AND SEVERITY OF ENDOLYMPHATIC HYDROPS AND THE PATHOLOGY OF THE LABYRINTHINE MEMBRANE IN MENIERE'S DISEASE. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 96: 438-445, 1987.
 - 29) Futaki T, Kitahara M and Morimoto M: THE FUROSEMID TEST FOR MENIÈRE'S DISEASE. *Acta Otolaryngol (Stockh)* 79: 419-424, 1975.
 - 30) 田口喜一郎, 菊川正人: Glycerol Test と Furosemide Test の信頼性. *耳鼻臨床* 75増3: 1266-1270, 1982.
 - 31) Schuknecht HF: NEUROLABYRINTHITIS, in Nomura Y (ed) HEARING LOSS AND DIZZINESS. Igaku-Shoin, Tokyo, 1985, ppl-15.
 - 32) 池田元久, 渡辺 勲, 田中英和, 石津 靖: 遷延性内リンパ水腫診断上の問題点について. *Equilibrium Res* 43: 285-291, 1984.
 - 33) 工藤裕弘, 仙波哲雄, 二木 隆: 遅発性内リンパ水腫の診断と治療. *耳鼻臨床* 補8: 208-216, 1986.
 - 34) 小松崎 篤, 鈴木淳一, 徳増厚二, 坂田英治, 五島一吉他: いわゆる迷路梅毒の臨床的考察. *耳喉* 35: 275-285, 1963.
 - 35) Steckelberg JM and McDonald TJ: OTOLOGIC INVOLVEMENT IN LATE SYPHILIS. *Laryngoscope* 94: 753-757, 1984.
 - 36) Nagasaki T, Watanabe Y, Aso S and Mizukoshi K: Electrocochleography in Syphilitic Hearing Loss. *Acta Otolaryngol (Stockh)* Suppl 504: 68-73, 1993.
 - 37) 二木 隆, 北原正章: 梅毒性内リンパ水腫—フロセミッド試験による検出—. *耳鼻臨床* 69増4: 1811-1818, 1976.
 - 38) 奥村新一, 松永 喬, 内藤 僑: Endolymphatic shunt operation における Furosemide test の意義. *耳鼻臨床* 73増4: 1856-1860, 1980.
-
- 稿を終えるにあたり, ご指導, ご校閲を賜りました水越鉄理主任教授に心よりお礼申し上げます。さらにデータ処理・分析に関しご尽力くださいました本学渡辺行雄助教授, 直接指導をいただいた將積日出夫博士をはじめとする教職員各位に感謝いたします。
-
- (1993年 3月31日受稿 1993年 5月13日受理 急載)
別刷請求先 〒930-01 富山市杉谷2630
富山医科薬科大学医学部耳鼻咽喉科学教室 伊東宗治

<p><u>A 96—1105—92389</u></p> <p>日耳鼻</p> <p>甲状腺悪性リンパ腫74症例の予後因子の検討</p> <p>兼竹博之・戸田雅克・川本 洋 (別府市野口病院)</p> <p>甲状腺悪性リンパ腫の予後因子について検討した。症例は、女53人、男21人で平均年齢は64.5歳であった。生存率は、Kaplan-Meier 法で解析し、Wilcoxon test にて検定を行った。全症例の生存率は、5年生生存率は81.8%、10年生生存率62.5%であった。病期分類では、Stage II のものは Stage I のものに比べて有意に生存率が低かった。組織型分類では、LSG 分類および国際分類ともに予後との関係はみいだせなかった。声帯麻痺のある症例では、ないものに比べて有意に予後不良であった。予後不良因子をもつ症例には今までより強力な治療が必要であると考えられた。</p>	<p><u>A 96—1125—23522</u></p> <p>日耳鼻</p> <p>誘発耳音響放射の臨床応用に関する 2, 3 の知見</p> <p>布施健生・青柳 優・鈴木利久・小池吉郎 (山形大)</p> <p>ILO88 を用いて測定した誘発耳音響放射の特徴を検討した。正常な成人のクリック刺激による誘発耳音響放射のパワースペクトルは高音斜降型を示し、男女差・左右耳差を認めなかった。また、感音難聴例において聴力像とパワースペクトルは関連があった。滲出性中耳炎例では、ティンパノメトリ B 型では96%の例で無反応であった。新生児と成人の誘発耳音響放射の差を比較すると反応振幅とパワースペクトルにおける4kHzの振幅値が成人に比べ新生児は大きかった。また、外耳道内で測定された最大刺激音圧も成人に比べ新生児の方が大きく新生児の外耳道の音響特徴が反応の振幅差に影響していると考えられた。</p>
<p><u>A 96—1112—25522</u></p> <p>日耳鼻</p> <p>内リンパ水腫推定法としてのフロセミド VOR 検査の臨床的意義</p> <p>伊東宗治 (富山医薬大)</p> <p>内リンパ水腫推定法としての振子様回転検査を用いたフロセミド VOR 検査の臨床的有用性を検討した。一側性メニエール病では61例中31例 (52%) に陽性を認め、遅発性内リンパ水腫と内耳梅毒においても過半数に陽性を認めた。これに對他の末梢性前庭機能障害の陽性率は低く、内リンパ水腫に対する疾患特異性が明らかとなった。さらに陽性率については検査前のめまい頻度や最終めまい発作と検査との間隔に関連があり、めまいが頻発化している時期には陽性率の向上を認めた。また個々の症例でもこの検査は内リンパ水腫の嚢開放手術を含めてめまい経過の中で変化し、前庭系の内リンパ水腫の状態を反映しているものと推察され、本検査の有用性が確認された。</p>	<p><u>A 96—1133—22171</u></p> <p>日耳鼻</p> <p>小児急性中耳炎症例における cefaclor と fosfomycin 点耳液併用療法による治療経過とその遅延化および再発因子について</p> <p>富山道夫 (水原郷病院)</p> <p>鼓膜切開を要した小児急性中耳炎症例81名に cefaclor (CCL) と fosfomycin (FOM) 点耳液を併用し有用性を検討した。その後1年間の経過観察を行い、検査所見と治療経過、予後との関連を調査し以下に示す結果を得た。1) CCL と FOM 点耳液の有効率は99%であった。2) レントゲン検査で乳突蜂巣陰影(蜂巣陰影)、副鼻腔陰影のある群は有意に経過が遅延した。3) 蜂巣陰影のある群と急性中耳炎の既往がある群では有意に急性中耳炎の再発を認めた。4) 両側蜂巣に陰影がある群と陰影が片側例のうち対側耳に比べ患側耳の蜂巣発育が抑制されている群は、再発や難治な滲出性中耳炎への移行を示しやすい傾向がみられた。</p>