

## 主 論 文 要 旨

論文提出者氏名：青海 瑞穂

専攻分野：耳鼻咽喉科学

指導教授：小森 学

主論文の題目：

Age-Adjusted Analysis of cVEMP Frequency Tuning Using Spline

Approximation for Diagnosis of Endolymphatic Hydrops

(内リンパ水腫の診断におけるスプライン近似を用いた cVEMP 周波数調律の年齢調整解析)

共著者：

Toru Seo, Yusuke Kubo, Manabu Komori

### 緒言

前庭誘発筋電位 (cVEMP) は、強い音響刺激により胸鎖乳突筋から記録される球形嚢由来の反応である。周波数 tuning によると、健常者での反応のピークは約 500 Hz であるが、メニエール病 (MD) では約 1000 Hz へシフトする。この高周波へのシフトは、MD の診断指標として用いられてきた。

しかし、高周波へのシフトは、加齢に伴って健常者でもみられることが報告されている。高周波へのシフトを MD の診断に適用するには、加齢による影響を排除する手法が必要である。

そこで本研究では離散的データをより正確な値に近づけるためスプライン近似と加齢の影響を最小化するため年齢調整 Z (AAZ) スコアと

いう 2 つの解析手法を導入した。従来、cVEMP の周波数 tuning は、いくつかの周波数における測定で、振幅が最大となるあるいは閾値が最小となる周波数をピークとしてきた。しかし、このような離散的データから得られるピーク周波数は実際のピークを反映していない可能性がある。そこで、離散的データを滑らかな曲線で近似するスプライン近似を用いることで、より正確なピーク推定が可能になると考えた。また、AAZ スコアとして、近似後のピーク周波数を回帰モデルに基づき年齢を調整した Z スコア（平均 0、標準偏差 1 としたスコア）を用いることとした。

## 方法・対象

MD 群として一側性 MD 患者 35 名 35 耳、対照群は健康成人 30 名 57 耳とし、これらの cVEMP を収集した。cVEMP の記録には NeuroPack S3 を用い、250、500、700、1000、1500、2000 Hz のトーンバースト刺激にて記録した。

各周波数の振幅より、(1)離散的周波数チューニングとして最大振幅を示す周波数を、(2)チューニング特性法（TP 法）として先行研究に基づく slope 値を、(3)スプライン近似による周波数チューニングとして近似後のピーク周波数を、(4) AAZ スコアはスプライン近似より得たピークより算出したスコアを求めた。

離散的周波数チューニング、スプライン周波数チューニング、AAZ スコアの各指標については、ROC 曲線解析を用いて MD 群と対照群を識別する最適カットオフ値を求めた。TP 法については、先行研究に基づき -19.9% をカットオフ値とした。これらのカットオフ値を用いて、離散的ピーク周波数チューニング、TP 法、スプラインピーク周波数チューニング、AAZ スコアの診断精度（感度および特異度）を、若年群（29 歳以下）、中年群（30～59 歳）、高齢群（60 歳以上）の 3 つの年齢群で比較した。本研究は聖マリアンナ医科大学生命倫理委員会（承

認 6939 号) の承認を得た。

## 結果

離散的周波数 tuning におけるピーク周波数は、対照群と MD 群でそれぞれ 500 Hz と 1000 Hz であった。ROC 解析で最適カットオフ値は 1000Hz であり、感度 0.629、特異度 0.667、AUC 0.748 を示した。

TP 法では、対照群と MD 群の平均 slope 値には有意差を認めた。年齢群における検討を Cochran-Armitage trend test で実施し、特異度については有意差をみとめなかった ( $p=0.879$ ) が、感度については有意差をみとめた ( $p=0.0047$ )。

スプライン近似周波数 tuning におけるピーク周波数は、MD 群では対照群に比べて有意に高値であった。ROC 解析では、カットオフ値は 869 Hz であり、感度 0.857、特異度 0.737、AUC 0.841 が得られた。感度と特異度はいずれも年齢群間で有意差を認めた (それぞれ  $p=0.012$ 、 $p=0.002$ )。また対照群では、年齢とともにピーク周波数は上昇したが、MD 群では年齢とピーク周波数には相関は認められなかった。

AAZ スコアの平均値は、対照群と MD 群で両群間には有意差を認めた。ROC 解析で、最適カットオフ値は 0.866 となり、感度 0.771、特異度 0.825、AUC 0.858 が得られた。診断精度について、感度、特異度ともに年齢群間で有意な差は認めなかった (それぞれ 0.797、0.574)。

## 考察

TP 法、スプライン近似 tuning、AAZ スコアにおける診断精度は、AAZ スコアのみが年齢の影響を認めなかった。離散的周波数 tuning では感度、特異度、AUC が低値であった。このことより、AAZ スコアは、年齢に依存せず臨床応用への可能性を示した。

日本を含めた東アジア諸国では高齢の MD 患者数が増加していることから、年齢層を問わない AAZ スコアは実用的な診断ツールとなり得る。AAZ スコアの MD 鑑別に対する感度は 0.771、特異度は 0.825 であり、別の cVEMP ベース検査であるフロセミド負荷 VEMP 検査の感度 0.706、特異度 0.810 と遜色ないものである。AAZ スコアを cVEMP の解析に適用した研究は本研究が初めてである。