

29. 実験的自己免疫性迷路炎 – Th1リンパ球の役割 –

富山俊一（日本医科大学 耳鼻咽喉科）

[Abstract]

Experimental autoimmune labyrinthitis - Role of Th1 lymphocytes-

Shunichi Tomiyama

Nippon Medical School, Department of Otorhinolaryngology

[Purpose] the aim of this study was to elucidate profile of lymphocytes that mediate autoimmune cellular reaction in experimental labyrinthitis in mice.

[Method] Animals received cyclophosphamide, followed by single sensitization with bovine inner ear antigen(50mg)/FCA. Temporal bones ,from Day 4 to Day 35, were fixed with PLP cardiac perfusion, decalcified, embeded in OCT compound. Serial frozen sections were cut at 7m thickness and stained by LSAB method. Primary antibody, rat anti mouse CD4, CD8 monoclonal antibody, and rat anti mouse IL-2, and IFN-g monoclonal antibody. AEC was employed for expression.

[Results] Many CD4+ cells mainly infiltrated the endolymphatic sac as early as Day4 and gradually spread to the rest of the inner ear. Infiltration peaked on Day 12 and persisted in most animals until Day 35, although the number of cells gradually decreased. In contrast, very few CD8+ cells were found to have appeared in the inner ear of all animals on Day 10, and the number of cell rapidly decreased. Many cells positive for IL-2 and IFN-g were identified in the endolymphatic sac on Day 4.

[Conclusion] These results suggest that helper T1 lymphocytes, rather than cytotoxic T lymphocytes ,may play a central role in the initiation of experimental autoimmune labyrinthitis.

[はじめに]

今日、内耳自己免疫傷害性疾患の存在は広く認知されている^{1),2),3)}が、未だにその病態の多くは不明である。そこで実験動物モデルの開発が1960年代から始まっている⁴⁾が、再現性や免疫学的解析に問題を残している。そこで我々は近交系実験動物を対象として実験的自己免疫性迷路炎モデルの開発を行ってきた。サイクロフォスファミド処置したマウスに牛内耳抗原を完全アジュバントで一度皮下感作すると内耳への一過性の細胞浸潤が感作後12日目をピークに発生することを既に報告した⁵⁾。またこの内耳へのリンパ球浸潤の反応は受動感作においても成立する⁶⁾ことから、この反応はT細胞介在性自己免疫性迷路炎と示唆された。今研究はこのTリンパ球の表面抗原や含有するサイトカインを分析し、実験的自己免疫性迷路炎を介在するリンパ球の性状を明らかにすることを目的とする。

[対象と方法]

モデルの対象としてC57BL/6マウス、5週齢、雄を使用した。内耳抗原の作成は既報した⁵⁾。牛膜迷路のSDS可溶性分画を内耳抗原(IEA)とし、感作にはSDSを除去して用いた。抗原1当たりの蛋白含有量を測定した。感作2日前にcyclophosphamideを腹腔注射し、50mgIEAと完全アジュバントの混合物を、全身皮下に感作した。感作後、4～35日目まで経時的に側頭骨をPLPの心灌流固定にて採取し、脱灰、凍結標本ブロックを作成した。7mの連続凍結切片を作成し、酵素抗体法にて染色同定した。一次抗体にはラット抗マウス単クローン抗体、CD4、CD8、IL-2、IFN-gを使用した。発色にはAECを用いた。

[結 果]

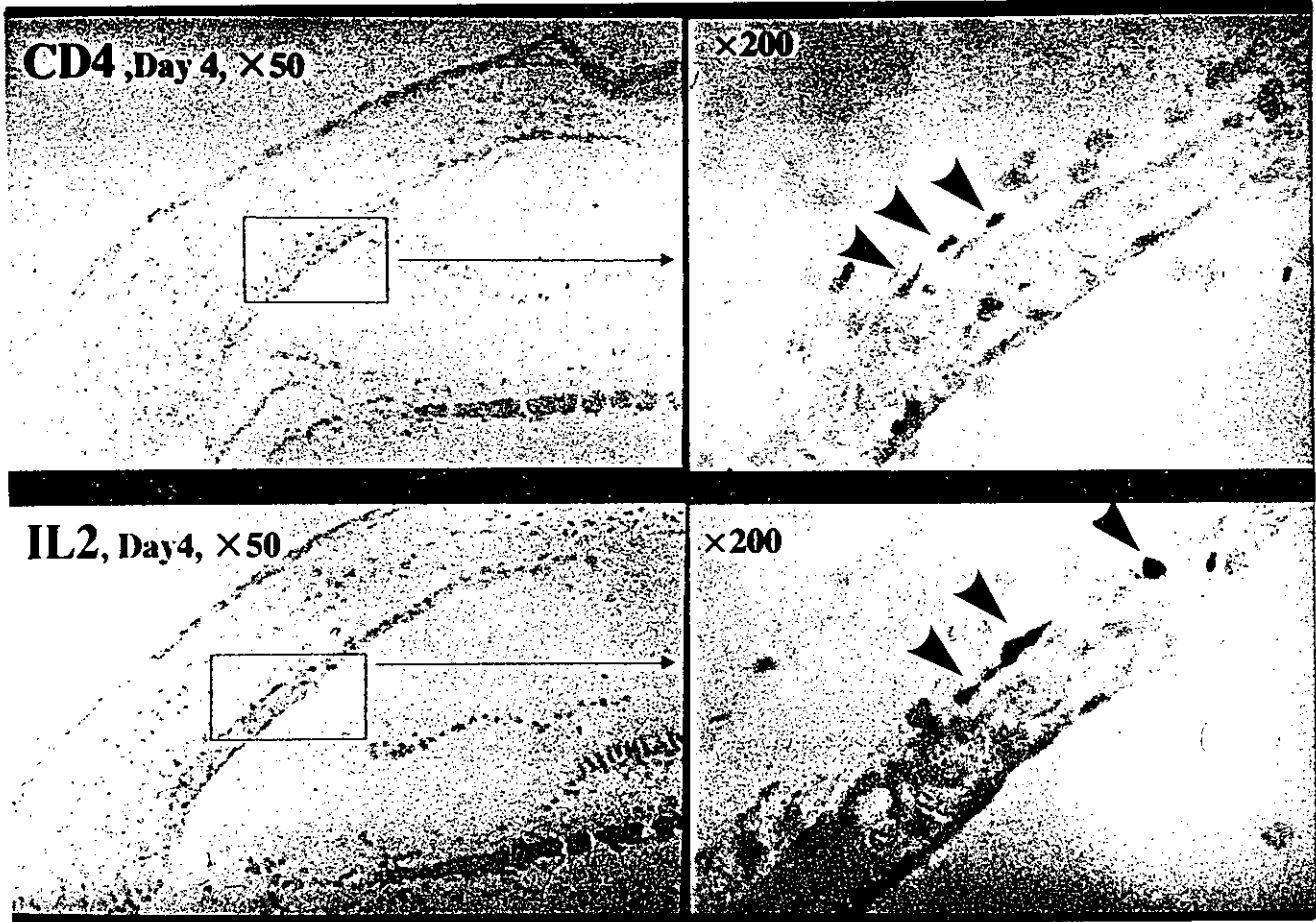
一次抗体の特異性を感作動物の領域リンパ節を陽性細胞対象として、確認した。対照動物の内耳には内リンパ嚢に限ってCD4陽性リンパ球の存在が観察されたが、その細胞数も極めて少なく、また対照動物の半数以上には観察されなかった。またCD8陽性細胞は観察されなかった。またIL-2、IFN-g陽性細胞は対照動物では観察されなかった。感作動物実験群では多数のCD4陽性細胞の浸潤が感作後4日目から早くも内リンパ嚢を中心に始まり、7日目以後は蝸牛前庭にまで拡散した。12日目にピークとなる。その浸潤細胞数は減少するが、35日まで多数の動物内耳に浸潤していた。一方、CD8陽性細胞は感作10日目で初めてすべての動物に浸潤を見たが、その数は極めて少なく、また12日目には殆どの動物で消退した。感作4日目から7日目の期間でのCD4陽性細胞の局在とIL-2、IFN-g陽性細胞の局在が殆ど類似することから、この実験的自己免疫性迷路炎を介在するリンパ球としてヘルパーT1リンパ球が、細胞傷害性T細胞よりも、重要な役割を担うことが示唆された。

[考 案]

自己免疫病を介在する免疫反応にはT細胞介在性と抗体介在性の2つに分類できる。本研究で開発したモデルは一度の内耳抗原感作後の内耳の病態を観察した結果、一過性のリンパ球細胞浸潤が内耳に発生する⁵⁾。またこの細胞性浸潤は受動感作実験でも再現可能であることから、このモデルはT細胞介在性自己免疫性迷路炎と示唆された。そこで今回の研究の結果、この自己免疫性迷路炎を介在するTリンパ球の性状はCD4陽性でかつIL-2、IFN-g陽性であることから、Th1リンパ球と考えられる。一般にTリンパ球介在性の自己免疫疾患には臓器特異性疾患が多いとされている。リウマチ性関節炎、橋本病、インシュリン依存性糖尿病、多発性硬化症などがあげられるが、自己抗原が解明された実験的アレルギー性脳脊髄膜炎を介在するリンパ球はTh1であることが証明されている⁷⁾。今回の研究では自己免疫性内耳疾患の発症時の想定し検討した。単回の内耳抗原暴露での抗原感作ではTh1リンパ球が細胞傷害性リンパ球よりも発症に重要な役割を果たすことが示唆されたが、臨床的には複数回の内耳抗原暴露も想定される。実際に血清内耳抗体の存在⁸⁾が報告されていることから、今後、内耳自己免疫病の細胞性免疫と液性免疫との関わりをさらに解明する必要がある。

[参考文献]

- 1) Moscicki immune-mediated inner ear disorders. *Baillers Clinical neurology* 1994; 3:547-563.
- 2) McCabe BF: Autoimmune sensorineural hearing loss. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1979;88:585-589.
- 3) Barna BP, Hughes GB: Autoimmune inner ear disease—a real entity ? *Clinics in Laboratory Medicine* 1997;17:581-594.
- 4) Terayama Y, Sasaki Y: studies on experimental allergic (isoimmune) labyrinthitis in guinea pigs. *Acta Otolaryngol.* 1964; 58: 49-64.
- 5) Tomiyama S, Jinnouchi K, Ikezono T, Pawankar R, Yagi T: Experimental autoimmune labyrinthitis induced by cell-mediated immune reaction. *Acta Otolaryngol* 1999; 119:665-670.
- 6) Ikezono T, Tomiyama S, Jinnouchi K, Pawankar R, Yagi T: Passive transfer of the experimental autoimmune labyrinthitis. *Audiol Neurootol* 2000;5:292-299.
- 7) Zamvil S, Nelson P, Trotter J, et al: T-cell clones specific for myelin basic protein induce chronic relapsing paralysis and demyelination. *Nature* 1985;317:355-358.
- 8) Arnold W, Pfaltz CR, Altermatt HJ. Evidence of serum antibodies against inner ear tissues in the blood of patients with certain sensorineural hearing disorders. *Acta Otolaryngol* 1985;99:437-444.



30. 急性前庭障害における視刺激検査所見 —その異常所見をどう評価すべきか—

中村 正、那須 隆 (山形大学医学部 耳鼻咽喉科学講座)

[Abstract]

Visually Induced Eye Movement Tests in Acute Onset Vestibular Loss

Tadashi Nakamura, Takashi Nasu

Yamagata University School of Medicine, Department of Otolaryngology

[Purpose] The purpose of this study was to investigate eye tracking tests (ETT) and optokinetic nystagmus tests (OKN) in patients with acute onset vestibular loss and to clarify whether the abnormal findings of ETT and OKN would be false positive caused by strong spontaneous nystagmus, or not.

[Methods] We examined in 60 patients with acute onset vertigo who had horizontal/rotatory spontaneous and positional nystagmus, unilateral canal paresis (CP) on caloric tests, no neurological signs and normal MRI findings. In all patients ETT and OKN were quantitatively analyzed and compared with the slow phase velocity of spontaneous nystagmus (SPV) and CP%.

[Results] Thirty-two patients (53%) had normal ETT and OKN (normal group), while 28 patients (47%) showed impaired ETT and/or OKN (impaired group). In 69.2% patients with vestibular neuronitis and 66.7% patients with sudden deafness, ETT and/or OKN were impaired. There was no patients with Meniere's disease who had impaired ETT and/or OKN. There was no significant difference between mean values of both SPV and CP% in normal and impaired group. Some patients with spontaneous nystagmus of less than 1 deg/sec of SPV had severely impaired ETT, on the other hand, in some patients with strong spontaneous nystagmus of more than 10 deg/sec of SPV slightly impaired ETT was seen.

[Conclusions] In acute onset vestibular loss, impaired ETT and/or OKN were frequently seen, although the abnormalities must be false positive caused by strong spontaneous nystagmus. However, Some patients with acute onset vestibular loss showed severely impaired ETT and/or OKN while they had weak spontaneous nystagmus. It suggests that such patients had both peripheral and central vestibular lesions.

[はじめに]

急激に発症する眩暈を訴える患者を診た場合、この症例が急性末梢前庭障害なのか、あるいは小脳・脳幹部の出血・梗塞などの後頭蓋窩血管障害なのか悩む症例が少なくない。これらの鑑別診断を行うためには、神経学的徴候の有無を確認し、あるいはCT・MRIなどの画像検査を早期に行うことが推奨されるが、小脳・脳幹部梗塞では明確な神経徴候を示さない症例が少なくないこと、また、全例に早期MRIを施行することは困難であること、さらに、ルーチンに行われるMRIでは必ずしも異常を発見できない症例もあることなど、必ずしも満足いく結果が得られているわけではない。

一方、機能的検査としての平衡機能検査は、中枢性疾患を除外するための貴重な情報ソースと成り得るものの、急性末梢前庭障害例などでは、しばしば強い自発眼振を伴うため、たとえ視刺激検査所見の異常所見が観察されても、むしろ偽陽性と判断されることが多い。

図1に突発性に発症した難聴と回転性眩暈を訴えた典型的な2症例を呈示した。これらの症例は、比較的強い自発眼振を持ち、温度刺激検査では高度CPおよび純音聴力検査で一側感音難聴を示し、神経学的には他の中枢神経徴候は認めない典型的な急性末梢前庭障害の臨床経過を示した症例である。ところが、追跡眼

球運動所見をみると、症例Aではほぼ正常の所見であるが、症例Bでは明らかに異常所見が観察され、この検査所見には明確な違いが認められた。最終的には症例Aは典型的な突発性難聴と診断され、症例BはMRIで前下小脳動脈領域に梗塞巣が発見され前下小脳動脈症候群と診断された。

上記の症例は、典型的な急性末梢前庭障害の臨床経過を示す症例で視刺激検査に異常所見を認めた場合には、自発眼振の影響のための偽陽性と一律に考えることは必ずしも適切ではないことを示唆している。そこで本研究ではこれらの問題を明らかにするために、以下の検討を行った。

[対象と方法]

1998年1月から2000年12月までの2年間に、急激に発症した回転性眩暈を訴え山形大学医学部附属病院耳鼻咽喉科を受診した症例の中で、以下の条件を満たす60例を対象とした。

1) 赤外線CCDカメラ下で行われた自発・頭位眼振検査において、全頭位で定方向性水平回旋混合性眼振が認められる。2) 温度刺激検査でCPあるいはDPが認められる。3) 追跡眼球運動検査および視運動性眼振検査が施行されている。4) MRIなどの神経放射線検査で後頭蓋窩病巣を認めない。

年齢は24~78歳(52.6±14.3歳)、男32例、女28例である。これらの症例は、前庭神経炎(26例)、メニエール病・遅発性内リンパ水腫(9例)、突発性難聴(9例)、ハント症候群(7例)、その他(9例)と診断されていた。

自発・頭位眼振検査(8頭位)は暗所下・仰臥位行われ、検査中は患者に赤外線CCDカメラを装着し眼振をモニターで観察すると同時に、DC誘導のENGで眼球運動を記録した。自発眼振検査中の眼振数を数え10秒間に換算して自発眼振頻度を求めた。自発眼振緩徐相速度はENG記録紙上で用手的に計測した。

温度刺激検査は冷温交互試験にて最大眼振緩徐相速度を計測しCP%、DP%を求めた。

視刺激検査として追跡眼球運動検査(以下ETT)および視運動性眼振検査(以下OKN)が行われた。ETTは振幅左右10度、周波数0.3Hzで約20秒間行われ、視標と眼球速度の比、すなわちETT利得を計測した。一方、OKNは30、40、50、60度/秒の刺激を等速で与える等速度法あるいは刺激速度1~80度/秒、角加速度1度/秒²の刺激を与える等加速度法を行った。刺激速度に対する眼球速度の適応限界速度を求めた。尚、右方向に向かう刺激、左方向に向かう刺激に対するETT利得およびOKN適応限界速度をそれぞれ求め、左右差を評価した。

尚、上記で述べた温度刺激検査、視刺激検査の眼球運動解析は、すべてコンピュータを用い定量的に行った。

[結果]

自発眼振検査における眼振頻度(10秒間の眼振数)の平均は、前庭神経炎10.6、メニエール病10.7、突発性難聴7.9、ハント症候群16.4、その他9.2であり、緩徐相速度の平均は、前庭神経炎3.9度/秒、メニエール病3.7度/秒、突発性難聴3.5度/秒、ハント症候群4.9度/秒、その他2.8度/秒であった。すなわち、自発眼振頻度において、ハント症候群では眼振頻度が多いが、その他の症例群では有意差はなく、自発眼振緩徐相において、ハント症候群で若干高値を示すものの、すべての症例群で有意差はなかった。

一方、温度刺激検査においてCP%の平均は、前庭神経炎53.7%、メニエール病31.0%、突発性難聴44.7%、ハント症候群53.7%、その他51.0%であった。一方、DP%は、前庭神経炎39.7%、メニエール病29.0%、突発性難聴35.0%、ハント症候群32.4%、その他30.3%であった。すなわち、自発眼振頻度において、メニエール病では若干眼振頻度が少ないが、その他の症例群では有意差はなく、自発眼振緩徐相においては、すべての症例群で有意差はなかった。

左右方向刺激におけるETT利得が0.1以上の差を認めた場合、あるいは左右方向刺激におけるOKN適応限界速度が10度/秒以上の差を認めた場合を異常と判定すると、以下の結果が得られた。

全症例60例中28例(47.0%)が視刺激検査で異常と判定された。これらを症例別で詳細に検討すると、前庭神経炎では26例中18例(69.2%)、メニエール病では9例中0例(0%)、突発性難聴では9例中6例

(66.7%)、ハント症候群では7例中1例(14.3%)、その他の症例では9例中3例(33.3%)に視刺激検査で異常と判定された(図2)。

これら視刺激検査で正常と判定された症例と、異常と判定された各々の症例群における、CP%および自発眼振緩徐相速度を検討した。正常群におけるCP%は $46.9 \pm 24.6\%$ 、異常群では 50.3 ± 26.5 であり両者間に有意差は認められなかった。一方、自発眼振緩徐相速度は、正常群では 3.3 ± 1.9 、異常群では 4.2 ± 3.6 であり、同様に両者間には有意差は認められなかった(図3)。

さらに、視刺激検査で異常と判定された群で、ETT利得の値とCP%および自発眼振緩徐相速度の値の関係について個々に検討した。その結果、CPが高度である症例が必ずしもETTに障害を与えているわけではないこと、また、自発眼振が強い症例がETTに強く障害を与えているわけではないことがわかった。特に、自発眼振緩徐相速度が10度/秒以上の強い自発眼振を持つ症例では、ETTで異常と判定されるものの、その程度は軽度であり、一方、自発眼振が1度/秒以下の弱いものでも、高度にETTが異常と判定されていた例があることがわかった(図4)。

[考察]

視刺激検査には追跡眼球運動検査、視運動性眼振検査などがあるが、これらはいずれも移動する視標刺激に誘発される眼球運動(滑動性眼球運動、視運動性眼振)を観察する方法である。これらの眼球運動に関連する神経機構は、後頭蓋窩レベルでは、外背側橋核、小脳(片葉、腹側傍片葉、背側虫部、室頂核)、前庭神経核、動眼神経核に至る経路などが重要な役割を果たしていることはわかっているため、視刺激検査は、後頭蓋窩疾患の診断法の一つとして施行されている¹⁾。また、これらの部位はいずれも滑動性眼球運動および視運動性眼振の発現に関連があるために、両検査に同様の異常所見が認められることが多く、互いに補完する関係にある²⁾。

今回の対象は、自発・頭位眼振検査で定方向性の水平回旋混合性眼振が認められ、明らかな中枢障害を示唆する中枢神経徴候がなく、さらにMRIなどの神経放射線検査でも異常を呈していない症例である。このためにいずれも末梢前庭障害と診断されていた。これらの症例は上記の神経機構から考えれば視刺激検査には異常は認められないことになるが、実際には約半数に視刺激検査で異常所見と判定されていた。一般的には、強い自発眼振を持つ一側性急性末梢前庭障害急性期では、時に視刺激検査で異常所見を呈することが知られているので、今回認められた視刺激検査異常は偽陽性の可能性が高いと考えることは、必ずしも矛盾しない。

このように明らかに末梢前庭障害と考えられる症例において視刺激検査所見に異常を呈するのは、一側末梢前庭器障害により起因した左右前庭器のアンバランスが、視刺激検査に影響を与えたことが予想される。末梢前庭器のアンバランスの程度は、自発・頭位眼振の強さあるいは温度刺激検査におけるCPの値などで把握することができるので、末梢前庭器のアンバランスがより強ければ強いほど、より強く視刺激検査に影響を与えるはずである。

今回の検討で注目されるのは、視刺激検査で正常と判定された症例群と、異常と判定された症例群の間には、CP%も自発眼振の強さにも有意差は認められなかったことである。さらに、眼振緩徐相速度10度/秒以上の強い自発眼振を持つ症例ではETTが異常と判定されたものの、その程度は軽度であった。一方、自発眼振緩徐相速度が1度/秒以下の弱い自発眼振を持つ症例では、むしろETTが高度異常と判定されていた(図4)。

以上の結果が示すことは、自発眼振を持つ末梢前庭障害では視刺激検査が異常と判定される症例が少なからず存在するが、これらの異常所見は自発眼振の強さあるいはCPの程度には必ずしも相関していないことを示している。

図1で示した症例は、いずれも急激に発症した一側性の難聴と回転性眩暈を主訴とし、その他の神経学的検査では異常が認められなかった例である。検査所見としては、眼振緩徐相速度約4~6度/秒程度の自発眼振、高度CPおよび聴力検査における感音難聴が認められていた。両者は臨床経過および機能検査所見は

ほぼ同一であるが、唯一異なる所見は視刺激検査所見である。最終的には症例Aは突発性難聴、症例BはMRIで前下小脳動脈領域梗塞と診断された³⁾。

前下小脳動脈は小脳、橋、延髄、その末梢では内耳に血液を供給しているために、この領域の血管障害では、小脳、橋あるいは延髄などに梗塞をきたすが、内耳障害を合併する場合も多く、実際、小脳梗塞症例で最も多い症状はめまいであることが知られている⁴⁾。このような症例では末梢前庭障害との鑑別が問題になるが、梗塞を認めてもめまい以外に明らかな神経徴候を示さない例も多いため、しばしば鑑別が困難な例も少なくない。MRIは診断には有効であるが、全例にMRIを第一選択として施行することは実際の臨床の場では困難であり、しかも梗塞まで至らない一過性の機能障害を来すような例では鑑別は非常に困難であると言わざるを得ない。

今回の症例で示された視刺激検査異常を示す一部の症例は、図1で示した梗塞例と所見が酷似しており、自発眼振の影響だけでは説明できない症例が少なからず存在したことは明らかである。しかも前庭神経炎および突発性難聴の半数以上で視刺激検査が異常と判定されたが、メニエール病では1例も異常と判定されなかったことは注目すべき結果である。メニエール病では障害は内耳に限局すると予想されるが、前庭神経炎、突発性難聴の発症原因は明確ではないものの、前下小脳動脈の部分的な血流障害に起因する可能性もあり、この場合には障害が内耳に局在するとは限らない。このように考えると、今回の結果から末梢前庭障害を疑った症例、特に前庭神経炎、突発性難聴などでは、その発症要因に中枢性の要素も含まれている可能性があるのではないかと推測し、この点を今後さらに検証する必要があると結論した。

[参考文献]

- 1) 中村 正：機能検査CLIENT21－2 1世紀耳鼻咽喉科領域の臨床－ 2000;No2:201-207.
- 2) 中村 正、那須 隆、他：ルーチンENG検査としてのETT、OKN、VS検査の診断学的意義。Equilibrium Res 2000;59：52-59.
- 3) 那須 隆、中村 正、他：急性感音難聴で発症した脳幹梗塞の1例。Equilibrium Res 1998；57：289-296.
- 4) 高松和弘、大田泰正：前下小脳動脈灌流域梗塞の検討。臨床神経 1995;35：621-625.

図1. 自発眼振を持つ2症例

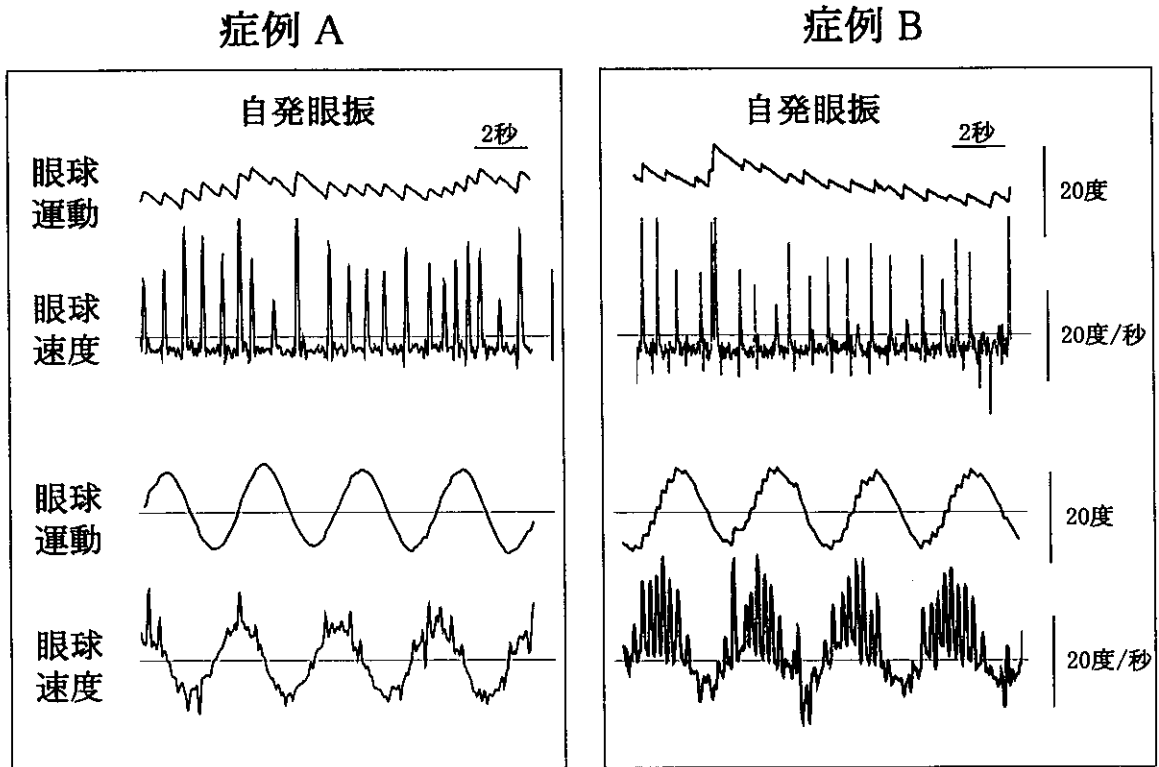


図2. 視刺激検査で異常と判定された症例数

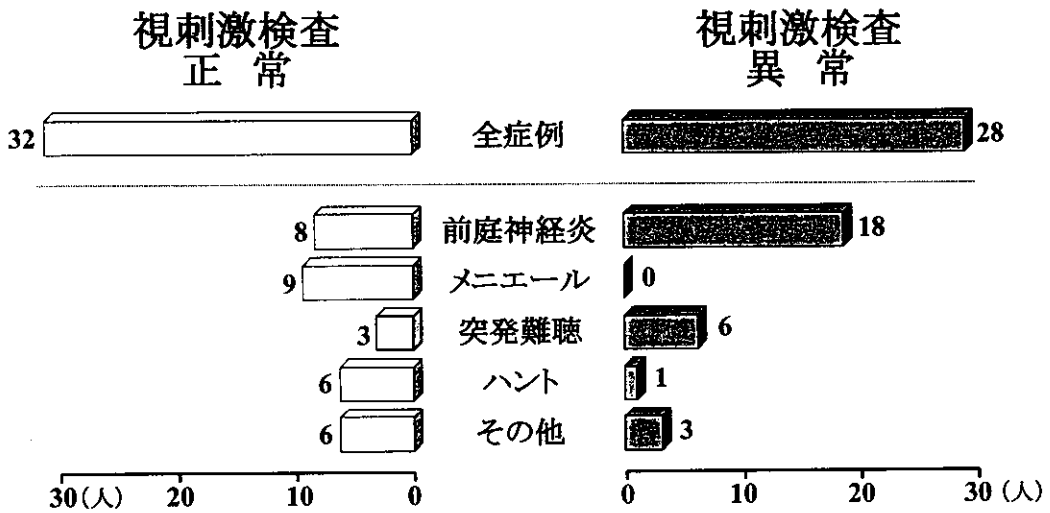


図 3. 視刺激検査正常群と異常群におけるCP%と自発眼振緩徐相速度

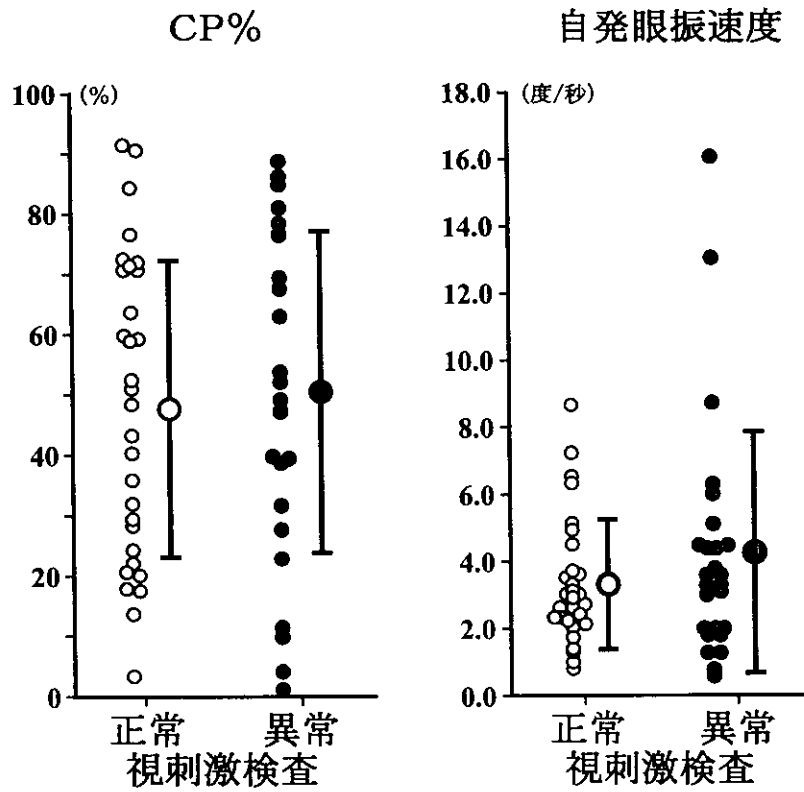
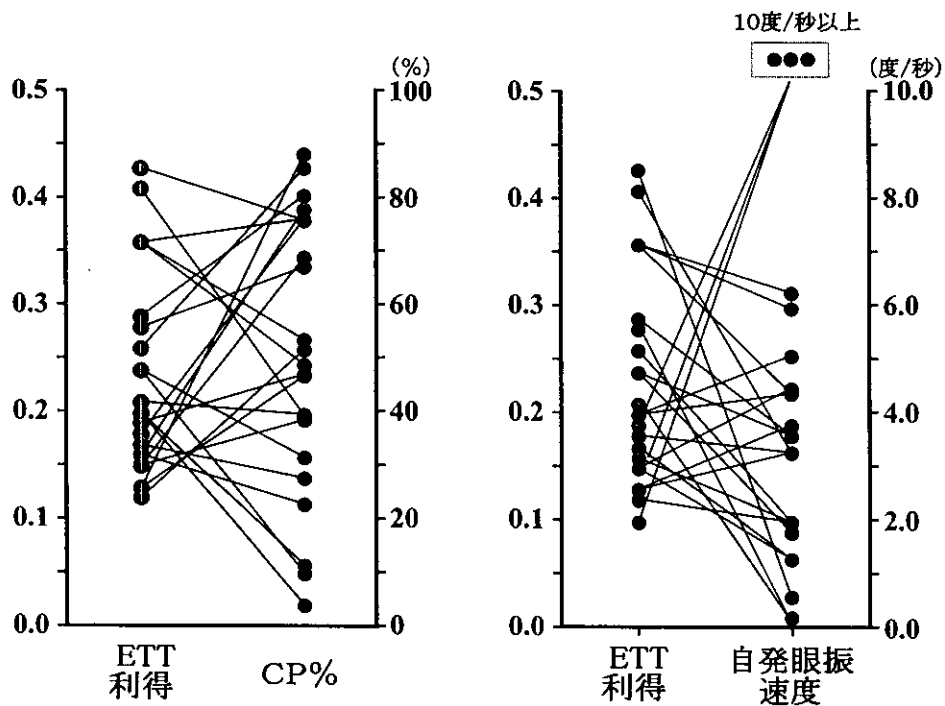


図 4. 視刺激検査異常群におけるETT利得とCP%および自発眼振緩徐相速度の関連



31. ヒト内リンパ嚢直流電位 (ESP)

隈上秀高 (国立嬉野病院 耳鼻咽喉科)
重野浩一郎、小林俊光 (長崎大学 耳鼻咽喉科)

[Abstract]

Measurement of human endolymphatic sac d.c. potential (ESP)

Hidetaka Kumagami

Department of Otolaryngology, Ureshino National Hospital

Kohichiro Shigeno, Toshimitu Kobayashi

Department of Otolaryngology, Nagasaki University School of Medicine

[Purpose] The aim of this study was to measure endolymphatic sac d.c. potential (ESP) in both patients with acoustic neuroma and Meniere's disease. [Methods] The ESP was measured on eight patients with acoustic neuroma during translabyrinthine removal of the tumor and the endolymphatic sac surgery for two patients with Meniere's disease. The purpose of the measurement was explained to each patient and informed consent was obtained before surgery. The method of measurement of the ESP was principally the same as that employed in the study of the human endocochlear potential and the ESP of guinea pigs. A glass microelectrode filled with 154 mM NaCl was connected to an amplifier (WPI; FD223) inserted into the endolymphatic sac with the aid of a micromanipulator. The ESP was measured as the difference in the potentials between recorded in the subepithelial layer and that in the luminal side of the endolymphatic sac. After the measurement of the ESP each endolymphatic sac was removed and observed by an electron microscopy.

[Results] The average value of ESP in the eight patients with acoustic neuroma was $+13.2 \pm 2.1$ mV. No degeneration was observed in the endolymphatic sac of the eight patients of acoustic neuroma. On the two patients with Meniere's disease, one case showed 2.4 mV and the other case showed 18.2 mV. Severe degeneration of the endolymphatic sac was observed in the patient with Meniere's disease showing a low voltage of ESP.

[Conclusion] In the ES, a direct current potential called endolymphatic sac potential (ESP) was found in guinea pigs by Amano. Since Amano's measurement, properties of ESP have been investigated in several species. However, to date there have been no measurements of human ESP. We measured ESP in both patients with acoustic neuroma and Meniere's disease during surgery. Our study can be considered as the first successful measurement of human ESP. Since the endolymphatic sac of the patients with acoustic neuroma in this study showed no abnormal histopathological findings, the ESP measured on the patients with acoustic neuroma could be assumed as normal human ESP. Measurement of human ESP provides a new tool for not only the analysis of the function of the ES, but also can be expected to contribute to the study of the pathogenesis of Meniere's disease.

[はじめに]

内リンパ嚢には酸素依存性である固有の内リンパ嚢直流電位 (endolymphatic sac DC potential: ESP) が存在することが知られている。ESPはisoproterenolやacetazolamide等の様々な薬物や内リンパのイオン環境に反応することが動物実験的に知られており、内リンパ嚢の機能をよく反映した電位と考えられている^{1) - 5)}。しかしながら、ヒト内リンパ嚢におけるESP測定は未だ報告がない。今回、我々は聴神経腫瘍に対

する経迷路法およびメニエール病患者に対し行った内リンパ嚢手術の術中にESPの測定を行ったので報告する。

[対象と方法]

経迷路法による聴神経腫瘍摘出を行った8例および内リンパ嚢手術を行ったメニエール病患者2例（確実例）においてESPの測定を行った。測定の方法は過去に行われたガラス電極による動物におけるESP測定およびヒトEP測定に準じた。ESP測定後、内リンパ嚢を電顕にて観察した。

[結 果]

聴神経腫瘍摘出を行った8例は+10.5～16.5mV（ 13.2 ± 2.13 mV）の正電位を呈し、内リンパ嚢は組織学的に殆ど異常所見を認めなかった。一方、メニエール病患者においては2.4mVと低電位を呈した例と聴神経腫瘍例と変わらない電位18.2mVを呈した例があり、低電位を呈した例の内リンパ嚢は変性が著明であった。

[考 察]

聴神経腫瘍8例において内リンパ嚢の組織学的異常を認めなかったことより、測定された電位はヒトESPの正常値を近似した電位とみなすことができよう。一方、メニエール病患者においては2.4mVの低電位を呈した例と18.2mVと聴神経腫瘍例と変わらない電位を呈した例があり、低電位を呈した例の内リンパ嚢は変性が著明であった。メニエール病患者においてヒト内リンパ嚢ESPの測定は今後、メニエール病における内リンパ嚢の機能を反映する生理学的手法として応用可能と思われる。

[参考文献]

- 1) Amano H, Orsulakova A, Morgenstern C : Intracellular and extracellular ion content of the endolymphatic sac. Arch Otorhinolaryngol 1983 ; 237 : 273-277
- 2) Tsujikawa S, Yamashita T, Amano H, et al : Acidity in the endolymphatic sac fluid of guinea pigs. ORL 1992 ; 54, 198-200
- 3) Ninoyu O, Morgenstern C : Calcium transport in the endolymphatic sac. ORL 1986 ; 48 : 199-202
- 4) Mori N, Uozumi N, Sakai S : Response of the endolymphatic sac d.c. potential to asphyxia. Acta Otolaryngol (Stockh) 1991 ; 111 : 70-74
- 5) Couloigner V, Loiseau A, Sterkers O, et al. : Effect of locally applied drugs on the endolymphatic sac potential. Laryngoscope 1998 ; 108 : 592-598

32. メニエール病めまい発作と耳石器機能障害

重野浩一郎、奥 竜太、小林俊光（長崎大学 耳鼻咽喉科）

隈上秀高（国立嬉野病院 耳鼻咽喉科）

[Abstract]

Otolith dysfunction during Meniere's vertiginous spells

Kohichiro Shigeno, Ryota Oku, Toshimitu Kobayashi

Department of Otolaryngology, Nagasaki University School of Medicine

Hidetaka Kumagami

Department of Otolaryngology, Ureshino National Hospital

[Purpose] The aim of this study was to estimate otolith dysfunction in patients during Meniere's vertiginous spells.

[Method] Vestibular examinations were performed daily in 4 patients with Meniere's disease accompanied by cluster attacks of vertigo. Otolith dysfunction was examined by static ocular torsion in the upright position (OT). Otolith dysfunction was compared with semicircular canal dysfunction which was examined by spontaneous nystagmus.

[Results] In 3 of 4 patients spontaneous nystagmus and OT were changed synchronously. However in one patient spontaneous nystagmus and OT were changed independently.

[Conclusion] Meniere's disease might involve a high incidence of otolith dysfunction in addition to semicircular canal dysfunction. In some patients with Meniere's disease otolith dysfunction only might occur vertiginous spells, although it is likely that both otolith and semicircular canal dysfunction seem to occur together during vertiginous spells.

[はじめに]

メニエール病のめまい発作には、患側向きあるいは健側向きの定方向性眼振を認める典型的発作や突然後ろから押された様に倒れてしまうdrop attack (Tumarkin otolithic crisis)¹⁾が知られている。しかし、眼振が観察されないにも拘わらず強いフラツキを訴えるメニエール病めまい発作もしばしば観察される。このようなめまい発作には耳石器機能障害の関与が推測される。

[対象と方法]

対象は、メニエール病めまい発作群発期を経日的に観察できた4症例である。表1に4症例の年齢、性別、患側、聴力、半規管麻痺の有無と前庭誘発筋電位の有無について記載した。経日的に、閉眼足踏検査(50歩)、赤外線ビデオカメラによる頭位眼振検査、坐位正頭位におけるocular torsion (OT)の測定を行った。OTの測定にはscanning laser ophthalmoscope (Rodenstock社製)を用い、坐位正頭位での眼底写真を撮影した。視神経乳頭中心部と注視点(中心窩)を結ぶ線が水平線となす角度をそれぞれ左右眼で求めた。左右眼でそれぞれ2回測定し、平均値を採用した。左右眼のOTの角度の差の1/2が5度以上および2回の測定で左右眼とも同方向に5度以上回旋した場合を異常と判定した²⁾。

[結 果]

めまいやフラツキに伴う経日的な自発眼振の変化とOTの偏位は3例で一致し、1例では異なっていた。自発眼振とOTの偏位が異なった経過を示した1例を示す(図1)。

症例は28歳の主婦。右メニエール病確実例。平成10年10月頃から右耳鳴と回転性めまいが出現。以後、10日から2週間に1回の頻度でめまい発作を繰り返しているが、1ヵ月めまいがないこともある。右耳鳴の増

強後1時間以内に回転性めまいが出現し、半日持続、嘔吐を伴う。翌日もフラツキが残る。時に右耳閉感や右音響過敏を自覚するが、めまい発作との関係ははっきりしない。既往歴には特記すべきものはない。

平成12年3月22日、フラツキを主訴をして当科に入院。右難聴の自覚があり、常時右耳鳴がしていた。3月22日、右聴力は23.75dB、左聴力は8.75dB。3月23日、語音弁別能は右耳100%、左耳100%。左向き自発眼振緩徐相速度は11度/秒。氷水2mlによる温度刺激検査での最大眼振緩徐相速度は、右耳45度/秒、左耳31度/秒。それぞれ自発眼振を考慮すると右耳34度/秒、左耳42度/秒で半規管麻痺はない。3月24日、前庭誘発筋電位のN13-P23振幅は右耳51.5 μ V、左耳110 μ Vであった。

3月22日、フラツキを自覚し、足踏検査で右への偏位と左向き自発眼振、OTは右へ4.35度偏位を認めた。注視眼振は認めなかった。3月23日、フラツキは軽減し、右への偏位と左向き自発眼振も軽快傾向を示した。OTは右へ0.75度偏位を認め、めまい間歇期の右へ0.25度と差はなかった。翌3月24日、強いフラツキを訴え、足踏検査で左へ偏位と失調を認めた。フレンツェル眼鏡下には眼振を認めず、赤外線ビデオカメラ下に弱い左向き眼振認めるのみで、3月23日と比較して増強はなかった。しかし、OTは右へ9.9度偏位を認め、明らかな異常所見を示した。3月25日、フラツキは減弱し、赤外線ビデオカメラ下にも眼振は認められなかった。OTは大きく逆方向の左へ4.25度異常偏位を認めた。3月26日、すべての所見は軽快を示した。OTは左へ2.35度偏位を認めた。この観察期間中に純音聴力検査では閾値の変化は認められなかった。

[考案・結論]

前庭機能検査として、誘発検査と左右前庭系のアンバランスを示す検査がある。半規管の誘発検査として回転検査や温度刺激検査があり、耳石器の誘発検査として眼球反対回旋、eccentric VOR、off vertical axis rotation、前庭誘発筋電位が知られている。一方、半規管系の左右のアンバランスを示す所見として自発眼振があり、耳石器系の左右のアンバランスを示す所見としてOTと自覚的垂直位が推測されている³⁾。

今回、メニエール病のめまい発作に伴う自発眼振とOTの経日的変化から、自発眼振とOTの変化が同期している症例と同期しない症例があることを示した。また、自発眼振やOTの変化と聴力の変化も必ずしも一致していなかった。

メニエール病の側頭骨病理所見から、内リンパ水腫の重症度が報告されている⁴⁾。それによると、球形囊>蝸牛>卵形囊>半規管の順に内リンパ水腫の程度は強いという。すなわち、耳石器の障害によるめまい発作は半規管の障害によるめまい発作以上に多い可能性がある。

今回の報告は、メニエール病のめまい発作には半規管と耳石器が同時に障害される場合と半規管と耳石器が異なった病態を示す場合があること、さらに眼振を認めない耳石器障害によるメニエール病めまい発作があることを示している。

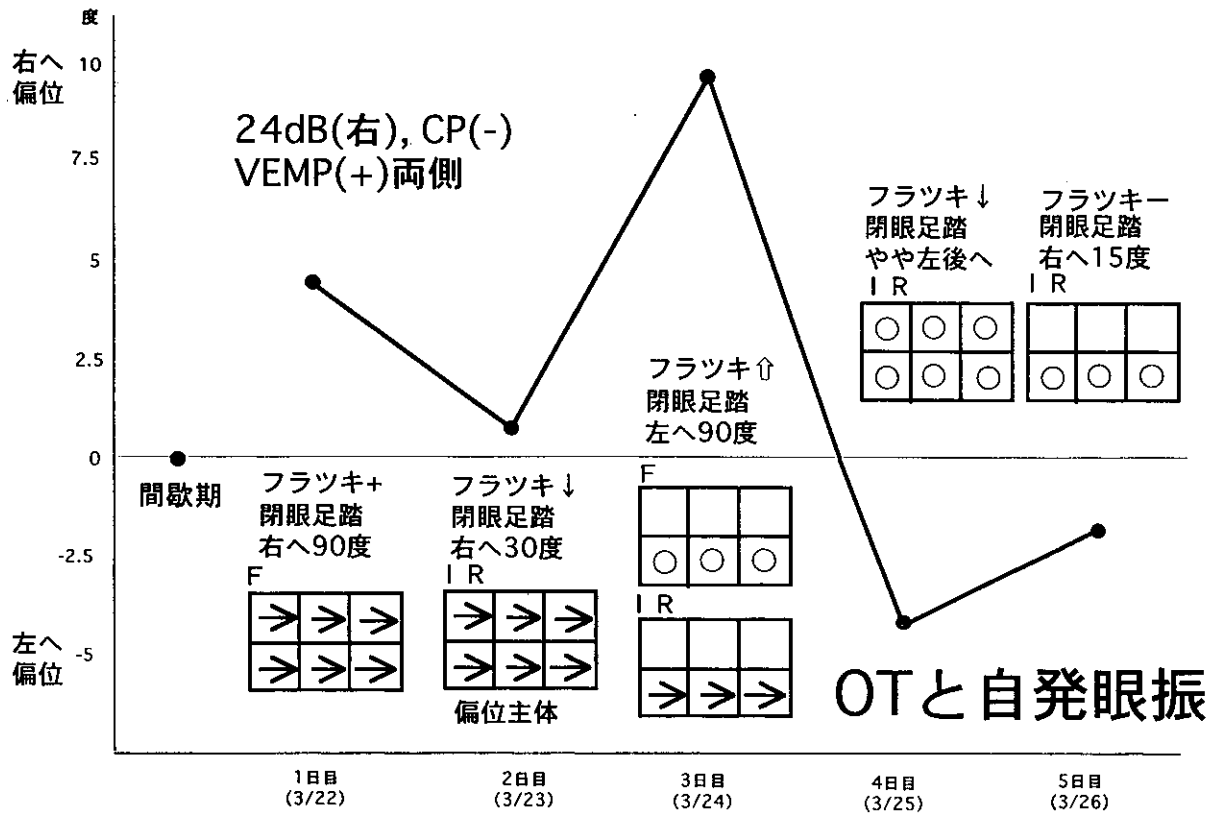
[参考文献]

- 1) Tumarkin A : The otolithic catastrophe : a new syndrome. Br Med J 1936 ; 1 : 175-177.
- 2) 奥 竜太、重野浩一郎、隈上秀高、小林俊光 : 耳石機能検査としての Static Ocular Torsion の測定—健常人での検討—。Equilibrium Research 投稿中。
- 3) Brandt T : Ocular tilt reaction. Vertigo: Its multisensory syndromes. Springer-Verlag, London, 1991 ; 117-128
- 4) Okuno T, Sando I : Localization, frequency, and severity of endolymphatic hydrops and the pathology of the labyrinthine membrane in meniere's disease. Ann Otol Rhinol Laryngol 1987 ; 96 : 438-445

表1. 観察症例

年齢	性別	患側	聴力	半規管麻痺の有無	VEMPの有無
28歳	♀	右メニエール病	24dB(右)	(-)	右(+) 左(+)
56歳	♀	右メニエール病	50dB(右)	(-)	右(-) 左(+)
36歳	♀	両メニエール病 (左Lermoyez)	28dB(右) 54dB(左)	(-)	右(-) 左(+)
84歳	♀	右メニエール病 (疑い)	64dB(右)	(-)	右(+) 左(-)

図1. 右メニエール病 (28歳, ♀), めまい群発期



33. 温度変化に応じる半規管電位の発生メカニズムについて

鈴木 衛、北島尚治、佐藤春城、古屋正由、竹之内剛、萩原 晃（東京医科大学 耳鼻咽喉科）

[Abstract]

Physiological mechanism of semicircular canal potential in response to thermal stimulation

Mamoru Suzuki, Naoharu Kitajima, Haruhiro Sato, Masayoshi Furuya, Tsuyoshi Takenouchi, Akira Hagiwara

Tokyo Medical University, Department of Otorhinolaryngology

[Purpose] The aim of this study is to demonstrate peripheral mechanism of caloric response.[Method]The intact membranous labyrinth of the bull frog was used. Warming stimulus was given using a heated copper wire. The evoked compound action potentials of the posterior canal(PSC) nerve were induced by glass suction electrode. The locations for stimulation were, distal end of the canal (point A), proximal point to the ampulla (point B)and utricular end of the canal (point C). The effect of canal plugging was also studied using a preparation with the distal canal end sutured.

[Results] With the PSC in the vertical plane, the point A stimulation resulted in marked inhibition of the neural discharge and point B and C resulted in two phasic inhibition-excitation response. With the PSC in the horizontal plane, point B resulted in inhibition and point C in inhibition-excitation. This inhibitory effect became more pronounced as approaching to the ampulla. After canal plugging, thermoconvective endolymphatic flow was abolished.

[Conclusions] Thermal responses could be induced by the following 3 peripheral mechanisms, thermoconvection, endolymphatic volume change and direct effect to the sensory cells.

[はじめに]

温度刺激検査は頻用される平衡機能検査の一つであるが、未だその発生メカニズムについては不明の点が多い。内リンパの対流が主たる要因とされているが、無重力下でも温度眼振が発現したとの報告以来、対流以外のメカニズムの関与が想定されている。今回、ウシガエル摘出内耳を用いて種々の温度刺激を与え、半規管活動電位の面から温度眼振発現のメカニズムについて検索した。

[対象と方法]

体重約200gのウシガエルを用いた。エーテルによる深麻酔後断頭し、内耳を一塊として摘出した。これまでは膜迷路全体を損傷することなく摘出する方法を行ってきたが技術的に困難な面が多く、今回は後半規管の膜迷路を露出するが、他の器官は骨迷路中に埋没したままとした。後半規管の種々の部位を選んで温度刺激を行い、惹起される後半規管膨大部神経活動電位をガラス吸引電極で記録した。電位はスパイク密度ヒストグラムに変換した。温度刺激は径約1mmの銅線を用いた。温刺激としては、導線の先端をガスバーナーで加熱し、先端を膜迷路表面から0.5mmまで近接させて20秒間の温刺激を行った。冷刺激には液体窒素内で冷却した銅線を用いた。温度の変化を温度プローブで測定すると、測定開始後約6秒で最大5度cまで上昇し、約20秒で3度cまで低下した。冷刺激の際は、約4秒で2度cまで低下した。今回は主として温刺激を用いた。

刺激部位としては、半規管遠位端（A点とする）、膨大部側（B点とする）、それに卵形囊側（C点とする）の3か所とした。

半規管遮断の効果を検索するために、半規管遠位端（A点）を10-0ナイロン糸で結さつした後、温刺激を行った。

【結 果】

実験1. まず、温刺激、冷刺激の刺激効果を見るために、後半規管を垂直に置いた状態でA点を刺激した。その結果、図1のように、温刺激では放電の抑制、冷刺激では増加がみられ、すでに報告¹⁾されているように内リンパの容積変化と対流の効果によるものと考えられた。

実験2. 半規管垂直位にて、A、B、C点を温刺激した。A点では著明な放電の抑制、B点では短時間の初期抑制の後興奮性の電位、C点ではBと同様に初期の抑制と興奮という2相性の反応がみられた(図2)。

実験3. 半規管水平位にてB点、C点を刺激した。その結果、B点では放電の抑制、C点では抑制後、興奮という2相性の反応がみられた。C点の刺激部位を図3のように膨大部に最も近接した部位、最も遠位の部位、さらにその中間点の3か所とし刺激した。その結果、膨大部に近い部位で初期抑制効果が最大となり、遠位点で最小となった(図3)。

実験4. 半規管遮断の効果について検討した。図4は後半規管垂直位での結果であるが、A点、B点、C点いずれにおいても1相性の抑制がみられた。

【考 察】

温度刺激検査は一侧の外側半規管機能を反映する検査として意義が高く、平衡機能検査のひとつとして確立されている。しかしながら、その発生メカニズムについては明らかでない点が多い。とくに、無重力下で温度眼振反応がみられたとの報告以来、温度眼振のメカニズムには単純な対流以外の要素の介在も考えられるようになった。また、Paigeら²⁾は、外側半規管遮断後も温度眼振が発現したとした。さらに、温度眼振の成分に垂直方向や回旋成分が存在するとの報告もある³⁾。温度の効果がいずれの半規管にどの程度及ぶかも含めてメカニズムの検討が必要である。

これまで提唱された温度眼振のメカニズムとしては、内リンパの対流、容積変化、受容器への直接効果、自律神経や中枢神経系を介する効果などがある。Haradaら¹⁾は、すでにカエル半規管による実験で対流以外に容積変化が加わっている可能性を示唆した。また、著者は温度の受容器に対する直接の効果について報告した⁴⁾。今回、対流、容積変化、受容器への効果がどのように相互に作用するかを半規管遮断の効果も含めて検討した。

実験1では、温刺激では1相性の抑制、冷刺激では1相性の興奮となった。これは、すでに報告¹⁾されているように、両刺激とも対流と容積変化の方向が等しいためと考えられる。実験2では、A点では1相性であるが、B点では初期の抑制とそれに続く興奮の2相性の電位変化となった。これまでの報告¹⁾からすると、これは初期の膨大部方向への容積変化と続く上方への対流によるものと考えられる。しかしながら、C点でも初期の抑制と後期の興奮という2相性の反応がみられた。対流と容積変化のみによるものならば、両者はクプラに向かう方向なので1相性の興奮となるはずである。著者はすでに温刺激の受容器への直接作用は抑制効果となって現れることを報告した⁴⁾。C点でみられた初期の抑制効果はこの受容器への直接作用によるものと考えられた。ただ、この直接効果はまもなく対流や容積変化による興奮性の電位によって置き換えられ、持続は短いものであった。

実験3では、対流のない水平位にてB点とC点を刺激した。B点では1相性の抑制となったが、これはクプラ方向への容積変化によるものと考えられる。C点では初期抑制の後興奮という2相性となった。これも実験2と同様に初期抑制は受容器への直接効果、後期の興奮はクプラに向かう興奮効果によるものと考えた。さらに、C点では刺激部位が膨大部に近づくほど初期の抑制は大きくなった。この現象も受容器への作用を支持するものと考えられる。

実験4では、半規管遮断の効果について検証した。遮断後は、半規管垂直位であるにもかかわらずどの部位を刺激しても1相性の抑制となり、対流の効果は完全に消失したものと考えられた。

温度眼振の発生メカニズムについてはいまだ不明の点が多い。自律神経系や中枢神経系の関与を示唆する意見もある。今回の実験から、末梢前庭においては少なくとも対流、容積変化、受容器への直接作用の3者のかかわりが示唆された。今後はこれらの作用をより定量的に測定し、各因子の関与の割合についても検索

する予定である。

[結 語]

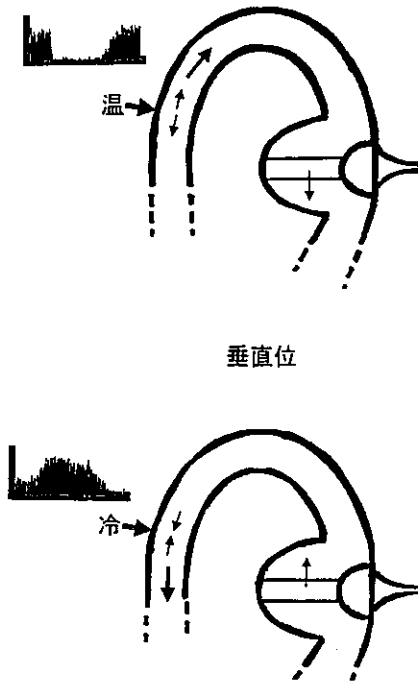
カエル摘出全迷路を用いて温刺激を行い、以下の結論を得た。

1. 温度刺激は対流、容積変化、受容器への直接作用の3種的作用を及ぼす。
2. 垂直位では対流の作用が最大となる。
3. 水平位では容積変化が受容器への直接作用より大である。
4. 直接作用の効果は受容器からの距離に左右される。
5. 半規管遮断後、対流の作用は消失する。

[参考文献]

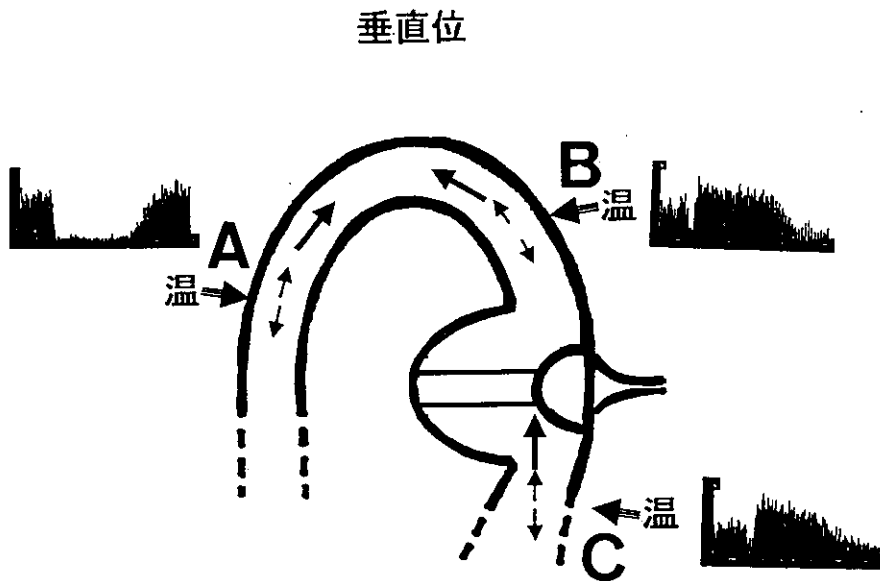
- 1) Harada Y, et al: A new theory on thermal endolymphatic flow. The Vestibular System, ed. Graham MD & Kemink JL. 1987:107-114
- 2) Paige, GD: Caloric responses after horizontal canal inactivation. Acta Otolaryngol 1985, 100 : 321-327
- 3) 土屋由子：正常社の側頭骨外における温度眼振反応。日耳鼻1995、98：1006-1020
- 4) Suzuki M et al: Direct influence of temperature on the semicircular canal receptor. J.Vest.Res. 8,1998:169-173

図 1. 後半規管垂直位でのA点の刺激



温刺激では放電の抑制、冷刺激では増加がみられ、内リンパの容積変化（小矢印）と対流の効果（大矢印）によるものと考えられる。スパイク密度ヒストグラムの横軸は時間（50秒）、縦軸はスパイク数(最大500/sec)。

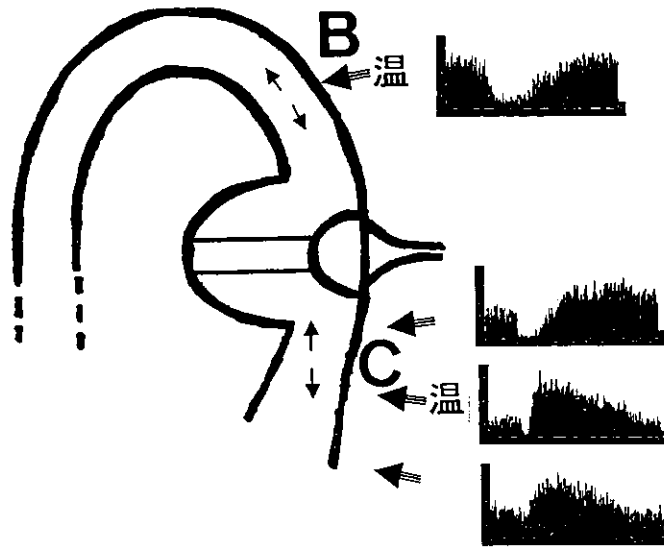
図 2. 後半規管垂直位でのA、B、C点の温刺激



A点では、著明な放電の抑制、B点では短時間の初期抑制と興奮性の電位、C点ではBと同様に初期の抑制と興奮という2相性の反応がみられた。

図3. 後半規管水平位でのB点、C点の刺激

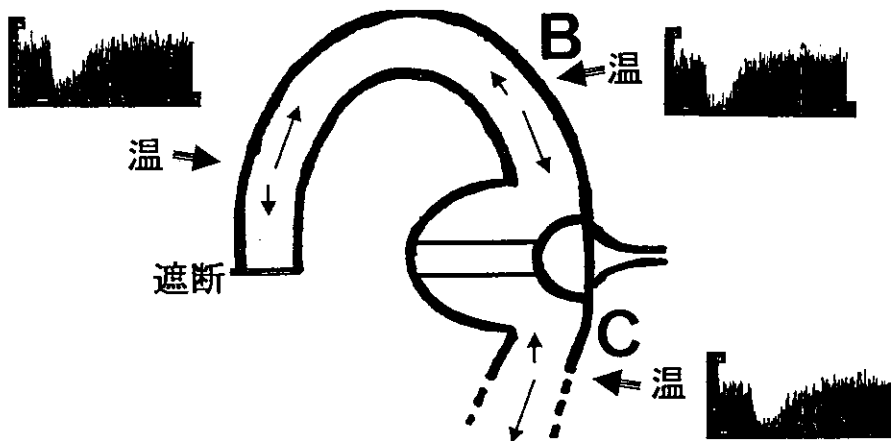
水平位



B点では放電の抑制、C点では抑制後、興奮という2相性の反応がみられた。C点の刺激部位を膨大部に最も近接した部位、最も遠位の部位、さらにその中間点の3か所とした。その結果、膨大部に近い部位で初期抑制効果が最大となり、遠位点で最小となった。

図4. 後半規管遮断の効果

垂直位



後半規管垂直位であるが、A点、B点、C点いずれにおいても1相性の抑制のみとなった。

34. 感音難聴症例におけるVEMPの検討

鈴木 衛、鈴木伸弘、清水重敬、北島尚治、市村彰英（東京医科大学 耳鼻咽喉科）

[Abstract]

Vesibular evoked myogenic potential in patients with sensorineural hearing loss
Mamoru Suzuki, Nobuhiro Suzuki, Shigetaka Shimizu, Naoji Kitajima, Akihide Ichimura
Tokyo Medical University, Department Of Otolaryngology

[Purpose] Patients with sensorineural hearing loss occasionally feel dizziness and rotatory vertigo. The purpose of this study is to review results of VEMP in patients with sensorineural hearing loss.

[Method] A total of 51 ears with sensorineural hearing loss were tested by VEMP. They were 32 cases of Meniere's disease, 7 idiopathic sudden deafness, 2 low-tone sensorineural hearing loss, 3 cerebellopontine (CP) angle tumor, 3 delayed endolymphatic hydrops (DEH), and 4 uncategorized inner ear disorders.

[Results] Twenty two ears of 32 Meniere's disease (69%) showed normal VEMP and ten ears abnormal VEMP. Averaged hearing level in normal VEMP was 38.3 dB, whereas in abnormal VEMP it was 72.8dB, which was significantly different ($P=0.007$). One of 7 idiopathic sudden deafness showed abnormal VEMP. This patient case was deaf, vertiginous and resisted the treatment. All of low-tone sensorineural hearing loss and DEH had normal VEMP. One of 3 CP angle tumor and two of 4 uncategorized inner ear disorders showed abnormal VEMP.

[Conclusion] This study demonstrated that VEMP in Meniere's disease is dependent on the hearing level of the affected ear. On the other hand, we inferred that the majority of VEMP in idiopathic sudden deafness are normal when profound hearing loss and vertigo are absent.

[はじめに]

我々が日常遭遇する感音難聴症例の中にはめまい感やふらつきを自覚するものがある。そこで、めまい症のルーチン検査として浸透しつつある前庭誘発筋電位（vestibular evoked myogenic potentials、以下VEMP）を、メニエール病を中心とした感音難聴症例に施行したので報告する。

[対象と方法]

対象はVEMPを施行しえた感音難聴症例51耳である。内訳はメニエール病32耳、突発性難聴7耳、低音障害型難聴2耳、小脳橋角部腫瘍3耳、遅発性内リンパ水腫3耳、これらのいずれにも属さない内耳障害例が4耳であった（表1）。VEMPの測定には誘発電位測定装置（日本光電、ニューロパックΣ）を使用し、音刺激は105dBnHLのクリック音、刺激頻度5Hz、帯域フィルター20～2000Hz、加算回数100回、解析時間50msecと設定した。なお各疾患における聴力は、メニエール病は250、500、1000、2000Hzの各周波数の平均値で、それ以外の疾患では250、500、1000、2000、4000Hzの各周波数の平均値で表した。

[結 果]

1. 表1はVEMPを施行し得た感音難聴症例であるが、メニエール病は32耳中10耳、突発性難聴は7耳中1耳、小脳橋角部腫瘍は3耳中1耳にVEMP消失を認めた。低音部障害型難聴や遅発性内リンパ水腫ではVEMPは正常に反応した。また、これらのいずれにも属さない内耳障害症例4耳中2耳がVEMP異常を示した。

2. 図1はメニエール病における聴力レベルとVEMPの関係を示したものである。VEMP正常群の平均聴