

【はじめに】

メニエール病のめまい発作には回転性めまい、ふらつき（失調）や drop attack (Tumarkin otolithic crisis)¹⁾ が知られており、その様相は単一ではない。また、同一の患者でも複雑な様相を示すことが多い。

メニエール病のめまい発作の病態として、内リンパ圧の亢進、膜迷路破裂による外リンパ腔のカリウムイオン濃度上昇や内リンパ管の閉塞と突然の閉塞の解除による内リンパ液の内リンパ嚢への移動などが推測されている²⁾。

メニエール病の側頭骨病理所見からは、内リンパ水腫の重症度が報告されている³⁾。それによると、球形嚢>蝸牛>卵形嚢>半規管の順に内リンパ水腫の程度は強い。

めまい発作の様相の違いは、これらの病態の重症度の違いあるいは内耳障害部位の違いが推測される。特に、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めまい発作は半規管系の障害、突如後ろから押された様に倒れてしまうdrop attack は耳石器系（球形嚢、卵形嚢）の障害が疑われる。一方、自発眼振が観察されない、あるいは自発眼振所見は変化しないにも関わらず強いふらつきを認めることがあり、耳石器系の障害が疑われるがほとんど報告がない。

今回、眼振を伴わずふらつきが強いメニエール病や遅発性内リンパ水腫のめまい発作への耳石器障害の関わりについて検討した。

【対象と方法】

今回の研究では、メニエール病（群発期）あるいは遅発性内リンパ水腫のめまい発作を経日的に少なくとも5日間観察できた11症例を対象とした。表1に11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（自発眼振）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回測定し平均し、(右OT-左OT) / 2を算出した。測定値が5度以上および2回の測定の差が2.5度以上回旋した場合を異常と判定した⁴⁾。

実際のめまいの有無を閉眼足踏検査で判定し、めまい時の自発眼振の経過によって半規管障害、めまい時のOTの経過によって耳石器障害を推測した。今回の検討では、自発眼振を伴わないあるいは自発眼振所見が変化しないにも関わらず、OTの偏位の変化を示すものを耳石器障害と推測した。

患者には検査の内容と目的を説明し、同意が得られた症例にのみOTの測定を行った。

【結果】

表2に11症例のめまい発作期あるいは群発期の自発眼振とOTの異常の有無を示した。

めまい出現時、すなわち閉眼足踏検査や歩行時のふらつきを認めた時に、自発眼振を伴う症例が6例、伴わない症例が5例観察された。また、OTの異常を伴う症例が6例、伴わない症例が5例観察された。

自発眼振を伴う6症例中2例はOTの偏位も伴い、偏位の方向は眼振の方向と反対を示した。4例は自発眼振を伴ったが、OTの偏位はなかった。この内2例は遅発性内リンパ水腫のめまい発作であった。

自発眼振を伴わないあるいは自発眼振所見が前日と変化しない5症例中、OTの偏位が4例で観察された。この内2例は長期間にわたりOTの偏位が観察された。1例は、めまいを認めたが自発眼振もOTの偏位も認めなかった。また、自発眼振を伴わないめまい5症例中2例にTumarkin otolithic crisisと推測される発作を認めた。

自発眼振やOTの偏位の有無と温度刺激検査による半規管麻痺やVEMPの有無および聴力の変化とは関係を認めなかった。

[考案・結論]

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や遅発性内リンパ水腫のめまい発作が多いことが推測された。

近年メニエール病の耳石機能障害について報告がある。de Waele⁵⁾は前庭誘発筋電位を測定することによって、メニエール病の54%に球形囊障害が推定され、前庭誘発筋電位の障害は低音部障害の程度に関係し半規管麻痺には関係しないとした。Kingma⁶⁾は前顔面での体位変換に伴うOTを測定し、メニエール病の10例中6例にOTの異常を認めたが、このうち1例のみが温度性眼振の反応低下を認めた。これらの報告はメニエール病の前庭障害として耳石機能障害評価の必要性を示している。一方以前よりメニエール病症例にdrop attackが出現することがあり、耳石器障害の可能性が推測^{7) 8)}されていた。

しかし、半規管障害は温度刺激検査、耳石器障害は前庭誘発筋電位で確認することができるが、これらの誘発検査はめまい発作時に行うことは困難である。また、めまい間歇期の誘発検査の結果は直接めまい発作の病態とは関係しない。

めまい発作の病態を探るには自発的な所見が重要である。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⁹⁾。経日的に観察すると、自発眼振とOTや自覚的垂直位の偏位は次第に軽快する。自覚的垂直位の結果には深部感覚系も関わっているが、OTの偏位に密接な関係があることが報告されている¹⁰⁾。今回の検討では、自覚的垂直位よりも耳石器眼反射の結果を直接観察できるOTの偏位を耳石器障害の指標として用いた。しかし、OTの偏位は耳石器障害のみならず、垂直半規管障害でも出現する可能性が報告されている¹¹⁾。そのため、自発眼振を伴わないあるいは自発眼振所見が変化しないにも関わらず、OTの偏位の変化を示すものを耳石器障害と推測した。

メニエール病や遅発性内リンパ水腫のめまい発作には自発眼振あるいはOTの変化のいずれかを伴うものと自発眼振とOTの両方の変化を伴うものがあった。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。すなわち、メニエール病や遅発性内リンパ水腫のめまい発作には半規管障害あるいは耳石器障害の単独発作がある。しかし、自発眼振とOTの変化が同期している場合、半規管障害と耳石器障害が組み合わさっているのか、外側半規管と垂直半規管の障害なのかは不明であった。メニエール病発作では前庭系と蝸牛系が単独に障害されるが、前庭系の中でも半規管系と耳石器系が単独に障害されることが推測された。

[参考文献]

- 1) Tumarkin A : The otolithic catastrophe: a new syndrome. Br Med J 1936 ; 1 : 175-177
- 2) Brandt T : Meniere's disease. Vertigo : Its multisensory syndromes. Springer-Verlag, London, 1991 ; 83-98
- 3) 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
- 4) 奥 竜太、重野浩一郎、隈上秀高、小林俊光 : 健康人の坐位正頭位におけるOcular Torsion の検討. Equilibrium Res 2002 ; 61 : 掲載予定
- 5) de Waele C, Tran Ba Huy P, Diard JP, Freyss G, Vidal PP : Saccular dysfunction in meniere's disease. Am J Otol 1999 ; 20 : 223-232
- 6) Kingma H, Wuyts FL, Boumans L : Clinical testing of the statolith system in patients with meniere's disease. Acta Otolaryngol(Stockh) 1997 ; Suppl 526 : 24-26
- 7) Black FO, Efron MZ, Burns DS : Diagnosis and management of drop attacks of vestibular origin : Tumarkin's otolithic crisis. Otolaryngol Head Neck Surg 1982 ; 90 : 256-262

- 8) Baloh RW, Jacobson K, Winder T : Drop attacks with meniere's syndrome. Ann Neurol 1990 ; 28 : 384-387
- 9) Halmagyi GM Curthoys IS: Clinical testing of otolith function. Ann. N.Y. Acad. Sci. 1999 ; 871 : 195-204
- 10) Curthoys IS : The role of ocular torsion in visual measures of vestibular function. Brain Res Bull 1996 ; 40 : 399-405
- 11) Curthoys IS, Dai MJ, Halmagyi GM : Human ocular torsional position before and after unilateral vestibular neurectomy. Exp Brain Res 1991 ; 85 : 218-225

表1 検討症例の特徴

年齢(歳)	性別	患側	聴力	半規管麻痺の有無	VEMPの有無
52	♂	左メ病	36dB (左)	(+)	右(+) 左(+)
61	♀	左メ病	73dB (左)	(+)	不明
44	♀	両メ病	68dB (右) 35dB (左)	右 (+)	右(+) 左(+)
28	♀	右メ病	24dB (右)	(-)	右(+) 左(+)
55	♂	右メ病	58dB(右)	(-)	右(-) 左(-)
41	♂	左メ病	74dB (左)	(-)	右(+) 左(-)
36	♀	両メ病	28dB (右) 54dB (左)	(-)	右(-) 左(+)
56	♀	右メ病	50dB (右)	(-)	右(-) 左(+)
18	♂	左DEH	聾 (左)	(-)	右(+) 左(+)
51	♀	左DEH	聾 (左)	(+)	右(+) 左(-)
61	♀	左メ病	36dB (左)	(-)	右(+) 左(-)

メ病 : メニエール病 DEH : 遅発性内リンパ水腫

表2 めまい発作中の自発眼振とOTの有無

OTの異常 自発眼振	OTの有無	
	+	-
+	2 OTと自発眼振の方向は反対	4 遅発性内リンパ水腫が2例
- (±)	4(1) 2例は持続性のOT偏位	1(1)

()はTumarkin otolithic crisis

30. 内リンパ嚢直流電位について

重野浩一郎、奥竜太、隈上秀高 (国立嬉野病院 耳鼻咽喉科)

[Abstract]

Measurement of human endolymphatic sac potential

Hidetaka Kumagami¹(1), Ryota Oku (2), Koichiro Shigeno (2),

Ureshino National Hospital, Dept. of Otolaryngology(1)

Nagasaki University, Dept. of Otolaryngology(2)

[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 8 patients with acoustic neuroma during translabyrinthine removal of the tumor and the endolymphatic sac surgery for 4 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 8 patients with acoustic neuroma was $+13.2 \pm 2.1$ mV. No degeneration was observed in the endolymphatic sac of the 8 patients of acoustic neuroma. On the 4 patients with Meniere's disease, each ESP value was 1.1 mV, 2.4 mV, 12.2 mV and 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]

内リンパ嚢においては固有の直流電位が存在することが知られており、内リンパ嚢直流電位ESP (Endolymphatic Sac DC Potential) と呼ばれている。ESPは、Amano¹⁾らが1983年、モルモットにおいて硬膜外アプローチによりその存在を初めて報告して以来、その存在は動物実験的に確認され、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。しかしながら、ESPの測定は動物のみにおいて行われ、これまでヒト内リンパ嚢に関するESP測定の報告はない。そこで今回、我々は経迷路法による聴神経腫瘍摘出手術8例およびメニエール病確実例4例における内リンパ嚢手術術中にESP測定を実施し、その測定方法の妥当性およびヒトESP値について検討した。

[対象と方法]

測定対象は聴神経腫瘍8例およびメニエール病確実例4例とした。聴神経腫瘍例においては、経迷路法による腫瘍摘出術中に測定を行った。また、メニエール病確実例においては内リンパ嚢手術の際にESPを測定した。測定方法は過去の動物実験²⁻⁶⁾およびヒトEP (endocochlear potential) の測定方法⁷⁾に準じた。測定に先立ち患者には十分な説明を行い承諾を得た。電極は脳波用針電極 (NE-223S, 日本光電) および150mMNaClで充たしたガラス電極を使用した。測定した直流電位 (ESP) はmicroelectrode amplifier (FD223, WPI) で増幅後、レコーダー (SR6335, Graphtec) にて記録した。不関電極は Ag-AgClを用い術創筋上に置いた。測定例8例中最初の3例はガラス電極及び針電極の両者を用い測定し、残りの5例においては針電極のみで測定した。ガラス電極をマニピュレーターを用い、内リンパ嚢に近づけガラス電極先端が内リンパ嚢硬膜部表面に接地した時点で電位が安定した点を0mVに較正し、さらにガラス電極先端を1~2mm内部に刺入すると抵抗がなくなる点があり、この点で電位が上昇し、更に電位が安定した時点で電位値を読み取った。または針電極も同様の方法で測定した。針電極での測定では内リンパ嚢に刺入していくとburst様の波形が記録されその最大電位をESP電位とした。ESP測定後、内リンパ嚢を採取し形態を電顕にて観察した。

[結果]

聴神経腫瘍例では10.3mV~16.2mVの電位が記録された。8例の平均は 13.2 ± 2.1 mVであった。電顕による聴神経腫瘍例の観察では、全例形態学的な変化はなく、ほぼ正常の形態と思われた。一方、メニエール病では1.1mV、2.4mVと低電位を呈した例と12.2mV、18.2mVと聴神経腫瘍例と変わらない電位を呈したものがみられた。低電位を呈したものは電顕による観察で、上皮の消失や、残存上皮の著明な変性を認められた。電位が高い例では変性所見は乏しく、上皮の構造はよく保たれていた。

[考案・結論]

ESPは1983年のAmano¹⁾の報告以来、動物において測定されてきたが、これまでヒトにおけるESPの測定は報告はない。動物における測定は硬膜外あるいは後頭蓋窩経由でなされており、ESP値は+10mV~20mV前後のものが多い。モルモットにおいては 16.7 ± 5.0 mV (n=7, Amano¹⁾, 1983)、 13.8 ± 2.4 mV (n=9, Ninoyu²⁾, 1986)、 19.0 ± 1.6 mV (n=17, Mori³⁾, 1990)、 11.6 ± 3.5 mV (n=14, Tsujikawa⁴⁾, 1993)、 8.4 ± 1.8 mV (n=78, Couloigner⁵⁾, 1998)、等の値が過去に記録されている。ESPは生理学にはEPと若干の差異がみられることが知られている。ESPは酸素依存性で anoxia 負荷により低下するが、EPとは異なり furosemide で低下しない³⁾。また、その他の特徴として catecholamine で低下することがよく知られている⁷⁾。Couloignerは1998年、種々の薬剤に対するESPの反応性について詳細に報告し、H⁺-ATPaseのinhibitorであるbafilomycin A1やcarbonic anhydraseのinhibitorであるacetazolamideでESPが抑制されることを報告し、acid-base transportに依存した電位である可能性を示唆している⁵⁾。最近、H⁺-ATPaseのB1-subunitが内リンパ嚢上皮に存在することが判明し、このB1-subunitをencodeするgene; ATP6B1のmutationは難聴を伴う腎尿細管アシドーシスを生じさせることが報告された⁸⁾。また、このH⁺-ATPaseは内リンパ嚢内の内リンパが蝸牛・前庭とは異なり弱酸性 (pH = 6.65) であることに密接に関与するのみならず、ESPの発生機序に重要な因子であると思われる。今回、我々が測定したヒトにおけるESPの測定値は $+13.2 \pm 2.1$ mVと過去、動物において測定されたものとはほぼ同様のものとなった。測定の対象とした聴神経腫瘍8例の内リンパ嚢は形態学的にほぼ正常と考えられることより、今回、我々が測定した値は概ね、ヒトESPの正常値に近似するものと考えられる。また、ヒトESP測定の技術的な観点よりみると、ガラス電極と針電極による測定値には大きな差はないが、ガラス電極は破損しやすく手術時の安全性の面では針電極による測定が好ましいと思われる。今回、聴神経腫瘍患者の経迷路法による腫瘍摘出手術中における我々の測定法で安定したヒトESPが記録されたことより、メニエール病 (確実例) における内リンパ嚢手術時にESP測定を実施した。測定例は4例ではあるが、内リンパ嚢の変性が著明な例で

機能が廃絶していると思われる例ではESPは低電位を呈し、変性が見られなかった例ではESP電位は保たれていた。今後、症例を重ねることにより、ESP値がメニエール病における内リンパ嚢の残存機能を表す指標となりうるものか、更に検討が必要であると思われる。また、内リンパ嚢手術の効果を疑問視する向きもあり⁹⁾、ESP値と手術成績の検討も興味をもたれるところであろう。

[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) Ninoyu O, Morgenstern C : Calcium transport in the endolymphatic sac. ORL 1986 ; 48 : 199-202.
- 3) Mori N, Uozumi N, Yura K : The difference in endocochlear and endolymphatic d.c.potentials in response to furosemide and canrenoate as diuretics. Eur Arch Otorhinolaryngol 1990 ; 247 : 371-373.
- 4) Tsujikawa S, Yamashita T, Amano H : Acidity in the endolymphatic sac fluid of guinea pigs. ORL 1992 ; 54 : 198-200.
- 5) Couloigner V, Loiseau A, Sterkers O, et al. : Effect of locally applied drugs on the endolymphatic sac potential. Laryngoscope 1998 ; 108 : 592-598.
- 6) Kobayashi T, Aslan A, Chiba T, et al : Measurement of endocochlear DC potential in ears with acoustic neuromas: A preliminary report. Acta Otolaryngol (Stockh) 1996 ; 116 : 791-795.
- 7) Mori N, Uozumi N, Sakai S : Catecholamines depress endolymphatic sac direct current potential in guinea pigs. Am J Physiol 1990 ; 259 : R921-924.
- 8) Karet E.F, Finberg K.E, Nelson R.D, et al : Mutations in the gene encoding B1 subunit of H⁺-ATPase cause renal tubular acidosis with sensorineural deafness. Nat Genet. 1999 ; 21(1) : 84-90.
- 9) Thomsen J, Bretlau P, Tos M, Johnsen NJ : Placebo effect in surgery for Meniere's disease : a double-blind, placebo-controlled study on endolymphatic sac shunt surgery. Arch Otolaryngol 1981 ; 107 : 271-277.

31. 内耳性難聴症例におけるVEMPの検討

鈴木 衛、鈴木伸宏、金林秀則、廣井理人、春野 洋、河津謙太

[Abstract]

VEMP was performed on 42 cases of Meniere's disease, 15 cases of sudden deafness and 5 cases of delayed endolymphatic hydrops. The averaged hearing level of Meniere's disease with normal VEMP was 39.6dB, whereas hearing level with abnormal VEMP was 65.7dB. The degree of hearing loss correlated with VEMP abnormality. Thirty nine % of the cases showed discrepancy between VEMP and the caloric test results. Four out of 7 sudden deafness cases with poor hearing recovery showed abnormal VEMP. VEMP potentially serves as an indicator for evaluating severity and progress of Meniere' disease and sudden deafness.

【はじめに】

Vestibular Evoked Myogenic Potentials (以下VEMP) は近年、新しい球形嚢斑検査として認識されつつある。一昨年より我々は、本研究会でメニエール病においてVEMPは内リンパ水腫の病勢を反映すると報告してきた。今回はさらに症例数を増やし、メニエール病とVEMPの関係を若干の考察を加え報告する。また内耳性難聴症例に対しても同検査を施行したので、その結果を報告する。

【対象と方法】

対象は平成11年4月から13年12月まで東京医科大学耳鼻咽喉科を受診し、VEMPを施行しえた内耳難聴症例75例である。内訳はメニエール病42例、突発性難聴15例、低音障害型感音難聴13例、遅発性内リンパ水腫5例(同側型3例、対側型1例、両側型1例)(表1)。VEMPの記録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、音刺激には105dBnHLのクリック音を用い、刺激頻度5Hz、帯域フィルターを20~2000Hz、加算回数100回、解析時間50msecと設定した。なお記録は座位で行い、被検者には記録中は頸部を刺激側と反対方向へ捻転させ胸鎖乳突筋を緊張させるように指示した。メニエール病症例に対しては28例に対し温度刺激検査を施行した。

【結果】

1. 表1の()内は各疾患におけるVEMP異常数を示す。VEMP正常か否かという判断は、それより以前に当施設で正常ボランティア30名に対して施行したVEMPの結果、P13、N23のそれぞれの潜時、P13-N23間振幅を指標とした。その結果、メニエール病42例中31%の13例、突発性難聴は15例中27%の4例、遅発性内リンパ水腫は5例6耳中33%の2耳でVEMPの異常を認めた。低音障害型感音難聴では全例VEMPは正常であった。
2. 図1はメニエール病症例において、聴力レベルとVEMPの関係を示したものである。平均聴力は250、500、1000、2000Hzの各周波数の平均値とし、VEMP正常群の平均聴力は39.6dB、異常群は65.7dBであり、1%の危険率で有意差を認めた。
3. 図2はメニエール病症例において、罹病期間とVEMPの関係を示したものである。VEMP正常群の罹病期間は平均65ヶ月、異常群は93.5ヶ月であった。正常群の中で罹病期間が36年という患者はめまい発作を頻繁にくり返していたが、聴力が48.8dBと比較的保たれているためか、VEMPは正常を示した。
4. 図3はメニエール病症例において、めまい発作回数とVEMPの関係を示したものである。一昨年より報告しているように、罹病期間が長く、めまい発作を繰り返す症例にVEMPは異常を示す傾向があるが、難聴の進行度の方がVEMPの結果と強い相関を示した。

5. 表2はメニエール病症例の中で施行しえた28例の温度刺激検査とVEMPの関係を示したものである。VEMP正常かつCP(-)が13例、VEMP異常かつCP(+)が4例と両者の結果が一致したものが61%、VEMP正常でCP (+) が5例、VEMP異常でCP (-) が6例と解離したものが39%あった。
6. 図4に突発性難聴症例での、初診時聴力レベル(250、500、1000、2000、4000Hzの各周波数の平均値)とVEMPの関係を示した。15例中めまいを伴ったものが8例、そのうちの4例にVEMP異常を示した。全症例にステロイド漸減法を中心とした治療を行い、聴力予後は厚生省研究班の聴力判定基準に拠った。黒い円はめまいを伴った症例、2重円は聴力予後不変の症例である。VEMP正常群の平均聴力は64.0dB、異常群は97.8dBであり、5%の危険率で両者に有意差を認めた。VEMP異常を示した4例の聴力予後は全例不変であった。

[考察]

メニエール病患者の前庭障害の程度を客観的に評価するには温度刺激検査や回転刺激検査が一般的であるが、これは主に半規管機能を反映するといわれ、実際の球形嚢における内リンパ水腫の程度を的確に表わすものではない。1992年にColebatchとHalmagyiら¹¹⁾が報告して以来、VEMPは耳石器、特に球形嚢由来の頸反射の臨床検査法として有望視されており、我々はこの検査をメニエール病患者42例に施行し、このうち31%13例でVEMP異常を認めた。

De Waeleら²²⁾はメニエール病患者59例中VEMP異常を54%の32例で認めたと報告しているが、検査の方法に多少違いがあるので同列には考えられない。すなわち、刺激音に100dB HLのクリック音を用いているのは我々の施設と似ているが、筆者らは検査中、仰臥位かつ頭部を真直ぐに上方に挙上させることで胸鎖乳突筋を緊張させて、VEMPを測定している。P13-N23間振幅は胸鎖乳突筋の張力に依存することはColebatch³¹⁾、Ochi¹¹⁾らが報告しているように、被験者の体勢によってVEMPの出現のしかたも異なると考えられる。VEMP測定の方法は本邦でも施設間で多少違いがあるため、各施設での正常値の設定が大切であると思われる。

今回我々はメニエール病症例におけるVEMP出現の有無を、聴力レベル、罹病期間、めまい発作回数で検討した。その中ではやはり、VEMP正常群の聴力が39.6dB、異常群が65.7dBと難聴進行の度合いがVEMPの結果に強く相関した(p=0.0025)。我々は聴力を250~2000Hzの平均で算出したが、De Waeleらは先のメニエール病患者におけるVEMPの検討において、低周波数(250~1000)と高周波数(4K~8K)に分けてVEMPの出現の有無を検討し、前者の低下がVEMP消失に関連しているとしている。水野ら⁵¹⁾はメニエール病長期観察例において聴力の推移を検討し、平均10年の観察期間内に明らかな聴力閾値の上昇を認めたのは約40%であり、メニエール病の聴力障害は、最初は変動する低周波数領域の難聴、次第に高周波数領域にも難聴が生じ、最後に中周波数領域に障害が生じ、遂には水平型の高度難聴になるとしている。このように本疾患の病勢の客観的な評価は聴力レベルが現在では有用かつ一般的である。しかし、前述したように内リンパ水腫は球形嚢にも発生しやすいこと、そしてAngelborgら⁶¹⁾が考察しているように、水腫の分布は蝸牛、前庭に均一ではない可能性があることを考えると、球形嚢斑機能検査であるVEMPを聴力検査と併用することでメニエール病患者における水腫の広がりを実に把握できるものと考えられる。

VEMPと温度刺激検査の関係では、28例中39%の11例に結果の解離がみられた。濱田ら⁷¹⁾はめまいを主訴とした患者に対して両検査を行い、VEMPは温度刺激検査の最大緩徐相速度との間に関連性を認め、CP%を用いた異常の有無とは有意な関連はなく、一部解離例を認めたとしている。Murofushiら⁸¹⁾も前庭神経炎の患者におけるVEMPの結果はCPの程度に依存しないと報告している。これらの結果からもとりもなおさず、VEMPは主に外側半規管機能検査である温度刺激検査とは異なった機序で誘発される前庭機能検査といえる。

突発性難聴の原因としては循環障害説、ウイルス感染説、アレルギー、中毒、内リンパ水腫説など諸説あるが、前二者が有力視されている。今回対象となった突発性難聴症例15例中26%の4例にVEMPの異常を認

め、これらは初診時の聴力と弱いながらも相関した ($p=0.029$)。これらの症例では、病変がCorti器、血管条、ラセン神経節以外にも、前庭、おそらく球形嚢一下前庭神経系に及んだものと考えられる。

また、突発性難聴の予後因子の一つとして前庭症状の有無が挙げられる。その割合としては、小田¹⁹⁾の32.9%から山崎¹⁰⁾の55%の間が多いようである。今回の15例中54%の8例にめまいを伴い、7例が聴力予後不変、そのうち4例がVEMP異常を示した。吉田ら¹¹⁾は突発性難聴の前庭障害を検討し、今回我々は検討していないが、CPの有無により聴力の改善度に有意の差が認められると報告している。つまり突発性難聴においては、半規管機能検査である温度刺激検査と、球形嚢斑検査であるVEMPを併用することで聴力予後の推定が可能であると思われる。

低音障害型感音難聴症例15例中めまい(回転性ではない)を伴ったものは6例あったが、VEMPはすべて正常であった。病態として内リンパ水腫、内耳血液循環障害説が考えられているが、山岨¹²⁾、平尾¹³⁾らの報告のように前者のほうが優勢である。内リンパ水腫が蝸牛に限定、もしくは前庭まで及んでいたとしても軽度であれば、VEMPが正常を示すのは当然と思われる。ただ、低音障害型感音難聴は自然治癒するものもあれば、反復するものも多いという特徴がある。この反復、もしくは治療に抵抗する難治性低音障害型感音難聴24例を検討したところ、12.5%がメニエール病に移行したと坂田ら¹⁴⁾は報告している。今回対象となった低音障害型感音難聴症例15例は全例聴力の回復を認めているが、長期間の観察が必要と思われ、難治性例には病巣の広がりや把握する上でVEMPは有用となってくると思われる。

遅発性内リンパ水腫は高度難聴の発症後、長い期間を経て回転性めまいや良聴耳の聴力変動をきたす疾患である。Schuknecht¹⁵⁾により先行耳とメニエール病類似の症状を生ずる耳との関係より、同側型、対側型、両側型に分類されている。対象となった5例中、同側型3例、対側型1例、両側型1例であった。5例6耳中33%の2耳でVEMPの異常を認めた。この2耳は、1耳が同側型、1耳が対側型の患側耳であった。VEMPの本疾患における最も大きな意義は、対側型が疑われた場合の患側決定であろう。蝸電図やグリセオールテストは先行耳が難聴では評価が困難であり、フロセミド検査では患側の検出が困難である。武田ら¹⁶⁾は、対側型の57%にも先行難聴耳のCPを認めたことから、CPのみでめまいの責任耳を決定することは困難であると報告している。Shojakuら¹⁷⁾は、VEMP計測の前後にグリセオールを負荷することにより内リンパ水腫が可能になり、蝸電図やグリセオールテストと組み合わせることで、対側型遅発性内リンパ水腫や両側のメニエール病の患側を診断するのに有用であるとしている。

[結語]

1. メニエール病症例では、VEMP正常群の聴力が39.6 dB、異常群が65.7 dBと難聴進行の度合いがVEMPの結果に相関していた。
2. VEMPと温度刺激検査の関係では、39%例に結果の解離がみられた。
3. 突発性難聴の8例(54%)にめまいを伴い、7例が聴力予後不変、そのうち4例がVEMP異常を示した。
4. 遅発性内リンパ水腫は33%でVEMPの異常を認めた。

[参考文献]

- 1) Colebatch JG, Halmagy GM: Vestibular evoked potentials in human neck muscles before and after unilateral vestibular deafferentation. *Neurology* 1992, 42: 1635-1636
- 2) De Waela, Tran ba huy P, Diard JP, et al: Sacclar dysfunction in Meniere's potentials. - A Vestibular-Evoked Myogenic Potential Study - *Annals New York Academy of Science*
- 3) Colebatch JG, Halmagy GM, Skuse NF: Myogenic potentials generated by a click-evoked vestibulocolic reflex. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1994, 57: 190-197
- 4) Ochi K, Ohasi T, Nishino H: Variance of Vestibular-Evoked Myogenic Potentials. *Laryngoscope* 2001, 111: 522-527

- 5) 水野 正浩、伊藤 健、加我 君孝：メニエール病長期観察例における聴力の推移について。Audiology Jpn 1996,39：268-273
- 6) Augelborg C, Klockhoff I, Stahle J. The caloric response in Meniere's disease during spontaneous and glycerin-induced changes of the hearing loss. Acta Otolaryngol (Stockh) 1971,71：462-468
- 7) 濱田 充夫、辻 純、山本 悦生、他：音刺激を用いた前庭誘発筋電位検査。－温度刺激検査のCP%との関連－。Equilibrium Res 2000,59：60-66
- 8) Murofushi T, Halmagy GM, Yavor RA, et al：Absent vestibular evoked myogenic potentials in vestibular neurolabyrinthitis. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 1996,122：845-848
- 9) 小田 恂：突発性難聴の臨床的検討。耳展 1985,28：633-639
- 10) 山崎 芳樹：突発性難聴。耳鼻臨床 1963,56：235-246
- 11) 吉田 晋也、斉藤 雄一郎、木田 亮紀。Equilibrium Res 2000,59：277-282
- 12) 山嵜 達也、他：急性低音障害感音難聴の予後について。日耳鼻 1992,95：41-50
- 13) 平尾 隆、平田 佳代子、佃 守：反復する低音障害型感音難聴10例の検討。耳鼻2000, 46：101-105
- 14) 坂田 英明、古屋 信彦、小島 好雄、他：難治性低音障害型感音難聴の臨床。－治療と病因を中心として－。耳喉頭頸 1996,68：779-782
- 15) Schuknecht HF：Neurolabyrinthitis. Nomura Y (ed) HEARING LOSS AND DIZZINESS. Igakushoin, Tokyo 1985：1-15
- 16) 武田 憲昭、肥塚 泉、西池 秀隆、他：遅発性内リンパ水腫症例の検討。日耳鼻 1998,101：1385-1389
- 17) Shojaku H, Takemori S, Kobayashi K, et al：Clinical usefulness of glycerol Vestibular-evoked myogenic potentials. Preliminary Report. Acta Otolaryngol Supple (Stockh) 2001,545：65-68

表1 内耳性難聴症例におけるVEMP

メニエール病	42例 (13)
突発性難聴	15例 (4)
低音障害型感音難聴	13例 (0)
遅発性内リンパ水腫	5例 (2)

() 内はVEMP異常

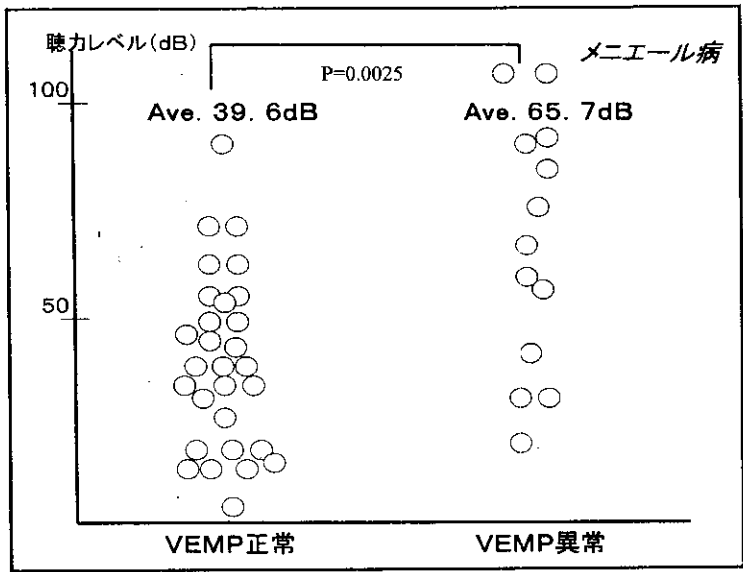


図 1

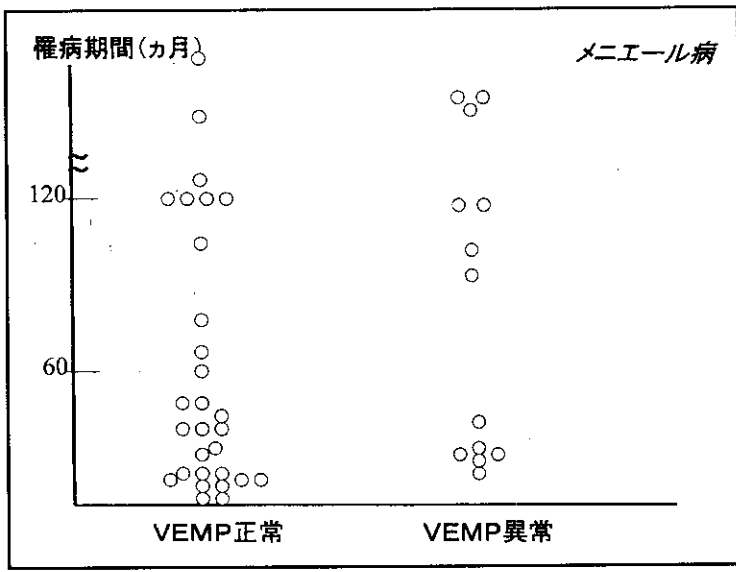


図 2

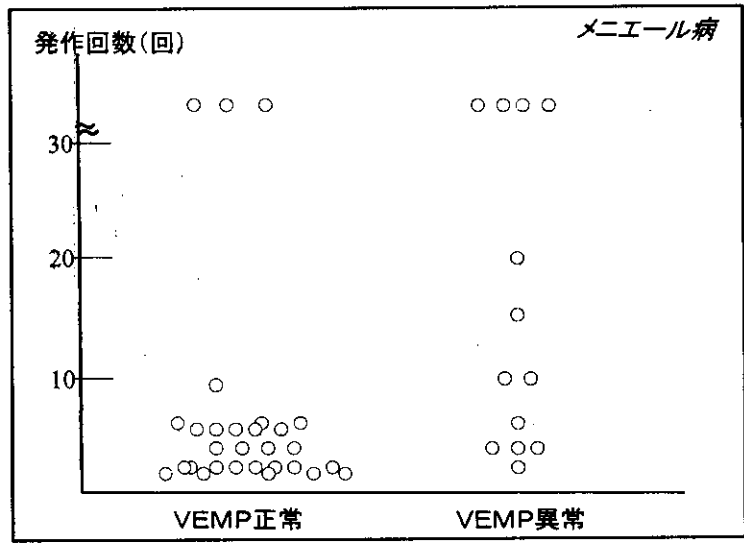


図 3

表2 カロリックテストとVEMPの関係

	VEMP正常	VEMP異常
CP (-)	13	6
CP (+)	5	4

CP : Canal Paresis

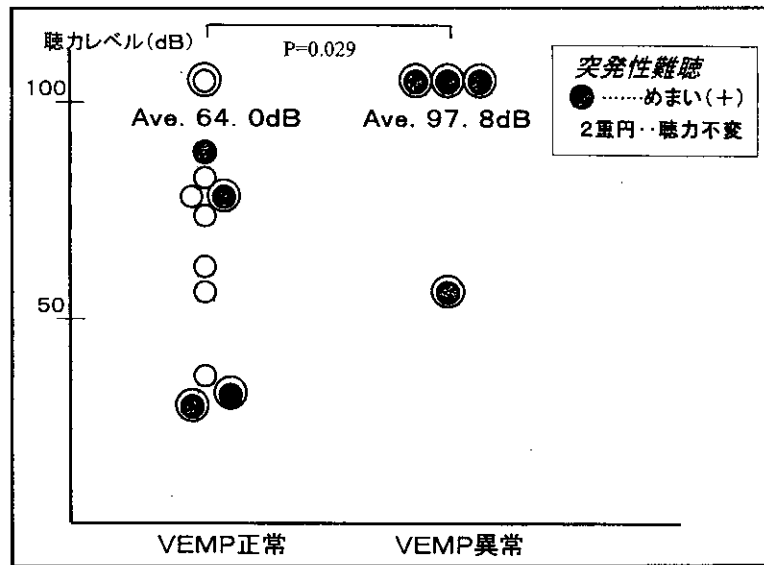


図4

32. 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、古屋正由、大塚康司、萩原 晃、小川恭生、竹之内 剛

[Abstract]

Physiological mechanism of semicircular canal potential in response to thermal stimulation

Mamoru Suzuki, Masayoshi Furuya, Koji Otsuka, Akira Hagiwara, Yasuo Ogawa, Tsuyoshi Takenouchi

Tokyo Medical University, Department of Otorhinolaryngology

[Purpose] The aim of this study is to demonstrate peripheral mechanism of caloric response. [Method] The membranous labyrinth of the bull frog was used. Cooling stimulus was given using a heated copper wire. The evoked compound action potentials (CAP) of the posterior canal (PSC) nerve were induced by glass suction electrode. 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 amplitude of CAP was greater than PSC in the horizontal plane. This indicates thermoconvective flow plays a major role in evoking caloric response. After canal plugging, thermoconvective endolymphatic flow was abolished, but volume change effect became greater than before canal plugging.

[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(1)。今回、ウシガエル摘出内耳を用いて冷刺激を与え、半規管活動電位の面から対流効果の関与の程度と半規管遮断後の容積変化の効果について検索した。

[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。

実験1. 対流効果の温度刺激反応への関与

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。すべての操作はリンゲル液内で行った。後半規管を垂直位、または水平位とし、管中央部に冷刺激を与えて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。垂直位では対流と容積変化両方が受容器に作用し、水平位では容積変化のみの作用となる。電位はスパイク密度ヒストグラムに変換し、最大スパイク数、電位持続時間を算出した。冷刺激には径約1mmの銅線を液体窒素内で冷却して用いた。銅線の先端を膜迷路表面から0.5mmまで近接させて20秒間の冷刺激を行った。温度の変化を温度プローブで測定すると、測定開始後約4秒で2℃まで低下した。

実験2. 半規管遮断(閉鎖)の容積変化に及ぼす影響

ウシガエル内耳から後半規管を摘出し、対流の効果除去のためにリンゲル液内で水平位に置いた。管に与えた冷刺激によって誘発される膨大部神経活動電位を半規管遮断前後で比較した(図1)。半規管遮断は半規管遠位端を10-0ナイロン糸で結さつすることによった。

【結果】

実験 1. 対流効果の温度刺激反応への関与

最大スパイク数は、垂直位と水平位でそれぞれ136.8/sec, 101.0/secとなり、垂直位の反応が水平位のそれより約35%大きくなった。電位持続時間は垂直位と水平位でそれぞれ20.7sec, 12.0secとなり、垂直位の反応が水平位のそれより約67%長くなった(図2)。

実験 2. 半規管遮断の容積変化に及ぼす影響

最大スパイク数は、遮断前平均166.0/sec、遮断後は平均212.3/secとなり、遮断後に約28%増加した。電位のピーク潜時は、遮断前平均2.6sec、遮断後は平均5.4secとなり、遮断後に約107%増加した。(図1)。

【考察】

温度刺激検査は一側の外側半規管機能を反映する検査として意義が高く、平衡機能検査の一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いまだ不明の点が多い。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。著者は温度の受容器に対する直接の効果についてすでに報告した(2)。また、Paigeら(3)は、外側半規管遮断後も温度眼振が発現したとした。今回は、とくに対流効果の関与の程度と半規管遮断後の容積変化の効果について検索した。

実験1では、対流効果のある垂直位では対流のない水平位に比べて最大スパイク数が約35%、持続時間は約67%増加した。今回検討した指標は最大スパイク数と反応持続時間のみであるが、これらの増加分のみが眼振に関与する対流の分であると断言できない。水平位では臨症的に温度眼振はきわめて微弱であるか出現しないので、実際の眼振発現に関与する対流の成分はより大きいことが予想される。眼振発現に関与すると考えられる他の指標、例えば反応の総スパイク数、時定数なども今後検討する予定である。

実験2では、半規管遮断前後の容積変化の効果について検証した。遮断後電位は最大スパイク数、ピーク潜時いずれにおいても増加した。遮断することで遮断部位より末梢側の容積変化が抑制され、その分膨大部側の容積変化が大きくなり電位が増加したのと考えられた(図3)。サルで半規管遮断後も良好な温度眼振反応がみられたとの報告があるが、これは本実験で得られた容積の増強効果によるものと推察された。

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。温度眼振は体位や半規管遮断などの物理的因子により容易に修飾を受けることが判明した。

【結語】

ウシガエル摘出全迷路または摘出後半規管を用いて冷刺激を行い、以下の結論を得た。

1. 垂直位では水平位に比べて冷刺激で誘発される半規管電位最大スパイク数は約35%、持続時間は約67%増加した。これは、対流効果によるものと考えられた。
2. 水平位で半規管を遮断すると最大スパイク数は約28%増加し、電位ピーク潜時は約107%延長した。これは遮断による容積変化の増大効果によるものと考えられた。

【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) Suzuki M et al : Direct influence of temperature on the semicircular canal receptor. J.Vest.Res. 1998, 8 : 169-173
- 3) Paige,GD : Caloric responses after horizontal canal inactivation. Acta Otolaryngol 1985,100 : 321-327

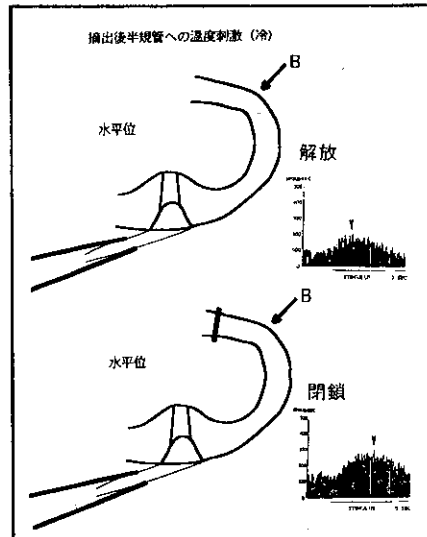


図 1. 摘出後半規管への冷刺激と誘発された膨大部電位のスパイク密度ヒストグラム

ウシガエル後半規管をリンゲル液内で水平位に置いた。管（B点）に与えた冷刺激によって誘発される膨大部神経活動電位を半規管遮断（閉鎖）前（上）と後（下）で比較した。最大スパイク数、電位のピーク潜時ともに閉鎖後に増加した。

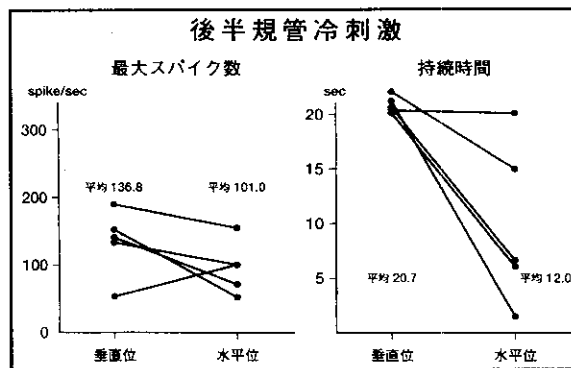


図 2. 対流効果の温度刺激反応への関与

最大スパイク数は、垂直位と水平位でそれぞれ136.8/sec, 101.0/secとなり、垂直位の反応が水平位のそれより約35%大きくなった。電位持続時間は垂直位と水平位でそれぞれ20.7sec, 12.0secとなり、垂直位の反応が水平位のそれより約67%長くなった。

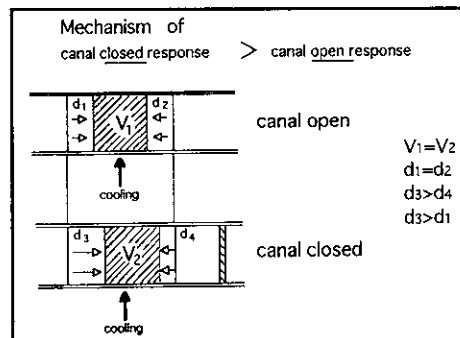


図 3. 半規管閉鎖後に電位が増大する現象のメカニズム

冷却によりその部位の体積がV1またはV2へと収縮する。ここでV1=V2である。半規管開放時は、容積収縮分のd1はd2と等しい。閉鎖することで閉鎖部位より末梢側の容積変化(d4)が抑制され(d4 < d3)、その分膨大部側の容積変化(d3)が大きくなり電位が増加したものと考えられる。

33. 内リンパ嚢におけるNeuroimmuno modulation

朴沢孝治

[Abstract]

The distribution of sympathetic fibers and calcitonine gene related peptide(CGRP)-positive fibers was examined in the endolymphatic sac of 10 guinea pigs by immunohistochemical techniques to demonstrate tyrosine hydroxylase(TH) and CGRP. A meshwork of TH-positive fibers, found around the sigmoid sinus, sent branches to the distal and the intermediate parts of the endolymphatic sac. In these areas, TH-positive fibers traveled freely from blood vessels and formed a loose plexus beneath the lining epithelium. Such fibers were rare in the proximal portion of the endolymphatic sac and in the endolymphatic duct. CGRP-positive fibers also branched from the fibers around the sigmoid sinus, and were distributed throughout the endolymphatic sac, some occasionally extending to the endolymphatic duct.

[はじめに]

内リンパ水腫発症の鍵を握ると考えられる内リンパ嚢についてその機能を明らかにする一助としてモルモット内リンパ嚢に於ける神経線維の分布を明らかにした。

[対象と方法]

ハートレー系白色モルモット10匹より、内リンパ嚢をS状静脈洞とともに摘出し、PLP固定EDTA脱灰後、50 μ mのバイブラトーム切片を作成し、チロシン水酸化酵素、CGRPに対する抗体を用いて免疫染色を行い、内リンパ嚢に於ける神経線維分布をカメラルシダ下にトレースし明らかにした。次いで、抗ドパミン β 水酸化酵素抗体を内リンパ嚢内に注入しカテコールアミン作働性神経の起源を明らかにした。

[結果]

モルモット内リンパ嚢内には、カテコールアミン作働性神経並びにCGRP陽性線維の分布が確認された(図1)。s状静脈洞壁には、交感神経分布が観察され、この分岐が内リンパ嚢周囲にのび上皮下に粗な網目構造を形成していた。s状静脈洞周囲ではvaricosityは不明瞭だが、内リンパ嚢近くでは、内耳に分布する交感神経同様varicosityとintervaricose fiberによって特徴づけられる数珠状の形態をとるようになる。中間部と遠位部に密な分布が得られるが、近位部及び内リンパ管には分布はみられず、内耳に分布する交感神経とは独立した神経系であった¹⁾。内リンパ嚢に分布する神経線維は血管に沿って走行するものもあるが、多くは上皮下に網状に分布する。しかし、鼻粘膜で見られるような、上皮内に神経終末が入り込む所見は観察されなかった²⁾。これら神経の起源は抗ドパミン β 水酸化酵素抗体をトレーサーとする実験により同側の上頸神経節であることが明らかとなった。CGRP陽性線維も類似の分布を示した。

[考察・結論]

脈絡叢にも上頸神経節由来の交感神経が分布し、脳脊髄液の分泌を調整する事が知られている³⁾。内リンパ嚢にも近年分泌能があることが明らかにされ⁴⁾、交感神経がこの調整を行っている可能性が示唆される。一方、カテコールアミンを静注すると、内リンパ嚢内電位が低下する事が報告され、交感神経が内リンパ嚢内のイオンの流れを規定することも示唆されている⁵⁾。以上より内リンパ嚢内における交感神経並びにCGRP陽性神経の分布は、内リンパ嚢の機能がホルモン、生理活性物質の他神経作働因子によっても制御されていることを示唆し、内リンパ嚢に於けるneuroimmuno modulationの詳細を解明することにより内耳の病態解明に新たな局面が開かれる可能性が示唆された。

[参考文献]

- 1) Hozawa K, Kimura RS. Vestibular sympathetic nervous system in guinea pig. Acta Otolaryngol 107 : 171-181, 1991
- 2) Finger TE, Jeor VLS, Kinnamon JC, Silver WL. Ultrastructure of substance P- and CGRP-immunoreactive nerve fibers in the nasal epithelium of rodents. J Comp Neurol 294 : 293-305,1990
- 3) Lindvall M, Edvinsson L, Owman C. Sympathetic nervous control of cerebrospinal fluid production from the choroid plexus. Science 201 : 176-178,1978
- 4) Takumida M. Secretory potential of the endolymphatic sac. Otol Jpn 1 (suppl 1) : 13-21,1991
- 5) Mcri N, Uozumi N. Properties of the endolymphatic sac DC potential. Otol Jpn 1 (suppl 1) : 23-26,1991

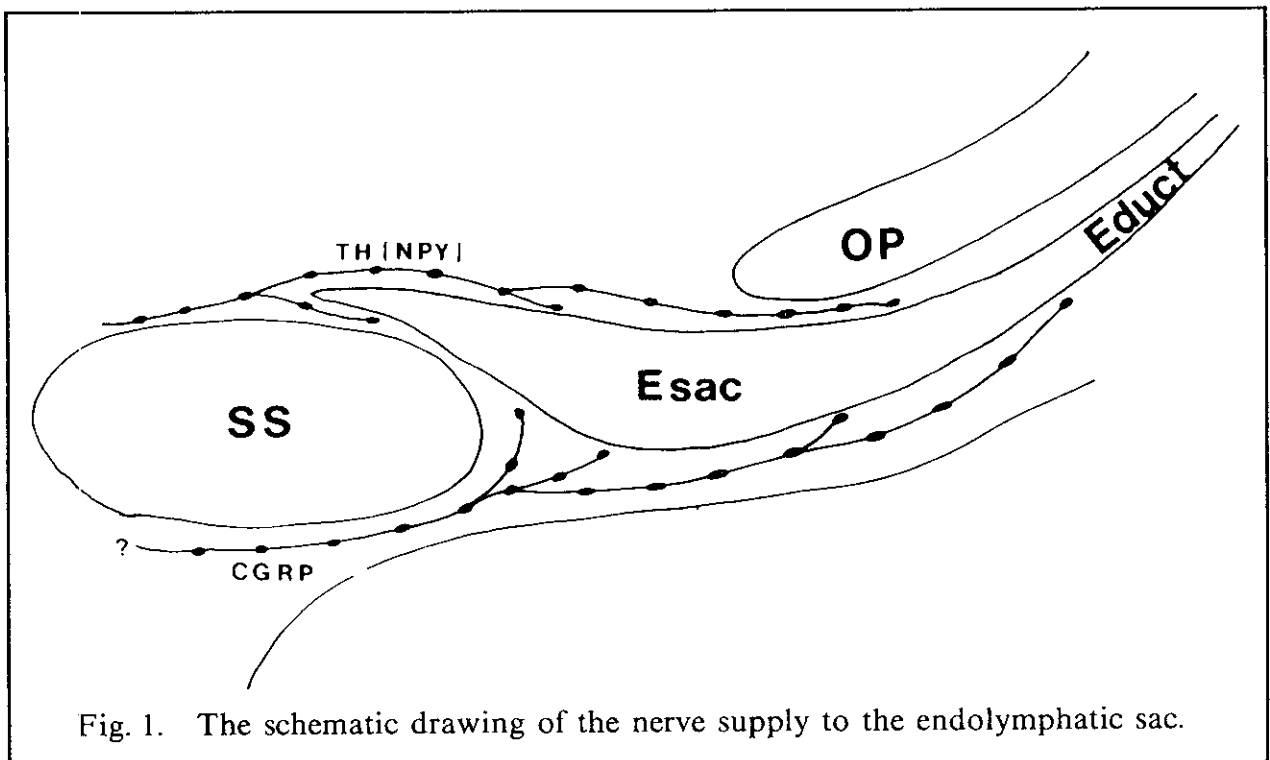


Fig. 1. The schematic drawing of the nerve supply to the endolymphatic sac.

图 1