

22. アミノグリコシドによる末梢前庭障害に対する抗酸化剤の効果

堀池修, 下郡博明, 池田卓生, 竹本剛, 山下裕司
(山口大学耳鼻咽喉科)

【はじめに】

アミノグリコシド系薬剤の内耳障害には、フリーラジカルが関与しているといわれている。現在臨床応用されている、フリーラジカル消去剤であるエダラボンを効果的に用いることで、アミノグリコシド系薬剤による内耳障害を軽減できる可能性を考えた。しかし、最近エダラボンによる腎不全等の重篤な合併症も報告されている。ドラッグデリバリーシステムを用いてエダラボンを局所投与すれば、このような合併症の心配もなくなる。本研究の目的は、ストレプトマイシンを用いて末梢前庭障害を作成し、エダラボンの全身投与、局所投与での効果の違いを比較検討することである。

【対象・方法】

ブライエル反射正常、鼓膜正常な体重 500g 前後のハートレイ系モルモットの雄を用いた。右側蝸牛基底回転鼓室階に小孔を作成し、同部よりカニューレを挿入し、浸透圧ポンプを用いて、30% ストレプトマイシンを流量 $0.5 \mu\text{l/h}$ で 24 時間持続注入した。8 匹には 3 mg/kg のエダラボンを 1 日 1 回、術後より 1 週間連日腹腔内投与した。6 匹には同量の生食を同様に腹腔内投与した。別の 6 匹には、浸透圧ポンプ留置後、創閉鎖の前に正円窓膜上に 3 mg/ml に調整したエダラボンをゼルフォームに浸して留置した。各群で、術後の自発眼振、頭部偏倚を経時的に観察した。

【結果・考察】

エダラボン全身投与群と生食投与群では、自発眼振、頭部偏倚には差を認めなかった。しかし、エダラボン局所投与群は、全身投与群に比べて、術後 6, 9, 12, 18, 24 時間での自発眼振数が有意に少なかった。また術後 6 時間での頭部偏倚角も有意に小さかった。以上のことから、エダラボンの局所投与はストレプトマイシンによる前庭障害の急性期に投与すれば、その障害を軽減することが解った。このたびの研究では、静的症状に対しては、エダラボン全身投与による効果は明らかでなかった。しかし、障害後 3 日、1 週間の時点で検討した振子様回転検査では、エダラボン全身投与でもストレプトマイシンによる前庭眼反射の利得の低下を軽減することを、過去に報告している 1)。以上より、臨床的にアミノグリコシド系薬剤による末梢前庭障害に対するエダラボン投与は、有効であると思われる。今後、前庭障害が生じてからエダラボンを投与するタイムリミットを検討することが、臨床応用するためには肝要であると考えた。

【参考文献】

- 1) Horiike O, Shimogori H, Ikeda T, Yamashita H: Protective effect of edaravone against streptomycin-induced vestibulotoxicity in the guinea pig. *Eur J Pharmacol*, 464: 75-78, 2003.

23. 聴神経腫瘍患者にみられる歩行異常について

石川和夫, Wang Yan, 柴田豊, 板坂芳明, Wong Weng Hoe,
(秋田大学耳鼻咽喉科)

【はじめに】

末梢前庭障害は、空間認知異常、異常眼球運動（眼振）の他に、姿勢と歩行の異常をもたらす。これらの出力系の異常のうち、歩行異常は、偏いの異常としてみることに主眼が置かれ、歩行運動の解析にもとづく評価は臨床的にも十分になされてきていなかった。歩行運動は、全身の骨格筋の整然とした非常にエネルギー効率の良い制御運動であり、末梢前庭神経の障害は、前庭脊髄路系の異常を反映して歩行関連筋群の活動の異常をもたらす、これが、歩行運動の異常を惹起することになる。適正な方法でこれを客観的に評価することで、歩行異常の病態生理と診断、リハビリテーションの評価などに利用できる筈である。

今回は、当科で開発したタクトイル センサーを用いて、聴神経腫瘍患者を対象として、歩行運動の解析を行い、新しい知見を得たので報告する。

【方法と対象】

歩行分析：足のサイズに合わせてトリミングしたタクトイルセンサーを両足底に両面テープで踵、第一中足骨骨頭部、足尖、第4～5第一中足骨骨頭部の4カ所にはりつけ、約8メートルの距離を自由歩行をさせる。このセンサーシートは、厚さが、0.15mmで、分解能は5mm、500gfの圧を感知する性能をもち、歩行時の信号はカフ ユニットでA/D変換し、インターフェースボードを介して最終的に、コンピューターで解析する。歩行運動を8秒間取り込み、この間701フレーム取り込んで解析するので、概ねサンプリングタイムは、0.11msecである。

分析に用いるパラメータ：

歩行位相関連パラメータとして、1) 立脚時間、2) 遊脚時間、3) 両脚支持時間を設定し、変動係数(%表示)を用いて、安定性の評価を行う。

4) 足圧分布曲線の重ね合わせ図からその定常性をみる

5) 足圧の積分値から、この左右差について検討する

6) 足圧中心移動軌跡の重ね合わせずから、その定常性をみるとともに、その動揺面積を足の床面接着面積の比として計算し、比較する

7) 足圧中心移動軌跡の左右方向(X軸方向)の動揺幅について

以上について、開眼と閉眼下の歩行運動で比較。コントロールは、健康成人18名のデータとした。

対象患者：

聴神経腫瘍患者(一側性)43名で、内2cm以内の小聴神経腫瘍は、25名、2cm以上の大聴神経腫瘍は18名である。平均年齢は、前者は53.7才。後者は、54.6才であった。

【結果】

1) 歩行位相関連パラメータ：変動係数は、それぞれのパラメータに於いて、開眼よりも閉眼で有為に高値を示し、腫瘍群において高くなった。腫瘍群間の比較では、開眼では大きな変化はなかったが、閉眼により、特に、立脚時間と遊脚時間で著明に変動係数の増大を認めた(表-1)。

		立脚期	遊脚期	両脚支持期
正常例	開眼	3.3	3.5	12.4
	閉眼	4.9	4.9	16.7
小腫瘍	開眼	5.4	5.6	15.5
	閉眼	9.4	11.7	19.2
大腫瘍	開眼	4.9	4.8	16.5
	閉眼	9.2	13.4	18.6

表1 変動係数にみられる歩行の安定性

2) 足圧の左右差については、特に、大腫瘍で閉眼歩行に際し、患側肢に足圧が高くなる傾向を認めた(表2)。

	小腫瘍 (25)			大腫瘍 (18)		
	患>健	患=健	患<健	患>健	患=健	患<健
明所	9 (36%)	6	10	10 (55.6%)	3	5
閉眼	10 (40%)	5	10	15 (83.3%)	1	2

表一2 足圧の差

3) 足圧分布曲線は、歩行失調の程度を反映して乱れる傾向があった。

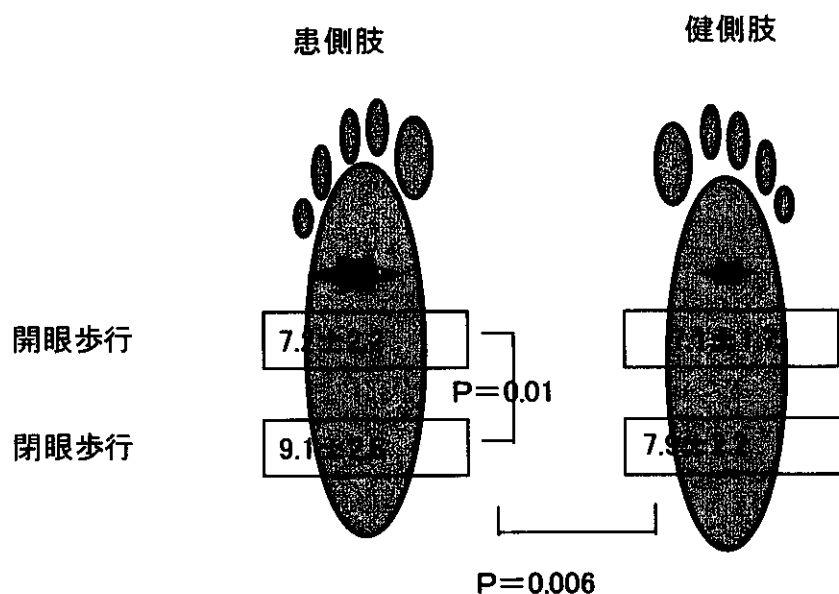
4) 足圧中心移動軌跡の動揺面積比は、腫瘍の大きさに応じて大きくなり、特に閉眼時に著明となった。更にこの場合、患側肢にやや高くなる傾向を有した(表—3)。

	明所	閉眼	
正常	0.24	0.35	
小腫瘍	0.32	0.41	(患側0.42) (健側0.40)
大腫瘍	0.33	0.44	(患側0.45) (健側0.43)

表—3 足圧中心移動軌跡の動揺面積比

5) 足圧中心移動軌跡の横揺れについては、開眼においては、左右差をみななかったが、閉眼では、患側肢に有意に大きくなった(表—4)。

(大聴神経腫瘍群)



表—4 TCOF(足圧中心移動軌跡)の横揺

【考案と結論】

歩行運動を円滑に進めるために、聴神経腫瘍患者では、正常例に比べより視覚入力に対する依存性が高まる。特に、大腫瘍例で著明である。開眼歩行下では、小腫瘍例と大腫瘍例において大きな差異は認めがたいが、大腫瘍例では、患側の前庭脊髄路系の異常が特に閉眼下で出現し、足圧中心移動軌跡の著明な横揺れが出現する。患側肢にそれだけ負担もかかっていることを示す。また、足圧の閉眼下での患側肢への移行は、体重心の偏倚を示している。本歩行分析システムを利用しての解析の有効性を確認しえた。

24. 半規管遮断後の温度眼振反応

鈴木衛, 竹之内剛, 大塚康司, 古屋正由, 小川恭生
(東京医科大学耳鼻咽喉科)

【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半規管遮断後の容積変化の効果について検索した。また、半規管遮断術を施行した難治性頭位性めまい症例の温度眼振反応を観察し、温度眼振の発生メカニズムについて考察した。

【対象と方法】

1. 実験 半規管遮断の容積変化に及ぼす影響

体重約 200 g 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。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。対流の効果を除去するために後半規管を水平位とし、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。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 1 mm 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 0.5 mm 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。

半規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。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。

2. 臨床例の検討

対象は外側半規管遮断術を施行した難治性の頭位性めまい症例である。遮断術後、冷水による温度刺激検査を行なった。温度眼振は赤外線 CCD カメラ下に観察し、ENG 記録した。半規管遮断術後の半規管を画像で検討するために、MRI (CISS法, T2強調像) を撮影した。

【結果】

1. 実験 半規管遮断の容積変化に及ぼす影響

電位持続時間は、遮断前平均 23.3 秒、遮断後平均 28.8 秒となり、遮断後の反応が約 20%長くなった。最大スパイク数は、遮断前平均 165/秒、遮断後平均 197/秒となり、約 17%増大した。総スパイク数は、遮断前 11, 237、遮断後 11, 925 で、約 6%増加した。

2. 臨床例の検討

1) 症例の経過

症例は 61 歳、女性である。平成 5 年 3 月頃より、主として右下頭位でめまいが出現した。以後、ほぼ 1 か月ごとに 3 日から 1 週間ほど続く頭位性めまいをくり返した。蝸牛症状、神経症状の随伴はなかった。

頭位・頭位変換眼振検査で、眼振は方向交代性下向性水平回旋混合性頭位眼振方向交代性回旋性頭位眼振、方向交代性上向性頭位眼振、さらに方向交代性垂直回旋混合性頭位眼振などへと経時的に変化した。以上より、外側半規管の半規管結石症やクプラ結石症、卵形囊の障害さらに後半規管の半規管結石症など、右前庭器官の複数の病巣が疑われた。頭位変換療法を行ったが、永続的な効果は得ら

れなかった。平成13年6月21日に右外側半規管遮断術を施行した。術後40日目で行った右の温度刺激検査では眼振は出現しなかった。半規管遮断後1年余りは経過がきわめて良好で、すべての眼振とめまい症状が完全に消失していた。以上の経過と手術所見はすでに詳しく報告した(2)。

平成14年8月20日より頭位性めまいが出現し、同日当科を受診した。方向交代性下向性頭位眼振をみとめ、とくに右下頭位で眼振とめまいが強かった。めまいは2日後の8月22日から消失した。右の外側半規管を中心とする頭位性めまいの再発が疑われた。外側半規管の機能を調べる目的で同年8月23日温度刺激検査を施行した。このときには頭位眼振はまったく消失していた。

2) 温度刺激検査の結果

右側への20℃、5mlの冷水注入で弱いながら左向き水平性眼振が開発された。眼振数は26打、持続時間は48秒であった。左は眼振数196打、持続時間146秒と正常であった。さらに、同年9月19日に氷水10mlによる右の温度刺激検査を行なったが、やはり左向き水平性眼振が解発された(図1)。なお、仰臥位から座位下向きに頭位を変換したが、左向き眼振の方向は変化しなかった。以後、同年10月に3回同様の頭位性めまいを起こし、受診時には方向交代性下向性頭位眼振が観察された。それ以外は平成15年1月6日の現在までめまいは消失している。

3) MRI所見

平成14年8月22日撮影の内耳MRIを図2にしめす。右外側半規管は遮断部位と思われるほぼ中央から反膨大部方向にかけて半規管の輪郭が完全に消失していた。膨大部側の半規管はよく描出されていた。

【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。著者らも両生類の半規管を用いて容積変化が一つのメカニズムであること、半規管の遮断により対流の効果は消失することを確認した(3)。今回は、とくに半規管遮断後の容積変化の効果について基礎的、臨床的に検索した。

実験では、半規管遮断前後の容積変化の効果について検証した。遮断後電位は持続時間、最大スパイク数、総スパイク数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ものと考えられた。新井ら(4)は、サルの実験で全半規管遮断後も温度眼振が解発されることを報告している。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。

一方、臨床例において容積変化による温度眼振を観察した報告はないようである。

今回のMRI所見から、半規管遮断術によって遮断部位から反膨大部側のリンパ腔は消失するが、膨大部側の腔ならびに他の半規管は残存することがわかった。半規管膨大部の暗細胞は豊富なbasal infoldingを有してイオン輸送を行い、移行上皮細胞は内部に多数の顆粒状物質が存在することから分泌機能を持つことが示唆されている(5, 6)。遮断部位から膨大部へのリンパ腔が保持されたのもこれら非感覚上皮の機能によるものと考えられた。

半規管を遮断すると対流の効果が消失することから、今回の冷水刺激にて左側への水平性眼振がみられたことは、容積の収縮による反膨大部方向へのリンパの移動がメカニズムと考えられる。また、この眼振方向が座位下向き頭位で変化しなかったことも、対流でなく容積変化が眼振発生の主なメカニズムであることを示唆するものであろう。外側半規管が水平位となる座位では温度眼振は出難いが、今回の症例では過去の実験(3)で確認したように遮断が容積変化の効果を増強させ眼振発現に関与したものと思われた。また、鈴木ら(7)はサルの実験で遮断によって半規管感覚上皮の形態が維持されることを報告しているが、今回の結果から機能もよく保たれることが明らかとなった。

本例では遮断術後1年2か月後にめまいが生じ、当初は遮断側の頭位性めまいの再発を疑った。M

RIで外側半規管がその全長の中央部で遮断されているのが確認できたことから、ここに半規管結石症が生じたとしても仰臥位正面と右下頭位とで結石が移動するとは考え難い。また、著者らのモデル実験(8)で半規管遮断後は半規管結石症、クプラ結石症ともに位置の変化による半規管電位は著明に抑制されることがしめされている。以上より今回のめまいの病巣は遮断と反対側と考えたわけであるが、末梢性頭位性めまいは対側にも生じうることを示したものといえる。末梢性頭位性めまいは眼振自体が多様で異なったタイプへ移行しやすいことから、著者はその病巣は単一でなく、複数のことも多いと述べてきた(9)。難治性の頭位性めまいにはさらに両側の病巣も念頭におくべきと考えられた。

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。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]

1. 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った。水平位で半規管を遮断すると持続時間、最大スパイク数、総スパイク数いずれも増加した。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。
2. 右側半規管遮断術を受けた頭位性めまい症例に冷水による温度刺激検査を行なった。弱いながら左への眼振が解発され、仰臥位から座位下向きに頭位を変換しても眼振方向は変化しなかった。MRIでは右外側半規管の陰影が遮断部から反膨大部方向にかけて欠損していた。実験結果からあわせてリンパの容積変化が遮断後の温度眼振発生のメカニズムと考えられた。

[参考文献]

- 1) Harada Y, et al: A new theory on thermal endolymphatic flow. The Vestibular System. ed. Graham MD & Kemink JL:107-114,1987.
- 2) 鈴木衛, 小川恭生, 大塚康司, 他: 眼振の推移からみた半規管遮断術の効果. 耳鼻臨床 95: 1017-1020,2002.
- 3) 鈴木衛, 古屋正由, 大塚康司, 他: 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. 厚生労働省特定疾患対策研究事業 前庭機能異常に関する調査研究班 平成13年度総括・分担研究報告書 147-149,2002.
- 4) Arai Y, Yakushin SB, Dai M, et al: Spatial orientation of caloric nystagmus. Ann NY Acad Sci 956:190-204,2002.
- 5) Nakai Y, Hilding D: Vestibular endolymph-producing epithelium. Acta Otolaryngol 66:120-128, 1968.
- 6) 柿音高: ヒヨコ半規管膨大部前庭特殊細胞の超微形態. 耳鼻臨床 86: 1779-1790,1993.
- 7) 鈴木淳一: サルの選択的半規管遮断術 Canal Plugging. 耳鼻臨床 87:1171-1180,1994.
- 8) Suzuki M, Kadir A, Hayashi N, et al: Functional model of benign paroxysmal positional vertigo using an isolated frog semicircular canal. J Vestib Res 6: 121-125,1996.
- 9) 鈴木衛: 良性発作性頭位眩暈症のメカニズムに関する一考察. 耳鼻咽喉科・頭頸部外科 70:232-239,1998.

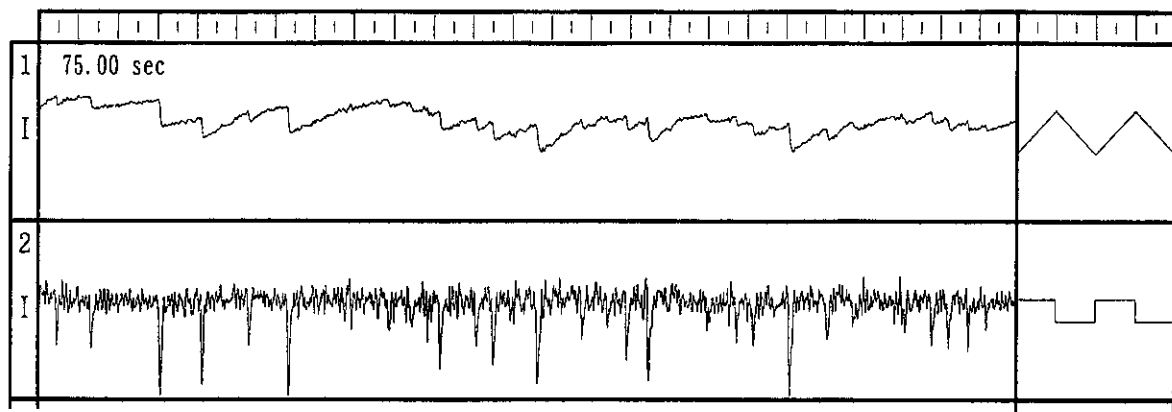
図説明

図1. 右温度眼振のENG記録

左向き眼振がみられる。

図2. 両側内耳のMRI所見

健側では外側半規管（矢印）は明瞭に描出されている．術側では，外側半規管の陰影は矢印の間で消失している．



術側

健側

25. メニエール病，内耳性難聴症例における VEMP の検討

鈴木衛，鈴木伸宏，市村彰英，堀口利之，小川恭生，清水重敬，北島尚治，井上斉
(東京医科大学耳鼻咽喉科)

[はじめに]

Vestibular Evoked Myogenic Potentials (以下 VEMP) は近年，新しい球形囊斑検査として認識されつつある。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，内耳性難聴症例と VEMP の関係について報告する。

[対象と方法]

対象は平成 11 年 4 月から 14 年 12 月まで東京医科大学耳鼻咽喉科を受診し，VEMP を施行しえたメニエール病 46 例 47 耳，突発性難聴 18 例，急性低音障害型感音難聴 15 例である。VEMP の記録は一昨年と同様の方法で行った。VEMP が正常か否かの判断は，正常ボランティア 30 人に対して施行した VEMP の結果，すなわち P13，N23 のそれぞれの潜時，P13-N23 間振幅を指標とした。

[結果]

1. メニエール病では約 30% の 14 耳に，突発性難聴では約 33% の 6 耳が VEMP 異常を示し，急性低音障害型感音難聴は全例 VEMP は正常であった。
2. メニエール病では，昨年報告したように，VEMP の有無は罹病期間やめまい発作回数よりも聴力レベルに強く依存した。図 1 は聴力レベルと VEMP の関係を示したものである。VEMP 正常群の平均聴力レベルは 40.4dB，異常群は 65.1dB であり，1% の危険率で両者は有意差を認めた。なお，この場合の平均聴力は 250，500，1000，2000Hz の平均とした。
3. 表 2 はメニエール病における VEMP 異常症例である。1 年以上経過を追えた症例については，右の欄にめまい発作回数を示した。短期ではあるが VEMP が異常を示しても発作を繰り返すという傾向はみられなかった。症例 14 では難聴の進行もそれほどないにもかかわらず，VEMP は異常 (P13-N23 間振幅低下) を示した。本例では初回 VEMP 計測後 2 年の経過中，めまい発作と聴力変動をきたしたが，再度施行した VEMP は正常であった。
4. 図 2 は突発性難聴症例での VEMP と初診時聴力の関係である。全例にステロイド漸減法を中心とした点滴を施行し，聴力予後は厚生労働省研究班の判定基準によった。黒円はめまいを伴った症例 (計 11 例)，2 重円は聴力が治療後も不変であった症例 (6 例) である。VEMP 正常群の平均聴力は 63.8dB，異常群は 99.3dB であり，1% の危険率で両者に有意差を認めた。聴力予後でみると全体として治癒が 4 例，著明回復が 1 例，軽度回復が 4 例，不変が 9 例であり，結果として VEMP 異常を示した 6 例中の 5 例が不変であり，1 例が軽度回復にとどまった。
5. 急性低音障害型感音難聴症例 15 例中めまいを伴った症例は 7 例あったが，全例 VEMP は正常に反応した。治療はイソソルビド，もしくはステロイドを中心に投与し，聴力予後においては 90% 近くが治癒，もしくは改善となった。なお，本疾患の診断基準，予後判定基準は厚生労働省急性低音障害型感音難聴研究班の試案に従った。

[考察]

メニエール病と VEMP の関係について，De Waele ら (1) は 54%，Murofushi ら (2) は 40% に異常を認めたと報告している。今回の検討では 30% に VEMP 異常を認めた。VEMP 正常の有無は，昨

年報告したようにめまい発作回数や罹病期間より VEMP 検査時の聴力レベルに強く依存した ($p=0.002$)。VEMP 異常群の予後については、1～2年と短期間ではあるが、発作を繰り返したり難聴が進行する傾向はなかった。また、VEMP 異常群の症例 14 では VEMP は回復した。Murofushi ら (3) は VEMP 異常のメニエール病患者に対しグリセオールを負荷し、再度 VEMP を施行したところ、半数で P13-N23 間振幅が増加したと報告している。彼らは、球形嚢に内リンパ水腫が形成されていても有毛細胞が退化していない場合があり、メニエール病の異常 VEMP は可逆性のものもあると推測している。症例 14 では難聴の進行も軽度であり、球形嚢の機能は可逆的な状態であったと思われた。メニエール病で VEMP が異常の場合、定期的に VEMP を計測したり、グリセオールを負荷することで、病勢をある程度把握と考えられる。

突発性難聴症例は、18 例中 11 例にめまい感の自覚もしくは眼振を認め、また Grade 1 が 3 例、Grade 2 が 1 例、Grade 3 が 8 例、Grade 4 が 6 例と多くが Grade 3 以上であった。聴力予後でみると、重症例が多かったためか不変例が 9 例あった。VEMP と初診時聴力の関係では、正常群と異常群の間に有意差を認めた ($p=0.008$)。さらに VEMP が異常を示したのは 6 例あったが全て平衡機能の異常があり、そのうちの 5 例が聴力は不変であったことは興味深い。つまり、VEMP 異常症例では Corti 器、血管条、ラセン神経節以外に、前庭、おそらく球形嚢にも障害が及び、Corti 器有毛細胞も変性、消失と不可逆的な変化を生じていると推測される。臨床的に VEMP は前庭障害を有する突発性難聴の予後推定検査として有用と思われる。

急性低音障害型感音難聴症例では全例 VEMP は正常であった。その理由は内リンパ水腫の程度が軽度で球形嚢斑機能を低下させるまでに至っていないか、または麻生らの報告 (4) のように本疾患に内リンパ水腫以外の別の病態があるのかは不明である。一般的には予後は比較的良好であるとされており、本研究でも 87% で聴力は改善以上となった。しかし長期観察例では治癒率は 62.5% という報告 (5) もあり、このような難治性、非治癒例で VEMP がどのような反応を示すのか検討の余地があると思われる。

[参考文献]

- 1) De Waela, Tran ba huy P, Diard JP, et al: Sacclar dysfunction in Meniere's potentials. *Am J Otol* 20:223-232,1999.
- 2) Murofushi T, Matsuzaki M, Shimizu K: Vestibular evoked myogenic potentials in patients with unilateral Meniere's disease. In: Sterkers O, Ferrary E, Dauman R, Sauvage JP, Tran Ba Huy P, (Eds.), *Meniere's Disease 1999—Update*. Kugler Publications: 353-358, 2000.
- 3) Murofushi T, Matsuzaki M, Takekoshi H. Glycerol affects vestibular evoked myogenic potentials in Meniere's disease. *A N L* 28:205-208,2001.
- 4) 麻生伸, 木村寛, 十二町真樹子・他: メニエール病に移行した急性低音障害型感音難聴の特徴. *Audiology Japan* 45:155-160,2002.
- 5) 野出美知子, 瀬尾徹, 野間晶子: 急性低音障害型感音難聴長期観察例の検討. *Audiology Japan* 45:192-196,2002.

対象となった症例の内訳

・ メニエール病	46例47耳	(14耳)
・ 突発性難聴	18例	(6耳)
・ 急性低音障害型感音難聴	15例	

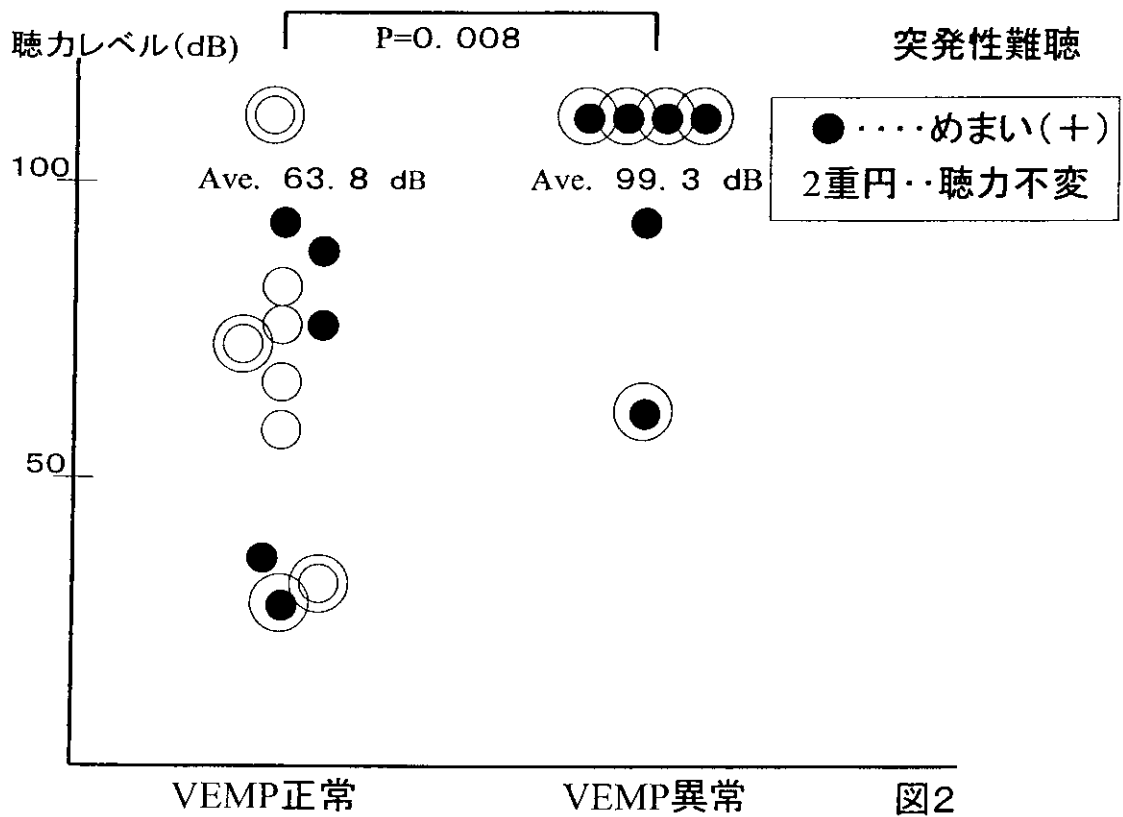
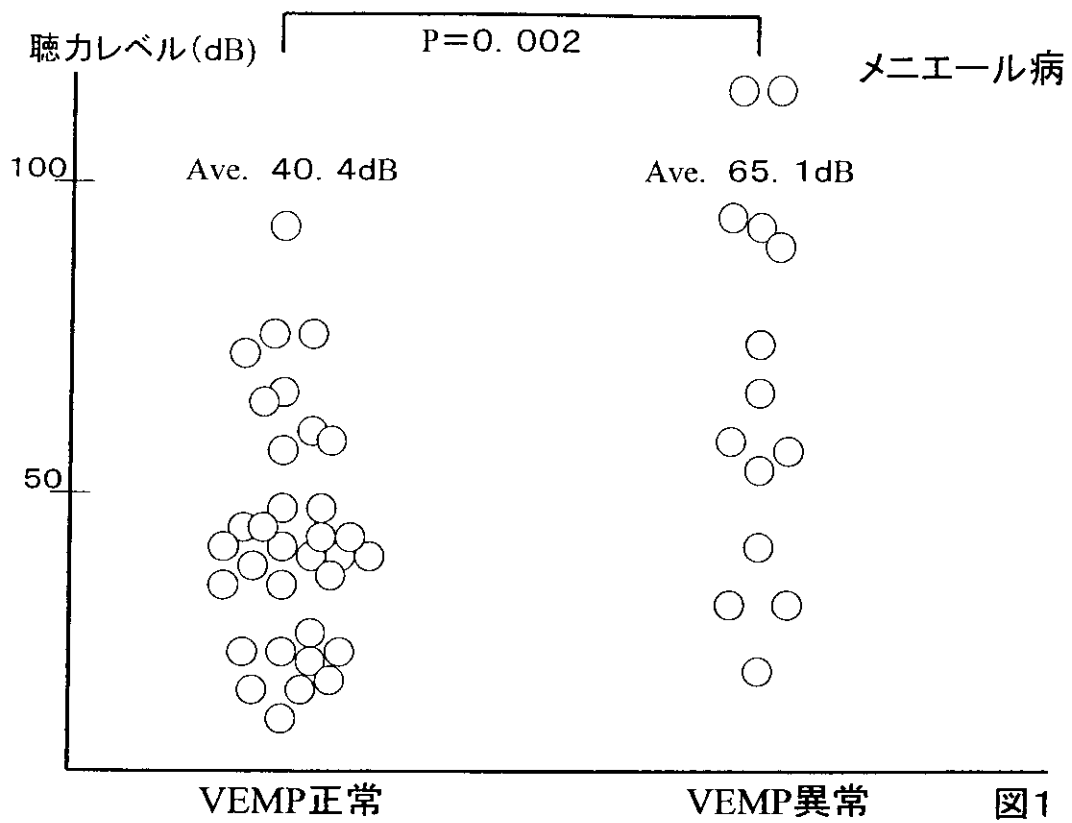
()内異常

表1

メニエール病におけるVEMP異常症例

症例	聴力(dB)	VEMP	CP	経過
1	S.O.	P,N消失	(+)	LSCにSM注入
2	S.O.	振幅低下		
3	92.5	振幅低下	(-)	attack5回/年
4	89	P,N消失	(+)	以後attackなし
5	80	振幅低下	(+)	
6	73.8	振幅低下	(-)	以後attackなし
7	68.9	P,N消失	(-)	
8	57.5	P,N消失	(-)	attack1回/年
9	56.3	P,N消失	(+)	
10	52.5	P,N消失	(-)	attack3回/年
11	42.5	P,N消失		attack5回/年
12	31.6	潜時延長	(-)	attack2回/年
13	31.3	N消失		以後attackなし
14	16	振幅低下	(-)	VEMP回復

表2



26. メニエール病, 低音障害型感音難聴における

ストレス遺伝子の発現

鈴木衛, 林賢, 北村剛一, 稲垣太郎
(東京医科大学耳鼻咽喉科)

[はじめに]

めまいとストレスの関係は, Loewenberg (1) の指摘以来多数の報告 (2-4) があるが, 現在のところ一定の見解を得るには至っていない。しかしながら, 急速な社会構造の変化に伴うストレスの蔓延が, めまい, 難聴の原因の一つとして重要な役割を果たすことは疑う余地がない。さらに, 近年の分子生物学の進歩に伴い, ストレス遺伝子と称される遺伝子も多数同定されている。中でも様々なストレスによって誘導される *molecular chaperone* の一つである HSP70 (5-7) については, 1990年 Harris (8) らによって内リンパ水腫に深く関与すると報告されて以来多くの研究がなされているが, 両者の関係について明白な解答は得られていない。そこで, 今回我々は, HSP70 とその誘導因子である HSF1 の mRNA レベルでの発現と HSP70 の DNA レベルでの異常がストレスといかに関与するかを検討したので報告する。

[材料と方法]

メニエール病, 低音障害型感音難聴, 突発性難聴と診断された計 11 例について検討した。採血の後, Qiagen 社の DNA, RNA 抽出キットを用いそれぞれ抽出した。抽出した DNA は, 島津製作所の *mascode system* を用い SNP 解析を行なった。また, RT-PCR 法を用い mRNA レベルでの HSF1, HSP70 の発現を検討した。ストレスの程度は *Profile of mood states (POMS)* を用い測定した。POMS は, T-A 緊張, 不安, D 抑うつ, A-H 怒り, 敵意, V 活動性, F 疲労, C 混乱という 6 種類の気分の評価を行ない, 患者のおかれた条件により変化する一時的な気分や感情を測定できる検査である。60 点以上がこれらの気分が強い状態を表す。

11 症例の内訳は, メニエール病が 5 例, 低音障害型感音難聴が 5 例, 突発性難聴が 1 例であった (表)。グリセオールテストは, 症例 5 以外は, 陽性あるいは擬陽性であった。既往歴としては, 症例 3 に糖尿病, 症例 8 に高血圧, 動脈硬化性変化を認めた。家族歴では 6 例に感音難聴あるいはめまいがあった。その他の因子として, 症例 4 と 11 は精神科にて鬱病の診断を受けていた。さらに, 症例 5 は感冒に罹患した後症状が出現した。

[結果と考察]

1. ストレス, 疲労, 睡眠障害の自覚症状と心理テスト POMS の結果 (図 1)

症例 2 は, 自覚症状においても疲労を訴え, POMS においても陽性所見を認めた。症例 5, 8 は, 本人のストレスの自覚はないが, POMS は活動性の低下を示した。症例 10 はストレスの自覚もなく, POMS もすべて陰性であった。この結果より, 自覚症状と POMS の結果はほぼ一致しており, POMS はストレスの定量化に対して有用であると考えられた。

2. HSF1, HSP70 の mRNA レベルでの発現 (図 2)

HSF1 の発現には 11 例全例で変化はなかった。HSP70 は心理的ストレスを認めた症例において誘導される。ところが, ストレスの自覚のない症例 5, 8, 10 においても, HSP70 の発現増加を認めた。これは, 症例 5 においては, 感冒という炎症反応が, 症例 8 においては, 中性脂肪増加, 高コレス

テロール血症による動脈硬化性変化が HSP70 を誘導したためと考えられる。症例 10 の発現上昇の原因は不明である。しかし、糖尿病の既往のある症例 3、鬱病と診断された症例 4 においては、HSP70 の発現は低下していた。これらより、HSP70 は様々なストレスによって誘導されるが、心理的ストレスがある場合でも発現が低下する症例が存在すると考えられた。

3. HSP70 の SNP 解析 (図 3)

HSP70 の上流に位置する、-173, -162, -158, -110, -72, -52, -37, -36 のプロモーター領域に、全例で SNP を認めた。この領域に SNP が存在することは、HSP70 の発現量に影響を及ぼし表現型に異常をきたす可能性を示唆するものである。したがって、HSP70 のプロモーター領域の SNP はメニエール病、低音障害型感音難聴をはじめとする感音難聴の発生に深く関与するものと考えられた。

【結語】

1. HSP70 は、精神的ストレス以外でも、炎症、動脈硬化といったストレスで誘導されることを確認した。
2. HSP70 は、鬱病患者、糖尿病患者において発現が低下した。
3. HSP70 のプロモーター領域の SNP は、内リンパ水腫を形成するメニエール病、低音障害型感音難聴をはじめとする感音難聴に深く関与することを確認した。
4. POMS は、ストレスの定量化に有用であると考えられた。
5. HSF1 はメニエール病、低音障害型感音難聴をはじめとする感音難聴では変化しなかった。

【参考文献】

- 1) Lowenberg, R.D.: The experience of dizziness. Psychosomatic observations on some vestibular types. Arch Otolaryngology, 40, 269-281, 1947.
- 2) 北原正章他：心身医学的にみたメニエール病 耳鼻臨床, 70 : 1778-1782, 1977.
- 3) 山下裕司他：メニエール病患者の行動特性について・アンケートによるストレスの定量化・Equilibrium Res. 57 : 428-434, 1997.
- 4) Takahashi M et al: Analysis of life style and behavioral characteristics in Meniere's patients and a control population. Acta Otolaryngol 121 : 254-256, 2001.
- 5) Liu, A.Y. et al: Molecular events involved in transcriptional activation of heat shock genes become progressively refractory to heat stimulation during aging of human diploid fibroblasts. J. Cell. Physiol. 149 : 560-566, 1991.
- 6) Udelsman, R. et al: Vascular heat shock protein expression in response to stress. J. Clin. Invest. 91 : 465-473, 1993.
- 7) Morimoto, R. I. et al: Dynamic remodeling of transcription complexes by molecular chaperones. Cell 110 : 281-284, 2002.
- 8) Harris, J.P. et al: Inner ear autoantibodies in patients with rapidly progressive sensorineural hearing loss. Laryngoscope 100 : 516-524, 1990.

図説明

- 図 1. ストレス、疲労、睡眠障害の自覚症状と心理テスト POMS の結果
- 図 2. HSF1, HSP70 の mRNA レベルでの発現
- 図 3. HSP70 の SNP 解析

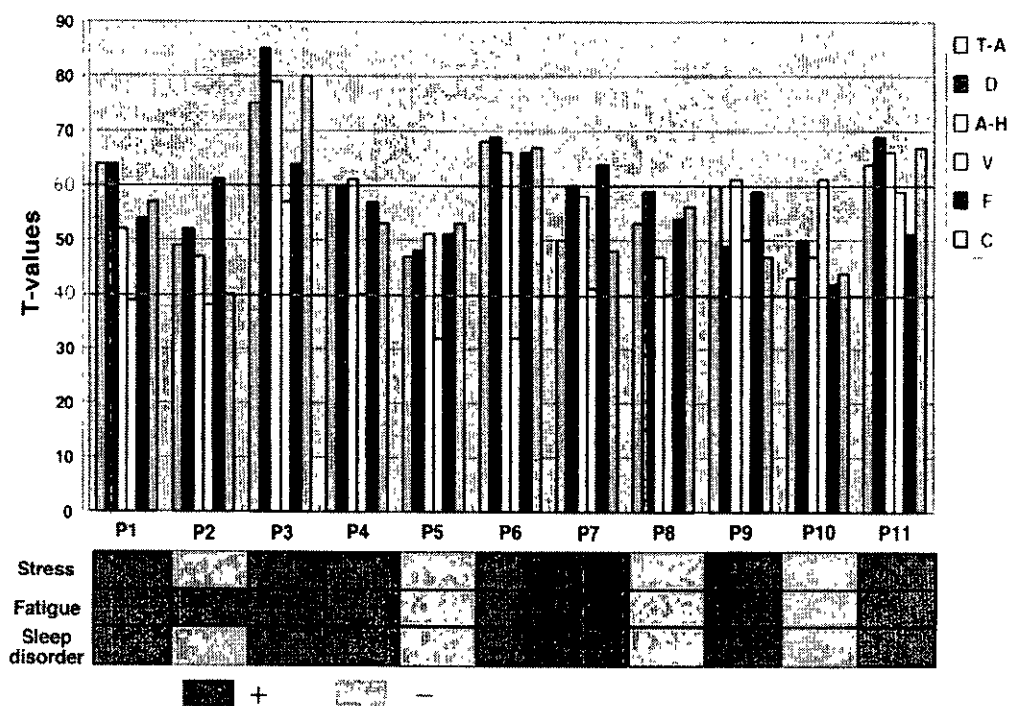
<i>Case</i>	<i>Sex</i>	<i>Age</i>	<i>Diagnosis</i>	<i>G-test</i>	<i>P.H.</i>	<i>F.H</i>
1	F	45	low tone	+	-	+
2	M	38	low tone	±	-	+
3	F	64	low tone	+	D.M.	+
4	F	23	Meniere	±	Depression	+
5	M	43	low tone	-	after catching cold	-
6	F	26	Meniere	+	-	+
7	F	34	Meniere	±	-	-
8	M	64	low tone	+	H.T.	-
9	M	62	Meniere	±	-	-
10	F	38	S.D.	+	-	-
11	F	58	Meniere	+	Depression	-

G-test: Glyceric test

S.D.: Sudden Deafness

D.M.: Diabetes

H.T.: Hypertension



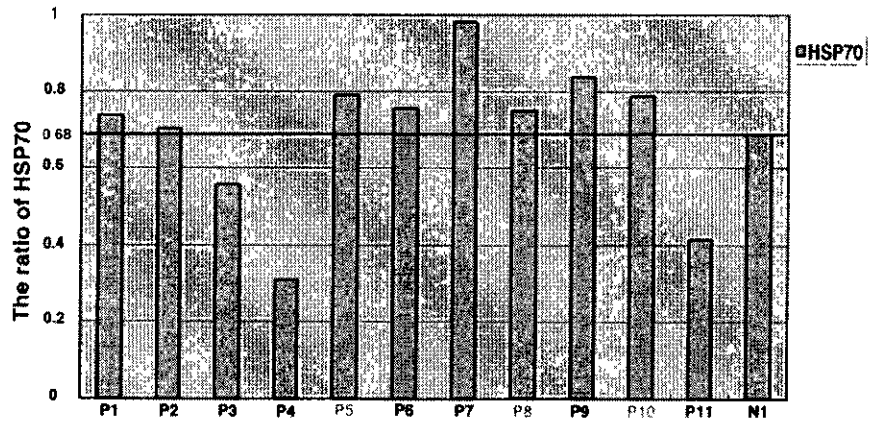
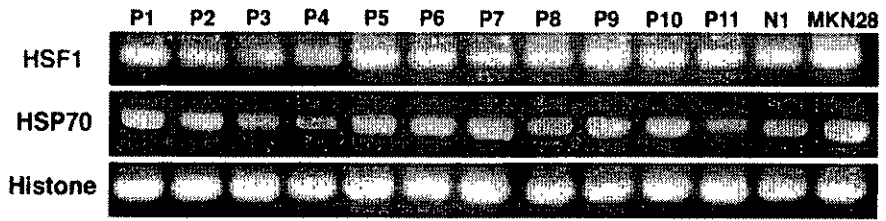


图2

	-173	-162	-158	-110	-72	-52	-37	-36	+185
	G	T	C	C	C	A	G	T	C
1	h	h	h	C	h	h	h	h	C
2	h	h	h	C	h	h	h	h	C
3	h	h	h	C	h	h	h	h	h
4	h	h	h	h	h	h	h	h	C
5	h	h	h	h	h	h	h	h	h
6	h	h	h	h	h	h	h	h	C
7	h	h	h	h	h	h	h	h	h
8	h	h	h	h	h	h	h	h	C
9	h	h	h	h	h	h	h	h	C
10	h	h	h	h	h	h	h	h	C
11	h	h	h	h	h	h	h	h	C
N1	h	T	h	h	C	A	G	T	G

图3

27. 音響刺激によりモルモット頸部に誘発される電位.

前庭系および蝸牛系破壊の影響について

室伏利久 (東京大学耳鼻咽喉科)

松崎真樹 (東京通信病院耳鼻咽喉科)

[はじめに]

ヒトにおける前庭性頸筋電位, vestibular evoked myogenic potential (VEMP) は, これまでの研究から耳石器, 特に球形嚢に由来し, 主に下前庭神経を経由する反応ではないかと考えられているが¹⁾, その正確な起源についてはまだ議論の余地がある. VEMP の動物モデルが作成できれば非常に有意義と考えられるが, いまだに確立されたものはない.

モルモットの前庭神経一次ニューロンは強大音に反応することが報告されており, その起源は主に球形嚢斑と考えられている^{2,3,4,5)}. 我々はモルモットにおいてヒトの VEMP と同様なクリック音に対する前庭誘発電位を得ることを目的として実験を行ってきた. 過去には, モルモットの頸部 (椎前筋上および脊髄硬膜外) で強大音に対し頂点潜時 6~9ms に再現性のある negative peak (NP) を認め, その閾値がヒトの VEMP と同様 ABR 閾値上約 90dB であることを報告した⁶⁾.

今回は, NP の起源をより明らかにするために, 薬理的に内耳を部分的に破壊したモデルと外科的に前庭神経を切断したモデルとにおいて NP の測定を試みた.

[対象と方法]

体重 400~600g, プライエル反射陽性のモルモット 15 匹を用いた. 薬理的蝸牛破壊モデルとして硫酸アミカシン 450mg/kg を連日計 18 日筋注した 6 匹をアミカシン群とし, 薬理的な前庭破壊モデルとしてゲンタマイシン 90mg/kg を連日計 20 日筋注した 4 匹をゲンタシン群とした. 外科的な前庭神経切断モデルとしては開頭後内耳道孔付近で前庭神経を選択的に切断した 5 匹を前庭神経切断群とした.

氷水で温度眼振の有無を確認した後, ネンプター 40mg/kg 腹腔内投与による全身麻酔を行い, まず蝸牛機能の指標として ABR を測定した. 刺激には 0.1ms のクリック音を用い, 刺激頻度 10Hz, 解析時間 10ms, 加算回数 500 回, 帯域フィルター 100~3000Hz とした. 頸部電位の測定には銀ボール電極を用い, 頸部を切開して第 2~3 頸椎レベルの椎前筋 (Longus colli) 正中表層に閾電極を, 胸骨上端部の筋層内に不閾電極を, 頭頂部皮下に接地電極をそれぞれ固定した. 刺激には 0.1ms, 105dB SPL のクリック音を一側より与え, 刺激頻度 5Hz, 解析時間 30ms, 加算回数 200 回, 帯域フィルター 20~2000Hz とした.

[結果]

アミカシン群では全例でプライエル反射が消失していたが, 温度眼振は保たれていた. ABR は高度の閾値上昇がみられたが, NP は前回の報告と同様全例で頂点潜時 6~9ms において測定された (図 1a). ゲンタシン群では逆に全例でプライエル反射は保たれていたが温度眼振は消失しており, ABR 閾値の上昇がみられない一方, 全例で NP は認められなかった (図 1b). 前庭神経切断群では全例で内耳道孔を露出した時点で測定された NP (図 2a) が前庭神経切断後は消失した (図 2b). ABR は前庭神経切断後も保たれていることが確認された (図 2c).

[考察]

NP はクリック音に誘発され頸筋表層にて測定される電位であり, その閾値は ABR 閾値上約 90dB と

ヒトの VEMP と共通の特徴をもっているが、VEMP と大きく異なるのは頸筋の収縮を必要としないことである。この相違については VEMP が前庭性頸筋反射を最終的な頸筋の段階で測定しているのに対し、むしろ NP はその前段階である前庭脊髄路から頸筋に至る電位を測定しているのではないかと考察した 6)。

今回は内耳を部分的に破壊したモデルを用いて測定を行ったが、結果として NP は蝸牛障害の影響を受けず、むしろ末梢前庭器またはその求心線維の障害の影響を受けることがわかった。アミカシンは蝸牛毒性が強い一方前庭障害は軽度とされており、投与群において ABR に高度の閾値上昇がみられたのに対し温度眼振が保存され、NP に変化がみられなかったという結果は NP が ABR とはその起源を異にしているためと考えられる。また、ゲンタシンは逆に前庭毒性が強いことが知られており、投与群で ABR が保存されているにもかかわらず温度眼振と NP の消失がみられたという結果は NP が前庭由来であることを示唆していると考えられた。外科的前庭神経切断により NP が消失したという結果も NP が前庭由来であるとする考えに矛盾しない。前庭神経を完全に切断するためには一部蝸牛神経にも侵襲が加わる可能性があるが、術後に ABR が保存されていることから蝸牛神経に高度の障害がおきているとは考えにくいと思われた。結論として、NP がヒトにおける VEMP の動物モデルになりうる可能性がさらに強く示唆されたといえる。

[参考文献]

- 1) Colebatch JG, Halmagyi GM, Skuse NF : Myogenic potentials generated by a click-evoked vestibulocollic reflex. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 57 : 190-197, 1994.
- 2) Cazals Y, Erre JP, Arousseau C : Eighth nerve auditory evoked responses recorded at the base of the vestibular nucleus in the guinea pig. *Hear Res* 31 : 93-98, 1987.
- 3) Didier A, Cazals Y : Acoustic responses recorded from the saccular bundle on the eighth nerve of the guinea pig. *Hear Res* 37 : 123-128, 1989.
- 4) Murofushi T, Curthoys IS, Topple AN et al : Responses of guinea pig primary vestibular neurons to clicks. *Exp Brain Res* 103 : 174-178, 1995.
- 5) Murofushi T, Curthoys IS : Physiological and anatomical study of click-sensitive primary vestibular afferents in the guinea pig. *Acta Otolaryngol (Stockh)* 117 : 66-72, 1997.
- 6) Matsuzaki M, Murofushi T : Click-evoked potentials on the neck of the guinea pig. *Hear Res* 165 : 152-155, 2002.

図1

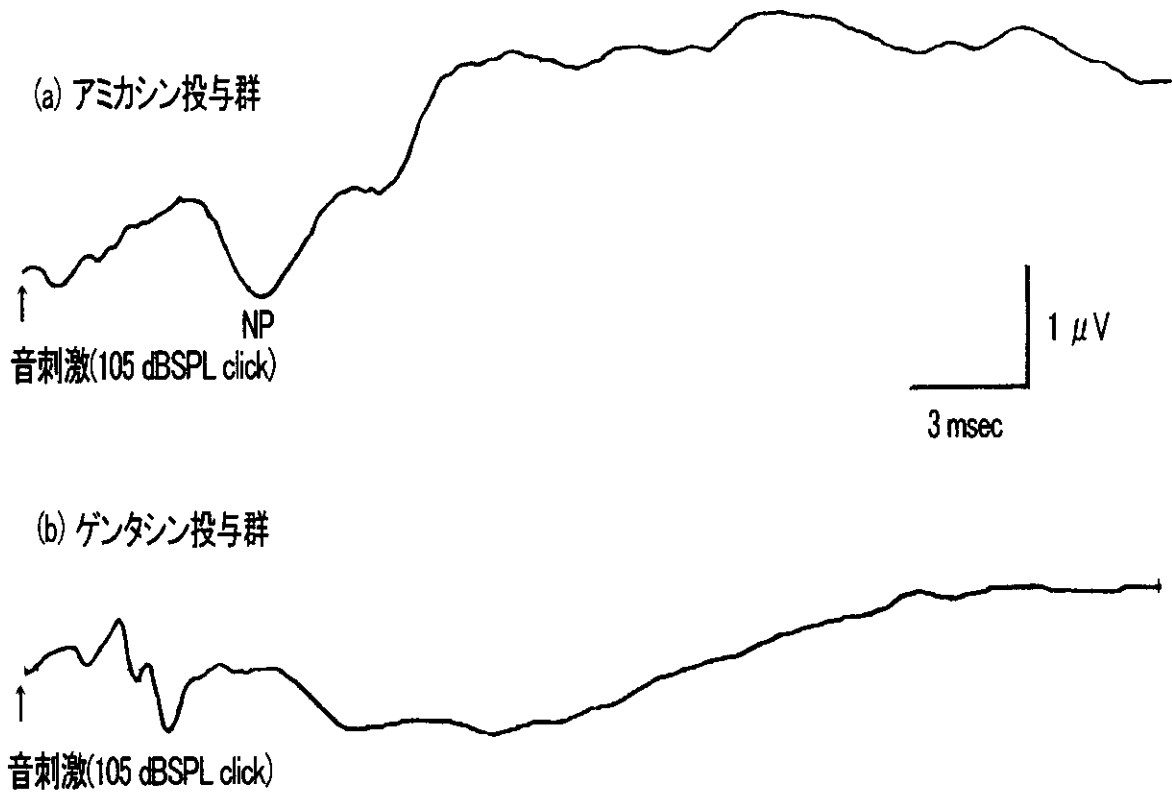


図1 アミカシン群 (a)、ゲンタシン群 (b) における測定結果

アミカシン群では陰性波 NP が認められるが、ゲンタシン群では NP は消失している。