

25. vection (疑似運動感覚) の脳磁図による測定

設楽直也, 古屋信彦 (群馬大学耳鼻咽喉科)

【はじめに】

中枢性めまいとしてテント下病変についての研究, 報告は多数みられるが, テント上の脳機能についてめまいと関連づけた研究は少ない. 動物を用いた生理学的実験¹⁾ や近年発達してきた脳機能画像²⁻⁴⁾ により, テント上に前庭皮質があることが明らかにされてきている. PIVC (parieto-insular vestibular cortex) は, 複数報告されている前庭皮質の中でもその中心的役割を担っているとされている²⁾. 脳機能画像の一つである脳磁図 (MEG) は, 完全に無侵襲に脳皮質反応を測定でき, かつ得られた反応の大きさを絶対値で表すことができる. vection (疑似運動感覚) には視覚と前庭覚が関与しているため, 現在我々は vection の認知によって起こる反応を脳磁図で測定した. vection の心理学的な面からの研究において, パターン全体を見るより注視点だけを見ているほうが vection を強く感じる事が報告されており⁵⁾, 同じ視覚刺激を呈示しても被験者への指示を変えることにより, 被験者の vection の強さに差を生じた. まだ被験者数は少ないが, 脳磁図側定例において PIVC に電流源が推定され, かつ vection が強いとその電流源のモーメントも強くなっていたため, 報告する.

【対象と方法】

対象はめまいの既往のない健常成人とした.

座位の被験者の前方 1 m に平面スクリーンを置き, 視覚刺激を提示し, 脳磁図の測定を行った.

視覚刺激 1 は, 中心に注視点を置き, その周囲のランダムドットが, 中心から遠心方向に 3-4 秒間直線運動をした後に方向転換して求心方向に 2 秒間直線運動をし, 再び方向転換をして遠心方向に動く, という運動を繰り返すもの. 視覚刺激 2 は, やはり中心に注視点を置き, その周囲のランダムドットが 4-5 秒間時計回転方向に等角速度で回旋運動をした後に方向転換し, 反時計方向に 4-5 秒間等角速度で回旋運動をし, 再び方向転換し時計回転をしてそれを繰り返すもの, とした. 被験者への指示として, 注視点だけをじっと見つめるように指示したものを look 条件とし, 注視点のみならずその周囲のランダムドット全体を見るように指示したものを stare 条件とした. look 条件のときに被験者は, 視覚刺激 1 では秒速 4 m で自分が後退運動をしている linear vection を強く感じ, 視覚刺激 2 では roll vection を強く感じた. 逆に stare 条件のときに被験者はあまり vection を感じない.

【結果】

まだ被験者数は少ない. preliminary として測定例の結果を報告した.

- 1) 刺激 1 下 look 条件で両側 PIVC (parieto-insular vestibular cortex) に電流源が推定され, stare 条件では左側の PIVC にのみ電流源が推定され, そのモーメントは小さくなっていた.
- 2) 刺激 2 では, look 条件では方向に関わらず右 PIVC に電流源が推定され, stare 条件でも右 PIVC には電流源が推定されたがそのモーメントはやはり小さくなっていた.

【考察】

過去の PET や fMRI での報告では, vection を感じたときに PIVC の抑制が起こっていることが報告されている²⁻³⁾. 脳磁図では, EPSP を測定している, とされており, 今回の結果では vection の認知により活性化が起こっていることが示唆される. PET や fMRI とは時間軸が全く異なること, 視覚刺激

が異なることが他の脳機能画像との結果の違いの要因となっている、と考えられる。過去の脳磁図での linear vection の報告でも PIVC の活性化としており、また要因として刺激の違いを挙げている⁴⁾。

以上から今回の測定条件が有効であると考え、現在被験者を集め測定を進めているところである。

さらにその後、正常者のデータが蓄積され、その結果が他の生理学的実験、脳機能画像の結果等を鑑みて妥当な結果であれば、めまい患者の検査として有効であるか検討したい、と考えている。

[参考文献]

- 1) Guldin WO, Grusser OJ. Is there a vestibular cortex? Trends Neurosci. 1998; 21(6) : 254-9
- 2) Thomas Brandt , Peter Bertenstein , Anika Janek , Marianne Dietrich Reciprocal inhibitory visual-vestibular interaction Brain 1998; 121 : 1749-58
- 3) Kleinschmidt A, Thilo KV, Buchel C, Gresty MA, Bronstein AM, Frackowiak RS. Neural correlates of visual-motion perception as object- or self-motion. Neuroimage 2002; 16(4) : 873-82
- 4) Nishiike S, Nakagawa S, Nakagawa A, Uno A, Tonoike M, Takeda N, Kubo T. Magnetic cortical responses evoked by visual linear forward acceleration. Neuroreport 2002; 13(14) : 1805-8.
- 5) 劫Wolfgang Becker . Sabine Raab , Reinhart Jurgens Circular vection during voluntary suppression of optokinetic reflex Exp Brain Res 2002; 劫144 : 554-7

26. 内リンパ水腫動物モデルにおける前庭誘発筋電位 (VEMP) の解析

古屋信彦, 王 英 (群馬大学耳鼻咽喉科)

柿本章伸, 竹田泰三 (高知大学耳鼻咽喉科)

【はじめに】

メニエール病は致死性病変でないことから病理学的解析ではその病態解明に限度がある。内リンパ水腫がメニエール病本態であることから内リンパ水腫動物をメニエール病の動物モデルとして多くの実験がなされてきた¹⁻³⁾。しかしその多くは聴覚に関する報告であり、前庭機能障害、特に耳石器機能障害についての報告は少ない。今報告では内リンパ水腫動物における耳石機能の変化を前庭筋電位 (VEMP) を指標として評価することを試みたので報告する。

【対象と方法】

対象はプライエル反応正常の白色モルモット (生後 3 週齢) 12 匹を用いた。内リンパ水腫動物の作成は Kusakari ら¹⁾ を参考にして全例左内耳にまた右外耳道閉鎖術を行った。術後動物の回復を待ち 1 週間以内に慢性前庭筋電位計測用釣り針電極 (銀・塩化銀製) を左右頸部背筋群 (表層と深部) に埋め込み記録用ソケットを頭部に固定した (図 1)。左耳の聴覚閾値はイアホーンを用いて、右耳遮蔽音下にて聴性脳幹反応にて判定した。前庭筋電位記録は防音室内にて自由音場下音刺激 (500 Hz, 1kHz, 12 kHz トーンバースト) にて行った。聴性脳幹反応、各種手術はセレクトアル、ケタミン下に行った。前庭筋電位の記録は無麻酔覚醒下に Sakakura ら⁵⁾ の方法にて行った。聴覚閾値、VEMP の記録は術前、術後 3 週、5 週、7 週で行った。

【結果】

- 1) ABR にて計測した結果、モルモットにおける陰影聴取は個体ごとにことなるが平均 20dB (1kHz) 程度であった。
- 2) 外耳道閉鎖術による聴覚閾値上昇は 20 ~ 25 dB であった。
- 3) 内リンパ手術後 2 週間は VEMP 記録ができなかった。術後 3 週以後は安定した記録が可能となった。

【考察】

哺乳動物における前庭機能を評価する方法として前庭動眼反射はあらゆる動物にて有力な手法であるが、耳石器の機能解析には刺激法も大掛かりな機器を必要とすることからこの手法は適さない。中でも球形嚢は機能的に外眼筋との結合が弱いので前庭動眼反射を使用する実験系には適さない⁵⁾。いっぽう前庭筋電位は前庭脊髄反射を解析に使用する点で優れている筋緊張下でのみ記録が可能であるため動物実験には特別な工夫を必要とする。内リンパ水腫動物実験の解析が聴覚系では進んでいるにもかかわらず耳石器系、特に球形嚢についての解析が遅れた原因はこれらによることが大きい。われわれは慢性動物から VEMP を長期間記録する方法を開発したので今回解析を行った。まだ予備実験結果のみの報告であるが聴覚閾値上 80 dB 程度の強大音刺激を使用することからいくつかの問題点を解決する必要があった。1) モルモットにおける陰影聴取、2) 自由音場下での刺激側耳の特定法、3) 1 側迷路破壊による対側 VEMP 記録への影響などを今回報告した。今後これらの結果を踏まえないリンパ水腫動物における前庭機能解析を行う。

[参考文献]

- 1) Horner KC, Cazals Y. Evolution of recruitment at different frequencies during the development of endolymphatic hydrops in the guinea pig. Arch Otorhinolaryngol. 1988; 245(2):103-7.
- 2) Aran JM. Some functional and morphologic correlates in inner ear pathologies: first observations using electrically evoked/pure tone derived potentials. Am J Otolaryngol. 1986 Mar-Apr; 7(2): 107-16.
- 3) Kusakari J, Kobayashi T, Arakawa E, Rokugo M, Ohyama K. Time-related changes in cochlear potentials in guinea pigs with experimentally induced endolymphatic hydrops. Acta Otolaryngol Suppl. 1987; 435:27-32.
- 4) Koichi Sakakura, Motoaki Miyashita, Kazuaki Chikamatsu, Katsumasa Takahashi and Nobuhiko Furuya: Tone burst-evoked myogenic potentials in rat neck extensor and flexor muscles. Hearing Research 185: 57-64, 2003
- 5) Sato H, Imagawa M, Isu N, Uchino Y: Properties of saccular nerve-activated vestibulospinal neurons in cats. Exp Brain Res 116: 1997

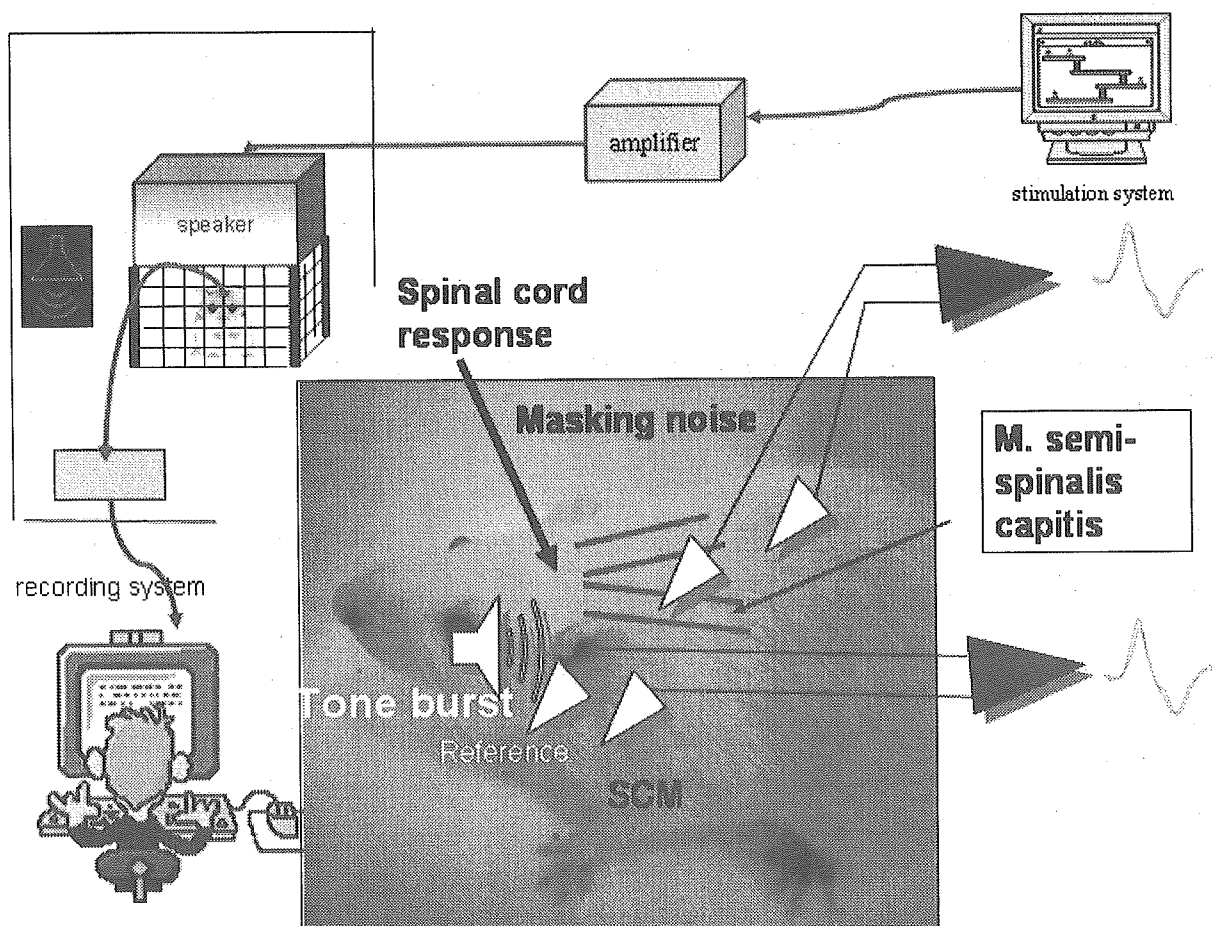


图 1

27. substance P による一側末梢前庭興奮モデル

折田浩志, 竹野研二, 下郡博明, 橋本 誠, 山下裕司
(山口大学耳鼻咽喉科)

【はじめに】

以前より末梢前庭機能障害モデルによる基礎実験は多く行われているが, *in vivo* において末梢前庭機能亢進モデルの報告は渉猟し得ない. 臨床においては, メニエール病発作初期に患側向きの自発眼振, すなわち刺激性眼振が認められることはよく知られているが, 基礎実験で刺激性眼振を再現できるモデルは渉猟し得ない. そこでわれわれは, substance P に注目した. substance P は興奮性の神経伝達物質として中枢神経, および末梢神経に存在している. 内耳においては, 1991年に Usami らは免疫染色にてモルモットの末梢前庭に substance P の発現を認めると報告しており¹⁾, また, 2002年に Felix らは, substance P は, ほ乳類の末梢前庭においては求心性神経伝達を高める修飾作用があると報告している²⁾. しかし, *in vivo* において末梢前庭に存在する Substance P の前庭機能への影響は未知な部分が多い. そこで我々は浸透圧ポンプを用いて substance P を直接内耳に投与し, 一側末梢前庭興奮モデルの作成を試みた.

【対象と方法】

プライエル反射正常, 鼓膜正常なハートレイ系白色モルモットの雄を用いた. 方法は当科で以前より報告している浸透圧ポンプを用いた薬剤の内耳直接投与手技に準じた. キシラジンとケタラールで全身麻酔を行い, 耳後切開後に中耳骨胞を開放した. 正円窓下に小孔を作成し, 浸透圧ポンプを接続したカテーテルを留置した. 浸透圧ポンプは皮下に留置した. 術側は全て右耳とした. substance P 投与群と, 人工外リンパ投与群の2群を作成した. substance P 投与群については, 全身麻酔の影響が完全に消失した術後10時間から substance P が内耳に投与されるように, 生理食塩水を満たしたカテーテルをポンプに接続した. 術前と術後12時間に振子様回転刺激による VOR の観察を行った. 回転刺激は, 暗所下に最大角速度 60 degree/sec, 周期 10sec で3回連続の振子様回転刺激を行った. substance P の投与濃度は過去の基礎実験の報告に準じて 10^{-4} M とした³⁾.

【結果】

図1に, 術前, 人工外リンパ投与, substance P 投与の VOR の眼振図を提示した. 術前に施行した VOR は左右差および各回転での眼振解発の差は認められず, 回転刺激終了後には回転後眼振の解発は認められなかった. コントロールとして人工外リンパを投与したものでも術前と同様に差は認められなかった. substance P 投与群では, 1回転目では VOR の解発に左右差は認められないが, 2回転目では右回転時に解発される VOR が増加し, 左回転時の VOR が減少している. 3回転目にはこの左右差がより顕著となった. 回転終了後には, substance P 投与側に向く眼振, すなわち刺激性の回転後眼振の解発を認めた (矢印). すなわち回転刺激が積み重なるにつれ, substance P 投与側への眼振方向優位性を認めた. なお自発眼振については観察を行ったが, 認められなかった.

【考察】

substance P はモルモットの末梢前庭に多く存在しており, 求心性神経伝達を高める修飾作用があるといわれている. 本研究でどのような機序で眼振方向優位性が生じたのか現在検討中であるが, 本モデ

ルは刺激性眼振を認める病態の解明に有効となる可能性を考えた。

【結論】

1. モルモットに浸透圧ポンプを用いて substance P の一側内耳直接投与を行った。
2. substance P 投与により，投与側への眼振方向優位性を認めた。

【参考文献】

- 1) S Usami, et al. Localization of substance P-like immunoreactivity in guinea pig vestibular endorgans and the vestibular ganglion. Brain Res 1991; 555(1):153-8.
- 2) H Felix, et al. Role of substance P in the peripheral vestibular and auditory system. Adv Otorhinolaryngol. 2002;59:26-34.
- 3) F Lallemand, et al. Substance P protects spinal ganglion neurons from apoptosis via PKC-Ca²⁺-MAPK/ERK pathways. J. Neurochem. 2003;87:508-521.

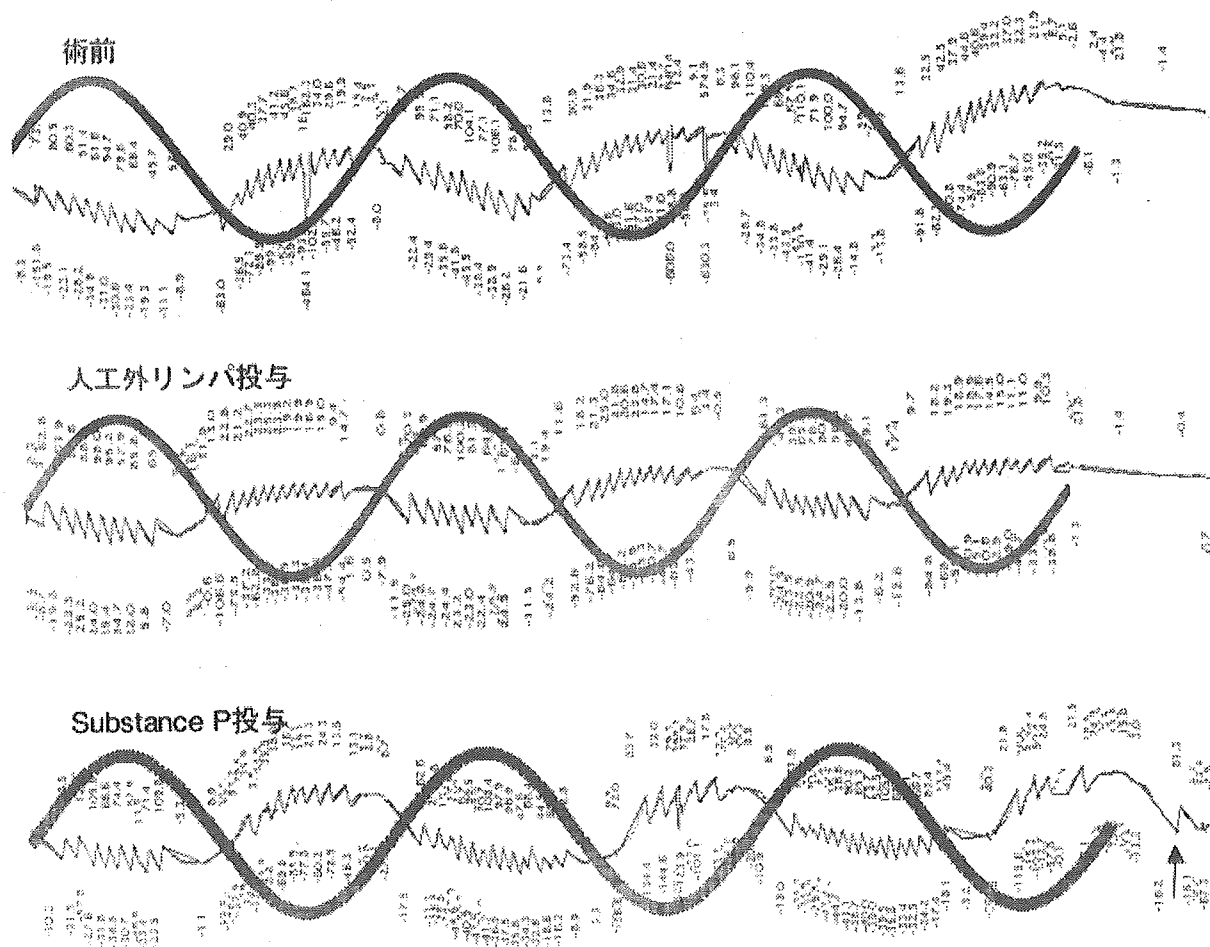


図1 眼振図

振り様回転検査における眼振波形の1例を示す。術前，コントロールとしての外リンパ注入では，眼振解発の左右差，回転ごとでの差を認めない。

substance P 注入では，回転が重なるに従い開発される眼振の左右差が顕著となり，注入側への眼振方向優位性を認める。回転刺激終了時には，注入側への後眼振も認める。

28. めまい急性期におけるジアゼパム投与のエビデンスを求めて

竹野研二, 下郡博明, 折田浩志, 橋本 誠, 山下裕司
(山口大学耳鼻咽喉科)

【はじめに】

末梢前庭破壊を行うと、障害側への体幹の偏奇、健側向きの自発眼振が観察されるが、時間の経過とともに症状は軽快していく。失われた前庭入力を中枢の神経可塑性により前述の症状を軽快させていく現象は前庭代償と呼ばれ、以前より数多くの研究がなされている^{1,2)}。ただし、臨床の場において末梢性めまいの多くは一過末梢前庭障害であり、永続的末梢前庭障害となることは少ない³⁾。一過性末梢前庭障害後、末梢前庭機能が回復していく過程における前庭代償の影響、また回復過程における動的平衡の経過に関する基礎研究はほとんどなされていないのが現状である。今回我々は以前より当科にて報告を行っている浸透圧ポンプを用いた TTX 直接内耳投与による一過性末梢前庭入力遮断モデルを用いて、臨床にて末梢性めまい急性期に対し、慣用的に用いられているジアゼパムを当モデルの障害急性期に投与し、前庭機能への影響について検討を行った。

【対象と方法】

プライエル反射正常の Hartley 系白色モルモットを使用した。術前に VOR を観察し、左右差のない動物を使用した。以前より当科にて報告を行っている浸透圧ポンプを用いた薬物内耳直接投与手技を用いて本実験を行った⁴⁻⁶⁾。キシラジン(16 mg/kg)・ケタミン (16 mg/kg) 腹腔内投与にて全身麻酔導入し、耳後部にリドカイン (1.5ml) を局注した後、同部位に切開を加え、中耳骨包を露出、開放した。正円窓を確認し、その下方で小孔を作成し、TTX (0.03 mM) を満たしたマイクロカテーテルを挿入した。カテーテルは TTX を満たした浸透圧ポンプに接続し、浸透圧ポンプは背部皮下に留置した。術後3日目に VOR を観察し、その後にカテーテルをクランプし、TTX の投与を中止した。TTX 投与中止7日後、14日後にそれぞれ VOR を施行した。コントロール群 (TTX 単独投与群: n=7) とジアゼパム群 (TTX + ジアゼパム投与群: n=6) の二群を作成し、ジアゼパム群では術後3日間 (TTX 投与中)、1日1回、2 mg/kg 腹腔内投与を行った。VOR ゲインは当科で開発した CCD カメラを用いた眼球運動画像解析法にて計測した⁷⁾。条件は以前当科で報告を行った至適条件である、暗所下に最大角速度60度/秒、周期10秒の振り様回転刺激を3回与えた。それぞれの最大緩徐相速度を最大角速度 (60度/秒) で割った値を VOR ゲインとした。回転刺激後に回転後眼振の解発を認める場合があり、その場合は眼振数の計測を行った。

【結果】

コントロール群 (図1)

TTX 投与開始3日後では TTX 投与側回転時の眼振はほとんど解発されず、健側回転時のゲインも術前に比べ減少を認めた。前庭再入力7日目では1回転目では左右差を認めなかったが、2回転、3回転目では有意差をもって TTX 投与側回転時のゲインが増加し、健側回転時のゲインは減少を認めた。2回転目より3回転目の方がより大きな左右差を認めた。また TTX 投与側への回転後眼振の解発を認めた (図3)。前庭再入力14日後では各回転において前庭再入力7日後で認められた左右差の拡大は認められず、ほぼ術前のゲインまで回復を認めた。有意な左右差は認められず、回転後眼振の解発も認められなかった。

ジアゼパム群 (図 2)

TTX 投与開始 3 日後では、TTX 投与側回転時のゲイン、健側回転時のゲインともに、コントロール群に比べ大きい傾向は認められたが、有意差は認められなかった。前庭再入力 1 週間ではコントロール群で認められた 2 回転、3 回転目における TTX 投与側ゲインの増加、健側ゲインの減少は軽度となり、左右のゲインで有意差を認めなかった。また TTX 障害側への回転後眼振の解発もコントロール群に比べ有意に少なかった (図 3)。前庭再入力 2 週間ではコントロール群とほぼ変化なく、有意な左右差を認めなかった。

【考察】

当モデルは前庭機能が回復する過程において、振子様回転の回数を重ねるごとに VOR ゲインの前庭再入力側においては増大、健側においては抑制をしめし、再入力側への眼振方向優位性の発生を認めた。前庭破壊実験において、MK-801 による脱代償は手術後 7 日後まで認められたとの報告がある 8)。この結果から TTX 投与中止後、末梢前庭入力が回復しても、TTX 投与中に形成された前庭代償の影響、特に健側前庭神経核への抑制機構がしばらく残存している可能性が考えられた。それにより、振子様回転刺激を重ねるたびに健側前庭神経核への抑制が増強し、交連線維を介した TTX 投与側前庭神経核への抑制が減少するため、相対的に TTX 投与側前庭神経核の活動性が優位となったためと考えられる。

ジアゼパムは前庭神経核ニューロンの GABA 受容体に共結合する事により、抑制的に働く事が知られている 9)。一側前庭障害後にジアゼパム投与を行うと自発眼振数の減少を認めたとの報告がある 10)。障害急性期にジアゼパム投与を行う事は、前庭神経核の活動性を両側ともに減少させ、前庭神経核間の活動性の左右差がコントロール群に比べジアゼパム群においては減少すると考えられる。それにより、前庭代償機能による健側への抑制がコントロール群よりも減少すると考えられる。よって前庭再入力時にはコントロール群に比べ健側への抑制が減弱していたのではないかと考えられた。

以上より、障害後早期に VOR ゲインで左右差が消失することは、動的症状を起こしにくくすることにつながることから、今回の実験結果より、めまいの急性期にジアゼパムを投与することは経過中のめまい感を軽減する効果が期待できると考えられ、今まで慣用的に行ってきためまいの急性期におけるジアゼパムの投与が有効であることを示す、基礎的データと思われた。

【結論】

1. TTX を用いた、前庭機能回復過程において、前庭入力遮断側への眼振方向優位性を示す一側前庭再入力モデルの作成を行った。
2. 当モデルにおいて前庭入力遮断中にジアゼパム投与をおこなうことで、経過における眼振方向優位性を抑制できた。
3. 末梢性めまい急性期にジアゼパムを投与することは経過中のめまい感を軽減させる可能性が示唆された。

【参考文献】

- 1) Curthoys I.S., Halmagyi G.M., (1999). Vestibular compensation. *Adv Otorhinolaryngology* 55,82-110.
- 2) Dieringer N., (1995). "Vestibular compensation": neural plasticity and its relations to functional recovery after labyrinthine lesions in frogs and other vertebrates. *Prog Neurobiol.* 46(2-3), 97-129.

- 3) Brandt T., (1999).Vertigo;Its Multisensory Syndromes.2nd ed.,Springer-Verlag London Limited
- 4) Shimogori H., Yamashita H., (2000). Effectiveness and utility of chemical labyrinthectomy with streptomycin using osmotic pump. ORL Journal of Otorhinolaryngology Relate Spec. 62(2),60-62.
- 5) Shimogori H., Yamashita H., (2000), Efficacy of intracochlear administration of betamethasone on peripheral vestibular disorder in the guinea pig. Neuroscience Letters 294,21-24
- 6) Shimogori H., Yamashita H., (2001). Rapid correction of vestibular imbalance by intracochlear administration of ATP in a guinea pig model of unilateral peripheral vestibular disorder. Neuroscience Letters 315,69-72
- 7) 堀池 修, 他 : モルモット眼球運動画像解析法の開発. (2002) , Equilibrium Res 61: 28-33.
- 8) Kitahara T., Takeda N., Saika T., Kubo T., Kiyama H., (1995). Effects of MK801 on Fos expression in the rat brainstem after unilateral labyrinthectomy. Brain Res., 700, 182-190
- 9) de Waele C., Muhlethaler M., Vidal P.P.. (1995), Neurochemistry of the central vestibular pathway. Brain Res Rev. 20, 24-46
- 10) Martin J.,Gilchrist D.P,Smith P.F,et al, (1996). Early diazepam treatment following unilateral labyrinthectomy does not impair vestibular compensation of spontaneous nystagmus in guinea pig. J vestib. Res. 6(2), 135-139

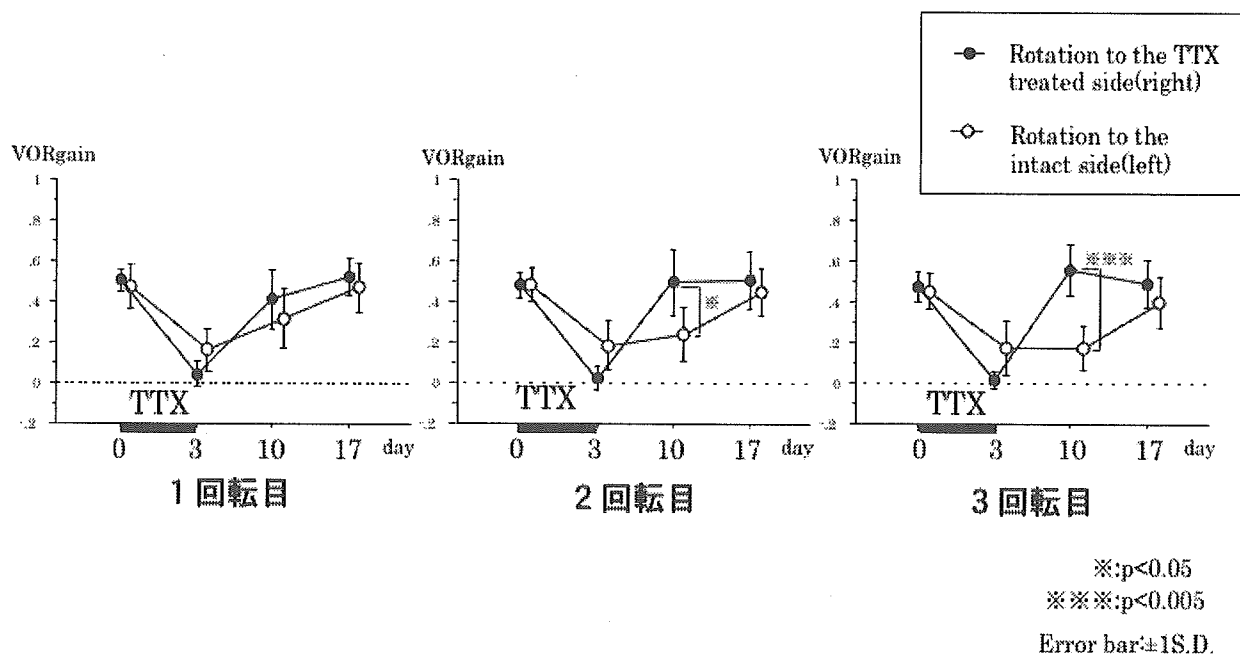


図1 : コントロール群 (TTX 単独投与群) の VOR gain

TTX 投与中止 7 日後にて回転数が増すごとに TTX 投与側への VORgain が優位となる所見を認めた。

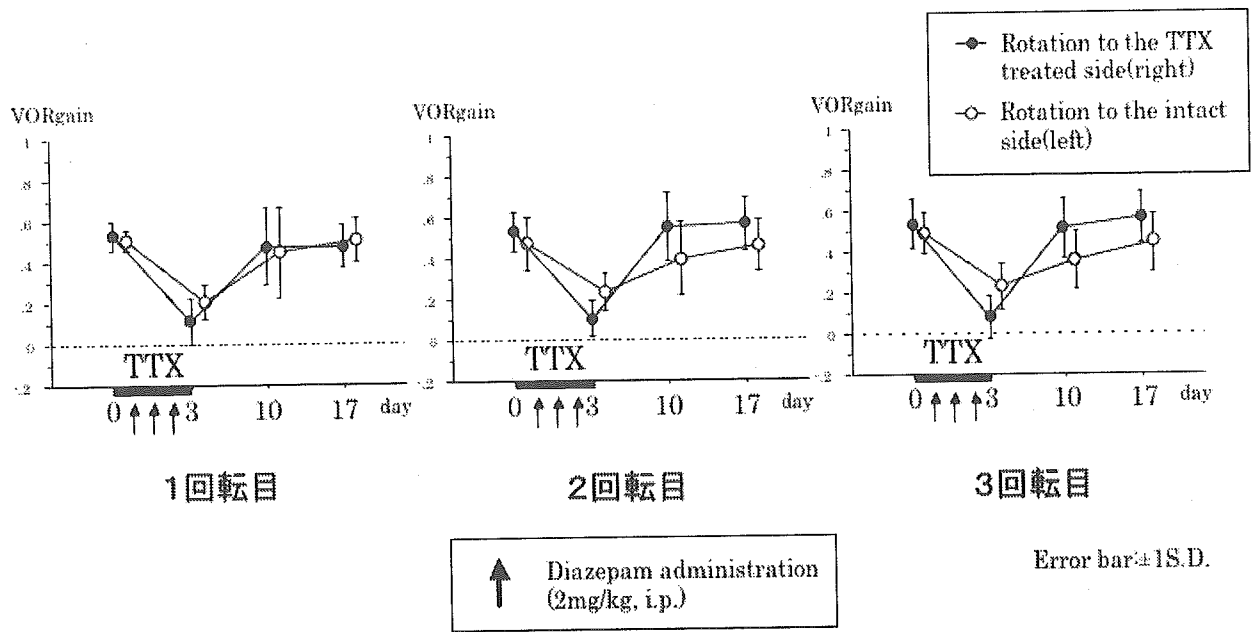


図2：ジアゼパム群（TTX+ジアゼパム投与）のVOR gain

TTX投与中止7日後，コントロール群と異なり，回転数によるTTX投与側への眼振方向優位性は認められなかった。

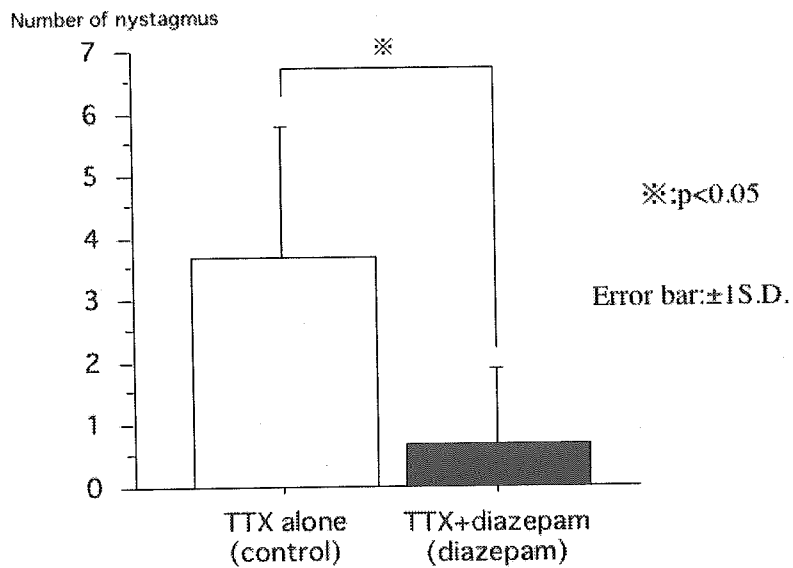


図3：前庭再入力1週間後における振り様回転刺激終了後の眼振数

ジアゼパム群において有意に眼振数の減少を認めた。

29. 赤外線 CCD 検査システムにおける視刺激検査の試み

橋本 誠 (山口大学耳鼻咽喉科)

池田卓生 (鼓ヶ浦こども医療福祉センター)

折田浩志, 下郡博明, 山下裕司 (山口大学耳鼻咽喉科)

【はじめに】

めまい診療において赤外線 CCD カメラは今や重要かつ不可欠となってきた。従来の電気眼振図 (ENG) の代わりとして、パソコンと組み合わせて眼球運動を画像解析する方法も用いられるようになってきた。われわれも独自に考案した簡易的眼球運動画像解析法で、眼振解析の自動化を行ってきた。従来の ENG では予約をして後日に行っていたため、急性期の所見を捉えることが出来ないことがあった。しかしこのシステムだと電極装着等の必要がなく簡便なため、初診時など早い段階で検査を行うことが可能となった。その結果眼振の検出率が高くなり、診断に有用となった。しかし遮眼下の赤外線 CCD カメラでは視刺激検査については行うことができなかった。そこで赤外線反射ミラーにより前方視が可能となった CCD カメラを用いて、簡易的に追跡眼球運動検査と視運動性眼振検査についてコンピュータ画像解析する方法を考案した。

【対象と方法】

指標追跡検査 (Eye tracking test: ETT)

刺激装置は、今後 ENG との比較をしていくため、従来と同様の箱型の装置を用いた。赤外線反射ミラー式 CCD カメラで視標追跡中の眼球運動を撮影した。指標の動きを別のビデオカメラで撮影し、画像分割ユニットを用いて眼球運動と同一画面になるように、ハードディスク DVD レコーダーに録画した。録画した画像を IEEE1394 ケーブルを介して、パソコン iMac (G5) に 1 秒間 30 フレームで取り込んだ。取り込んだ画像を QuickTime 形式で書き出し、フリーウェアの画像解析ソフト NIH Image にて独自のマクロプログラムを作成して自動解析した。解析では指標と瞳孔を認識し、まずそれぞれのキャリブレーションを行った。そして指標と眼球の位置座標を計測し、指標と眼球の動きを同期させて表示した。

視運動性眼振検査 (Optokinetic nystagmus: OKN)

刺激装置は従来と同様のユング型眼球運動刺激装置を用いた。赤外線反射ミラー式 CCD カメラで視運動刺激中の眼球運動を撮影し、ハードディスク DVD レコーダーで録画した。録画した画像を IEEE1394 ケーブルを介して、パソコン iMac (G5) に 1 秒間 30 フレームで取り込んだ。取り込んだ画像を QuickTime 形式で書き出し、NIH Image にて独自のマクロプログラムを作成して自動解析した。解析では ETT と同様、眼球の位置座標を計測し、表示した。眼球の位置座標を Excel で書き出し、眼球運動の原波形、速度波形をかけるようにした。OKP 解析は自動でも行えるようにした。

【結果】

図 1 に ETT の解析結果を示した。図 2 に OKN (右 OKP 法) の Excel で書き出した位置座標を元に、グラフ化した眼球運動の原波形を示した。図 3 に OKN (右 OKP 法) の示した速度波形を示した。下段に急速相をカットし、緩徐相を二倍に拡大して表示した。図 4 に OKP について、従来の ENG と近い形で示した。

[考察]

ETT 解析について、従来の ENG と同様に解析し、グラフ化することが可能であった。今後精度の検討を従来の ENG と比較し行っていく予定であるが、このシステムで解析可能ではないかと考えている。

OKN 解析について、サンプリングが 1 秒間 30 フレームであることから、眼振の急速相を捉えることはできないが、緩徐相は一つの眼振で 3 フレーム程度あることから、解析が可能ではないかと考えている。

今後の課題としては、まず従来の ENG との同時記録し、精度の検討を行う予定である。本法は簡便な方法として、日常診療に利用するに耐えうるシステムとして、高価な機器を使用せずに行うことを原則としている。現在サンプリング数が 30Hz であるため、精度に問題があるようであれば、サンプリング数の増加を検討していく。

またコンピュータ解析の特長を生かし、ETT, OKP の定量化を視野に入れている。例えば ETT におけるサッケードの基準や、OKP のパターン分類など、これまで視覚的に評価されてきたものが、定量的に評価できるようになればと考えている。

[結論]

これまで当科で行ってきた簡易的眼球運動画像解析を応用して、赤外反射ミラー式 CCD カメラによる ETT と OKN 解析の試みを行い、その可能性がしめされた。本システムは簡易的なため、初診時や早い段階での検査が可能となり、急性期の診断に有用となると期待できる。今後、従来の ENG との同時記録による比較で、本法の精度の検証を行っていく。さらにコンピュータ解析の特性を生かした、定量的な評価が期待できると考えている。

[参考文献]

- 1) 池田卓生, 他: 赤外線 CCD カメラとパソコンを用いた簡易的眼球運動画像解析法. *Equilibrium Res* 59: 298-305, 2000.
- 2) 池田卓生, 他: NIH Image を用いた簡易眼球運動画像解析法—三次元解析と回転軸解析について—.
Equilibrium Res 61: 90-96, 2002.
- 3) 下郡博明, 他: 部分的末梢前庭障害モデルの前庭機能評価法. *Equilibrium Res* 60: 177-180, 2001.
- 4) 堀池 修, 他: モルモット眼球運動画像解析法の開発. *Equilibrium Res* 61: 28-33, 2002

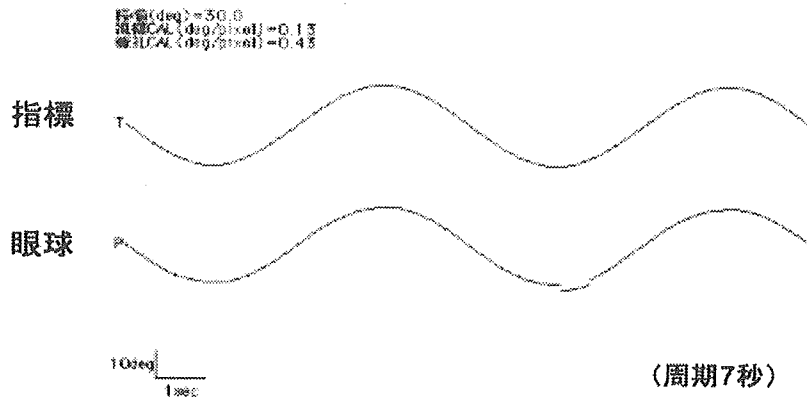


図1 ETT解析結果

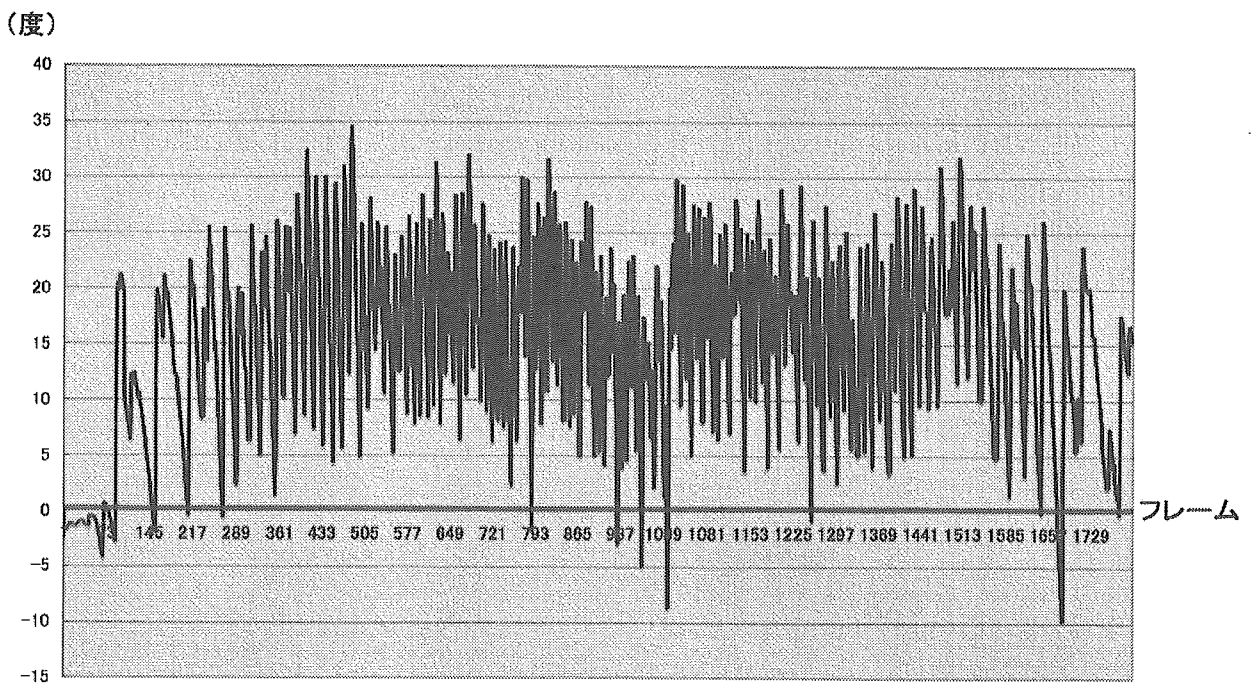


図2 OKN原波形(右OKP法)

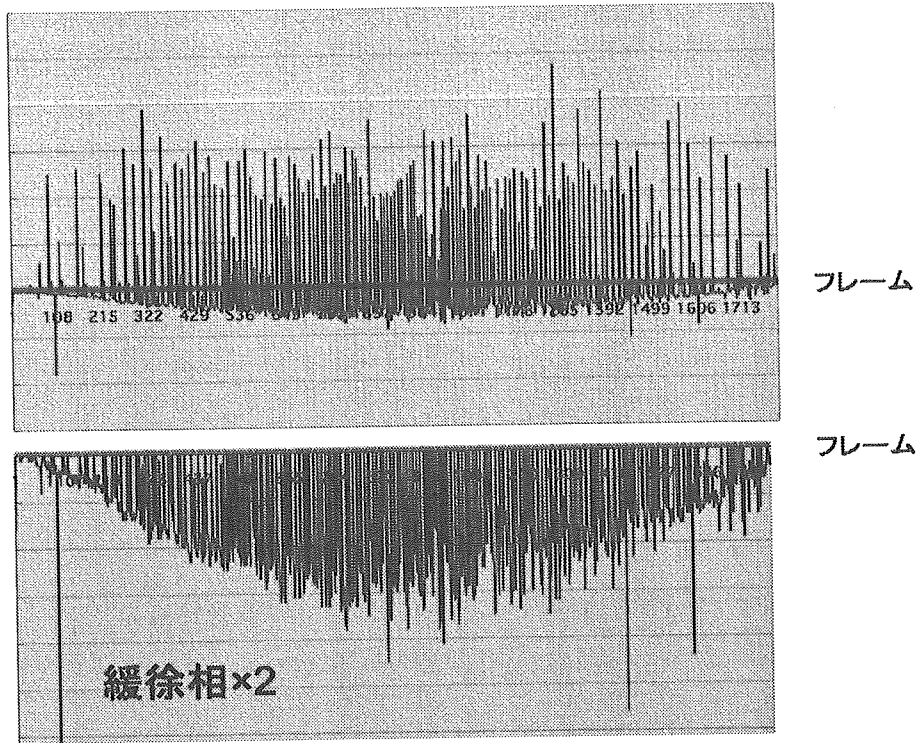


図3 OKN速度波形(右OKP法)

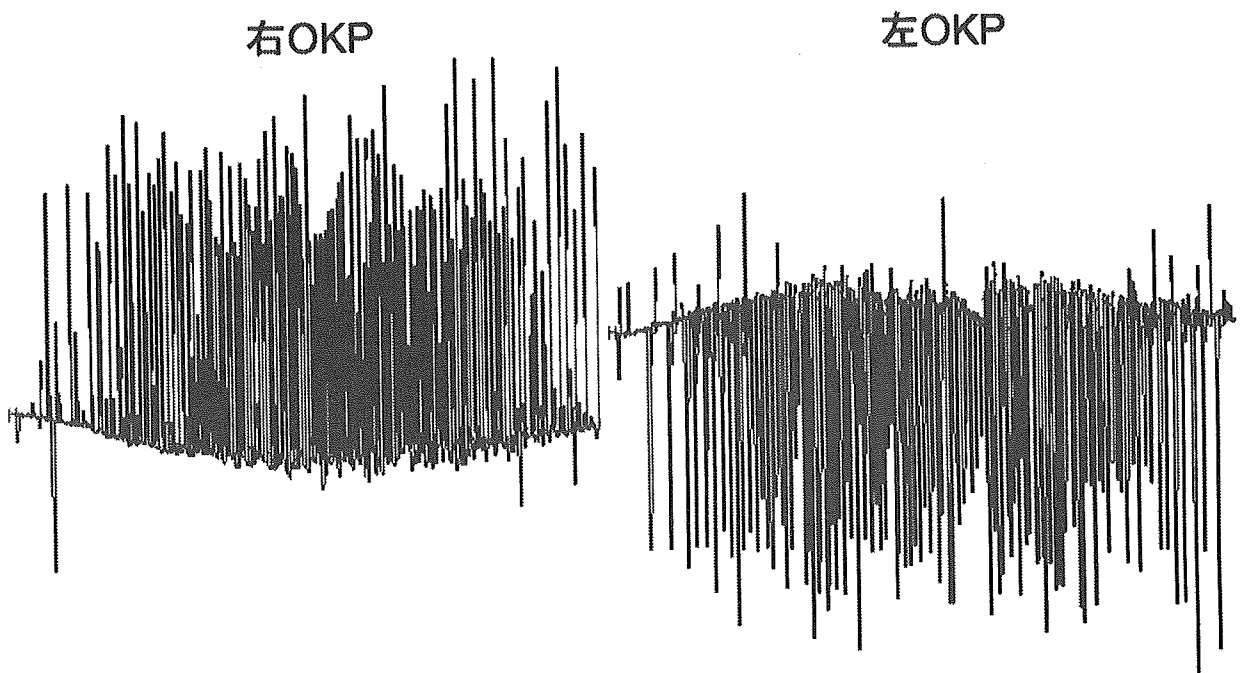


図4 OKP解析

30. 内耳障害に対するビタミン E 療法の位置づけ

下郡博明, 折田浩志, 竹野研二, 橋本 誠, 山下裕司
(山口大学耳鼻咽喉科)

【はじめに】

薬剤には、予防投与をして効果があるものと、障害時に投与して効果があるものがある。ゲンタマイシン、音響負荷等に対する障害前の長期ビタミン E 全身投与の内耳保護効果は過去に報告されている(1, 2, 3)。我々は、内耳障害に対する薬剤局所投与法の開発の一環として、AMPA による末梢前庭障害に対してビタミン E の急性期局所投与の効果を検討した。

【対象と方法】

プライエル反射正常、両鼓膜正常なハートレイ系白色モルモットの雄を用いた。過去に我々が報告した方法に準じて(4)、モルモットの右側蝸牛基底回転鼓室階に小孔を作成し、同部よりシリンジポンプを用いて、0.6 ml/h の速度で緩徐に 10 mM AMPA を注入することで、急性前庭障害を作成した。ビタミン E は市販されているユベラ®注をゼルフォームに浸して正円窓膜上に留置することで局所投与した。コントロールとして AMPA 注入のみの群、ビタミン E 留置のみの群を作成した。各群の術後の自発眼振数を経時的に観察した。また、1 週間後に温度眼振検査を行った後、組織学的に検討した。

【結果】

AMPA 注入により、18 時間以内に消失する健側向きの眼振を認めたが、ビタミン E 局所投与を行っても、眼振は抑制されなかった。ビタミン E 局所投与のみでは眼振は誘発されなかった(図 1)。1 週間後の温度眼振検査でも、AMPA 注入のみの群とビタミン E 併用群との間に差を認めなかった。ビタミン E 局所投与のみでは、温度眼振検査では異常を認めなかった(図 2)。組織学的な検索では、AMPA 注入による外側半規管膨大部の有毛細胞のダメージはビタミン E 併用では、回復傾向を示すものもあれば、依然障害が持続しているものもあり、ばらつきが多かった。なお、ビタミン E のみの局所投与では、組織学的変化を来さなかった。

【考察】

AMPA による急性前庭障害は、我々が過去に報告しているように、ハイドロキシラジカルがその一因となっている(5)。このたびの研究では、本障害モデルに対するビタミン E の効果は個体間のばらつきが多く、統計学的には有効とは言えなかった。ビタミン E の効果自体以外に、正円窓膜の通過性にも問題がある可能性を考えた。もしも正円窓膜を通過するのに時間がかかる、あるいは通過しにくいのであれば、障害急性期に局所投与薬として用いるには適さない可能性を考えた。

【結論】

ビタミン E は、障害急性期に局所に用いるより、障害予防薬としてサプリメントなどで摂取しておく方が有効な薬剤ではないかと考えた。

【参考文献】

- 1) Anna Rita Fetoni, Bruno Sergi, Emanuele Scarano, Gaetano Paludetti, Aldo Ferraresi, Diana

Troiani. Protective effects of α - tocopherol against gentamicin-induced oto-vestibulo toxicity: an experimental study. *Acta Otolaryngol*, 2003; 123: 192~197.

- 2) Fenxia Hou, Sheng Wang, Suoqiang Zhai, Yinyan Hu, Weiyang Yang, Lihua He. Effects of α - tocopherol on noise-induced hearing loss in guinea pigs. *Hearing Res*, 2003; 179: 1~8.
- 3) Anna Rita Fetoni, Bruno Sergi, Aldo Ferraresi, Gaetano Paludetti, Diana Troiani. Protective effects of α - tocopherol and tiopronin against cisplatin-induced ototoxicity. *Acta Otolaryngol*, 2004; 124: 421~426.
- 4) Hiroaki Shimogori, Hiroshi Yamashita. Peripheral vestibular disorder induced by (\pm)- α -amino-3-hydroxy-5-methyl-isoxazole -4-propionic acid(AMPA). *Neurosci Lett*, 2004; 371: 69~72.
- 5) 下郡博明, 竹本 剛, 田中邦剛, 竹野研二, 御厨剛史, 山下裕司. AMPA 末梢前庭障害におけるハイドロキシラジカル産生. *Otology Jpn*, 2004; 14(4): 382.

図の説明

図1 障害後の自発眼振数の経時的変化を示す.

図2 障害後1週間における温度眼振検査の眼振持続時間の左右比を示す.

* $p < 0.05$

Time ratio ; 障害側の眼振持続時間 / 健側の眼振持続時間

图 1

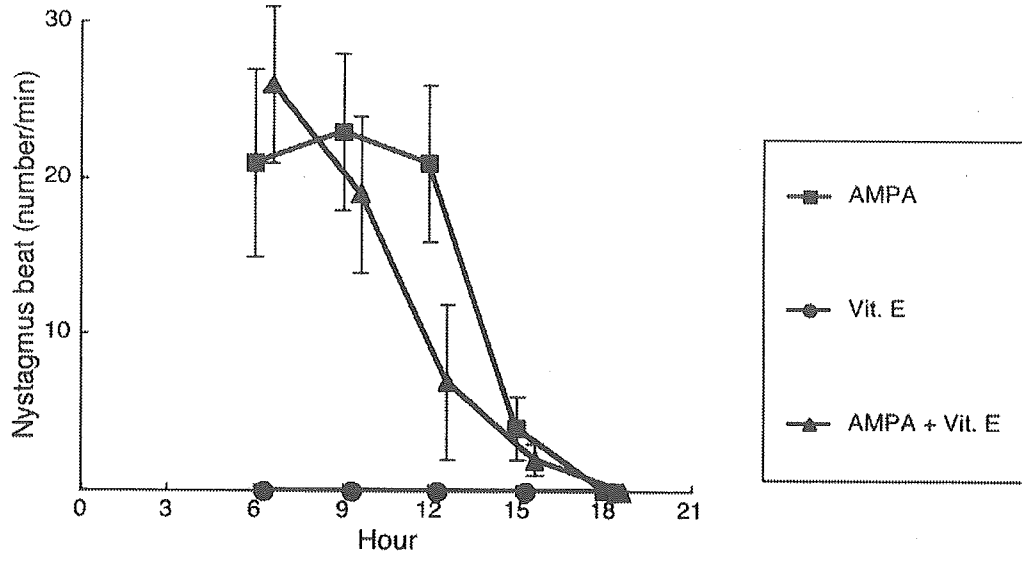
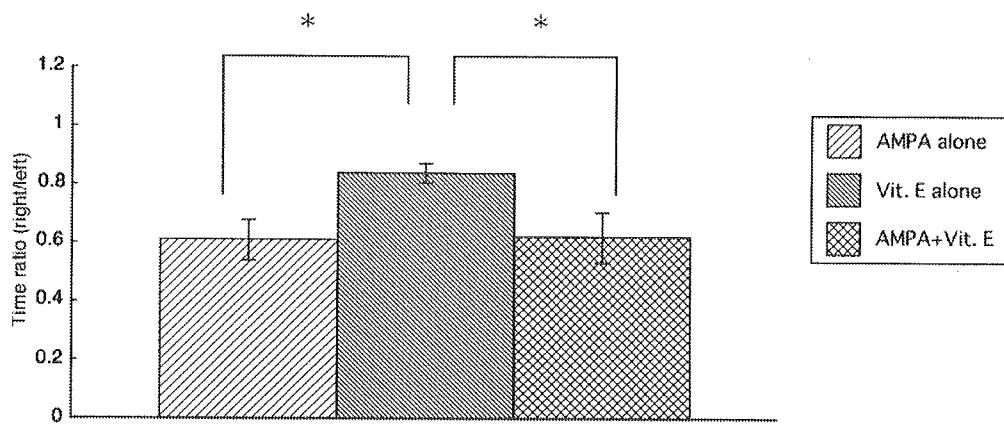


图 2



3 1. 遅発性内リンパ水腫の特徴

— これまでの報告例による研究班調査の基礎資料 —

渡辺行雄, 將積日出夫, 水越鉄理

(富山大学耳鼻咽喉科)

【はじめに】

遅発性内リンパ水腫(DEH)は、メニエール病に対する疾患比率が少数であり、発症年齢、性別分布、高度難聴と遅発性内リンパ水腫の発症間隔などの疫学、臨床的特徴が必ずしも明確ではない。今回の班研究で遅発性内リンパ水腫の病態解明が主要課題の一つに挙げられている。班員を対象とした調査活動が必要と考えられるが、その基礎資料としてこれまでのいくつかの報告事例^{1,2)}を検討し、今後の指針も含めて報告する。

【対象と方法】

1979年から88年の間に当科を受診した同側型DEH10例(以下同側型:男3,女7)、対側型DEH10例(以下対側型:男5,女5)を対象にDEHの臨床的特徴を検討した。なお、DEHの診断は日本めまい平衡医学会診断基準案を参考に、高度難聴耳の聴力は会話音域平均90dB以上の感音難聴、対側型の診断に当たってはいずれかの3周波数で10dB以上の聴力変動をきたした症例とし、単なる経年変化または病状悪化による変化と考えられた症例は除外した。また、内耳梅毒、中枢神経疾患などの原因既知の疾患である可能性のある症例は除外した。

さらに、1979年から95年の間に当科を受診した、高度難聴とメニエール病症例の比率を検討した。

【結果】

1. 高度難聴の原因、発症年齢、DEH発症年齢、DEH発現までの期間など

高度難聴の原因は同側型ではMumps1,麻疹1,外傷1,原因不明7,対側型では突発性難聴4,耳手術1,中耳炎1,不明4例であった。高度難聴の発症年齢は同側型,対側型ともに幼児期と成人後に二分され,成人の発症では同側型は比較的低い(20-40歳)例が多数で,対側型では高齢(40歳以上)が多数であった。

DEH発症年齢は同側型では40歳以上と30歳以下に2分される傾向があり,対側型では全例40歳以上であった。高度難聴発症からDEH発症までの期間は,同側型では短期-長期に均等分布しているのに対し対側型では短期(<10年)と長期(>40年)に2分された。この期間は高度難聴発症年齢との関連がなかった。

2. 同側型の蝸牛症状と対側型のめまいの随伴

同側型10例中7例にめまい発作時に蝸牛症状(耳鳴・耳閉塞感)が随伴していた。また,対側型10例中7例で聴力変動時にめまいが随伴していた。対側型の良聴耳聴力(最良時)は30dB以下と50dB以上に二分された。

3. DEHの検査所見害

同側型では温度刺激検査の難聴耳一側CPが10例中7例,両側低下1例,対側型では10例中難聴耳側CPが3/10 両側低下が3例であった。また,内リンパ水腫推定検査では同側型でフロセミド検査施行5例中3例が陽性,対側型ではグリセロール検査,蝸電図検査,フロセミド検査のいずれか1種類以

上を施行した9例中6例に1種類以上の検査の陽性を認めた。これらの陽性率はメニエール病よりも若干低率ではあるが、ほぼ類似した陽性率であった。

4. DEHの発現率と高度難聴との関係

1979年から95年までの間に当科を受診したDEH症例(同側型17, 対側型18)とDEHの診断基準を満たす一側聾/一側高度難聴症例数(238例)の比率を検討した。同側型では17/238(6.7%), 対側型では18/238(7.6%)であった。一方, 別な調査期間(1979-1988)のメニエール病確実例と総外来受診患者の比率をみると148/26777(0.55%)であり, 最近のメニエール病有病率40/10万人(0.04%)などと比較しても, 一側聾は対側型DEHを起こし易い疾患である可能性が高いことを示した²⁾。

[考察 -DEHに関する研究班調査(案)-]

上記のようなDEHの臨床的特徴については, いくつかの個別報告^{1, 3)}があるが多数施設による調査事例がない。今回, 班研究活動の一環として, 1)DEH臨床的特徴の個別報告に対する多施設調査による普遍性の検定, 2)DEHに対する治療の現状と効果の検討(とくに対側型について), 3)対側型DEHが, 一側聾に偶然発症したメ病かについての検討, などの諸点を目的として, 次のような調査項目を設定して本研究班の調査活動を行うことを提案したい。

○調査項目

1. DEH(同側型, 対側型)の発症年齢・性, 一側高度難聴の原因と発症年齢, 難聴からDEH発症の期間
2. DEHのメニエール病に対する疾患比率
3. 同側型DEHの蝸牛症状, 対側型DEHのめまい随伴, 対側型良聴耳聴力, 前庭障害所見
4. 治療と効果, 病悩期間
5. 対側型DEHの一側聾/高度難聴に対する発現率, 一側聾の対側難聴の発生状況

[結語]

本研究班による調査活動の基礎資料としてこれまでの報告事例をもとに, 遅発性内リンパ水腫の臨床的特徴を総括した。DEHは発現頻度の少ない疾患であり, 多数施設による普遍的な特徴の把握が望まれる。

[参考文献]

- 1) 渡辺行雄, 麻生 伸, 水越鉄理: 遅発性内リンパ水腫の検討. *Equilibrium Res.*1989; Suppl.5; 152-157.
- 2) 麻生伸, 藤坂実千郎, 木村寛, 他: 一側高度難聴患者の対側耳聴力変化について. *Audiol Jpn*; 1997; 319-329.
- 3) 武田憲昭, 肥塚 泉, 西池季隆, 他: 遅発性内リンパ水腫の臨床的検討. *日耳鼻*; 1998; 101; 1385-1385.

3 2. 前庭誘発筋電位 (VEMP) に対する重力加速度の影響

坪田雅仁, 將積日出夫, 渡辺行雄
(富山大学耳鼻咽喉科)

【はじめに】

前庭誘発筋電位(Vestibular Evoked Myogenic Potentials: VEMP)は, 強大音刺激により同側の胸鎖乳突筋に記録される短潜時2相性波形(1), (2)であり, 新しい耳石(球形囊)機能検査として臨床応用されている. VEMPの受容器である球形囊は, 音刺激だけでなく重力や直線加速度の受容器でもあり, その適刺激は人間の吻尾側方向への直線加速度である. 本研究では, 放物線飛行を用い, 人間の吻尾側方向への大きな加速度変化がVEMPにどのような影響を及ぼすかを検討した.

【対象と方法】

対象は, めまい, 難聴, 耳疾患の既往のない健常成人7例(男6, 女1)とした. 航空機実験に先立ち, 被験者全員に口頭および文書で同意をとった. なお, 本研究は富山大学倫理委員会ならびに宇宙フォーラム倫理委員会にて承認された.

航空機実験には, ダイヤモンドエアーサービス社製のMU-300を使用した. この体位では, 放物線飛行による重力加速度変化が生体の上下軸方向に加わり, 球形囊に対する適刺激となる. 1回の放物線飛行では, 過重力状態(2G), 微小重力状態(μ G), 過重力(約1.5G)と続き, それぞれの持続時間は約20秒間であった.

音刺激には, ヘッドフォンにて片側耳にクリック音(105dBnHL)を負荷した. 被験者の頸部(胸鎖乳突筋)に表面電極を接着させ, 検査時には胸鎖乳突筋の筋緊張を高めるよう指示した. 帯域フィルタは5Hzから1.5KHzとした. 音刺激の刺激頻度は5Hz. 1回の放物線飛行で, 初めの過重力(2G)開始直前から音刺激を開始し, 2回目の過重力(1.5G)終了直後に音刺激を終了した.

VEMPの振幅は, 検査中の筋収縮の程度と正の相関関係がみられるため, 刺激前20msecの筋電図整流波形下面積で筋電図原波形を刺激毎に除したものを加算平均してVEMP波形を解析した. 過重力状態(2G), 微小重力状態(μ G), 水平飛行時の定常状態(1G)で記録されたVEMPの振幅(p13-n23振幅), 潜時(p13潜時)を比較検討した.

【結果】

微小重力状態のVEMP振幅は, 過重力状態に比べ大きかった(図1). また, 43フライト中36フライトで振幅は微小重力状態>過重力状態であった. 一方, VEMPの潜時には3種類の状態で差はみられなかった.

【考察・結論】

本研究では, 吻尾側方向の大きな加速度変化がVEMPに及ぼす影響を検討した. その結果, 微小重力状態では定常状態, 過重力状態に比べてVEMP振幅の増大が明らかとなったが, 潜時には変化がみられないことが分かった.

VEMPの振幅は, 検査中の胸鎖乳突筋の緊張の程度に正の相関関係(1)-(3)がある. そのため, VEMP振幅を評価するためには筋緊張の程度の補正をする必要がある. 本研究では, 筋緊張の程度を電気生理学的に評価するために通常用いられる筋電図整流波形の波形下面積を用い, 1刺激毎に刺激前20msの