

### 3 1. 前庭代償におけるカルシウム関連分子の役割

増村千佐子, 堀井 新, 三谷健二, 北原 紘, 宇野敦彦, 久保 武  
(大阪大学大学院耳鼻咽喉科)

#### [はじめに]

一側内耳破壊後に生じる眼運動や体平衡の異常は時間経過により自然回復することが知られている。この現象は前庭代償と呼ばれており、中枢神経系の可塑性のモデルとして広く研究されている。前庭代償の発現には一旦低下した障害側前庭神経核ニューロンの電気活動の回復が重要であることが知られているが、その背景となる分子生物学的メカニズムには未だ不明な点が多い。本研究では microarray 法, real-time PCR 法, 行動薬理学的手法を用いて、前庭代償の分子メカニズム、特にカルシウム関連遺伝子の関与について検討した。

#### [対象と方法]

ラットの一側内耳破壊 6 時間後に前庭神経核組織を左右別々に摘出し、microarray 法を用いて左右前庭神経核で発現に差のある遺伝子の網羅的検索を行った。その結果、破壊側の前庭神経核で発現が増加しているいくつかの遺伝子が同定できた。以前から  $\text{Ca}^{2+}$ 拮抗薬が前庭代償を促進させるとの報告もあり、本研究では microarray でピックアップされた分子のうちカルシウム情報伝達に関与する L 型  $\text{Ca}^{2+}$ チャネル  $\alpha 2$  サブユニット,  $\text{Ca}^{2+}$ ポンプ (PMCA2), カルシニューリンに注目した。次いでこれらの遺伝子発現の変化を real-time PCR 法を用いて追試し、さらに遺伝子発現の時間経過による変化 (内耳破壊後 6 時間, 24 時間, 50 時間, 2 週間) を検討した。

次に、これらの変化が実際に内耳破壊に特異的に関連して起こった現象であることを確認するために、Bechterew 現象 (前庭代償完了後に反対側の内耳破壊を行ったときに誘発される眼振や体平衡の障害が初回内耳破壊時とは左右逆転する現象) 出現時の遺伝子発現について検討した。

最後にこれらの分子の発現変化が実際に前庭代償の神経メカニズムに関与しているのかどうか、カルシニューリン拮抗薬 (FK506) を用いた行動薬理実験を行った。FK506 を 1mg/kg, 5mg/kg, 10mg/kg, あるいはコントロールとして生食 0.2ml を腹腔内投与し、その 30 分後に内耳破壊を行った。前庭代償の指標として内耳破壊で誘発される健側向き自発眼振数をカウントした。

#### [結果]

カルシウムチャネル  $\alpha 2$  サブユニット, PMCA2, カルシニューリン遺伝子は内耳破壊 6 時間後には破壊側前庭神経核で発現上昇していたが、24 時間~2 週間後には正常レベルに戻っていることが判明した。

一側内耳破壊 2 週間後の前庭代償完成期に反対側の内耳破壊を行い、左右前庭神経核における上記遺伝子発現を real-time PCR 法を用いて検討したところ、初回とは反対側の前庭神経核でこれらの遺伝子の発現上昇を認めた。このことから、内耳破壊側前庭神経核における  $\text{Ca}^{2+}$ チャネル  $\alpha 2$  サブユニット, PMCA2, カルシニューリンの遺伝子発現増加は内耳破壊に特異的に関連する現象であることが判明した。

内耳破壊により誘発される自発眼振数は FK506 によって容量依存性に減少し、前庭神経核におけるカルシニューリンの発現上昇は前庭代償の促進に関与していることが判明した (図)。

#### [考察と結論]

一側内耳破壊後に破壊側前庭神経核でカルシウム関連遺伝子 ( $\text{Ca}^{2+}$ チャネル  $\alpha 2$  サブユニット,

PMCA2, カルシニユリン) の発現が一過性に上昇することが確認された。また、標的蛋白の脱リン酸化を促進し神経系の可塑性への関与も報告されているカルシニユリンの拮抗薬が前庭代償を遅延させた。以上まとめると、一側内耳破壊後に破壊側前庭神経核で発現上昇した  $Ca^{2+}$ チャネルを通して前庭神経核細胞内の一過性  $Ca^{2+}$ 濃度上昇が起こり、 $Ca^{2+}$ 依存性脱リン酸化酵素であるカルシニユリンの活性化とその発現が上昇する。カルシニユリンにより何らかの標的蛋白のリン酸化レベルが変化し神経系の可塑性 (=前庭代償) が誘発されるものと思われる。PMCA2 の破壊側前庭神経核での発現増加は細胞内  $Ca^{2+}$ 濃度の過剰な上昇による細胞死を抑制する働きがあるものと考えられる。

[参考文献]

- 1) A. Horii, C. Masumura, P.F. Smith, C.L. Darlington, T. Kitahara, A. Uno, K. Mitani, T. Kubo: Microarray analysis of gene expression in the rat vestibular nucleus complex following unilateral vestibular deafferentation. *J. Neurochem.* 91: 975-982, 2004
- 2) C. Masumura, A. Horii, K. Mitani, T. Kitahara, A. Uno, T. Kubo: Unilateral vestibular deafferentation-induced changes in calcium signaling-related molecules in the rat vestibular nuclear complex. *Brain Res.* in press

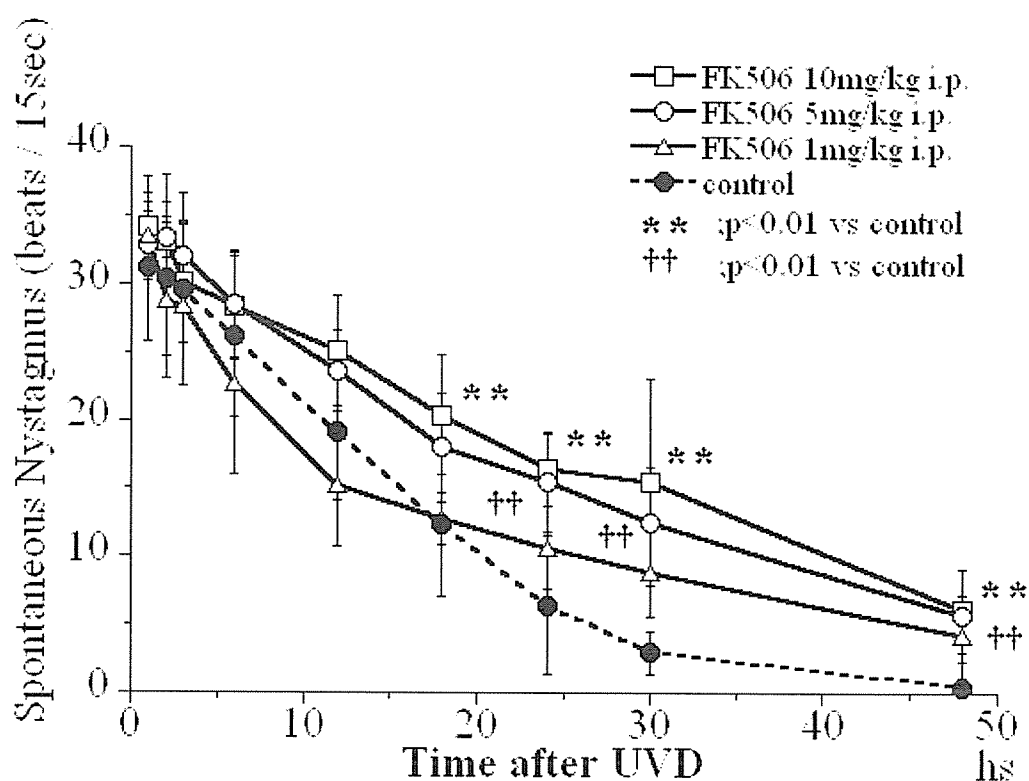


図 カルシニユリン拮抗薬 (FK506) の一側内耳破壊後の自発眼振数に与える影響  
FK506 は容量依存性に一側内耳破壊後の自発眼振数を増加させ、前庭代償を遅延させることが判明した。

## 3 2. 末梢前庭機能回復過程におけるメカニズムの解明

竹野研二, 下郡博明, 橋本 誠, 菅原一真, 山下裕司  
(山口大学大学院医学系研究科 耳鼻咽喉科学分野)

### [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、臨床の場合において末梢性めまいの多くは一過性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いての前庭代償の影響に関しての基礎研究はほとんどなされていないのが現状である。我々は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確立し、同モデルは前庭再入力後に TTX 投与側への眼振方向優位性 (DP) を認める特徴を有し、TTX 投与中ジアゼパム投与により DP が抑制される事を報告した(4)。この現象は TTX 投与中の中枢の変化が強く関与していると考えられる。ただし、今のところ、TTX 投与中になどどのような中枢の変化が起こっているかが不明であることが問題点である。末梢前庭破壊モデルにおける前庭代償に関しては様々な研究がなされている。その中で、我々は CREB, MK-801 に注目した。ラットにおいて末梢前破壊後 1 時間より両側前庭神経核に pCREB の発現を認め、2 時間後には障害側優位、2 4 時間後にはほぼ消失したと報告がある(5)。MK-801 は NMDA レセプター拮抗剤であり、NMDA レセプターは前庭代償に関わる神経可塑性に重要な役割を果たしていると考えられている。前庭代償が完成した後に MK-801 投与を行うと、前庭破壊直後と同様の平衡失調が出現する事が知られている(6,7)。今回我々は、同モデルの中枢の変化を pCREB を指標とし組織学的検討、また MK-801 投与による生理学的検討を経時的に検討を行った。

### [対象と方法]

#### 1 : TTX 直接内耳投与

プライエル反射正常、鼓膜正常の Hartley 系白色モルモットを使用した。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(8-10)。キシラジン(16mg/kg)・ケタミン(16mg/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(0.03mM)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 日目にカテーテルをクランプし、TTX の投与を中止した。

#### 2 : 免疫染色

TTX 投与後 1, 2, 6 時間, 3 日, TTX 投与中止 1, 2, 6 時間, 1, 3, 7 日後にネンブタール深麻酔下に 4%パラホルムアルデヒド経心還流固定を行い、脳幹組織を摘出した。1 日後固定を行い、0.01M PBS にて洗浄を行い、パラフィン包埋を行い、10 $\mu$ m の切片を作成した。

免疫染色はヒストファインキット(ニチレイ)を用いて行った。1 次抗体には pCREB を用いた。DAB にて発色処理を行い、光学顕微鏡にて観察を行った。

### 3 : MK-801 投与後自発眼振計測

TTX 投与中止後 1, 3, 7, 14 日に MK-801(0.5mg/kg)腹腔内投与を行い, 30 分後に自発眼振の観察を行った。1 分間, 2 回の計測を行い, 平均値にて評価を行った。

#### [結果]

##### 1 : 免疫染色

TTX 投与 1 時間後では両側にわずかな pCREB 陽性細胞を認めた。TTX 投与 2 時間後では両側とも著名な陽性細胞の出現を認めた。TTX 投与 6 時間後では陽性細胞は両側とも TTX 投与 2 時間後に比べ著名に減少した。TTX 投与 3 日間後では陽性細胞はほとんど認められなかった。

TTX 投与中止 1 時間後では両側ともに pCREB 陽性細胞を認め, 健側優位の所見であった。TTX 投与中止 2 時間後では両側とも著名な陽性細胞の出現を認め, この時点でもやや健側優位の所見であった。TTX 投与中止 6 時間後においても両側とも著名な陽性細胞の出現を認めたが, TTX 投与中止 2 時間後と異なり有意な左右差は認められなかった。TTX 投与中止 1 日後では TTX 投与中止 6 時間後と同様であった。TTX 投与中止 3 日後では陽性細胞は両側とも著名に減少した。TTX 投与中止 7 日後では両側ともほとんど陽性細胞が認められなかった。

##### 2 : MK-801 投与後自発眼振計測

TTX 投与中止 1 日後より MK-801 投与後に自発眼振を認め, 3 日後, 7 日後と増加を認め, 7 日後は 1 日後と比べ有意に眼振数の増加を認めた。1 4 日後には眼振の開発を認められなかった。すべて右向き (TTX 投与側) 自発眼振であった。

#### [考察]

当モデルにおける前庭神経核の pCREB の発現は TTX 投与早期, また TTX 投与中止後に強く認められ, 投与中止後 1 時間においては健側優位の pCREB の発現を認めた。CREB は核への信号伝達を行う転写因子, immediate early gene の一つであり, リン酸化を受けると(pCREB)活性化し, CRE 領域に結合し, mRNA の生成を活性化することが知られている。また, 長期的な神経可塑性に関与しているとの報告がある。Kim らはラットにおいて, 片側末梢前庭破壊後 1 時間後より両側前庭神経核に pCREB の発現を認め, 2 時間後には障害側優位となり, 2 4 時間後には消失したと報告を行っている(5)。この結果は pCREB は中枢前庭が前庭入力の急激な変化に対して早期に出現し, 前庭代償等, 神経可塑性などの神経活動性の一つの指標として考える事を示唆すると考えられる。今回の我々の結果から, TTX 投与後早期は前庭代償と類似した中枢の可塑性が存在し, また TTX 投与中止後においては末梢前庭機能の回復段階に応じた中枢の可塑性が働いている事が示唆される。

当モデルにおいて TTX 投与中止後に MK-801 投与を行うと, TTX 投与側への自発眼振を認め, 投与中止 7 日後をピークとする自発眼振の解発を認めた。MK-801 は NMDA 受容体のアンタゴニストであり, NMDA レセプターは海馬における長期増強, 小脳プルキンエ細胞における長期抑圧など, 神経可塑性に関与することが知られている。前庭神経核間の交連抑制, 小脳片葉による前庭神経核の抑制に NMDA レセプターが関与しており, 一側末梢前庭破壊後, MK-801 投与を行うと, 障害直後と同様の自発眼振 (健側向き) の出現を認めるとの報告がある(6,7)。つまり, 末梢前庭入力の変化に応じて, 中枢の NMDA レセプターを介した神経可塑性が働き, また MK-801 投与により, それらの可塑性の存在を確認しうると考えられる。今回の我々の結果から, TTX 投与中止後においては, TTX 投与側の前庭神経核の活動性が優位となる神経可塑性が存在することが示唆される。

以上より、末梢前庭機能の回復は中枢前庭へ影響を与える可能性、また前庭再入力側への眼振方向優位性をもたらす神経可塑性が存在する可能性が示唆された。今後、この神経可塑性に関わる因子をより詳細に検討し、末梢前庭機能回復過程におけるよりよい前庭機能再獲得の機序を解明していく予定である。

#### [結論]

1. 前庭再入力モデルにおける中枢前庭の pCREB の発現は TTX 投与早期、また TTX 投与中止後に強く認められ、投与中止後 1 時間においては健側優位の pCREB の発現を認めた。
2. TTX 投与中止後に MK-801 を投与すると、TTX 投与側への自発眼振を認め、投与中止 7 日後をピークとする自発眼振の解発を認めた。投与中止 1 4 日後では自発眼振の解発を認めなかった。
3. 末梢前庭機能の回復は中枢前庭へ影響を与える可能性、また前庭再入力側への眼振方向優位性をもたらす神経可塑性が存在する可能性が示唆された。

#### [参考文献]

- 1) Curthoys I.S., Halmagyi G.M.: Vestibular compensation. *Adv Otorhinolaryngology* 55, 82-110. 1999.
- 2) Dieringer N.: "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, 1995.
- 3) Brandt T.: *Vertigo: Its Multisensory Syndromes.* 2<sup>nd</sup> ed., Springer-Verlag London Limited. 1999.
- 4) Takeno K., Shimogori H., Takemoto T., Tanaka K., Mikuriya T., Orita H., Yamashita H.: The systemic application of diazepam facilitates the reacquisition of a well-balanced vestibular function in a unilateral vestibular re-input model with intracochlear tetrodotoxin infusion using an osmotic pump. *Brain Res.* 1096(1), 113-9, 2006.
- 5) Kim M.S., Kim J.H., Lee M.Y., Chun S.W., Lee S.H., Park B.R.: Identification of phosphorylated form of cAMP/calcium response element binding protein expression in the brain stem nuclei at early stage of vestibular compensation in rats. *Neurosci Lett.* 290(3), 173-6, 2000.
- 6) Kitahara T., Takeda N., Saika T., Kubo T., Kiyama H.: Effects of MK801 on Fos expression in the rat brainstem after unilateral labyrinthectomy. *Brain Res.*, 700, 182-190, 1995.
- 7) Hirate K., Kitayama A., Furuya N.: Roles of glutamate receptor subtypes in the development of vestibular compensation after unilateral labyrinthectomy in the guinea pig. *Neurosci Lett.* 296(2-3), 158-62, 2000.
- 8) Shimogori H., Yamashita H.: Effectiveness and utility of chemical labyrinthectomy with streptomycin using osmotic pump. *ORL Journal of Otorhinolaryngology Relate Spec.* 62(2), 60-62, 2000.
- 9) Shimogori H., Yamashita H.: Efficacy of intracochlear administration of betamethasone on peripheral vestibular disorder in the guinea pig. *Neuroscience Letters* 294, 21-24, 2000.
- 10) Shimogori H., Yamashita H.: 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, 2001.

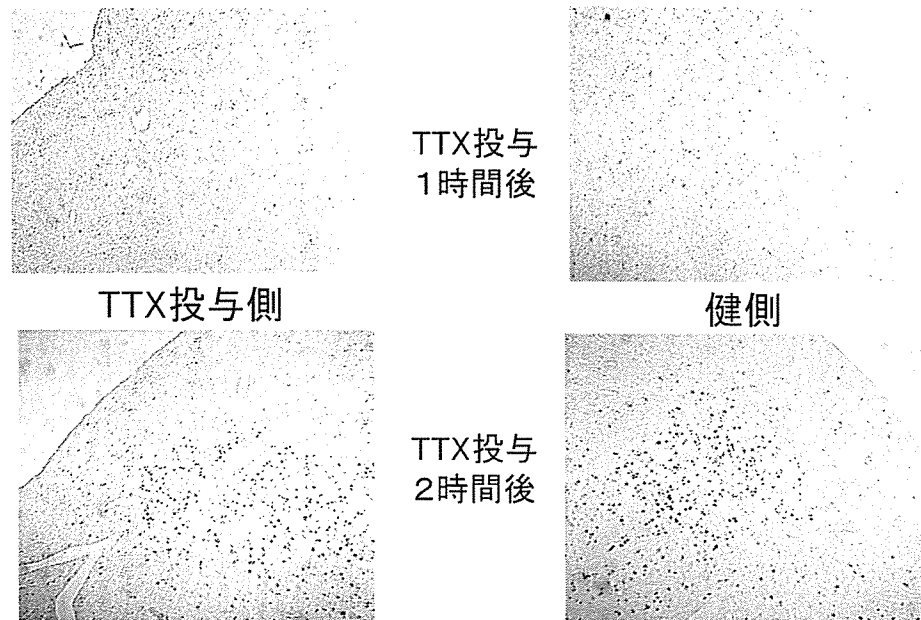


図 1 : TTX 投与 1 , 2 時間後の前庭神経核レベルの免疫染色組織所見.

TTX 投与 1 時間後では両側ともわずかに pCREB 陽性細胞を認める.

TTX 投与 2 時間後では両側とも著大な陽性細胞の発現を認める.

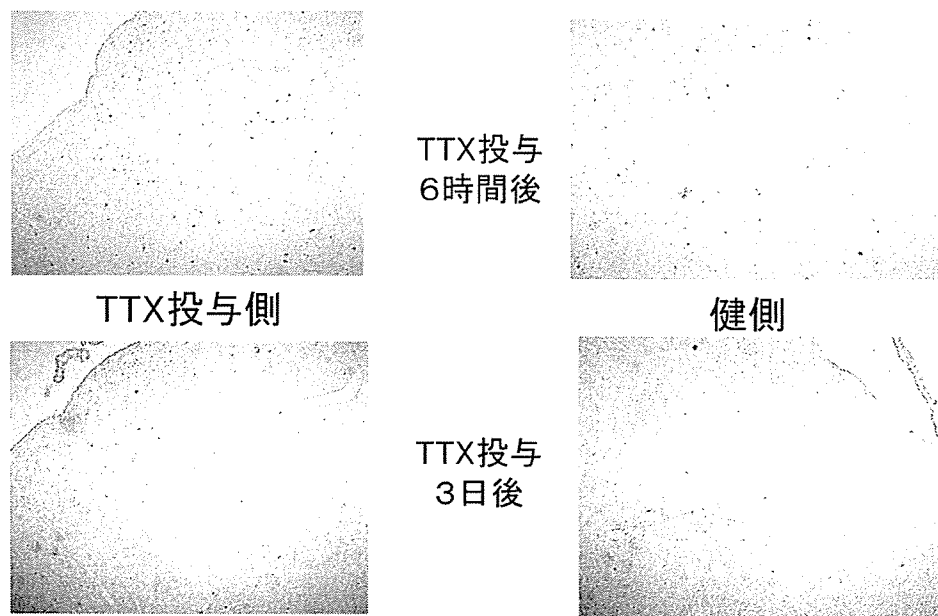


図 2 : TTX 投与 6 時間後, 3 日後の前庭神経核レベルの免疫染色組織所見.

TTX 投与 6 時間後では両側ともわずかに陽性細胞を認める.

TTX 投与 3 日間後になると陽性細胞はほとんど認められない.

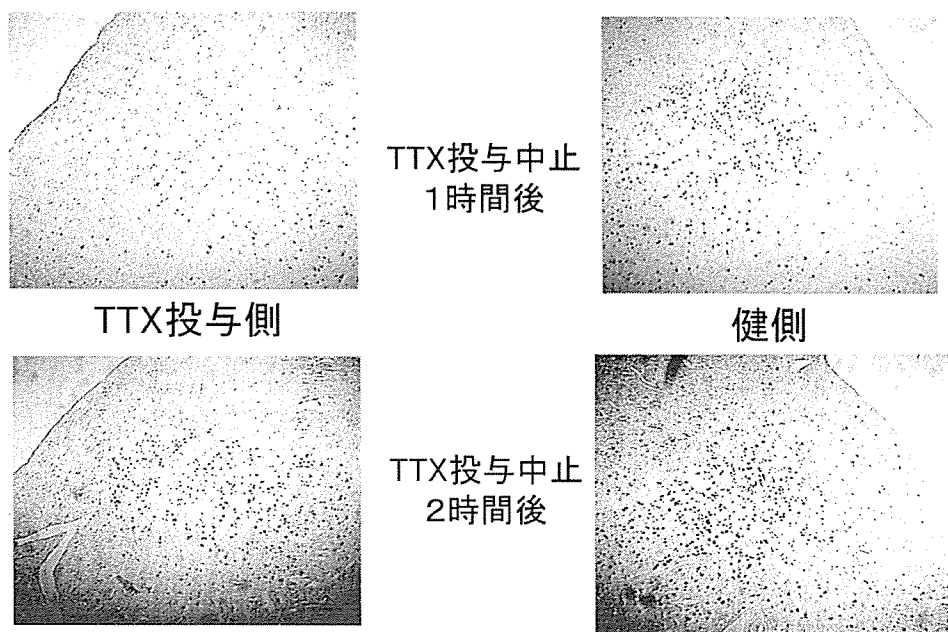


図 3 : TTX 投与中止 1, 2 時間後の前庭神経核レベルの免疫染色組織所見.

TTX 投与中止 1 時間後では健側優位の pCREB 陽性細胞を発現を認める.

TTX 投与中止 2 時間後ではやや健側優位の著名な陽性細胞の発現を認める.

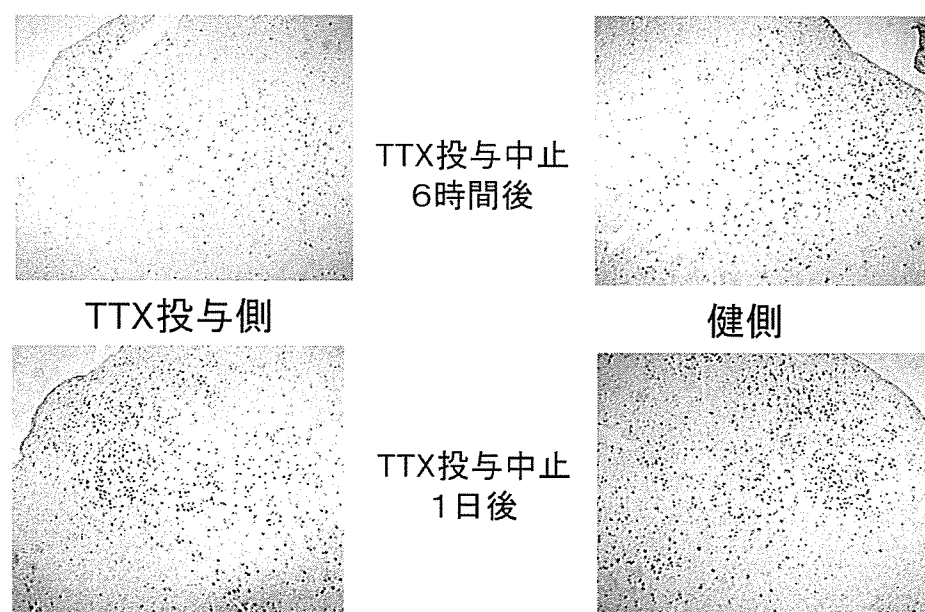


図 4 : TTX 投与中止 6 時間後, 1 日後の前庭神経核レベルの免疫染色組織所見.

TTX 投与中止 6 時間後では左右同等の著名な陽性細胞の発現を認める.

TTX 投与中止 1 日後においても TTX 投与中止 6 時間後と同様の所見を認める.



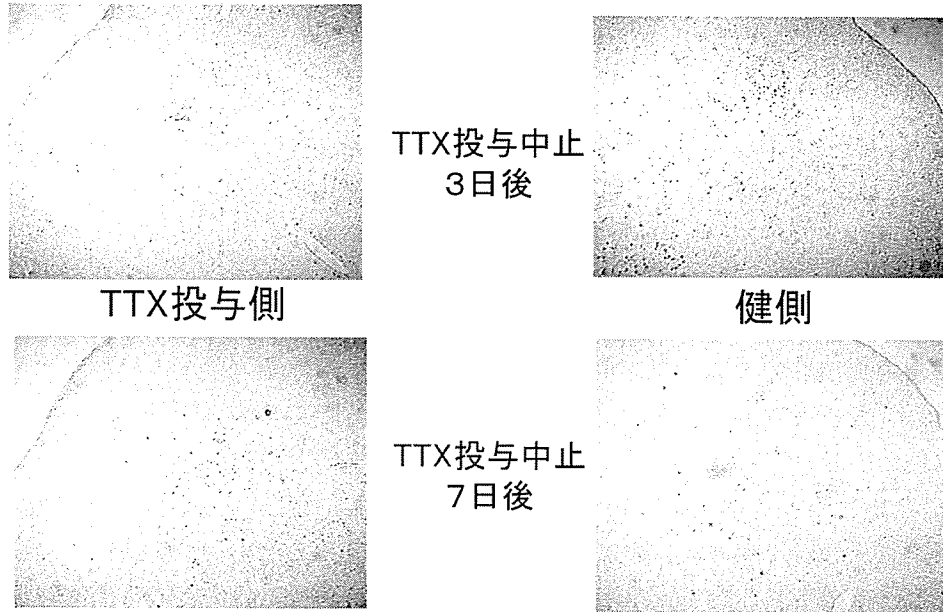


図5：TTX投与中止3，7日後の前庭神経核レベルの免疫染色組織所見。  
 TTX投与中止3日後では両側ともわずかな陽性細胞を発現を認める。TTX投与中止7日後では両側ともほとんど陽性細胞は認めない。

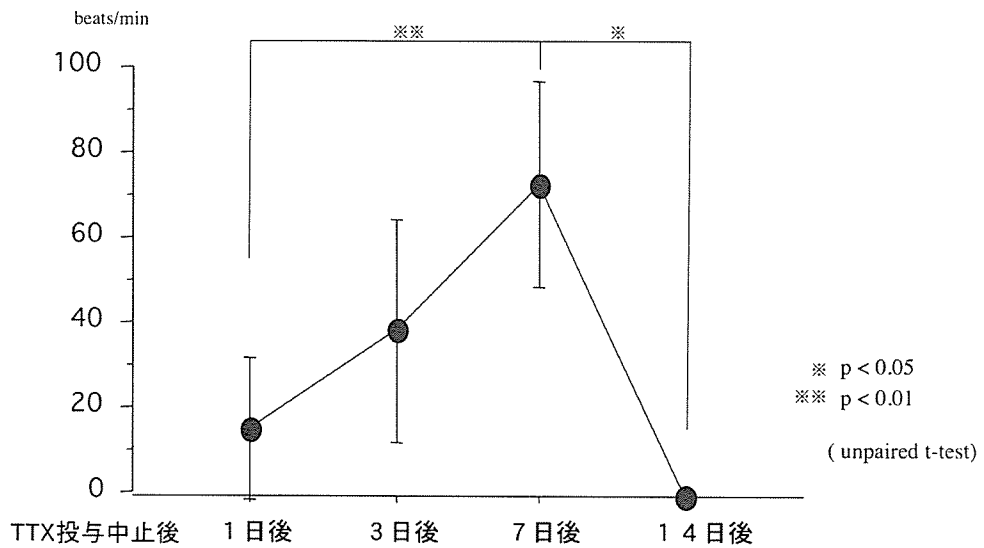


図6：MK-801投与30分後の自発眼振数の経時的变化  
 眼振数を縦軸，時系列を横軸に示す。  
 TTX投与中止1日後よりMK-801投与後に自発眼振を認め，7日後に最大となり，1日後と有意差を認めた。14日後には自発眼振を認めなかった。すべて右向き（TTX投与側）自発眼振であった。



### 3 3. 難治性内リンパ水腫疾患に対する中耳加圧治療の有効性

#### －内リンパ水腫疾患治療戦略との関連において－

渡辺行雄，将積日出夫，本島ひとみ，浅井正嗣

（富山大学大学院耳鼻咽喉科頭頸部外科学講座）

五十嵐良和（上越総合病院）

#### 〔目的〕

当科ではこれまで難治性のメニエール病および遅発性内リンパ水腫（以下内リンパ水腫疾患）に中耳加圧治療を導入し，その有効性などを報告してきた<sup>1)</sup>．ところでこの治療では，加圧装置による治療前処置として鼓膜換気チューブを挿入するが，この処置後にめまい発生頻度が減少する症例があることが判っている<sup>2)</sup>．

今回は，鼓膜換気チューブ挿入後のめまい発作経過を検討するとともに，中耳加圧治療を選択するに至った症例の重症度を検討し，内リンパ水腫疾患の総合的な治療戦略の中での本治療の位置付けについて若干の考察を加えて報告する．

#### 〔方法〕

当科でこれまで中耳加圧治療を考慮して鼓膜換気チューブ挿入を行った 21 例について，チューブ挿入後のめまい抑制効果，症例の重症性，加圧治療の有効性を検討した．この治療法では鼓膜チューブを挿入後，1ヶ月の経過観察後に加圧治療を開始する．前述のチューブ挿入による効果の可能性を検定するためである．なお，加圧装置の詳細は以前報告してあるので<sup>1)</sup>ここでは省略する．

#### 〔結果〕

21 例中，チューブ挿入による発作抑制効果がなく加圧装置を使用した症例は 11 例であった．チューブ挿入後観察期間である 1 ヶ月以上発作が抑制された症例は 10 例でその内訳を表 1 に示した．10 例中 4 例はチューブ挿入状態で 1 年以上発作がなく経過観察中である．発作再発例は 6 例で，多数例が数ヶ月以内で発作が頻発化していた．そのうち 4 例は加圧装置を使用，2 例は使用を考慮中である．これらを合計した加圧装置使用は 15 例であった．

今回，中耳加圧装置を使用した症例の治療前後の重症度と治療効果を表 2 に示した．症例毎の状況は多様であるが，いずれも発作回数が多数で，入院回数も多く，高い重症度を示していた．一方，治療効果をみると，治療開始前後のめまい係数は副作用（頭痛）による治療中止症例以外は，高い有効性を示した．

#### 〔考察と結論〕

難治性内リンパ水腫疾患の重症性と中耳加圧治療による治療効果を検討した．治療を行った症例は，利尿剤を中心とした各種薬剤，発作時のステロイドを中心とした入院加療による治療効果が不十分でめまい発作の抑制に難渋していた症例であることを考慮すると，鼓膜チューブ挿入を含めた本治療の有効性が確認された結果であった．

表 3 は当科におけるメニエール病治療の方針を示したものである．保存的治療によりめまい発作の概ね 70～80% が抑制可能である．中耳加圧治療は侵襲性が少ない治療であり，その前処置であるチュー

ブ挿入で発作が抑制される症例がある点を考慮すると、保存的治療に抵抗する難治症例では、まず鼓膜チューブを挿入して経過を観察し、治療効果が上がらない場合に加圧装置治療に移行することを難治性内リンパ水腫疾患治療の基本戦略として考えることを提唱したい。

なお、当科では本治療法導入後、表3の内リンパ嚢解放手術以降に示した治療法を選択した症例が皆無であった点を付記したい。

[参考文献]

- 1) 将積日出夫, 渡辺行雄, 丸山元祥, 本島ひとみ, 十二町真樹子, 他: 中耳加圧療法による重症メニエール病の治療経験 日耳鼻 106:880-883, 2003.
- 2) Montandon P, Guillemin P, Hausler R: Prevention of vertigo in Meniere's syndrome by means of transtympanic ventilation tubes. ORL 50:377-381, 1988.

表1 チューブ挿入により1ヶ月以上の発作抑制効果があった例

症例	年齢	診断	経過 A	経過 B	加圧治療効果
A	71	MD		3	改善
B	42	MD		2	改善
C	41	DEH		5	著明改善
D	25	DEH		4	軽度改善
E	32	MD		2	考慮中
F	76	DEH		23	考慮中
G	74	MD	16		チューブ挿入のみ
H	66	MD	16		チューブ挿入のみ
I	72	MD	13		チューブ挿入のみ
J	40	DEH	28		チューブ挿入のみ

経過 A : チューブ挿入後の期間(月)  
経過 B : チューブ挿入後めまい発作頻発化までの期間(月)

表2 加圧治療装置使用前のめまい状況と治療効果

罹病期間：発症後からの期間、最多発作回数：加圧装置使用前数ヶ月間の発作回数

症例	罹病期間	最多発作回数	入院回数	めまい係数(めまい計数)
1	10年	2/週	4回	20 (有効)
2	8年	毎日(大中小)	2回	27.5(有効)
3	7年	1/1～3月	2回	0 (著効)
4	5年	1/月	1回	0 (著効)
5	4年	1/月	3回	28.6(有効)
6	3年	1/月	なし	6.7(有効)
7	2年	1/週	なし	17.9(有効)
8	2年	1/3月	なし	0 (著効)
9	1.8年	1/2週	なし	中止(頭痛)
10	1年	毎日(浮動性)	なし	100(無効)
11	8月	2/週	3回	7.8(有効)
12	8月	1/2週	2回	10.7(有効)
13	6月	1/2～3日	3回	6.9(有効)
14	3月	毎日(大中小)	2回	0 (著効)
15	1月	2/月	3回	中止(頭痛)

表3 メニエール病の発作抑制対策

○保存的治療(70～80%で制御可)

生活指導→ストレス軽減 心理的アプローチ

抗不安・向精神薬 漢方薬

利尿剤(浸透圧：ISO、ループ)

○発作抑制が困難な例(難治症例)

1.チューブ挿入 → 2.中耳加圧治療

(加圧治療導入後(2000年)下記の適応なし)

○内リンパ嚢解放手術

○選択的前庭機能破壊

内耳中毒物質中耳注入(GM, SM)

前庭神経切断手術

### 3 4. 前庭機能異常に伴う難治性体平衡障害に対する リハビリテーションと生活指導

安村佐都紀, 渡辺行雄, 浅井正嗣, 將積日出夫  
(富山大学大学院耳鼻咽喉科頭頸部外科学講座)

#### [はじめに]

高度の前庭機能異常により, ふらつき感や体平衡障害が長期間持続する場合がある. さらに, これらに心理的不安要素が加味されて難治化することを経験する. ときには, 日常動作が制限され臥床気味となり社会生活に支障をきたすことがある. このような難治例に, 症例毎に異なったメニューによる運動治療を中心としたリハビリテーションと生活指導を行い有効であった経験を報告した.

#### [対象と方法]

当科めまい外来において, 前庭機能障害に起因したふらつき感や体平衡障害を長期間にわたって訴える症例を対象とした. 個々の症例に対し, その症状に応じて運動療法を中心としたリハビリテーションと生活指導を行った.

#### [結果]

症例 1 : 73 歳男 診断:左前庭機能障害

'03 年 8 月回転性めまいが発症, 強いめまいは約 1 週間で軽減したが, その後, 歩行時の左偏倚が著しく, 長期間持続するため日常生活での支障となった. 平衡機能検査では, 右向き自発・頭位眼振, 温度刺激検査での左半規管麻痺 (CP) を認めた. 体平衡検査においては, 著明な左偏倚が観察された. これらから, 偏倚軽減対策として左右, 両側の手に加重負荷を加えることを試みた. 偏倚現象の客観的評価のために, 足踏み運動時の体動の 3 次元動作解析を行った<sup>1,2)</sup>. 加重負荷にはバックを利用し, 持たない場合 (無負荷), 右手に持たせた場合 (右負荷), 左手に持たせた場合 (左負荷), 両手で腹部を抱えるように持たせた場合 (両側負荷) の足踏み運動時の身体偏倚を分析した. 負荷時の方が, 無負荷時よりも足踏み運動時の身体偏倚が少なく, この症例の場合は左負荷時が最も足踏み運動時の偏倚が少ない結果であった.

これらの結果から, 日常において左手に鞆や本などを持つことを指導したところ, 偏倚現象の改善が可能となり患者にとって有用な結果であった.

症例 2 : 33 歳女 診断:左前庭機能障害 (メニエール病に対するストマイ鼓室内注入後)

'86 年より左メニエール病にて発作を反復, '89 年左内リンパ嚢開放術を施行, 一時発作は沈静化した。が再度発作を反復するようになった. '95 年選択的前庭機能破壊のためストマイ鼓室内注入を施行した. 以後, 回転性めまいは消失したが, 立位でのふらつき感が継続, 患者の最大の不満感となった. 平衡機能検査では, 右向き自発眼振, 温度刺激検査の左高度 CP を示した. 症状軽減のために, 直立姿勢時に, 1)肩の力を抜き, 2)背筋を伸ばし, 3)臍部で体のバランスをとる感覚, で姿勢を維持するよう患者を指導した. なお, これは股関節を中心に姿勢を制御する, いわゆる"hip strategy"を意識的 (初期では) に行うことにことに相当する. 日常, このような直立姿勢維持を意識的に行うことから始め, これを習慣化 (無意識制御) することで, 自覚的なふらつき感の軽減を認めた. 又, この指導前後の重心動揺検査では, 外周面積および軌跡長の明らかな改善を認めた.

### 症例 3 : 42 歳女 診断:両側前庭機能障害

‘05 年 10 月突然の回転性めまい, 両側難聴が発現, 近医で加療して難聴は改善するも, 回転性めまいおよびふらつきが持続し, 多病院を受診したが原因不明, 症状改善をみなかった。

‘06 年 5 月当院を初診, 受診時は直立時つかまり立ちが必要, 車いす移動で, この状態が約 6 ヶ月間継続していた。精査加療目的に入院, 平衡機能検査で, 両側前庭機能高度低下が確認された。体平衡検査は不能だった。

症状の原因が判明し, 現在の状況の説明等を行った上, 整形外科にての坐骨神経痛の治療, 神経内科における中枢性障害の除外(検査と結果説明), 精神科における精神的分野の評価を行った。これらと平行して PT によるリハビリを開始し, 徐々に開眼歩行可能となり, 車いすは不要となったが, 閉眼での足踏み検査はまだできない状態である。

器質的病変の十分な評価と説明, 一方で精神的ケアを行ったことの有効性が評価されるが, その前段階で一時的に日常生活からは切り離す入院治療を行ったことも効果的であったと考えられた。

#### [考察]

末梢前庭機能障害による急性期めまい症状は比較的短期間に終息するが, その後のふらつき感など不定症状と体平衡障害が持続し, 日常生活に支障をきたす症例は少なくない。以前, 当科において一側前庭機能障害例に生活の支障度をアンケート調査したところ, 約半数の症例で発症 1 年以上経過後も, なお, 日常動作の種々の状態で支障があると回答していた<sup>3)</sup>。

私たちは, 前庭機能障害による難治性体平衡障害例において, 運動治療を中心としたリハビリテーションと生活指導, 症例によっては関連する診療各科の総合的アプローチを行い, 良好な経過となった症例を経験して, その概略を報告した。

これらの診療は決して定型的なものではなく, 症例の現状を十分把握した上での個別対応を試行錯誤的に継続することが必要であり, 場合によっては適当期間の入院下指導により状況の改善を計ることも有用と思われた<sup>4)6)</sup>。さらに, これらの過程で患者の平衡障害の現状と治療の有効性を客観的に把握する至適な平衡機能評価法の確保も必須であると考えられた。

#### [結語]

前庭機能障害による難治性体平衡障害例の社会的支障度は大きい。個々の状況に応じたきめ細かい治療の方針を模索することが治療選択肢の拡大につながり, 患者の QOL を改善に寄与することを強調したい。

#### [参考文献]

- 1) 浅井正嗣, 小林健二, 渡辺行雄: 三次元動作解析の精度の検討. *Equilibrium Res* 64: 37-41, 2005
- 2) 小林健二, 浅井正嗣, 渡辺行雄: マン姿勢の三次元動作解析. *Equilibrium Res* 64: 88-93, 2005
- 3) 浅井正嗣: 一側末梢前庭障害の日常生活への影響. 「めまい診療のコツと落とし穴」高橋正紘 編, 180-181, 中山書店, 東京, 2005.
- 4) M. Asai, Y. Watanabe, N. Ohasi, H. et al.: The effects of vestibular rehabilitation evaluated by dynamic posturography. In vestibular and neural front. by K. Taguchi, M. Igarashi and S. Mori (eds), pp259-262, Elsevier Science, Amsterdam, 1994.
- 5) 浅井正嗣, 清水勝利, 渡辺行雄 他: 前庭障害例の平衡訓練—動的体平衡機能検査による評価—. *Equilibrium Res* 53: 404-410, 1994.

- 6) 「姿勢調節障害の理学療法」奈良勲・内山 靖 編，医歯薬出版，東京，2004.

## 35. 耳鼻科領域のストレスの考え方

竹田泰三（高知大学医学部医学科耳鼻咽喉科学）

保坂 隆（東海大学医学部基盤診療学系）

### 〔1, ストレスの歴史的展望〕

#### ○セリエの「一般適応症候群」

ストレスの研究というと必ず引用されるのが、カナダの生理学者であるハンス・セリエの「一般適応症候群（General Adaptation Theory）」である。彼は、ストレスを、外力が加わったときの生体の非特異的な反応と定義した。ストレスとはもともとは物理学の用語で、外力が加わったときに物体に歪みが生ずるような場合の、「歪み」のことを示している。たとえば、ゴムボールを握ったときに、ボールがへこむが、このへこんだ状態をストレスと言い、外からの力をストレッサーと言う。

一般適応症候群では、具体的には、生体にストレッサーが加わったときには、そのストレスの種類に関係なく、生体は脳下垂体-副腎皮質系を軸とした一定の非特異的な反応を呈するというもので、次の3段階に分けられている。【図1】

#### 1) 警告反応期

第1段階は、ストレッサーが加わったときの急性の反応のことである。まず、前半は副腎皮質ホルモンが相対的に低下する時期で、具体的には低血圧・低体温・低血糖・胃腸のびらんなどが見られ、「ショック相」と呼ばれている。そして、後半の「反ショック相」になると、脳下垂体-副腎皮質系が刺激されて、体温・血圧・血糖値の上昇が見られる。

この時には副腎皮質が肥大し、胸腺やリンパ組織は萎縮しているが、固有のストレッサー以外の、他のストレッサーに対しても抵抗が強くなっている（この現象は「交差抵抗」と呼ばれる）。

#### 2) 抵抗期

第2段階は、固有のストレッサーに対して最も抵抗力が高まっている時期であるが、その他のストレッサーに対しては、かえって抵抗力が弱まってしまう。この現象は「交差感作」と呼ばれている。

#### 3) 疲弊期（または疲憊期）

ストレッサーが強く長く生体に加わることにより、特異的な抵抗力も消耗してしまっている時期で、低血圧・低体温・低血糖・胃潰瘍などがみられ、副腎も萎縮し最後には死に至ってしまう。

なお、代表的なストレッサーには、温熱・寒冷・痛覚・圧力・光・騒音などの「物理的ストレス」、薬剤・有害化学物質・環境ホルモンなどの「化学的ストレッサー」、細菌・ウイルス・などの「生物学的ストレッサー」、人間関係の葛藤・社会的な責任や重圧・将来への不安・喪失体験・経済的困窮などの「精神的ストレッサー」がある。セリエの一般適応症候群は、精神的ストレッサーについては明らかにされなかった。

#### ○キャノンの闘争・逃走反応

ストレスの多い状況におかれると、人の体は自律神経系の働きによってそれに対処できるような準備状態に自動的になるが、これがアメリカの生理学者であるキャノン,W.B.による「闘争・逃走反応 (fight or flight reaction)」とよばれるものである。これも歴史的には非常に重要で、ストレス研究では必ず押



さえておかなければいけない概念である。生体は緊急時には、心拍数・筋肉への血液流入量・呼吸数・血圧などが増加させて、戦うか逃げるかに適した状況を作り準備状態を呈する。これは太古、人類がまだ狩猟をしていた頃には、生命に危険を及ぼすような外敵から身を守るためには非常に重要な役割をしていた。しかし、現代社会では、どんなにストレスを感じるような状況下でも、急に人を攻撃したり、逃げだしたりするという短絡的な行動は通常は許されない。

闘争も逃走も許されないということは、その心理的ストレス状況の中で、長時間我慢しなければならないことを意味している。その結果、自律神経系、特に交感神経系の緊張した結果の心身症が生ずるのである。

これを回避するためには、まずはストレスの認知の仕方を変えて、嫌な出来事も心理的・身体的に不快なものとして感じないようにすることがまず大切である。次に、交感神経系が緊張した状況を修正するためにストレッチ・ヨガ・イメージ療法・アロマセラピーのようなりラクセッション・テクニックを身につけなければいけない。

## 〔2、ストレス状態の段階〕

ストレス状態においては、脳の中や身体各部ではさまざまなことが起こっている。しかし、これらは通常は目に見えないために、周囲の人間からもわからないし、本人にも認知できないことが、体内で起こっていることになる。そこで、できるかぎり家族や周囲の人間がストレス状況を見つけられるように、ここでは、ストレスをいくつかの段階に分けて、それぞれの段階における、外側から見える行動について説明していく。【図2】

### ①「過剰適応」段階

まず、最も軽症のストレス状態では、すぐに元気がなくなってしまうよりも、むしろ元気な感じで、現実にも普通以上に適応しているかのように見える。そのため、この状態は「過剰適応」と呼ばれている。

この時には、自分自身がストレッサーに曝されていることにまったく気づいていないことが多い。しかし仮に気づいているとしても、現実を認めまいとする「否認」機制が働いていたり、心の奥底に湧いてきている不快感を「抑圧」してしまうために、実際上は「無理な適応」をしていることになる。

この「過剰適応」が問題なのは、実はこれが無理な適応方法であり、いつかは適応のためのエネルギーが枯渇して、ストレスの次の段階に進んでしまうか、身体的な病気（心身症）になったりする可能性が高いからである。

現実には、この「過剰適応」はいろいろなキッカケで生ずるが、就職・入学・異動や配置転換・勤務地変更・転居などの際にしばしばみられる。しかし、この「過剰適応」は真面目な従業員が「新しい環境で頑張ろう」という気持ちが強いときに表れる行動パターンであり、適応のためには、むしろ必要であるとも言える。

### ②「神経過敏」段階

この「過剰適応」の段階が過ぎると、精神的に過敏になり、イライラしたり、怒りっぽくなったりしてくる。見た感じも少し疲れ果て、タバコの本数が増えたり、少しの刺激に対しても過敏になりすぐに反応してしまうことになる。

私生活上では、自分の家族や恋人や友人とも、ちょっとしたことで喧嘩してしまうことが多くなってくる。

この時期の、もうひとつの客観的指標は「酒の飲み方」である。この「神経過敏」段階では、いつもよりは飲酒する機会が多くなるのであるが、問題はその飲み方にある。しばしば見られるのは、職場や仕事について愚痴ってみたり、上司や同僚の悪口を言っている場面である。家庭では、必要以上に家族にからんでしまうことになる。

通常はこの辺の段階でストレスを発散し、そこから先の段階には行かないものである。

### ③「無関心」段階

この段階でうまくストレスを発散できないと、いよいよ周囲に対して関心がなくなってしまう。それまで一生懸命がんばってきたのとは正反対の状態、仕事への積極性もなくなってしまうわけである。そして、積極性や生き生きとした感じが失われるだけでなく、仕事もうわの空のように見えるようになる。その結果、実際に、つまらぬミスを犯したりもするようになる。それについて、上司から注意されたり、叱られることになるが、それに対しても、特別に罪悪感を感じずともなくなってしまう。

しかし、無関心だからといっても、これは「抑うつ」的とは違う。抑うつ状態のように、悲しいわけでも、憂うつなわけでもなく、心身が消耗した感じで、何も感じないような状態なのである。

### ④「引きこもり」段階

この「無関心」段階を過ぎると、さらに周囲との接触を避けるようになり、具体的には、遅刻して出勤することも多くなってくる。また、「神経過敏」段階のように、外で同僚や友人と酒を飲んでウサ晴らしをするわけではなく、家でひとりで飲酒するようになり、そのため二日酔いの状態で出勤することも少なくない。

さらに、この時期には病気のために仕事を休むことが多くなる。たしかに、このような精神状態の時には身体の免疫機能が低下することはよく知られ、実際に風邪を引いたり体調を壊したりすることもある。いわゆる「心身症」的な色彩の強い病気になってしまうのである。

一方この段階では、体の病気ではないのに仕事を休むこともある。「なんとなく気分がすぐれない」、「仕事をする気になれない」、「部屋でゴロゴロしたい」という、特別な理由もなく仕事を休むのである。

### ⑤「抑うつ」段階

この「引きこもり」段階を過ぎると、もう「抑うつ」段階である。この段階では、憂うつ、淋しい、悲しい、つまらない、などの抑うつ気分を、はっきりと自覚し、言葉にすることもできる。また、「集中力がない」とか「頭が働かない」というような精神機能の低下や、「忘れっぽくなった」という知的機能の低下もみられるようになってくる。さらに、「何も手につかない」とか「何をやるのも億劫だ」といった具合に、運動性の抑制もみられるようになる。これらの症状が、朝や午前中に特にひどいという「日内変動」もみられることがある。このように、この時期には、いわゆる「うつ病」の患者とまったく同じ症状が、みられることになる。

この「抑うつ」段階も、精神症状を自覚できたりすれば、評価や診断はそれほど難しいことではない。しかし、「抑うつ」段階にあるにもかかわらず、精神症状がほとんどないこともある。たとえば、不眠や食欲不振、それに体重減少といった具合に、身体症状だけしか認められないような場合がある。身体症状としては、他に、頭重感・頭痛や肩凝り・腰痛などもあるし、下痢や便秘ということもある。また、食欲不振とは逆に、過食がみられることもある。このように、抑うつ感がないか、あってもごく軽度で、その代わり身体症状だけが目立つうつ病を「仮面うつ病」という。この仮面うつ病の場合、耳鼻科領域

の症状、たとえばめまい・耳鳴り・難聴・耳の閉塞感などのために耳鼻科を受診することになる。

## ⑥「行動化」段階

この「抑うつ」段階が続くと、最終的には、さまざまな「行動化」がみられるようになる。誰もがさまざまな感情や欲望を持ち合わせていたりするものだが、普通の場合には、内的な感情や気持ちを言葉で表わしたり（言語化）、スポーツや社会的な活動のように別の形で発散したり（昇華）して処理するわけである。ところが、そのような感情や欲望が、そのまま行動という形で発散されてしまう場合を、心理学や精神医学では「行動化」と呼んでいる。衝動的で未熟だと評価されるが、同時に、危険でもある。さらにアルコール依存や薬物依存（これらは精神医学的には物質依存としてまとめられることもある）も行動化の表現型のひとつであるし、極端には、自殺未遂も行動化の典型例である。

### 〔3、ストレス関連障害の分類〕

#### ○ストレス関連障害

ストレスに関連して生ずる疾患を、総称して「ストレス関連障害」あるいは「ストレス関連疾患」という。ストレス関連障害は【表－1】のように結果として生じた疾患が、身体疾患なのか精神疾患なのかによって、ふたつに大別される。このうち、ストレスによって身体疾患が生じたものが、いわゆる「心身症」である。心身症という言葉は、ストレスによって発症または増悪するもので、かつ、身体的に病変が確認されるものに限って使われる。

たとえば、職場のストレスが続いて胃の辺りに痛みを感じたとして、胃内視鏡によって潰瘍所見が確認されたときに「胃潰瘍（心身症）」と言うことは正しい。しかし、病変が確認されなかったとしたら、どんなに身体的な症状を自覚したとしても心身症とは言わないことになる。この場合には、単にストレス状況で生じた消化器系の「症状」にすぎないわけである。さらには、後述（第5章）するように、うつ病（仮面うつ病）の可能性も否定できない。

しかし、たとえば【表－1】の心身症の例として、消化性潰瘍があげられているが、誤解してはいけないことであるが、消化性潰瘍のすべてが心身症ということではない。消化性潰瘍の一部で、その増悪にストレスが明らかに関与しているときに、はじめて心身症というのである。

【表－1】ストレス関連障害

#### 1、ストレス関連身体疾患＝心身症

虚血性心疾患、クモ膜下出血、高血圧症、糖尿病、消化性潰瘍、感染症、などほとんどの身体疾患のうちの一部

#### 2、ストレス関連精神疾患

うつ病、不安障害（パニック障害）、アルコール依存症、急性ストレス反応、など多くの精神疾患

ストレスによって心身症が生ずるメカニズムについては、現在では【図3】のように考えられている。すなわち、精神的なストレスは脳によって認知され、中枢神経系内のネットワークを介して①内分泌系、②自律神経系、③免疫系、の3つのチャンネルを通して表現されるというモデルである。

①内分泌系と②自律神経系は、キャノンの闘争・逃避反応、あるいはセリエの一般適応症候群などの研究により、古典的なチャンネルとして知られている。

前者は視床下部－下垂体－副腎皮質系（HPA系）を中心としたシステムのことであり、これによって内分泌疾患が生ずるものと説明できる。一方、後者は交感神経系が持続的に緊張することを意味し、

これによって交感神経系の疾患が生ずることになる。古典的な心身症などはほとんどは、これら2つの系で説明できる。

これら3つのチャンネルのうちで、免疫系のシステムが最も新しい概念である。具体的には、急性のストレス・慢性のストレス状況では、中枢神経系を介して免疫系が概して低下することがわかってきている。日常的にストレス時や疲れたときに風邪を引きやすくなったり、肺炎などの感染症にかかりやすくなったりする背景には免疫系が関与していることになる。ただ免疫系が単純に低下するだけでなく、習慣性流産や不妊症、アトピー性皮膚炎や花粉症などでは免疫系が反応性に高くなりすぎていることも最近はわかってきている。このシステムも今後はさらに解明されていかなければならない。

このように心身症のメカニズムとしては最近では、①内分泌系、②自律神経系、③免疫系、の3つのチャンネルとして解明されるようになったが、その学問領域は「精神神経内分泌免疫学」と言われている。

#### ○自律神経失調症

自律神経失調症は、主治医が患者の不利益を最小限にしたいときに多用する診断名である。人間の皮膚や血管や臓器など、すべての器官は交感神経と副交感神経によって支配され、相反的に（どちらかが優位になると他方が劣位になる、など）機能している。たとえば心臓で言えば、交感神経モードになると頻脈になり、副交感神経モードになるとゆっくりした脈拍になる。血管も交感神経モードでは収縮して高血圧になり、副交感神経モードになると弛緩して血圧も下がってくる。このような交感神経と副交感神経は自律的に相反していて、基本的には人間の意志で調節することはできない。自律神経失調症とは、このような自律神経が自動的にうまく機能していない状態のことを意味している。

そのため症状は【表一2】のように多岐にわたることになる。そして、その原因を精査しても結局のところ異常所見が得られないため、内科医や耳鼻科医にとっては、「困り果てた末に」たどり着く診断のようである。しかし、厳密に自律神経系が機能障害（自律神経失調症）を呈する疾患は、ある種の神経系の変性疾患のように非常に少ない。そのため、自律神経失調症は厳密な医学的な診断と考えるよりも、「いわゆる自律神経失調症」という使い方のほうが正しい。

#### 【表一2】いわゆる自律神経失調症の症状

疲れやすい・だるい・疲労感がとれない・めまい・立ちくらみ・頭痛・頭重感・冷え性・ほてり・動悸・肩こり・腰痛・風邪を引きやすい・便秘・下痢・食欲不振・嘔吐・体重減少・

#### 【4, うつ病の診断】

##### ○うつ病の診断

精神科医がうつ病を診断する際には、【表一3】のように3つの軸で診断することが多い。

#### 【表一3】うつ病の診断

##### (1)抑うつ気分

憂うつ、寂しい、悲しい、孤立感、涙もろい、希死念慮

##### (2)精神運動抑制

精神機能の抑制：忘れっぽい、頭が回転しない、決定できない、集中できない

運動性の抑制：何もやる気にならない、億劫である、面倒である、など

##### (3)身体症状

食欲不振・体重減少・頭痛・頭重感・腰痛・肩凝り・不眠など

### (1)抑うつ気分

憂うつ、寂しい、悲しい、などの気分が程度も強く、長く続いている場合である。ひどい場合には「もう死んでも構わない」といった希死念慮もみられる。ポイントは、「それほど深刻にならなくてもいいのに」と客観的に思える状況でひどく悲観的になり、しかも周囲からの言葉に耳を傾けられない、という点である。

### (2)精神運動抑制

精神機能の抑制と運動性の抑制の総称である。前者は、忘れっぽくなったり、頭が早く回転しなくなったり、決定できなくなったり、といった症状である。それに対して、後者では、何もやる気にならない、億劫である、面倒である、などの症状を意味している。「うつ病の最も悪いときには自殺の心配はなく、むしろ少し良くなったときに危ない」と言われるのは、悪い状態では「死ぬ気にもならない」という運動性の抑制のためである。

### (3)身体症状

うつ病では身体症状がみられるため、内科をはじめとした身体科を受診することが多い。うつ病が身体症状という仮面を被ったという意味で「仮面うつ病」と呼ばれている所以である。うつ病の身体症状には、食欲不振・体重減少・頭痛・頭重感・腰痛・肩凝り・不眠などがある。そのため、検査をしても異常所見が認められない身体症状の場合には、一応は仮面うつ病を疑ったほうがよい。

さらに、これら3つの軸の症状には「日内変動」がみられることが多い。すなわち、朝のうちは何もやる気が起こらないが、午後になるとだんだん良くなり、夜になると全く普通の状態になるが、翌朝になるとやっぱり何もやる気が起こらないというのが典型例である。この場合には朝方に強いうつ病という意味でモーニング・デプレッション(morning depression)という言葉が使われることがある。

### ○うつ病になりやすい性格

うつ病になりやすい性格（うつ病の病前性格）としては、以下の2つが有名である。

①メランコリー親和型性格：ドイツの精神科医テレンバッハが指摘したもので、ルールや秩序への志向性が強く、仕事上では責任感が強く、周囲から期待される性格である。対人関係でも、相手がいて自分がいる、という考え方で接する。簡単に言えば、「いい人」ということになり友人も多く、職場でも信頼されている。

②執着気質：わが国の精神科医である下田光造が指摘したもので、熱中性・執着性・徹底性、律儀、強い責任感などの特徴がある。簡単に言えば、「真面目な人」ということになり、職場では絶対的に信頼され、仕事を任されることが多い。

(これ以外に、「循環気質」がある。これはドイツの精神科医であるクレッチマーが体型と気質を結びつけた際に、肥満体型との関係があると指摘されたものである。周囲と同調して気分が上下しやすい性格である。躁うつ病と関係があるとされている。)

### ○うつ病になるきっかけ

人それぞれで価値観が違うように、うつ病になる契機にはさまざまなものがある。しかし、上記で、うつ病になりやすい2種類の性格について説明したので、それぞれについて、うつ病になるきっかけについて説明する。

#### (1)メランコリー親和型性格の場合

メランコリー親和型性格は連続性や一貫性を大切にして、それを前提として、他人を大事にしながら、