

35. 前庭障害と起立性低血圧の関連性

青木光広、坂井田 譲 (岐阜大学)、田中邦彦 (岐阜医療科学大学)

[はじめに]

我々が能動的に起立しようとした瞬間には、高次中枢の central command からの情報により、交感神経が刺激される。しかし、立ち上がる際におきる下肢筋の収縮に伴う血管圧迫により右心房圧が上昇するため、末梢血管抵抗が低下する。また、起立することで長軸方向の静水圧差が生じ、血液は下方シフトし、静脈環流量が減少する。そのため、静脈環流量に相関する心拍出量が減少する。平均動脈圧は心拍出量×末梢血管抵抗で規定されるため、動脈圧は低下する。一方、フィードバック機構としての動脈圧受容器反射が働き、血管抵抗の上昇、心拍数の増加により、血圧は補正される¹⁾。

近年こうした循環動態の調節に関与する脳幹レベルの中枢機構が解明されてきている。とくに重要な神経経路として、延髄頭側腹外側野 (RVLM: rostral ventrolateral medulla)、孤束核 (NTS: Nucleus tractus solitarius)、延髄尾側背外側核 (CVLM: caudal ventrolateral medulla)、疑核 (NA: Nucleus ambiguus)、脊髄中間外側核 (IML: Intermediolateral nucleus) が存在する。起立時の動脈血圧低下の情報は NTS へ送られ、延髄にある RVLM から IML へ伝達され、交感神経刺激により血管収縮が起きる²⁾。さらに、前庭とくに耳石器から RVLM に直接的連絡があり、体位変換に伴う重力変化時の動脈圧応答には耳石器からの入力に関与していることが証明されてきている³⁾。

正常なネコでは、頭部を 60 度挙上させることによる一過性の血圧低下は、瞬時に回復する。しかし、両側前庭神経を切除したネコでは、頭部挙上により、血圧は神経切除前に比べて有意に低下し、1 分後でも血圧の回復がみられなかった⁴⁾。こうした前庭血管系反射に関連する実験が動物では追試され、その重要性が証明されてきている⁵⁾。しかし、ヒトにおける前庭血管系反射の重要性ならびに臨床的意義はいまだ不明な点が多い^{6, 7)}。そこで、ヒトにおける前庭障害が起立時の循環調節に与える影響について検討した。

[対象と方法]

耳石系検査である前庭誘発筋電位検査 (Vestibular evoked myogenic potential: VEMP)⁸⁾ の反応の違いによる起立試験への影響を検討した。当科で平衡機能検査を施行した症例のうち、65 歳以上あるいは高血圧治療を行っている症例を除外した 248 名 (男性 127 名、女性 121 名) を対象とした。VEMP の記録方法として、135dB SPL の click 音 (刺激頻度: 5Hz、刺激回数: 100 回) を用いて、胸鎖乳突筋の筋電図から得られた p13n23 二相波の振幅を計測した⁹⁾。VEMP の結果に基づき、両側反応不良群、片側反応不良群および両側正常群の 3 群に分類し、3 群間での起立試験結果を比較検討した。今回の検討では p13n23 の振幅のみで評価した。両側反応不良群とは、p13n23 の振幅が $40 \mu V$ 以下である場合とし、また、p13n23 の振幅比が 2 以上であった場合を片側反応不良群とした^{10, 11)}。

[結果]

男性において、VEMP 両側反応不良群では起立 1 分後において、拡張期血圧の有意な低下がみられた ($p < 0.05$ 、図 1、文献 9 より改変)。また、収縮期血圧は、VEMP 片側反応不良群ならびに正常群では起立後に上昇がみられたのに対し、VEMP 両側反応不良群では変化がみられなかった ($p > 0.05$)。女性においては、VEMP 両側反応不良群で起立 1 分後の収縮期血圧の低下傾向があったが有意な差ではなかった ($p > 0.05$ 、図 2、文献 9 より改変)。起立による心拍数の有意な増加は 3 群ともにみられたが、群間および性別による違いに有意な差はなかった。

男女合わせた全症例を対象にして、米国自律神経学会の起立性低血圧診断基準¹²⁾では、VEMP 両側反応不良群では 19.6%で起立性低血圧と診断され、片側不良群 (7.2%) および両側正常群 (8.6%) より有意に高い陽性率であった ($p < 0.05$)。

[考察]

今回の結果では性差を認めたが、過去の報告では前庭血管系反射における性差はないと報告されている¹³⁾。今回呈示していないが、女性群のほうが SVV や CP%において正常を示していた症例が多く、代償機構が速やかに行われた可能性がある。元来、女性は起立不耐を示すケースが多いとされているため、一過性の起立後血圧低下を避けるようにゆっくり立ち上がる傾向にあることも性差を生じた理由とも考えられた¹⁴⁾。また、月経周期は血圧変動に影響を与えることも知られており、今回の研究では月経周期は無視して行われたことも影響した可能性がある¹⁵⁾。起立による心拍数の有意な増加は3群ともにみられたが、群間および性別による違いに有意な差はなかった。しかし、男女合わせた全症例を対象にして、VEMP 両側反応不良群では片側不良群および両側正常群より有意に高い起立性低血圧診断陽性率であった。これらの結果は両側耳石器の機能低下と起立性低血圧の関連性を示唆する。また、片側反応不良例では、前庭眼反射や前庭脊髄反射でみられる前庭代償や可塑性が働くことにより速やかに正常化したものと推測した。自律神経機能とくに起立性循環調節機能には性差が存在することは以前から報告されており、前庭血管系反射機能の性差については今後も検討は必要である¹³⁾。

すべての被験者で起立後の心拍数増加は有意な差なくみられた。このことは、起立時の迷走神経反射抑制から生じる代償的な循環反応を作り出す能力低下に基づくものではないことを証明している。前庭障害症例でしばしば訴えられる起立時のふらつきや立ちくらみ様症状は前庭眼反射や前庭脊髄反射の低下による代償不全がその主な原因と考えられている。高齢者においても同様に立ちくらみ症状をしばしば訴える。これは筋力低下、血管コンプライアンスの低下、圧受容器反射の低下などで説明されていることが多い¹⁶⁾。一方、耳石器機能は加齢とともに低下することが知られている¹⁷⁾。今回の結果を踏まえると、前庭障害症例や高齢者でみられる立ちくらみ様症状は前庭血管系反射の低下による可能性も考えられる。しかし、不明な点もあり、今後の詳細な研究により、これらの仮説が証明されてくるものと思われる。

[結論]

今回の結果から、両側耳石系障害は起立性低血圧発症に関連することが示唆された。

[参考文献]

- 1) Wieling W, Lieshout JJ: Maintenance of postural normotension in humans. In: Low. P (ed) Clinical Autonomic Disorders, vol 2nd edition. Lippincott-Raven, Philadelphia, pp 73–82, 1997.
- 2) Benarroch EE: The central autonomic network. In: Low. P (ed) Clinical Autonomic Disorders, vol 2nd edition. Lippincott-Raven, Philadelphia, pp 17–23, 1997.
- 3) Yates BJ, Miller AD: Properties of sympathetic reflexes elicited by natural vestibular stimulation: implications for cardiovascular control. J Neurophysiol 71: 2087-2092, 1994.
- 4) Doba N, Reis DJ: Role of the cerebellum and the vestibular apparatus in regulation of orthostatic reflexes in the cat. Circ Res 40: 9-18, 1974.
- 5) Jian BJ, Cotter LA, Emanuel BA, et al.: Effects of bilateral vestibular lesions on orthostatic tolerance in awake cats. J Appl Physiol 86: 1552-1560, 1999
- 6) Yates BJ, Aoki M, Burchill P, et al.: Cardiovascular responses elicited by linear acceleration in humans. Exp Brain Res 125: 476-484, 1999

- 7) Ray CA, Carter JR: Vestibular activation of sympathetic nerve activity. *Acta Physiol Scand* 177: 313-319, 2003
- 8) Colebatch JG, Halmagyi GM, Skuse NF: Myogenic potentials generated by a click-evoked vestibulocollic reflex. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 57: 190-197, 1994
- 9) Aoki M, Sakaida Y, Tanaka K, et al.: Evidence for vestibular dysfunction in orthostatic hypotension. *Exp Brain Res* 2011 Dec 29. [Epub ahead of print]
- 10) Su HC, Huang TW, Young YH, et al.: Aging effect on vestibular evoked myogenic potential. *Otol Neurotol* 25: 977-980, 2004.
- 11) Welgampola MS, Colebatch JG: Characteristics and clinical applications of vestibular-evoked myogenic potentials. *Neurology* 64: 1682-1688, 2005.
- 12) Freeman R, Wieling W, Axelrod FB, et al.: Consensus statement on the definition of orthostatic hypotension, neurally mediated syncope and the postural tachycardia syndrome. *Auton Neurosci* 161: 46-48, 2011,
- 13) Ray CA: Effect of gender on vestibular sympathoexcitation. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 279: R1330-1333, 2000
- 14) Convertino VA: Gender differences in autonomic functions associated with blood pressure regulation. *Am J Physiol* 275: R1909-1920, 1998.
- 15) Dunne FP, Barry DG, Ferriss JB, et al.: Changes in blood pressure during the normal menstrual cycle. *Clin Sci (Lond)* 81: 515-518, 1991.
- 16) Rutan GH, Hermanson B, Bild DE, et al.: Orthostatic hypotension in older adults. The Cardiovascular Health Study. CHS Collaborative Research Group. *Hypertension* 19: 508-519, 1992.
- 17) Ray CA, Monahan KD: Aging attenuates the vestibul sympathetic reflex in humans. *Circulation* 105: 956-961, 2002.

図1 VEMP反応の違いによる起立後の血圧と心拍数の変化 (男性)

●：平均値と標準誤差。 *、**：仰臥位10分間の平均値(Rest)に対して有意な差あり (p < 0.05, p < 0.01)。(文献9より改変)

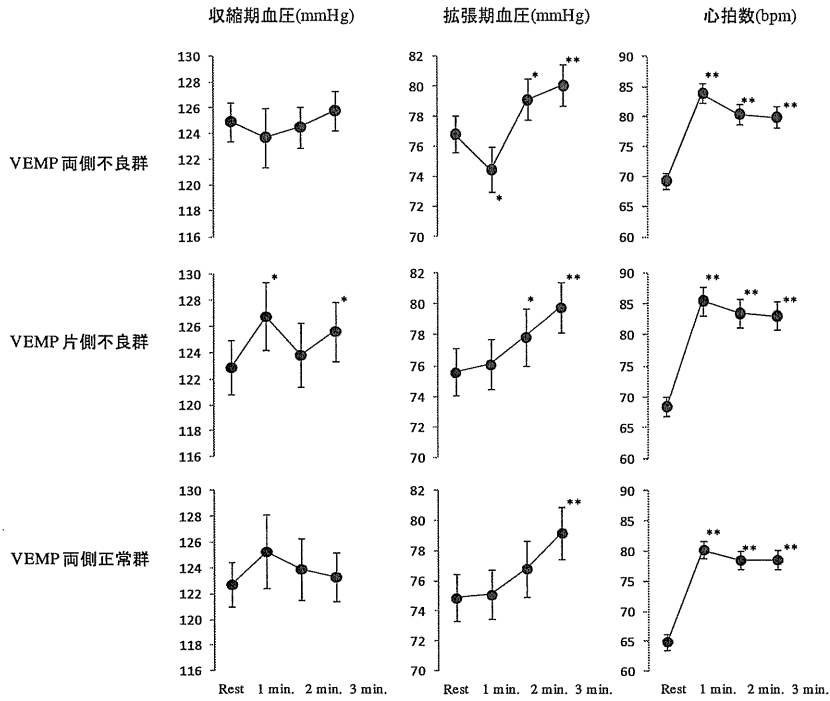
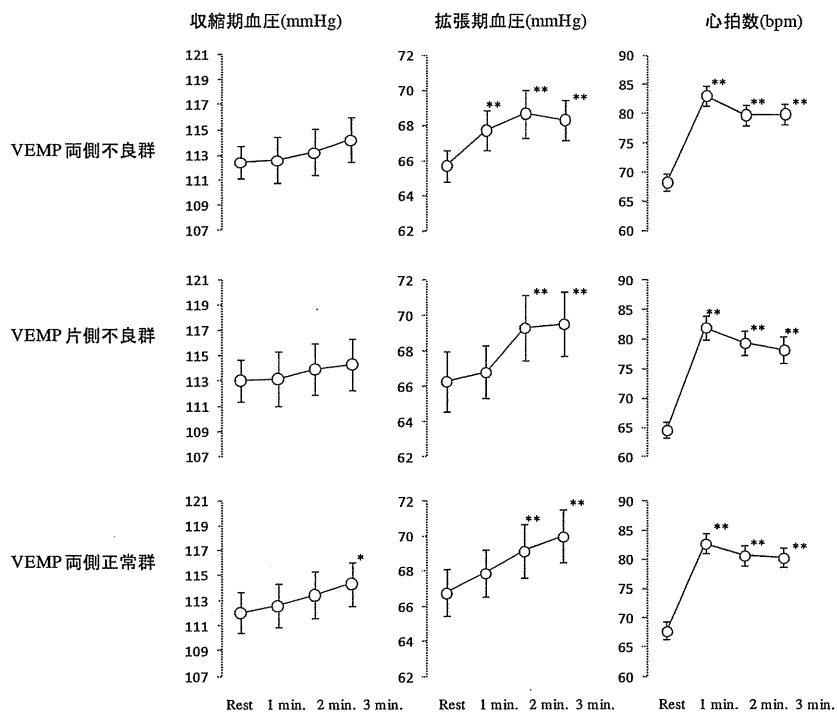


図2 VEMP反応の違いによる起立後の血圧と心拍数の変化 (女性)

○：平均値と標準誤差。*、**：仰臥位10分間の平均値(Rest)に対して有意な差あり (p < 0.05, p < 0.01)。(文献9より改変)



36. メニエール病と突発性難聴の血圧値の検討

加納孝一, 長沼英明, 落合 敦, 徳増厚二, 岡本牧人 (北里大)

[はじめに]

メニエール病は内耳性めまいの代表的疾患の一つである。我々は、メニエール病患者の診察時に低血圧を合併する患者をしばしば経験しており、本報告会でメニエール病と低血圧の関係についてこれまで報告してきた。その中で、低血圧などに伴う内耳循環障害が、メニエール病の発症の一因となっている可能性と考えられる。メニエール病の難聴は内耳性難聴であるが、同様に内耳性難聴を呈する突発性難聴の病態と比較する目的で、前回両疾患の収縮期血圧に着目し検討した。その結果、40歳以降の女性に関して、メニエール病は突発性難聴と比較し統計学的に有意に収縮期血圧は低値であった。

今回、収縮期血圧以外に同様の傾向があるか、拡張期、平均血圧についても比較検討したので報告する。

[対象と方法]

対象は最近の3年間に北里大学病院神経耳科めまい外来、メニエール病外来を受診した症例でメニエール病に対する水分摂取療法導入のための検査入院を行ったメニエール病確実例、メニエール病非定型例(蝸牛型)、同時期に入院を要した突発性難聴の中で、両群ともに比較的症例数の多い40歳代以降の女性とし、共に入院時の拡張期血圧と平均血圧について検討した。両群以外の対照として、厚生労働省の平成16年国民健康、栄養調査報告の血圧の平均値(女性)(以下、日本人平均の血圧とする)とも比較した。対照として日本人平均の拡張期血圧とメニエール病群を比較する際は、入院翌日の朝9:00の拡張期血圧で比較した。

[結果]

メニエール病と突発性難聴の両群を比較し、女性全体の拡張期血圧はそれぞれ66mmHg、75mmHgであり、メニエール病の拡張期血圧は有意に低値であった(参考)。同様に平均血圧はメニエール病:82mmHg、突発性難聴:95mmHgであり、メニエール病の平均血圧は有意に低値であった(参考)。

40~59歳の年齢範囲においては、拡張期血圧はメニエール病:68mmHg、突発性難聴:80mmHg、平均血圧はメニエール病:84mmHg、突発性難聴:98mmHgであり、拡張期血圧、平均血圧はともにメニエール病は有意に突発性難聴に比べて低値であった。

60~79歳の年齢範囲においては、拡張期血圧はメニエール病:66mmHg、突発性難聴:75mmHg、平均血圧はメニエール病:84mmHg、突発性難聴:96mmHgであり、同様に拡張期血圧、平均血圧はともにメニエール病は有意に突発性難聴に比べて低値であった。

メニエール病の拡張期血圧と日本人平均の拡張期血圧の比較の検討では、40~49歳、50~59歳、60~69歳、70歳以降のいずれの年齢範囲でも、メニエール病群の拡張期血圧は有意に日本人平均のそれと比較し低値であった。

[考察]

メニエール病、突発性難聴は共に内耳性難聴を呈する疾患であるが、病態は異なると考えられており、血圧に視点をおいた検討でも同様に病態は異なる可能性が示唆された。ただし、突発性難聴の血圧は、その測定前日にステロイドを投与されているのでその影響も考えられた。

今回の検討では、メニエール病の女性の血圧は、同年代の日本人女性の平均血圧と比して低いことが確認され、メニエール病の病態と血圧が低値であることの関連性が示唆された。特にメニエール病の初期に見ら

れる低音部の聴力障害が、血圧の低値と関連している可能性も考えられる。

[結論]

メニエール病の難聴と突発性難聴はともに内耳性難聴であるが、血圧に視点をおいて検討することで、両疾患の病態に差が存在することが示唆された。

[参考文献]

厚生労働省 平成16年国民健康・栄養調査報告 健康・栄養上方研究会 編 第一出版 P152～157

伊藤昭彦, 長沼英明, 和田昌興, 落合敦, 牧野寛之, 那須野智光, 徳増厚二, 岡本牧人: メニエール病と低血圧について(第2報)。Equilibrium Research 67:419 2008

37. 虚血による内側前庭神経核ニューロンの一過性過分極を説明する ATP 感受性 K^+ チャンネル由来の外向きカリウム電流

紫野正人, 高安幸弘, 高橋克昌 (群馬大)

[はじめに]

椎骨脳底動脈循環不全症 (Vertebrobasilar Insufficiency; VBI) は高齢者に生じるメマイ・平衡障害の代表的疾患であり、脳梗塞と異なり CT・MRI で器質性病変を検出できない一過性脳虚血発作のため、前庭神経炎や前庭型メニエール病などの内耳性メマイとの鑑別も重要である。椎骨脳底動脈系は末梢前庭器、蝸牛、第 VIII 脳神経、脳幹、小脳などに広く血液を供給しており、循環不全により灌流域にあるすべての器官の機能障害が生じうる。しかし、実際の日常診療では、メマイ単独の症状を呈すること少なくない。そこで我々は椎骨脳底動脈灌流域に存在し、かつ眼振解発に中心的役割を果たす前庭神経核、なかでも内側核 (Medial Vestibular nucleus; MVN) の一過性虚血に対する反応に着目した。これまでの電気生理学的な先行研究から、MVN ニューロンは一過性虚血に対して、膜電位を一時的に過分極させて自発発火を休止し、生理的条件下に戻すことで膜電位が脱分極し、自発発火が回復するという現象を見出した。今回の研究では、虚血による細胞内 ATP 枯渇と K^+ イオンの細胞外流出による一過性過分極に焦点をおき、両者の関連と細胞内メカニズムを電気生理学的に検討した。

[対象と方法]

可逆性の変化を経時的にとらえるために、電気生理学的手法 (Whole-cell patch clamp 法) を用いた。生後 3~4 週齢 Wistar rat の脳幹から厚さ $250 \mu\text{m}$ のスライス標本を作製し、MVN ニューロンに $3\text{--}5\text{M}\Omega$ のガラス管電極を押し当てて、その自発発火を記録した。虚血負荷としては 5 分間の無酸素無グルコース (Oxygen-Glucose Deprivation; OGD) を使用した。ATP 枯渇と K^+ イオンに関連したイオンチャンネルとして ATP 感受性 K^+ チャンネルを候補とし、その阻害剤 (glibenclamide と tolbutamide) を使用した状態での虚血 (OGD) 反応を調べた。さらに、実際に細胞外へ流出する K^+ イオン電流を直接的に測定し、阻害剤存在下での変化を観察した。

[結果]

1. ATP 感受性 K^+ チャンネル阻害剤である glibenclamide 存在下での OGD 負荷では、一過性過分極は観察されなかった (Fig. 1)。
2. もう一つの ATP 感受性 K^+ チャンネル阻害剤である tolbutamide 存在下での OGD 負荷でも一過性過分極は観察されなかった (Fig. 2)。
3. 膜電位を -60mV に固定して OGD 負荷を与えると約 100pA の細胞外へ流出する K^+ イオン電流が確認できたが、阻害剤存在下での OGD 負荷では外向き K^+ イオン電流を確認できなかった (Fig. 3)。

[考察]

MVN ニューロンは、虚血 (OGD) に対して、ATP 感受性 K^+ チャンネルを介して外向きカリウム電流を生じ、自身を過分極させて自発発火を停止させる。この事実は虚血に伴うグルタミン酸由来の過興奮状態によるニューロン死を防ぐ、自己防衛機構と解釈できる。

[結論]

虚血 (OGD) に対するMVNニューロンの一過性過分極はATP感受性K⁺チャンネルによる外向きカリウム電流による現象と考えられた。

[参考文献]

- Murphy et al., Exp Brain Res., 1991
Zhou et al., Brain Res Mol Brain Res., 2002
Geracitano et al., J Physiol., 2005
Singh et al., Eur J Neurosci., 2007

Fig. 1

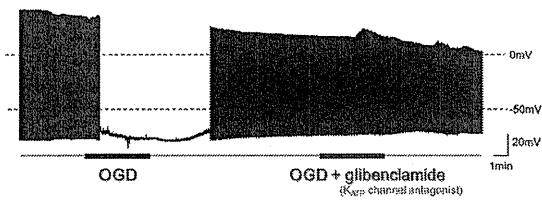


Fig. 2

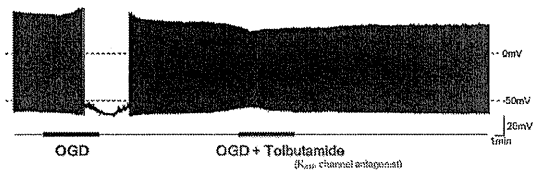


Fig. 3



38. 膜迷路障害モデルにおける前庭器の変化 —各半規管におけるクプラの変化の検討—

許斐氏元、近藤貴仁、鈴木 衛、大塚康司、稲垣太郎、清水重敬、小川 恭生
(東京医科大学)

[はじめに]

クプラは脆弱なため形態学的評価が困難であるが、我々は墨汁染色などによりクプラの様々な形態や動きを観察してきた^{1,2)}。耳毒性薬剤の内耳内注入後にクプラが頂部、辺縁から収縮することを確認した³⁾。また、膨大部有毛細胞とクプラの障害度が並行せず、クプラ単独の障害が存在することも報告した。また、膜迷路障害モデルにおけるクプラの収縮も報告した⁴⁾。今回は、膜迷路障害モデルにおけるクプラの障害を各半規管間で比較したので報告する。

[対象と方法]

ウシガエルを用いた。エーテル麻酔後に開口し、耳管内側の口蓋粘膜に小切開を加えた。粘膜を剥離して口蓋骨を直径約2-3mm除去した後、球形囊耳石を指標として迷路骨包に極細針を刺入した。刺入は膜迷路を通過して骨迷路背側に達するまでとした。

1) クプラの観察

膜迷路障害を作成した3~17日後に深麻酔後断頭し、リンゲル液中で墨汁染色したクプラを半規管から摘出した。摘出したクプラを実体顕微鏡で観察した。クプラの変化はすでに報告⁴⁾したように、Grade I~IVの4段階で評価した。Grade Iは正常形態から中央部の陥凹程度、Grade IIは50%の縮小まで、Grade IIIは51~80%の縮小、Grade IVは81%以上の縮小または消失とした。

観察したクプラの総数は80個(34半規管)で、内訳は後半規管(posterior semicircular canal; PC)が33個、前半規管(anterior semicircular canal; AC)23個、外側半規管(lateral semicircular canal; LC)24個であった。膜迷路障害作成からクプラ観察までの日数で2つの群に分けて検討した。7日以内を短期群、8日以降を長期群とした。短期群で観察したクプラは32個で、膜迷路障害作成からクプラ観察までの平均日数は5.9日(3~7日)であった。長期群のクプラは48個で、観察までの平均日数は13.5日(10~17日)であった。また、クプラの変化が軽度であるGrade Iについて、全く正常のクプラと、中央部の陥凹や肥大化などの変化を認めるクプラに分けて検討した。

2) CAPの測定

クプラ摘出後の半規管膨大部神経から複合活動電位(CAP)を測定し、感覚上皮の生理機能を評価した。

Micromanipulatorを駆動し、反膨大部向き(A-F)、膨大部向き(A-P)の機械的内リンパ流動を惹起した。内リンパ流動量は $0.048\mu\text{l}$ 、刺激持続時間は10秒とした。ガラス吸引電極で誘導したCAPは増幅後、オシロスコープで観察し、データとして保存した。得られたデータはスパイク密度ヒストグラムに変換し、CAPの有無で感覚上皮の活動性を評価した⁴⁾。

CAPの測定は長期群の28例について行った。内訳はPCが9個、ACが9個、LCが10個であった。

[結果]

1. 各半規管でのクプラの変化

Grade III以上の著明収縮や、その他の異常な形態変化が全体の80個中30個(37.6%)で確認された。これらを高度変化群とすると、短期群では8個(25.0%)、長期群では22個(45.8%)が高度変化を示した。高度変化のクプラを各半規管別に比較すると、PCで8個(24.2%)、ACが8個(34.8%)、LCが14個(58.4%)で観察され、LCのクプラが変化しやすく、PCが変化しにくいという結果となった(図1)。さらに各半規管別に短期群と長期群に分けて検討すると、短期群における高度変化クプラの割合はPCが4個(23.5%)、ACが2

個 (28.6%)、LC が 2 個 (25.0%) で同程度であった (図 2)。ところが、長期群の高度変化クプラは、PC が 4 個 (25.0%)、AC が 6 個 (37.5%)、LC が 12 個 (75.0%) であり、LC のクプラが時間経過により変化しやすい傾向があった (図 3)。また、長期群の LC では異常形態を示すクプラが 4 個 (25%) と高率で認められた。

短期群と長期群において Grade I の変化を正常と軽度変化に分けて検討した。その結果、短期群では全く正常のクプラが 21 個中 19 個 (90.5%) であったのに対し、長期群では 25 個中 17 個 (68.0%) に減少していた。特に LC ではやや肥大したクプラも認められた (表 1)。

2. CAP の結果 (表 2)

長期群の 28 例について CAP を測定した。全体では 20 個 (71.4%) で正常と同程度の CAP が測定された。クプラ変化が Grade II 以下の軽度変化群では、CAP は 16 個中 14 個 (87.5%) で測定され、高度変化群では 12 個中 6 個 (50.0%) で CAP が測定された。各半規管での比較では、一定の傾向がみられなかった。

[考察]

前庭器の形態変化についての報告は耳石や有毛細胞が中心であり、クプラなど付属器についての報告は少ない。蝸牛においては付属器である蓋膜の障害が難聴の原因になることが報告されている⁵⁻⁷⁾。我々は内耳に Gentamycin (GM) を注入し、膨大部感覚細胞障害のみならず、クプラにも縮小などの変化が起きることを確認した³⁾。また、感覚細胞障害が軽度であるにも関わらず、クプラは高度変化を示した例もあり、感覚上皮機能が温存されたクプラ単独障害の存在が示唆された。今回、膜迷路障害のモデルとして膜迷路を穿刺し、惹起されるクプラの変化を検討した。その結果、このモデルでもクプラの変化が確認された。また、クプラ高度変化群の半数に CAP を認めたため、クプラ単独障害の存在が確認された⁴⁾。

今回は膜迷路障害モデルでの各半規管におけるクプラの変化を詳細に比較し、半規管によってどのような変化の特徴があるかを検討した。クプラの変化の様式については、膜迷路障害モデルにおいても、その頂部と辺縁から縮小し、底部が残存する傾向がみられた。これは GM 内耳注入モデルと同様の変化であった。また、すべての半規管において、クプラの変化は短期群に比べ長期群において強くなっていた (図 2、3)。これは時間経過と共に徐々にクプラの障害が進行していった結果と考える。Grade I は正常あるいはクプラ頂部の軽度の変化に留まる例であるが、これについて全く正常のクプラと、やや変化が起きたものに分けて検討した。その結果、若干のクプラ変化を起こした例は短期群の 9.5% から長期群においては 32.0% と著明に増加しており、クプラの変化が経時的に進行したことが示唆された (表 1)。

膜迷路障害モデルでは、内リンパ腔への針の刺入によって、内外リンパの混合や内耳炎が誘起され、内リンパの性状変化が起きたと考察される。膜迷路障害後の内耳では、球形囊の針刺入部に出血、耳石の脱落、肉芽形成がみられ、膨大部内の血餅なども確認されている⁴⁾。炎症によって蛋白成分が増加するなどして内リンパの浸透圧が上昇したり、内外リンパ混合によってイオンや pH の変化が起きた可能性がある。球形囊に発生した炎症は、内リンパの変化という形で各半規管膨大部に伝播したと考えられる。クプラは形態的にきわめて脆弱であり、これらのクプラ周囲の環境変化によって直接収縮などの変化を起こした可能性が推測された。また、内リンパの変化が膨大部有毛細胞や支持細胞、暗細胞などのクプラ周囲の細胞を障害し、間接的にクプラ変化を助長した可能性も考えられる。クプラ周囲の細胞障害によりクプラの生成維持や膨大部内の恒常性が阻害され、クプラの変化が経時的に進んだと考察できる。

各半規管でクプラの障害を比較すると、LC と AC において PC よりも強い変化が観察された (図 1)。しかし、CAP の比較では明らかな傾向が見られなかった (表 2)。前述した膜迷路障害モデルの半規管障害様式を考慮すると、AC と LC が PC よりも膜迷路障害部位である卵形囊斑から解剖学的に近く、炎症が波及しやすいことが原因の一つと考えられる。また、LC で AC よりもクプラの変化が多いことは、LC の膨大部が他の半規管と比べて小さいために内耳障害の影響を受けやすいのではないかと推察した。特に長期群における LC の高度変化率が 75% と非常に高率であった (図 3)。これには LC の膨大部とクプラが形態的に小型であるという特徴が

影響していると考えられる。また、異常形態のクプラの出現が全体の6.3%で確認され、これもLCの長期群で25.0%と高率であった。棒状の形状をしたり巨大化したクプラは、再生過程にあるものか、反応性の過形成を生じて形成された可能性が考えられる。今回はGrade Iの軽度変化に分類されているが、長期群のLCにおいて若干肥大したクプラも確認された。これはクプラが巨大化する前段階とも考えられる。特に棒状になったクプラは半規管内に侵入しており、LC内を遮蔽していた。この状態がもし臨床的に生じた場合は、半規管遮断後と同様LCの反応性低下やカロリックテストのCPなどの原因になることが推察される。また、膨大部内で血餅が付着したクプラもみられたことから、内リンパ内で増加した炎症性蛋白がクプラの糖蛋白と結合し巨大化する可能性も否定できない。

細胞障害という観点から考えると、膜迷路障害モデルはGM注入モデルに比べ有毛細胞への障害が軽度であった。高度変化したクプラは長期群の48例全体のなかでは45.8%であり、そのうちCAPが測定できた28例中でも42.9%であった。このようにクプラが高度障害を示した割合はGM注入モデルと同程度であったが、有毛細胞障害を示唆するCAP測定不能例はわずか28.6%に留まった。内外リンパ混合や内耳炎の状態においては、クプラの方が感覚上皮よりも影響を受けやすいことが示唆された。また、CAP測定において明らかな各半規管での差異が見られないため、感覚上皮障害が多様なクプラ変化の直接的な原因ではないと考える。しかし、クプラが高度変化した例の方が高率にCAP測定不能例がみられたこと、また長期に亘ってクプラの変化が進行し、とくにLCでは高度のクプラの変化が見られることを考慮すると、感覚細胞障害の関与も検討すべきと考える。クプラの形態や感覚上皮の維持は、その周囲の内リンパのイオン環境などとも強く関係すると考えられている。特に支持細胞や暗細胞などが内リンパ環境の調整を担うとされる⁸⁻¹⁰。これらの細胞が障害された場合、膨大部の恒常性維持が破綻して、二次的に炎症が悪化、遷延する可能性が考えられる¹¹。高度変化したクプラはCAP測定可能例では30.0%に留まるが、感覚細胞障害が強であろうCAP測定不能例では75.0%に達していた。このことから感覚細胞障害はクプラの変化に一定の影響を及ぼしていると考えられる(表2)。LCで異常形態を呈すクプラが顕著に出現したことから、各半規管における恒常性を含む機能的特殊性を検討すべきであるが、これについての詳しい報告はない^{12,13}。単にLCの形状が小さいことによるものか、クプラ周囲の構造の異常によるものかはさらに検討を要する。

今回の膜迷路障害モデルが起こした前庭器の変化は予想より明瞭に認められた。クプラの変化は比較的早期から発生し、特にLCにおいて障害が強く、クプラ単独障害例も多く認めた。内耳障害部位からの距離が近い半規管ほど障害が強く発生する可能性が示唆された。LCはヒトにおいても形状が小さく、クプラ変化を起こしやすい可能性がある。临床上、内耳炎は正円窓や卵円窓経由で起こりやすいとされている。今回の球形囊・卵形囊からの炎症と同様の経路で、ヒトにおいてもLCを中心とした内耳障害が生じる可能性がある。哺乳類の感覚細胞や末梢神経などは両生類より脆弱であり、ヒトのクプラも容易に変化すると考えられる¹⁴。クプラ縮小時にはカロリックテストはCPになると予想される¹⁵。この場合、クプラの運動様式は正常時のdiaphragma様運動からswing-door様運動に変化し¹⁶⁻¹⁹、内リンパ流動は膨大部を容易に通過する。このため生理的刺激に対する感受性が低下し、VOR閾値の上昇や反応遅延の結果、体動時の浮遊感の原因となる可能性がある²⁰。

クプラの異常を考慮することで、前庭障害の病態や検査所見は複雑で多様となるが、临床上原因不明とされる眼振などを説明できる可能性もある。今回、各半規管によるクプラ変化の特徴が確認され、障害様式によっては複数の半規管が異なる程度で同時に障害されることが判った。特にLCの形態的特殊性が前庭障害時におけるLCの脆弱性の原因となる可能性が示唆された。これらの知見から、内耳炎や内外リンパの混合が前庭器の付属器障害を起こし、末梢性めまいの病態の一つとなる可能性が示唆された。

[結論]

- ・膜迷路障害モデルにおける各半規管のクプラの変化を検討した

- ・障害後、経時的に各半規管でクプラ障害が進行した
- ・CAPの結果に関しては、各半規管で一定の傾向はみられなかった
- ・外側半規管のクプラの変化が高率で多様であった。
- ・膜迷路障害は、複数のクプラの変化を伴う可能性が示唆された

[参考文献]

1. Suzuki M, Harada Y: An experimental study on the frog semicircular canal- functions of cupula and vestibular ganglion. *J Otolaryngol* 14: 36-40, 1985.
2. Suzuki M: Functional physiology of the semicircular canal ampulla. *Biol Sci Space*15: 353-355, 2001.
3. Konomi U, Suzuki M, Otsuka K, et al: Morphological Change of the Cupula due to an Ototoxic Agent - A Comparison with Semicircular Canal Pathology -. *Acta Otolaryngol* 130: 652-658, 2010.
4. Kondo T, Suzuki M, Konomi U, et al: Changes in the cupula after disruption of the membranous labyrinth. *Acta Otolaryngol* (in press)
5. Smolders JW: Functional recovery in the avian ear after hair cell regeneration. *Audiol Neurootol* 4: 286-302, 1999.
6. Jun AI, McGuirt WT, Hinojosa R, et al: Temporal bone histopathology in connexin 26-related hearing loss. *Laryngoscope* 110: 269-75, 2000.
7. Plantinga RF, Cremers CWRJ, Huygen PLM, et al: Audiological evaluation of affected members from a Dutch DFNA8/12 (TECTA) family. *J Assoc Res Otolaryngol* 8:1-7, 2007.
8. Hillman DE, McLaren JW: Displacement configuration of semicircular canal cupulae. *Neuroscience* 4: 1989-2000, 1979.
9. Quint E, Furness DN, Hackney CM: The effect of explantation and neomycin on hair cells and supporting cells in organotypic cultures of the adult guinea-pig utricle. *Hear Res* 118: 157-167, 1998.
10. 福島典之: モルモット前庭支持細胞の微細構造. *耳鼻臨床 補* 27:17-26, 1988.
11. R R Ciuman : Stria Vascularis and vestibular dark cells: characterization of main structures responsible for inner-ear homeostasis, and their pathophysiology relations. *JLO* 123: 151-162, 2009.
12. Yang A, Hullar TE: Relationship of semicircular canal size to vestibular-nerve afferent sensitivity in mammals. *J Neurophysiol* 98: 3197-3205, 2007.
13. 相磯研一、石山英一:半規管膨大部の半月状面について. *耳鼻臨床 補* 78: 7-16, 1995.
14. Suzuki M, Takahashi H, Yoshida S, et al: Recovery mechanism of postural disturbance after vestibular neurectomy. *ORL* 53: 290-293, 1991.
15. Iimura Y, Suzuki M, Otsuka K, et al: Effect of cupula shrinkage on the semicircular canal activity. *Acta Otolaryngol* 130: 1092-1096, 2010.
16. Suzuki M, Harada Y: Exposure and direct stimulation of the semicircular canal cupula. *Arch Otorhinolaryngol* 241: 141-147, 1985.
17. Suzuki M, Harada Y: An Experimental study on cupular function: mapping of the cupula by direct stimulation. *Arch Otorhinolaryngol* 241: 237-242, 1985.
18. Oman CM, Frishkoph LS, Goldstein MH Jr: Cupula motion in the semicircular canal of the skate, *Raja erinacea*. An experimental investigation. *Acta Otolaryngol* 87: 528-538, 1979.
19. 大塚康司、鈴木 衛、古屋正由、他: 微細刺激によるクプラの偏移の観察. *Equilibrium Res* 64:100-105, 2005.

20. Suzuki M, Harada Y, Kishimoto A: An experimental study on the physical properties of the cupula. Effect of cupular sectioning on the ampullary nerve action potential. Arch Otorhinolaryngol 241: 309-316, 1985.

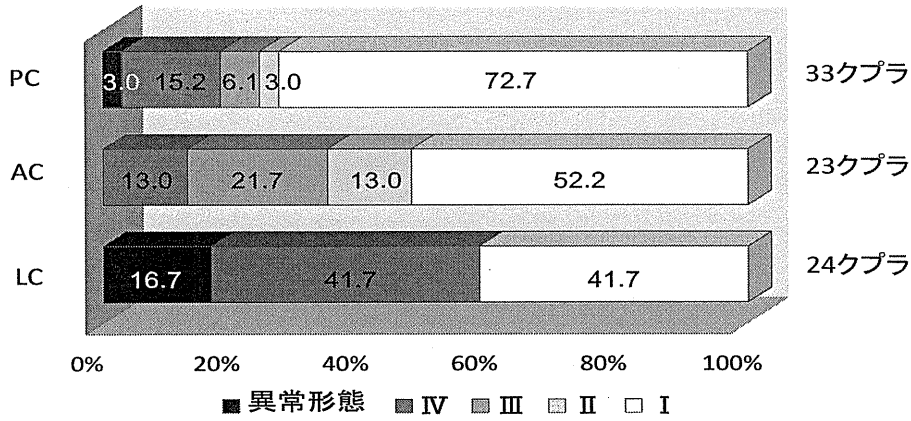


図1. 各半規管でのクプラ変化の結果 (全体).

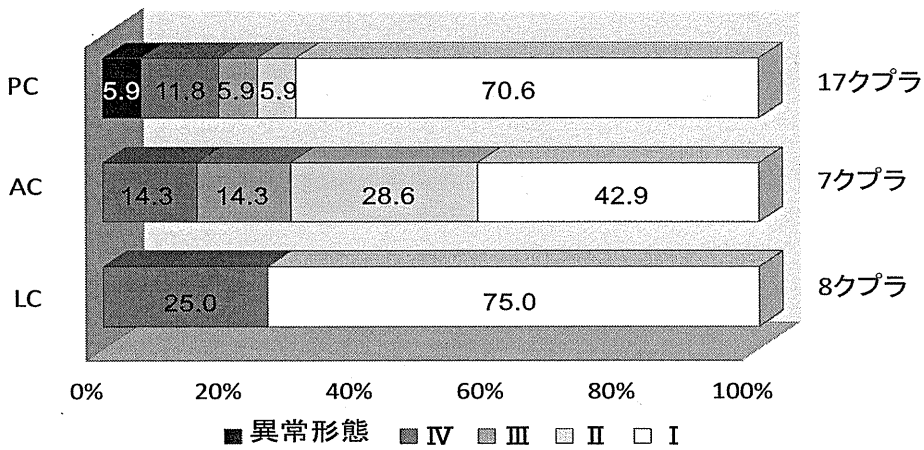


図2. 各半規管でのクプラ変化の結果 (短期群).

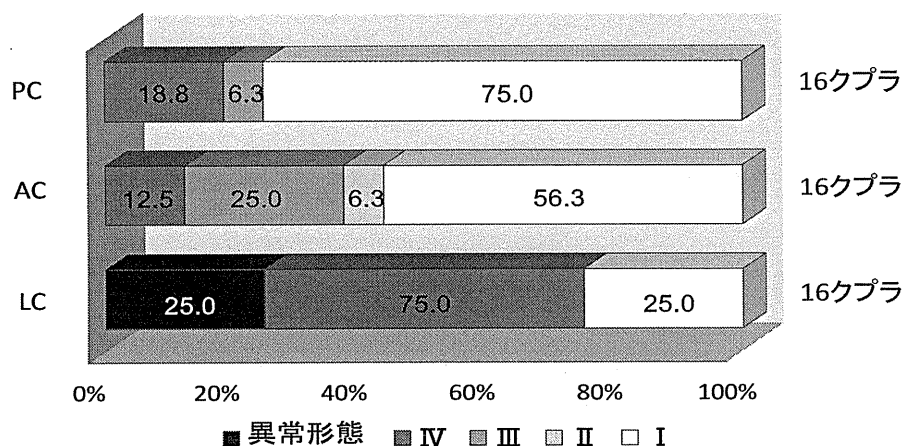


図3. 各半規管でのクプラ変化の結果 (長期群).

短期群 (Grade I)

Grade	PC	AC	LC	合計	%
正常	11	3	5	19	<u>90.5</u>
軽度変化	1	0	1	2	<u>9.5</u>
合計	12	3	6	21	

長期群 (Grade I)

Grade	PC	AC	LC	合計	%
正常	10	5	2	17	<u>68.0</u>
軽度変化	2	4	2 (肥大化)	8	<u>32.0</u>
合計	12	9	4	25	

表1. 短期群と長期群におけるgrade I の比較.

Grade	PC	CAP		AC	CAP		LC	CAP		合計	CAP	
		なし	あり		なし	あり		なし	あり		なし	あり
I	7	1	6	6		6	3	1	2	16	2	14 (87.5%)
II	0			0			0			0		
III	1	1		2	1	1	0			3	2	1 (33.3%)
IV	1		1	1	1		5	2	3	7	3	4 (57.1%)
異常形態	0			0			2	1	1	2	1	1 (50.0%)
合計	9	2	7	9	2	7	10	4	6	28	8	20 (71.4%)

表2 各半規管でのCAPの測定結果.

39. 良性発作性頭位めまい症の治癒経過に影響を与える因子の検討

佐藤 豪、武田憲昭、関根和教、松田和徳（徳島大）

【はじめに】

良性発作性頭位めまい症（BPPV）の病態は半規管結石症またはクプラ結石症であり、病巣では後半規管（PC）と水平（外側）半規管（HC）でほとんどを占める。一般的には予後良好であるが、難治性BPPV症例も少なからず存在する。

理学療法が奏効しないBPPVや再発を繰り返すBPPVに関与する因子は頭部外傷が最も多いが、加齢、長期臥床、メニエール病などの内耳疾患も関係すると報告されている¹⁻⁴。

本研究では、2次医療機関である屋島総合病院耳鼻咽喉科外来を受診したBPPV症例を対象とし、BPPV症例の頭位めまいの消失過程をendpointとして難治例の評価を行った。

【対象と方法】

対象は平成21年4月から平成23年6月までに当科を受診し、頭位・頭位変換眼振検査によりBPPVと診断した346例である。初診時に発症日、発症誘因、既往歴に関する詳細な問診を行った。

眼振は赤外線CCDカメラで観察し、Dix-Hallpike法で回旋性眼振が解発され、坐位で眼振の方向が逆転したものを後半規管型BPPV（PC-BPPV）と診断した。PC-BPPVのうち、眼振の持続時間が1分以内のものを半規管結石症、1分以上のものをクプラ結石症と分類した。一方、Supine roll testにて方向交代性眼振が解発されたものを外側半規管型BPPV（HC-BPPV）と診断した。HC-BPPVのうち、方向交代性下向性眼振（geotropic nystagmus）を示すGHC-BPPVを半規管結石症、方向交代性上向性眼振（apogeotropic nystagmus）を示すAHC-BPPVをクプラ結石症に分類した。

PC-BPPVの半規管結石症に対してはEpley法を施行し、クプラ結石に対しては自宅でのBrandt-Daroff法を指導した。HC-BPPVに対する耳石置換法の有効性のエビデンスが十分でないことから、理学療法を施行せずに経過を観察した。また、嘔気などの自覚症状が強い場合には、ジフェニドールを投与した。受診後1週間以内に再診してもらい、以降は1から2週間毎の受診をしてもらった。受診時に頭位・頭位変換眼振検査を行い、眼振が消失した場合には自覚的に頭位性めまいが消失した日を問診した。初診時からの頭位めまいの消失過程を、Kaplan-Meier法により比較した。

【結果】

PC-BPPV症例では、半規管結石症に対してEpley法を施行した症例の頭位めまいの消失過程とクプラ結石症に対してBrandt-Daroff法を施行した症例の消失過程との間には、差を認めなかった。半規管結石症の51.5%とクプラ結石症の42.3%が、1週間以内に頭位めまいが消失した。一方、半規管結石症の21.4%とクプラ結石症の34.2%が1か月以上、治癒が遷延した。

一方、HC-BPPV症例では、半規管結石症のGHC-BPPV症例とクプラ結石症のAHC-BPPV症例の間には、頭位めまいの自然治癒過程に差を認めなかった。GHC-BPPV症例の51.6%とAHC-BPPV症例の44.1%が、1週間以内に頭位めまいが消失した。一方、GHC-BPPV症例の21.3%とAHC-BPPV症例の24.3%が1か月以上、治癒が遷延した。

65歳以上のBPPV症例は、64歳以下のBPPV症例に比べ、有意に頭位めまいの消失過程が遷延していた（図1）。様々な疾患による長期臥床中に発症したBPPV症例は、発症誘因のない特発性BPPV症例に比べ、有意に頭位めまいの消失過程が遷延していた（図2）。頭部外傷後に発症したBPPV症例は、特発性BPPV

症例に比べ、有意に頭位めまいの消失過程が遷延していた (図3)。

一方、メニエール病や突発性難聴などの内耳疾患と関連して発症したと考えられたBPPV症例と特発性BPPVの間では、頭位めまいの消失過程に差はなかった (図4)。さらに、骨量減少および骨粗鬆症を合併する特発性BPPV症例と、骨量が正常範囲の特発性BPPV症例の間で、頭位めまいの消失過程に差はなかった (図5)。

[考察]

本研究より、BPPVにおける半規管結石とクプラ結石の病態の違いは、頭位めまいの治癒経過に影響しない可能性が示唆された。眼振の持続時間で診断したPC-BPPVクプラ結石症の割合は21.7%であったが、眼振の時定数により診断したPC-BPPVのクプラ結石症の割合は7.2%と報告されている5)。本研究では、時定数は短い最大緩徐相速度の大きい症例をクプラ結石症と診断した可能性が考えられた。一方、HC-BPPVのクプラ結石症は難治であると言われているが6)、頭位めまいの消失過程は半規管結石症の消失過程と比較して差を認めなかった。ただし、一部のクプラ結石症では、頭位めまいの消失が遷延している傾向が認められた。外側半規管のクプラに付着した耳石がshort arm側に落下するとすみやかに卵形囊へ排出されるが、long arm側に落下すると治癒が遷延する可能性が考えられた7)。

本研究から、高齢者のBPPVは頭位めまいの消失が遷延することが明らかになった。高齢者は平衡斑の変性が強く耳石が脱落しやすいためdebrisの量が多く、卵形囊へ排出されにくいと考えられる8)。そのため、高齢者のPC-BPPV症例の理学療法後および理学療法を行わなかったHC-BPPV症例の頭位めまいの消失過程が遷延したと考えられた。また、高齢者のPC-BPPV症例では、首の可動制限のため理学療法が十分に行えていなかった可能性も考えられる。さらに、HC-BPPV症例では理学療法を行わなかったため、日常生活における頭の動きに伴ってdebrisが卵形囊へ排出されると考えられる。高齢者は日常生活の活動性が低下しているため、治癒が遷延した可能性も考えられる。

長期臥床や頭部外傷が誘因となったBPPV症例は、誘因のない特発性BPPV症例と比較して、頭位めまいの消失過程が遷延していた。長期臥床では原疾患により寝返りや運動が困難であるためdebrisが凝集して半規管内を移動しにくいいため、治癒が遷延した可能性が考えられる。一方、頭部外傷では多くの耳石が脱落するため、debrisの量が多いと考えられる。そのため、debrisが卵形囊へ排出されにくく、治癒が遷延した可能性が考えられる。

ところが、内耳疾患および骨粗鬆症の既往を持つBPPV症例の頭位めまいの消失過程は、特発性BPPV症例の消失過程と比較して差を認めなかった。内耳疾患の既往は耳石を変性させ、骨粗鬆症は耳石の代謝に悪影響を与えると考えられる。そのため、耳石が脱落しやすく、BPPVの再発が多いと報告されている4,9)。しかし、一度に脱落する耳石の量は特発性BPPVと違いはなく、卵形囊への排出には影響しなかった可能性が考えられる。

[結論]

BPPVにおける半規管結石とクプラ結石の病態の違いは、頭位めまいの治癒経過に影響しない可能性が示唆された。高齢者、長期臥床、頭部外傷は、頭位めまいの治癒経過を遷延させる因子と考えられた。内耳疾患および骨粗鬆症の既往は、頭位めまいの治癒経過に影響を与えなかった。

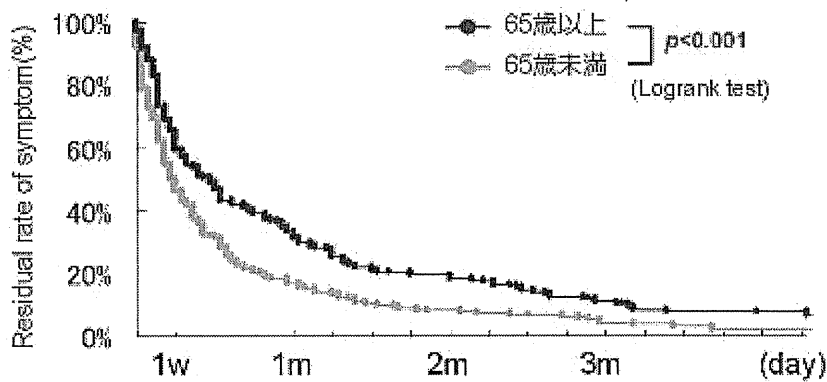
[参考文献]

- 1) Motin M, et al. Benign paroxysmal positional vertigo as the cause of dizziness in patients after severe traumatic brain injury: diagnosis and treatment. *Brain Injury* 19: 693-7, 2005.
- 2) Korres S, et al. Prognosis of patients with benign paroxysmal positional vertigo treated with

- repositioning manoeuvres. J. Laryngol Otolaryngol 120: 528-33, 2006.
- 3) Pollak L, et al. Physical inactivity as a contributing factor for onset of idiopathic BPPV. Acta Otolaryngol 131: 624-7, 2011.
 - 4) Lee NH, et al. Benign paroxysmal positional vertigo secondary to inner ear disease. Otolaryngol Head Neck Surg 143: 413-7, 2010.
 - 5) Imai T, et al.: 3D analysis of benign paroxysmal positional nystagmus due to cupulolithiasis in posterior semicircular canal. Acta Otolaryngol. 129:1044-1049, 2009.
 - 6) White JA, et al. Diagnosis and management of lateral semicircular canal benign paroxysmal positional vertigo. Otolaryngol Head Neck Surg 133: 278-84, 2005.
 - 7) Imai T, et al.: Natural course of positional vertigo in patients with apogeotropic variant of horizontal canal benign paroxysmal positional vertigo. Auris Nasus Larunx 38: 2-5, 2011.
 - 8) 鈴木衛：良性発作性頭位めまい症に関与する耳石の基礎的知見. Equilibrium Res 65:91-103, 2006.
 - 9) Vibert D, et al. Benign paroxysmal positional vertigo in older women may be related to osteoporosis and osteopenia. Ann Otol Rhinol Laryngol 112: 885-9, 2003.

図1

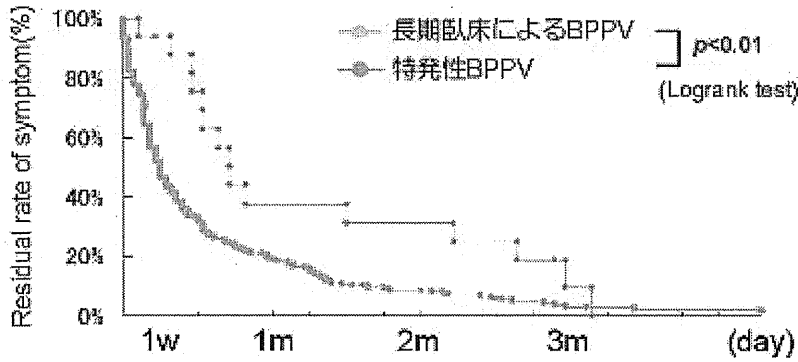
加齢がBPPV症例の頭位めまいの消失過程におよぼす影響



65歳以上の症例は65歳未満の症例に比べ、有意に頭位めまいの消失期間が遅延していた($p < 0.001$)。

図2

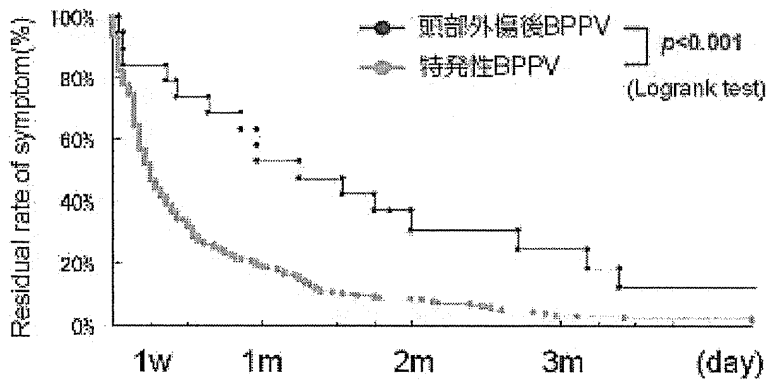
長期臥床がBPPV症例の頭位めまいの消失過程におよぼす影響
(長期臥床：術後の長期臥床や片麻痺などによる身体活動の低下)



長期臥床後に発症したBPPV症例は特発性BPPV症例に比べ、有意に頭位めまいの消失期間が遷延していた($p < 0.01$)。

図3

頭部外傷後のBPPV症例の頭位めまいの消失過程



頭部外傷後のBPPV症例は特発性BPPV症例に比べ、有意に頭位めまいの消失期間が遷延していた($p < 0.001$)。