内耳電気現象からみた変動する感音難聴

京都府立医科大学耳鼻咽喉科学教室（主任：水越 治教授）

井上 靖二，大山 孜郎，安野 友博

はじめに

変動する感音難聴，それは変動する限り内耳の器質的障害は可逆的であることが必須条件となる。故に変動する感音難聴と，器質的障害に対して最も可逆性に富む組織とは表裏一体にあるといえる。ちなみに聴覚機構を構成する組織を大別すると，音という物理エネルギーを生体エネルギーに変換する有毛細胞，そのエネルギー変換の効率をあげるためのいろいろの内耳補助組織，内耳で生じた生体エネルギーを中枢に伝える神経細胞の三つに分類できる。これらの三者のいずれが障害されても難聴が発生する。このうち有毛細胞，神経細胞は身体の中で最も分化した細胞で一旦変性消失すれば再び再生され，機能を回復することはない。故に聴覚機構の中で器質的障害に対して再生ならびに機能回復を最も期待しうる唯一の部位として内耳補助組織が考えられる。その内耳補助組織の一つである血管条の機能が変動する感音難聴解明の鍵を担っていると考えられ，ここでは血管条を中心としたいろいろの内耳電気現象を示し，電気生理学の立場より変動する感音難聴の一端を明らかにしたい。

実験方法

1. 実験動物および手術方法

実験動物には黒目の成熟モルモットを使用した。麻酔は pentobarbital sodium を用い，25 mg/kg 腹腔内注射後気管切開を行った。そして succinyl choline chloride 注射にて筋弛緩後人工呼吸を施した。内耳電位記録のために蝸牛基底回転中央階骨壁に電極刺入孔を開窓した。モルモットの回転後眼振記録やヒトの内耳電位記録のための特別な手術操作は必要としなかった。

2. 電位測定法

i) モルモットの内耳電位

蝸牛基底回転中央階骨壁に開窓された小孔に測定用

電極を刺入した。測定電極には 1 モル KCl を充填した先端 1μ 以下のガラス毛细管電極を使用した。測定用電極より誘導した電位を日本光電製 MZ-3A 型前置増幅器に接続し，その出力を AVH-2 型直流増幅器を内蔵した日本光電製 VC-7 型オシロスコープに導き，これを写真撮影することにより記録した。更に日本光電製 AD2-22 直流増幅器をへて日本光電製インク書オシログラフ WI 180U につなぎ直流電位変化を連続記録した。なお不関電極は頸筋肉内においた。

ii) モルモット回転後眼振電位

測定用電極には銀板電極を用い，bitemporal leading にて電位を誘導し，4 channel の nystagmograph (Rion 製 NY-22) にて記録した。

iii) ヒトの内耳電位

測定用電極には銀ボール電極を使用した。銀ボール電極を直視下に外耳道後壁の鼓膜移行部にあて固定した。不関電極として耳垂にディスク電極を固定した。測定用電極より誘導した電位は脳波計（三栄 EG-900）をへて加算機（三栄 MEDIAC 7TO6）に導かれ加算平均化された。オシロスコープ上に再現された波形は XY レコーダ（渡辺 WX-431）に導き記録した。

3. 刺激方法

モルモット内耳電位測定：closed sound system にて 0.25~8 kHz までの純音を負荷した。

モルモット Preyer's reflex 測定：open sound system にて 0.5~8 kHz までの純音を負荷した。

モルモット回転後眼振測定：2 秒 1 回転の角速度にて 10 回転し，その間 14 秒間の等速回転の後に回転椅子を急停止することによりなされた。

ヒトの内耳電位測定：open sound system にて click 音を負荷した。

実験成績

1. anoxia 負荷に対する endocochlear potential (EP) と cochlear microphonic potential (CMP)

の相関関係

モルモットの蝸牛基底回転中央階より +100 mV 前後の正の高い EP が記録された。CMP も周波数により異なるが低周波数であれば最大 10 mV 近い電位が記録された。このような実験条件下に動物に 4 分間の anoxia を負荷すると EP は 15~20 秒の潜時をもって急激に低下し、遂には 0 mV をきって負の EP を示した。この時 CMP も EP の低下に比例してその値を減少した。anoxia 解除と共に数秒の潜時をもって再び急峻な曲線を描いて EP は元の電位レベルまでもどり更に overshoot を示して anoxia 解除後 12 分位で再び元のレベルに落ち着いた。CMP も EP が元の電位レベルにもどった同じ時点で元の電位の大きさまでもどった。Fig. 1 はその 1 例を示す。anoxia 負荷に対する EP と CMP の相関関係をグラフにしたものである。左の縦軸は CMP の電位を示し、右の縦軸は EP の電位を示している。横軸の左半分は負荷純音の音圧を示し、右半分は anoxia 負荷時間を示している。左の×印を結んだ曲線は 1 kHz 純音刺激下に基底回転中央階より記録された CMP の入出力曲線である。右の○印を結んだ曲線は同時記録された EP の anoxia に対する反応曲線である。右×印を結んだ曲線は CMP の anoxia に対する反応曲線である。EP が 107 mV より -20 mV まで下った時点では CMP は 6.0 mV より 1.7 mV まで下っている。この anoxia 下の 1.7 mV の CMP の電位はほぼ非 anoxia 下の 65 dB の音圧時の CMP の大きさに一致する。すなわち anoxia による EP の低下(絶対値に換算して 127 mV)により CMP は 35 dB の音圧差に相当する大きさの電位減少を示したことになる。Table 1 は同様の anoxia 負荷による EP と CMP の相関を 8 匹のモルモットに求めた成績

Fig. 1. anoxia 負荷による EP と CMP の相関曲線

Table 1. EP による CMP 利得

モルモット Number	EP の電位減衰 の絶対値の和	CMP の電位減衰 の音圧差値
1	103 mV	35 dB
2	100	30
3	127	35
4	105	30
5	114	35
6	123	35
7	103	30
8	120	35

である。EP は電位低下分の絶対値を、CMP は電位減少分に相当する音圧差を示している。CMP 減少分の音圧差はほぼ30から 35 dB を示した。

2. furosemide 負荷による EP と CMP の相関関係

Fig. 2 は furosemide 20 mg/kg 静脈投与したときの EP と CMP の相関関係を示した図である。furosemide 静注により EP が低下するが CMP も減少し、EP の回復と共に CMP も回復を示している。縦軸に EP の大きさ、横軸に furosemide 注射後の時間を示し、下段に各時間における実際の CMP のパターンが示されている。furosemide 投与により心電図には特に異常を認めなかった。

3. メニエル病患者の electrocochleogram (ECoG)

Fig. 3 はメニエル病患者の audiogram と ECoG である。4 年前より右耳の耳鳴、難聴と共に繰返される眩暈発作を訴え、右耳の canal paresis を有する患者である。上段が audiogram 下段が ECoG である。ECoG の左の縦軸は、click 刺激から第 8 神経活動電位の N₁ peak までの潜時、右の縦軸は第 8 神経活動

Fig. 2. furosemide 負荷による EP と CMP の経時的変化

Fig. 3. メニエル病患者の右耳の audiogram と electrocochleogram (ECOG)

電位の N_1 peak の振幅の大きさを示している。横軸に音圧がとってある。×印を結んだ曲線は第8神経活動電位の潜時曲線、○印を結んだ曲線は第8神経活動電位の入出力曲線を示している。Fig. 4 は実際に記録された右耳の第8神経活動電位の波形である。この波形で特徴的なことは基底部の幅が非常に増大し、波形が全体になだらかになって乱れていることである。また N_1 peak を構成する前脚にくびれ状の突出がみられる。

4. furosemide 負荷による Preyer's reflex と回転後眼振の相関関係

Fig. 5 は furosemide 50 mg/kg 静注後の Preyer's reflex と回転後眼振の反応を経時的にみたものである。図の左は Preyer's reflex を指標として作られたモルモットの audiogram である。右は回転後眼振の実際の記録図である。左端の数値は furosemide 注射後の時間を示し、C とあるのはコントロールであり、注射前の Preyer's reflex の域値を 0 dB とした。注射後5分で Preyer's reflex は全周波数で消失、すなわち audiogram では scale out となり EP, CMP の成績と良く一致している。

Fig. 4. メニエル病患者の第8神経活動電位

Fig. 5. furosemide 負荷による Preyer's reflex 域値と回転後眼振の経時的変化

Table. 2 は回転後眼振の持続時間、打数をそれぞれ指標として furosemide 50 mg/kg 静注群と対照として furosemide と等量の生理食塩水注射群を比較したものである。その中の数値は注射前の回転後眼振の持続時間、打数を100として注射後の各時点のそれぞれの値の平均値を示しており、カッコ内は標準偏差を示している。そして * 印は 5 % 以下の危険率で furosemide 負荷群と生食群の間に有意差を示したものに付けてある。故に furosemide 注射群は注射後20分までは有意差をもって生食群に比べて回転後眼振は低下を示した。

DURATION								
POSTINJECTION TIME	5	10	15	20	30	40	60 MIN.	
CONTROL SALINE (n=3)	99.0 (±3.6)	89.3 (±2.3)	90.7 (±6.4)	86.0 (±2.0)	80.3 (±4.0)	79.7 (±5.5)	68.3 ± (±21.7)	
FUROSEMIDE (n=10)	71.9* (±10.7)	72.1* (±22.6)	67.0* (±4.7)	55.9* (±18.1)	68.1* (±4.1)	53.4* (±25.9)	48.1 ± (±31.4)	

BEATS NUMBER								
POSTINJECTION TIME	5	10	15	20	30	40	60 MIN.	
CONTROL SALINE (n=3)	88.7 (±6.5)	88.7 (±4.2)	84.3 (±6.4)	81.3 (±3.8)	64.0 (±7.8)	63.3 (±9.0)	59.7 ± (±18.5)	
FUROSEMIDE (n=10)	77.0* (±11.7)	67.7* (±19.8)	67.7* (±16.9)	56.4* (±20.1)	64.5 (±12.9)	55.1 (±26.6)	47.4 ± (±29.9)	

* SIGNIFICANTLY DIFFERENT FROM CONTROL (p<0.05)

Table 2. 生理食塩水と furosemide 負荷による回転後眼振の持続時間と打数の経時的変化の比較

考 按

1. 変動する感音難聴の発生機序

音エネルギーが生体エネルギーに変換されて大脳皮質の聴覚領の神経細胞が興奮するまでの聴覚系のどの部分が障害されてもそれが可逆的である限り変動する感音難聴となり得る。しかしこの論文のはじめでものべた通り変動する感音難聴と最も関係深いと考えられる組織は内耳補助組織である。ここでいう内耳補助組織とは血管条、蓋膜、内、外リンパ、基底膜、ライスネル膜その他である。これらは音エネルギー変換機構の中で CMP, summing potential (SP) 等の受容器電位産生の効率をあげるための補助的役割を演じている。これらの中でも血管条は EP、内リンパイオン組成ならびに内リンパ容量を支配し聴覚受容機構の中で重要な位置にあるといえる。ここでは血管条の局所循環障害、代謝障害、そして前二者にひきつづいて発生する内リンパ組成ならびに容量異常の三点から変動する感音難聴について考察してみたい。

神経細胞、有毛細胞は身体の中で最も分化した細胞であり、一旦変性消失がおくと再生不可能である。

すなわち固定された感音難聴となる。故に変動する感音難聴は神経細胞、有毛細胞が正常で内耳補助組織が可逆的障害を受けた場合か、または有毛細胞、神経細胞が可逆性を有する範囲の軽微な変性障害を受けた場合のいずれかにより発生すると考えられる。後者についてはその可能性は非常に少ない。たとえばモルモットを使った内耳変性障害実験の過程で電気生理学的に明らかに機能に低下を認めるにもかかわらず、組織学的には全く器質的異常を認めないといった時期が必ず存在する。しかしその時点で内耳中毒負荷を中止したとしても機能低下は回復しない。われわれの経験では有毛細胞に形態的に異常がなくても機能的に低下を認めた時、その難聴は殆んどが固定するかまたは進行するといつてよい。前者については可能性は十分にあり、特に血管条が重要な役割を演じているといつてよい。

2. 血管条の循環障害

血管条は EP の放出源である¹²⁾。前庭器官には蝸牛の EP に匹敵する高い正の静止電位は存在しない⁷⁾。故に蝸牛にのみ存在する特異な静止電位といえる。この EP の存在意義について Davis⁹⁾ は mechano-electrical theory をとなえ、この EP は有毛細胞から発生する CMP, SP といった受容器電位を増幅する役割を演じているとしている。われわれも内耳通電実験により EP を増大さす方向の通電により CMP は増幅され、逆に EP を減少さす方向の通電により CMP は小さくなることを証明した¹³⁾。また正円窓電極刺入により Corti 器内では CMP は小さいが、EP の記録される中央階で Corti 器内より大きな CMP が記録される。電極が CMP の発生源である有毛細胞に近いほど大きく記録されるべきにもかかわらず、有毛細胞から離れた中央階で記録された CMP の方が大きいことはとりもなおさず EP の増幅作用と考えられる。では EP にはどの程度の増幅作用があるかといえば、実験成績 (1) に示すごとく anoxia 負荷により、EP が 100 mV 以上低下することにより CMP は最初の電位の 1/4 から 1/3 まで減少している。この CMP の減衰率の中には anoxia の有毛細胞への直接作用も考慮すべきであるが anoxia 負荷時の逆通電実験成績¹¹⁾ や furosemide 負荷実験から主として EP の低下に支配されているといえる。この CMP の減衰率を音圧差に換算するとほぼ 30 から 35 dB となる。逆にいえば +100 mV 近い EP により CMP は常に 30~35 dB 分増幅されていることになる。すなわち EP により CMP に 30~35 dB 分の音圧利得がもたらされている。この

ことは血管条に anoxia の負荷がかかる状態すなわち血管条の局所循環障害により EP が低下すれば少なくとも 30~35dB の flat type の難聴がおこり得ることを示している。この EP の変動は電気的なものであり、CMP, SP こそ変化さすが有毛細胞には何等器質的障害をもたらさない。故に血管条に血流改善がおこり EP がもとにもどれば CMP は再び元の電位に回復できる。すなわち可逆的であり得る。flat type の変動する感音難聴は血管条の局所循環障害による EP の変化のみにても発症し得るといえる (Fig. 6)。

Fig. 6. 血管条障害(循環障害, 代謝障害)と変動する感音難聴, メニエル病との関係。内リンパイオン組成と容量異常が質, 量, 時間共に小または短であれば変動する感音難聴やメニエル病につながるが, 質, 量, 時間が大または長となると, 二次的に蝸牛または前庭の有毛細胞に不可逆性変性を生ぜしめ固定された感音難聴, C.P.に移行する。

3. 血管条の代謝障害

次に実験成績(2)で furosemide 静注により EP は低下し, CMP も減衰することを示した。この furosemide は ethacrynic acid と共に腎尿細管の Na^+ - K^+ activated ATP ase を阻害して利尿をはかる利尿剤である²⁾。われわれはこの両薬剤の内耳への作用, すなわち静注により EP, CMP 共に電位を減少さすことを報告してきた⁴⁾⁵⁾¹⁴⁾。この薬剤投与により第一義的に EP が減少したことより内耳での作用部位は血管条と考えられる。臨床的にも両薬剤の静注により一過性の難聴が発症することが報告されている。ethacrynic acid による難聴については Maher と Schreiner⁹⁾ が 1965 年に見出し, その後多数の報告がある。furosemide については Heidland と Wigland⁶⁾ が 1970 年に報告している。実験成績(2)(4)で示したごとく, furosemide 静注により EP, CM は減衰し, また Preyer's reflex も消失または低下し, 再び時間の経過と共に両電位, reflex 共に回復をした。この時血管条の循環障害は考えられず, 血管条代謝障害により上記の現象は産生されたと考えられる。このような代謝障害は furosemide, ethacrynic acid のような Na^+

- K^+ activated ATP ase 阻害剤でもおこり得るし, 遺伝的素因(ある種の酵素系の欠除), 血管条の栄養血管障害でもおこり得る。遺伝的疾患で, 進行性の腎炎と感音難聴の合併する Alport 症候群¹⁾は腎と内耳に共通した代謝障害が考えられ, furosemide の実験成績もあわせて血管条の遺伝的代謝障害を考える上で大いに参考となる。また血管条の萎縮による flat type の感音難聴を生前の audiogram と死後の側頭骨標本により Schuknecht ら⁹⁾は確めている。われわれの実験成績, 上記の諸現象より血管条代謝障害によっても変動する感音難聴が発生することが推定される(Fig. 6)。

4. 内リンパイオン組成ならびに容量異常

次に血管条の代謝障害は EP, CMP を減少さすのみならず, 二次的に内リンパイオン組成, 容量異常をもたらす。内リンパイオン組成の変化は有毛細胞の興奮性や Na^+ , K^+ の拡散電位を変化さすであろうし, 内リンパ容量異常は基底膜振動の機械的抑制による内耳伝音難聴の原因となるであろう。 Na^+ , K^+ の拡散電位は EP を構成する電位の一つであり, EP は血管条における Na^+ , K^+ 分泌吸収代謝の際に生ずる正の高い分泌吸収電位と正の Na^+ 拡散電位, 負の K^+ 拡散電位の三者の和と考えられる。故に血管条代謝障害によりまず一次的に正の高い分泌吸収電位が低下し, 遅れて二次的に Na^+ , K^+ 拡散電位が変化することになる。実験成績(4)で furosemide 静注によりモルモット Preyer's reflex 域値上昇と共に回転後眼振の低下がみられた。すなわち蝸牛反応のみならず前庭反応も抑制された。先述した通り前庭には EP に相当する高い正の静止電位は存在しない。故に前庭反応に抑制がみられたことは蝸牛で二次的に生じた内リンパイオン組成・容量異常が前庭器官にも影響を及ぼしたと考えられる(Fig. 6)。furosemide の薬理作用から考えて内リンパ中には Na^+ 増加, K^+ 減少, 内リンパ容量の増大が推定される。Silverstein も猫に ethacrynic acid 30 mg/kg 静注後 1 時間で内リンパ中の Na^+ が正常の 3 倍に増加することを報告している¹⁰⁾。血管条代謝障害や循環障害にもとづく内リンパイオン組成・容量異常というのはメニエル病の成因とも深い関係にあり, 臨床的にも変動する感音難聴の主体を占めるものである(Fig. 6)。特に内リンパ容量異常にもとづく内耳伝音難聴はメニエル病の病理組織学的所見とも一致して変動する感音難聴の極め手となる。実験成績(3)はメニエル病の cochleogram であるが, その中で第 8 神経活動電位の波形が正常対照者のそれに比べ,

非常に幅広くなっている。すなわち click 刺激に対する第8神経放電の dyssynchronization を示しているといえる。この第8神経活動電位波形の乱れはメニエル病の cochleogram の特徴的なものであり、この第8神経活動電位波形記録のみにて逆にメニエル病と診断してよいほどである。これは内リンパ容量異常により基底膜振動が障害され、基底膜至適周波数部位での活動電位放電の同期化が障害されたがために先鋭な幅の狭い活動電位波形が記録されず、鈍な幅の広い活動電位波形をとるものと考えられる。すなわち内耳伝音難聴の活動電位波形といえる。このように内リンパイオン組成・容量異常が変動する感音難聴の成因となり得る。

以上変動する感音難聴を血管条の機能面から主として内耳電位を中心として考察した。

結 語

1. 変動する感音難聴は有毛細胞、神経細胞が正常で、内耳補助組織が可逆性の障害を受けた場合と、有毛細胞、神経細胞そのものが可逆性を保持しうる程度の障害を受けた場合の二つの障害様式により発生する。

2. 前者の場合、内耳補助組織の中で血管条が最も重要な役割を演じると考えられる。

3. 実験動物にモルモットを使用し、血管条機能の指標として EP を記録し、血管条に anoxia 負荷と furosemide 負荷を加えて EP, CMP, SP, Preyer's reflex, 回転後眼振を調べた。また、メニエル病患者の内耳より第8神経活動電位を記録した。

4. 上記の実験成績より

i) 血管条の循環、代謝障害による EP の低下により最大 30~35 dB の flat type の変動する感音難聴が発生しうる。

ii) 血管条の循環、代謝障害は二次的に内リンパイオン組成ならびに容量異常をもたらし、これが変動する感音難聴特に内耳伝音難聴を発生せしめること。

等が判明した。

5. 血管条障害による内リンパイオン組成ならびに容量異常は変動する感音難聴の代表であるメニエル病の病因にも通じ、逆にメニエル病の患者の内耳より内耳伝音難聴と推定される第8神経活動電位波形が記録された。

稿を終るにあたり御指導、御校閲をいただいた水越治教授に感謝いたします。本論文の要旨は第19回日本オーディオロジー学会にて発表した。

Electrophysiological Studies on Fluctuating Sensory-Neural Hearing Loss

By

Y. Inoue, S. Oyama and T. Yasuno

From Department of Otolaryngology, Kyoto Prefectural University of Medicine, Kyoto

The pathogenesis of fluctuating sensory-neural hearing loss was classified into two types. In the first type, both hair cells and nerve cells are normal and the auxiliary tissues of the inner ear only are reversibly involved. By contrast, in the second type, hair cells and/or nerve cells themselves are involved by reversible degeneration but the auxiliary tissues are normal. In the former, especially the stria vascularis was thought to play an important role.

Cochlear potentials, Preyer's reflex and post-rotatory nystagmus in guinea pigs were recorded under application of anoxia and intravenous administration of furosemide. The 8th nerve action potential of the Ménière's disease was also examined and analysed by means of an analog averaging computer.

These experimental results induced the conclusion that vascular or metabolic insufficiency of the stria vascularis caused a reversible hearing threshold elevation of 30~35 dB for all frequencies, and then change of ion composition and volume of endolymph resulted in a reversible inner ear conductive deafness.

参 考 文 献

- 1) Alport, A. C. : Hereditary familial congenital haemorrhagic nephritis. Brit. Med. Jour., 1 ; 504~506, 1927.
- 2) Bowman, R. H. et al. : Furosemide, ethacrynic acid, and iodoacetate on function and metabolism in perfused rat kidney. Am. J. Physiol., 224; 416-424, 1973.
- 3) Davis, H. : Mechanisms of the inner ear. Ann. Otol., 77 ; 644-655, 1968.
- 4) 伊達敬一, 他 : 利尿剤による内耳障害の研究. Audiology Japan, 14 ; 429-430, 1971.
- 5) 伊達敬一, 他 : 利尿剤の内耳に及ぼす影響. 内耳

- 生化学, 4; 27-31, 1973.
- 6) Heidland, A. et al.: Einfluss hoher Furosemidosen auf die Gehörfunktion bei Urämie. Klin. Wschr., 48; 1052-1056, 1970.
- 7) 井上靖二: モルモット後半規管膨大部における電気現象—特にマイクログラフ電位の刺激受容伝達機構における役割について—. 日耳鼻, 73; 75-100, 1970.
- 8) Maher, J. F. et al.: Studies on ethacrynic acid in patients with refractory edema. Ann. Intern. Med., 62; 15-29, 1965.
- 9) Schuknecht, H. F. et al.: Atrophy of the stria vascularis, a common cause for hearing loss. Laryngoscope, 84; 1777-1821, 1974.
- 10) Silverstein, H. et al.: The effect of diuretics on cochlear potentials and inner ear fluids. Laryngoscope, 71; 873-888, 1971.
- 11) 田中康夫: 蝸牛隔壁の分極性とアセチルコリン効果. Audiology Japan, 10; 254-255, 1967.
- 12) Tasaki, I. et al.: Stria vascularis as source of endocochlear potential. J. Neurophysiol., 22; 149-155, 1959.
- 13) 安野友博: モルモットにおける Endocochlear Potential に関する実験的研究. 日耳鼻, 65; 193-219, 1962.
- 14) 安野友博, 他: 利尿剤の内耳電気現象に及ぼす影響. 日耳鼻, 75; 1018-1019, 1972.

(受付 50.2.17)