SYMPATHETIC NERVOUS FUNCTION IN VERTIGINOUS PATIENTS

JUN-ICHI YOSHIDA, M. D.

Department of Otolaryngology, Osaka University Medical School, Osaka

Plasma levels of norepinephrine (NE), which are useful index of sympathetic nervous function, were measured in vertiginous patients by gas chromatograph-mass spectrometer using selected ion monitoring method.

There was no significant difference in the resting plasma NE levels between healthy subjects and patients groups such as Meniere's disease, vertigo (central and peripheral origin) and sudden deafness.

NE and blood pressure increased in all groups when the subjects were kept at the standing erect position. No significant differences were found in the increment of NE at the erect position, however, there was less elevation in blood pressure in patients groups, especially in Meniere's disease patients.

Using another patients group of subjects such as Meniere's disease and sudden deafness patients, pressor response for intravenously administered NE was studied. Meniere's disease patients showed hyporesponsiveness of blood pressure to exogenously administered NE.

These facts suggest that sympathetic effector organs in Meniere's disease patients are functionally disturbed.

A86—0421—90842

めまい患者の自律神経機能

大阪大学医学部耳鼻咽喉科学教室（主任：松永 亨教授）

吉 田 淳 一

I はじめに

メニエール病は病理組織学的には内リンパ水腫に由来するものと考えられているが、その発生機序についてはいまだ不明の点が多い。従来よりその成因に関して、アレルギー、内分泌系の異常、水・電解質の代謝異常、脳・内耳を含めた循環系の異常、自律神経系の異常など内的因子と、各種ストレスの外的因子および局所解剖学的な異常などの局所因子が互いに作用し、めまいが発現するものと考えられている¹⁰⁾。日常の臨床においてもめまい患者ことにメニエール病患者において、低血圧傾向、起立性調節障害などの循環系の異常がしばしば見られる¹⁴⁾¹⁷⁾²²⁾²⁸⁾。また精神的・肉体的ストレスがめまいの発症

に大きく関係している例もしばしば認められる。これら循環系の異常、ストレスの関与などの根底には自律神経系の異常が存在することを示すものとして注目され、めまい発症の原因をさぐる糸口として、現在までこの面に關する数多くの報告がみられる⁹⁾¹⁴⁾¹⁵⁾¹⁶⁾²²⁾²³⁾²⁶⁾²⁷⁾。

自律神経系の機能検査法には数多くの方法が試みられている。血中カテコラミン (CA) は測定法の確立とともに、交感神経系の有力な指標として、近年各種の疾患において測定されつつある²⁾³⁾⁵⁾²¹⁾³⁷⁾。しかしながら現在まで Gejrot ら⁶⁾のメニエール病における尿中 CA の報告を除いて、めまい患者における CA の動態の報告は、著者の知る範囲ではみられない。著者は CA の一

つて交感神経末端より分泌される神経伝達物質であるノルエピネフリン (NE) を血中において測定する方法を開発し、報告してきたが³²⁾、今回さらに改良を加え、より簡便な方法とした。また本法を用いてめまい患者における交感神経系の状態を観察したのでここに報告する。

Ⅱ 血中ノルエピネフリンの定量

A) 方法

血漿 1ml に内標準物質として重水素(D) 標識の NE $\alpha\text{-D}_3\text{-D}_1$ (D-NE) 10ng (20ng/ml 0.01N HCl) および 1 Mリン酸-アンモニア緩衝液 (pH 7.5) 0.5ml を加え攪拌後、硼酸ゲルカラム (0.5×5cm) に試料を添加し、NE をカラムに吸着した。カラムを上述の緩衝液 1ml で洗浄した後、さらに蒸留水 50ml で洗浄した。その後 0.1M酢酸-メタノール溶液 2ml、および 1.3M酢酸-メタノール溶液 2ml で NE を溶出した。溶出液のうち 1.3 M酢酸-メタノール溶出液を Reacti-Vial (3ml) に採取した。溶出液は温風に加熱しながら、窒素気流にて乾燥した後、Karoum ら¹²⁾ の方法に準じ、Pentafluoropropionic anhydride (PFP) 25 μ l、酢酸エチル 25 μ l を加え、室温で 30 分間反応させ、NE を PFP 誘導体とした。反応液は測定直前に再び窒素気流にて乾燥し、2% PFP-酢酸エチル溶液 25 μ l に再溶解した。ガスクロマトグラフ質量分析計 (GC/MS) にはその内の 3 μ l を注入した。GC/MS による NE の定量には Selected ion monitoring 法により行った。すなわち NE-PFP 誘導体は m/z 590、内標準物質である D-NE-PFP 誘導体は m/z 592 のフラグメントイオンにて検出し、両者のピーク高の比により定量した。

GC/MS の装置としては日本電子製 JC-20K ガスクロマトグラフを JMS-D100 質量分析計を結合した装置を用い、多重イオン検出器 MS-PD-1 を併用した。測定条件は以下の通りである。

ガスクロマトグラフ (GC) のカラムには 3 mm×2 m のガラスカラムをシリコン処理したものをを用い、3% OV-1/Gas Chrom Q (100-200 mesh) を充填した。カラム温度：175°C、注入口温度：220°C、インターフェイス温度：220°C、イオン源温度：140°C、イオン化電流：300 μ A、イオン化電圧：20eV、キャリアガス：ヘリウム、圧 1.8kg/cm² とした。

硼酸ゲルの活性化は以下の要領で行った。硼酸ゲル (サイズ 0.1~0.4mm) を 5 倍溶の蒸留水、1 M水酸化ナトリウム、蒸留水、1 M酢酸-メタノール、蒸留水、1

Mアンモニア水の順に各 5 回づつ洗浄した。さらに蒸留水で洗浄液の pH が 10.5 以下になるまで約 20 回洗浄した。

B) 結果および考按

GC/MS による定量法の長所は、GC により物質の分離を行い、フラグメントイオンにより定量を行うため選択性に優れている。また MS による測定は pg (1×10^{-12} g) 単位の高感度であり、さらに内標準物質としては理想的な安定同位体標識物質を使用できるなど、選択性、感度、測定の信頼性ともに優れた方法である³³⁾。

しかしながら生体試料を高感度測定する場合、充分なサンプルの前処理を必要とする。本実験に用いた硼酸ゲルカラムは、Higa ら³⁴⁾ により尿中 CA の前処理に応用されたもので、従来のアルミナ吸着法と比較して、大幅な省力化と高い回収率が得られ、かつ再現性の良い方法である。しかしながら硼酸ゲルカラムを GC/MS 測定に応用するにはゲルの活性化、および NE の溶出法に 2, 3 の工夫を必要とした。ゲルの活性化は 1 M酢酸-メタノール溶液で洗浄したが、この過程は、ゲルより溶出し、クロマトグラム上に出現する未知のピークを減少させると共に、基線を安定させた。また活性化の最終段階を 1 Mアンモニア水で行ったが、溶出液のアンモニアは揮発性で、乾燥の過程を容易にした。カラムに吸着した NE の溶出には 1.3 M酢酸-メタノール溶液を使用した。酢酸、メタノールともに易揮発性で、乾燥の過程を容易にし、かつ NE の安定性を損うこともなかった。

図 1 は血漿 1ml に NE 100 μ g を加え、前述の条件下で溶出した NE の溶出パターンである。1.3 M酢酸-メタノール溶液の最初の 2ml に約 90% の NE が溶出する。3ml まで採取すると 100% 回収できるが、D-NE を内標準物質としているため、定量的に問題はなく、感度的にも充分であるので 2ml 採取した。

NE を PFP 誘導体にする過程は、Karoum ら¹²⁾ の方法に準じて行った。標品を使った NE-PFP 誘導体、D-NE-PFP 誘導体のマススペクトルを図 2 に示したが、Karoum らの結果とはほぼ一致した。

NE、D-NE の検出には、基本ピークである m/z 176, 178 が感度上有利であるが、クロマトグラムの基線の安定性に問題があり、今回の測定に際しては、第二のフラグメントイオンである m/z 590, 592 を用いて測定した。

図 3 に実際の測定におけるクロマトグラムの一例を示

図1 NEのカラムよりの溶出パターン
フラクションサイズ 0.5ml

図3 血漿 1 ml より得られたクロマトグラム. NE は 180pg/ml

図2 NE-PFP誘導体, D-NE-PFP誘導体のマスペクトル

図4 検量線: NE 25pg より 1.6ng まで直線的関係が得られた。

した。図に示すごとく、安定した基線に NE のピークがみられた。

つぎに NE 25pg より 1.6ng を含む生理食塩水 2ml に 10ng の D-NE を加え、前述の実験条件下で測定を行い検量線を作製した。図 4 に示したように NE 25pg より 1.6ng まで広い範囲にわたって直線的な関係が得られた。

また本測定法の再現性に関して、同一の血漿 5 検体を測定し、得られた測定値の平均値、標準偏差は $298 \pm 8 \text{ pg/ml}$ であり、非常に良い再現性を示した。

Ⅲ めまい患者における血中 NE の動態

メニエール病をはじめとするめまい患者における血中 NE の動態を二つの実験より観察し、めまい患者における交感神経系の状態を調べた。

A) 実験 1 起立負荷における血中 NE の変動

本実験では安静時および交感神経刺激（起立負荷）時の血中 NE の変動を調べた。

1) 対象

大阪大学医学部付属病院耳鼻咽喉科に入院および通院中の患者 70 名、健康成人 10 名、計 80 名を対象とした。その内訳、年齢、性別は表 1 に示したごとく、非活動期におけるメニエール病 23 名、メニエール病を除く末梢性眩暈症 23 名、中枢性眩暈症 12 名、突発性難聴 12 名である。なおこれらの患者には検査前 1 週間は投薬は行わなかった。対照とした健康成人には全身的に異常なく、過去にめまい、立ちくらみなど、めまいに関係した既往のない者を選んだ。これら対象者に、以下に述べるごとく、安静時および起立負荷時の血中 NE を測定するとともに、あわせて全身反応の指標となる血圧との関係を求めた。

2) 採血および起立負荷の方法

検査は午後 2 時より 4 時までの間で行った。採血は前腕の静脈よりヘパリン血として採取した。採血に際しては疼痛刺激を避けるため、あらかじめ採血部位の皮膚を少量の 2% キシロカインにて麻酔後、テフロン針を留置し、テフロン針に接続した三方活栓より採血した。血圧の測定には、自動血圧計（日本コーリン BP 103）を使用し、採血と反対側の上腕で測定した。テフロン針を留置後、15 分間の臥位安静ののち、血圧、脈拍の安定したことを確認し、安静時の血液を採取し、同時に血圧、脈拍を測定した。採血後ただちに起立負荷を行い、1 分毎に血圧、脈拍を測定しながら、起立負荷 5 分後、10 分後

表 1 対 象

	例数	性別 男：女	年齢
メニエール病	23	14：9	42（23—61）
末梢性眩暈症	23	10：13	45（20—66）
中枢性眩暈症	12	6：6	56（29—69）
突発性難聴	12	8：4	36（19—49）
健康成人	10	5：5	28（19—43）

表 2 安静時血中 NE 値、平均動脈圧

	血中 NE 値 (ng/ml)	平均動脈圧 (mmHg)
メニエール病	0.24 ± 0.098	81.6 ± 12.2
末梢性眩暈症	0.25 ± 0.12	88.3 ± 11.2
中枢性眩暈症	0.32 ± 0.13	88.4 ± 11.8
突発性難聴	0.23 ± 0.086	86.9 ± 12.4
健康成人	0.26 ± 0.089	83.8 ± 10.0
	mean $\pm$ SD	

に採血を行った。得られた血液は 4°C 3000rpm で 10 分間遠心分離し血漿を得た。得られた血漿には sodium metabisulfite (0.5 mg/ml) を添加し、測定まで -20°C で冷凍保存した。

3) 結果

a) 安静時血中 NE 値、血圧

メニエール病、末梢性眩暈症、中枢性眩暈症、突発性難聴および健康成人の安静時血中 NE 値、血圧（平均動脈圧）を表 2 に示した。安静時における血中 NE 値の平均 $\pm$ 標準偏差はメニエール病 0.24 ± 0.098 (ng/ml 以下単位省略)、末梢性眩暈症 0.25 ± 0.12 、中枢性眩暈症 0.32 ± 0.13 、突発性難聴 0.23 ± 0.086 であり、中枢性眩暈症にやや高い傾向がみられたが、健康成人 0.24 ± 0.089 と比較するといずれの疾患においても有意の差はみられなかった。（ $p > 0.1$ ）

また安静時の平均動脈圧はメニエール病 81.6 ± 12.2 (mmHg 以下単位省略)、末梢性眩暈症 88.3 ± 11.2 、中枢性眩暈症 88.4 ± 11.8 、突発性難聴 86.9 ± 12.4 であり疾患群の中ではメニエール病において低血圧傾向がみられたが、健康成人の平均動脈圧 83.8 ± 10.0 と比較するといずれの疾患においても有意の差はみられなかった。（ $p > 0.1$ ）

b) 起立負荷時の血中 NE 値、血圧の変動

表 3 起立負荷時の血中ノルエピネフリン値 血圧

	血中 NE 値 (ng/ml)		平均動脈圧 (mmHg)	
	5 分	10 分	5 分	10 分
メニエール病	0.43±0.16	0.46±0.16	88.3±14.3	89.3±16.5
末梢性眩暈症	0.45±0.22	0.46±0.22	98.1±14.4	97.1±13.6
中枢性眩暈症	0.52±0.18	0.57±0.26	95.3±13.7	92.3±19.9
突発性難聴	0.40±0.17	0.43±0.18	93.9±21.5	98.6±18.8
健康成人	0.42±0.10	0.47±0.073	101.0±14.9	97.6±15.9

mean±SD

表 4 起立負荷時の血中ノルエピネフリン 平均動脈圧の変動

	血中 NE の変動 (ng/ml)		平均動脈圧の変動 (mmHg)	
	5 分	10 分	5 分	10 分
メニエール病	0.20±0.096	0.21±0.099	6.7±6.9***	7.0±9.9*
末梢性眩暈症	0.19±0.13	0.20±0.12	9.8±10.7*	8.2±8.4
中枢性眩暈症	0.20±0.11	0.25±0.16	7.4±7.0**	7.3±8.7
突発性難聴	0.17±0.10	0.20±0.10	7.0±13.3*	11.1±10.8
健康成人	0.16±0.043	0.21±0.033	17.1±8.6	13.8±11.4

mean±SD

* p<0.1

** p<0.01

*** p<0.001

起立負荷 5 分および 10 分における血中 NE 値、平均動脈圧を表 3 に示した。各疾患における起立負荷 5 分の血中 NE 値は、メニエール病 0.43±0.16、末梢性眩暈症 0.45±0.22、中枢性眩暈症 0.52±0.18、突発性難聴 0.40±0.17、健康成人 0.42±0.10 であった。また起立負荷 10 分ではメニエール病 0.46±0.16、末梢性眩暈症 0.46±0.22、中枢性眩暈症 0.57±0.26、突発性難聴 0.43±0.18、健康成人 0.47±0.073 であり、各疾患群、健康成人とも起立負荷時血中 NE 値は安静時と比較して有意の上昇を示した。

一方、起立負荷 5 分における平均動脈圧は、メニエール病 88.3±14.3、末梢性眩暈症 98.1±15.5、中枢性眩暈症 95.3±13.7、突発性難聴 93.9±21.5、健康成人 101.0±14.9 であった。また起立負荷 10 分では、メニエール病 89.3±16.5、末梢性眩暈症 97.1±13.6、中枢性眩暈症 92.3±19.9、突発性難聴 98.6±18.8、健康成人 97.6±15.9 であり、各疾患群、健康成人とも起立負荷時の血圧は安静時に比較して有意の上昇を示した。

以上のごとく、起立負荷により血中 NE、血圧ともに有意の増加を認めたが、その際の血中 NE および平均動脈圧の変化分（それぞれ Δ NE、 Δ MAP と略す。）につ

いても検討した。結果は表 4 に示した。起立負荷 5 分における Δ NE はメニエール病 0.20±0.096、末梢性眩暈症 0.19±0.13、中枢性眩暈症 0.20±0.11、突発性難聴 0.17±0.10、健康成人 0.16±0.043 であった。また起立負荷 10 分では、メニエール病 0.21±0.099、末梢性眩暈症 0.20±0.12、中枢性眩暈症 0.25±0.16、突発性難聴 0.20±0.10、健康成人 0.21±0.033 であり、起立負荷時の NE の分泌は各疾患群と健康成人の間には有意の差は見られなかった。

一方、起立負荷 5 分における Δ MAP はメニエール病 6.7±6.9、末梢性眩暈症 9.8±10.7、中枢性眩暈症 7.4±7.0、突発性難聴 7.0±13.3 であり、この値は健康成人 17.1±8.6 と比較すると各疾患群で低い傾向がみられたが、とくにメニエール病 ($p<0.001$)、中枢性眩暈症 ($p<0.01$) では有意に低い値であった。また起立負荷 10 分における Δ MAP は、メニエール病 7.0±9.9、末梢性眩暈症 8.2±8.4、中枢性眩暈症 7.3±8.7、突発性難聴 11.1±10.8 であり、健康成人 13.8±11.4 と比較すると各疾患群で低い値を示したが、メニエール病においてのみ低い傾向がみられた。($p<0.1$)

以上のごとく、今回対象としためまい疾患においては

安静時、起立負荷時ともに血中 NE 値は健康成人と同様に分泌されていた。しかしながら起立負荷時の血圧の上昇は健康成人の血圧の上昇に比較して低い上昇しかみられなかった。

B) 実験 2

実験 1 においてめまい患者ことにメニエール病患者では内因性に分泌された NE の血圧への反応性が低い点が明らかになった。本実験では NE を静注した際の血圧への反応性がめまい患者で低下しているか否かを検討した。

1) 対象ならびに方法

対象にはメニエール病患者 10 名（男性 4 名，女性 6 名），突発性難聴 5 名（男性 1 名，女性 4 名），健康成人 6 名（男性 4 名，女性 2 名）を用いた。

NE の静注は臥位にて行った。まづ被験者の一側前腕に NE 注入用のカテーテルを挿入し NE 注入まで 5% キシリトール溶液を 1 時間当たり 30ml の速度で注入した。他側の前腕には血液採取用の静脈カテーテルを実験 1 の要領で留置した。血圧の測定は血液採取側の上腕にて 1 分毎に測定した。

上記の操作終了後約 15 分間安静の後，血圧，脈拍の安定したのを確認し，注入前の血液を採取した。その後 NE (L・ノルエピネフリンを 5% キシリトール溶液で 5 μ g/ml に溶解) を 1 分間 2.5 μ g の速度で注入を開始した。10 分後に血液を採取した後，注入量を 5 μ g/分 に増量した。以後同様に 10, 15, 20 μ g/分 に増量した。なお注入にはアトム自動輸液ポンプ R-100 を使用した。

注入は以下の場合中止した。すなわち 1) 収縮期圧が 40mmHg 以上上昇，2) 拡張期圧が 30mmHg 以上上昇，3) 脈拍減少が 30/分 以上，である。

3) 結果

NE の注入により血圧は上昇する。健康成人 6 名の血中 NE 濃度と血圧（平均動脈圧）の上昇との関係を図 5 に示した。図より明らかなように血中 NE 濃度の対数と血圧の上昇との間には有意の相関関係がみられた。(r=0.82, p<0.001) メニエール病，突発性難聴においても同様の関係がみられた。(それぞれ r=0.70 p<0.001, r=0.62, p<0.02)

ここで直線の勾配を NE の血圧への反応性，直線が平均動脈圧の変化量 0 と交叉する点の血中 NE 濃度を域値とみなし，健康成人，メニエール病，突発性難聴患者個々において計算すると，健康成人では反応性 45.1 $\pm$ 14.8 域値 540 $\pm$ 256pg/ml，メニエール病では反応性 30.0 $\pm$

図 5 ノルエピネフリン静注時におけるノルエピネフリン濃度と平均動脈圧の変動との関係

10.6, 域値 584 $\pm$ 231pg/ml, 突発性難聴では反応性 43.2 $\pm$ 23.6, 域値 479 $\pm$ 269pg/ml となり，域値においては差は見られなかったが，反応性において，メニエール病は健康成人に比較して有意に低い値を示した。(p<0.05)

IV 臨床成績の考按

NE は中枢神経系および末梢神経系組織に広く分布し，神経興奮に伴い放出される神経伝達物質として知られている。図 6 は交感神経末端における模式図である。経興奮に伴い神経末端よりシナプス間隙に放出され効果器に働いた NE は 1) 再吸収される。2) 局所で代謝をうける。3) 一部は血中に放出される。したがって血中 NE 濃度は全身の交感神経系の興奮状態を示す指標と考えられている。血中 NE のレベルは神経末端からの NE

図 6 交感神経末端における模式図 (Cryer³⁾ より引用)

の放出量に依存するものと考えられているが¹³⁾、Cryer ら³⁾が指摘するごとくシナプス内の NE の一部が放出されるので、神経興奮と血中 NE との間に比例関係が存在するかが問題となる。一方、Yamaguchi ら³⁰⁾は心臓における刺激頻度と血中 CA 濃度には直接的な関係がみられたとしており、ある限局した一定の条件下では神経活動の有力な指標となり得る。臨床面でも特発性起立性低血圧症³⁶⁾、家族性ポリアミロイドニューロパチー²¹⁾、糖尿病性ニューロパチー²⁾などの疾患においては神経末端よりの分泌低下による血中 NE の低下が報告されている。また本態性高血圧症の一部では血中 NE の上昇が報告され⁵⁾、交感神経系の緊張が高血圧の成因の一つであろうと考えられてきている。さらに起立性低血圧症では安静時血中 NE 値および起立時の血中 NE 値の増加の有無より交感神経機能が論じられている³⁷⁾。

一方、血中 NE を指標として交感神経機能を論じる場合、血中 NE に影響を及ぼす種々の要因を考慮しなければならない。Bühler ら¹⁾はラットにおいて行動を束縛しただけで血中 NE が数倍に上昇することを報告し、安静時の血中 NE を求める際、ストレスのかからないよう配慮が必要であるとしている。また寒冷²¹⁾³³⁾、疼痛刺激も血中 NE を上昇させる。静脈穿刺では血中 NE に影響しないとの報告もあるが²¹⁾、全身麻酔下における疼痛刺激が血中 CA を上昇させるので⁷⁾、穿刺による疼痛も程度の問題であろう。また喫煙¹⁾、コーヒー²⁰⁾などの嗜好品も血中 CA を上昇させる。血中 NE の日内変動に関してははっきりしていないが、正常人では日中はあまり変動がないとされている¹¹⁾。また加齢と共に血中 NE 値は上昇するとされている³⁵⁾。今回対照とした健康成人の平均年齢は患者群に比較してやや若い傾向がみられるが、以前著者らがめまい患者を中心とした耳鼻咽喉科の患者について調べたところ60歳までは血中 NE 値には差はみられず³⁵⁾、今回の対象患者ではあまり考慮しなくても良いと考えられる。

以上のような血中 NE に及ぼす種々の要因に留意して測定されためまい患者の安静時血中 NE 値は、健康成人の値と比較して全く差は認められず、NE 値で見ると安静時における交感神経緊張状態には差はないと考えられる。

また起立負荷時の NE の増加は各疾患群において有意に増加がみられた。またその際の NE の増加の程度は健康成人との間に差はみられなかった。(表 3, 4)

以上のことより今回対象としためまい患者において

は、Ziegler ら³⁷⁾が起立性低血圧症患者において認めたような器質的な病変は末梢および中枢交感神経系には認められないであろうと推察し得る。

一方、起立負荷時における血圧(平均動脈圧)の変動は各疾患群において有意に上昇する。しかしながら上昇の程度は健康成人と比較するとめまい群全体に低い。とくにメニエール病においてその傾向が著明である。(表 4) 一般に起立時にみられる交感神経興奮は、起立により引き起こされる血液の下肢への貯留を防ぎ、循環血液量を維持する機構であり、その主たる反応は血管収縮反射であるとされている²⁹⁾。起立負荷時における NE の分泌は正常にもかかわらず、起立時の血圧上昇が低いという事実は、シナプス以降すなわち α -アドレナジック受容体、血管壁を含めた血管収縮機構に何らかの障害があるのではないかと考えられる。

実験 1 での事実をさらに明確にするために、実験 2 において NE を静脈内投与し、血圧への反応性を検討した。NE を静脈内投与した場合、感度の変化は反応曲線の横への平行移動、すなわち域値の変化として表わされる。反応性の変化は反応曲線の勾配の変化として表わされる¹⁸⁾。

実験 2 で得られたメニエール病、突発性難聴患者、健康成人における域値および反応性を比較すると、域値においては患者群と健康成人の間に差は見られない。一方反応性はメニエール病患者は健康成人に比し有意に低い値を示した。また突発性難聴患者では健康成人と同程度の反応性を示した。このことは起立負荷時の NE の血圧に対する反応性がメニエール病患者で有意に低下している事実と一致し、その原因としてシナプス以降の α -アドレナジック受容体を含めた血管収縮系の障害が推察される。

Polinsky ら¹⁸⁾は起立性血圧症患者の NE の反応性を検討したなかで、起立時著明な脈拍増加を来す、いわゆる交感神経緊張性起立性低血圧症患者には、NE に対する反応性の低下がみられると指摘している。めまい患者の起立負荷試験を血圧、脈拍、血中 NE より検討すると、起立時脈拍増加を来す群では、NE の血圧に対する反応性が低い傾向にあり³¹⁾、Polinsky らの言う交感神経緊張性起立性低血圧症患者とめまい患者ことにメニエール病患者とは共通した傾向がみられる。低反応性はめまい患者、とくにメニエール病に著明に認められることは興味深い。この NE の血圧への反応性がめまいの発症の原因かどうかは現在のところ不明である。脳・内耳

循環において何らかの寄与しているのではないかと考えられる。今後個々の患者において、めまいの消長と反応性の変化がみられるか、長期的な観察が必要である。

今回報告した変化は全身性の交感神経系の状態であり、内耳などの局所にも同様の変化がみられるかは言及できないが、カテコラミンに関係して、メニエール病患者の迷路動脈においてアドレナリン作動性線維の欠除した例が多い⁴¹⁾。内耳のメラニン産生細胞がNEの分泌に役割を演じており、内耳の水・電解質の代謝に関係しているのではないかと¹⁹⁾。など、興味ある報告もみられ、今後この方面での検討も必要である。

V 結 語

交感神経系の指標の一つである血中NEの測定方法を確立し、めまい患者に応用し、以下の結論を得た。

- 1) 安静時血中NE値は、めまい患者、健康成人との間で差はみられなかった。
- 2) 起立負荷時血中NEの分泌は、めまい患者と健康成人の間で差はみられなかった。
- 3) 起立負荷時血圧の上昇は健康成人に比しめまい患者では低い傾向であった。とくにメニエール病患者で有意に著明であった。
- 4) NE静注時にみられる血圧への反応性はメニエール病患者では有意に低下していた。
- 5) 以上の結果、めまい患者ごとにメニエール病患者では、内因性および外因性NEの血圧への反応性が低く、 α -アドレナジック受容体を含めた効果器の障害が疑われた。

参 考 文 献

- 1) Bühler H D, Daprada M, Haefely W, Picotti G B: Plasma adrenaline, noradrenaline and dopamine in man and different animal species. *J Physiol* 276: 311-320, 1978.
- 2) Christensen N J: Function of small blood vessels and plasma catecholamines in diabetes mellitus. *Acta Diabet. Lat* 8 (Suppl 1): 203-213, 1971.
- 3) Cryer P E and Lonis S: Isotope-derivative measurements of plasma norepinephrine and epinephrine in man. *Diabetes* 25: 1071-1082, 1976.
- 4) Cryer P E, Haymond M W, Santiago J V, and Shoh S D: Norepinephrine and epinephrine release and adrenergic mediation of smoking-associated hemodynamic and metabolic events. *N Engl J Med* 295: 573-577, 1976.
- 5) Engelman K, Portnoy B and Sjoerdma A: Plasma catecholamine concentrations in patient with hypertension. *Circulation Research* 27 (Suppl): 141-145, 1970.
- 6) Gejrot T, Fluor E and Levi L: Sympathoadrenomedullary activity during experimentally provoked mental stress in patients with labyrinthine defects. *Acta Otolaryngol Suppl* 224: 260-267, 1967.
- 7) Halter J B, Pflug A E and Rorte D Jr: Mechanism of plasma catecholamine increases during surgical stress. *J Clin Endocrinol metab* 45: 936-944, 1977.
- 8) Higa S, Suzuki T, Hayasi A, Tsuge I and Yamamura Y: Isolation of catecholamine in biological fluids by boric acid gel. *Anal Biochem* 77: 18-24, 1977.
- 9) 日 前 健 介: メニエール氏病患者の自律神経機能状態に関する研究 耳鼻と臨床 6: 増3; 254-282, 1960.
- 10) 檜 学 内藤 偽 大和田健次郎 渡辺 勲: メニエール病 医学書院 1964.
- 11) Kato T, Hashimoto Y and Nagatsu T: 24-hours rhythm of human plasma noradrenaline and the effect of fusaric acid, a dopamine hydroxylase inhibitor. *Neuropsychology* 6: 61-65, 1980.
- 12) Karoum F, Cattabeni F, Costa E, Ruthven C R J and Sanden M: Gas chromatographic assay of picomole concentration of biogenic amines. *Anal Biochem* 47: 550-561, 1972.
- 13) Kopin I J, Lake R C and Ziegler M: Plasma levels of norepinephrine. *Ann Intern Med* 88: 671-680, 1978.
- 14) 水野錠二: ménière 病における循環障害について 日耳鼻 69: 2060-2087, 1966.
- 15) 内藤 偽: 宿題報告 メニエール病 — 教室における最近の業績を中心に — 耳鼻臨 66: 増1; 1-48, 1973.
- 16) 野末道彦 徳永厚二 坂田英治 小松崎篤 瀬戸口

- 寿一 上田良穂: 末梢迷路疾患に関する臨床的研究 — (その2) Mecholyt test, Schellong test, 点状皮膚電気抵抗下現象からみた末梢迷路疾患患者の自律神経機能 — 耳喉 37: 105-114, 1965.
- 17) 王 紀州: メニエール氏病患者の血圧と脈搏, 耳鼻臨 49: 831-833, 1955.
- 18) Polinsky R J, Kopin I J, Ebert M H and Weise V: Pharmacologic distinction of different orthostatic hypotension syndrome. Neurology 31: 1-7, 1981.
- 19) Rarey K E, Ross M D and Smith C B: Distribution and significance of norepinephrine in the lateral cochlear wall of pigmented and albino rats. Hearing Research 6: 15-23, 1982.
- 20) Robertson D, Frölich J C, Carr R K, Watson J T, Hollifield J W, Shand D G and Oates J A: Effects of caffeine on plasma renin activity, catecholamines and blood pressure. N Engl J Med 298: 181-186, 1978.
- 21) Robertson D, Johnson D G and Oates J A: Comparative assessment of stimuli that release neuronal and adrenomedullary catecholamines in man. Circulation 59: 637-643, 1979.
- 22) 坂田英治 鈴木淳一 徳永厚二 五島一吉 小松崎 篤 野末道彦 瀬戸口寿一 上田良穂: 眩暈症例にみられる低血圧症の臨床的意義について 耳喉 35: 247-253, 1963.
- 23) 白岩俊雄 植木佳生 田村 伝 湯川佃朗 佐藤玄二: メニエール症候と自律神経機能. 耳展 6: 352-360, 1963.
- 24) 鈴木友和 比嘉定吉 佐古田三郎 林 昭 山村 雄一 吉田淳一 吉野邦俊 松永 亨: 家族性アミロイドポリニューロパチーの血中ノルエピネフリン 医用マス研究会誌 4: 183-186, 1979.
- 25) 立松 晃 宮崎 浩 鈴木真吾: 医学と薬学のためのマスマススペクトロメトリー 講談社 1975.
- 26) 田口喜一郎 宮崎靖彦: めまいに対する自律神経機能検査 特にその診断的意義 耳喉 35: 891-899, 1963.
- 27) 時田 喬: メニエール病の背景 耳鼻臨 58: 109-205, 1965.
- 28) Torok N: Meniere's syndrome versus Meniere's disease. The Eye, Ear, Nose and Throat Monthly 37: 770-772, 1958.
- 29) 筒井末春: 起立失調症候群 — 概念・成因・治療 — Sandtz Editions for Heath and Care, 1978.
- 30) Yamaguchi N, De Champlain J and Nadeau R: Correlation between the response of the heart to sympathetic stimulation and release of endogenous catecholamines into the coronary sinus of the dog. Circ Res 36: 662-668, 1975.
- 31) Ylikoski J, Partnen S and Palva T: Adrenergic innervation of blood vessels. Arch Otolaryngol 105: 726-729, 1979.
- 32) 吉田淳一 吉野邦俊 松永 亨: 耳鼻咽喉科領域疾患とカテコラミン (第一報) ガスクロマトグラフィー質量分析計による血中ノルエピネフリンの定量 日耳鼻 82: 541-546, 1979.
- 33) 吉田淳一 吉野邦俊 松永 亨 古川 裕 田上悦子: ストレスの血中ノルエピネフリンに及ぼす影響 耳鼻臨 73: 増1; 271-278, 1980.
- 34) 吉田淳一 吉野邦俊 松永 亨: めまい患者における起立負荷試験 — 血中 NE との関係 — Equilibrium Research 39: 244-247, 1980.
- 35) 吉田淳一 吉野邦俊 松永 亨: 耳鼻咽喉科領域疾患とカテコラミン (第2報) 耳鼻咽喉科疾患における血中ノルエピネフリン値 日耳鼻 83: 434-438, 1980.
- 35) 渡辺 勲: 血管神経症としてのメニエール氏病の検討 日耳鼻 58: 338-352, 1955.
- 37) Ziegler M G, Lake C R and Kopin I J: The sympathetic-nervous-system defect in primary orthostatic hypotension. N Engl J Med 296: 293-297, 1977.
- 38) Ziegler M G, Lake C R and Kopin I J: Plasma norepinephrine increases with age. Nature 261: 333-335, 1976.

稿を終えるにあたり、本研究の御指導、御校閲を賜りました松永 亨教授に深謝致します。

(原稿受付 昭和57. 11. 8日)

別刷請求先 〒553 大阪市福島区福島 1-1-50

大阪大学医学部耳鼻咽喉科学教室 吉田淳一