聴平衡覚機能の易受傷性について ——過性脳虚血発作惹起動物による実験的研究——

箕面市立病院耳鼻咽喉科

三 好 敏 之

DIFFERENCE IN SUSCEPTIBILITY BETWEEN AUDITORY AND EQUILIBRIAL FUNCTION IN RABBITS WITH EXPERIMENTALLY-INDUCED TRANSIENT ISCHEMIC ATTACK

TOSHIYUKI MIYOSHI, M.D.

Department of Otolaryngology, Minoh City Hospital, Osaka

Patients with transient ischemic attack (TIA) in the vertebrobasilar artery more often complain of disturbance of equilibrium, such as vertigo or dizziness, than of auditory disorders, such as hearing impairment or tinnitus.

The author induced TIA in rabbits by injecting adenosine diphosphate (ADP) into the right vertebral artery.

Observations of rotatory nystagmus have shown that a peak level of directional preponderance appeared 1 minute after injection of ADP (0.3mg/kg b.w.) and continued for more than 4 minutes.

On the other hand, the amplitude of auditory brainstem responses (ABRs) presented no significant changes following the injection of ADP (0.5mg/kg b.w.). However, greater amounts of ADP (1.0 and 2.0 mg/kg b.w.) were found to reduce the amplitude of ABR-waves, although significant reduction was observed for only less than 1 minute. This change was represented by flattening of the later part of the waves, with the first wave much less affected.

Electrocochleogram (E. Coch. G.) have also demonstrated a transient reduction in amplitude 10 seconds after injection of ADP (4.0mg/kg b.w.) with correspondingly rapid recovery. In cases of hypertension due to noradrenaline load or trimethaphan-induced hypotension, reduced amplitudes were more profound and continued longer, returning to its normal range within 1 minute.

Differences in susceptibility between the equilibrical system and auditory system in TIA of the vertebrobasilar artery are discussed.

Key words: 一過性脳虚血発作モデル, 回転時眼振
聴性脳幹反応, 蝸電図

A 92-0207-25521

I 緒 言

近年, 原因不明の「めまい」の発生機序として, 椎骨脳底動脈系の血流障害が注目されている¹⁾²⁾. 椎骨脳底動脈は脊髄上部, 延髄, 橋, 小脳, 大脳後部等と共に内耳に対する有力な栄養動脈であり, その血流障害は聴平衡覚機能において, 内耳末梢から脳幹を経て大

脳へ至る神経路に対し, 広汎に影響する可能性を持つ.

一過性脳虚血発作 (TIA) は, それにより引き起こされた神経症状が24時間以内に消失するものと定義されているが³⁾, 根本原因が残っている限り再発する可能性がある. このような発作を繰り返すうち, 症例の3分の1は脳梗塞を続発する所から⁴⁾, いわゆる切迫

脳卒中と考えられている⁵⁾。TIA の発症機序としては、いくつかの説が唱えられているが、現今ではアテローム硬化した動脈壁より剥離した小血栓が末梢の動脈を閉塞するとする「微小血栓説」が有力のようである⁶⁾。

椎骨脳底動脈系の TIA 症状は、四肢の運動障害及び知覚異常、構音並びに嚥下障害、複視、視力低下等の他に、身体の平衡障害や回転性めまいといった平衡覚についての症状が挙げられているが⁷⁾⁸⁾、同じ動脈系に支配される聴覚系の障害としての難聴や耳鳴は TIA の診断基準としては取り上げられては居らず⁹⁾、TIA 時の聴覚障害の発現頻度は平衡障害のそれに比べて極めて低い。

著者は、このように椎骨脳底動脈系の TIA において平衡覚系と聴覚系の易受傷性に大きな差のあることに注目し、聴覚機能障害の発症状況を知る目的で、TIA 惹起動物を使用して、ENG 及び ABR 記録により平衡覚並びに聴覚機能を調べた。更に TIA の内耳への関与をみるため、蝸電図の連続記録を行い、これが血圧により修飾される様態を観察した。

II 研究方法

1. 実験動物の準備

家兎を仰臥位に固定し、1% Lidocaine による局所麻酔下に、右胸部皮膚に横切開を加え胸筋を分けて右鎖骨下動脈を明らかにした後、これを逆行性にたどり、腕頭動脈より分岐する右椎骨動脈を確認し、頸椎肋横突孔へ入る所まで追究して周囲組織より分離した¹⁰⁾。既に明らかとなっている右鎖骨下動脈を経由して外径 0.61mm の polyethylene 管 (Clay Adams, Intramedic 7400) を右椎骨動脈内まで挿入し、これを ADP (adenosinediphosphate) の投与経路とした。

更に動物の右大腿動脈を露出させ、ヘパリン加生理的食塩水を満たした外径 1.1mm の polyethylene 管 (Igarashi, No.9) を挿入固定し、圧力 transducer (Ailtech, MS-20s) を介して、圧力計 (Telemex, ICP 7703 D) により動脈圧の観察を行った。

また、静脈内投与を要する薬物は、動物の左耳静脈に取った輸液路から注入した。

2. 眼振反応実験

体重 2.5kg~3.0kg の有色家兎17羽を用い、右椎骨動脈へカテーテルを挿入固定後、腹臥位で円筒型固定器に入れ、頭部が回転中心に位置するように動物実験用回転刺激装置 (永島製, MRA) の回転台上に置いた。負荷した刺激条件は周期10秒、最大回転角90°の振り

図1 実験装置の概要

図2 蝸電図の書き出しのタイミングを示す。
血圧は加算結果ではなく、書き出し時間中の値。

様回転運動である。

眼運動記録は動物の両外眼角後部へ刺入したステンレス針にて眼振図記録を行い、接地電極は耳介に刺入したステンレス針とした。眼電位の変化は生体電位増幅器 (三栄側器, 1117-B) を通して、ペンレコーダー (三栄側器, 140-A) にて記録した。増幅器の時定数は原波形については3.0秒、速度波形については0.03秒とし、低減通過フィルタの遮断周波数は 25Hz とした。

実験に供した家兎17羽中、9羽には 0.3mg/kg b.w. の ADP を、8羽には 2.0mg/kg b.w. の ADP を右椎骨動脈内へ注入した。

3. 聴性誘発電位の記録

誘発電位は利得 40dB の前置増幅器とレベル調整用増幅器 (Techtronics, 5A-22) を経て加算解析装置 (Dana Japan, DANAC-7) の外部入力へ導いた。高域通過フィルタの遮断周波数は 100Hz、低域通過フィルタのそれは 3kHz とし、フィルタのスロープは 6dB/oct. である。

解析時間を 10msec., 音刺激間隔を 75msec. として脳幹反応については 200 回, 蝸電図については 50 回の加算を行った。加算波形は各加算処理の終了と同時にペンレコーダ (三栄側器, 140-A) へ転送, 描記し, 直ちに加算器をリセットして, 次の加算作業に備えるようタイマーにより制御した。この実験装置により脳幹反応は 20 秒毎, 蝸電図は 10 秒毎の波形の経時的連続記録が可能となった。装置の概略を図 1 に, 蝸電図の連続記録例を図 2 に示す。

音刺激は加算解析器に内蔵された波形発生器で得られる 4kHz サイン波の一周期 ($0 \sim 2\pi$ rad.) を主増幅器 (SONY, TA 3130F) に導き, 音響変換器 (UNIPEX, P-100 Horn Driver) を駆動して, クリック音として動物の右耳へ与えた。この際 CM の影響や電気的アーチファクトの記録波形への混入を避ける目的で, 刺激音の一回毎に電気波形を逆位相として駆動した。

音圧の較正は, 動物の右外耳道入口部に当たる位置に microphone (Rion, NC-26) を置き, 精密騒音計 (Rion, NA-51) により刺激音発生装置に発する 4kHz 純音の音圧を読み取り (C 特性), その指示値が, 刺激音発生器レベル目盛と同じ数字を示すように主増幅器の利得を調節した。音刺激の強さは各動物毎に誘発電位の波形が明瞭に出現する範囲内で可能な限り小さく設定し, 実験中は, その値に固定した。

a) 脳幹反応実験

体重 2.2kg~2.5kg の白色家兎 6 羽に対し, 右椎骨動脈カテーテルを挿入後 pentobarbital (30mg/kg b.w.) の腹腔内投与の軽麻酔下に気管切開を行った。次いで動物を腹臥位とし動物固定器 (ナリシゲ製) に固定した。実験中は左耳静脈に取った輸液路より臭化パ

吸器 (Acoma, AR-300) を使用して呼吸管理を行った。脳幹反応 (ABR) は, 動物の頭蓋骨の正中線上で, 前額部と後頭部に立てたステンレスネジを電極として記録した。これにより late component の振幅をより大きく観察できた⁵⁴⁾。アースは左耳介基部へ刺入した針電極とし, 頭蓋骨電極は絶縁と固定を兼ねて, 歯科用レジンにて頭蓋骨上に被覆した。実験に際し, まず対照として生理的食塩水 0.5ml を右椎骨動脈内へ注入し, 次いで ADP 0.5mg/kg b.w., 1.0mg/kg b.w., 2.0mg/kg b.w. の順に注入を行った。各注入は 20 分以上の時間間隔をあけて行った。

b) 蝸電図実験

体重 2.1kg~2.5kg の白色家兎 18 羽の右椎骨動脈へカテーテルを設置後, 腹臥位で頭部を固定し, pentobarbital (30mg/kg b.w.) の腹腔内投与下に右耳後切開にて中耳骨胞へ到達し, 歯科用 burr で穿った小孔より銀ボール電極を挿入して, その先端が正円窓直下の粘膜に接するようにリード線を骨胞の穿孔縁へ歯科用レジンで固定した。更に頭蓋骨正中頭頂部にステンレスネジを立て, これと正円窓電極とで双極誘導にて蝸電図を記録した。頭頂電極は歯科用レジンにて被覆固定した。実験に際し動物を 6 羽ずつ, 無処置群, 高血圧群, 及び低血圧群の三群に分け, 高血圧群に対してはノルアドレナリン 50 μ g/min. の速度で持続静注を行いつつ ADP を注入し, 低血圧群はカンシル酸トリメタファン 10mg/kg b.w. の静注により血圧が低下した時点で ADP を注入した。ADP の注入量は, いずれの群も 4.0mg/kg b.w. とした。

III 結 果

1. ADP 注入と眼振反応

図 3 家兎の回転中眼振反応の一例
H.P.: head position T.C.: time constant

図4 ADP注入時の眼振打数(BEAT N.)と緩徐相眼球速度(S.P.E.V.)推移。白丸(○)は注入側向きの、黒丸(●)は非注入側向きの眼振を示す。

図5 右椎骨動脈へADPの大量注入を行った場合の眼振反応

家兎の右椎骨動脈へADPの少量(0.3mg/kg b.w.)注入を行うと回転時限振は直ちに注入側向きの眼振抑制の状態となり、時間経過に従い次第に回復するのが観察された(図3)。

これはADPの繰り返し注入に対して再現性があり、約4分以上も持続した。

家兎9羽で延べ12回の少量注入を行った結果を記録紙上で用手計測し、眼振打数と緩徐相眼球速度を、5周期毎の平均値として算出した。注入前を100%とすると、右方眼振は $75 \pm 19\%$ (平均 $\pm$ 標準偏差)へ、左方眼振は $93 \pm 8\%$ へ、右方緩徐相速度は $60 \pm 15\%$ へ、左方緩徐相速度は $75 \pm 20\%$ へ低下した後、次第に回復した(図4)。

血圧も一過性の下降を起こすが、眼振反応の回復に比べると極めて早い時期に注入前の値に戻るのが観察された。

家兎8羽に対しADPの大量(2.0mg/kg b.w.)注入を行うと、注入側へ向かう自発眼振を呈した後、回転中眼振が非注入側方向優位を示すものは4羽(第I群)、非注入側向きの自発眼振を呈し、回転中眼振は注入側方向優位であったものは1羽(第II群)、更に自発眼振は解発されず、非注入側優位の回転中眼振のみを呈するものは3羽(第III群)と、三様の反応が観察された(図5、図6)。

蝸电图実験に際しては更に大量(4.0mg/kg b.w.)のADPを注入した。この場合、多くの例で注入直後に

図6 右椎骨動脈へADPの大量注入を行った場合の眼振打数(上段)と緩相眼球速度(下段)の推移

図7 ABR波の振幅計測部位

非注入側への水平の大きな眼球偏位が生じ、次いで注入側向きの自発眼振が解発された。この自発眼振は約30秒以内に消失するが、動物によっては逆方向の眼振であったり、単に一過性の眼偏位のみであったり、垂直性眼振を示したりした。はじめは水平性の自発眼振であっても、注入回数を重ねると垂直性眼振へ変化して行くものもあり、総じて注入回数の増加に伴い自発眼振が現れ難くなる傾向が見られた。

2. ADP注入と脳幹反応

クリック音刺激によるABRは、前額部陽性電位を上向きの振れとして記録した場合、陽性peakとして

図8 パンクロニウム投与前(左側)と投与後(右側)のABR波

表1 実験に供した6例の計測値（生理的食塩水注入前）
刺激レベルは刺激装置の目盛を示す。
潜時は刺激音発生用ゲートパルスの立ち上がり
よりの時間である。

case	刺 激	振 幅 (μ V)	潜 時 (mS.)
No.	レ ベ ル	N ₁ P ₄	N ₁ P ₄
1	95	194 143	1.97 3.96
2	85	240 82	2.11 4.20
3	80	239 55	1.96 3.93
4	75	90 87	2.30 4.64
5	90	138 57	2.20 4.24
6	90	125 67	2.01 4.05

P₁, P₂, P₃及びP₄, 陰性 peak として N₁, N₂, N₃ 及び N₄ が見られた。early component の振幅の代表値として N₁ の深さを, late component の振幅の代表値として P₄ の高さを計測した。ABR 波形例と計測点を図7に示す。

実験中は非脱分極型筋弛緩剤である臭化バンクロニウムを投与して不動化を計ったが, この薬物の ABR 波形への影響は見られなかった (図8)。

表1に, 実験に供した6例の音刺激強度 (刺激レベル目盛の読み) と反応電位を示す。

生理的食塩水 0.5ml 及び 0.5mg/kg b.w. の注入時には ABR 波形には著名な変化は見られなかったが,

表2 N₁ と P₄ の波高と潜時の推移。*印は潜時計測不能例を除外して算出す。*印は注入前との差が有意であった。(paired t-test)

時 間	注入前	直後	20秒	40秒	60秒	80秒	100秒	5分	10分
N ₁ 波高の推移 (%) 平均±標準偏差 n=6									
生食水 0.5 ml	100	101.2±9.9	100.9±9.9	100.3±10.2	103.4±10.4	101.7±7.8	94.6±9.4	99.8±8.5	97.1±9.4
ADP 0.5 mg/Kg	100	102.7±3.6	104.1±7.6	100.2±5.0	104.4±9.7	99.7±5.4	101.7±8.5	99.6±9.3	101.1±10.7
1.0 mg/Kg	100	98.1±9.7	93.1±11.6	86.6±25.8	73.6±38.6	81.4±40.9	82.5±41.3	88.2±15.4	93.6±12.9
2.0 mg/Kg	100	104.9±10.9	101.2±11.9	104.1±14.8	109.4±8.4	108.6±5.3	104.4±8.6	101.0±5.3	103.0±5.7
N ₁ 潜時の推移 (%) 平均±標準偏差 n=6 (*n=5)									
生食水 0.5 ml	100	100.3±1.7	100.1±1.1	100.2±1.6	100.7±1.8	100.5±1.8	100.1±1.7	100.9±1.7	100.4±2.4
ADP 0.5 mg/Kg	100	99.3±1.1	98.8±1.8	98.9±1.4	100.2±0.7	99.5±1.2	98.9±1.0	98.7±1.1	100.2±1.2
1.0 mg/Kg	100	100.4±2.5	102.8±2.7	103.8±4.8	101.2±1.5	100.9±2.8	100.0±2.0	101.6±2.1	101.9±2.5
2.0 mg/Kg	100	101.2±1.7	101.5±2.1	102.5±1.8	99.5±1.6	100.6±1.6	100.7±1.5	100.0±1.8	100.7±2.0
P ₄ 波高の推移 (%) 平均±標準偏差 n=6									
生食水 0.5 ml	100	110.4±16.1	103.4±19.7	112.0±22.8	112.0±25.9	108.2±22.9	111.6±21.4	108.1±12.3	110.8±15.2
ADP 0.5 mg/Kg	100	106.3±12.8	100.8±17.8	111.6±22.0	97.8±13.1	102.9±23.3	98.6±17.7	115.7±17.8	108.9±13.3
1.0 mg/Kg	100	92.4±12.2	84.2±41.7	61.3±32.5	77.4±44.7	79.4±42.5	88.1±49.7	99.1±20.8	98.8±29.0
2.0 mg/Kg	100	96.2±27.3	75.8±37.3	68.7±37.6	93.5±10.3	101.0±18.1	107.8±26.0	100.4±8.1	100.4±14.7
P ₄ 潜時の推移 (%) 平均±標準偏差 n=6 (*n=5)									
生食水 0.5 ml	100	98.9±4.0	99.4±0.6	100.4±1.0	99.5±0.6	99.2±1.6	98.6±1.4	99.9±1.0	99.0±0.5
ADP 0.5 mg/Kg	100	100.2±0.8	100.9±1.1	100.3±1.2	100.9±1.2	101.2±0.7	100.0±0.8	100.2±1.5	99.5±1.1
1.0 mg/Kg	100	101.5±2.2	102.8±2.8	103.1±4.7	104.5±3.2	102.8±3.1	102.3±3.0	103.1±3.6	101.2±2.2
2.0 mg/Kg	100	100.2±1.0	102.6±2.0	101.0±2.3	101.6±2.0	101.6±1.3	101.2±1.4	99.3±2.7	101.4±3.7
N ₁ -P ₄ ピーク潜時差の推移 (mSec.) 平均±標準偏差 n=6 (*n=5)									
生食水 0.5 ml	2.09±0.15	2.03±0.11	2.05±0.13	2.09±0.15	2.05±0.17	2.03±0.11	2.03±0.13	2.07±0.13	2.03±0.15
ADP 0.5 mg/Kg	2.01±0.13	2.03±0.11	2.07±0.13	2.05±0.15	2.05±0.15	2.07±0.15	2.03±0.13	2.05±0.13	1.98±0.11
1.0 mg/Kg	2.03±0.08	2.07±0.17	2.05±0.17	2.11±0.15	2.17±0.13	2.13±0.21	2.11±0.19	2.11±0.17	2.03±0.15
2.0 mg/Kg	2.05±0.17	2.05±0.13	2.13±0.15	2.05±0.17	2.13±0.19	2.11±0.17	2.09±0.17	2.01±0.08	2.05±0.13

図9 ADP (1.0mg/kg b.w.) 注入時の波型変化例

ADP 1.0mg/kg b.w. を注入した時には肉眼的にも明瞭な波形変化を示すものが2例あった (第3例と第6

例)。いずれも振幅の縮小と波形の平坦化であり、特に後半部に著しかった (図9)。

N_1 と P_4 の振幅及び潜時の時間的推移を、注入前の値を基準としてパーセント値で算出し、表2、図10、図11に示す。注入直前の値と注入後の各経過時間毎のデータの間に差があるかどうかにつき paired t-test により検定した。

N_1 については ADP 0.5mg/kg b.w. 注入時の100秒後 ($p < 0.05$)、5分後 ($p < 0.05$) で潜時の短縮 (図10の左側下段)、2.0mg/kg b.w. 注入時の40秒後 ($p < 0.02$) で潜時の延長 (図10の右側下段)、60秒後 ($p < 0.05$)、80秒後 ($p < 0.05$) で振幅の増大 (図10の右側上段) が見られた。

P_4 については ADP 0.5mg/kg b.w. 注入時の80秒後 ($p < 0.02$) で潜時の延長 (図11の左側下段)、1.0mg/kg b.w. 注入時で40秒後 ($p < 0.02$) に振幅の縮小 (図11の中央上段)、60秒後 ($p < 0.05$) で潜時の延長 (図11の中央下段)、2.0mg/kg b.w. 注入時の20秒後 ($p < 0.05$) で潜時の延長 (図11の右側下段)、40秒後 ($p < 0.05$) で振幅の縮小 (図11の右側上段)、80秒後 ($p < 0.05$) で潜時の延長 (図11の右側下段) が見られた。

ADP 注入後に波形が平坦化して ABR 潜時の計測が不可能な場合は、残りのデータだけで検定を行った (表2の*印の項)。

early component (N_1)

図10 ABR 波 N_1 の推移。左は生理的食塩水 0.5ml 注入時及び ADP 0.5mg/kg b.w. 注入時、中は ADP 1.0mg/kg b.w. 注入時、右は ADP 2.0mg/kg b.w. 注入時のもの。*印は注入前との差が有意 (paired t-test)

late component (P_4)

図11 ABR 波 P_4 の推移。左は生理的食塩水 0.5ml 注入時及び ADP 0.5mg/kg b.w. 注入時、中は ADP 1.0mg/kg b.w. 注入時、右は ADP 2.0mg/kg b.w. 注入時のもの。*印は注入前との差が有意 (paired t-test)

図12 蝸电图上の計測点

3. ADP 注入と蝸电图

クリック音刺激による家兎正円窓誘導の蝸电图は、頭頂部陽性電位を上向きの振れとした時、図12のごとくとなった。波形の最大振幅である $N_1 \sim P_1$ の頂点間の高さを蝸电图振幅の代表値として記録紙上で計測した。ADP を注入する直前の連続10回記録の振幅の平均値を基準として、注入後の各時間毎の振幅をパーセントで算出した (表3)。

無処置群6羽では、各動物へ1~2回、延べ10回の ADP (4.0mg/kg b.w.) を注入したところ、振幅の平

表3 ADP 注入後の振幅の推移 (平均±標準偏差) 単位%
0秒は注入直後の意味である。

秒	0	10	20	30	40	50	60	70	80
正常血圧 n=10	92.2 ±11.8	85.8 ±13.9	93.7 ±11.6	97.1 ±8.9	98.2 ±8.4	98.6 ±9.3	98.7 ±7.2	98.4 ±10.2	95.6 ±8.3
高血圧 n=19	83.7 ±19.0	89.7 ±20.8	81.2 ±22.2	81.8 ±24.1	84.6 ±22.5	87.7 ±21.3	90.8 ±16.4	92.7 ±15.1	93.3 ±15.0
低血圧 n=27	93.9 ±17.7	81.9 ±21.7	74.3 ±23.1	75.8 ±22.3	85.1 ±18.8	85.7 ±24.7	86.3 ±26.6	91.1 ±22.9	92.7 ±20.9

図13 無処置群の蝸电图振幅と血圧の推移

図15 低血圧群の蝸电图振幅の血圧の推移

図14 高血圧群の蝸电图振幅と血圧の推移

均値は10秒後に85.8% ($p < 0.05$)へと低下した後、回復した (図13)。

高血圧群6羽では、各動物へ2～4回、延べ19回のADP (4.0mg/kg b.w.) 注入の結果、振幅の平均は、直後に83.7% ($p < 0.01$)、20秒後に81.2% ($p < 0.01$)、

30秒後に81.8% ($p < 0.02$)、40秒後に84.6% ($p < 0.05$)、50秒後に87.7% ($p < 0.05$)へと低下した (図14)。

低血圧群6羽では、各動物へ3～6回、延べ27回のADP (4.0mg/kg b.w.) 注入の結果、10秒後に81.9% ($p < 0.01$)、20秒後に74.3% ($p < 0.001$)、30秒後に75.8% ($p < 0.001$)、40秒後に85.1% ($p < 0.02$)、50秒後に85.7% ($p < 0.02$)、60秒後に86.3% ($p < 0.05$)へと低下した (図15)。

以上の検定は、生理的食塩水注入時との比較で、Welch法によって行った。

大腿動脈でモニタした平均動脈圧はADP注入後、直ちに下降し、緩やかに回復したが、この回復は、蝸电图振幅の回復に比べて、はるかに緩慢であった (図13～図15)。

IV 考 察

1. モデル動物について

ADPは強力な血小板凝集作用を持つことが知られており¹¹⁾、これの分解産物であるAMPは血小板凝集に対し拮抗的に作用する。そのため、低濃度のADPにより生じた血小板凝集塊は可逆的に解離することがin vitroの実験で観察されている¹²⁾。Nordöy & Chandler¹³⁾はラットの上大静脈へADPを注入し、肺

動脈に生じた血栓を観察し、注入20秒後には著明であった血栓が60秒～180秒後には著しく減少乃至消失していることを報告した。また Jørgensen 等¹⁴⁾ は豚と家兎での実験で、動脈カテーテルより持続注入した ADP が腸間膜血管に血栓を生ぜしめるのを観察し、注入直後の標本では心筋、腎、肺、腸間膜血管に多数の血小板凝集塊が見られるが、10分後にはこれらの凝集塊がほとんど消失していたと述べている。Fieschi ら¹⁵⁾ は家兎の頭蓋骨を開窓し、頸動脈より注入した ADP がクモ膜動脈に血栓を生ぜしめ、これの生成消失が ADP の注入により反復することを肉眼的に確認した。臨床的には、新見ら¹⁶⁾ は TIA 発作により約10分間の運動性失語を呈した症例の、発作前後の脳血管写を比較し、一度は閉塞した動脈が再開通しているのを観察し、TIA の成因としての microembolus 説を支持する所見であるとしている。

このように血小板血栓の生成消失及び反復が起こり得るという事実は、本実験のごとく ADP を椎骨動脈へ注入して血流障害を惹起する実験モデルが、椎骨脳底動脈系の TIA 病変の格好の simulation であることを支持し、その病態の解析に寄与する所は大きいと考えられる。

そこで、このような ADP の注入により生じた血小板血栓が椎骨脳底動脈系のどの部位に閉塞を起こすかについては興味を持たれる所である。この点について山本ら¹⁷⁾ は、ADP を注入した後、直ちに動物の心臓より墨汁を灌流し、墨汁粒子の到達しない部位を検索することで血流障害部位を推定している。これによると家兎では、小脳の片葉、虫部、後葉及び注入側脳幹背側部、前庭神経核重核の全域に墨汁粒子の非到達域が多く見られ、蝸牛においては¹⁸⁾ 特に頂回転に墨汁の血管内充盈の欠損を認めるが、ADP を大量に投与しても約半数は蝸牛血流障害の徴候は見られなかったとしている。

2. 眼振反応について

1980年に山本と松永¹⁹⁾、松永ら²⁰⁾ は家兎の椎骨動脈へ注入した ADP が回転時眼振に、一過性可逆的な方向優位を惹起することを報告した。今回著者が行った家兎椎骨動脈への ADP 少量 (0.3mg/kg b.w.) 注入実験でも注入側へ向かう回転時眼振抑制が4分以上も続くのが観察された。この時、大腿動脈での血圧は極く一過性の低下を見るが、眼振方向優位性の持続時間よりは、はるかに短時間で回復した。松永¹⁸⁾ によれば、ADP 注入時には全身血圧の低下と脳幹血流低下が起

こるが、同程度の血圧低下を生じる alpha adrenergic blocking agent 投与時の脳幹部血流には変化が見られていない。また山本ら¹⁷⁾ の回転時眼振方向優位性の観察や、藤崎ら²¹⁾ の血管条の直接観察で、ADP を注入する前に、抗血小板凝集剤を投与しておくとは異常所見からの回復がより速やかであると述べられている。従って ADP を椎骨動脈へ注入することにより生じる眼振方向優位性の発現は血圧低下の直接の結果ではなく、血小板血栓のための椎骨脳底動脈循環障害によるものと推定される。

ADP の大量 (2.0mg/kg b.w.) 注入時には、少量注入時には見られなかった自発眼振の解発が見られた。しかし、この自発眼振の方向等の反応様式は様ではなかった。これは注入する ADP の増量で障害範囲が拡大し、血管系の解剖学的な variation による循環系の固体差が強調され、神経細胞間で興奮と抑制が複雑に反応し合ったためであろう。また Matsunaga ら²²⁾ は椎骨動脈血流遮断により前庭神経核ニューロンの放電頻度の一過性増加を示すものが72% (同側結紮の場合) もあり、誘発電位では多シナプス反応の方が単シナプス反応 (N_1) よりも早期に減弱するとしている。更に Yamamoto ら²³⁾ によれば ADP の大量 (5.0mg/kg b.w.) を注入した場合、内耳電気刺激により誘発される前庭神経核 field potential は、第1波よりは第2波、第3波の方が大きな障害を示し、しかも第1波は一過性に振幅増大となる二相性反応を呈したとしている。これらの事実は椎骨脳底動脈血流障害による脳幹機能低下が内耳に対して脱抑制現象を引き起こす可能性を強く示唆し、ADP 大量注入時に解発される自発眼振の多様性の一因と考えられる。

3. 聴性脳幹反応について

聴覚神経は機能特異性が高く、内耳に入った音情報は、大雑把に見て直列的に脳幹を経由し大脳皮質へ伝えられる。聴性誘発脳幹反応 (ABR) は、これら聴覚路の中継核の機能状態を推測する手段として広く用いられている。

ADP 注入により引き起こされる椎骨脳底動脈循環不全が聴覚路の、どの部位で、どの程度の障害となるかは興味のある所である。以前に著者等がモルモットで行った実験²⁴⁾ では 7.0mg/kg b.w. という大量の ADP を注入しても ABR の遅い成分に、わずかの振幅縮小が見られたのみであった。しかし本実験のごとく家兎では 1.0mg/kg b.w. の ADP により ABR 波の振幅縮小が見られた。この相違は、実験動物の違いもあ

るが、家兎では、より短時間の ABR 記録を行い得たことも重要な点として考えられ、ADP 注入による聴覚障害が極めて短時間で回復してしまうことを示している。

ABR 各波の起源については臨床例^{(25)~(29)} 動物実験^{(30)~(34)} 等の諸家の報告から第一波は聴神経の末梢端、後半の波は脳幹に由来するとの示唆が得られている。著者は家兎 ABR の最初の成分である N_1 と遅い成分の P_4 に着目して、ADP 注入後の経時的変動を調べた。

振幅についてみると、ADP 1.0mg/kg b.w. 注入時は平均で N_1 が74%、 P_4 は61%へと縮小し、2.0mg/kg b.w. 注入時には P_4 は69%へと縮小しているにもかかわらず、 N_1 はむしろ109%の一過性増大を示した。更に障害の著明であった第3例と第6例の波形を詳細に検討すると、 P_4 及びそれ以降の波は N_1 よりも早期に平坦化し、 N_1 よりも遅れて回復するのが見られた。これらの事実は ADP 注入による椎骨脳底動脈循環障害時の聴覚機能は聴神経末梢端よりは脳幹部の方が障害され易いことを意味する。

注入する ADP の量を漸増して振幅の変化を見ると、0.5mg/kg b.w. 注入時にはほとんど変動なく、1.0mg/kg b.w. 注入時に振幅の縮小が見られた。しかし注入量を 2.0mg/kg b.w. に増量しても振幅縮小の程度が、それに応じて大きくなるような単純な関連はなくて、むしろ N_1 は増高を示した。この理由は聴覚路に関係する血流障害が言わば確率的に生起する現象の故であろうことと、眼振反応の項で述べたごとく、末梢機能よりは脳幹機能の方が易受傷性が高いことによる脱抑制^{(35)~(38)} のような機序が働いているのではないかと推測される。

潜時について見ると、本研究での ABR 波の潜時に関しては見るべき延長所見は得られなかった。(散発的に有意の延長を呈する部分はある。) ABR 波の潜時、特にピーク間潜時は、脳幹での神経興奮の伝達時間をあらわし、脳幹機能障害時には延長する⁽³⁹⁾⁽⁴⁰⁾。TIA 臨床例や^{(41)~(45)} 脳底動脈不全例でも⁽⁴⁶⁾⁽⁴⁷⁾ このような潜時異常が報告されており、silent な脳幹障害時の ABR 検査の重要性が強調されている。にもかかわらず本研究において潜時延長が著明でないのは、注入回数が、せいぜい数回の急性実験であるため、神経障害が比較的軽微で、加算中に回復してしまう可能性が考えられる。障害が、より大きくなる条件のもとで、時間軸の解析精度をもっと細かくすれば、更に詳細な事実が判

明するのではないと思われる。

4. 蝸電図と血圧について

ADP を注入すると一過性の血圧降下が起こるが、脳幹反応の第1波 (N_1) の振幅は必ずしも低下ばかりではなかった。そこで椎骨脳底動脈系 TIA 時の内耳への関与と血圧変動をより詳しく調べるために蝸電図の経時的記録を行った。注入する ADP 量を脳幹反応実験よりも更に多く、4.0mg/kg b.w. としたにもかかわらず、注入10秒後に一過性の振幅縮小を起こすのみで、直ちに回復した(図13)。すなわち聴神経末梢部の機能は TIA の影響をより受け難く、秒単位で回復する。一方血圧は、振幅の変化よりは、はるかに緩徐な回復を見せ、低血圧そのものが蝸電図振幅縮小の直接原因ではないことをうかがわせる。この蝸電図変化は迷路動脈の走行が比較的長くて、末梢に近い部位での血栓の生成頻度が低いためと思われる。

Yamamoto et al⁽⁴⁸⁾ は一側椎骨動脈を狭窄状態とした家兎で、平常血圧では見られない回転時眼振の方向優位性が、高血圧や低血圧時に出現することを見出し、脳及び内耳血流の autoregulation の破綻の結果であろうとした。そこで高血圧状態(図14)、低血圧状態(図15)での TIA 時の蝸電図を調べると、いずれも平常血圧時(無処置群)と比べ、障害は強く、長時間持続した。Sakagami らはラットの内耳を観察し、急性高血圧⁽⁴⁹⁾、急性低血圧⁽⁵⁰⁾ のいずれの場合も、血管条毛細血管壁の透過性が亢進するのを見出している。これらの事実は、内耳においても autoregulation を逸脱した血圧のもとでは、TIA による受傷性が高まることを意味している。

5. 聴覚系と平衡覚系の受傷性について

内耳には聴覚の受容器としての蝸牛と、体平衡の受容器としての半規管及び耳石があり、いずれの系も毛細胞頂部の繊毛を物理的に動かして振動や圧についての情報を神経インパルスに変換するという共通の生理学的機構により作動している。内耳に発する神経情報は第8脳神経を上行し、脳幹を経て大脳に至るが、この間、特に脳幹内では反対側内耳からのインパルスや、他の感覚情報との間で複雑な処理と統合が行われる。

家兎の一側椎骨動脈へ ADP を注入して起こさせた実験的 TIA における聴覚系と平衡覚系の障害を比較してみると、眼振実験では 0.3mg/kg b.w. の ADP により4分以上も続く回転時眼振の方向優位性が見られるのに対し、脳幹反応波の振幅縮小所見は 0.5mg/kg b.w. の ADP 注入では見られず、1.0mg/kg b.w. 注入

時に認められた有意の縮小も60秒以後に消失した。

更に蝸電図記録により、10秒毎の経時的な反応を見るとADPを4.0mg/kg b.w.に増量しても注入10秒後に一過性の振幅縮小が見られるのみであった。この時、高血圧状態、低血圧状態としてADPを注入すると障害持続時間は、延長するものの有意の振幅縮小は、せいぜい60秒までであった。すなわち聴覚系の障害は平衡覚系に比べて、より多量のADP注入にもかかわらず、むしろ短時間で回復した。

このように聴覚系と平衡覚系の易受傷性に差のある理由は主として椎骨脳底動脈系血流の特性も聴平衡覚に関与する中枢神経系の解剖学的、生理学的特徴によっていると考えられる。

両側の鎖骨下動脈に発した椎骨動脈は、頸椎の肋横突孔を通り、延髄側方より腹側正中へ斜行し、橋後縁で左右が合流して脳底動脈となる。内耳は、この椎骨脳底動脈の分枝である迷路動脈により、また脳幹は橋枝に発する穿通枝により栄養される⁵¹⁾。これらは終末動脈の形態を取り、回旋枝とは異なって他動脈との吻合の可能性を有さないで、管腔の閉塞は、その支配領域に大きな影響をもたらす。

McDonald & Potter⁵²⁾は可視状態とした椎骨脳底動脈で、一側の椎骨動脈へ注入した色素が脳底動脈内では注入側半部を流れ、左右より合流する血液が混じり合わない現象を観察し、この部位での層流現象を記載している。

先に述べたごとく、平衡覚系も聴覚系も実験的には、内耳よりは、より中枢位の脳幹での障害が起こり易い。更に、平衡覚は視覚、深部知覚、迷路知覚等の多くの感覚要素が中枢神経系内で統合されて成立するので、どの感覚モードに異常があっても平衡異常として認識せられる⁵³⁾。他方、聴覚系はもっぱら音情報のみを取り扱っている。従って中枢神経系内でも、これらの系に関与する神経容量の多い分、血流障害の影響を受け易いことは想像に難くない。

概して加えて、平衡覚系は身体の左右差の神経情報には極めて敏感であり、むしろ、このことが平衡覚系の重要な役割の一つであるが、もう一方の聴覚系における左右差の神経情報は主として方向覚に寄与し、純音域値や周波数選択度に関しては、それ程重要ではない。

結局、聴平衡覚に対する血流障害の影響は内耳よりは脳幹で大きいこと、脳底動脈には層流現象があって椎骨動脈血流の左右差を反映し易いこと、平衡覚に関

与する神経網の規模が聴覚に関与するものよりも大きいこと、平衡覚は身体左右差の神経情報に、より敏感であること等の理由により、椎骨動脈に生じた微小血栓に起因するTIAでは、聴覚系よりは平衡覚系の方が易受傷性が高いと結論される。

V 結 語

1. 家兎の椎骨動脈へADPを注入して一過性脳虚血発作を惹起する実験モデルを用い、回転時眼振、聴性脳幹反応及び蝸電図記録を行い、神経障害の経時的推移を調べた。

2. 回転時眼振では0.3mg/kg b.w.のADPの注入により非注入側向きの眼振方向優位性が現われ、4分以上も持続した。この現象は可逆的で、ADPの繰り返し注入により再現性が見られた。注入するADPを2.0mg/kg b.w.とすると自発眼振の解発が見られた。

3. 聴性脳幹反応はADP 0.5mg/kg b.w.注入時にはほとんど変化は見られなかった。1.0mg/kg b.w.注入時にはearly component (N_1)の振幅縮小は見られるものの統計学的に有意ではなく、late component (P_4)の振幅は注入後40秒で有意の縮小が見られた。2.0mg/kg b.w.注入時には N_1 はむしろ増高し、 P_4 の振幅の有意の縮小は40秒間に留まった。波形変化はlate componentの平坦化に端を発し、これよりも遅れて N_1 の振幅縮小が見られた。回復に際しては N_1 の方がより早く振幅を増すのが見られた。

4. 蝸電図APの振幅縮小は4.0mg/kg b.w.のADP注入でも20秒後には回復を示した。ノルアドレナリン投与による高血圧状態ではADP注入後50秒まで、トリメタファン投与による低血圧下では60秒までAP振幅の縮小がみられた。高血圧下よりも低血圧時の方が、より頻回のADP注入に耐えた。

5. 眼振反応の異常は聴性誘発反応の変化に比べ、より少ないADP量でより長時間持続した。これはTIA臨床例で、蝸牛症状の発現よりもめまいの訴えが、圧倒的に多いことに対応する所見と考えられた。

文 献

- 1) 松永 亨, 松永 喬, 古川 裕, 佐野光仁 他: 椎骨動脈血流とめまい・平衡障害についての考察。日耳鼻 80: 139-144, 1977.
- 2) 松永 亨: 原因不明のめまいの発生機序。耳鼻と臨床 26: 911-926, 1980.
- 3) Millikan CH, Bauer RB, Goldschmidt J et al: A

- classification and outline of cerebrovascular diseases II. *Stroke* 6: 564-616, 1975.
- 4) 山口武典, 平田 温: 一過性脳虚血発作 (TIA) と冠動脈疾患. *臨床科学* 17: 17-24, 1981.
 - 5) 田崎義昭, 澤田 徹: 一過性脳虚血発作一成因および治療一. *日本臨床* 34: 64-71, 1976.
 - 6) 福内靖男, 森田陽子, 一條真琴, 田中耕太郎: TIA の成因: Thromboembolism 説と Hemodynamic 説. *日本臨床* 40: 2002-2207, 1982.
 - 7) McDowell FH: Transient cerebral ischemia: Diagnostic considerations. *progress in cardiovascular diseases XXII*: 309-324, 1980.
 - 8) 山口武典, 長木淳一郎: めまいと脳血管障害. *臨床と研究* 52: 375-380, 1975.
 - 9) Heyman A, Leviton A, Millikan CH et al: Transient focal cerebral ischemia: Epidemiological and clinical aspects. *Stroke* 5: 277-284, 1974.
 - 10) 佐野光仁, 松永 亨: 椎骨脳底動脈循環障害の実験的研究. *Equilibrium Res* 35: 68-69, 1976.
 - 11) Gaarder A, Jonsen J, Laland S et al: Adenosine diphosphate in red cells as a factor in the adhesiveness of human blood platelets. *Nature* 192: 531-532, 1961.
 - 12) Born GVR: Aggregation of blood platelets by adenosine diphosphate and its reversal. *Nature* 194: 927-929, 1962.
 - 13) Nordöy A, Chandler AB: Platelet thrombosis induced by adenosine diphosphate in the rat. *Scand J Haemat* 1: 16-25, 1964.
 - 14) Jørgensen L, Hovig T, Rowsell C et al: Adenosine diphosphate induced platelet aggregation and vascular injury in swine and rabbits. *Amer J Pathol* 6: 161-176, 1970.
 - 15) Fieschi C, Battistini N, Volante F et al: Animal model of TIA: An experimental study with intracarotid ADP infusion in rabbits. *Stroke* 6: 617-621, 1975.
 - 16) 新見次男, 澤田 徹, 栗山良紘, 金子尚二: TIA 発作時及び発作後の脳血管写所見—embolus の証明とその消失—, *脳卒中* 4: 281-282, 1982.
 - 17) 山本好一, 松永 亨, 久保 武: 家兎の ADP による実験的循環障害に及ぼす抗めまい剤の影響について. —とくに振子様回転時眼振の変化を指標として—*Equilibrium Res* 41: 252-257, 1982.
 - 18) 松永 亨: めまいの発生機序—自律神経系の関与について—. *日耳鼻* 第84回総会宿題報告モノグラフ: 58-59, 1984.
 - 19) 山本好一, 松永 亨: ADP による一過性椎骨脳底動脈循環障害と家兎前庭眼反射について. *日耳鼻* 83: 709, 1980.
 - 20) 松永 亨, 山本好一, 佐野光仁, 久保 武: ADP による一過性椎骨脳底動脈循環障害と家兎振子様回転時眼振について. *日耳鼻* 83: 1311-1312, 1980.
 - 21) 藤崎恭大, 山本好一, 吉田淳一, 松永 亨, 石田 稔 他: 蝸牛微小循環の直接観察 (第1報)—ADP, ノルエピネフリンの影響—. *日耳鼻* 88: 128-137, 1985.
 - 22) Matsunaga T, Sano M, Yamamoto K, Kubo T: Vestibular neuronal function during ischemia. Response of vestibular neurons to vertebral and carotid artery occlusion in rabbits. *Adv Oto-Rhino-Laryngol* 25: 184-191, 1979.
 - 23) Yamamoto K, Matsunaga T, Kubo T et al: Effects of adenosine diphosphate administration on the vestibulo-oculomotor reflex of rabbits. *Otolaryngol Head Neck Surg* 89: 1030-1036, 1981.
 - 24) 三好敏之, 松永 亨, 山本好一: ADP による一過性椎骨脳底動脈循環障害とモルモット ABR 潜時について. *日耳鼻* 84: 1196-1197, 1981.
 - 25) Starr A, Achor LJ: Auditory brain stem responses in neurological disease. *Arch Neurol* 32: 761-768, 1975.
 - 26) Starr A, Hamilton AE: Correlation between confirmed sites of neurological lesions and abnormalities of far-field auditory brainstem responses. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 41: 595-608, 1976.
 - 27) Stockard, JJ, Rossiter VS: Clinical and pathologic correlates of brain stem auditory response abnormalities. *Neurology* 27: 316-325, 1977.
 - 28) 橋本 勲, 石山陽事: 聴性脳幹反応による脳幹障害の局在診断. *臨床脳波* 22: 42-52, 1980.
 - 29) Møller AR, Janetta PJ, Møller MB: Neural generators of brain stem evoked potentials. Results from human intracranial recordings. *Ann Otol* 90: 591-596, 1981.
 - 30) Lev, A, Sohmer, H: Sources of averaged neural responses recorded in animal subjects during cochlear audiometry (Electrocochleogram). *Arch Klin Exp Ohr-Nas-und Kehlk Heilk* 201: 79-90, 1972.
 - 31) Buchwald, JS, Huang C-M: Far-field acoustic response: Origins in the cat. *Science* 189: 382-384, 1975.
 - 32) 安藤一郎: BSR の実験的研究: 下丘破壊による BSR の変化. *Audiology Japan* 20: 210-220, 1977.

- 33) Maurer K, Mika H: Early auditory evoked potentials (EAEPs) in the rabbit. Normative data and effects of lesions in the cerebello-pontine angle. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 55: 586-593, 1983.
- 34) Wada S-I, Starr A: Generation of auditory brain stem responses (ABRs). I. Effects of injection of a local anesthetic (Procain HCl) into the trapezoid body of guinea pigs and cat. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 56: 326-339, 1983.
- 35) Przybylski A: Activity pattern of visceral cortex neurons during asphyxia. *Experimental Neurology* 32: 12-21, 1971.
- 36) Heiss W-D, Hayakawa T, Waltz AG: Cortical neuronal function during ischemia. Effects of occlusion of one middle cerebral artery on single-unit activity in cats. *Arch Neurol* 33: 813-820, 1976.
- 37) Rubinstein M, Hildesheimer M, Muchnik C et al: A rheological model for research on cochlear hypoxia. in Portmann M and Aran J-M (eds): *INSERM* 5-7, Sept, 1977, Vol. 68, pp. 289-294.
- 38) Hall III JW, Mackey-Hargadine JR, Edmund Kim E: Auditory brainstem response in determination of brain death. *Arch Otolaryngol* 111: 613-620, 1985.
- 39) Gilroy J, Lynn GE, Ristow GE et al: Auditory evoked brain stem potentials in a case of "Locked in" syndrome. *Arch Neurol* 34: 492-495, 1977.
- 40) 水越鉄理: 小脳・脳幹障害に対する神経耳科的アプローチ. *新潟医学会雑誌* 93: 543-550, 1979.
- 41) Kjær M: Localizing brain stem lesion with brain stem auditory evoked potentials. *Acta Neurol Scand* 61: 265-274, 1980.
- 42) Ragazzoni A, Amantini A, Rossi L et al: Brainstem auditory evoked potentials and vertebral-basilar reversible ischemic attacks. in Courjon J, Maugiere F and Revol M (eds) *Clinical Applications of Evoked Potentials in Neurology*. Raven press, New York, 1982, pp. 187-194.
- 43) Rizzo PA, Pozzessers G, Pierelli F et al: Longitudinal study of brainstem auditory-evoked responses in patients with vertebral-basilar reversible ischemic attacks. *Europ Neurol* 22 (suppl. 2): 54, 1983.
- 44) Baldy-Moulinier M, Rondouin G, Touchon J et al: potentiels évoqués auditifs du tronc cérébral et pathologie ischémique du système vertébro-basilaire. *La presse Médicale* 29: 3098-3101, 1983.
- 45) Baldy-Moulinier M, Rondouin G, Touchon J et al: Brain stem auditory-evoked potentials in the assessment of the transient ischemic attacks of the arterial vertebrobasilar system. in Fieschi C, Lenzi GL and Loeb CW (eds): *Effects of Aging on Regulation of cerebral Blood Flow and Metabolism*, Karger, Basel, 1984, pp. 216-221.
- 46) Maurer K, Marneros A, Schäfer E et al: Early auditory evoked potentials (EAEP) in vertebral basilar insufficiency. *Arch Psychiat Nervenkr* 227: 367-376, 1979.
- 47) Kaji R, McCormick F, Kameyama M et al: Brain-stem auditory evoked potentials in early diagnosis of basilar artery occlusion. *Neurol* 35: 240-243, 1985.
- 48) Yamamoto K, Kubo T, Matsunaga T: Effects of asymmetric vertebral blood flow upon the vestibulo-ocular reflex of the rabbit. *Arch Otorhinolaryngol* 241: 195-202, 1985.
- 49) Satagami M, Sano M, Matsunaga T: Ultrastructural study of the effect of acute hypertension on the stria vascularis and spiral ligament. *Acta Otolaryngol (Stockh)* 97: 53-61, 1984.
- 50) Sakagami M, Sano M, Tamaki H et al: Increased capillary permeability of the stria vascularis to HRP, induced by experimental acute hypotension in rats. *Acta Otolaryngol (Stockh)* 98: 53-60, 1984.
- 51) Gillian LA: The correlation of the blood supply to the human brain stem with clinical brain stem lesions. *J Neuropathol Exp Neurol* 23: 78-108, 1964.
- 52) McDonald DA, Potter JM: The distribution of blood to the brain. *J Physiol* 114: 356-371, 1951.
- 53) 小松崎 篤: 聴覚系と前庭系の機能的差異についての一考察—主として前庭系の立場より—. *Audiology Japan* 12: 93-102, 1969.
- 54) 高島莊二, 納 一功, 金川清人: 遺伝性高脂血症ウサギ (WHHL-Rabbit) の内耳障害の研究, *Audiology Japan* 25: 293-294, 1982.

稿を終えるに当たり、ご指導並びに御校閲を賜りました大阪大学医学部耳鼻咽喉科学教室松永亨教授に衷心より感謝申し上げます。また実験に際しての山本好一技官のご協力に感謝致します。なお、本研究の一部は第27回及び第28回日本オージオロジー学会において発表した。

(原稿受付 昭和63. 4.11日)

別刷請求先 〒562 箕面市萱野5-7-1