前庭眼反射および固視に及ぼすアルコールの影響

東京女子医科大学耳鼻咽喉科学教室（主任：石井哲夫教授）

秋 山 育 代

THE EFFECT OF ALCOHOL ON THE CONTROL
OF THE VESTIBULO-OCULAR REFLEX AND GAZE

IKUYO AKIYAMA, M.D.

Department of Otolaryngology, Tokyo Women's Medical College, Tokyo

The effects of ethyl alcohol on vestibulo-ocular reflex (VOR) and gaze functions were investigated in normal adults.

Twelve normal adults were administered whisky at the rate of 1.0ml/kg (ethyl alcohol 0.43g/kg), so that the mean peak concentration of breath alcohol amounted to 0.15mg/l. Before and after alcohol administration, the subjects underwent sinusoidal rotation tests with an amplitude of 40° and frequencies of 0.2—0.85Hz and eye tracking tests of unidirectional motion at 30°—70°/sec. For the rotation test, 7 subjects were examined at the dose of 0.65g/kg ethyl alcohol.

The following results were obtained.

1. The mean value of VOR gain under the condition of performing mental arithmetic in the dark was not significantly altered by alcohol. However, the magnitude of change in VOR gain showed a highly significant correlation with the gain before drinking; whereas small values were enlarged and large values were suppressed by alcohol.
2. The accuracy of spacial gaze fixation was scarcely affected by alcohol, even at the dose of 0.65g/kg.
3. Visual fixation on a head-fixed target (fixation-induced suppression of VOR) and smooth pursuit were significantly impaired by alcohol.
4. The present study indicated that VOR is regulated even in the dark by both gaze stabilizing functions, i.e., spacial gaze fixation and smooth pursuit.

Key words: アルコール, 前庭眼反射, 固視機能, 回転検査A92-0239-25022

はじめに

高頻度域における回転検査は、能動ばかりでなく受動回転においても代償性眼球運動の異常を明所の固視機能の異常としてとらえることができる^{1)~3)}。我々はこの原理を利用し、暗所の代償性眼球運動に加えて空間的視線固定機能と固視による前庭眼反射 (VOR) 抑制機能の双方から VOR 機能を評価する検査法を提唱してきた^{4)~7)}。正常者および種々の病的例における水

平性 VOR と固視機能のかかわりを分析した結果、VOR ゲインは空間的視線固定機能ばかりでなく、固視による VOR 抑制機能とも密接に関係していることが明らかとなった^{8)~9)}。固視による抑制は小脳に依存するので、VOR ゲインは迷路機能に加え小脳機能の影響を受けるといえる。

今回は正常者にアルコールを投与し、固視機能および VOR ゲイン値がどのように変化するか調べた。

対象および方法

対象は年齢21歳から31歳（平均年齢26.6歳）の健康成人12名（男3名，女9名）である。

回転検査は，電動回転椅子による振幅40°，頻度0.2Hz，0.33Hz，0.67Hz，0.85Hzの振子様受動回転で，1) 暗所開眼一暗算負荷，2) 壁上の一点固視，3) 眼前の一点固視の3条件で観察した。眼前の一点固視の視標には，ヘッド・ギアの正面に30cmのアームを介してつけた赤色ランプを用いた。視標追跡検査(ETT)は，直径150cmの円弧上に視角80°の範囲で赤色発光ダイオード416個を密に並べた視標移動装置を用いた¹⁰⁾。一辺5mm四方の正方形のダイオードは，視角0.19°に相当し，連続的に点滅することにより滑らかな視標運動を描出できる。定方向反復刺激，視標速度毎秒30°，40°，50°，60°，70°で観察した。

アルコール摂取前およびアルコール摂取後30分，1時間，2時間で各検査を行った。頭部回転運動は電動回転椅子に装着したポテンシオ・メータにより，眼球運動は両こめかみ誘導のDC-ENGにより開眼下に記録した。なお，検査中部屋は消灯し，暗所とした。

アルコール摂取は，空腹状態でウィスキー1.0ml/kg（エチルアルコール換算量で0.43g/kg）を適量の氷のみを加えて約5分間で経口摂取させた。呼気中のアルコール濃度の測定は，光明理科学工業製呼気中アルコール測定器DPA-2を使用し，非分散型赤外線方式により行った。さらに回転検査については後日，アルコール濃度が1.5倍量のウィスキー1.5ml/kg（エチ

ルアルコール換算量で0.65g/kg）を，7名（男2名，女5名，年齢21歳から31歳，平均年齢26.0歳）の健康成人に経口摂取させ再検査した。

検査の実際は，まず被験者にENGの電極を装着し，眼前1.5mにある赤色ランプを見させて10分間暗順応させた。その後アルコールの呼気濃度を測定し，回転椅子に固定した。正面壁上の赤色ランプを固視させながら椅子をゆっくり回転し，0.2Hzにおける頭部回転運動および眼球運動の振幅の比が1.0になるよう補正した。視標追跡検査においては眼前1.5mにあるランプを見させ左右視角20°の眼球運動の振幅が8.0mmになるように調整した。回転検査を検査条件1)～3)の順に行った後，視標追跡検査を視標速度30°/sec～70°/secの順に行った。その際，途中50°/secを行った後に小休止を設けた。その後，アルコールを摂取させ30分，1時間，2時間で同様に検査した。各検査の前に，その都度暗順応，ENGの較正，呼気中アルコール濃度の測定を行った。所見の定量分析には眼球運動記録の安定した記録波形について，回転検査においては最大眼球緩徐相速度と最大頭部回転速度の比（ゲイン）を，視標追跡検査においては最大追従速度と視標速度の比（ゲイン）を測定した。

結 果

1. 呼気中アルコール濃度

呼気中アルコール濃度は，アルコール0.43g/kg，0.65g/kg摂取群ともに摂取後30分でピークを示し

表1 呼気中アルコール濃度の平均値および標準偏差(カッコ内)

	30 分 後	1 時間後	2 時間後
アルコール 0.43g/kg	0.15(0.07)	0.12(0.05)	0.07(0.04)
アルコール 0.65g/kg	0.31(0.06)	0.30(0.03)	0.23(0.01)

(mg/l)

表2 暗所開眼一暗算負荷における VOR ゲインの平均値および標準偏位(カッコ内)

	前	30 分 後	1 時間後	2 時間後
0.20 Hz	0.54(0.21)	0.64(0.16)	0.60(0.12)	0.59(0.18)
0.33 Hz	0.54(0.22)	0.61(0.14)*	0.57(0.14)	0.61(0.13)
0.67 Hz	0.65(0.23)	0.69(0.17)	0.66(0.12)	0.71(0.13)
0.85 Hz	0.70(0.17)	0.77(0.11)	0.76(0.13)	0.78(0.13)

アルコール摂取前と比し

*危険率5%で有意差あり

図1 暗所開眼—暗算負荷における VOR ゲインの平均値および標準偏差

図3 壁上の一点固視におけるゲインの平均値および標準偏差

図2 暗所開眼—暗算負荷の記録
a. 投与前 b. 投与後30分
H. 頭部回転記録 E. 眼球運動記録

図4 眼前の一点固視におけるゲインの平均値および標準偏差 (アルコール 0.43g/kg)

図5 眼前の一点固視の記録
a. 投与前 b. 投与後30分
H. 頭部回転記録 E. 眼球運動記録

(各々 $0.15 \pm 0.07\text{mg/l}$, $0.31 \pm 0.06\text{mg/l}$), その後時間の経過とともに低下した (表1)。

2. 回転検査

表2～4に回転検査の3条件におけるアルコール0.43g/kg摂取前後のゲインの平均値および標準偏差を示す。

1) 暗所開眼—暗算負荷

アルコール0.43g/kg摂取により, わずかに VOR ゲインは増加したが, 0.33Hzの30分後および0.85Hzの2時間後の値を除き有意差 ($P < 0.05$) は認められなかった (図1, 表2)。0.65g/kg摂取によっても, 同様の変化が見られたが, 0.85Hzの2時間後の値以外は有意差はみられなかった。アルコール摂取前の VOR ゲイン値は個体間で大きな変動を示した (0.2Hzで0.30—0.88, 0.33Hzで0.13—0.85, 0.67Hzで0.25—0.97, 0.85Hzで0.50—0.97)。アルコール摂取前の

VOR ゲインの大きさと摂取後の変動幅の関係に注目すると, 前者の値が小さい症例では摂取後のゲインの増大が著明であった, もともと値の大きい症例では変化がみられないか, むしろ小さくなる傾向が見られた。

図 6 眼前の一点固視におけるゲインの平均値および標準偏差 (アルコール 0.65g/kg)

アルコール摂取後の VOR ゲインの変化の大きさと摂取前の VOR ゲインの大小の相関を調べると、30分で相関係数 $-0.69 \sim -0.80$ 、1時間で $-0.63 \sim -0.89$ 、2時間で $-0.58 \sim -0.82$ と高い値が得られた。呼気中アルコール濃度と VOR ゲインの間に明らかな相関は見られなかった。図 2 に実際の記録波形を示す。

2) 壁上の一点固視

壁上の一点固視におけるゲインは、個体間の変動が少なく、アルコール 0.43g/kg、0.65g/kg 投与のいづ

図 7 同一症例 (4 症例) の VOR ゲインと眼前の一点固視におけるゲイン

れの場合にもゲインは常に1.0に近い値を示した (図 3, 表 3)。アルコール摂取後30分、1時間、2時間いづれの値も全周波数で摂取前の値と有意の差を示さなかった。

3) 眼前の一点固視

眼前の一点固視におけるゲインは、アルコール 0.43g/kg 摂取群では、全ての周波数で摂取後30分および1時間に増大し(固視が悪化し)、2時間でほぼ元の値に復した。回転速度が速くなるほどその変化は著明にみられた (図 4, 5, 表 4)。アルコール 0.65g/kg 摂取によりその変化の程度はさらに著しくなった (図 6)。アルコール摂取後のゲイン値を比較すると、0.43g/kg の場合30分後の値は全周波数で、1時間後の

表 3 壁上の一点固視におけるゲインの平均値および標準偏差 (カッコ内)

	前	30 分 後	1 時間後	2 時間後
0.20 Hz	1.00(0.00)	0.98(0.06)	0.98(0.06)	1.00(0.04)
0.33 Hz	1.01(0.03)	1.00(0.05)	0.98(0.06)	1.00(0.05)
0.67 Hz	1.01(0.05)	1.01(0.06)	0.99(0.06)	1.02(0.07)
0.85 Hz	1.01(0.05)	1.00(0.06)	0.98(0.05)	0.98(0.06)

表 4 眼前の一点固視におけるゲインの平均値および標準偏差 (カッコ内)

	前	30 分 後	1 時間後	2 時間後
0.20 Hz	0.06(0.06)	0.13(0.09)*	0.09(0.07)	0.10(0.08)
0.33 Hz	0.07(0.04)	0.14(0.07)**	0.14(0.06)**	0.11(0.05)*
0.67 Hz	0.13(0.03)	0.18(0.06)**	0.19(0.06)***	0.13(0.04)
0.85 Hz	0.20(0.05)	0.28(0.07)***	0.27(0.08)**	0.20(0.05)

アルコール摂取前と比し

* 危険率 5% で有意差あり

** 危険率 1% で有意差あり

*** 危険率 0.1% で有意差あり

図8 視標追跡検査における追従速度と視標速度の比の平均値および標準偏差

図9 視標追跡検査 (視標速度 40°/sec)

a. 投与前 b. 投与後30分

T. 視標運動記録 E. 眼球運動記録

値は0.33—0.85Hzで、2時間後の値は0.33Hzでそれぞれ有意の差 ($p < 0.01$, 0.2Hz30分後のみ $p < 0.05$) を示した (表4)。アルコール濃度と眼前の一点固視のゲインの関係をみると、アルコール0.43g/kg摂取群では摂取30分後の値でアルコール濃度の高い例にゲインの大きい傾向がみられた (相関係数は0.47—0.65)。

アルコール0.65g/kg摂取群ではゲイン値のばらつきが大きく、0.33Hzと0.67Hzではアルコール濃度とゲイン値の間に一定の傾向はみられなかった。

アルコール摂取による眼前の一点固視のゲインの変化とVORゲインの変化の間には一定の傾向はみられなかった (図7)。

4) 視標追跡検査 (ETT)

ETTのゲイン (追従速度/視標速度) はアルコール摂取前は、視標速度が30°, 40°, 50°, 60°, 70°でそれぞれ0.94, 0.93, 0.91, 0.86, 0.76であった。アルコール摂取後は30分で60°/sec以外は有意の ($p < 0.05$) ゲインの低下がみられた (60°/secでは1時間後で $p < 0.05$ で有意差あり)。その後は時間の経過とともにゲインは回復し、2時間でほぼ摂取前の値に戻った (40°/secではなお $p < 0.05$ の有意差あり)。視標速度が速くなるほどその変化は著明にみられた (図8, 図9)。この所見は、眼前の一点固視の所見に近似していた。また、呼気中アルコール濃度とETTのゲインについてみると、30°/sec以外の視標速度ではアルコール濃度の増大とともにゲインの低下する傾向がみられた (アルコール摂取後30分における相関係数は、30°/secで-0.22, その他では-0.51—-0.62)。

考 案

我々は日常的な頭部運動におけるVOR機能と固視機能の相互関係を知るために、健康成人、小児および小脳障害例の暗所開眼—暗算負荷、壁上の一点固視、頭部に固定した眼前の一点固視の3条件の振子様受動回転所見を比較検討してきた^{(8)~(9)}。壁上の一点固視は空間的視線固定機能を、眼前の一点固視は固視によるVOR抑制機能を調べるものである。その結果、小脳障害例や小児は固視によるVOR抑制が不良で大きなVORゲインを示すのに対し、健康成人は、固視によるVOR抑制が良く小さなVORゲインを示した。一方、空間的視線固定は小児では健康成人と同様に良好であり、小脳障害例はばらつきが大きいものの、全体的に良好であった。これらの事実から、固視によるVOR抑制機能がVORゲイン値に影響している可能性が考えられる。また、移動視標を固視する場合は通常頭部の回転を伴うので、smooth pursuit機能は固視によるVOR抑制機能と密接に関係している。アルコールがsmooth pursuit機能や固視抑制機能に与える影響については従来から報告されている^{(11)~(17)}。今回は、固視抑制機能を一時的に悪化させる手段として正常者にア

ルコールを投与し、VOR 機能と固視機能の相互関係について検討した。

飲酒者のエタノールの体液濃度曲線は、飲酒後15-60分をピークとする山型曲線を描き、呼気と血液のエタノール濃度比は、血液を1.0とすると呼気は約2000分の1の濃度で示される^{20)~22)}。今回の実験の呼気中アルコール濃度はアルコール0.43g/kg 摂取群では30分後で $0.15 \pm 0.07 \text{mg/l}$ (血中濃度 $30 \pm 14 \text{mg/100ml}$ 相当)と、道路交通法による酒気帯び運転限界 (血液 50mg/100ml , 呼気 0.25mg/l) にも達していなかった。血中アルコール濃度 100mg/100ml (呼気中濃度 0.5mg/l) までは一般的には軽度抑制がとれ注意力がやや低下するが人格は保たれ、歩行失調はまだ起こらない微酔いの状態である²⁰⁾²²⁾²³⁾。

0.65g/kg 摂取群でもピークで $0.31 \pm 0.06 \text{mg/l}$ と微酔いの状態であった。

小野ら¹³⁾は、ビール1本を飲酒させ、視運動眼振検査、視標追跡検査で追従眼球運動の障害を報告した。Wilkinson ら¹⁵⁾は、エチルアルコールにより追従眼球運動に saccade が混入し smooth pursuit が障害されるが、oculocephalic reflex (doll's head eye movement, 正面を固視させながら頭を左右に振らせて記録)は正常に保たれたと報告している (平均血中アルコール濃度 $80, 110 \text{mg/100ml}$)。Barnes¹⁷⁾、Barnes ら¹⁸⁾は、smooth pursuit および固視による VOR 抑制はエチルアルコールで障害されるが暗所の VOR ゲインは影響を受けないと述べている (血中アルコール濃度 77mg/100ml , 77.8mg/100ml)。いずれの結果もアルコール濃度からは、いわゆる微酔いの状態にあたる。今回の我々の結果は、通常の投与量では空間的視線固定がアルコールにより影響されないこと、固視による VOR 抑制および視標追跡はアルコールにより明らかに障害される点で、従来の報告に一致していた。一方、暗所の VOR ゲインは、アルコールにより平均値では有意の変化はみられなかったものの、ゲインの変動の大きさは摂取前の VOR ゲイン値と高い相関を示した。これらの所見は VOR ゲイン調節について興味深い情報を提供している。

0.85Hz、飲酒後30分の VOR ゲインの平均値はアルコール0.43g/kg 摂取群で0.77、同0.65g/kg 摂取群で0.84と小脳障害例の値0.92、小児の値0.88より小さかった。頭部に固定した眼前の一点固視のゲインはアルコール0.43g/kg 摂取群で0.28、同0.65g/kg 摂取群で0.46 (0.85Hz、30分後)と、後者の値は小児の値(0.47)

に近いが、小脳障害例(0.66)に比べると VOR 抑制は良好であった。小児、小脳障害例における大きな VOR ゲイン値は小脳による VOR 調節の未熟および低下の結果と考えることができる⁸⁾。今回の実験では、当初アルコール投与により VOR ゲインの増大が予想されたが、VOR ゲインの平均値には有意の変化は見られなかった。しかし、アルコール投与前小さな VOR ゲイン値を示す個体は摂取後ゲインが増大し、投与前すでに大きな値を示す個体は摂取後むしろ値が減少した。これより、暗所の VOR ゲインが空間的視線固定に加え固視抑制機能の影響を受けることは確実と思われる。さらに、暗所における VOR の増幅機序が抑制機序よりも大きな個体はアルコール投与前大きな VOR ゲイン値を示すと同時に、摂取後値の減少を示すと考えられる。今回の実験では呼気中アルコール濃度は微酔い程度に過ぎず、さらにアルコール濃度を高めることにより VOR ゲインが増大する可能性がある。しかし、アルコールの中枢抑制作用がより普遍的となり、集中力がなくなり、また検査中の覚醒度が悪くなり正しい結果が得られなくなる可能性も高い。このような回転検査を行うには、呼気中濃度 1.0mg/l (強酩酊期) が限界と考えられる。固視機能を変化させることにより VOR ゲインの変動を観察するためには、アルコール以外の覚醒度を低めずに小脳機能を抑制する方法を考える必要がある。今回の研究から、VOR と smooth pursuit のかわりがある程度確認できた。今後は視運動機能と VOR 機能の関係、特にヒトにおける特殊性を明らかにすることにより、VOR 調節機構がより明確になると思われる。

ま と め

1. 正常成人に0.43g/kg および0.65g/kg のアルコールを経口摂取させ VOR および固視機能に及ぼす影響を調べた。最高呼気中アルコール濃度はそれぞれ 0.15mg/l , 0.31mg/l (血中濃度 30mg/100ml , 62mg/100ml に相当) であった。

2. 暗所開眼-暗算負荷における VOR ゲインは、アルコール摂取後30分で増大傾向がみられたが、平均値は有意の変化を示さなかった。しかし、アルコール摂取によるゲインの変動の大きさは摂取前の VOR ゲイン値と高い負の相関を示した。

3. 壁上の一点固視 (空間的視線固定) 機能はアルコール摂取により影響されなかった。

4. 眼前の一点固視 (固視による VOR 抑制) 機能お

よび視標追跡機能は呼気中アルコール濃度の増加とともに悪化する傾向がみられた。

5. 今回の結果より、暗所の VOR ゲインは迷路機能の他に、固視機能、特に smooth pursuit 機能に大きく影響されることが明らかとなった。

参考文献

- 1) Atkin A, Bender MB: Ocular stabilization during oscillatory head movements. Arch Neurol 19: 559-566, 1968.
 - 2) Zee DS: Disorders of Eye-Head Coordination, in Brooks B, Bajandas FJ (ed): Eye Movements. Plenum Press, New York, 1976, pp. 9-39.
 - 3) Kasai T, Zee DS: Eye-head coordination in labyrinthine-defective human beings. Brain Res 144: 123-141, 1978.
 - 4) 藤代武久: 受動回転と能動回転における代償性眼球運動および固視機能の比較. 耳鼻 28: 479-489, 1982.
 - 5) Takahashi M, Uemura T, Fujishiro T: Studies of the vestibulo-ocular reflex and visual-vestibular interactions during active head movements. Acta Otolaryngol 90: 115-124, 1980.
 - 6) Takahashi M, Uemura T, Fujishiro T: Compensatory eye movement and gaze fixation during active head rotation in patients with labyrinthine disorders. Ann Otol Rhinol Laryngol 90: 241-245, 1981.
 - 7) 高橋正紘, 星川治子, 緑川周子, 辻田直美: Active head rotation test. Equilibrium Res 43: 32-37, 1984.
 - 8) 高橋正紘, 辻田直美, 釣巻周子, 秋山育代: 前庭眼反射と固視機能. 日耳鼻 89: 33-39, 1986.
 - 9) Takahashi M, Tsujita N, Akiyama I: Evaluation of vestibulo-ocular reflex by gaze function. Acta Otolaryngol (Stockh) 105: 7-12, 1988.
 - 10) Takahashi M, Uemura T, Fujishiro T: Quantitative analysis of pursuit eye movements by unidirectional target motion. Arch Otorhinolaryngol 238: 225-232, 1983.
 - 11) 末永一男, 後藤賢二, 山下良禧, 山上 健: 飲酒後の眼球運動について. 久留米医学会雑誌 31: 180-186, 1968.
 - 12) 安井直文: 視性眼振を応用した実験的酩酊診断法に関する研究. アルコール研究 6: 25-38, 1971.
 - 13) 小野昌子, 株竹 寛, 上野正彦: 微酔時における眼球運動と体平衡の観察. アルコール研究 11: S100-101, 1976.
 - 14) Drischel H: The frequency response of horizontal pursuit movements of the human eye and the influence of alcohol. Prog Brain Res 22: 161-174, 1968.
 - 15) Wilkinson IMS, Kime R, Purnell M: Alcohol and human eye movement. Brain 97: 785-792, 1974.
 - 16) Baloh RW, Sharma S, Moskowitz H et al: Effect of alcohol and marijuana on eye movements. Aviat Space Environ Med 50: 18-23, 1979.
 - 17) Barnes GR: The effects of ethyl alcohol on visual pursuit and suppression of the vestibulo-ocular reflex. Acta Otolaryngol (Stockh) Suppl 406: 161-166, 1984.
 - 18) Barnes GR, Crombie JW, Edge A: The effects of ethanol on visual-vestibular interaction during active and passive head movements. Aviat Space Environ Med: 695-701, 1985.
 - 19) Schroeder DJ: Influence of alcohol on vestibular responses to angular accelerations. Aerospace Med 42: 959-970, 1971.
 - 20) 溝井泰彦, 福永龍繁: 血中および呼気中アルコール濃度測定. 臨床検査 29: 19-26, 1985.
 - 21) 塚本昭次郎, 唐沢佐智子, 須藤孝子, 武藤 亨, 上野 佐: 呼気中エタノールと血中エタノールの濃度比. 日法医誌 37: 823-829, 1983.
 - 22) 上野 佐, 塚本昭次郎: 酩酊. 臨床検査 29: 33-39, 1985.
 - 23) 降矢 震, 藤沢 冽: アルコールと検査成績. 臨床検査 29: 40-47, 1985.
-
- 稿を終わるにあたり、御指導、御校閲を賜りました耳鼻咽喉科学教室石井哲夫教授に深甚なる謝意を捧げます。さらに、直接御指導、御教示を頂きました高橋正紘助教授(現在慶応義塾大学医学部)に深謝いたします。また、御協力頂きました教室員各位に心より謝意を表します。
- 本論文の要旨は第46回日本平衡神経科学会において報告した。
-

(原稿受付 昭和63. 8. 24日急載)

別刷請求先 〒162 東京都新宿区河田町8-1

東京女子医科大学耳鼻咽喉科学教室 秋山育代