研 究

塩酸チザニジンの ABR に与える影響

— 耳鳴抑制機序に関する一考察 —

北野 博也・鈴木 幹男・北原 正章

How Does Tizanidine Effect Tinnitus?

Hiroya Kitano, Mikio Suzuki and Masaaki Kitahara

(Shiga University of Medical Science)

Tizanidine hydrochloride is a newly developed muscle relaxant which has proved effective in the treatment of tinnitus, but whose effects on the cochlear nervous system remain poorly understood. The present study attempts to clarify this question through an investigation of tizanidine's effects on the auditory brainstem response (ABR) in guinea pigs.

A prolongation of the interpeak latencies between waves I-III was observed following the injection of tizanidine. Statistically significant differences between the tizanidine group and a control group were especially evident 3 to 15 minutes following injection. Decreases in the amplitude of wave III were also seen, with statistically significant differences between the tizanidine group and control group being particularly evident 10 to 15 minutes after injection.

The experiment indicates that tizanidine acts principally upon the central areas of the cochlear nervous system. Comparison of these results with those of other researchers' studies on lidocaine shows that tizanidine's effects on the ABR bear a basic resemblance to those of lidocaine. Hence this agent, like lidocaine, may act to suppress tinnitus principally at the synapses of the central cochlear nervous system.

Key words: tizanidine hydrochloride, tinnitus, ABR

はじめに

われわれの教室では、中枢性筋弛緩が耳鳴に有効であることを以前より報告してきた¹⁾。中でもイミダゾールの誘導体である中枢性筋弛緩薬塩酸チザニジンは、耳鳴の治療に特に有効であった²⁾。しかし、塩酸チザニジンの耳鳴に対する薬効機序はもとより、その聴覚路に与える影響についてさえ未だ不明の点が多い。本研究

では、まず塩酸チザニジンのモルモット ABR (auditory brainstem response) に与える影響を調べ、次に耳鳴を減少させる事で知られるリドカインのそれと対比する事により、塩酸チザニジンの耳鳴抑制機序を推察した。

対象と方法

実験対象は体重約 400 g 前後のブライエル耳介反射正常のハートレー系モルモット 31 匹であ

る。ネブタール (30 mg/kg) と塩酸ツボクラニン (1 mg/kg) による全身麻酔の後、気管切開を行い人工呼吸を行った。関電極として頭頂部に埋め込んだ銀ボール電極を用い、不関電極には側頭筋に穿刺したタングステン電極を用いた。接地電極は頸筋においた。刺激音には右耳側方 1 m に設置したスピーカーから発生させた 90 dB SPL のクリック音を用いた。得られた反応はシグナルプロセッサ (日本電気三栄 7S11) を用いて 128 回加算し、その波形を解析した。薬物は左側の内頸静脈より注入した。塩酸チザニジン投与群には体重 1 kg 当り 1 mg (3 匹), 5 mg (3 匹), 10 mg (3 匹), 20 mg (6 匹), 40 mg (4 匹) の塩酸チザニジンを、それぞれ 0.5 ml の蒸留水に溶解した後 30 秒間で投与した。対照群 (10 匹) には生理食塩水 0.5 ml を 30 秒間で注入した。リドカイン投与群 (2 匹) には体重 1 kg 当りリドカイン 10 mg を蒸留水で 0.5 ml まで希釈した後 30 秒間で投与した。

結 果

塩酸チザニジン投与により生じた ABR 波形の変化は投与量により異なった。塩酸チザニジン 1 mg/kg, 5 mg/kg, 10 mg/kg 投与では ABR 波形に著変は認められなかった。20 mg/kg 投与では 6 例中 5 例で投与後約 30 分間にわたり全波に潜時の延長と振幅の減少を認め、その後投与前の状態に回復した (1 例を図 1 に示す)。残りの 1 例では、次に述べる 40 mg/kg 投与の場合と同様に全波に潜時の延長, I 波・II 波の振幅減少, 一時的な III 波・IV 波・V 波の消失が認められ、その後投与前の状態に回復した。40 mg/kg 投与では、4 例中 3 例で全波に潜時の延長, I 波・II 波の振幅減少, III 波・IV 波・V 波の消失が認められた。この変化は約 30 分間持続し、その後徐々に回復した (1 例を図 2 に示す)。残りの 1 例においても III 波・IV 波・V 波の消失は認められなかったが、全波に著明な潜時の延長と、振幅の減少が認められた。以上の結果から、20 mg/kg 投与が他の投与量と比較して最も潜時の延長並びに振幅の減

図 1 塩酸チザニジン (20 mg/kg) 投与時のモルモット ABR の変化

塩酸チザニジン投与により各波の潜時の延長と振幅の減少が認められるが 40 mg/kg 投与例と比較して変化は穏やかであった。

図 2 塩酸チザニジン (40 mg/kg) 投与時のモルモット ABR の変化

塩酸チザニジン投与直後より上位 component を中心とする一部波の消失が認められる。投与後約 30 分にて投与前の波形に戻っていくのがわかる。

少を測定しやすく、また回復過程も観察し易いことが判明した。従って潜時並びに振幅の変化について 20 mg/kg 塩酸チザニジン投与群と対照群(生理食塩水 0.5 ml 投与)とを比較することにした。モルモットではⅠ波とⅢ波は比較的振幅が大きかつ安定して測定できる。このためまずⅠ-Ⅲ波間潜時の経時の変化について塩酸チザニジン 20 mg/kg 投与群と対照群とを比較検討した(図3)。塩酸チザニジンの投与群では対照群に比し著明なⅠ-Ⅲ波間潜時延長が認められた。塩酸チザニジン投与後3分、5分、10分では、両群間に統計的に有意の差(有意水準1%)を認めた。次に塩酸チザニジン 20 mg/kg 投与群と対照群のⅢ波振幅の経時の変化を比較検討した(図4)。塩酸チザニジン投与後、

Ⅲ波振幅の著明な減少が認められ、10分と15分後では両者の間に統計的に有意の差(有意水準1%)が認められた。

図5にリドカイン投与時の ABR 変化の1例を示す。リドカイン投与後全波の潜時の延長と振幅の減少を認めた。さらに投与後約30分間にわたりⅤ波とⅥ波は消失していた。他の1例もほぼ同様の変化を示した。

考 察

本実験でわれわれは、塩酸チザニジンの耳鳴抑制機序を解明するため、まず塩酸チザニジンの ABR に与える影響を調べた。その結果、塩酸チザニジンの投与量の増加とともに ABR 全波で潜時の延長や振幅の減少を認め、さらに大量投与時には上位 component を中心とする一

図3 塩酸チザニジン (20 mg/kg) 投与時のモルモット ABR Ⅰ-Ⅲ波間潜時の変化

縦軸は投与前の値を100%として表示した。×印は塩酸チザニジン投与群Ⅰ-Ⅲ波間潜時の平均値、棒線はその標準偏差を示す。●印は対照群のⅠ-Ⅲ波間潜時の平均値、棒線はその標準偏差を示す。*印は両者の間に統計的有意差が認められたことを示す。塩酸チザニジン投与直後より潜時の延長が認められる。投与30分後には対照群との間に差が認められなくなった。

図4 塩酸チザニジン (20 mg/kg) 投与時のモルモット ABR Ⅲ波振幅の変化

縦軸は投与前の値を100%として表示した。×印は塩酸チザニジン投与群Ⅲ波振幅の平均値、棒線はその標準偏差を示す。●印は対照群のⅢ波振幅の平均値、棒線はその標準偏差を示す。*印は両者の間に統計的有意差が認められたことを示す。塩酸チザニジン投与直後よりⅢ波振幅の減少が認められた。

図5 リドカイン (10 mg/kg) 投与時の
モルモット ABR の変化

塩酸チザニジン投与例と同様に潜時の延長と振幅の減少を認めた。この変化は約30分間持続した。矢印はV波・Ⅵ波消失と再現を示す。

部波の消失を認め、塩酸チザニジンがABRに用量依存性の変化をもたらすことが判明した。ここで、次に塩酸チザニジンの耳鳴抑制機序を推察するために、耳鳴を抑制することでよく知られているリドカインがABR波形に及ぼす変化を自験例並びに文献から勘案し、塩酸チザニジンがABR波形に及ぼした変化と比較検討してみることにする。

リドカイン投与時のABR波形の変化についてはこれまでに多くの報告がある。Javelらはネコにリドカインを毎分0.5～2.0 mg投与したところ、全波の潜時は投与量に比例して延長したが振幅はあまり変化しなかったと報告している³⁾。鈴木らはモルモットにリドカインを4～30 mg/kg 静注したところ、少量投与時には潜時・振幅とも有意の変化を認めなかったが、投与量を増加するにしたがい潜時の延長と振幅の減少から上位 component を中心とする一部波の消失、さらに大量では全波形の消失を認めたと報告している⁴⁾。今回われわれはリドカイン

ンについて10 mg/kg 投与のみ行ったが、その結果は鈴木らの報告と一致した⁴⁾。ヒトについても多くの報告がみられる。ト部らは40～60 mgのリドカインを静注したところ、ABRに変化は認められなかったと報告したが⁵⁾、Sheaらは100 mg リドカイン静注を行い、第V波の延長を認めたと報告している⁶⁾。またRogerらは毎分15～60 μ g/kg のリドカイン持続静注で、I波・Ⅲ波・V波の振幅の減少と潜時の延長を認めたと報告している⁷⁾。これらの報告から少量のリドカインではABR波形に変化はないが、大量投与では潜時の延長および振幅の減少が生じ、更に大量になると上位 component を中心とした一部波が消失すると推定できる。このようにリドカイン投与時に観察される用量依存性のABR波形の変化は、本実験で認められた塩酸チザニジンのABRに与えた変化と同様だと考えてよい。ここで中枢性筋弛緩薬である塩酸チザニジンと局所麻酔薬であるリドカインが、ABR波形に同様の変化をもたらした理由について考察してみたい。

塩酸チザニジンは全身投与時には、多シナプス脊髄反射抑制に基づく筋緊張緩和作用や疼痛抑制作用を有し、局所投与時には局所麻酔作用を有している^{8)～10)}。一方リドカインは局所投与時には局所麻酔作用を示すが、全身投与時には神経の膜電位を安定させ、鎮痛作用と抗不整脈作用をもたらす¹¹⁾。中枢性筋弛緩薬と局所麻酔薬の薬理学的類似性について、Onoらは中枢性筋弛緩薬(メフェネジン)や局所麻酔薬(リドカイン)はいずれも多シナプス脊髄反射を抑制したが、この反応はこれら二種の薬物が共通して持つ膜電位安定化作用と相関があったと報告している⁹⁾¹²⁾¹³⁾。塩酸チザニジンがメフェネジンと類似薬であることから、塩酸チザニジンもリドカインと同じく膜電位安定化作用を持つと推察され、リドカインと同様の影響を聴覚路に与えたものと考えられる。現在のところ耳鳴の原因の多くは、末梢では蝸牛神経自発放電の増加ないし相対的増加であり、中枢では聴覚路

の過剰興奮であると考えられている¹⁴⁾。Shea はリドカインの耳鳴抑制機序として、聴覚路特に脳幹網様体における多シナプスでの電氣的異常興奮を抑制することが耳鳴の減少につながると推察した⁶⁾。Melding らもカルバマゼピンとリドカインの薬理学的類似性から、リドカインの耳鳴抑制はリドカインのもつ多シナプス膜電位安定化作用による神経の異常興奮抑制に基づくと考えた¹⁵⁾。上述した塩酸チザニジンとリドカイン投与時の ABR 波形に与えた変化の類似性から、塩酸チザニジンの主たる耳鳴抑制機序もリドカインと同様に聴覚路における多シナプスの膜電位を安定化することであると考えられる。

その他に、塩酸チザニジンの持つ筋弛緩作用も耳鳴抑制に関与していると考えられる。Feldmann は筋原性の耳鳴は、耳管開閉の協調運動が障害された場合や、耳管筋や鐙骨筋が痙攣する場合に生じると述べている¹⁶⁾。筋原性の耳鳴に筋弛緩薬を投与することは、筋弛緩作用による直接の耳鳴軽減作用であろう。また大多数の筋原性耳鳴以外の耳鳴であっても、バイオフィードバック療法により耳鳴が軽減されることから¹⁴⁾、身体全体の筋緊張の緩和は耳鳴を軽減する上で好ましいと推察する。

まとめ

塩酸チザニジンのモルモット ABR に与える影響を調べた。ABR 波形は用量依存性に変化し、少量投与では明らかな変化は認められなかったが、大量投与では潜時の延長および振幅の減少が認められた。更に大量に投与すると一部の波の消失が観察された。この結果はリドカイン投与時の ABR にもたらされる変化と基本的に同じであった。現在までに推察されているリドカインの耳鳴抑制機序から、塩酸チザニジンの耳鳴抑制機序は、多シナプス膜電位安定化作用による神経の異常興奮の抑制であると考えた。

参考文献

- 1) Kitahara M : Combined treatment for tinnitus. Tinnitus (ed by Kitahara M). pp 107~117, Igaku-Shoin, Tokyo, 1988.
- 2) 鈴木幹男, 北原正章, 北野博也, 他 : 塩酸チザニジンの耳鳴に対する臨床的検討. 耳鼻臨床 83 : 137~444, 1990.
- 3) Javel E, Mouney DF, McGee J, et al : Auditory brainstem responses during systemic infusion of lidocaine. Arch Otolaryngol 108 : 71~76, 1982.
- 4) 鈴木 衛, 工田昌也, 夜陣紘治, 他 : キシロカイン静注の ABR, 蝸電図に及ぼす変化. Audiology Japan 26 : 636~646, 1983.
- 5) ト部信行, 杉原三郎, 山本哲夫, 他 : キシロカイン静注投与による耳鳴抑制効果. 耳鼻臨床 77 : 1429~1436, 1984.
- 6) Shea JJ, Emmett JR, Orchik DJ, et al : Medical treatment of tinnitus. Ann Otol Rhinol Laryngol 90 : 601~607, 1981.
- 7) Roger AR, Thomas JC, DiFazio A, et al : Brainstem auditory-evoked potentials during lidocaine infusion in humans. Arch Otolaryngol 111 : 799~802, 1985.
- 8) 小野秀樹, 岡淳一郎, 古林みどり, 他 : 中枢性筋弛緩薬 Tizanidine, Mephenesin および Tolperisone の脊髓作用, 神経筋接合部作用および局所麻酔作用の比較. 応用薬理 30 : 881~888, 1985.
- 9) Ono H, Matsumoto K, Kato K, et al : Effect of tizanidine, a centrally acting muscle relaxant, on motor systems. Gen Pharmacol 17 : 137~142, 1986.
- 10) Kameyama T, Nabeshima T, Matsuno K, et al : A comparison of α -adrenoreceptor involvement in the antinociceptive action of tizanidine and clonidine in the mouse. Eur J Pharmacol 125 : 257~264, 1986.
- 11) Ritchie JM and Cohen PJ : 局所麻酔薬. 薬理書 (ed by Goodman and Gilman). 473~501頁, 広川書店, 東京, 1980.
- 12) Ono H, Fukuda H and Kubo Y : Mechanisms of depressant action of baclofen on the spinal reflex in the rat. Neuropharmacology 18 : 647

~653, 1979.

- 13) Ono H, Fukuda H and Saito Y : Mechanism of depressant action of muscle relaxants on spinal reflex. *J Pharmacobiodyn* 7 : 171~176, 1984.
- 14) 北原正章, 北嶋和智, 竹田泰三 : 耳鳴研究を進めるにあたって. *耳鼻臨床* 79 : 515~523, 1986.
- 15) Melding PS and Goodey RJ : The treatment of tinnitus with oral anticonvulsants. *J Laryngol Otol* 93 : 111~122, 1979.

- 16) Feldmann H : Pathophysiology of tinnitus. *Tinnitus* (ed by Kitahara). pp 7~35, Igaku-Shoin, Tokyo, 1988.

(原稿受付: 平成3年8月8日
原稿採扱: 平成3年10月29日
別刷請求先: 北野博也
〒520-21 大津市瀬田月輪町
滋賀医科大学耳鼻咽喉科学教室)