動揺病と嘔吐のメカニズム

武 田 憲 昭

Motion Sickness and Vomiting Reflex

Noriaki Takeda

(Osaka University)

Though many different pathologies cause vomiting, they can be divided into three categories. The first is vestibular vomiting such as that caused by motion sickness. The second is vomiting mediated by chemoreceptor trigger zone (CTZ) in the area postrema, such as that seen in poison-induced vomiting. The third is vomiting from the gastro-intestinal tract. Vestibular stimuli, signals from the CTZ, and afferent signals from the gastro-intestinal tract stimulate the vomiting center in the medulla to cause vomiting independently.

Histamine H_1 -blockers (diphenhydramine, promethazine) prevent vestibular vomiting selectively. Dopamine D_2 -blockers (metoclopramide, domperidone) act on the CTZ to inhibit CTZ-mediated vomiting. Serotonin $5-HT_3$ -blockers block afferent signals from the stomach induced by cisplatin. Diphenidol may inhibit the vomiting center because diphenidol prevents both motion and cisplatin-induced vomiting.

Key words: motion sickness, vomiting reflex, chemoreceptor trigger zone, sensory conflict, vomiting center

はじめに

動揺病を長谷川高敏教授が教室のテーマとして取り上げて以来、当教室では動揺病の研究が続けられてきた。最近になって宇宙酔いが注目されはじめてからは、動揺病が宇宙医学の一分野として再び研究が盛んになりつつある。当教室の動揺病に関する興味も長谷川教授、内藤教授以来の自律神経反応の解明や重曹注射療法から、松永教授のもとで動揺病の発症のメカニズム、神経伝達物質、慣れの現象、発症の個体差に移りつつある。神経伝達物質を中心とした動揺病の発症機序についての最近の研究成果はすでに総説として発表しているため¹⁾²⁾、本稿では前庭—自律神経反射としての動揺病と嘔吐の

メカニズムとの関係について解説し、動揺病の予防や治療、めまい発作時の嘔吐に対する治療にも言及した。

前庭—自律神経反射

動揺病 (motion sickness) は自動車、船、飛行機などの乗り物に乗った場合、日常生活の中であまり経験したことのない乗り物の動揺、旋回、急発進、急停車などにより発症する。その症状は悪心、嘔吐、顔面蒼白、冷汗などのいわゆる自律神経症状である^{3)~8)}。同様の自律神経症状はメニエール病をはじめする内耳性のめまい発作時にもみられる。内耳の耳石器や半規管は直線ならびに角加速度を感知し、前庭—動眼反射、前庭—脊髄反射により身体の balan

いる。しかし、乗り物に乗るなど新しい運動環境に置かれた場合、実際の感覚情報パターンと中枢神経内に蓄積されている感覚情報パターンとが異なり、中枢神経は自分の位置や運動が把握できず混乱してしまう（感覚混乱）。この場合、中枢神経内で新しい感覚情報パターンの認知が起こるが、この適応過程において動揺病が発症すると考えられている（図2）。

感覚混乱説から宇宙酔いの発症は以下のように説明される。無重力では耳石器からの重力情報が欠如するが、半規管は無重力により影響されない。この耳石器と半規管との間の感覚混乱のみならず、無重力では視覚の混乱や体性感覚情報の減少が加わり複雑な感覚混乱を引き起こして宇宙酔いが発症する。前庭刺激を伴わない視覚刺激のみによる動揺病はシミュレーター酔いやシネラマ酔いとして観察されるが、これも内耳過剰刺激説では説明できない。視覚刺激と同時に期待される前庭情報が欠如するために、前庭情報と視覚情報の間に感覚混乱が生じるために動揺病が発症するものと考えられる。さまざまな動揺病を感覚混乱の種類別に分類したのが表1である。しかし、両側の内耳前庭機能が廃絶している場合はあらゆる種類の動揺病に罹患しないことから、内耳からの前庭情報は動揺病発症の際の感覚混乱発生に最も重要である。

メニエール病をはじめとする内耳性めまいの

発作期における嘔吐は左右の前庭情報のアンバランスによる感覚混乱が引き起こしたものと考えられる。

動揺病の際に感覚混乱信号が悪心中枢に至る経路は CTZ や自律神経求心路を介する経路とは異なっている。CTZ の破壊²¹⁾²²⁾ や自律神経求心路の切断⁴⁾ では動揺病を抑制できないからである。我々のラットの動揺病の動物モデルを用いた研究から、感覚混乱の情報を悪心中枢に伝える神経伝達物質の1つがヒスタミン (histamine) であると考えられている。感覚混乱信号が視床下部にあるヒスタミン・ニューロンを興奮させ、その興奮がヒスタミン線維を伝わって悪心中枢に至り動揺病が発症する^{1)2)23)~26)}。

トラベルミン (diphenhydramine) やピレチア (promethazine) などの抗ヒスタミン薬は強力な抗動揺病薬であり^{27)~29)}、ヒスタミン神経系の興奮が悪心中枢に到達するのをブロックし動揺病を抑制する。抗ヒスタミン薬はめまい発作時の嘔吐にも有効である。しかし、抗ヒスタミン薬は CTZ や胃、腸管粘膜刺激による他の種類の嘔吐には有効でない³⁰⁾ (図3)。

CTZ を介する嘔吐

CTZ は第4脳室底に存在しているが脳一血管関門が欠如しており、主として血中の化学物質のモニターを行なっているものと推定されている^{31)~34)}。毒物などの有害物質が血中に現れ

表1 動揺病を引き起こす感覚情報の混乱の種類

感覚混乱のタイプ	視覚情報(a)と前庭情報(b)の混乱	半規管情報(a)と耳石器情報(b)の混乱
Type I (a と b の混乱)	船に乗って波を見る場合 プリズム眼鏡を装着して頭を動かした場合 偽コリオリ刺激 (psedo-Coriolis)	コリオリ刺激 (Coriolis) 宇宙酔 (space motion sickness)
Type IIa (a に対する b の欠如)	シネラマ酔い (cinerama sickness) シミュレーター酔い (simulator sickness)	温度眼振 (caloric nystagmus) アルコール性頭位眼振 (positional alcohol nystagmus)
Type IIb (b に対する a の欠如)	車に乗って本を読む場合	直線加速度刺激 barbecue rotation off-vertical rotation

ると CTZ が刺激され嘔吐が引き起こされて胃の内容物を排出して自己を防衛する。代表的な催吐物質であるアポモルヒン (apomorphine) は CTZ にあるドーパミン (dopamine)・ D_2 レセプターを刺激し嘔吐を引き起こす。臨床で用いられている制吐剤であるプリンペラン (metoclopramide) やナウゼリン (domperidone) はドーパミン・ D_2 ブロッカーであり CTZ に作用し、嘔吐を抑制すると考えられている^{35)~37)}。一方、アポモルヒン以外のさまざまな構造の物質、たとえば抗癌剤などの薬物や尿毒症などの場合の代謝産物も CTZ を刺激して嘔吐を引き起こす³⁸⁾³⁹⁾。受容物質の多様性から CTZ の化学物質感受性細胞は嗅細胞と同様のメカニズムを持っているのかも知れない。これらさまざまな物質の CTZ 刺激による嘔吐もドーパミン・ D_2 ブロッカーにより抑制されるため、ドーパミンは

CTZ の受容機構以降のメカニズムに関与しているものと考えられている。しかし、CTZ は他の 2 種類の経路を介する嘔吐には関係していない。実験的に CTZ を破壊した動物でも動揺病は発症するし²¹⁾²²⁾、硫酸銅による胃粘膜刺激による嘔吐も起こるからである²⁷⁾³¹⁾。また、ドーパミン・ D_2 ブロッカーは動揺病に対しては効果がない⁴⁰⁾⁴¹⁾(図 3)。

胃・腸管粘膜刺激による嘔吐

胃腸炎やイレウス時に見られる嘔吐はこの経路を介している。胃、腸管粘膜の刺激がそれを支配する自律神経内の求心感覚神経線維を介して中枢神経に伝わり、延髄の弧束核から悪心、嘔吐中枢を刺激して嘔吐を生じる^{31)42)~44)}。この経路を介する代表的催吐剤は経口投与された硫酸銅である。硫酸銅による嘔吐は迷走神経の切断により消失する。しかし、動揺病や CTZ

図 3 悪心、嘔吐反射に関するレセプター

D_2 : ドーパミン・ D_2 レセプター, H_1 : ヒスタミン・ H_1 レセプター, $5HT_{1A}$: セロトニン・ $5HT_{1A}$ レセプター, $5HT_3$: セロトニン・ $5HT_3$ レセプター

を介する嘔吐には影響しない。胆石や心筋梗塞の時の嘔吐や脳腫瘍などによる頭蓋内圧亢進に伴う嘔吐も同様に内臓知覚を介していると考えられている。

従来から抗癌剤による嘔吐は CTZ を介するものと考えられており、事実 CTZ に作用する制吐剤がその防止に有効であった^{45)~47)}。しかし、非常に強く嘔吐を引き起こすシスプラチン (cisplatin) にはこれらの制吐剤が無効である。しかし、プリンペランの大量療法がシスプラチンによる嘔吐に有効であるとの臨床報告がきっかけになり⁴⁸⁾、最近の研究からシスプラチンなどの抗癌剤は胃、腸管粘膜に存在するクロム親和性細胞 (enterochromaffin cell) からセロトニン (serotonin) を放出させ、自律神経の求心線維を刺激して嘔吐を引き起こしていることが明らかになってきた⁴⁹⁾⁵⁰⁾。ただし、放出されたセロトニンが血中から CTZ を刺激する経路も完全には否定されていない。現在治験段階にあるオンダンセトロン (GR38032F) やグラニセトロン (BRL43694) などのセロトニン・5-HT₃ レセプターの拮抗薬はシスプラチンによる嘔吐の予防に非常に有効である⁵¹⁾。また、放射線による悪心、嘔吐も同様にセロトニンを介したメカニズムであると考えられている⁵²⁾。なお、セロトニン・5-HT₃ レセプターの拮抗薬はアポモルヒンによる嘔吐や動揺病には無効である⁵³⁾(図3)。

嘔吐中枢

3つの独立した嘔吐を引き起こす刺激は最終的に悪心・嘔吐中枢に収束する。それゆえ悪心中枢はあらゆる種類の嘔吐に必要である。しかし、その脳内の局在は明らかではない。ネコでは延髄網様体の電気刺激により嘔吐が誘発されたとの報告があるが⁵⁴⁾、追試実験では確認されていない⁵⁵⁾。現在のところ小細胞性延髄網様核、弧束核、迷走神経背側核などの脳幹の自律神経核、体性運動核などが相互に作用する複合体が悪心・嘔吐中枢と考えられている⁵⁶⁾。

悪心・嘔吐中枢を直接抑制する薬物があればあらゆる種類の嘔吐をおさえることができ理想

的である。2種類の薬物が少なくともその候補である。1つは鎮静薬であるセファドール (diphenidol) である。臨床的にセファドールはシスプラチンによる嘔吐を抑えるとともに⁵⁷⁾、動揺病にも有効である²⁸⁾。動物実験からはセロトニン・5HT_{1A} アゴニストであるブスフェール (buspirone) がネコのシスプラチンによる嘔吐と動揺病をとともに抑制すると報告されている⁵⁸⁾⁵⁹⁾。ブスフェールはベンゾジアセピン系のマイナー・トランキライザーと異なり、眠気、筋弛緩、習慣性のない抗不安作用のみを持つ新しいタイプの精神安定剤 (anxiolytics) としてアメリカなどで臨床使用されているが⁶⁰⁾、制吐作用についての臨床データはまだ報告されていない(図3)。

嘔吐のメカニズムからみためまい

発作による嘔吐の治療

内耳性めまい発作時の嘔吐に対しては前庭性の嘔吐を抑制するトラベルミンやピレチアなどの抗ヒスタミン薬が有効である。発作時には経口摂取が困難なため、これらの薬物を筋注する。副作用はねむけであるが、めまい発作時には鎮静が得られることから逆に好ましい作用である。すでに述べたように、これらの抗ヒスタミン薬は中枢神経内のヒスタミン神経系に作用して効果をあらわすため、脳-血管関門を通過しない、ねむけのない抗ヒスタミン薬、たとえばニボラジン (mequitazine) などは前庭性の嘔吐を抑制する作用はない⁶¹⁾。抗ヒスタミン薬はめまい自体を抑制する抗めまい作用はないため、安静を保ち重曹注射などでめまいを抑制する必要がある。なお、鎮静を得るためにマイナー・トランキライザーを投与することは前庭代償を遅延させる可能性があるため、継続して投与することは避けるべきと考えるが、動物実験では証明されていない⁶²⁾⁶³⁾。

前庭性の嘔吐は CTZ を介していないため、プリンペランやナウゼリン(現在は経口薬のみ)などの CTZ に作用する制吐剤は内耳性めまい発作時の嘔吐反射に対する直接の抑制作用はな

い⁴⁰⁾。しかし、これらの制吐剤は胃、腸管の蠕動を亢進させ、胃内容物の十二指腸への移行を促進することにより嘔吐の閾値を下げる働きがあり、前庭性の嘔吐にもこの末梢作用により有効な場合もある。プリンペランなどの胃や腸管に対する作用はアトロピンにより抑制されないことから、直接副交感神経を介していないと考えられる。胃や腸管のドーパミン・D₂ レセプターをブロックして、アセチルコリンに対する感受性を高めるとされているがあるが詳細は不明である⁶⁴⁾。

めまい発作期を過ぎても軽いめまい感と共にむかつきを訴える場合には、悪心・嘔吐中枢に直接作用すると考えられているセファドールの経口投与が適当である。セファドールの制吐作用は抗ヒスタミン薬よりも弱い、ねむけの副作用はなく、同時に強い抗めまい作用も合わせ持つ⁶⁵⁾。抗ヒスタミン薬は副作用から使用しにくいことが多い。

感覚混乱説からみた動揺病の 治療、予防

感覚混乱説からは動揺病の発症を3つの段階に分けることができる。1：異常感覚情報パターンの発生と中枢神経への入力、2：感覚混乱の発生、3：症状発現である。

異常感覚情報パターンの発生を最小限にするためには、乗り物内での姿勢が重要である。乗り物に乗っての頭の動きはコリオリ刺激を生じ動揺病を強く誘発するため、頭の動きをできるだけ少なくする必要がある。座席に座っている場合にはヘッド・レストに頭をつけておくようにする。目は閉じるか、遠くを見るようにする。乗り物の中で本を読むと、前庭情報と視覚情報の感覚混乱が生じ動揺病が発症しやすいので避けなくてはならない。運転手が乗り物に酔いにくい理由の1つに能動姿勢を取ることがあげられる。たとえば、車が右にカーブする時、運転手は身体を右に傾けて、加速度の変化を受けにくい体勢をとるが、乗客は反対に左に身体を振られ動揺病が発症しやすい。それゆえ、乗り物

の動きを予想し、能動姿勢を取るようにこころがけることは動揺病の予防に有効である⁶⁶⁾。

異常感覚情報パターンのなかで前庭情報が最も重要であることはすでに述べたが、前庭情報はまず前庭神経核に入力され、さらに他の感覚情報との統合を受ける。前庭神経から前庭神経核への神経伝達物質は興奮性アミノ酸のグルタミン酸であり、non-NMDA レセプターを介しているが⁶⁷⁾⁶⁸⁾、臨床的に使用できる特異的なブロッカーはない。アンフェタミン (amphetamine) などの覚醒剤は強力な抗動揺病薬であり^{27)~29)69)}、従来より前庭神経核レベルでの作用が示唆されてきたが、我々の動物実験からは否定的である。アンフェタミンは感覚統合のレベルに作用しているものと推察している⁷⁰⁾⁷¹⁾。前庭神経核は小脳のプルキンエ細胞や核内のインター・ニューロンから GABA を神経伝達物質とする抑制性の調節をうけている。ジアゼパム (diazepam) などのマイナー・トランキライザーは GABA の作用を増強する作用を持つが、動揺病に対しては有効でないといわれている。

異常感覚情報パターンは感覚情報パターンのメモリーと比較されて感覚混乱が生じるが、繰り返し同じ異常感覚情報パターンが入力されると、このパターンがメモリーされ、感覚混乱が生じなくなる。これを動揺病の慣れの現象という。それゆえ、避けるべき動揺病を引き起こす刺激を繰り返し受けて慣れを獲得することは動揺病の予防には最も適しているが実際的ではない。子供が乗り物に酔いやすい理由の1つに感覚情報パターンのメモリー量が少ないことがあげられるので、日頃から体操やブランコ、マット運動などでさまざまな感覚情報パターンをメモリーしておくことは有効であろう。スコプラミンは強力な抗動揺病作用を持ち、経皮吸収剤が臨床的に使用されている（本邦では未発売⁷²⁾。我々の動物実験からスコプラミンは動揺病の慣れの現象を促進することにより動揺病を予防すると考えられているので、動揺病の予防薬として最も適している⁷³⁾。

症状発現にはヒスタミン神経系が関与していることはすでに述べた。抗ヒスタミン薬は症状発現のメカニズムを抑制し、動揺病を抑制する。それゆえ、覚醒剤やスコポラミンはいったん動揺病や発症してしまうと効果がないのに対して、抗ヒスタミン薬は発症してからでも症状を軽減し得る(図4)。

動揺病研究の今後の展望

宇宙医学は21世紀の医学の中で重要な位置を占めるようになると思われる。宇宙酔いは動揺病や無重力下での前庭研究推進の起爆剤になりはしたが、今後は長期の宇宙滞在における生体の適応反応に宇宙医学の主眼が移ると考えられ、無重力曝露のごく早期の問題である宇宙酔いの重要性は低下するであろう。そのなかで前庭研究が宇宙医学に貢献する分野として、まず動揺病の慣れや前庭代償に見られる前庭系の可塑性

図4 神経伝達物質から見た動揺病発症の脳内メカニズムに関する我々の作業仮説

Glu: グルタミン酸, CA: カテコールアミン (ノルアドレナリン), Ach: アセチルコリン, HA: ヒスタミン

の研究から，長期の無重力曝露による神経系の適応現象の解明に対する貢献があげられよう．さらに，前庭系のみならず他の感覚情報との統合過程における適応現象の解明は，生体の空間認知のメカニズムを明らかにできるものと期待できる．

この観点から、動揺病において今後解明されるべき問題点について言及し本稿をしめくくことにしたい。前庭情報、視覚情報、体性感覚情報の統合が行われている部位としては前庭神経核、小脳、視床などの部位が考えられるが、動揺病の発症における役割については不明な点が多い。特に小脳は前庭－動眼反射の調節⁷⁴⁾や前庭性眼振の固視抑制 (visual suppression)⁷⁵⁾の責任部位であり、これらの感覚情報が相互に作用する部位である。それゆえ小脳が感覚混乱信号の発生に関係しているとの考え方があるが、小脳が動揺病の発症に不可欠の脳内部位であるかについてはまだ結論されておらず⁷⁶⁾⁷⁷⁾、今後の課題である。また、統合過程における感覚情報の選択に関係していると考えられている選択的注意機構⁷⁸⁾や基底核⁷⁹⁾などの研究は、覚醒と前庭機能の関係を明らかなでできるかも知れない。

慣れの現象は中枢神経系が新しい感覚情報パターンを獲得することを意味しており、学習や記憶などの高次神経機能と密接な関係があると思われる。動揺病の研究は従来脳幹レベルでの研究が中心であったが、大脳皮質や海馬などの学習や記憶に関係する高次神経機能の関与についても今後研究されるべきであろう。また、海馬には空間マップが貯蔵されているとの考え方もあり⁸⁰⁾、動揺病の発症に関係する感覚情報のパターンのメモリーの存在部位としての検討も必要と思われる。さらに、不安など大脳皮質や辺縁系に関係する精神的要因が動揺病の反射回路にバイアスの影響を与えているメカニズムにも興味を持たれる。

動揺病の慣れのメカニズムと前庭代償のメカニズムとの関連も今後の研究課題である。アセチルコリン神経系は慣れ⁷³⁾と前庭代償⁸¹⁾⁸²⁾と

ともに影響する神経系であり、その共通機構にも興味を持たれる。最近、グルタミン酸の NMDA 型レセプターが前庭代償に関係していることが報告されており⁸³⁾、また NMDA 型レセプターは脳の可塑性に重要な働きをしていることが示唆されている⁸⁴⁾ ことから、NMDA 型レセプターの慣れの現象に対する影響は今後研究されるべきである。今後は神経伝達物質の研究のみならず、受け取る側のレセプターおよびそのサブ・タイプが研究対象になってくるものと思われる。

動揺病の発症には個体差が大きい、そのメカニズムについては全くわかっていない。我々は動物実験から悪心中枢の感受性が1つの因子であることを明らかにした⁸⁵⁾。個体差の問題は将来の医学研究の1つの方向としてさらに詳細な検討が必要であると考えている。

本研究は本学第2薬理学教室(主任:和田博教授)、第2解剖学教室(主任:遠山正弥教授)のご協力のもと、教室の守田雅弘先生と長谷川哲先生との共同研究による。また、本研究の御指導ならびに本稿の御校閲を賜った恩師大阪大学医学部耳鼻咽喉科松永亨教授に深甚なる謝意を捧げます。

参考文献

- 1) 松永 亨, 武田憲昭: 動揺病と宇宙酔い. 耳鼻臨床 **81** : 1095~1120, 1988.
- 2) Takeda N, Morita M, Hasegawa S, et al : Neurochemical mechanisms of motion sickness. Am J Otolaryngol **10** : 351~359, 1989.
- 3) Tayler DB and Bard P : Motion sickness. Physiol Rev **29** : 311~369, 1949.
- 4) Money KE : Motion sickness. Physiol Rev **50** : 1~39, 1970.
- 5) Johnson WH and Jonkees LBW : Motion sickness. Handbook of Sensory Physiology, Vol VI/2 (ed by Kornhuber HH). pp 389~411, Springer-Verlag, Heiderberg, 1974.
- 6) Reason JT and Brand JJ : Motion Sickness. Academic Press, London, 1975.
- 7) Benson AJ : Motion sickness. Vertigo (ed by Dix MR, Hood JD). pp 391~426, John Wiley and Sons Ltd, New York, 1984.
- 8) Stott JRR : Mechanisms and treatment of motion illness. Nausea and Vomiting : Mechanisms and Treatment (ed by Davis CJ, Lake-Baker GV, Grahame-Smith DG). pp 110~129, Spriner-Verlag, Heidelberg, 1986.
- 9) Borison HL and Wang SC : Physiology and pharmacology of vomiting. Pharmacol Rev **5** : 193~230, 1953.
- 10) Wang SC : Physiology and Pharmacology of the Brain Stem. Futura, New York, 1980.
- 11) Grahame-Smith DG : The multiple causes of vomiting : is there a common mechanism? Nausea and Vomiting : Mechanisms and Treatment (ed by Davis CJ, Lake-Baker GV, Grahame-Smith DG). pp 1~8, Spriner-Verlag, Heidelberg, 1986.
- 12) Brizzee KR : Mechanics of vomiting; a minireview. Can J Physiol Pharmacol **68** : 221~229, 1990.
- 13) Carpenter DO : Neural mechanisms of emesis. Can J Physiol Pharmacol **68** : 230~236, 1990.
- 14) Homick JL : Space motion sickness. Acta Astronautica **6** : 1259~1272, 1979.
- 15) Graybiel A : Space motion sickness; skylab revisited. Aviat Space Environ Med **51** : 814~822, 1980.
- 16) Talbot JM and Fisher KD : Space Sickness. Physiologist **27** : 423~429, 1984.
- 17) Leich RJ and Daroff RB : Space motion sickness; etiological hypotheses and a proposal for diagnostic clinical examination. Aviat Space Environ Med **56** : 469~473, 1985.
- 18) Oman CM, Lichtenberg BK, Money KE, et al : Canadian vestibular experiments on Spacelab 1 mission : 4. space motion sickness; symptoms, stimuli and predictability. Exp Brain Res **64** : 316~334, 1986.
- 19) Davis JR, Vanderploeg JM, Santy PA, et al : Space motion sickness during 24 flights of the Space Shuttle. Aviat Space Environ Med **59** : 1185~1189, 1988.
- 20) Reason JT : Motion sickness; a special case of

- sensory re-arrangement. *Adv Sci* **26** : 386~393, 1970.
- 21) Borison HL and Borison R : Motion sickness arc bypasses the area postrema in cats. *Exp Neurol* **92** : 723~737, 1986.
- 22) Wilpizeski CR, Lowry LD and Goldman WS : Motion-induced sickness following bilateral ablations of area postrema in squirrel monkeys. *Laryngoscope* **96** : 1221~1225, 1986.
- 23) Takeda N, Morita M, Kubo T, et al : Histaminergic mechanisms of motion sickness : neurochemical and neuropharmacological studies in rats. *Acta Otolaryngol* **101** : 416~421, 1986.
- 24) Takeda N, Morita M, Kubo T, et al : Histaminergic projection from the posterior hypothalamus to the medial vestibular nucleus and its relation to motion sickness. The vestibular System. *Neurophysiologic and Clinical Research* (ed by Graham MD Kemink JL). pp 607~616, Raven Press, New York, 1987.
- 25) 武田憲昭, 松永 亨, 和田 博 : 前庭自律神経反射の薬理. *神経精神薬理* **9** : 559~566, 1988.
- 26) Matsunaga T and Takeda N : Motion sickness. *Histaminergic Neurons. Morphology and Function* (ed by Watanabe T and Wada H). CRC Press, 1991.
- 27) Brand JJ and Perry WLM : Drugs used in motion sickness. *Pharmacol Rev* **18** : 895~924, 1966.
- 28) Wood CD and Graybiel A : A theory of motion sickness based on pharmacological reaction. *Clin Pharmacol Ther* **11** : 621~629, 1970.
- 29) Graybiel A, Wood CD, Knepton J, et al : Human assay of antimotion sickness drugs. *Aviat Space Environ Med* **46** : 1107~1118, 1975.
- 30) Seigel LJ and Longo DL : The control of chemotherapy-induced emesis. *Ann Intern Med* **95** : 352~359, 1981.
- 31) Wang SC and Borison HL : A new concept of organization of the central emetic mechanism : recent studies on the sites of action of apomorphine, copper sulphate and cardiac glycosides. *Gastroenterology* **22** 1~12, 1952.
- 32) Borison HL : History and status of the area postrema. *Fed Proc* **43** : 2937~2940, 1984.
- 33) Borison HL : Anatomy and physiology of the chemoreceptor trigger zone and area postrema. *Nausea and Vomiting. Mechanisms and Treatment* (ed by Davis CJ, Lake-Baker GV and Grahame-Smith DG). pp 10~17, Springer-Verlag, Heidelberg, 1986.
- 34) Borison HL : Area postrema : chemoreceptor circumventricular organ of the medulla oblongata. *Prog Neurobiol* **32** : 351~390, 1989.
- 35) Niemegeers CJE and Janssen PAJ : A systematic study of the pharmacological activities of dopamine antagonists. *Life Sci* **24** : 2201~2216, 1979.
- 36) Campion MC, Hartnett MH and Yen M : Doperidone, a new dopamine antagonist. *CMAJ* **135** : 457~461, 1986.
- 37) Gralla RJ : Metoclopramide : a review of antiemetic trials. *Drugs* **25** Suppl 1 : 63~73, 1983.
- 38) Carpenter DO, Briggs DB and Strominger N : Responses of neurons of canine area postrema to neurotransmitters and peptides. *Cell Mol Neurobiol* **3** : 113~126, 1983.
- 39) Carpenter DO, Briggs DB, Knox AP, et al : Excitation of area postrema neurons by transmitters, peptides, and cyclic nucleotides. *J Neurophysiol* **59** : 358~369, 1988.
- 40) Kohl RL : Failure of metoclopramide to control emesis or nausea due to stressful angular or linear acceleration. *Aviat Space Environ Med* **58** : 125~131, 1987.
- 41) Miller JD and Brizzee KR : The anti-emetic properties of 1-sulpiride in a ground-based model of space motion sickness. *Life Sci* **41** : 1815~1822, 1987.
- 42) Willems JL and Lefebvre RA : Peripheral nervous pathways involved in nausea and vomiting. *Nausea and Vomiting : Mechanisms and Treatment* (ed by Davis CJ, Lake-Baker GV and Grahame-Smith DG). pp 56~64, Springer-Verlag, Heidelberg, 1986.
- 43) Andrews PLR and Hawthorn J : The neurophysiology of vomiting. *Bailliere's Clin.*

- Gastroenterology **2** : 141~168, 1988.
- 44) Andrews PLR, Bingham S, Davidson HIM, et al : The abdominal visceral innervation and the emetic reflex; pathways, pharmacology and plasticity. *Can J Physiol Pharmacol* **68** : 325~345, 1990.
- 45) Penta J, Poster D and Bruno S : The pharmacologic treatment of nausea and vomiting caused by cancer chemotherapy; a review. *Antiemetics and cancer chemotherapy* (ed by Laszlo J). pp 53~92, Williams & Wilkins, Baltimore, 1983.
- 46) Harris AL and Cantwell BMJ : Mechanisms and treatment of cytotoxic-induced nausea and vomiting. *Nausea and Vomiting. Mechanisms and Treatment* (ed by Davis CJ, Lake-Baker GV and Grahame-Smith DG). pp 78~93, Springer-Verlag, Heidelberg, 1986.
- 47) Stewart DJ : Cancer therapy, vomiting and antiemetics. *Can J physiol Pharmacol* **68** : 304~313, 1990.
- 48) Gralla RJ, Itri LM, Pisko SE, et al : Antiemetic efficacy of high-dose metoclopramide : randomizes trials with placebo and prochlorperazine in patients with chemotherapy-induced nausea and vomiting. *New Eng J Med* **305** : 905~909, 1981.
- 49) Andrew PLR, Rapeport WG and Sanger GJ : Neuropharmacology of emesis induced by anti-cancer therapy. *TIPS* **9** : 334~341, 1988.
- 50) Sanger GJ : New antiemetic drugs. *Can J Physiol Pharmacol* **68** : 314~324, 1990.
- 51) Kris MG, Gralla RJ, Clark RA, et al : Phase II trials of the serotonin antagonist GR38032F for the control of vomiting caused by cisplatin. *J Natl Cancer Inst* **81** : 2~6, 1989.
- 52) Miner WD, Sanger GJ and Turner DH : Evidence that 5-hydroxytryptamine 3 receptors mediate cytotoxic drug and radiation-evoked emesis. *Br J Cancer* **56** : 159~162, 1987.
- 53) Stott JRR, Barnes GR, Wright RJ, et al : The effect on motion sickness and oculomotor function of GR38032F, a 5-HT₃-receptor antagonist with antiemetic properties. *Br J Clin Pharmacol* **27** : 147~157, 1989.
- 54) Borison HL and Wang SC : Functional localization of central coordinating mechanism for emesis in cat. *J Neurophysiol* **12** : 305~313, 1949.
- 55) Miller AD and Wilson VJ : Vomiting center reanalysed; an electrical stimulation study. *Brain Research* **270** : 154~158, 1983.
- 56) Brizzee KR and Mehler WR : The central nervous connections involved in the vomiting reflex. *Nausea and Vomiting : Mechanisms and Treatment* (ed by Davis CJ, Lake-Baker GV and Grahame-Smith DG). pp 31~55, Springer-Verlag, Heidelberg, 1986.
- 57) 佐々木良二, 前田 一, 奥村隆司, 他 : 抗癌剤による悪心嘔吐に対するセフェドール錠の制吐効果について. *Prog Med* **9** : 2427~2436, 1989.
- 58) Lucot JB and Crampton GH : Buspirone blocks motion sickness and xylazine-induced emesis in the cat. *Aviat Space Environ Med* **58** : 989~991, 1987.
- 59) Lucot JB and Crampton GH : Buspirone blocks cisplatin-induced emesis in cats. *J Clin Pharmacol* **27** : 817~818, 1987.
- 60) Weissman BA, Barrett JE, Brady LS, et al : Behavioral and neurochemical studies on the anticonflict actions of buspirone. *Drug Devol Res* **4** : 83~93, 1984.
- 61) Kohl RL, Homick JL, Cintron N, et al : Lack of effects of astemizole on vestibular ocular reflex, motion sickness, and cognitive performance in man. *Aviat Space Environ Med* **58** : 1171~1174, 1987.
- 62) Bernstein P, McCabe BF and Ryu JH : The effect of diazepam on vestibular compensation. *Laryngoscope* **84** : 267~272, 1974.
- 63) Ishikawa K and Igarashi M : Effect of diazepam on vestibular compensation in squirrel monkeys. *Arch Otorhinolaryngol* **240** : 49~54, 1984.
- 64) Bowmann WC and Rand MJ : Vomiting and anti-emetic drugs. *Textbook of Pharmacology*. pp 25. 6~25. 10, Blackwell Oxford, 1980.
- 65) 松永 亨 : めまい症に対する Diphenidol の使

- 用経験と動物実験からみたその作用機序について. 耳鼻臨床 **64** : 1095~1105, 1971.
- 66) 福田 精 : 訓練の平衡生理. 運動と平衡の反射生理 (第2版). 302~313頁, 医学書院, 東京, 1981.
- 67) Cochran SL, Kasik P and Precht W : Pharmacological aspects of excitatory synaptic transmission to second-order vestibular neurons in the frog. *Synapse* **1** : 102~123, 1987.
- 68) Doi K, Tsumoto T and Matsunaga T : Actions of excitatory amino acid antagonists on synaptic inputs to the rat medial vestibular nucleus : an electrophysiological study in vitro. *Exp Brain Res* 1991.
- 69) Kohl RL, Calkins DS and Mandell AJ : Arousal and stability : the effects of five new sympathomimetic drugs suggest a new principle for the prevention of space motion sickness. *Aviat Space Environ Med* **57** : 137~143, 1986.
- 70) Takeda N, Morita M, Kubo T, et al : Is noradrenergic neuron system in the brain stem related to motion sickness in rats? *Adv Oto-Rhino-Laryng* **42** : 234~237, 1988.
- 71) Takeda N, Morita M, Yamatodani A, et al : Catecholaminergic responses to rotational stress in rat brain stem : implications for amphetamine therapy of motion sickness. *Aviat Space Environ Med* **61** : 1018~1021, 1990.
- 72) Parrott AC : Transdermal scopolamine : a review of its effects upon motion sickness, psychological performance, and physiological functioning. *Aviat Space Environ Med* **60** : 1-9, 1989.
- 73) Morita M, Takeda N, Hasegawa S, et al : Effects of anti-cholinergic and cholinergic drugs on habituation to motion in rats. *Acta Otolaryngol* **110** : 196~202, 1990.
- 74) Ito M : *The Cerebellum and Neural Control*. Raven Press, New York, 1984.
- 75) Takemori S and Cohen B : Loss of visual suppression of vestibular nystagmus after flocculus lesions. *Brain Research* **72** : 213~224, 1974.
- 76) Wang SC and Chinn HI : Experimental motion sickness in dogs. Importance of labyrinth and vestibular cerebellum. *Am J Physiol* **185** : 617~623, 1956.
- 77) Miller AD and Wilson VJ : Vestibular-induced vomiting after vestibulocerebellar lesions. *Brain Behav Evol* **23** : 26~31, 1983.
- 78) Kohl RL : Mechanisms of selective attention and space motion sickness. *Aviat Space Environ Med* **58** : 1130~1132, 1987.
- 79) Kohl RL and Lewis MR : Mechanisms underlying the antimotion sickness effects of psychostimulants. *Aviat Space Environ Med* **58** : 1215~1218, 1987.
- 80) O'Keefe J and Nadel L : *The hippocampus as a cognitive map*. Oxford University Press, London, 1978.
- 81) Flohr H, Aben W and Luneburg U : Neurotransmitter and neuromodulator system involved in vestibular compensation. *Adaptive Mechanisms in Gaze Control* (ed by Berthoz A and Melvill Jones G). pp 270~277, Elsevier, Amsterdam, 1985.
- 82) Zee DS : Perspectives on the pharmacotherapy of vertigo. *Arch Otolaryngol* **111** : 609~612, 1985.
- 83) Smith PF and Darlington CL : The NMDA antagonist MK801 and CPP disrupt compensation for unilateral labyrinthectomy in the guinea pig. *Neurosci Lett* **94** : 309~313, 1988.
- 84) Moris RG, Anderson E, Lynch GS, et al : Selective impairment of learning and blockade of long-term potentiation by an N-methyl-D-aspartate receptor antagonist, AP 5. *Nature* **319** : 744~776, 1986.
- 85) 長谷川哲, 武田憲昭, 肥塚 泉, 他 : 動揺病発症の個体差に関する研究—動揺病ならびに悪心・嘔吐モデル (ラット) を用いて—. 第48回日本平衡神経科学会総会口演, 1989.
- (別刷請求先 : 武田憲昭
〒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)