メニエール病の自律神経機能についての考察

荻 野 仁

Autonomic Nervous Function of Patients with Meniere's Disease

Hitoshi Ogino

(Otemae Hospital)

To clarify the autonomic nervous function in patients with Meniere's disease, the following tests were carried out;

1. General autonomic nervous function tests,
 - 1) Tone of the sympathetic nervous system,
 - 2) Sensitivity of adrenergic receptors,
 - 3) Sympathetic and parasympathetic nervous activity,
 - 4) Reflex functions of autonomic nervous system,
2. Local autonomic nervous function tests,
 - 1) Ice water immersion test,
 - 2) Ashner's test,
 - 3) Forehead cooling test,

Many patients exhibited decreased parasympathetic nervous activity in any stage and laterality differences in cervical sympathetic nervous function in attack stage. So I considered that the decreased activity of parasympathetic nervous activity was predisposition and laterality differences in cervical sympathetic nervous function was induced factor in Meniere's disease.

Key words: Meniere's disease, general autonomic nervous function, local autonomic nervous function

はじめに

生体には、時々刻々変化する外部環境に対して、内部環境を一定に保ち平衡状態に維持する能力、すなわち homeostasis の機能が存在することが知られている。自律神経系が、この homeostasis に重要な役割をはたすことは衆知の事実であるが、もし自律神経系が全身的、あるいは局所的に障害されれば、さまざまな疾患が生じることが考えられる。実際に、主として内科領域において表1に示した各種疾患が、自

律神経障害に起因するとされている¹⁾。

同様に耳鼻咽喉科領域においても、多数の疾患で自律神経との関連が報告されている。耳鼻咽喉科疾患と自律神経との関連性は、耳鼻咽喉科領域の多くの臓器が、自律神経の直接の支配を受けており、さらに血流を介して間接的に影響を受けているという解剖学的事実より、十分に首肯できるが、他にもいくつかの理由が考えられる。耳鼻咽喉科領域には多数の感覚器があり、その訴えが主観的で機能的障害であること

が多いため、疾患の原因を直接眼にみえないものの、たとえば自律神経のせいにする可能性が考えられる。あるいは、いわゆる自律神経失調症と呼ばれる症例で、耳鼻咽喉科領域の訴え（めまい、のどの不快感など）が高率に認められるため、逆にこれらの訴えは自律神経異常に起因する可能性が高いと考えられることも、理由の

ひとつと言える。

いずれにしても、耳鼻咽喉科疾患と自律神経機能とは深い関連を有すると言えるが、結論は必ずしもでていないのが現状である。その理由のひとつとして、表1に示した疾患の多くは自律神経系に器質的な障害が生じており、自律神経機能検査の結果が常に一定（低下）であるの

表1 自律神経疾患の分類

I) 全身性機能障害

1. 原 発 性

- a : 進行性自律神経障害 progressive autonomic failure (PAF)
- b : 多臓器萎縮を伴う進行性自律神経障害 PAF with multiple system atrophy (MSA); Shy-Drager 症候群, リボジストロフィー, 進行性顔面半側萎縮症

2. 二 次 性

- a : 全身性疾病; 糖尿病, アミロイドーシス
- b : 自己免疫疾患; 急性 (亜急性) dysautonomia, Guillain-Barre 症候群, 筋無力症, 関節リウマチ
- c : 癌性自律神経障害
- d : 代謝疾患; ポルフィリン症, Tangier 病, 遺伝性 α リボ蛋白欠乏症, Fabry 病
- e : 遺伝子知覚神経障害
- f : 神経系の感染症; 梅毒, Chagas 病
- g : 中枢性脳疾患
- h : 脊髄疾患
- i : 家族性 dysautonomia; Riley-Day 症候群
- j : 家族性ブラディキニン機能亢進症

3. 薬 剤 性

- a : 選択的神経毒薬剤; アルコール中毒, Wernicke 脳症
- b : 精神安定剤; フェノチアジン, バルビタール剤
- c : 抗うつ剤; 三環系薬剤, モノアミンオキシダーゼ
- d : 血管拡張性降圧剤; プラゾシン, ヒドララジン
- e : 中枢性降圧剤; メチルドーパ, クロニジン
- f : アドレナリン作動神経遮断剤; グアネシジン, ベタニジン
- g : α 遮断剤; フェノキソベンザミン, ラベタロール
- h : 節遮断剤; ヘキサメソニウム, メカミラミン
- i : アンギオテンシン転換酵素阻害剤; カプトリル

II) 局所性機能障害

- A : 眼 Holmes-Adie 症候群, Argyll Robertson 瞳孔, Horner 症候群
- B : 涙腺, 唾液腺 sicca syndrome?
- C : 食道 アカラシア
- D : 胃・十二指腸 消化性潰瘍?
- F : 腸管 慢性特発性偽性腸閉塞 (chronic idiopathic intestinal pseudo-obstruction)
- F : 大腸 Hirschsprung 病, 過敏大腸症
- G : 血管 Raynaud 病, Buerger 病, 閉塞性動脈硬化症
- H : 汗腺 特発性多汗症, 無汗症

に対して、耳鼻咽喉科疾患の多くは機能的障害と考えられ、自律神経機能検査の結果が必ずしも一致しない点があげられる。我々も従来から耳鼻咽喉科疾患と自律神経機能との関係を解明しようと試み、めまい疾患をはじめとしていくつかの疾患に対して自律神経学的検討を行ってきた²⁾。後述するように、自律神経機能検査は多数の種類があり、どのような検査を選択すべきか、その結果をどのように解釈したら良いのかは重要な問題である。本論文ではこれらの点に関して、メニエール病を中心にしためまい疾患に対する当教室における成績をもとに述べることにする。

自律神経機能検査について

従来から自律神経系は、その遠心路を中心に考えられており、節後線維の神経伝達物質がノルアドレナリンである交感神経系と、アセチルコリンである副交感神経系とにわけられる。近年神経薬理学の発達により、さまざまな神経ペプチドが神経伝達物質として見出され、自律神経系はアドレナリン作動性の交感神経系と、コリン作動性の副交感神経系という区分だけではないことがわかってきた³⁾。しかしこれらの

神経ペプチドは生体内での役割の不明な点も多く、それらの機能を検討する方法もないため、従来からの交感神経・副交感神経という考え方

表2 自律神経機能試験

1. 薬物学的検査

イ) 末梢性自律神経機能検査

アドレナリン試験、ピロカルピン試験、アトロピン試験

ロ) 中枢性自律機能検査

メコリール試験、ノルアドレナリン試験、チラミン試験

2. 理学的検査

イ) アシュネル眼球圧迫試験

ロ) ツェルマクラーヘーリング頸動脈洞圧迫試験

ハ) エルベン蹲踞試験

ニ) シェロング起立試験

ホ) ビュルゲル加圧止息試験

ヘ) ハイネスーブラウン寒冷昇圧試験

ト) 皮膚絞画症の検査

チ) 驚皮反応

リ) ケストネル皮膚毛細管反応

ヌ) 指尖容積脈波法

ル) Microvibration 法

オ) その他

図1 自律神経遠心路と求心路の相互関係

表3 自律神経系検査法の種類

方法 器管	形態学的 検査法	生理学的検査法	生化学的検査法	薬理的検査法	放射線学的検査法
瞳 孔		赤外線瞳孔撮影, 赤外線電子瞳孔計 (瞳孔面積の測定と対光反応の定量化)		点眼試験 (5%チラミン, 5%コカイン, 1.25%エビネフリン, 2.5%メタコリン, 0.03%ピロカルピン)	
皮 膚	汗腺の組織学的検査(光顕, 組織蛍光法, 電顕)	温熱発汗テスト, 皮膚温測定 (基礎皮膚温, 熱負荷試験, 冷水負荷試験, 24時間連続検温) サーモグラフィー, sympathetic skin response, microvibration		発汗テスト (アセチルコリン, ニコチン, ピロカルピン, TRH の皮内注), 皮膚温測定 (finalgon 軟膏塗布), ヒスタミン塗布試験	
内 分 泌 外 分 泌		Schirmer テスト, chewing gum テスト, pilocarpine テストによる涙液分泌反応	エビネフリン, ノルエビネフリン, ドパミン, DBH, MHPG, HVA, 5-HIAA, SRIF, レニン, β -エンドルフィン, Met-エンケファリン, プロラクチン, TSH, GH		
呼 吸 循 環 睡 眠		心電図 R-R 間隔変動係数, 起立試験, 寒冷昇圧試験, Valsalva maneuver, Aschner 試験, 頸動脈洞圧迫試験, 頸動脈洞反射検査, 24時間 Holter 心電図, ポリソムノグラフィ (心電図, cardiogram, 呼吸, 脳波, 眼球運動, 筋電図) 指尖容積脈波		田中式自律神経検査法, ノルエビネフリン静注試験, エビネフリン静注試験, イソプロテレノール静注試験, チラミン試験, アトロピン試験, ピロカルピン試験	positron emission tomography, SPET (脳循環)
消 化 管	直腸生検	肛門括約筋筋電図			食道造影, ^{99m}Tc 標識オムレッツ試験食による胃排出能
膀 胱		シスメトリー, 尿道括約筋筋電図			
生 殖 器		後部尿道, 陰茎 (核) の電気刺激による脳脊髄誘発電位			
末梢神経	腓腹神経生検 (光顕, 電顕)	タングステン微小電極を用いたニューログラム			

で自律神経系をとらえる方法が实际的であり、それに基づいて多数の自律神経機能検査法が報告されている。

自律神経機能検査は、従来表2に示す如く薬物学的検査と理学的検査に分類されることが一般的であった⁴⁾。しかし近年自律神経系は遠心路のみならず求心路も含めて考えられるようになり(図1)、自律神経系の中樞・末梢での神経伝達物質や受容体、second messengerなどの概念が次第に明らかになり、その定量が可能になるにつれて、表2で示した自律神経機能検査以外の検査が多数行われるようになってきた。ちなみに黒岩⁵⁾は、自律神経機能検査を効果器および検査方法の面から、表3の如くに分類している。

表2、表3で示した多数の自律神経機能検査の個々の方法の説明については本論文の主旨ではないため省略するが、自律神経系は図1に示した経路から構成されており、この神経経路のどの部分が障害されても自律神経障害は発生する。したがって施行した自律神経機能検査が、自律神経経路のどの部分の機能を測定しているのかを理解しておくことは、検査結果の解釈に重要である。

ひとりの患者に、これらの検査をすべて施行することは不可能であり、目的にあった検査を選択する必要があるが、一体どのような検査を選択すれば良いのであろうか。

疾患と自律神経との関係には2種類のものが考えられる。ひとつは疾患の結果生じる自律神経異常であり、ひとつは疾患の原因と考えられる自律神経異常である。したがって前者の自律神経機能を検討する場合は、どのような自律神経機能検査を用いても良いと考えるが、後者の場合は、その自律神経異常がどのようなメカニズムで疾患を惹起するかを推測し、その系の自律神経機能検査を選択すべきである。たとえば自律神経異常が内分泌系を介して疾患を惹起すると考えるのなら、内分泌系の自律神経機能検査を選択すべきであり、循環系を介して疾患を

惹起すると考えるのなら、循環系の自律神経機能検査を選択すべきである。

めまい疾患の自律神経機能を検討する場合も同様に考えられる。すなわち、めまい発作の際前庭自律神経反射の結果生じた自律神経異常を明らかにする場合は、どのような自律神経機能検査を用いて自律神経機能を評価しても良いが、めまいの原因と考えられる自律神経異常を明らかにするためには、その自律神経異常がどのようなメカニズムでめまいを惹起する可能性があるのかを推測して、自律神経機能検査を選択せねばならない。我々は従来から、めまいと椎骨動脈血流との間の密接な関係を見い出しており⁶⁾⁷⁾、もし自律神経異常がめまいの原因になるとすれば、自律神経異常が循環障害(主として椎骨動脈系)をひきおこし、めまい発症につながると考えている。つまり、めまいの原因と考えられる自律神経異常を明らかにする目的であれば、循環系自律神経機能検査を用いる必要があると考える。

めまいと自律神経機能

めまいと自律神経機能との問題に、2つの側面があることは前述した。すなわち、前庭自律神経反射の結果として生じる自律神経機能異常と、めまいの原因と考えられる自律神経機能異常である。実際の臨床でめまい患者に自律神経機能検査を行う場合、得られた自律神経機能異常がどちらなのかを厳密に区別することは困難なことが多い。しかしどちらの自律神経機能異常を明らかにしようとしているのかは、常に考慮しておかねばならない。

従来からめまいと自律神経機能との関係に関して多数の報告^{8)~16)}があるが、結論はまだでない。その理由として、採用した自律神経機能検査が不適切である場合や、検査結果の解釈が適切であるかどうかが問題となる。たとえば、従来 Eppinger らにより提唱されたアドレナリン試験において、アドレナリンに過剰に反応した場合を交感神経機能亢進としていたが、現在ではこの状態は交感神経機能低下に基づく

receptor の感受性亢進を反映していると考えられており、全く逆の解釈がなされている¹⁷⁾。

自律神経系は図1に示した多数の因子により構成されている。たとえば自律神経中枢の興奮は、神経線維、神経伝達物質、receptor, second messenger を介して種々の反応をひきおこし、逆にこれらの反応やその他の外因性刺激が自律神経求心路を通り、自律神経中枢を興奮させることが知られている。すなわち自律神経機能は、自律神経中枢の基礎活動に、求心性刺激に対する自律神経中枢の反射的調節活動の総和によって規定されると考えられる。したがって、たとえば自律神経機能亢進という表現は、自律神経中枢の基礎活動の亢進なのか、反射的調節活動の亢進なのか、血圧、体温などの反応の亢進なのかを分けて考える必要がある。これ

らの観点から、田中は循環系自律神経機能検査を、表4の如く分類している¹⁸⁾。

我々も以前から、メニエール病をはじめとするめまい患者の自律神経機能について、特にどのような自律神経機能異常が存在する時にめまいが発生するか、その自律神経機能異常がどのようなメカニズムでめまい発症につながるかという点に興味を持って、さまざまな自律神経機能検査を行ってきた。これらはめまい患者の全身のあるいは局所的な自律神経機能を検討したものであるが、我々の行った全体的自律神経機能検査を田中の分類にしたがうと表5に示す内容の検査が含まれる。以下に、主としてメニエール病を対象として得られたこれらの検査結果を記述し、メニエール病における自律神経機能についての私見を述べる。なお個々の検査についてはすでに発表されており、さらにそれらをまとめて松永¹⁹⁾は「自律神経機能とめまい」という総説を発表しているため、今回は結果を簡単に記すことにする。詳細はそれらの文献の一読を勧める。

メニエール病の自律神経機能

I. 全体的自律神経機能検査

1. 自律神経自身の緊張度の測定

交感神経自身の緊張度の測定として、血漿ノルエピネフリンの測定を GC-MS を用いて²⁰⁾、

表4 循環器系自律神経機能の分類と定量的測定法

1. 自律神経自身の活動度の測定
 - 交感神経：血漿 NE 濃度, DBH 活性, 著者らの α , β -Secretion, cyclic AMP (?)
 - 副交感神経：アトロピン効果, cyclic GMP (?)
2. 標的器管（受容体）感受性の測定
 - α , β -受容体刺激薬による循環器脳, c-AMP, NEFA, 血糖の変化
 - ACh-受容体刺激薬 (ACh, メコリール, ピロカルピン) の効果, c-GMP の変化
3. 自律神経活動の表現型の測定（神経活動×標的器管感受性）
 - hexamethonium, guanethidine, propranolol, phentolamine, prazosin による循環機能の変化量
 - atropine による循環機能の変化量
4. 自律神経反射機能の測定
 - 交感神経反射：起立台, 寒冷昇圧時の血漿 NE, DBH, c-AMP 変化
 - 副交感神経反射：buffer nerve function (昇圧, 降圧時の $\Delta R-R/\Delta mmHg$), 心電図 R-R 間隔変動
5. non-autonomic component の測定
 - atropine + propranolol + phentolamine (又は guanethidine) > 投与後の循環機能 hexamethonium

表5 めまいに関する循環器系自律神経機能の分類と定量的測定法

1. 自律神経自身の緊張度の測定
 - 交感神経：血漿 NE 濃度
2. 標的器管感受性の測定
 - 血小板, リンパ球, α_2 および β -adrenergic receptor
 - ノルエピネフリン定速注入
3. 自律神経活動度の測定（緊張度×感受性）
 - β -blocker 静注による心拍数
 - アトロピン静注による心拍数
4. 自律神経反射機能の測定
 - 起立負荷, 寒冷負荷, 圧受容器反射
 - 心電図 R-R 間隔（瞳孔反射）(Aschner)

あるいは全自動カテコラミン分析装置²¹⁾によって行った。

めまいのない時期では、メニエール病をはじめとするめまい疾患の安静時血漿ノルエピネフリン値は、健常成人と差を認めなかった²²⁾。一方メニエール病のめまい発作時には、血圧の上昇とともに血漿ノルエピネフリン値の高値を認め²³⁾、この結果は一側耳を氷水で温度刺激した時に血漿ノルエピネフリン値が上昇した²⁴⁾ ことと一致した。

以上よりメニエール病の間歇期の交感神経緊張度は正常と考えられ、めまい発作時には前庭自律神経反射の結果交感神経機能が亢進すると考えられた。

2. 標的器官(受容体)感受性の測定

一定量のノルエピネフリンを点滴静注し、血漿ノルエピネフリン値の上昇の程度と血圧の上昇の程度とを比較することにより、受容体(血管平滑筋)の感受性を測定した²²⁾。

メニエール病では反応域値は健常成人と差がないが、反応性が有意に低値であった。この反応性低下のパターンは、Polinsky ら²⁵⁾ の報告した交感神経緊張性起立性低血圧と呼ばれる起立時に著明な脈拍増加を示す疾患の反応と類似していた。すなわちメニエール病における受容体の反応性低下は、交感神経緊張亢進によるものと考えられた。

しかし、ここで検討された受容体の反応性は、受容体のみではなく受容体以降の反応発現に関係する全機構が関与しているため、メニエール病患者で認められた反応性の低下は、必ずしも受容体のみ感受性低下を意味しない。ちなみにメニエール病患者のリンパ球 β 受容体、血小板 α_2 受容体の数や親和性は健常成人と差がない²⁶⁾ ため、メニエール病患者で認められた受容体の反応性低下は、受容体以降の反応性の低下に起因している可能性があると考えられる。

3. 自律神経活動の表現型の測定

自律神経の活動性は、生体においては血圧、心拍数などの形で表現されている。したがって

自律神経遮断剤の投与により生じた血圧、心拍数などの表現型の変化を測定することにより、自律神経活動の程度(自律神経影響度)を判定することができる。この自律神経影響度は、自律神経自身の緊張度と受容体の感受性との積に相当すると考えられる。実際には、安静時にプロプラノロールを投与した際の心拍数の変化(徐脈の程度)により交感神経影響度を、アトロピンを投与した際の心拍数の変化(頻脈の程度)により副交感神経影響度を測定した²⁷⁾。

メニエール病の病期を準発作期(頭位あるいは頭振後眼振を認め、めまいを訴えている時期)、活動期(めまいを訴えているが眼振を認めない、あるいは逆に眼振を認めるがめまいを訴えない時期)、間歇期(めまいも眼振も認めない時期)とにわけて健常成人と比較すると、交感神経影響度はいずれの病期でも健常成人と差がなく、副交感神経影響度はいずれの病期においても有意に低値を示した。

自律神経影響度は自律神経緊張度と受容体の感受性との積に相当するため、メニエール病患者で認められた副交感神経影響度の低下は、必ずしも副交感神経緊張度の低下を意味しないが、このような副交感神経影響度の低下の状態はいずれの病期でも認められたため、メニエール病の素因と考えられる自律神経状態ではないかと推測された。

4. 自律神経反射機能の測定

自律神経反射機能は図1に示したように、加えられる刺激の強さ、知覚受容体の感受性、求心路、中枢における求心性刺激の遠心性刺激への変換能力、自律神経遠心路、受容体の感受性および反応性という、反射弓全体の機能に依存して評価されるために、検査結果の異常を中枢における変換能力の異常に直接結びつけることはできない。しかし自律神経遠心路以降の経路は、前述の1, 2, 3の各自律神経機能検査で評価することができる。また刺激に対する生体の反応は、交感神経系、副交感神経系に同時に生じるため、特に反射機能の評価には交感、副交

感神経機能の両者の存在を常に念頭におかねばならない。

いくつかの自律神経反射機能について検討したが、以下簡単に結果を述べる。

① R-Rcv 検査

心電図 R-R 間隔の変動 (R-Rcv) は、Wheeler ら²⁸⁾ により提唱された自律神経機能検査で、検査法が非侵襲的で簡便であることから、広く行われている。この R-Rcv は呼吸により反射的に惹起される不整脈 (呼吸性不整脈) の程度を検討する方法で、自律神経反射機能検査のひとつであるが、アトロピンで変動が消失することより副交感神経機能を反映すると考えられている²⁹⁾。しかし甲状腺機能亢進症やアドレナリン投与時も R-Rcv は低下する³⁰⁾ ため、交感神経機能の影響も否定できない。

メニエール病における R-Rcv の結果は以下の如くであった²⁷⁾。すなわちメニエール病全体では健常成人とは差を認めなかったが、病期別にみると、準発作期では有意の低値を認め、活動期、間歇期では正常であった。R-Rcv を用いた自律神経反射機能の面からは、メニエール病の準発作期では副交感神経機能の低下または交感神経機能の亢進が考えられた。

② シェロング試験

起立時の血圧、心拍数の変化を検討するシェロング試験は、簡便な自律神経機能検査として知られているが、起立負荷による循環血液量の減少を維持するための反射的な自律神経機能を評価する方法である。この際交感神経、副交感神経がともに協調して循環血液量の維持に働く訳である³¹⁾ が、従来から交感神経機能の面から評価されてきた。

シェロング試験陽性の判定を小児の起立性調節障害の判定基準 (①収縮期血圧 20 mmHg 以上の低下, ②脈圧 16 mmHg 以上の狭小化, ③心拍数 21/分以上の増加) にしたとすると、メニエール病をはじめとするめまい患者で約半数が陽性と判定されたが、非めまい患者の対照群と差を認めなかった。しかし年令別、項目別に

両群間の陽性率を比較すると、39才以下の若年のめまい患者で、心拍数増加による陽性率が有意に高く、交感神経機能亢進が示唆された⁶⁾。

③ 圧受容器反射

生体では、大動脈弓、頸動脈洞に存在する圧受容器の働きにより血圧の恒常性がはかられる。すなわち血圧の昇圧時には圧受容器を介して副交感神経の興奮性は亢進し、交感神経の興奮性は抑制され、心拍数の減少、血圧の下降がもたらされる。一方降圧時には副交感神経の興奮性は抑制され、交感神経の興奮性は亢進し、心拍数の増加、血圧の上昇がもたらされる。つまり昇圧時、降圧時ともに両自律神経機能は影響を受ける訳であるが、昇圧時に生じた血圧上昇の大きさと心拍数減少の割合で副交感神経機能を、降圧時に生じた血圧低下の大きさと心拍数増加の割合で交感神経機能を評価した。

メニエール病では、発作から近い時期、発病から近い時期、発作の頻発する時期に交感神経機能の亢進を認めた³²⁾。

II. 局所的自律神経機能

自律神経機能の左右差、すなわち局所的自律神経機能検査としては、瞳孔反応を用いたものが知られているが^{33)~35)}、局所的自律神経機能においても循環系にあらわれる左右差を検討する自律神経機能検査が重要と考え、以下の検査を行った。

① 氷水負荷皮膚温測定法

本法は高橋ら³⁶⁾ がパーキンソン病に対して簡便な自律神経機能検査として報告した方法に準拠したもので、両手を氷水に浸した後の皮膚温の回復の左右差を検討した。メニエール病の準発作期では高率に左右差を認め、活動期、間歇期となるにつれて左右差出現率は低下し、健常成人での出現率と有意差を認めなかった。同一症例においても、めまい発作時に認められた左右差が間歇期には消失することが確かめられた³⁷⁾。

椎骨動脈血流と皮膚温回復の左右差との関係を見ると、椎骨動脈血流の左右差が存在する時

には皮膚温回復の左右差も有意に高率に出現することが判明した。このことは椎骨動脈血流の左右差と皮膚温回復の左右差が、同一のメカニズムで発現する可能性を示唆する結果と考えられた。しかしメニエール病の患側、椎骨動脈の血流不良側と皮膚温回復の不良側は、必ずしも一致しなかった³⁷⁾。

手の皮膚血行は交感神経性の血管収縮線維により支配され、交感神経が過度に緊張する場合や、血管壁の交感神経性刺激に対する反応が増強する場合には、内外の刺激によって血管は収縮しやすくなるとされている³⁸⁾。したがって氷水負荷後の皮膚温回復の不良は交感神経機能亢進を反映していると考えられ、実際に交感神経機能亢進と考えられるレイノー病において、手を冷却した後の皮膚温回復が不良であることが報告されている³⁸⁾。つまり本法で示された左右差は、頸部交感神経機能の左右差の反映と考えられた。

また前庭神経炎や内耳炎などではめまいのある時でも皮膚温回復の左右差は必ずしも認められない³⁷⁾。ため、メニエール病の準発作期で高率に認められた左右差はめまい発作の結果ではなく、めまい発症の原因ないし誘因ではないかと推測された。

②アシュナー試験

眼球圧迫により生じる徐脈の程度を検討するアシュナー試験は、副交感神経機能検査として知られているが、我々は左右の眼球をおのおの別々に一定の圧力で圧迫し、その際生じる徐脈の程度を比較することにより、左右差の検討を行った。メニエール病においては健常成人と比較し、有意に反応の左右差を認めた³⁹⁾。

③前額部冷却試験（仮称）

前額部正中を氷のうで冷却した後の顔面頬部皮膚温の変化を、サーモグラフィーを用いてその左右差について検討した。メニエール病活動期では左右差を認めるものが多く、間歇期あるいは健常成人と比較して有意であった。頬部皮膚温変化の左右差も、椎骨動脈血流の左右差の

存在と有意の相関を示した⁴⁰⁾。

以上3種類の局所的自律神経機能検査において、いずれもメニエール病の準発作期ないし活動期で高率に左右差を認め、それらは間歇期では減少するという共通の結果が得られた。

メニエール病の自律神経機能についての考察

従来から、さまざまな疾患が自律神経異常に起因すると報告されている（表1）。これらの疾患の多くは、症状が進行性、非可逆性で、自律神経異常も器質的な低下と考えられる。このような場合には自律神経機能検査の再現性は良好で、複数の検査結果は一致すると考えられる。

一方メニエール病をはじめとするめまい疾患においては、その症状は可逆性であり、もし自律神経異常が存在するとしても、その異常は器質的障害ではなく、機能性障害が考えられた。さらに、めまいと椎骨動脈血流とが深い関係を有することから、自律神経異常が循環障害を介してめまい発症につながるのではないかと考えられた。したがってメニエール病の自律神経機能の検討に循環系自律神経機能検査を採用した訳だが、機能性障害の場合は疾患の経過によってもその機能が変化することが考えられ、複数の自律神経機能検査を施行し、それらを総合的に判断しなければ、メニエール病の真の自律神経機能の評価は困難と考えた。そこで全身的自律神経機能検査として、表5に示した検査を施行した。また椎骨動脈血流の異常は、特にその左右差がめまい発症と密接な関係を有するため、自律神経機能とめまい発症とのメカニズムの解明には、自律神経機能の左右差の検討も不可欠と考え、いくつかの局所的な自律神経機能検査も施行した。

これらの自律神経機能検査の結果は前章で述べた如くで、局所的自律神経機能検査ではいずれの検査でもメニエール病の準発作期ないしは活動期において著明な左右差を認め、その左右差の存在は椎骨動脈血流の左右差と有意な相関を示した。この自律神経機能の左右差は主として頸部交感神経機能の左右差と考えられるが、

副交感神経系にも存在すると考えられた。また、この左右差は前庭神経炎などの症例では認められず、メニエール病のめまい発作の結果生じたものではなく、原因と考えられる病態ではないかと考えられた。すなわちメニエール病において、頸部交感神経機能の左右差が、めまい発症に本質的な役割を演じていると考えられた。

一方、全身的な自律神経機能検査の結果は必ずしも検査ごとには一致しなかった。その原因として、いくつかの理由が考えられる。

①今回検討したメニエール病は、各検査ごとに患者構成が異っている。すべてのメニエール病が同一の自律神経機能異常により発症するとは考えられないため、患者構成の異っている対象により得られる自律神経機能異常は異なる可能性がある。

②メニエール病における自律神経異常は機能障害と考えられ、疾患の経過、病期などにより、その機能が変化する可能性がある。

③自律神経機能は年齢により生理的に変化する⁴¹⁾。各検査ごとに健常成人などをコントロールとして自律神経機能を評価したが、検査によってはメニエール病患者とコントロールとの年齢構成の差を考慮せずに自律神経機能を評価している。

④各自律神経機能検査のパラメータは必ずしも正規分布をしているかどうかは不明であるが、正規分布と仮定して自律神経機能を評価したものが多し。したがって、ある検査で評価された自律神経機能が、他の検査でも同じ自律神経機能として評価できるかどうか不明である。すなわち、ある検査で正常と判定された自律神経機能状態が、他の検査では亢進または低下と判定される可能性がある。

以上のいくつかの原因により、メニエール病の全身的自律神経機能検査の結果が一致しなかったと考えられる。しかし検査結果を総合的に判断すると、交感神経機能の相対的な亢進がうかがわれた。

前述した如く、自律神経系は多くの因子で構

成されているため、多方面からの解析が可能であるが、自律神経機能としては2つの側面からみることができる。すなわち安静時（無負荷時）の自律神経機能と、負荷時の反射的な自律神経機能であり、それぞれ自律神経中枢の基礎活動および、外因性刺激に対する自律神経中枢の反射的調節活動に、ほぼ相当する。そもそも自律神経機能の本来の働きが homeostasis の維持であるとすれば、時々刻々と変化する外部環境に対して、反射的に内部環境を一定にする自律神経反射機能が最も重要ではないかと考えられる。そこで著者は、自律神経反射機能の検査として、新たに起立時、深呼吸時の心拍変動を指標とした自律神経機能検査⁴²⁾を現在行っている。本検査の詳細については後日報告する予定であるため省略するが、簡便で非侵襲的な検査であるため、メニエール病の経過に応じて頻回に検査を施行することができる。さらに健常成人に自律神経遮断剤を用いた結果より、起立時の心拍変動は主として交感神経機能を、深呼吸時の心拍変動は主として副交感神経機能を反映することが知られている⁴³⁾。すなわち、ひとつのパラメータ（心拍数）で交感神経、副交感神経機能をわけて検討することができるため、有用な自律神経機能検査と考えられる。

今回は健常人で報告⁴²⁾されている平均値 (M)、標準偏差 (SD) をもとに、 $M \pm 1 \times SD$ 以内を正常、 $M \pm 1 \times SD \sim M \pm 2 \times SD$ を軽度亢進（低下）、 $M \pm 2 \times SD$ 以上（以下）を亢進（低下）と判定し、さらに両自律神経機能の相対的な比較により、相対的交感神経優位、相対的副交感神経優位についても検討した。

結果は表6（間歇期）、表7（準発作期、活動期）に示す如くで、メニエール病ではいずれの病期においても交感神経機能、副交感神経機能ともに低下を示すものが高率であったが、相対的な自律神経機能は間歇期では相対的副交感神経優位、準発作期、活動期では相対的交感神経優位を示すものが高率であった。また同一症例における経過による自律神経機能の推移をみ

ると、副交感神経機能は有意の変化は示さず、交感神経機能は準発作期、活動期では間歇期と比較し亢進するものが有意に多数であった。しかし交感神経機能そのものは、健常人と比較すると準発作期、活動期においても、低下を示すものが多かった⁴⁴⁾。つまりメニエール病では、間歇期には交感神経機能、副交感神経機能とも低下しているがその程度は交感神経機能低下の方が大きく、相対的な自律神経機能は副交感神経機能優位となっている。しかし準発作期や活動期になると、交感神経機能は健常人と比較すれば低いものの、間歇期に比べると亢進し、一方副交感神経機能低下は不変で、相対的な自律

神経機能としては交感神経優位を示すものが多くなると言える。

今回の我々の結果も含めて、メニエール病の全身的な自律神経機能をどのように解釈したら良いであろうか。

副交感神経機能については、比較的一定の結果が得られた。すなわち、自律神経中枢の基礎活動を比較的反映すると考えられる自律神経影響度の検査においても、自律神経中枢の反射的調節活動を反映すると考えられる今回の我々の結果でも、ともに機能低下を示す結果が得られた。特に病期によっても副交感神経機能低下の程度は不変であり、これらの結果は、メニエー

表 6 間歇期の自律神経機能

副交感							
交感	↓	↓	正	↑	↑	計	
↓	5	1	7	3		16(28.6)	} 26 (46.4)
↓	2	1	7			10(17.9)	
正	5	3	11	5		24(42.9)	
↑			3		1	4(7.1)	} 6 (10.7)
↑			1		1	2(3.6)	
計	12 (21.4)	5 (8.9)	29 (51.8)	8 (14.3)	2 (3.6)	56	
		17(30.4)		10(17.9)			
相対的副交感神経優位 24/56(42.9)							
相対的交感神経優位 14/56(25.0) ():%							

表 7 活動期、準発作期の自律神経機能

副交感							
交感	↓	↓	正	↑	↑	計	
↓	3	2	3	2	1	11(22.4)	} 23 (46.9)
↓	3	2	6	1		12(24.5)	
正	2	6	6	2	1	17(34.7)	
↑	2		3			5(10.2)	} 9 (18.4)
↑		1	2	1		4(8.2)	
計	10 (20.4)	11 (22.4)	20 (40.8)	6 (12.2)	2 (4.1)	49	
		21(42.9)		8(16.3)			
相対的副交感神経優位							18/49(36.7)
相対的交感神経優位							20/49(40.8) ():%

ル病において副交感神経機能が素因的に低下している可能性を示唆すると言える。

副交感神経機能が亢進していると考えられる疾患のひとつに、十二指腸潰瘍がある¹⁾。メニエール病も十二指腸潰瘍も、ともにストレスが発症要因として重要視されているが、両疾患の合併例は必ずしも多くはなく、むしろ少ないという印象を持っている臨床家が多い²⁷⁾。このことは、両疾患の自律神経機能の相違を考えると興味深い。

一方交感神経機能については、検査ごとにさまざまな結果が得られた。この原因として先に述べた理由以外に、めまい発作の際に惹起された交感神経機能亢進の影響をどの程度受けるかにより、評価される交感神経機能に差がでる可能性がある。また交感神経機能の評価を血圧などの α 作用で行う場合と、心拍数などの β 作用で行う場合で差がでることも考えられる。さらに自律神経機能検査において、交感神経機能、副交感神経機能とわけて評価しているが、実際にはすべての検査においてお互いの自律神経は影響しあっており、純粋に交感神経機能のみ、副交感神経機能のみを評価することは困難である。したがって副交感神経機能が低下している場合には、たとえ交感神経機能が正常であっても、両者の影響の程度によっては、低下した副交感神経機能に影響されて、自律神経機能検査の結果からは交感神経機能亢進という判定がなされることが考えられる。

以上のような問題もあり、メニエール病に特徴的な交感神経機能は見い出すことができなかった。しかし、起立時、深呼吸時の心拍変動を指標とした今回の我々の自律神経機能検査では、交感神経機能も副交感神経機能もともに高率に低下しているという結果が得られた。すなわち、交感神経機能低下という状態がメニエール病に高率に存在すると考えられ、特に間歇期により著明であった。このことはどのように解釈すべきであろうか。

自律神経系は、交感神経と副交感神経とが各

臓器に対して拮抗的に作用し、各臓器の反応を調節している。すなわち、生体にとって自律神経機能が意味を持つのは、ただ単に交感神経機能と副交感神経機能の独立して働く機能ではなく、両者の協調作用によってもたらされる各臓器の反応と考えられ、適切な反応をコントロールすることが homeostasis につながると考えられる。つまり自律神経系において、一方の機能が変化すれば、生体は他方の機能も変化させ、両者の総和である反応性を調節すると考えられる。我々は、メニエール病患者の副交感神経機能がいずれの病期でも同じ程度低下しているため、副交感神経機能低下がメニエール病の素因と推測したが、この際生体は交感神経機能を低下させ、適切な臓器反応性をコントロールするということは、十分考えられることである。またメニエール病において、めまい発作時には交感神経機能は明らかに亢進するが、自律神経系の働きを合目的論的に解釈すれば、生体はめまいの際惹起される交感神経機能亢進状態を避けるために、交感神経機能を低下させると考えられる。以上のような理由により、メニエール病において交感神経機能の低下が認められたのではないかと考える。この場合、メニエール病の自律神経機能にとって副交感神経機能低下が本質的なものであり、交感神経機能低下は素因的な副交感神経機能低下に対処するため、あるいはめまい発作により生じる交感神経機能亢進に対処するためにもたらされた2次的なものであり、したがってその程度によりさまざまな交感神経機能状態が考えられ、そのことも、種々の自律神経機能検査において交感神経機能検査の結果が一致しなかった一因とも考えられた。

以上当教室で施行した自律神経機能検査の結果をもとに、メニエール病の自律神経機能について検討し、全身的な自律神経機能の面からは副交感神経機能低下が素因、局所的な自律神経機能の面からは頸部交感神経機能の左右差が誘因と考えられる自律神経機能状態と推測された。このような自律神経機能状態ではストレスによ

り生じる交感神経機能亢進が増強され、そのことが生理的にも生ずる可能性のある頸部交感神経機能の左右差とあいまって椎骨動脈血流の左右差を惹起しめまい発症につながると考えられた。

メニエール病の自律神経機能について、著者の独断による私見を述べたが、すべてのメニエール病が自律神経異常に起因するとは考えられず、また現在までの自律神経機能の評価方法(健常成人の値をもとに正常、異常を判定する)がはたして妥当なのか、すなわち自律神経機能に正常範囲を定めることに若干の疑問も感じており、今後の検討課題としたい。

参考文献

- 1) 後藤由夫, 本郷道夫: 自律神経の概説. 自律神経の基礎と臨床(後藤由夫, 松雄 裕, 佐藤昭男編). 12~23頁, 医薬ジャーナル, 大阪, 1987.
- 2) 荻野 仁, 田中美由起, 松永 亨: 2, 3の耳鼻科疾患の自律神経機能. 耳鼻臨床 79: 1914, 1986.
- 3) 千葉胤道: 頭部および頸部の自律神経. JOHNS 5: 789~793, 1989.
- 4) 金井 泉, 金井正光編: 自律神経機能検査法. 臨床検査法提要(第28版). 金原出版, 東京, 1978.
- 5) 黒岩義之: 自律神経のトピックス. Clinical Neuroscience 6: 888~893, 1988.
- 6) 松永 亨: めまいの発生機序—自律神経系の関与について—. 日本耳鼻咽喉科学会第84回総会宿題報告. 1983.
- 7) 津田 守: めまい患者における椎骨動脈血流動態およびその修飾因子について. 日耳鼻 89: 886~898, 1986.
- 8) 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.
- 9) 田口喜一郎, 宮島靖彦: 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.
- 10) 白岩俊雄, 植木佳生, 田村 伝, 他: メニエール症候と自律神経機能. 耳展 6: 352~360, 1963.
- 11) 野末道彦, 徳増厚二, 坂田英治, 他: 末消迷路疾患に関する臨床的研究(その2) Mecholy Test, Schellong Test, 点状皮膚電気抵抗低下現象からみた末消迷路疾患の自律神経機能. 耳喉 37: 105~114, 1965.
- 12) 桂万寿美, 上村卓也, 徳永恵美子, 他: めまい患者の経過とメコリール検査成績. 日耳鼻 74: 484~485, 1971.
- 13) 宮田英雄, 時田 喬: メニエール病症例の発作前後の自律神経状態. 耳鼻臨床 69 増4: 1800~1806, 1976.
- 14) 亀山正邦, 宮田 学, 塩 栄夫: めまいを伴う諸疾患における血清ドーパミン- β -水酸化酵素活性. 耳鼻臨床 73 増4: 1941~1948, 1980.
- 15) Pappes DG, Crawford W and Coghlan HC: Dizziness and the autonomic dysfunction syndrome. Otolaryngol Head Neck Surg 94: 186~194, 1986.
- 16) 神田憲一, 大橋直樹, 将積日出夫, 他: めまい・平衡障害と自律神経機能障害—RR 間隔とシェロンテスト—. 耳鼻臨床 80: 12; 1801~1806, 1987.
- 17) 田中信行, 川本和美: 定量的自律神経機能検査法. 神経内科 14: 1; 25~31, 1981.
- 18) 田中信行, 川本和美: 循環器系自律神経機能の定量的分析法. 脳神経 36: 415~421, 1984.
- 19) 松永 亨: 自律神経機能とめまい. 耳鼻臨床 80: 865~878, 1987.
- 20) 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.
- 21) Yamatodani A and Wada H: Automated analysis for plasma epinephrine and norepinephrine by liquid chromatography including a sample clean up procedure. Clin Chem 27: 1983~1987, 1981.
- 22) 吉田淳一: めまい患者の自律神経機能. 日耳鼻 86: 4; 421~429, 1983.
- 23) 吉田淳一, 吉野邦俊, 岡田益明, 他: メニエール病発作中の血圧と血中ノルエピネフリンの関係. 耳鼻臨床 75 増1: 161~166, 1982.
- 24) 岡田益明, 吉田淳一, 松永 亨: カロリクテストにおける血中カテコラミンと血圧との関係. 日耳鼻 86: 1005~1009, 1983.

- 25) Polinsky RJ, Kapin IJ, Ebert MH, et al : Pharmacologic distinction of different orthostatic hypotension syndrome. *Neurology* **31** : 1~7, 1981.
- 26) 前田 一 : メニエール病におけるアドレナリン性受容体. *日耳鼻* **87** : 805~812, 1984.
- 27) 荻野 仁 : メニエール病の自律神経機能について. *Equilibrium Res* **44** : 1; 35~37, 1985.
- 28) Wheeler T and Watkins PJ : Cardiac denervation in diabetes. *Br Med J* **4** : 584~586, 1973.
- 29) 黒田信稔, 谷口 洋, 馬場茂明 : 心拍変動の薬理学的検討. *自律神経* **26** : 129~133, 1989.
- 30) 持尾聰一郎, 桑田隆志, 浅野次義, 他 : 心電図 R-R 間隔の変動を用いた自律神経機能検査法の問題点—交感神経機能の影響の有無—. *神経内科* **18** : 403~405, 1983.
- 31) 森 英俊, 西條一止 : 自動・他動体位変換と心拍数の変化—臥位, 立位の変換—. *自律神経* **23** : 361~366, 1986.
- 32) 松永 亨, 川崙良明, 武田憲昭, 他 : めまい患者の自律神経機能—反受容器反射による検討—. 前庭機能異常調査研究班平成元年度研究報告書. 93~96, 1990.
- 33) Uemura T, Itoh M and Kikuchi N : Autonomic dysfunction on the affected side in Meniere's disease. *Acta Otolaryngol* **89** : 109~117, 1980.
- 34) 竹田真知子 : メニエール病患者の瞳孔反応. *日耳鼻* **89** : 275~287, 1986.
- 35) Ionue H and Uemura T : Sluggishness of pupillary light contraction in patients with Meniere's disease. *Acta Otolaryngol* **105** : 582~586, 1988.
- 36) 高橋光雄, 今岡弘之 : パーキンソン病における自律神経障害—氷水負荷皮膚温測定法による検討—. *Pharma Medica* **2** : 7; 87~90, 1984.
- 37) 荻野 仁, 田中美由起, 松永 亨 : めまい患者の自律神経機能—特にメニエール病における左右差について—. *耳鼻臨床 補* **8** : 191~200, 1986.
- 38) 三島好雄 : 末梢血管, 自律神経の基礎と臨床(後藤由夫, 松雄 裕, 佐藤昭男編). 170~179頁, 医薬ジャーナル, 大阪, 1987.
- 39) 落合 薫, 武田憲昭, 荻野 仁, 他 : メニエール病患者の自律神経機能について (アシュナーテストを用いて). *Equilibrium Res Suppl* **4** : 84~87, 1988.
- 40) 落合 薫, 武田憲昭, 肥塚 泉, 他 : メニエール病患者の自律神経機能について—サーモグラフィを用いて—. *Equilibrium Res Suppl* **6** : 92~93, 1990.
- 41) 間野忠明, 岩瀬 敏 : 自律神経と加齢. *臨床成人病* **19** : 1363~1368, 1989.
- 42) 及川 登 : 心拍数変動を用いた糖尿病性自律神経障害の定量的評価 (第1報)—自律神経障害判定のための基準値の設置—. *糖尿病* **26** : 1123~1131, 1983.
- 43) 及川 登 : 心拍数変動を用いた糖尿病性自律神経障害の定量的評価 (第2報)—交感・副交感神経機能障害の鑑別—. *糖尿病* **27** : 489~495, 1984.
- 44) 松永 亨, 荻野 仁 : 起立時および深呼吸時の心拍変動より見たメニエール病患者の自律神経機能. 前庭機能異常調査研究班平成元年度報告書, 102~103, 1990.

(別刷請求先: 荻野 仁
〒541 大阪市中央区大手前1-5-34
大手前病院耳鼻咽喉科)