シンポジウム「自律神経系とめまい」

前庭血管系反射と起立性循環調節

青木 光広¹⁾・坂井田 譲¹⁾・田中 邦彦²⁾

The vestibular-cardiovascular reflex and orthostatic circulatory regulation

Mitsuhiro Aoki¹⁾, Yuzuru Sakaida¹⁾, Kunihiro Tanaka²⁾

¹⁾*Department of Otolaryngology, Gifu University Graduate School of Medicine*

²⁾*Department of Radiotechnology, School of Health Science, Gifu University
of Medical Science*

There is little definitive evidence of the clinical significance of the vestibular-cardiovascular reflex in humans, despite the fact that the vestibular system is known to contribute to cardiovascular control in animals. Our first finding in this paper was that about 10% of 1479 dizzy patients in our hospital met the criteria for orthostatic hypotension (OH) set by the American Autonomic Society (2011). Second, a positive rate of the criteria for the OH was significantly higher in patients with abnormal subjective visual vertical (SVV) than patients with normal SVV, however abnormality of canal function did not affect the positive rate of the OH. Third, we classified 248 dizzy patients aged <65 into three groups based on their vestibular evoked myogenic potential (VEMP) responses; absent VEMP, asymmetry VEMP and normal VEMP. In order to investigate the effect of the otolith disorder, which was estimated by the VEMP, on the orthostatic blood pressure responses, the subjects' systolic blood pressure (SBP), diastolic blood pressure (DBP) and heart rate were monitored during the orthostatic test after standing up. The male patients in the absent VEMP group presented a significant drop in their DBP at 1 min. after standing up ($p < 0.05$) without any change in SBP. In the entire group of participants, a total of 19.6% of the patients in the absent VEMP group fulfilled the criteria for orthostatic hypotension (OH), which was significantly larger than the 8.6% of patients in the normal VEMP group and the 7.2% in the asymmetry VEMP group ($P < 0.05$). Our results suggest that vestibular disorders due to the dysfunction of otolith organs provoke OH.

Key words: vestibular cardiovascular reflex, orthostatic hypotension, vestibular evoked myogenic potential, otolith

はじめに

我々が能動的に起立しようとした瞬間には、高次中枢の central command からの情報により、

¹⁾ 岐阜大学大学院医学系研究科耳鼻咽喉科学分野

²⁾ 岐阜医療科学大学保健科学部・放射線技術学科

図1 能動的起立時の循環調節機構

交感神経が刺激される。しかし、立ち上がる際におきる下肢筋の収縮に伴う血管圧迫により右心房圧が上昇するため、末梢血管抵抗が低下する。また、起立することで長軸方向の静水圧差が生じ、血液は下方シフトし、静脈環流量が減少する。そのため、静脈環流量に相関する心拍出量が減少する。平均動脈圧は心拍出量×末梢血管抵抗で規定されるため、動脈圧は低下する。一方、フィードバック機構としての動脈圧受容器反射が働き、血管抵抗の上昇、心拍数の増加により、血圧は補正される(図1)¹⁾。

近年こうした循環動態の調節に関与する脳幹レベルの中枢機構が解明されてきている。とくに重要な神経経路として、図2に示したような延髄頭側延髄腹外側野 (RVLM: Rostral ventrolateral medulla), 孤束核 (NTS: Nucleus tractus solitarii), 延髄尾側背外側核 (CVLM: Caudal ventrolateral medulla), 疑核 (NA: Nucleus ambiguus), 脊髓中間外側核 (IML: Intermediolateral nucleus) が存在する。起立時の動脈血圧低下の情報はNTSへ送られ、延髄にあるRVLMからIMLへ伝達され、交感神経刺激により血管収縮が起きる²⁾。さらに、前庭とくに耳石器からRVLMに直接的連絡があり、体位変換に伴う重力変化時の動脈圧応答には耳石器からの入力に関

図2 循環調節における中枢ネットワーク

RVLM: 延髓頭側延髓腹外側野, NTS: 孤束核, CVLM: 延髓尾側背外側核, NA: 疑核, IML: 脊髓中間外側核

与していることが証明されてきている³⁾。

正常なネコでは、頭部を60度挙上させることに

図3 前庭機能検査とシェロング試験陽性率

A：自覚的視性垂直位検査 (Subjective visual vertical: SVV), B：温度刺激検査 (canal paresis %: CP%), 縦軸：シェロング試験陽性率 (%), *：有意な差あり ($p < 0.05$)。

図4 前庭誘発筋電図 (Vestibular evoked myogenic potential: VEMP) における p 13 n 23 振幅の違いによる分類 (文献12より改変)

よる一過性の血圧低下は、瞬時に回復する。しかし、両側前庭神経を切除したネコでは、頭部挙上により、血圧は神経切除前に比べて有意に低下し、1分後でも血圧の回復がみられなかった⁴⁾。こうした前庭血管系反射に関連する実験が動物では追試され、その重要性が証明されてきている⁵⁾。しかし、ヒトにおける前庭血管系反射の重要性ならびに臨床的意義はいまだ不明な点が多い^{6,7)}。そ

こで、本論文ではヒトにおける前庭障害が起立時の循環調節に与える影響について検討した。

めまい症例における起立試験陽性率

自律神経異常による症候として、初期にみられるのが起立性低血圧である。その検査方法は起立試験、とくに能動的起立で行うシェロング試験が最も多用されている。我々の施設では10分程度の仰臥位の間、1～2分程度の短い間隔で血圧と心

図5 VEMP反応の違いにより分類した3群間における起立後の血圧と心拍数の変化(男性)

●: 平均値と標準誤差。

*, **: 仰臥位10分間の平均値 (Rest) に対して有意な差あり ($p < 0.05$, $p < 0.01$)

(文献12より改変)

図6 VEMP反応の違いにより分類した3群間における起立後の血圧と心拍数の変化(女性)

○: 平均値と標準誤差。

*, **: 仰臥位10分間の平均値 (Rest) に対して有意な差あり ($p < 0.05$, $p < 0.01$)

(文献12より改変)

拍数を測定する。その後、能動的に起立するように指示を出し、起立後1分間隔で血圧、心拍数を測定する。起立性低血圧の診断基準はいまだ定まったものはないが、米国自律神経学会案に基づく、起立後3分以内に収縮期血圧が20 mmHg以上低下、または拡張期血圧が10 mmHg以上低下した場合、起立性低血圧と診断してもよいとされている⁸⁾。それに基づき、当科では仰臥位の平均血圧に対する、起立後の血圧変化で起立性低血圧を診断している。

当科を受診した1479症例のめまい患者に上記のシェロング試験を行った結果、起立後収縮期血圧が20 mmHg以上低下した割合は6%，拡張期血圧が10 mmHg以上低下した割合は8%であった。このことから、めまい症例の中には少なくとも1割程度の割合で起立性低血圧症例が存在すると推測される。

前庭障害と起立性低血圧との関連性

当科を受診し、前庭機能検査と起立試験を同日に施行しためまい症例231名(平均年齢 55.2 ± 14.3 歳)を対象に調査した。耳石系検査として自覚的視性垂直位検査(SVV: Subjective Visual Vertical)を、半規管系検査として温度刺激検査を行った。SVV検査は、完全暗所で座位にて頭部を固定した状態で行った。被験者に、眼前1 mにあ

る蛍光色のバーを左右40度傾けた後、手元のハンドルにより、垂直と思われる位置まで戻してもらうように指示した。左右4回ずつ、8回施行し、実際の垂直位との誤差角度の平均値を計測し、それが2度以上であった場合を異常とした⁹⁾。また、温度刺激検査はエアカロリックによる冷温交互法(冷風: 24℃, 温風: 50℃, 1分間刺激)にて行った。最大緩徐相速度を用いて、半規管麻痺(Canal palsy; CP)の程度(CP%)を計測し、25%以上を異常とした。また、両側ともに最大緩徐相速度が10度/秒未満の場合も異常と判断した¹⁰⁾。

SVVの異常群では正常群に比べて、起立試験における起立性低血圧の陽性率が有意に高かった($p < 0.05$, t-test)。一方、CP%の異常による陽性率の違いはみられなかった($p > 0.05$, 図3)。

耳石系の異常が起立性低血圧に関連する可能性が示唆されたので、さらに耳石系検査である前庭誘発筋電位検査(Vestibular evoked myogenic potential: VEMP)¹¹⁾の反応の違いによる起立試験への影響を検討した。当科で平衡機能検査を施行した症例のうち、65歳以上あるいは高血圧治療を行っている症例を除外した248名(男性127名、女性121名)を対象とした。VEMPの記録方法として、135 dB SPLのclick音(刺激頻度: 5 Hz, 刺激回数: 100回)を用いて、胸鎖乳突筋の筋電図

図7 健常若年成人におけるヘッドアップティルト試験に対する前庭電気刺激の影響
GVS:Galvanic vestibular stimulation, HUT:60° head-up tilt
(文献17より改変)

から得られた $p13n23$ 二相波の振幅を計測した¹²⁾。図4 (文献12より改変) に示したように、VEMPの結果に基づき、両側反応不良群、片側反応不良群および両側正常群の3群に分類し、3群間での起立試験結果を比較検討した。今回の検討では $p13n23$ の振幅のみで評価した。両側反応不良群とは、 $p13n23$ の振幅が $40\mu V$ 以下である場合とし、また、 $p13n23$ の振幅比が2以上であった場合を片側反応不良群とした¹³⁾¹⁴⁾。

男性において、VEMP両側反応不良群では起立1分後において、拡張期血圧の有意な低下がみられた ($p<0.05$, 図5, 文献12より改変)。また、収縮期血圧は、VEMP片側反応不良群ならびに正常群では起立後に上昇がみられたのに対し、VEMP両側反応不良群では変化がみられなかった ($p>0.05$)。女性においては、VEMP両側反応不良群で起立1分後の収縮期血圧の低下傾向があったが有意な差ではなかった ($p>0.05$, 図6, 文献12より改変)。

今回の結果では性差を認めたが、過去の報告では前庭血管系反射における性差はないと報告されている¹⁵⁾。今回呈示していないが、女性群のほうにSVVやCP%において正常を示していた症例が

多く、代償機構が速やかに行われた可能性がある。元来、女性は起立不耐を示すケースが多いとされているため、一過性の起立後血圧低下を避けるようにゆっくり立ち上がる傾向にあることも性差を生じた理由とも考えられた¹⁶⁾。また、月経周期は血圧変動に影響を与えることも知られており、今回の研究では月経周期は無視して行われたことも影響した可能性がある¹⁷⁾。起立による心拍数の有意な増加は3群ともにみられたが、群間および性別による違いに有意な差はなかった ($p>0.05$, 図6, 7, 文献12より改変)。しかし、男女合わせた全症例を対象にして、前述した起立性低血圧診断基準⁶⁾で評価すると、VEMP両側反応不良群 (19.6%) では片側不良群 (7.2%) および両側正常群 (8.6%) より有意に高い陽性率であった ($p<0.05$)。これらの結果は両側耳石器の機能低下と起立性低血圧の関連性を示唆する。また、片側反応不良例では、前庭眼反射や前庭脊髓反射でみられる前庭代償や可塑性が働くことにより速やかに正常化したものと推測した。自律神経機能とくに起立性循環調節機能には性差が存在することは以前から報告されており、前庭血管系反射機能の性差については今後も検討は必要であ

図8 めまい症例（VEMP：両側反応不良，CP：70%，SVV：2.76度）のヘッドアップティルト試験における域値以下前庭電気刺激の影響

GVS：Galvanic vestibular stimulation, HUT：60° head-up tilt

る¹⁶⁾。

前庭血管系反射の臨床的意義

前庭血管系反射の臨床的意義はいまだ不明であるが、前庭血管系反射の役割として、起立時の血流の下方シフトによる血圧の低下を防ぐフィードフォワード機構が考えられる。一方、この前庭血管系反射による血圧の増加は、起立時にみられる下方への血液のシフトにより起こる変化ではなく、重力加速度の変化に伴う前庭情報に基づく反射である。そのため、その血圧調節には制御誤差が生じる可能性がある。しかし、健康成人では、その制御誤差は動脈圧受容器反射によるフィードバック機構により調整される¹⁸⁾。

Tanaka et al. は、前庭系の起立性循環調節への影響をみるため、ヘッドアップティルト検査中の血圧変化に前庭電気刺激（galvanic vestibular stimulation：GVS）が及ぼす影響を検討した¹⁹⁾。両側の乳様突起に貼付した電極を用いて、2 mAの二相性の直流電流刺激を与え続けた状態で、60度ティルトアップ試験を行った。健康若年者ではGVSを与えないときは、起立後の血圧低下は軽度であったのに対し、2 mAのGVSを与え続けた状態で起立試験を行うと、著しい血圧低下がみられた（図7、文献18より改変）。一方、65歳以上の高齢者を対象に行った同様の実験では、GVSの有無に関わらず、起立後血圧は低下し、その後も血圧の回復はみられなかった。若年者における

結果は、前庭への強い刺激が外乱として作用し、本来の前庭交感神経反射に影響したと考えられ、高齢者での結果は加齢に伴う耳石器系の障害や前庭血管系反射の低下が反映しているものと考えられている。

また、耳石器の入力モデルとして、うつ伏せになった状態からのHead down rotationにより筋交感神経活動ならびに下肢末梢血管抵抗の増加がみられることが報告されている。これは半規管系入力ではなく、主に耳石器入力により引き起こされることから、能動的起立時などの頭部にかかる重力変化に伴う血圧調節には前庭系、とくに耳石器入力が重要である可能性が示唆されている²⁰⁾²¹⁾。

起立性低血圧診断基準陽性の割合は、前述したVEMP両側反応不良群では、ほか2群に比べて有意に高かった。すべての被験者で起立後の心拍数増加は有意な差なくみられた。起立性低血圧は起立時の迷走神経反射抑制に対する不十分な心血管系の代償機転か過度の静脈還流の減少で生じる。心血管系に異常がないケースでは主に自律神経障害によるものが考えられるが、その場合には心拍数の増加は見られないことから、今回の結果は自律神経障害に基づく心血管系の代償機転の低下に基づくものではないと考えられる。これらの結果は、耳石器障害と起立性低血圧の関連性を支持する。前庭障害症例でしばしば訴えられる起立

時のふらつきや立ちくらみ様症状は前庭眼反射や前庭脊髄反射の低下による代償不全がその主な原因と考えられている。高齢者においても同様に立ちくらみ症状をしばしば訴える。これは筋力低下、血管コンプライアンスの低下、圧受容器反射の低下などで説明されていることが多い²²⁾。一方、耳石器機能は加齢とともに低下することが知られている²³⁾。今回の結果を踏まえると、前庭障害症例や高齢者でみられるたちくらみ様症状は前庭血管系反射の低下による可能性も考えられる。しかし、不明な点もあり、今後の詳細な研究により、これらの仮説が証明されてくるものと思われる。

前庭電気刺激を用いた起立性低血圧に対する治療法の試み

潜在的に弱いリズムをもつ非線形系に、ある適度なノイズが加わると、それまで潜在的隠れていたリズムがいままで以上に顕在化して感度がよく検知される現象は確率共鳴現象として知られている。こうした確率共鳴現象を利用して、域値以下の弱い刺激を反復してあたえ続けることで、シナプス伝達効率を向上させ、悪くなった、あるいは潜在的に作用していなかった機能を改善させる試みが、神経内科、スポーツ医学など様々な分野で行われてきている^{24)~26)}。立ち眩みや体動時のふらつきは一過性の血圧低下が関与していることが多く、域値以下の弱いGVSをノイズとして、持続的に与えることで起立性低血圧を改善させることが可能かどうか検討した。痛みを感じる最小電流よりもさらに少ない域値以下の微小電気刺激を与えながら、受動的起立試験を行った。健常成人に対して行った先行実験により、域値より0.1 mA少ない電流量の刺激を与え続けたときに、ヘッドアップティルト試験時にみられた起立直後の一過性の血圧低下を抑制することができることを確認した²⁷⁾。ヘッドアップティルト試験で著しい血圧低下がみられためまい症例（VEMP：両側反応不良，CP：70%，SVV：2.76度）を対象に、先行研究で得た疼痛感覚域値より0.1 mA少ない電流量である0.4 mAのGVSを持続的に与えながら、ヘッドアップティルト試験を行った。GVSなしの状態で見られた著しい血圧低下が域値以下のGVSにより抑制された（図8）。症例数を重ねて現在も検討中であるが、域値以下のGVSを与え

続けることで、弱くなった前庭血管系反射機能に作用したものと考えられた。これは前庭血管系反射のみならず、前庭眼反射、前庭脊髄反射などにも応用可能な治療法ではないかと推測される。

謝 辞

本研究は、岐阜大学医学部研究助成、厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業前庭機能異常に関する調査研究助成により行われた。

文 献

- 1) Wieling W, Lieshout JJ: Maintenance of postural normotension in humans. In: Low. P (ed) Clinical Autonomic Disorders, vol 2 nd edition. pp 73-82, Lippincott-Raven, Philadelphia, 1997
- 2) Benarroch EE: The central autonomic network. In: Low. P (ed) Clinical Autonomic Disorders, vol 2 nd edition. pp 17-23, Lippincott-Raven, Philadelphia, 1997
- 3) Yates BJ, Miller AD: Properties of sympathetic reflexes elicited by natural vestibular stimulation: implications for cardiovascular control. J Neurophysiol 71: 2087-2092, 1994
- 4) Doba N, Reis DJ: Role of the cerebellum and the vestibular apparatus in regulation of orthostatic reflexes in the cat. Circ Res 40: 9-18, 1974
- 5) Jian BJ, Cotter LA, Emanuel BA, et al.: Effects of bilateral vestibular lesions on orthostatic tolerance in awake cats. J Appl Physiol 86: 1552-1560, 1999
- 6) Yates BJ, Aoki M, Burchill P, et al.: Cardiovascular responses elicited by linear acceleration in humans. Exp Brain Res 125: 476-484, 1999
- 7) Ray CA, Carter JR: Vestibular activation of sympathetic nerve activity. Acta Physiol Scand 177: 313-319, 2003
- 8) Freeman R, Wieling W, Axelrod FB, et al.: Consensus statement on the definition of orthostatic hypotension, neurally mediated syncope and the postural tachycardia syndrome. Auton Neurosci 161: 46-48, 2011
- 9) Asai M, Aoki M, Hayashi H, et al.: The sub-

- clinical deviation of the subjective visual vertical in patients affected by a primary headache. *Acta Otolaryngol* 129: 30–35, 2009
- 10) Lee IS, Park HJ, Shin JE, et al.: Results of air caloric and other vestibular tests in patients with chronic otitis media. *Clin Exp Otorhinolaryngol* 2: 145–150, 2009
 - 11) Colebatch JG, Halmagyi GM, Skuse NF: Myogenic potentials generated by a click-evoked vestibulocollic reflex. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 57: 190–197, 1994
 - 12) Aoki M, Sakaida Y, Tanaka K, et al.: Evidence for vestibular dysfunction in orthostatic hypotension. *Exp Brain Res* 217: 251–259, 2012
 - 13) Su HC, Huang TW, Young YH, et al.: Aging effect on vestibular evoked myogenic potential. *Otol Neurotol* 25: 977–980, 2004
 - 14) Welgampola MS, Colebatch JG: Characteristics and clinical applications of vestibular-evoked myogenic potentials. *Neurology* 64: 1682–1688, 2005
 - 15) Ray CA: Effect of gender on vestibular sympathoexcitation. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 279: R 1330–1333, 2000
 - 16) Convertino VA: Gender differences in autonomic functions associated with blood pressure regulation. *Am J Physiol* 275: R 1909–1920, 1998
 - 17) Dunne FP, Barry DG, Ferriss JB, et al.: Changes in blood pressure during the normal menstrual cycle. *Clin Sci (Lond)* 81: 515–518, 1991
 - 18) Yates BJ, Holmes MJ, Jian BJ: Adaptive plasticity in vestibular influences on cardiovascular control. *Brain Res Bull* 53: 3–9, 2000
 - 19) Tanaka K, Abe C, Awazu C, et al.: Vestibular system plays a significant role in arterial pressure control during head-up tilt in young subjects. *Auton Neurosci* 148: 90–96, 2009
 - 20) Essandoh LK, Duprez DA, Shepherd JT: Reflex constriction of human limb resistance vessels to head-down neck flexion. *J Appl Physiol* 64: 767–770, 1988
 - 21) Ray CA, Hume KM: Neck afferents and muscle sympathetic activity in humans: implications for the vestibulosympathetic reflex. *J Appl Physiol* 84: 450–453, 1998
 - 22) Rutan GH, Hermanson B, Bild DE, et al.: Orthostatic hypotension in older adults. The Cardiovascular Health Study. CHS Collaborative Research Group. *Hypertension* 19: 508–519, 1992
 - 23) Ray CA, Monahan KD: Aging attenuates the vestibulosympathetic reflex in humans. *Circulation* 105: 956–961, 2002
 - 24) Collins JJ, Chow CC, Imhoff TT: Stochastic resonance without tuning. *Nature* 376: 236–238, 1995
 - 25) Collins AT, Blackburn JT, Oicott CW, et al.: Stochastic resonance electrical stimulation to improve proprioception in knee osteoarthritis. *Knee* 18: 317–322, 2010
 - 26) Yamamoto Y, Struzik ZR, Soma R: Noise vestibular stimulation improves autonomic and motor responsiveness in central neurodegenerative disorders. *Ann Neurol* 58: 175–181, 2005
 - 27) Tanaka K, Abe C, Sakaida Y, et al.: Subsensory galvanic vestibular stimulation augments arterial pressure control upon head-up tilt in human subjects. *Auton Neurosci* 166: 66–71, 2012
- 利益相反に該当する事項はない