中枢前庭代償への内在性グルコルチコイドの関与 —前庭代償とグルコルチコイド—

山中 敏彰・松永 喬

Effects of Endogenous Glucocorticoid on Vestibular Compensation

Toshiaki Yamanaka, Takashi Matsunaga

Department of Otolaryngology Nara Medical University

A behavioral study was performed to examine the effect of glucocorticoid agonist (dexamethasone) and glucocorticoid receptor antagonist (RU38486) on the vestibular compensation following unilateral labyrinthectomy in pigmented young rabbits. The frequency of spontaneous nystagmus and the angle of head deviation were both reduced markedly in the rabbits treated with 1 or 5 mg/kg intravenous dexamethasone compared with the controls treated with saline. In contrast, intramuscular RU38486 retarded improvement of the vestibular symptoms. These results suggest that endogenous glucocorticoids contribute to the achievement of the vestibular compensation.

Key words: steroids, endogenous glucocorticoid, vestibular compensation, behavioral study

緒 言

ステロイド剤は急性の難聴疾患によく用いられしばしば効果的である。一方、めまい疾患に対しても近年比較的良好に用いられるようになったが、免疫疾患に関連するめまい疾患に対する使用が多く、めまい疾患のめまい・平衡障害に対する直接の効果については明らかにされていない。我々はステロイド剤の単独大量投与でメニエール病のめまい発作に効果があったことを報告し¹⁾、動物実験においてステロイド剤が一側迷路破壊後の平衡失調症状の回復を早め、前庭代償を一時的に促進させる可能性があることを報告した²⁾。しかし、ステロイドが前庭代償過程のいずれの時期に働いて効果があるのか、また、生体内に存在する内因性のステロイドホルモンは前庭代償に影響するの否かについては不明である。そこで今回は一側

迷路破壊家兔の前庭代償に対するグルコルチコイドおよびグルコルチコイドレセプター拮抗薬の作用について行動薬理学的に検討したので報告する。

方 法

実験には、健康な成熟した15-20週齢の着色家兎32羽 (2.0-3.0 kg) を用いた。動物をステンレス製円筒型固定管に固定後、キシロカイン局所麻酔下に左外耳道骨軟骨移行部より切開を加えた。その後、微小顕微鏡下に鼓膜および耳小骨を除去し、卵円窓より100%エタノールを注入して左側迷路破壊を行った。薬物にはグルコルチコイドの合成化合物である dexamethasone (1 および 5 mg/kg) およびグルコルチコイドレセプターの特異的拮抗薬である RU38486 (5 mg/kg) を用い、それぞれ静脈内および筋肉内投与を12時間毎に2日間計5回行った。また、コントロールとして、生理的食塩水の静脈内および筋肉内注射を行っ

た。一側迷路破壊を行うと健側向きの自発眼振、患側向きの頭部偏位および頸部捻転、体の長軸に対して患側方向への回転運動、患側上下肢の屈曲、健側上下肢の伸展、頭振などが観察された。今回の検討項目には、これらのうちの自発眼振および頭部偏位を用いた。前者に関しては10秒あたりに出現する右向きの眼振急速相の頻度を右眼において計測し、後者に関しては体の長軸と、両耳を結ぶ線と垂直に交わり鼻先端部を通る線とのなす角を lateral head deviation (図3, 4), 前額面において垂線と頭頂部中央と鼻先端部を結ぶ線とのなす角を longitudinal twist (図3, 4) として、これら2つの偏位角を角度計測器を用いて計測した。今回、前庭代償の経時的変化について検討するために自発眼振頻度および頭部偏位角度を6時間毎に手術5日後まで観察した。なお有意差検定には Student の t 検定を用いた。

結 果

1. 自発眼振に対する作用

迷路破壊直後の自発眼振の頻度は33-38回/10秒であった。その後は減少傾向を示し、手術5日後にはほぼ消失した。Dexamethasone を投与す

ると、手術6時間後より薬物の用量に依存して急速に有意に減少した。Dexamethasone 5 mg/kg 投与群ではより著明に減少し2日後にはほとんど消失した。また手術2日後に薬物投与を中止した場合、反跳現象は認められず、中止後も眼振頻度は増加せず、徐々に減少する経過が認められた(図1)。一方、RU38486 を投与すると眼振頻度はコントロールに比べて遅れて減少し、代償は遅延した(図2)。

2. 頭部偏位に対する作用

迷路破壊直後の lateral head deviation および longitudinal twist はそれぞれ 45° - 55° および 80° - 90° であり、それ以降は徐々に減少する傾向を示したが、完全には偏位は消失しなかった。Dexamethasone を投与した場合、lateral head deviation はコントロールに比べて著明に減少する経過を示したが、dexamethasone の1および5 mg/kg 投与群間の薬物の効果に有意な差は認められなかった。一方、longitudinal twist は dexamethasone を投与するとコントロールと有意な差をもって用量依存性に速く減少する経過が認められた。また、薬物投与中止後もこれらの頭部偏位の

図1 一側迷路破壊後の自発眼振に対する dexamethasone の作用 ▲: 薬物投与

図2 一側迷路破壊後の自発眼振に対する RU38486 の作用 ▲：薬物投与

増加すなわち代償不全を示す傾向は認められず、代償の現象はそのまま維持された（図3）。RU38486を投与した場合、頭部偏位の減少はコントロールと比較すると自発眼振の経過と同様に遅延する傾向が認められた（図4）。

考 察

前庭代償は中枢神経系のシナプスの可塑性により、迷路破壊側の前庭神経核における低下したニューロン活動が亢進し、両側前庭神経核のニューロン活動の左右差が消失してバランスが調和されることにより達成されると電気生理学的に考えられており、前庭神経核がその主要な働きをなしていると考えられている³⁾⁴⁾。

最近我々は dexamethasone の静脈注射による全身投与および電気泳動法による前庭神経核への直接投与によりグルコルチコイドが前庭神経核ニューロン活動を亢進させることを報告し²⁾⁵⁾⁶⁾、この作用が前庭代償の一時的な促進を引き起こす可能性があることを報告した⁷⁾⁸⁾。今回の実験で迷路破壊直後より眼振および頭部偏位の改善が著明に促進されたことから、グルコルチコイドに

よる前庭神経核ニューロン活動への直接の興奮作用が、今回の急速な前庭代償の発現に影響していると考えられる。自発眼振と頭部偏位の迷路破壊後の回復を比較すると眼振は頭部偏位に比べて速く改善する傾向が認められた。MVN は末梢前庭から眼運動核に投射するニューロンの主要な中継核であり、LVN は前庭脊髄系すなわち姿勢を制御する重要な核であるとされているが⁹⁾、dexamethasone が LVN より MVN ニューロンに優位に興奮作用を示した我々の実験成績（unpublished）から眼振の改善により効果があったと思われる。いずれにしろ、グルコルチコイドは前庭代償を早めてそれを短期間に達成させると考えられ、代償過程の初期においては、神経伝達物質も含め、ニューロン活動に直接影響するグルコルチコイドなどの薬物の急速な薬理効果によって生じる前庭神経核の神経活性および機能変化が前庭代償の発現のはずみあるいは促進に重要な役割を演じていると推察される。さらに、薬物投与を中止した場合に眼振および頭部偏位の改善の反跳現象も認められず、前庭代償が維持されたこ

図3 一側迷路破壊後の頭部偏位に対する dexamethasone の作用 ▲: 薬物投与

図4 一側迷路破壊後の頭部偏位に対する RU38486 の作用 ▲: 薬物投与

とから、少なくとも今回行われた薬物投与中止時期においては、迷路破壊症状が一時的に見かけ上回復したのではなく、前庭神経系の神経機能の再構築、再編成が、根本的にほぼ達成されていると想定される。この代償完成はグルココルチコイドの前庭神経核神経機能バランスの回復を急速に改善させる作用が代償機転を助長したことによりもたらされたと考えられる。

RU38486 はグルココルチコイドレセプターに高親和性を示す特異的拮抗薬である¹⁰⁾¹¹⁾。最近、RU38486 がグルココルチコイドによる前庭神経核ニューロン活動を阻害すると報告されているが⁵⁾、今回 RU38486 が前庭代償過程を遅延させたことから、生体内のグルココルチコイドが前庭神経核の神経活動に何らかの影響を及ぼしていると考えられ、内在性グルココルチコイドが前庭代償の発現や成立に深く関与していると考えられる。グルココルチコイドは生体のほとんどの細胞に作用し、多彩な効果を示す生体にとって不可欠な必須のホルモンである。グルココルチコイドの生体内における代謝、免疫、循環機能などに及ぼす総合的作用による薬理効果を考慮する必要もあるが、今回の結果より、グルココルチコイドは中枢神経系の可塑性によってなされる中枢前庭代償に対して根本的に必要な物質であると示唆される。

結 語

1. 着色家兎の一側迷路破壊後に生じる自発眼振および頭部偏位に対するグルココルチコイドおよびグルココルチコイドレセプター拮抗薬の作用について行動薬理学的に検討した。

2. 自発眼振および頭部偏位の回復はグルココルチコイドの合成化合物である dexamethasone の静脈内投与により促進されたがグルココルチコイドレセプター拮抗薬である RU38486 によりこれらの回復は抑制され前庭代償は遅延した。

3. 以上より前庭代償の発現および成立に生体内に存在する内因性のグルココルチコイドが影響を及ぼしていると考えられる。

文 献

- 1) 山中敏彰, 藤田信哉, 松永 喬: メニエール病めまい発作の自然経過と治療効果判定. 治療施行例を対照に. *Equilibrium Res Suppl* 9: 108-115, 1993
- 2) 山中敏彰, 笹 征史, 松永 喬, 他: 前庭神

経内側核ニューロン活動に対する prednisolone の作用. *Equilibrium Res Suppl* 7: 122-126, 1991

- 3) Precht W, Shimazu H, Markham CH: A mechanism of central compensation of vestibular function following hemilabyrinthectomy. *J Neurophysiol* 29: 996-1010, 1966
- 4) McCabe BE, Ryu JH: Experiments on vestibular compensation. *Laryngoscope* 79: 1728-1736, 1969
- 5) 山中敏彰: 前庭神経内側核ニューロン活動に対するグルココルチコイドの興奮作用の検討. グルココルチコイド膜レセプターを介する作用を中心に. *日耳鼻* 97: 855-867, 1994
- 6) Yamanaka T, Sasa M, Matsunaga T, et al: Prednisolone excitation of medial vestibular nucleus neurons in cats. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 252: 112-118, 1995
- 7) 山中敏彰, 松永 喬: 一側迷路破壊家兎の前庭代償に対するステロイド剤の作用. *Equilibrium Res Suppl* 8: 90-94, 1994
- 8) Yamanaka T, Sasa M, Matsunaga T, et al: Role of glucocorticoid in vestibular compensation in relation to activation of vestibular nucleus neurons. *Acta Otolaryngol* (in press)
- 9) Smith PF, Curthoys IS: Mechanisms of recovery following unilateral labyrinthectomy: a review. *Brain Res Rev* 14: 155-180, 1989
- 10) Laue L, Kawai S, Brandon DD, et al: Receptor-mediated effects of glucocorticoids on inflammation: Enhancement of the inflammatory response with a glucocorticoid antagonist. *J steroid Biochem* 29: 591-598, 1988
- 11) Laue L, Gallucci W, Loriaux DL, et al: The antiglucocorticoid and antiprogesterone steroid RU486: Its glucocorticoid agonist effect is inadequate to prevent adrenal insufficiency in primates. *J Clin Endocrinol Metab* 67: 602-606, 1988

原稿到着: 平成 7 年 3 月 7 日
別刷請求先: 山中敏彰
〒634 奈良県橿原市四条町840
奈良県立医科大学耳鼻咽喉科学教室