 原 著

順天堂医学 49 (2)
p. 185~193 (2003)

急性音響外傷モデルにおける デキサメタゾン鼓室内投与による聴性誘発反応の変化

横 井 尚 子*
NAOKO YOKOI

石 川 正 治*
MASAHARU ISHIKAWA

加 納 章 子*
AKIKO KANO

芳 川 洋*
HIROSHI YOSHIKAWA

市 川 銀一郎*
GINICHIRO ICHIKAWA

目的：音響外傷による急性感音難聴の薬物治療には、ビタミン剤・循環改善剤等とともに、ステロイドホルモンの投与が多く行われており、特にステロイドホルモンで高い臨床効果が得られている。ステロイドホルモンは鼓室内投与によって内耳障害に治療効果を示すと報告されている。そこでわれわれは急性音響外傷モデルを作成し、デキサメタゾンの鼓室内投与の効果を聴性脳幹反応（以下ABR）および蝸牛神経複合電位（以下CAP）を指標に検討した。

対象：鼓膜正常、プライエル反射正常のハートレー系モルモット（体重約400g）

方法：全身麻酔の後、局所麻酔下に気管切開し、筋弛緩剤を投与し人工呼吸管理下においた。両側の中耳骨胞を開放し、鼓室内に銀ボール電極を設置した。音響負荷としては、耳介側方3cmの位置より105dBSPL、4kHz純音を30分間与えた。音響負荷後同一個体の一侧の鼓室内にデキサメタゾンを、対照として反対側の鼓室内に生理食塩水を鼓室内に充滿するよう投与した。10分後薬液を除去した。音響負荷前、負荷直後、薬剤投与直後、音響負荷1時間後・2時間後のABRのI波潜時、蝸牛神経複合電位（CAP）のN1の潜時・振幅・閾値について検討した。

結果：潜時・振幅ともデキサメタゾン投与側と対照側との間には統計的には有意な差は認められなかった。しかし各個体毎に検討するとABRのI波・CAP潜時の改善がより多く認められ、ステロイドの効果が示唆された。

結論：潜時・振幅ともデキサメタゾン投与側と対照側との間には統計的には有意な差は認められなかった。

キーワード：音響負荷、デキサメタゾン、鼓室内投与、聴性誘発反応

はじめに

強大音響曝露による急性感音難聴（急性音響外傷）の治療には、ビタミン剤・循環改善剤などとともに、ステロイドホルモンの全身投与が一般的

であり、特にステロイドホルモンの臨床効果が認容されている。しかし、ステロイドホルモンの全身投与には糖尿病などの基礎疾患の有無や、副作用の出現などにより治療に制約を受ける場合がある。一方、近年ステロイドホルモンの局所投与法、すなわち鼓室内投与法が突発性難聴や耳鳴に対し有効であるとの報告¹⁾²⁾がある。しかしながら、ステロイドホルモンの鼓室内投与に関する電気生理学的な基礎的データは未だ報告をみない。

* 順天堂大学医学部耳鼻咽喉科学講座

* Department of Oto-rhino-laryngology, Juntendo University School of Medicine, Tokyo, Japan
〔Dec. 18, 2002 原稿受領〕 (Jan. 30, 2003 掲載決定)

そこでわれわれは急性音響外傷モデルを作成し、デキサメタゾンの鼓室内投与の効果を聴性脳幹反応（以下ABR）および蝸牛神経複合電位（以下CAP）を指標に検討した。

対象と方法

鼓膜所見正常・プライエル反射正常のハートレー系白色モルモット（体重約400g）を対象とした。ペントバルビタールの腹腔内投与による全身麻酔の後、リドカインによる局所麻酔下に気管切開し、筋弛緩剤を投与し人工呼吸管理下において、局所麻酔剤を追加し、両側の中耳骨胞を開放し、鼓室内正円窓窩に銀ボール電極を設置した。

一連の実験操作に先立ち、鼓室内電極を設置後ABRおよびCAPを記録した。ついで急性音響外傷モデル作成のため、Dana JAPAN AUDIBLE CONTROLLER DA-505を用い両側耳介側方3cmの位置に設置したスピーカ（DYNAMIC RECEIVER “ELEGA” TYPE DR-531）より音圧105dB SPLの4kHz純音を30分間与えた。モデル作成直後に再びABRとCAPを記録した。その後、一侧の鼓室内にはデキサメタゾン注射液を、対照として反対側の鼓室内に生理食塩水を充滿するように投与した。デキサメタゾン（注）のTmaxが10分であることを考慮し、各薬液を10分間留置した後伝音障害を残さぬよう完全に除去した。薬液除去後ABRおよびCAPを記録、さらに薬液投与後1時間および2時間後に同様の記録を行った。ABR記録には針電極を用い、誘導モンタージュは頭頂一耳下部とし、CAP記録には中耳腔正円窓窩に設置した銀ボール電極を用い、誘導モンタージュは鼓室内一耳下部とした。クリックを刺激音とし、耳介側方3cmの位置に設置した受話器TDH-49Pより与えた。ステロイド投与側および生理食塩水投与側を別々に刺激し反応を記録した。解析時間を10msecとし、刺激頻度を9.5Hz、加算回数を60回とした。記録には1-3000Hzの帯域通過フィルタを用いた。ABR・CAPの記録にはNEC製SYNTAX1100を用いた。刺激音の音圧

を10dB SPLより10dBステップで変化させ、ABRのI波潜時およびCAPのN1の潜時・振幅・閾値を検討した。

結 果

モルモット18匹を用い実験を行ったが、両耳で反応が記録できたものは14匹、そのうちCAPは13匹で、ABRは10匹で計測可能な反応が得られた。

音響曝露によりCAPのN1潜時・ABR I波潜時の延長およびCAPのN1振幅の縮小を認め、急性音響外傷モデルが作成された（図-1）。CAP振幅は音響曝露前の値を100%として示した。音響負荷前後においてCAPのN1潜時は 11.296 ± 1.199 から 11.854 ± 1.1461 、ABR I波潜時は 13.719 ± 0.687 から 14.375 ± 1.360 、CAPのN1振幅 100.00 ± 0 から 53.889 ± 27.648 といずれも音響曝露後には有意に延長および減少を示し、内耳機能障害が確認できた。（対応のあるt検定、 $p < 0.05$ ）。

ステロイド投与側、生食投与側におけるCAP N1潜時、ABR I波潜時およびCAP N1振幅の2時間後までの経時的変化について検討した。

CAPの潜時は音響曝露後延長を示しその後各薬剤投与後わずかに短縮し、さらに時間経過に伴い短縮の傾向を示したが、各々の時点での潜時および投与薬剤の種類間に有意差は認められなかった。（図-2）同様にABRのI波潜時も音響曝露後延長を示し、時間経過に伴い短縮傾向を示したが、各々の時点での潜時および投与薬剤間に有意差はみられなかった。（図-3）また、CAP振幅は音響曝露後には平均50%の減少を示したが、薬剤投与後さらにわずかに減少し、その後の時間経過においては明らかな変化を呈さなかった。投与薬剤間に有意差を認めなかった。（図-4）いずれにおいても個体間に大きなばらつきがあった。

そこで次に各個体における刺激音圧毎のCAPのN1潜時の経時的変化を検討した。検討はステロイド投与側あるいは生食投与側のいずれが潜時

図-1 音響負荷前後の比較

音響負荷前後のCAPのN1潜時・振幅, ABR I波潜時の平均および標準偏差を示す。CAPに関しては $n=26$, ABRに関しては $n=20$ 。CAPの振幅は音響負荷前のものを100%とした。

図-2 CAP潜時の変化

音響負荷前, 負荷後, 薬剤投与後, 音響負荷1時間後, 2時間後のCAPのN1潜時の平均および標準偏差の変化を示す。いずれも $n=13$ 。

図-3 ABR潜時の変化

音響負荷前、負荷後、薬剤投与後、音響負荷1時間後、2時間後のABR I波潜時の平均および標準偏差の変化を示す。いずれもn=10。

図-4 CAP振幅の変化

音響負荷前、負荷後、薬剤投与後、音響負荷1時間後、2時間後のCAPのN1振幅の平均および標準偏差の変化を示す。音響負荷前の振幅を100%とした。いずれもn=13。

が短いかを指標とした。(図-5)時間経過を通じてステロイド投与側でより潜時が短いものは閾値付近の低音圧刺激(60dB SPL)で多く、80dB以上の高音圧刺激でその数が低下するものが多かったが、それは薬剤投与直後に最も強い傾向を示した。

一方ABR I波の潜時について上記と同様に検討(図-6)したところ、CAPのN1潜時に比べ波形が不明瞭で判定不能症例が多く認められた。音響曝露後2時間ではステロイド投与側に潜時の短いものが多く認められた。

CAPのN1閾値について2時間後までの経時変化を検討した。(図-7)音響曝露前後では生食側 36.923 ± 9.473 から 51.538 ± 6.887 、ステロイド投与側 36.154 ± 9.608 から 49.231 ± 7.596 と反応閾値の有意な上昇を認めた。(対応のあるt検定, $p < 0.05$)音響負荷前から音響負荷2時間後のいずれにおいてもステロイド投与側に閾値が低く、また、時間経過とともにいずれの薬剤投

与側においてもわずかながら閾値が低下する傾向を示した。各薬剤毎の時間経過には有意差はなかった。各測定時点でステロイド投与側と生食投与側との間に有意差は認められなかったが、薬剤投与直後の記録において生食投与側ではわずかに閾値が上昇傾向にあるのに対し、ステロイド投与側ではこの時点で既に閾値の低下傾向を認めた。

考 察

現在、急性音響外傷の治療はビタミン剤・循環改善剤などとともに、ステロイドホルモンの全身投与が一般的である。立木は音響による急性感音難聴の治療としてステロイドが特に経験上効果があるとしている³⁾。また高橋らは、ステロイドホルモンの効果について、内耳障害の程度が大きい場合には効果が認められないが、比較的軽度の障害に対しては有効であることを報告している⁴⁾。

図-5 CAP潜時差の変化

各個体における刺激音圧毎のCAPのN1潜時の経時変化を示した。同一の個体で各音圧ごとにステロイド投与側の方が潜時が短かったものを黒、生食投与側の方が潜時が短かったものを白、両側とも潜時が同じだったものをグレー、波形が不明瞭で判定不可能だったものを点で示している。n=13。

図-6 ABR潜時差の変化

各個体における刺激音圧毎のABR I 波潜時の経時変化を示した。同一の個体で各音圧ごとにステロイド投与側の方が潜時が短かったものを黒、生食投与側の方が潜時が短かったものを白、両側とも潜時が同じだったものをグレー、波形が不明瞭で判定不可能だったものを点で示している。n = 10。

図-7 CAP閾値の変化

ステロイド投与側および生食投与側における経時的なCAPの閾値の平均および標準偏差の変化を示す。いずれもn = 13。

ステロイドホルモンの内耳における作用機序は未だ不明のところが多いが、細胞膜とライソゾーム膜の安定化・血管拡張・組織灌流の増加・酸素運搬と利用の促進・ミトコンドリア機能の保持・活性酸素産生抑制などが考えられている⁵⁾。グルココルチコイド受容体はほとんどすべての組織に見出されているが、ラットの内耳に関しては、ラセン靱帯細胞・ラセン神経節細胞・血管条に認められることが報告されている⁶⁾⁷⁾。

強大声曝露に起因する内耳障害では、曝露音圧と曝露時間に応じて様々な程度の変化が生じる。過度の振動による機械的障害 (mechanical injury) と音響処理過程で多量のエネルギーを急激に消費したことによる代謝障害 (energy overuse) とがあるとされている⁸⁾。モルモットにおいて、曝露音圧が115dB SPLを超える条件では、機械的障害によるものが多く、そのため代謝を介して作用すると考えられるステロイドホルモンによる改善が困難であり、一方、曝露音圧が110dB SPL程度では代謝障害による要素が機械的障害より多いと考えられ、ステロイドホルモンの効果が得られるとの報告もある⁴⁾。

鼓室内へのステロイドホルモン投与については、耳鳴患者において耳鳴の軽減と治療前に認められたリクルートメント現象が消退する例が少なからずあり、鼓室神経叢や内耳の異常興奮の除去や悪循環の改善による可能性が示唆されている¹⁾。また、突発性難聴に対しては、静脈内投与より鼓室内投与の方が改善率が有意に高く、動物実験において外リンパ中のステロイドホルモン濃度は静脈内投与に比し有意に高かったが、その濃度には投与後の時間経過 (15分・30分・60分後) において有意差を認めなかったとの報告がある²⁾。さらに、アミノグリコシドによる内耳障害動物に対して、微小浸透圧ポンプを用いて蝸牛内に直接グルココルチコイドを投与する方法により予防・回復効果を認めたという報告もある⁹⁾。

デキサメタゾンは薬理作用上、ミネラルコルチコイド活性を有さず、内耳電解質組成に影響が少くないと考えられている⁹⁾。われわれは急性音響外

傷モデルに対するデキサメタゾンの効果を電気生理学的手法を用いて検討した。今回、作成されたモデルはモルモットを用いたものであり、実験には筋弛緩剤投与、気管切開による人工呼吸管理、CAP誘導のための中耳骨法開放などの負荷により長時間の記録が困難である条件が科せられた。また、パラメータである潜時および振幅はCAPにおいてすらばらつきの大きい結果であった。ABRのI波の起源はCAPと同一との見解が一般的である。ABRが頭頂部よりの記録であるのに対して、CAPは鼓室内からの記録であり、潜時および振幅に関する変化はABRより鋭敏でかつ均質なものであることが期待された。しかしながら、CAPにおいてすらその潜時および振幅に関してはばらつきが大きく、その結果ステロイドホルモン投与側と生食投与側との間にはいずれの条件においても有意な差は検出できなかった。しかし、各個体内でステロイドホルモン投与側が各時点で潜時が短いものを調べてみると、閾値近傍の音圧 (60 dB SPL) においてステロイドホルモン投与直後に最も増加する傾向があり、高音圧ほど少なくなる傾向であった。検討数が少ないため音響曝露後と比較してそれぞれ2匹ずつの相違であるが、全体に占める割合をみると60~80dB SPLの刺激音圧では増加の傾向があると思われた。一方、CAPの閾値の検討では明かな有意差は得られなかったものの、薬液投与後のデータはステロイドホルモン投与側と生食投与側との間に異なる傾向があるものと推測された。すなわち、生食投与側では音響曝露直後と比較してわずかに閾値の上昇傾向が認められるのに対して、ステロイドホルモン投与側ではこの時点で既に閾値の低下傾向を示している点に注目した。先に述べたようにデキサメタゾン注射液のTmaxは10分とされており、中耳腔における薬液滞留時間と一致する。この数値が中耳腔内から蝸牛への浸透にも適応できるか否かは今回の検討では言及できないが、先に示したChandrasekharのデータと比較しても大きな矛盾は生じないものと思われる。このことからステロイドホルモンの中耳腔滞留により内耳に

移行した結果、先行して加えた音響曝露の影響が抑制されたとも考えられる。この点を考慮すると、先に述べたCAPの潜時が短いものが薬液投与直後においてステロイドホルモン投与側のしかも低音圧刺激に多い傾向があることは次のように説明できるかもしれない。すなわち、音響曝露による障害は外有毛細胞の能動的運動能を障害しており、このため各誘発反応の閾値、潜時および振幅に変化を与え、しかもこの変化がある程度可逆的であった。そこに、ステロイドホルモンが中耳腔に10分間滞留したことで、傷害された外有毛細胞の運動能に変化が生じた。外有毛細胞は閾値近傍の低音圧刺激に対して能動的に伸縮運動を行い基板振動を周波数特異的に増幅するとされており、一方、高音圧刺激においてはその活動性に抑制が生じるとされている。このことから、低音圧刺激における潜時の変化が高音圧刺激に比較して多く記録され、同時にCAP反応閾値にも生食投与側と異なった傾向を生じたのではないかと推論に至った。ステロイドホルモンの効果は投与直後に最も大きいのが時間の経過と共に可逆的变化の回復過程により相殺されたのではないかと推測した。

上記のごとき推論は外有毛細胞の伸縮運動を表すとされる蝸牛マイクロフォン電位(CM)、あるいは音響反応としてCMをとらえているとされる誘発耳音響放射や歪成分耳音響放射などの反応を用いて評価する方が、より微細な変化を記録できる可能性がある、この点を今後の課題としたい。

ステロイドホルモンの鼓室内投与に関する生理学的な報告は未だ無く、今後その成果を待たねばならないが、効果が確認されればその臨床的意義は極めて高く、種々の要因によりステロイドホルモンによる全身投与治療に制限を受けていた例に対しての福音となるものと期待される。

ま と め

音響負荷後鼓室内にデキサメタゾンと投与し、

聴性脳幹反応・蝸電図の経時的变化について検討を行い、音響外傷による内耳障害に対する効果について検討した。ステロイド投与と生理食塩水投与間に有意差は認められなかったものの、各個体毎に、ABR I波の潜時・CAPの潜時に関し検討を行うと、ステロイド投与側に潜時の回復がより多くの個体で認められた。

文 献

- 1) 坂田英治, 伊藤彰紀, 大都京子, 他: 内耳障害を主因とする耳鳴の治療。その2; ステロイド剤中耳腔注入の成果. *Audiology Japan*, 1982; **26**: 148 ~ 151.
- 2) S. Chandrasekhar: Intratympanic Dexamethasone for Sudden Sensorineural Hearing Loss; Clinical and Laboratory Evaluation. *Otology & Neurotology*, 2001; **22**: 18 ~ 23.
- 3) 立木 孝: 音響による急性感音難聴の治療。音響性聴器障害。東京; 金原出版, 1993: 153 ~ 154.
- 4) 高橋和彦, 木村伸一, 和田哲郎, 他: 音響外傷におけるメチルプレドニゾロンの治療効果について. *Audiology Japan*, 1995; **38**: 291 ~ 297.
- 5) 清水直容: 治療薬としてのステロイド。ステロイドホルモン。東京; 中外医学社, 1988: 228 ~ 322.
- 6) Rarey KE, Curtis LM, ten Cate WJF: Tissue specific levels of glucocorticoid receptor within the rat inner ear. *Hearing Research*, 1993; **64**: 205 ~ 210.
- 7) ten Cate WJF, L. M. Curtis, G. M. Small, et al: Localization of Glucocorticoid Receptors and Glucocorticoid Receptor mRNAs in the Rat Cochlea. *Laryngoscope*, 1993; **103**: 865 ~ 871.
- 8) Lim DJ: Effects of noise and ototoxic drugs at the cellular level in the cochlea: A review. *Am J Otolaryngol*, 1986; **7**: 73 ~ 99.
- 9) 山下敏夫: ステロイドによる障害の予防と回復。蝸牛の音受容とその障害——光学的解析による研究。大阪; メディカ出版, 2001: 153 ~ 158.

Summary

The modulation of auditory evoked responses by intratympanic dexamethasone in an acoustic exposure model

Objective : To study changes with time in auditory evoked responses with intratympanic dexamethasone administration after an acoustic exposure.

Materials : Guinea pigs with normal Preyer's reflex.

Methods : Tracheostomy was performed under general anesthesia, a muscle relaxant was administered and experiments were conducted under artificial ventilation. For acoustic exposure, 105dB SPL, 4kHz pure tone was given for 30 minutes. After exposure, dexamethasone was administered intratympanically and withdrawn 10 minutes later. As the control, a saline solution was administered on the opposite side. Wave I of ABR and CAP were evaluated before exposure, immediately after exposure, immediately after drug administration, and 1 hour and 2 hours after the exposure.

Results : In the present experiment, no significant differences in latency or amplitude were found between the dexamethasone administration side and the control side. However, when latency of ABR I wave and that of CAP were studied in each individual, the recovery of latency was seen more frequently on the dexamethasone administration side in many animals.

Key words : acoustic exposure, dexamethasone, intratympanic dexamethasone, auditory evoked responses