

## 宿題報告(2) 前庭代償と平衡訓練—基礎から臨床への展開—

武田 憲昭  
徳島大学大学院 医歯薬学研究部 耳鼻咽喉科学分野

### はじめに

これまでに行われてきためまいの研究は、内耳の半規管や耳石器の機能の研究や、前庭動眼反射を中心とする脳幹の反射レベルの研究が中心であり、眼球運動の解析に重点が置かれてきた。私はめまいを中枢神経系における空間識の障害と捉え、まず動揺病の動物モデルを作成して、脳幹や小脳から海馬、扁桃体、視床下部、大脳皮質の高次中枢における前庭情報の処理、特に空間識障害をコードする神経ミスマッチ信号の形成とその伝達を中心に研究を行った。次に、めまいの治療に関する研究を行うためには前庭代償の神経メカニズムの解明が不可欠と考え、動物モデルを用いてヒスタミン H<sub>3</sub> 受容体拮抗薬が前庭代償の後期過程を促進する神経メカニズムを明らかにした。また、ヒスタミン H<sub>1</sub> 受容体拮抗薬がめまいに伴う嘔吐や動揺病を抑制する神経メカニズムも明らかにした。さらに、最先端のバーチャルリアリティ（仮想現実）を使用する機会があり、姿勢制御に変化が生じることを見出したことから、バーチャルリアリティやウェアラブル・デバイスを用いた新しい平衡訓練を開発した。本宿題報告では、私がこれまでにやってきたこれらの研究結果について報告する。

### 空間識障害と急性期のめまい治療

#### 1. 前庭情報の中枢処理と空間識障害

めまいは空間識障害 (spatial disorientation) により発症する。空間識とは、空間の中での自己の位置、姿勢、運動を複数の感覚系を通じて脳が統合的に認知することである。空間識を障害する異常な前庭情報が前庭神経核に入力したり、一側の末梢前庭障害により前庭神経核の活動性に左右差が生じると、その情報が結合腕傍核を経由して上行し、中枢神経内で空間識障害をコードするミスマッチ信号 (mismatch signal) に変換される。ミスマッチ信号は、中隔野を介してアセチルコリン作動性に空間地図のある海馬に入力する。海馬は空間識障害を是正する役割を担っている可能性がある。また、空間識障害をコードするミスマッチ信号は、扁桃体にも入力する。扁桃体で空間識障害が不快と判断されると、その情報が視床下部のヒスタミン神経系に興奮性に入力する。その結果、ヒスタミンニューロンが軸索を投射している脳幹の嘔吐中枢を刺激し、めまいに伴う嘔吐が引き起こされる。一方、扁桃体からの情報が脳皮質前庭領野にも入力し、めまいを自覚する。

われわれは、ヒスタミンの合成酵素であるヒスチジン脱炭酸化酵素 (histidine decarboxylase: HDC) を精製し、その抗体を用いた免疫組織化学法を行い、1982年12月22日に世界で初めてラット脳におけるヒスタミン神経系を同定した。ヒスタミンニューロンは後部視床下部の結節乳頭核に存在し、その軸索を脳内に広く投射していた。脳幹では、前庭神経核や嘔吐中枢と考えられている孤束核とその周囲にもヒスタミン神経線維が分布していた。われわれの研究から、空間識障害をコードするミスマッチ信号が興奮性に視床下部のヒスタミンニューロンに入力すること、嘔吐中枢のヒスタミン神経終末から遊離したヒスタミンがヒスタミン H<sub>1</sub> 受容体を介してめまいに伴う嘔吐や動揺病を引き起こすこと、前庭神経核のヒスタミン神経終末のシナプス前膜に存在するヒスタミン H<sub>3</sub> 受容体が前庭代償に関係していることを明らかにした。

#### 2. 空間識障害とめまい、嘔吐、自律神経症状

われわれは、空間識障害がめまい、嘔吐、自律神経症状を引き起こす神経メカニズムとその治療を明らかにした。in vivo brain microdialysis 法で測定した視床下部のヒスタミン遊離は、温水のカロリック刺激でも冷水のカロリック刺激でも、共に増加した。このことから、前庭情報が高次中枢で処理されて空間識障害をコードするミスマッチ信号に変換され、視床下部のヒスタミンニューロンに興奮性に入力していると考えられる。めまいの急性期には、ミスマッチ信号がヒスタミンニューロンに興奮性に入力し、嘔吐中枢に投射しているヒスタミン神経終末から遊離したヒスタミンによりヒスタミン H<sub>1</sub> 受容体を介してめまいに伴う嘔吐が発症する。

過重力刺激で誘発されるラットの動揺病は、第一世代の抗ヒスタミン薬 (ヒスタミン H<sub>1</sub> 受容体拮抗薬) の mepyramine で抑制されたが、血液脳関門を通過しない第二世代の抗ヒスタミン薬である terfenadine や血液脳関門を通過する H<sub>2</sub> 受容体拮抗薬である zolantidine では抑制されなかった。以上の結果から、急性期のめまいに伴う嘔吐には、血液脳関門を通過する第一世代の抗ヒスタミン薬が有効であるが、血液脳関門を通過しない第二世代の抗ヒスタミン薬は効果がない。

急性期のめまいに伴う嘔吐は、ドーパミン D<sub>2</sub> 受容体を介する神経回路と異なっていることから、臨床でよく用いられる制吐薬である D<sub>2</sub> 受容体拮抗薬 (metoclopramide など) で抑制されない。しかし、metoclopramide はセロトニン 5-HT<sub>4</sub> 受容体作用も合わせ持ち胃や腸管の蠕動を促進するため、嘔吐の閾値を上げることにより間接的に嘔吐を抑制する。Diphenidol は嘔吐中枢へ直接的に作用して嘔吐を抑制すると考えられている。セロトニン 5-HT<sub>3</sub> 受容体拮抗薬 (ondansetron など) や NK<sub>1</sub> 受容体拮抗薬 (aprepitant など) は、めまいに伴う嘔吐を抑制しない。

空間識障害をコードするミスマッチ信号が青斑核のノルアドレナリンニューロンを抑制することにより、脳における感覚情報の処理能力が低下して覚醒度が低下し、急性期のめまいに伴う倦怠感などの sopite syndrome が発症する。

7%炭酸水素ナトリウム注射液（メイロン<sup>®</sup>）は、めまい感を抑制すると考えられてきた。しかし、炭酸水素ナトリウム注射液の静注による血液の一時的なアルカローシスが扁桃体のpHを上昇させ、酸感受性イオンチャンネルの1つであるacid sensing ion channel 1a(ASIC1a)を不活性化することで扁桃体を抑制し、マウスの恐怖行動を抑制するとの報告がある。めまいの急性期に空間識障害をコードする mismatch 信号が扁桃体に入力して患者に恐怖感を引き起こし、7%炭酸水素ナトリウム注射液がめまいに伴う恐怖を抑制して臨床効果を発揮している可能性がある。

### 前庭代償と急性期・亜急性期のめまい治療

#### 1. 前庭代償の神経メカニズムの解明

前庭神経炎、めまいを伴う突発性難聴、内耳炎などにより一側の末梢前庭が障害されると、眼振や平衡障害が引き起こされる。しかし末梢前庭機能が回復しなくても、眼振や平衡障害は次第に軽快する。この中枢前庭神経系による末梢前庭障害の機能的代償を、前庭代償（vestibular compensation）と呼ぶ。

われわれは、一側の内耳を破壊したラットを前庭代償のモデル動物として用いて研究を行った。小脳片葉のプルキンエ細胞はGABA作動性であり、軸索を前庭神経核に投射して抑制性のシナプスを形成している。正常のラットでは、小脳片葉は同側優位に前庭神経核を抑制している。一側の内耳を破壊すると、障害側前庭神経核のニューロンの自発発火が消失して左右の前庭神経核ニューロンの活動性の不均衡が生じ、眼振が出現する。一側内耳破壊後の前庭代償の前期過程では、障害側小脳片葉から前庭神経核への抑制パターンが同側優位から対側優位に変化する。その結果、障害側小脳片葉が健側小脳片葉とともに健側前庭神経核を抑制することにより、前庭神経核の活動性の左右差が是正され、眼振が消失する。

一側内耳破壊後には障害側前庭神経核のほとんどのニューロンの自発発火は消失するが、前庭代償の前期過程により障害側前庭神経核の一部のコリン作動性ニューロンが活性化し、苔状線維を介して小脳片葉の顆粒細胞に入力する。顆粒細胞は平行線維により小脳片葉のプルキンエ細胞にNMDA受容体を介して入力し、プルキンエ細胞はGABA作動性に健側前庭神経核を抑制することにより、障害側小脳片葉の前庭神経核の抑制パターンが同側優位から対側優位に変化し、前庭神経核ニューロンの活動性の左右差が是正される。この前庭小脳—前庭神経核抑制系の可塑的变化が前庭代償の前期過程の神経メカニズムである。一側の内耳を破壊したラットを前庭代償のモデル動物として用いた場合、前庭代償の前期過程は内耳破壊後の眼振の頻度の減少により評価することができる。ラットでは自発眼振が約2日間で消失し、前庭代償の前期過程が完成する。

一側内耳破壊後に眼振が消失したラットにNMDA型グルタミン酸受容体拮抗薬であるMK801を投与すると、消失していた眼振が再び出現する脱代償が生じ、前庭代償の前期過程により小脳片葉により抑制されていた健側前庭神経核のニューロンが、脱抑制によりFosを発現する。前庭代償の後期過程により障害側前庭神経核ニューロンの自発発火が回復するに従い、前庭小脳—前庭神経核抑制系による健側前庭神経核の抑制は減弱し、MK801により出現するFos陽性ニューロン数が減少する。一側内耳破壊後にMK801により健側前庭神経核に出現するFos陽性ニューロン数の減少は、障害側前庭神経核ニューロンの活動性の回復とミラーイメージであると考えられる。このことから、一側の内耳を破壊したラットを前庭代償のモデル動物として用いた場合、障害側前庭神経核ニューロンの活動性の回復をMK801により健側前庭神経核に出現するFos陽性ニューロン数の減少で評価することができる。ラットでは一側内耳破壊後にMK801により健側前庭神経核に出現するFos陽性ニューロンは約14日で認められなくなり、前庭小脳や交通線維による健側前庭神経核の抑制がなくても左右の前庭神経核の活動性が均衡して前庭代償の後期過程が完成する。

#### 2. 前庭代償促進薬の開発

前庭代償を促進する薬物は、めまいの治療薬として用いることができる。Diazepamは一側内耳破壊後の自発眼振を抑制するだけでなく、前庭代償の前期過程の完成も促進した。DiazepamはGABA<sub>A</sub>受容体作動薬であり、前庭代償の前期過程における前庭小脳—前庭神経核抑制系のプルキンエ細胞から健側前庭神経核への抑制効果を増強し、前庭代償の前期過程を促進したと考えられる。Diazepamは、急性期のめまいを抑制できると考えられる。

Betahistineは一側内耳破壊により誘発される自発眼振の頻度を抑制しなかったが、MK801により健側の前庭神経核に出現するFos陽性ニューロン数を有意に減少させ、前庭代償の後期過程の完成を促進した。BetahistineはヒスタミンH<sub>3</sub>受容体拮抗薬であり、前庭神経核に分布するヒスタミン神経終末のシナプス前膜に存在するヒスタミンH<sub>3</sub>受容体をブロックすることにより、ヒスタミン遊離を促進させ、前庭神経核ニューロンの活動性を亢進させる。ヒスタミンH<sub>3</sub>受容体拮抗薬は、左右の前庭神経核の活動性のバランスを再調整することにより、前庭代償の後期過程を促進したと考えられる。

日本医療研究開発機構（AMED）難治性疾患実用化事業の難治性めまい疾患の診療の質を高める研究難治性めまい研究班（武田憲昭班長）により、難治性めまいに対する高用量ヒスタミンH<sub>3</sub>受容体拮抗薬の治療効果に関する多施設共同研究を行った。前庭神経炎などの末梢性めまい疾患により長期に平衡障害が持続して前庭代償が遅延している難治性めまい患者にベタヒスチン（betahistine）メシル酸を高用量（72mg/日、保険適応外）で長期間（4カ月間）投与すると、40%（6/15）の症例においてめまいの自覚症状が1カ月後に有意に改善し、4カ月後にはさらに有意に改善した。この結果から、ベタヒスチンメシル酸が前庭代償を促進したと考えられた。ベタヒスチンメシル酸の高用量の投与は、前庭代償が遅延して長期に平衡障害を訴える難治性一側性末梢前庭障害患者の前庭代償を促進し、めまいを改善できる可能性がある。

## 平衡訓練による慢性期のめまい治療

### 1. 平衡訓練の作用メカニズム

めまいの亜急性期には、静的前庭代償に続いて動的前庭代償が進行する。しかし、動的前庭代償が遅延して頭部や身体の動きによりめまいや平衡障害が誘発される慢性期の一側性末梢前庭障害患者に対して、平衡訓練（前庭リハビリテーション、vestibular rehabilitation）が有効である。平衡訓練が自覚的な平衡障害を改善するとの evidence がある。平衡訓練には、1) 動的前庭代償の促進、2) 前庭動眼反射や前庭脊髄反射の適応（adaptation）の誘導、3) 代行（substitution）を誘導して感覚情報の再重みづけ（sensory reweighting）を引き起こす3つのメカニズムがある。

### 2. 難治性めまい患者に対するデバイスを用いた新しい平衡訓練の開発

慢性期の一側性末梢前庭障害患者に平衡訓練が有効であるが、平衡訓練を行っても平衡障害が改善しない患者も少なくない。われわれはこのような難治性めまい患者に対して、デバイスを用いた新しい平衡訓練を開発した。

一側性末梢前庭障害患者では、前庭情報の低下を補うため姿勢制御が視覚依存性になり、視覚誘発性めまいを訴えることが多い。姿勢制御の視覚依存性とめまいの自覚症状が相関していることが報告されている。姿勢制御の視覚依存性を低下させることができれば、視覚誘発性めまいを改善できると考えられる。

仮想現実（virtual reality）を用いて適応（adaptation）を誘導する新しい平衡訓練を開発した。仮想現実はリアルな空間を作り出すだけでなく、感覚情報を加工・合成することで、新しい環境を作り出すこともできる。われわれは、頭部の動きに対する空間の動きに遅延を生じさせることにより、視覚情報と前庭情報が一致しない視覚・前庭覚混乱（visual vestibular conflict）を与えることのできる仮想空間を作成した。視覚情報、前庭情報、体性感覚情報が中枢神経系で統合され、姿勢が制御される。平衡訓練による視覚・前庭覚混乱への適応により中枢神経系で姿勢制御にかかわる感覚情報の重みづけを変化させることができれば（感覚再重み付け、sensory reweighting）、姿勢制御が変化して姿勢や歩行が改善すると考えられる。

健常人を対象に、最新のHMD（head mounted display）による仮想現実を用いて、視覚・前庭覚混乱への適応が姿勢制御に与える影響を検討した。視覚・前庭覚混乱の仮想空間に没入してタスクを行った後に、重心動揺速度が有意に低下した。また、ラバーロンベルグ率／閉眼ラバー比が有意に低下し、姿勢制御の視覚依存性の低下または体性感覚依存性の上昇が誘導された。この結果から、感覚混乱に適応すると中枢神経系で感覚再重み付けが誘導されて姿勢制御が変化し、姿勢が安定したと考えられた。この研究結果から、仮想現実が平衡訓練に応用できる可能性が示唆された。しかし、仮想空間での感覚混乱により、動揺病が発症したり転倒する可能性がある。仮想現実をめまい患者の平衡訓練に応用するためには、さらなる研究が必要である。

疾患により前庭機能が障害された場合、前庭情報を視覚情報や体性感覚で代行して姿勢を維持することを感覚代行（sensory substitution）と呼ぶ。代行を誘導する平衡訓練は中枢神経系での感覚情報の再重みづけを引き起こし、姿勢制御を視覚依存から体性感覚依存に変化させることで、姿勢や歩行を安定させることができる。

われわれは、頭部の傾きの前庭情報を下顎に振動刺激として伝えて前庭情報を感覚代行する装置であるTPAD（Tilt Perception Adjustment Device）というウェアラブル・デバイスを開発した。TPADにより前庭情報を体性感覚情報の1つである振動感覚で感覚代行を行い、感覚再重み付けを誘導する平衡訓練として用いる。

6カ月以上、平衡障害を訴える慢性難治性一側性末梢前庭障害患者を対象として、TPADを装着させて平衡訓練を行い、TPADを用いた平衡訓練が姿勢制御に与える訓練効果を評価した。TPADを用いた3カ月間の平衡訓練後に、DHIで評価する平衡障害の自覚症状が有意に改善し、TPADを装着しなくてもラバーロンベルグ率／閉眼ラバー比が有意に低下し、姿勢制御の視覚依存性が低下または体性感覚依存性が上昇する訓練効果を認めた。

次に6カ月以上、平衡障害を訴える慢性難治性めまい患者を対象として、TPADを用いた平衡訓練が歩行に与える訓練効果を光学式三次元動作分析装置で評価した。TPADを用いた3カ月間の平衡訓練後に、TPADを装着しなくても歩幅と歩行速度が改善する訓練効果を認め、動的姿勢制御も改善した。

以上の結果から、一側性末梢前庭障害患者がTPADを用いた平衡訓練を行うと、TPADの振動刺激による感覚代行により前庭情報が増強され、中枢神経系で感覚再重み付けが誘導され、TPADを装着しなくても姿勢制御が変化して姿勢や歩行が改善したと考えられた。TPADが慢性難治性一側性末梢前庭障害患者の平衡訓練に応用できると考えられる。

また、TPADは、両側性末梢前庭障害患者の失われた前庭情報を振動刺激で感覚置換（sensory replacement）することで平衡障害を改善する装着効果が期待できる。われわれは、TPADの装着が両側性末梢前庭障害患者の歩行を改善することを明らかにした。このことから、TPADは両側性末梢前庭障害患者のバランスを補助するウェアラブル・デバイスとして臨床応用できる可能性がある。

## おわりに

本宿題報告では、異常または左右差のある前庭情報が中枢神経系で処理を受けて変換された空間識障害をコードする神経ミスマッチ信号が、めまい、嘔吐、自律神経症状を引き起こす神経メカニズムとその治療について報告した。次に、前庭代償の前期過程と後期過程の神経メカニズムと、前庭代償を促進する薬物について報告した。さらに、新しく開発したバーチャルリアリティーやウェアラブル・デバイスを用いた平衡訓練が姿勢制御を変化させて姿勢や歩行を改善することから、臨床に応用できる可能性を報告した。本宿題報告が、難治性めまいの病態の理解と治療に役立つと同時に、今後のめまい・平衡障害の研究の参考になれば幸いである。