能動的內リンパ水腫モデルモットの病理組織学的研究

—各種ストレス負荷時—

奈良県立医科大学耳鼻咽喉科学教室（主任：松永 喬教授）

秋 岡 勝 哉

PATHOHISTOLOGICAL STUDY ON ACTIVE ENDOLYMPHATIC
HYDROPS IN GUINEA PIG
—WITH STRESS STIMULATIONS—

KATSUYA AKIOKA, M.D.

Department of Otolaryngology, Nara Medical College, Nara

Recently Meniere's disease is believed to show a pathological features of endolymphatic hydrops, but the etiology of this disease has not yet been ascertained. Many investigators tried to create animal models with endolymphatic hydrops by obliterating endolymphatic sac and duct. However, these methods have not been adequate to explain the mechanism of development of Meniere's disease, because it gives mechanical damage to destroy endolymphatic sac and duct. On the other hand, Meniere's disease is thought to develop even as a result of stress. The present paper reported the conduction of an acute experiment, creating active endolymphatic hydrops by stress load, to study the occurrence rate of endolymphatic hydrops and the pathological findings of inner ears by a light microscope. This was followed by a light and electron microscopic study on the changes in permeability of the cochlear lateral wall with horseradish peroxidase and a study of the development mechanism of endolymphatic hydrops.

Results obtained were as follows:

1. Although it was impossible to cause endolymphatic hydrops with a single stimulation, four kinds of stress stimulations could cause endolymphatic hydrops with the rate of 37.8%.
2. Judging from the different pathological findings between the group with four kinds of stress stimulations and the untreated control group, vessel permeability in the stria vascularis was highly changeable, while that in the spiral ligament was not.
3. It was found out that increased permeability of the stria vascularis vessels was by increased pinocytotic vesicular transport and through tight junctions from vessel lumen to basal lamina and that it was presumably only by increased pinocytotic vesicular transport beyond basal lamina.
4. It was assumed that increased permeability of the stria vascularis vessels was one of the causes of endolymphatic hydrops which were believed to be pathological features of Meniere's disease.

Key words: メニエール病, 複合ストレス刺激負荷,
能動的內リンパ水腫モデルモット, 内耳血管の透過性

A93-1250-23510

秋岡論文付図(3)

I. はじめに

内耳疾患であるメニエール病の本態は、1938年山川¹⁾や Hallpike & Cairns²⁾らの報告以来1980年まで、70例にのぼる剖検例の65例 (92.9%)³⁾に内リンパ水腫を認めることから、内リンパ水腫と考えられているが、その原因は現在でも不明である。内リンパ管や内リンパ囊の閉塞によるいわゆる受動的な内リンパ水腫動物モデルの作製の試みは現在まで数多く行われてきたが^{4)~7)}、これらの方法は受動的に内リンパ管及び内リンパ囊の挫滅のように内耳局所に機械的操作を加えているので、メニエール病の自然発症の機序を充分反映しているとは思われない点がある。一方メニエール病はストレスによって発症するといわれている⁸⁾。そこで今回はモルモットに各種のストレス刺激を加え、人為的に能動的な内リンパ水腫 (仮称) 発生の可能性と、その急性期の内耳の病理所見について光顕的に検討した。さらにその内耳血管の透過性の変化とその透過性の機序を解明するために、horseradishperoxidase (HRP) を用いて光顕的ならびに電顕的に観察し若干の知見を得たので報告する。

II. 研究方法

1. 能動的な内リンパ水腫モルモットの作製

まず予備実験として、300~600 g の Preyer 反射良好な正常白色モルモット (Hartley strain) を用い、以下の単独ストレス刺激による内リンパ水腫の作製を試み、その蝸牛についてのみ光顕的に観察した。内リンパ水腫の判定基準は Paparella⁹⁾ (1979) の基準に従った。すなわち、水腫のない正常なものを(-)、水腫の軽度なものを(+)、中等度のものを(++)、高度なものを(+++)とした。

① 自律神経障害を目的として、キシロカイン局所麻酔下に、左上頸部交感神経節除去を行った。

② 内耳の循環は、椎骨脳底動脈が司っていると考えられているが、手技的な問題もあり脳循環障害を目的として、キシロカイン局所麻酔下に、左頸動脈狭窄を行った。

③ 血管透過性亢進を目的として Compound 48/80 (Sigma 社) を 1 mg/kg 腹腔内注射した。

④ 騒音刺激負荷を目的として、130dB (C) (永島製 type PA-1) の white noise を 2 時間負荷した。

⑤ コントロールとして皮膚切開のみの動物を用いた。

①②③④についてはそれぞれ 3 匹ずつ用い、⑤につ

いては 5 匹用いた。①②③については操作 2 時間後にエーテル麻酔下に開胸して、左心室から Wittmaack 固定液にて灌流固定した。その後両内耳を採取して Wittmaack 固定液で 1 週間浸漬固定し、Plank & Rychlo の迅速脱灰法 (緒方 1963)¹⁰⁾で脱灰し、脱水をへてセロイジン包埋した。薄切後ヘマトキシリン・エオジン (H. E.) 染色で蝸牛の内リンパ水腫の有無を観察した。④については負荷後すぐに同様の操作を行った。⑤については皮膚切開 2 時間後に灌流固定を行った。

単独ストレス刺激では内リンパ水腫の発生は全く認められなかったために、複合ストレス刺激を加えて内リンパ水腫作製を 48 匹につき試みた。すなわち①②③④を連続して行った後上記と同様の方法で灌流固定を行い、内リンパ水腫の有無を蝸牛について検討した。

2. 内耳血管の透過性の変化の検討

1) 光顕的観察

体重及び種の系統とも 1 と同様モルモットを用いて①②③④を連続して行った複合ストレス刺激負荷群 3 匹と①②③④をそれぞれ単独で行った群 12 匹 (それぞれの操作について 3 匹ずつ) とコントロールとして⑤の操作を行った群 3 匹に対して、頸静脈にカテーテル挿入を行い、25,000 units の HRP (Sigma type II, 分子量約 40,000, 分子直径約 50 Å) を生食 1 ml に溶解したものを緩徐に注入し、5 分後に 0.05M カコジル酸緩衝 2% グルタルアルデヒド・1% パラフォルムアルデヒドで灌流固定した。その後内耳採取後、surface preparation technique によって蝸牛管側壁を採取し、2 時間浸漬固定した。0.05M カコジル酸緩衝液中に 12 時間浸漬した後 0.1% 3, 3'-diaminobenzidine tetrahydrochloride (DAB) で 30 分間 4°C で前反応し、15 分間 H₂O₂ を加えた前述の溶液で反応した。脱水後、パラフィン包埋し、ヘマトキシリン染色で蝸牛管側壁を観察した。その観察は、蝸牛管側壁が安定して採取できる第 2, 3 回転について行った。

2) 電顕的観察

複合ストレス刺激負荷群に対して、前述と同じ方法で DAB 反応を行った後、1% O₃O₄ にて 1 時間、後固定を行った。その後アルコールで脱水し、Quetol-812 に包埋して LKB Ultratome で薄切を行い鉛・ウランの二重染色を行い JOEL 1200EX で観察した。

III. 結果

1. 能動的な内リンパ水腫の発生頻度

表 1 ヌベクラ発生頻度

刺激の 種 類	コントロ ール 群	単 独 ス ト レ ス 刺 激 負 荷 群				複合ストレス 刺激 負 荷 群
		左上頸部 交感神経 節除去群	左頸動脈 狭 窄 群	Compound 48/80 投与群	騒音刺激 負 荷 群	
左蝸牛	0% (0/5)	0% (0/2)	0% (0/2)	0% (0/3)	66.7% (2/3)	81.1% (30/37)
右蝸牛	0% (0/5)	0% (0/2)	0% (0/3)	0% (0/3)	33.3% (1/3)	71.4% (30/42)

表 2 内リンパ水腫発生頻度

刺激の種類	コントロ ール 群	単 独 ス ト レ ス 刺 激 負 荷 群				複合ストレス 刺激 負 荷 群
		左上頸部 交感神経 節除去群	左頸動脈 狭 窄 群	Compound 48/80 投与群	騒音刺激 負 荷 群	
左蝸牛	0% (0/5)	0% (0/2)	0% (0/2)	0% (0/3)	0% (0/3)	37.8% (14/37)
右蝸牛	0% (0/5)	0% (0/2)	0% (0/3)	0% (0/3)	0% (0/3)	33.3% (14/42)

1) 単独ストレス刺激負荷群 (表 1, 2)

① 左上頸部交感神経節除去群

病理組織学的に検討し得た 2 匹 (左 2 耳, 右 2 耳) では, 4 耳中ヌベクラを伴ったものも, 内リンパ水腫を伴ったものもなかった。

② 左頸動脈狭窄群

病理組織学的に検討し得た 3 匹 (左 2 耳, 右 3 耳) では, 5 耳中ヌベクラを伴ったものも, 内リンパ水腫を伴ったものもなかった。

③ Compound48/80 投与群

3 匹 (左 3 耳, 右 3 耳) について検討したが, 6 耳中ヌベクラを伴ったものも, 内リンパ水腫を伴ったものもなかった。

④騒音刺激負荷群

3 匹 (左 3 耳, 右 3 耳) について検討したが, 6 耳中ヌベクラを伴ったものは 3 耳 (左 2 耳, 右 1 耳) でありヌベクラ出現率は 50.0% であった。内リンパ水腫を伴ったものはなかった。

⑤コントロール群

5 匹 (左 5 耳, 右 5 耳) について検討したが, 10 耳中ヌベクラを伴ったものも, 内リンパ水腫を伴ったものもなかった。

表 3 複合ストレス刺激負荷群の
ヌベクラ回転別発生頻度

蝸牛	回 転	複 合 ス ト レ ス 刺 激 負 荷 群			
		第 1 回 転	第 2 回 転	第 3 回 転	第 4 回 転
左 (N=37)	左	40.5% (15/37)	62.2% (23/37)	40.5% (15/37)	8.1% (3/37)
	右	33.3% (14/42)	61.9% (26/42)	45.2% (19/42)	14.3% (6/42)

2) 複合ストレス刺激負荷群

病理組織学的に検討し得た 44 匹 (左 37 耳, 右 42 耳) では, 以下のような結果を得た。左 37 耳中ヌベクラを伴ったものは 30 耳で, ヌベクラ発生率は 81.1% であった。右 42 耳中ヌベクラを伴ったものは 30 耳で, ヌベクラ出現率は 71.4% であった (表 1)。回転別にみると, 左側では, 37 耳中, 第 1 回転では 15 耳 (40.5%), 第 2 回転では 23 耳 (62.2%), 第 3 回転では 15 耳 (40.5%) 及び第 4 回転では 3 耳 (8.1%) であった。右側では, 42 耳中, 第 1 回転では 14 耳 (33.3%), 第 2 回転では 26 耳 (61.9%), 第 3 回転では 19 耳 (45.2%) 及び第 4 回転では 6 耳 (14.3%) であった (表 3)。

表4 複合ストレス刺激負荷群の内リンパ水腫回転別発生頻度

回転 蝸牛	第1回転	第2回転	第3回転	第4回転
左 (N=37)	10.8% (4/37)	21.6% (8/37)	5.4% (2/37)	2.7% (1/37)
右 (N=42)	21.4% (9/42)	19.0% (8/42)	4.8% (2/42)	7.1% (3/42)

左37耳中内リンパ水腫を伴ったものは14耳であり内リンパ水腫発生頻度は37.8%であった。その程度はすべて(+)であった。右42耳中内リンパ水腫を伴ったものは14耳であり内リンパ水腫発生頻度は33.3%であった。その程度はすべて(+)であった(表2)。回転別にみると、左側では、37耳中、第1回転では4耳(10.8%)、第2回転では8耳(21.6%)、第3回転では2耳(5.4%)及び第4回転では1耳(2.7%)であった(表4)。右側では、42耳中、第1回転では9耳(21.4%)、第2回転では8耳(19.0%)、第3回転では2耳(4.8%)及び第4回転では3耳(7.1%)であった(表4)。また、内リンパ水腫を伴った部位における血管条やコルチ器には異常は認められなかった(図1, 2)。

左37耳、右42耳についてヌベクラと内リンパ水腫の発生関係について検討した。その結果、ヌベクラと内リンパ水腫共に発生したものは26耳(32.9%)、ヌベクラのみ発生したものは34耳(43.0%)で一番多かった(図3)。内リンパ水腫のみ発生したものは3耳(3.8%)であった。どちらも発生しなかったもの16耳(20.3%)であった(表5)。

2. 内耳血管の透過性の変化

1) 光顕的観察

コントロール群3匹(左3耳、右3耳)、単独ストレス刺激負荷群12匹(それぞれの刺激について左3耳、右3耳)、複合ストレス刺激負荷群3匹(左3耳、右3耳)について検討した。ラセン靱帯の部分では、コントロール群、単独ストレス刺激負荷群及び複合ストレス刺激負荷群のすべてにおいて、血管および血管周囲にのみHRPが認められた。(図4, 5, 6)。血管条の部分では、コントロール群及び単独ストレス刺激負荷群では血管および血管周囲にのみHRP反応が認められたが、複合ストレス刺激負荷群では全例に、血管条全体にHRP反応が認められた(図4, 5, 6)。しかし複合ストレス刺激負荷群で、上頸部交感神経節除去

表5 複合ストレス刺激負荷群の内リンパ水腫とヌベクラの発生頻度の関係 (N=79)

内リンパ水腫 ヌベクラ	+	-
+	32.9% (26/79)	43.0% (34/79)
-	3.8% (3/79)	20.3% (16/79)

側である左側と非手術側である右側ではHRP反応の程度の差は明らかでなかった(図5, 6)。

2) 電顕的観察

複合ストレス刺激負荷群の左蝸牛の血管条血管の基底膜は、HRP反応が認められたが(図7)、ラセン靱帯の基底膜は、HRP反応が認められなかった。コントロール群の血管条血管では、飲小胞による輸送のみで密着結合からの漏出は見られなかったが、複合ストレス刺激負荷群の左蝸牛の血管条血管では、活発な飲小胞(pinocytotic vesicle)による輸送と密着結合(tight junction)からの漏出が見られた(図9, 11)。ラセン靱帯では、複合ストレス刺激負荷群及びコントロール群共に活発な飲小胞による輸送は見られず、密着結合からの漏出も見られなかった(図8, 10)。複合ストレス刺激負荷群の左蝸牛の血管条血管では、基底膜を通過した後の部分にもHRP反応が認められる飲小胞に類似した粒子が観察された(図12)。

IV. 考 察

1. 能動的と受動的な内リンパ水腫動物について

動物で実験的に内リンパ水腫を作製する試みは、1940年代後半から始まったが、大きく分けて3種類に分けられる。すなわち①内リンパ液の分泌過剰による内リンパ水腫、②内リンパ液の吸収障害による内リンパ水腫、③免疫的方法による内リンパ水腫である。そこで、今回は②の方法によって従来から行われている内リンパ管及び内リンパ嚢を機械的に閉塞したものを受動的な内リンパ水腫と呼び、機序的には①②がどの程度関与しているかはわからないが、今回の実験のようにストレス刺激によって作製したものを能動的な内リンパ水腫と呼ぶことにした。ここで言うストレスとは狭義の意味でのストレスではなく内耳局所に内リンパ管及び内リンパ嚢を機械的に閉塞する操作に対比して内耳局所には操作を加えずに身体に負荷を加えるという

意味で使用した。②の機序を利用したモデル動物実験は数多くなされ、それぞれ高度の実験的内リンパ水腫の形成に成功している。内藤⁹⁾は、モルモットの内リンパ嚢の破壊実験を行い、術後5日目のモルモットに水腫の形成をみている。KimuraとSchuknecht⁵⁾は14匹のモルモットの内リンパ管を手術的に閉塞し、100%内リンパ水腫を作製することに成功した。以後、国内では、中村⁶⁾小西⁷⁾らが追試を行っているがやはり高率に内リンパ水腫が作製できている。また矢沢³⁾らはモルモット内リンパ嚢硝酸銀腐蝕法によって高率に内リンパ水腫を作製している。③の機序を利用したモデル動物実験では朴沢¹¹⁾石田¹²⁾らはHRPによる免疫反応でモルモットに内リンパ水腫を作製している。原田・松永¹³⁾も、家兎の血管条を採取、精製し、これを抗原として、モルモットの皮下に注射する方法で、11匹中4匹に内リンパ水腫を観察している。Yoo, Yazawaら¹⁴⁾は、II型コラーゲンをモルモットの皮下に注射して感作することによって、13匹中6匹に内リンパ水腫を観察している。しかし②の方法によるものに比べ内リンパ水腫の発生頻度や程度が低い。このように内リンパ水腫の発生頻度や程度からみると内リンパ管及び内リンパ嚢を機械的に閉塞する方法が一番頻度も高くその程度も強い。今回の筆者のモデル動物実験では免疫機序を利用したモデル動物実験と発生頻度やその程度はあまり変わらず、能動的なこの種の内リンパ水腫動物の作製は簡単には行えないことがうかがえた。

2. 能動的な内リンパ水腫モルモット作製について

1) 単独ストレス刺激負荷群

渡辺¹⁵⁾は129例の原因不明のメニエール氏症候群を統計的に観察して、頭部頸部の自律神経支配のアンバランスを背景として成り立っているものが多いと報告している。しかし今回の実験から上頸部交感神経節除去単独では内リンパ水腫は発生しなかった。内耳の血流支配は椎骨脳底動脈であり松永¹⁶⁾もめまいは内頸動脈系障害より椎骨脳底動脈系障害に多いとしているが、モルモットにおいて椎骨脳底動脈を狭窄するのは手技的にやや困難があり、脳循環障害をひきおこすため本研究では頸動脈を狭窄した。その結果はヌベクラも内リンパ水腫も生じなかったが、頸動脈狭窄自体、内リンパ水腫作製に意味がないのか、単独刺激のため内リンパ水腫作製までには至らなかったのかは不明である。Beaven¹⁷⁾によって内因性ヒスタミンの遊離をきたし、血管拡張作用と血管透過性亢進を起こすとされているCompound48/80投与でも、おそらく血管条血

管に多少なりとも影響していると思われるが、やはり単独では内リンパ水腫は発生しなかった。坂田¹⁸⁾らは音響外傷の既往を有する9例の眩暈症例を観察し、その中の2例は典型的メニエール病であったと報告している。また、中井¹⁹⁾は130dB以上の音暴露では、内耳に機械的な障害を主とする変化が短時間においても発生し、内リンパ水腫の発生をも推定している。今回の実験では内リンパ水腫を発生したものはなかったが、ヌベクラを伴ったものは66.7%と高く、音刺激はモルモットに対してかなりのストレスになっていると考えられる。

2) 複合ストレス刺激負荷群

単独ストレス刺激負荷では内リンパ水腫は発生しなかったので複合ストレス刺激負荷を行った。ヌベクラについては音刺激単独のモルモットよりも出現率が高く、いずれの単独ストレス刺激負荷群にも発生しなかった内リンパ水腫は、複合ストレス刺激負荷群では37.8%発生した。これは単独ストレス刺激では内リンパ水腫を起こすだけの障害力がなかったので内リンパ水腫発生までには至らなかったが、複合ストレス刺激では内リンパ水腫を起こすだけの障害力ができたので内リンパ水腫が発生したと考えられる。上頸部交感神経節除去側の方が、軽度ではあるが内リンパ水腫発生頻度が高かったのは自律神経系を介して内耳の血管が影響を受けて内リンパ水腫が発生しやすくなったと考えられる。内藤²⁰⁾はメニエール病のモデル動物として右上頸部交感神経節除去、振子様回転刺激、騒音負荷及び通電刺激を行いやはり上頸部交感神経節除去側の方が内リンパ水腫発生が高いと報告している。回転別にみるとヌベクラは左右とも第1～3回転に多く、内リンパ水腫発生は第1または2回転に多かった。ヌベクラの発生と内リンパ水腫発生の関係では、ヌベクラの発生している動物群の中に内リンパ水腫が発生しているものがあり、ヌベクラを伴わず内リンパ水腫のみ発生している例は3耳しかなかったことからヌベクラは内リンパ水腫の前段階的なものと考えられる。Kimura²¹⁾らの内リンパ管及び内リンパ嚢閉塞実験でも内リンパ水腫は基底回転に多く、頂回転に少なくなっている。しかし、Francisco²²⁾も人のメニエール病患者の側頭骨を観察して、平均聴力損失70dB以下の症例では内リンパ水腫は基底回転よりも頂回転に多く、平均聴力損失70dB以上の症例では内リンパ水腫は頂回転よりも基底回転に多いと報告している。Kimuraらの内リンパ管・内リンパ嚢閉塞実験の内リンパ水腫

の発生する部位の傾向と今回の実験結果と一致するが、メニエール病には低音型聴力障害が多いという事実や Francisco らの観察結果とは矛盾しているように思われる。ヌベクラについては蛋白様の沈着物であることはわかっているが、詳細については不明である。今回の実験は急性期の所見のみを観察しているので急性炎症の所見であるのかどうかは慢性期の所見も観察してみる必要がある。また今回の実験は蝸牛のみの観察であったが、内耳の蝸牛以外の部分の観察も今後する必要がある。

2. 内耳血管の透過性の変化について

1) 光顕的観察

阪上²³⁾らは急性高血圧状態と急性低血圧状態のモルモットを用い、HRP を使用した実験でラセン靱帯の血管透過性はあまり変化を受けないが、血管条の血管透過性は変化を受けやすいことを報告している。今回の負荷実験によっても血管条血管の透過性亢進はおこっているが、ラセン靱帯の血管透過性はあまり変化を受けていなかった。単独ストレス刺激では血管条血管の透過性亢進を明確にするような所見は得られなかったが、これは単独ストレス刺激だけでは血管条血管の透過性亢進を起こすだけの障害力がなかったためと考えられる。内リンパ水腫作製実験に使った動物個体と内耳血管の透過性の変化について観察する実験に使用した動物個体とは同じではないが、内リンパ水腫が発生するような操作によって血管条血管の透過性亢進が起こったことから内リンパ水腫発生機序の1つとして血管条血管の透過性亢進の関与も考えられる。内リンパ水腫作製実験では上頸部交感神経節除去側の方がその発生率が高かったが、その程度は軽度で、光顕的にその差を明らかにすることはできなかった。

2) 電顕的観察

複合ストレス刺激負荷群の血管条血管の透過性亢進の機序として基底膜までは飲小胞による輸送と密着結合からの漏出があったが、どちらの機序が透過性亢進に大きく貢献しているかは今回の実験では不明であった。ただ活発な飲小胞による輸送はほとんどの電顕切片で認められたが、密着結合からの漏出が見られたのは一部の電顕切片のみであった。上頸部交感神経節除去側と非除去側の差としては、除去側の方が飲小胞による輸送はやや多かったが、密着結合からの漏出の差は明らかにできなかった。

正常の血管条血管における HRP の輸送は阪上²³⁾ Duvall²⁴⁾ らによって報告されているように血管条血

管では基底膜までは飲小胞による輸送がある程度存在するが、密着結合からの漏出はないと述べている。Duvall²⁴⁾ は基底膜を通過した後の部位では飲小胞による輸送を報告している。今回の実験でも基底膜を通過した後の部分では血管条に限って HRP 反応が認められる飲小胞に類似した粒子がコントロール群より多く観察されたので、基底膜を通過した後での輸送の増加は飲小胞によるものと推定している。内リンパ液と血漿成分とは電解質の成分もかなり異なるので、血管腔から単に内リンパ腔へ移行しているだけでなく、なんらかの質的变化を受けながら移行していくと考えた方が妥当であると思われる。またラセン靱帯では飲小胞による輸送もかなり少なく、密着結合からの漏出もないと報告されているが、今回の複合ストレス刺激負荷群でも同様の結果であった。今回の実験からメニエール病発生機序の1つとして血管条血管の透過性亢進が関与していることが示唆されたが、内耳の蝸牛以外の部位についても検討していく必要があると思われる。今回は急性期の所見の検討しか行っておらず、今回のストレス刺激で内リンパ水腫発生が最高になる時点を見るためには慢性期の所見の検討も行う必要があると考えている。また、今回の実験では組織の固定を行うのに灌流固定を行ったが、この方法自体の影響によって血管透過性が変化してしまうことも十分考えられるので固定方法は今後の検討課題である。

V ま と め

モルモットに各種のストレス刺激を加え、能動的內リンパ水腫の作製を試み、光顕的ならびに電顕的に観察した結果、以下の結論を得た。

1. 単独ストレス刺激では、内リンパ水腫は発生しなかったが、複合ストレス刺激によって37.8%の頻度で内リンパ水腫が発生した。
2. 複合ストレス刺激負荷を行ったモルモットではコントロール群と比較して血管条血管の透過性亢進がおこっていたが、ラセン靱帯の血管の透過性亢進は認められなかった。
3. 血管条血管の透過性亢進の機序として基底膜までは活発な飲小胞による輸送と密着結合からの漏出であることを明らかにしたが、基底膜を通過した後の輸送は飲小胞によるものと推定した。
4. メニエール病の本態である内リンパ水腫発生の機序の1つとして血管条血管の透過性亢進の関与が考えられた。

参考文献

- 1) 山川強四郎：メニエール氏症候ヲ呈セン患者ノ聴器。大日耳鼻 44：2310-2312, 1938.
- 2) Hallpike CS & Cairns H: Observations on the pathology of Ménière's syndrome. J Laryngol and Otol 53: 625-655, 1938.
- 3) 矢沢代四郎：内リンパ水腫に関する組織学的研究。耳鼻臨床 74増5：2450-2506, 1981.
- 4) 内藤 僑：メニエール氏病—その歴史と病理について。耳鼻臨床 47：1-14, 1954.
- 5) Kimura RS and Schuknecht HF: Membranous hydrops in the inner ear of the guinea pig after obliteration of the endolymphatic sac. Pract Oto-Rhino-Laryng 27: 343-354, 1965.
- 6) 中村孝光：内リンパ嚢および外リンパ管閉塞実験（組織学的ならびに生化学的研究）。日耳鼻 70：932-941, 1967.
- 7) 小西静雄：モルモットの内リンパ管閉塞による内リンパ水腫—2カ月の経時的観察—。耳鼻臨床 68：773-787, 1975.
- 8) 切替一郎, 野村恭也編：新耳鼻咽喉科学, 南山堂, 東京, 1983, 160-167頁.
- 9) Paparella MM, Goycoolea MV, Meyerhoff WL et al: Endolymphatic hydrops and otitis media. Laryngoscope 89: 43-54, 1979.
- 10) 緒方知三郎編：病理組織顕微鏡標本の作り方手ほどき, 南山堂, 東京, 1963, 109-117頁.
- 11) 朴沢二郎：めまいの免疫学的考察。日耳鼻 82：1319-1325, 1979.
- 12) 石田 孝：アレルギー性内リンパ腫の実験的研究。日耳鼻 86：267-274, 1983.
- 13) Harada T, Matsunaga T and Hongo K: Endolymphatic hydrops and III type allergic reaction. Acta Otolaryngol (Stockh) 97: 450-459, 1984.
- 14) Yoo T J, Yazawa Y and Tomoda K: Type II collagen-induced autoimmune endolymphatic hydrops in guinea pig. Science 222: 65-67, 1983.
- 15) 渡辺 勲：メニエール氏症候群における左右差の問題。日耳鼻 62：2629-2635, 1959.
- 16) 松永 喬：脳循環障害とめまい, 図説臨床耳鼻咽喉科講座2；神経耳科学（本多芳男ほか編），メジカルビュー社，東京，1984，136-139頁.
- 17) Beaven MA: Histamine: Its Role in Physiological and Pathological Processes, S. Karger AG, Basel, Switzerland, 1978.
- 18) 坂田英治, 小倉 孝, 鈴木淳一, 徳増厚二, 五島一吉他：音響外傷とメニエール症候。耳鼻咽喉科 33: 403-406, 1961.
- 19) 中井義明：音響性急性性感音難聴 実験形態学的研究。日耳鼻 90：1734, 1987.
- 20) 内藤 僑：メニエール病—教室における最近の業績を中心に—。耳鼻臨床 66増1：1-48, 1973.
- 21) Kimura RS: Experimental Pathogenesis of Hydrops. Archives of Oto-Rhino-laryngology. 212, 263-275, 1976.
- 22) Francisco AC: The histopathology of Meniere's disease. Acta oto-laryngologica. Supplement 340, 1976.
- 23) 阪上雅史, 松永 亨, 橋本一成：内耳血管の透過性についての形態学的研究—血管条及びラセン靱帯の毛細血管—。耳鼻臨床 75増5：2451-2458, 1982.
- 24) Duvall AJ, Quick CA and Sutherland CR: Horseradish peroxidase in the lateral cochlear wall. Arch Otolaryngol 93: 304-316, 1971.

本論文の要旨は第223, 224, 227回日耳鼻大阪地方連合会, 第35, 36回日本基礎耳科学会, 第2回日韓耳鼻咽喉科頭頸部外科学会及び第14回世界耳鼻咽喉科学会において発表した。

稿を終えるに臨み、御校閲を賜った奈良県立医科大学耳鼻咽喉科学教室 松永喬教授に深甚なる謝意を捧げます。また本研究に際し、終始懇切なる御助言と御指導を戴いた奈良県立医科大学 村田吉郎名誉教授、第2解剖学教室山本浩司教授、第2病理学教室日浅義雄教授及び前耳鼻咽喉科助教授兵行和先生に深謝致します。さらに本研究標本作製にご協力戴いた奈良県立医科大学耳鼻咽喉科学教室病理研究員福田百合子氏、河田安子氏並びに奈良県立医科大学耳鼻咽喉科学教室諸兄に感謝致します。

(1990年5月1日受稿 1990年6月18日受理 急載)
別刷請求先 〒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 秋岡勝哉

付 図 説 明

省略記号

L: 毛細血管腔 EL: 内リンパ腔

bm: 基底膜

図1 複合ストレス負荷動物の左蝸牛（上頸部交感神経節除去側）の光顕像

第2回転にヌベクラを伴った内リンパ水腫が観察される(←■).

(H.E.染色, ×5)

図2 図1の第2回転の拡大像

血管条やコルチ器にも異常所見は見られない.

(H.E.染色, ×100)

図3 複合ストレス負荷動物の右蝸牛（上頸部交感神経節非除去側）の光顕像

ヌベクラは観察されるが内リンパ水腫は観察されない.

(H.E.染色, ×5)

図4 コントロール動物に HRP を静脈注射した後の蝸牛管側壁の光顕像

ラセン靱帯と血管条の血管及び血管周囲に局限して HRP 反応が認められた (←).

(←) は, 蝸牛管側壁の血管を示している.

(DAB 及びヘマトキシリン染色, ×100)

図5 複合ストレス負荷動物に HRP を静脈注射した後の左蝸牛管側壁（上頸部交感神経節除去側）の光顕像

ラセン靱帯では血管及び血管周囲に局限して HRP 反応が認められるが, 血管条(←■)では HRP 反応がび漫性に認められる.

(←) は, 蝸牛管側壁の血管を示している.

(DAB 及びヘマトキシリン染色, ×100)

図6 複合ストレス負荷動物に HRP を静脈注射した

後の右蝸牛管側壁(上頸部交感神経節非除去側)の光顕像

HRP 反応の程度は左蝸牛管側壁と大差ない.

(←■) は血管条を, (←) は蝸牛管側壁の血管を示している.

(DAB 及びヘマトキシリン染色, ×1000)

図7 複合ストレス負荷動物に HRP を静脈注射した後の左蝸牛管側壁（上頸部交感神経節除去側）の血管条血管の電顕像

基底板に HRP 反応が強く認められる.

(鉛・ウラニールの二重染色, ×6000)

図8 図7の動物のラセン靱帯の血管周囲の拡大像

密着結合には HRP 反応が認められない(←■).

(鉛・ウラニールの二重染色, ×120000)

図9 図7の動物の血管条血管周囲の拡大像

密着結合に HRP 反応が強く認められる(←■).

(鉛・ウラニールの二重染色, ×120000)

図10 図7の動物のラセン靱帯の血管周囲の拡大像

飲小胞には HRP 反応が認められない (←).

(鉛・ウラニールの二重染色, ×75000)

図11 図7の動物の血管条血管周囲の拡大像

飲小胞には HRP 反応が強く認められる (←).

(鉛・ウラニールの二重染色, ×75000)

図12 複合ストレス負荷動物に HRP を静脈注射した後の左蝸牛管側壁（上頸部交感神経節除去側）の血管条血管の電顕像

基底膜を通過した後の部分にも HRP 反応の認められる飲小胞と考えられる粒子が観察される.

(←) は, HRP 反応の認められる飲小胞を示している.

(鉛・ウラニールの二重染色, ×35000)