内リンパ嚢局所免疫モルモットの前庭機能障害について

日本医科大学耳鼻咽喉科学教室 (主任: 奥田 稔教授)

野 中 学, 富 山 俊 一

EFFECT OF INNER EAR IMMUNE RESPONSE ON VESTIBULAR FUNCTION IN GUINEA PIGS

MANABU NONAKA, M.D. and SHUNICHI TOMIYAMA, M.D.

Department of Otolaryngology, Nippon Medical School, Tokyo

We examined vestibular dysfunction and histological damage caused by direct antigen challenge to the endolymphatic sac in guinea pigs. We observed spontaneous nystagmus every eight hours and performed caloric testing every week following endolymphatic sac secondary KLH challenge. Spontaneous nystagmus was seen in 12 of 18 animals, and nystagmus in all directed toward the unchallenged ear (paralytic). The caloric response time courses were classified into two types, which were irreversible type and reversible type after endolymphatic sac KLH challenge. The immune injury of animals with irreversible type was thought to be stronger than that of these with reversible type. The spontaneous nystagmus of irreversible type animals was longer than that of reversible type animals. The temporary vestibular dysfunction was thought to be similar to that observed in Meniere's disease.

Key words: モルモット, 内リンパ嚢, 免疫反応, 温度眼振反応
自発眼振

A94-1748-24562

はじめに

メニエール病の病理組織学的特徴は内リンパ水腫であるが¹⁾, その原因は内リンパ嚢の機能障害にあると考えられてきた。すなわち内リンパ液の再吸収, 老廃物の処理などの働きを行っている内リンパ嚢の機能障害が内リンパ水腫の形成に大きく関与するとするものである。事実, メニエール病患者の内リンパ嚢に, しばしば線維結合組織化が認められると報告されている²⁾³⁾。Kimura ら⁴⁾はモルモットの内リンパ嚢を閉塞することによる内リンパ水腫の作成に成功し, このことを裏づけた。しかしこの方法では, メニエール病に特徴的な, メマイ発作や聴力変動の随伴などの所見が得られないため, メニエール病の動物モデルとしては不十分であった。

近年内耳では, 内リンパ嚢にのみ免疫反応応答機構

が存在すること⁵⁾⁶⁾⁷⁾が明らかになってきた。Harris⁸⁾や Tomiyama ら⁹⁾は, 動物実験で内耳独自の免疫反応の存在と, その反応の場の中心が内リンパ嚢であることを証明している。したがってメニエール病では, 内リンパ嚢局所での免疫反応が生じ, 内リンパ水腫の形成, さらにはメニエール病にメマイや蝸牛症状の反復消長などの臨床症状が引き起こされていると推測できる。我々は, モルモットを用い, メニエール病の発症に重要と考えられる内リンパ嚢局所に抗原を2次感作し, 免疫反応を惹起させることにより, 一過性の前庭機能障害(温度眼振反応の低下)¹⁰⁾¹¹⁾と, 聴覚閾値の上昇が生じること¹²⁾, および内リンパ水腫が発生すること¹³⁾を, すでに報告してきた。

今回は, モルモットの内リンパ嚢局所免疫反応により生じる前庭機能障害に伴って, メニエール病患者と

類似した自発眼振が出現するかどうかを観察した。併せてこの自発眼振と温度眼振反応との関係、さらに、それらと内耳病理学的所見との関係についても検討を行った。

方法と材料

実験には、体重 350—400g のハートレイ系モルモット(雌) 32匹を用いた。

免疫には、抗原として keyhole limpet hemocyanin (KLH) (Calbiochemist La Jolla, CA, Lot730052) の associated form を、溶解希釈にはリン酸緩衝生食液 (PBS, pH 6.4) を用いた。KLH 500 μ g を Freund's complete adjuvant (FCA) と混じて全身皮下注射により感作し、2 週間の間隔をあけて 2 度同量の KLH 抗原を Freund's incomplete adjuvant と混じて追加免疫を加えた。その 2 週間後に内リンパ嚢に KLH 抗原を注入した。KLH 抗原内リンパ嚢感作はすべて右側耳とした。内リンパ嚢への抗原注入法の詳細は、既に報告¹³⁾ されているので簡略に述べる。Nembutal-Fentanest 腹腔内麻酔下に後頭部を開頭し、硬膜内經由で内リンパ嚢を確認し、KLH 抗原 (5 μ l, 100 μ g) を注入した。注入部位にはジェルフォームを当て逆流および漏出を防いだ。側頭骨標本作成はネプタール深麻酔下に末梢血を採血し、200ml の微温生食水、ついで 150ml の 2% 酢酸加 10% ホルマリン生食にて心灌流し、一晩同固定液にて固定した。その後 2.5% パラフォルムアルデヒド加 5% EDTA 磷酸緩衝生食液にて脱灰し、パラフィン包埋後 3—4 μ m に薄切し、H & E 染色を行い、光学顕微鏡下に観察した。

実験群として、1 次 KLH 抗原内リンパ嚢感作群 (1 次感作群)、および 2 次 KLH 抗原内リンパ嚢感作群 (2 次感作群) の 2 群を作成した。また、対照群として、PBS 内リンパ嚢注入群 (PBS 注入群) を用意した。自発眼振の観察は、右側内リンパ嚢 KLH 抗原感作(あるいは PBS 注入)後 8 時間毎に裸眼下に行った。温度眼振反応は、既報¹¹⁾ のようにモルモットを固定し、0°C、5ml の氷水を 10 秒間で外耳道を灌流し、注入直後より眼振の接続時間 (秒) を計測した。温度眼振反応の計測は、KLH 抗原内リンパ嚢感作(あるいは PBS 注入)前、と感作 (あるいは注入) 後 1 週間おきに 4 週間施行した。温度眼振反応の結果は、眼振持続時間の平均値と標準偏差で表わした。また内耳組織標本は内リンパ嚢抗原感作 (あるいは PBS 注入) の 4 週間後 (温度眼振検査終了時) (n=32) と自発眼振出現時 (n=6) に作製した。統計処理は、特に記さないかぎり Student t-test で行った。

結 果

I) 対照群

1) PBS 注入群

抗原注入時に加わる機械的、物理的な内リンパ嚢への刺激が自発眼振を惹起する可能性、および温度眼振反応への影響を検討するため、KLH 全身感作動物 7 匹の右内リンパ嚢に KLH 抗原の代わりに PBS を注入し、自発眼振の出現の有無と温度眼振反応の経時的变化を検討した。PBS 注入後、自発眼振の出現は認められず、注入前後の各時期ともに左右耳の温度眼振反応持続時間に有意差は認められなかった(表 1)。また、

表 1 PBS 注入群、1 次感作群、2 次感作群の温度眼振反応持続時間(秒)の経過

**P<0.01

		内リンパ嚢 PBS 注入前	1 日 後	1 週間後	2 週間後	3 週間後	4 週間後
PBS 注入群 (N= 7)	右耳	55.1 $\pm$ 14.9	43.5 $\pm$ 6.1	44.2 $\pm$ 7.9	46.1 $\pm$ 10.5	38.0 $\pm$ 7.8	32.5 $\pm$ 7.7
	左耳	47.8 $\pm$ 14.4	46.0 $\pm$ 8.1	44.5 $\pm$ 5.9	42.8 $\pm$ 10.3	41.0 $\pm$ 7.9	44.6 $\pm$ 7.7
		内リンパ嚢 抗原感作前	1 日 後	1 週間後	2 週間後	3 週間後	4 週間後
1 次感作群 (N= 7)	右耳	58.8 $\pm$ 16.5	未 施 行	43.0 $\pm$ 11.0	38.8 $\pm$ 6.1	34.0 $\pm$ 6.0	37.6 $\pm$ 10.5
	左耳	54.1 $\pm$ 14.7	未 施 行	48.4 $\pm$ 9.0	43.7 $\pm$ 5.7	39.6 $\pm$ 4.5	38.3 $\pm$ 4.7
2 次感作群 (N=18)	右耳	56.8 $\pm$ 12.2	44.2 $\pm$ 7.4	19.0 $\pm$ 17.3 $\rightarrow$	20.3 $\pm$ 16.6 $\rightarrow$	23.0 $\pm$ 14.1 $\rightarrow$	23.8 $\pm$ 14.1 $\rightarrow$
	左耳	58.3 $\pm$ 17.8	50.0 $\pm$ 21.4	40.3 $\pm$ 11.9 $\rightarrow$	52.0 $\pm$ 16.1 $\rightarrow$	40.7 $\pm$ 5.7 $\rightarrow$	42.5 $\pm$ 10.4 $\rightarrow$

図1 2次感作群の温度眼振反応の経過のちがいと自発眼振出現時期

a: 温度眼振反応非回復群の例(動物番号 184)

KLH 抗原内リンパ嚢感作後、右耳の温度眼振反応は1週間目に高度低下し回復が見られない。

■は自発眼振の出現時期を示す。黒丸実線は右耳の、白丸破線は左耳の温度眼振反応を示す(b, cも同じ)。

b: 温度眼振反応回復群(高度低下型)の例(動物番号 209)

KLH 抗原内リンパ嚢感作後右耳の温度眼振反応は1週間目に高度低下し、その後回復している。

c: 温度眼振反応回復群(軽度低下型)の例(動物番号 181)

KLH 抗原内リンパ嚢感作後右耳の温度眼振反応は軽度低下し、その後回復している。

内リンパ嚢 PBS 注入4週間後のすべての内耳組織に変化はみられなかった。

II) 実験群

1) 1次感作群

7匹でKLH 抗原の全身感作を行わず、右内リンパ

図2 内リンパ嚢抗原感作後の自発眼振の出現時期
aは非回復群, bは回復群高度低下型, cは回復群軽度低下型の自発眼振出現時期を示す。非回復群は、回復群(高度低下型, 軽度低下型)と比較して長期間自発眼振が出現している。縦軸は動物番号を示す。横軸は内リンパ嚢KLH 抗原感作後の経過を示す。■は自発眼振出現時期を示す。

嚢をKLH 抗原で一次的に刺激した。感作後自発眼振は出現せず、また感作前後、各時期での左右耳間の温度眼振持続時間に有意差を認めなかった(表1)。また、内リンパ嚢抗原感作4週間後の内耳組織には、内リンパ嚢に形質細胞とリンパ球の軽度浸潤を認めた以外変化はみられなかった。

2) 2次感作群

18匹でKLH 抗原全身感作後、KLH 抗原を右内リンパ嚢に2次的に刺激し、自発眼振出現の有無と温度眼振反応の関係を検討した。2次感作後の温度眼振反応は、右耳(感作側)は左耳(非感作側)と比較して1週間目から4週間目まで有意に反応時間が短縮した(表1)。また、感作後の右耳の温度眼振反応は、1週間目に高度低下し、その後無反応となるもの(非回復群)、1週間後に高度に低下しその後回復するもの(回

図3 自発眼振の ENG 記録
No.184 の動物の裸眼下右単眼水平誘導による
自発眼振の ENG 記録を示す。

図4 内リンパ嚢2次KLH抗原感作後4週間後の内リンパ嚢。内リンパ嚢周囲組織にリンパ球と形質細胞の浸潤がみられる。(A)は弱拡像,(B)は中間部の強拡像。OP:弁蓋 LS:S状静脈洞 ES:内リンパ嚢

復群高度低下型),軽度温度眼振反応が低下しその後回復するもの(回復群軽度低下型)と3つの型に区別さ

れた。各温度眼振反応の内訳は、非回復群8匹、回復群高度低下型5匹、回復群軽度低下型5匹であった。

自発眼振の出現頻度は、非回復群が8匹中8匹、回復群高度低下型が5匹中2匹、回復群軽度低下型が5匹中2匹であった。図1a, b, cに各温度眼振の経過の型の1例を提示し、自発眼振出現時期を併せて示した。自発眼振はすべて内リンパ嚢感作後1日目から6日目の間に観察された。自発眼振の方向はすべて左向き(非感作側向き)であり、先に述べたように非回復群は回復群(高度低下型, 軽度低下型)に比べ多数例に自発眼振が出現し、また持続時間も長かった(図2)。図3に、非回復群の動物から得られた左向き自発眼振のENG記録の例を示した。内リンパ嚢2次感作耳では、PBS注入群、1次感作群と異なり、内リンパ嚢周囲組織に比較的多数のリンパ球と形質細胞の浸潤が観察された(図4)。また、明らかな空胞変性が、前庭末梢器官の全体に観察されたものを空胞変性ありとすると、温度眼振反応非回復群では、外側半規管膨大部稜では、空胞変性が8例中7例と高率に認められた。しかし、温度眼振反応回復群にはこの空胞変性は認められなかった($p < 0.01$, χ^2 -検定)。また、卵形嚢斑の空胞変性は、外側半規管膨大部稜の感覚細胞に空胞変性の認められた7例にのみ認められ、他の群では全く認められなかった(図5, 表2)。

III) 自発眼振出現時の内耳組織

2次感作群で自発眼振が出現した時点の内耳組織の

図5 内リンパ嚢 KLH 抗原感作後 4 週間後の外側半規管膨大部稜及び卵形嚢
a では感覚細胞の変性は見られない。温度眼振反応回復群高度低下型に属した。b, c では感覚細胞の空胞変性が見られる。温度眼振反応非回復群に属した。

検討を 6 匹で行った。すなわち、2 次感作後 2 日目の自発眼振が出現した時点で内耳組織を作製し観察した。内リンパ嚢内および内リンパ嚢周囲組織には、多数の多核球とマクロファージを中心とした炎症性細胞浸潤が 7 例中 7 例に、外側半規管膨大部外リンパ腔嚢

表 2 2 次感作群の温度眼振反応の経過のちがいと外側半規管膨大部稜感覚細胞変性との関係
外側半規管膨大部稜感覚細胞変性は 2 次感作群の温度眼振反応非回復群にのみ観察された。

2 次感作群 温度眼振経過	匹数	外側半規管膨大部 稜感覚細胞変性	
		なし	あり
1. 回復群	10	10	0
軽度低下型	5	5	0
高度低下型	5	5	0
2. 非回復群	8	1	7
計	18	11	7

域での出血が 7 例中 5 例に認められた。また、球形嚢の内リンパ水腫は、7 例中 6 例に、卵形嚢の内リンパ水腫は、7 例中 3 例に軽度認められた。また、外側半規管膨大部稜および卵形嚢の感覚細胞変性は、7 例中 2 例に認められた (図 6)。

考 察

免疫学的手法による実験的内リンパ水腫動物の作製は、これまでも行われている。このうち、経中耳的な抗原注入では、自発眼振の出現は認めていない^{14)~17)}。一方、茎乳突孔より抗原を注入すると高率に自発眼振が出現するが、自発眼振が抗原注入直後から見られること、墨汁注入によっても量により自発眼振が見られることから、免疫反応によって出現した自発眼振であるか否かについては疑問は残るところである^{18)~21)}。澤田²²⁾は HRP を抗原としてモルモット内リンパ嚢に注入しているが、自発眼振の出現は 90 匹中 1 匹に認めているのみである。しかし、この眼振は Freund's complete adjuvant とのエマルジョンで全身感作した後、同じエマルジョンを内リンパ嚢に 2 次感作したため、結核菌に対する免疫反応や、エマルジョンそれ自体による非特異的組織反応によって自発眼振が出現した可能性もある。

今回、KLH による 2 次感作群での自発眼振出現の有無を、内リンパ嚢 2 次感作後 8 時間毎に観察した結果、18 匹のうち 12 匹 (67%) と高率に自発眼振の出現が観察できた。一方、PBS 注入群、あるいは 1 次感作群では自発眼振が認められなかったことから、2 次感作によって認められた自発眼振は、物理的あるいは機械的刺激や抗原自身による直接刺激などの要因による

図6 内リンパ嚢 KLH 抗原感作後2日目の自発眼振出現時の右耳(抗原感作耳)の内耳組織
内リンパ嚢には多数の多核球, マクロファージの浸潤を認める(a), 外側半規管膨大部には外リンパ腔を中心に出血を認める(b), 球形嚢には内リンパ水腫が形成されている(c), FP: アプミ骨底板

ものでないことが証明された。現在まで, 本実験で用いた方法と同様の実験方法で, Tomiyama & Harris¹⁹⁾は, 内リンパ嚢抗原2次感作後2週間目に外リンパ腔の抗 KLH IgG 抗体の明瞭な上昇を認めている。また

高橋ら²³⁾は同様方法による実験で, 免疫組織学的に, 内耳全体に IgG と補体の発現を認めている。これらの実験結果は, 内リンパ嚢にアルサス型反応が惹起されていることを示している。今回の実験の組織学的検索でも, KLH 2次感作群の内リンパ嚢抗原感作後2日目で, 自発眼振が出現した時期の内リンパ嚢には多数の多核球やマクロファージを中心とした急性炎症細胞浸潤が認められた。また, 外側半規管膨大部外リンパ腔領域では, 出血が観察されている。このことは, 前述の先人の実験結果に加えて考察すれば, 内耳局所で免疫反応が惹起されたことを明瞭に示している。

温度眼振反応の低下の程度が3つの型(非回復群, 回復群高度低下型, 回復群軽度低下型)に区別されたこと, またその障害の程度が強いほど自発眼振の出現時間が長かったことは, 今回用いたモルモットが雑系であり, 免疫応答能力の差があるためと思われた。このことは, メニエール病患者においても, 内耳機能障害の程度が人によりさまざまであることと一致している。

温度眼振反応の低下の機序として, 2つの要因が考えられた。1つは, 温度眼振反応非回復群の外側半規管膨大部有毛細胞に明らかな空胞変性がみられたことから, 内リンパ嚢でのアルサス型反応の結果放出された組織障害因子が直接半規管へ免疫組織学的障害を起こした可能性である。もう1つは, 内リンパ嚢での内リンパ液吸収障害と, 免疫反応の結果放出された血管透過性因子により, 内リンパ液が産生過剰になり, 一過性内リンパ水腫を形成し内耳圧を変化させた可能性である。これらのことから, 自発眼振の発現は, 内リンパ嚢での免疫反応の結果, 右耳前庭機能(温度眼振反応)の低下のためと考察される。

メニエール病患者の迷路破壊術施行時に採取した膜迷路の電顕的観察では, 卵形嚢感覚上皮細胞と, 半規管膨大部稜の空胞変性が報告されている^{24)~26)}。今回の実験では, 光顕上の観察ではあるが, 温度眼振反応非回復群に認められた外側半規管膨大部有毛細胞と卵形嚢の空胞変性は, 前述のヒトにおける組織学的結果と一致し, メニエール病の発症に免疫学的機序が関与している可能性を示唆している。

メニエール病患者の自発眼振は, 方向が変化することが一つの特徴であるが, 今回の8時間間隔の観察では, 自発眼振はすべて感作側と反対向き(麻痺性)であり, 感作側向き(刺激性)眼振は確認できなかった。これまで動物実験で刺激性眼振を記録した報告では,

その持続時間は数秒から数分間である²⁷⁾ 今回の実験では、眼振の観察が8時間毎であり、短時間しか出現しない可能性のある刺激性眼振を見逃している可能性もある。

富山ら¹⁰⁾は、本実験と同様の手法を用いた実験で、膜迷路の内リンパ水腫の多くは一過性であるとしている。すなわち、水腫は内リンパ嚢 KLH 抗原 2 次感作翌日から始まり、以後急激に成長し、2-3 日目から第 1 週目にかけてその程度が最大に達し、以後徐々に軽減してゆくとして述べている。このことと、今回の実験結果から、免疫反応による変化の時期、すなわち一過性内リンパ水腫の形成時期と自発眼振の出現時期、および温度眼振反応の障害時期が、ほぼ一致していることが示されている。しかも、これらの反応は、KLH 抗原内リンパ嚢感作の翌日から第 1 週間目の間に発現している。また、この時期には聴覚の一過性閾値上昇も認められている¹²⁾。これらのことを総合すると、今回用いた免疫学的手法によって生じたモルモットの内耳の機能的変化および形態学的変化は、ヒトのメニエール病と類似した症状、形態学的変化を有していることが明らかとなった。したがって、本実験方法による機能的ならびに形態学的変化を、より詳細に検討することによって、メニエール病の発症機序解明に有力な手掛かりが得られるものと考えられた。

ま と め

1. モルモット内リンパ嚢局所免疫反応によって惹起された自発眼振の観察と同時に、温度眼振反応の経過観察および内耳の組織学的検討を合わせて行った。

2. 2 次 KLH 抗原内リンパ嚢感作群で、自発眼振は 18 匹中 12 匹 (約 67%) と高率に認められた。しかし、この眼振は、すべて麻痺性眼振であった。

3. 内リンパ嚢局所免疫反応により引き起こされた温度眼振反応の経過は、非回復群と回復群に大別された。非回復群の外側半規管膨大部稜の感覚細胞には、空胞変性が認められた。

4. 内リンパ嚢局所免疫反応により、内リンパ水腫の形成を伴った一過性の前庭機能障害 (自発眼振の出現と温度眼振反応の低下) を生じた病態は、ヒトにおけるメニエール病の発作期の病態と類似していると思われた。このことから、メニエール病の発症機序の一つとして内耳免疫反応の関与が示唆された。

参 考 文 献

- 1) Hallpike CS and Cairns H: Observations on the pathology of Meniere's syndrome. *J Laryngol Otol* 53: 625-655, 1938.
- 2) Shambaugh GE, Clemis JD and Arenberg IK: Endolymphatic duct and sac in Meniere's disease I; Surgical and histopathologic observations. *Arch Otolaryngol* 89: 816-825, 1969.
- 3) Zechner G and Altmann F: Histological studies on human endolymphatic duct and sac. *Pract Otol Rhinol Laryngol* 31: 65-83, 1969.
- 4) Kimura RS and Schuknecht HF: Membranous hydrops in the inner ear of the guinea pig after obliteration of the endolymphatic sac. *Pract Otol Rhinol Laryngol* 27: 343-354, 1965.
- 5) Lim DJ, Shimada T and Yoder M: Distribution of mucus-secreting cells in normal middle ear mucosa. *Arch Otolaryngol* 98: 2-9, 1973.
- 6) Rask-Anderson H and Stahle J: Lymphocyte-macrophage activity in the endolymphatic sac: an ultrastructural study of the rugose endolymphatic sac in the guinea pig. *J Otorhinolaryngol Relat Spec* 41: 177-192, 1979.
- 7) Lundquist PG: Aspects on endolymphatic sac morphology and function. *Arch Otolaryngol* 212: 231-240, 1976.
- 8) Harris JP: Immunology of the inner ear: Response of the inner ear to antigen challenge. *Otolaryngol Head and Neck Surg* 91: 18-23, 1983.
- 9) Tomiyama S and Harris JP: The endolymphatic sac: Its importance in inner ear immune response. *Laryngoscope* 96: 685-691, 1986.
- 10) 富山俊一, 野中 学, 八木聰明, 後藤裕一, 池園哲郎: 内リンパ嚢局所二次免疫反応による急性内リンパ水腫 I: 短期観察, *日耳鼻* 94: 333-342, 1991.
- 11) 野中 学, 富山俊一, 八木聰明: 内耳免疫反応の平衡機能に及ぼす影響について, *Ear Res Jpn* 20, 49-50, 1989.
- 12) 後藤裕一, 富山俊一, 八木聰明, 上野博史, 野中 学: 内耳免疫動物の ABR, *Audiology Jpn* 32: 212-213, 1989.
- 13) Tomiyama S and Harris JP: Elevation of inner ear antibody levels following direct antigen challenge of the endolymphatic sac. *Acta Otolaryngol (Stockh)* 107: 202-209, 1989.
- 14) 内藤 偽, 長谷川義夫: メニエール氏病の実験的研究, *日耳鼻* 55: 234-235, 1952.
- 15) 牟田 實, 堀 良平: 結核アレルギーによる内耳水腫

- の実験的研究. 日耳鼻 57: 237, 1954.
- 16) 和田純一: アレルギー状態における聴器の状態. 耳鼻臨床 52: 678-696, 1959.
- 17) 翁 銘振: メニエール氏病の実験的内リンパ水腫について. 耳喉 33: 65-71, 1961.
- 18) 隈上秀伯, 津田靖博: 茎乳突孔からの実験的迷路障害. 日耳鼻 77: 115-119, 1974.
- 19) 朴沢二郎: メニエール病の反復性めまいに対する免疫アレルギー学的考察. 耳鼻臨床 73: 527-539, 1980.
- 20) 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, 1984.
- 21) 宮村健一郎, 神崎順徳, 永田雅英, 石川 哮: モルモットにおける内耳 I 型アレルギー—眼振誘発—. Ear Res Jpn 16: 224-225, 1985.
- 22) 澤田 泉: 内リンパ嚢局所免疫法による実験的内リンパ水腫. Equilibrium Res 45: 231-251, 1986.
- 23) 高橋光明, 富山俊一: 内リンパ嚢局所免疫反応による実験的内リンパ水腫の機序—免疫組織学的検討—. 日耳鼻 93: 1372-1378, 1990.
- 24) Friedmann I, Cawthorne T, Mclay K et al: Electron microscopic observations on the human membranous labyrinth with particular reference to Ménière's disease. J Ultrastruct Res 9: 123-138, 1963.
- 25) Pietrantonio L and Iurato S: Some initial electron-microscope investigations of a case of Ménière's syndrome. Acta Otolaryngol 52: 15-26, 1960.
- 26) Litton WB and Lawrence M: Electron microscopy in Ménière's disease. Arch Otolaryngol 74: 52-59, 1961.
- 27) Silverstein H: The effects of perfusing the perilymphatic space with artificial endolymph. Ann Otol Rhinol Laryngol 79: 754-765, 1970.
-
- 稿を終えるにあたりご校閲を賜った恩師奥田 稔教授に深甚なる謝意を表します. また, 直接ご指導, ご助言をいただいた八木聰明助教授に深く感謝いたします.
- 本論文の要旨は第37回日本基礎耳科学会において発表した.
-
- (1991年 7 月 1 日受稿 1991年 9 月20日受理 急載)
- 別刷請求先 〒113 東京都文京区千駄木1-1-5
日本医科大学耳鼻咽喉科学教室 野中 学