メニエール病における血清抗II型コラーゲン 抗体及び免疫複合体

聖マリアンナ医科大学耳鼻咽喉科学教室（主任：竹山 勇教授）

吉 野 清 美

SERUM ANTIBODIES TO TYPE II COLLAGEN AND IMMUNE COMPLEX IN CASES OF MENIERE'S DISEASE

KIYOMI YOSHINO, M.D.

Department of Otolaryngology, St Marianna University School of Medicine, Kawasaki

In a previous study, endolymphatic hydrops was induced in 36% of guinea pigs immunized with type II collagen and a dominant negative SP was recorded from these hydropic animals. These results suggested that the immune response to type II collagen may have a role in the etiopathology of some cases of Meniere's disease. In this study, we evaluated the levels of serum antibody to type II collagen and three other immune indexes in patients with Meniere's disease, especially those who showed negative SP dominance on electrocochleography. Twenty-nine Meniere's cases, 22 normal volunteers serving as controls, 28 RA cases, and 9 patients complaining of vertigo were examined to detect serum immune indexes. Meniere's patients exhibited high values of serum anti-type II collagen antibody as compared to control subjects. Furthermore, total IgG, C3, anti-type II collagen antibody and circulating immune complex were increased with the highest levels being in the RA group, followed by Meniere's disease and then the control group. These results probably reflect the extent of immune reaction development. The immune response may be generalized in RA cases and/or local in Meniere's disease. Our study results suggest the development of certain immune status abnormalities in our cases, which lends support to the idea of an immunologic disorder playing a role in the etiology of some cases of Meniere's disease.

Key words: メニエール病、-SP 増大現象、II型コラーゲン
免疫複合体

A97—0887—24561

はじめに

メニエール病は剖検例を対象とした内耳の形態学的検討により、内リンパ水腫が本体であると考えられている¹⁾²⁾³⁾。しかし、内リンパ水腫を来す病因に対してはアレルギー説や血管神経説などがあり、いまだ確定していない。その内、メニエール病発症にはアレルギーが起因するとの報告は1892年 Quinke に始まり、Cooms & Gel のアレルギー分類自体に論議はあるもののI型及びIII型アレルギーが想定されている。まず、

食物アレルギー説⁴⁾によりI型アレルギーではないかとの予測がなされた。しかし、血清IgE値が正常範囲内であること⁵⁾、血清IgG値が正常値より高い例が多いことから、むしろIII型アレルギーの関与を考え、朴沢ら⁶⁾は実験的に内リンパ水腫の成立に抗原抗体反応によるライスネル膜の透過性亢進あるいは、血管条の分泌亢進が関与しているのではないかと述べている。また、実験的にモルモット内リンパ液中にIgG及び補体(Complement:C)が存在し、ウサギ血管条で

感作した正常モルモットにおいては内リンパ水腫の発現をみたが、C4が欠損しているモルモットでは発現しなかったとする報告があり⁷⁾、これからもIII型アレルギーの関与が考えられる。一方、McCabe⁶⁾は自己免疫性感音性難聴について報告し、内耳疾患と自己免疫との関連を示唆している。メニエール病発症においても自己免疫反応が関与する可能性の報告もあり⁹⁾¹⁰⁾¹¹⁾、その対象となる抗原が検討された。II型コラーゲンによる免疫感作動物の内耳に形態変化がみられたという報告¹²⁾から自己抗体と自己抗原 (II型コラーゲン) による自己免疫反応により内リンパ水腫の生じることが実験的に示された。さらにII型コラーゲンで免疫感作することにより内リンパ水腫を生じたモルモットでは、蝸電図上-SP増大現象が特徴的に記録された¹³⁾。

そこで今回、メニエール病発症にII型コラーゲンに対する自己免疫を起因とするIII型アレルギーが関与しているか否かを確認する目的で、-SP増大現象を示すメニエール病症例を中心にその発症に関与と思われる免疫因子について研究を行った。

対 象

厚生省の診断基準を満たし、加えて蝸電図上-SP増大現象を示すメニエール病症例29例 (全例片側性)、コントロールとして炎症及び免疫疾患に罹患していない聴力正常成人22例、positive controlとしてアメリカリウマチ協会の診断基準を満たす慢性関節リウマチ (Rheumatoid arthritis: RA) 28例、他の末梢性めまい症例9例 (-SP増大現象を示さない) を対象として血清抗II型コラーゲン抗体、免疫複合体、C3及びIgGを測定した。ただし、血清抗II型コラーゲン抗体及びIgGについては、メニエール病28例、他の末梢性めまい症例8例について測定した。また、抗dsDNA抗体をメニエール病症例22例、コントロール10例、RA13例、他のめまい症例8例について測定した。各々4群の年齢分布はメニエール病19～67歳 (平均46歳)、コントロール22～58歳 (平均36歳)、RA25～62歳 (平均45歳)、他の末梢性めまい21～64歳 (平均45歳) であった。

方 法

A. 蝸電図測定

厚生省の診断基準を満たすメニエール病症例を対象にAP, SPを記録し、SP/AP比増大例を今回の測定対象とした。メニエール病以外の末梢性めまい疾患症例9例について同様にAP, SPを記録し、SP/AP比増大のないことを確認した。蝸電図記録は鼓室内誘導法で行い、刺激音には立ち上がり及び立ち下がり時間0.5msec, 持続時間10msecの4kHz短音を刺激間隔30msecで与えた。なお、刺激音は被検耳から50cmの距離を置いたスピーカーより自由音場にて与えた。SP/AP比に関しては表1のごとく、当教室のデータに基づいて¹⁴⁾4kHz短音刺激 (80dB pe SPL) で-0.42±0.07より高値を示すものをSP/AP比増大例とみなした。

B. 血清II型コラーゲン抗体、免疫複合体、C3, IgG及び抗DNA抗体測定

ステロイド治療を施行していないメニエール病症例において、そのめまい発作緩解期に採血し、下記の1) 2) 3) 4) について測定した。

1) 血清抗II型コラーゲン抗体の測定

ウシ軟骨より抽出したII型コラーゲン (Sigma社) を5μg/mlの濃度でマイクロプレート (Nunk社) のウェルに吸着させ、正常ウサギ血清でblockingした後、50倍に希釈した被検血清を反応させた。2次抗体として、ペルオキシダーゼ標識ウサギ抗ヒトIgG抗体-Fc特異性 (Cappel社) を加え、オルソ-フェニレンジアミン (Sigma社) で発色させ、自動吸光度計 (コナ社 MTP-100型) で492nmの吸光度を測定した。測定方法はFujiiら¹⁵⁾の方法に準じた。

2) 免疫複合体の測定

F(ab')₂ヤギ抗ヒトC3抗体 (Cappel社) を10μgの濃度でマイクロプレートに吸着させ、21倍に希釈した被検血清を反応させ、2次抗体として、ペルオキシダーゼ標識ウサギ抗ヒトIgG抗体-Fc特異性 (Cappel社) を用いて、1)と同様に測定した。測定方法は横山¹⁶⁾の方法に準じた。

3) 血清C3, IgGはともに血漿蛋白定量用免疫拡散

表1 聴力正常耳22耳のSP/AP比の平均値

刺激強度	50dB pe SPL	60dB pe SPL	70dB pe SPL	80dB pe SPL
SP/AP比 (平均値±SD)	0.07±0.08	0.28±0.1	0.38±0.08	0.42±0.07

図1 血清抗II型コラーゲン抗体値

板 (Hoechst 社) を用いて測定した。

4) 抗 dsDNA 抗体の測定にはリコンビンゲン抗 DNA キット (日本 DPC) を用いた。

結 果

1) 血清抗II型コラーゲン抗体

III型アレルギーに関与すると考えられる抗体を検討するために血清抗II型コラーゲン IgG 値をメニエール病、コントロール、RA、他のめまい症例の4群について検討した。抗体量は相対的量として吸光度により表している (図1)。それぞれ4群の平均値±SDはメ

ニエール病群 0.51 ± 0.35 、コントロール群 0.31 ± 0.13 、RA群 0.94 ± 0.96 、他のめまい症例群 0.43 ± 0.27 とRA群が最も高いレベルを示しており、t検定によりRAとコントロール群間に ($P < 0.05$)、またメニエール病とコントロール群間に ($P < 0.01$) 有意差を認めた。一方、他のめまい症例群とコントロール群との間には有意差はみられなかった。また、他のめまい症例群とメニエール病群を比較すると、メニエール病群で高レベルを示す傾向にあったが、有意差は認められなかった。メニエール病の中でコントロール群の平均値+SDを超えるものは28例中11例 (39%) にみられ

図2 血清抗II型コラーゲン IgG/総 IgG 比

た。

2) 抗II型コラーゲン IgG/総 IgG

血清抗II型コラーゲン IgG 値が総 IgG (抗II型コラーゲン IgG+非特異的 IgG) の増減に左右されているのかどうかを検討するため、総 IgG 量に対する抗II型コラーゲン IgG 量を、その比で表したものが図2である。それぞれの平均値±SD はメニエール病群0.50±

0.41, コントロール群0.27±0.11, RA 群1.11±1.01, 他のめまい症例群0.46±0.21で、図1の場合と同様にメニエール病群とコントロール群間に有意差 ($P < 0.01$) を認め、メニエール病群においてII型コラーゲンに対する特異的な IgG が増加していることが示された。メニエール病でコントロールの平均値+SD を超えるものは28例中13例 (46%) にみられた。

図3 血清免疫複合体値

3) 免疫複合体

III型アレルギーが関与しているとすれば、免疫複合体が血中に存在する可能性が高い。そこで血中免疫複合体値を4群について各々示したものが図3である。その平均値±SDはそれぞれ、メニエール病群 0.16 ± 0.08 、コントロール群 0.14 ± 0.08 、RA群 0.26 ± 0.12 、他のめまい症例群 0.14 ± 0.04 で、メニエール病、コントロール、他のめまい症例群間には有意差は認められず、RA群でのみ有意に高値を示した。メニエール病でコントロール群の平均値+SDを超えるものは29例中6例(21%)にみられた。なお、抗II型コラーゲンIgG/

総IgGと血中免疫複合体値との間に、相関関係は認められなかった(相関係数: 0.3)。

4) 血清IgG及びC3

各群における血清IgG及びC3の値及び同一測定方法による日本人健常成人の平均値(日本ヘキスト社)との比較を表2に示した。コントロールについてみると、日本人健常成人値+SDより高値であったものはIgGで0%、C3についても23%で、今回の測定結果は妥当であると判断された。メニエール病症例で血清IgGがコントロール群の平均値+SDより高値を示したものは11例(39%)、平均値-SDより低値は5例(18

表2 血清IgG, C3値

	IgG		C3	
	平均値±SD(mg/dl)	%*	平均値±SD(mg/dl)	%*
メニエール病症例	1263±571	21	61.9±17.8	24
コントロール	1165±262	0	56.8±16.0	23
RA症例	1400±545	29	83.3±20.4	68

*日本人正常成人の平均値+SDより高値を示す症例の割合を示す。

図4 血清抗DNA抗体値

%), C3は7例(24%)で高値, 2例(7%)で低値を示した。

5) 抗DNA抗体

自己免疫疾患と考えられているものの内, 特に全身性エリトマトーデス(systemic lupus erythematosus: SLE)において高値を示すとされる抗DNA抗体の検討を今回対象とした検体について検討した結果を図4に示す。メニエール病症例の内抗DNA抗体が高値を示したのは1例のみであり, コントロール群との間に有意差はみられなかった。

考 察

I) 自己免疫疾患としてのメニエール病—文献的概説—

自己免疫疾患であるということの条件として Witebsky¹⁷⁾は, 1) 自己抗体が証明されること 2) 自

己抗体と特異的に反応する抗原を同定ないしは分離できること 3) この抗原を用いて動物を免疫することにより自己抗体の産生を証明できること 4) この動物にヒト疾患と同様の組織学的変化を認めることの4つをあげている。

メニエール病の発症においても自己免疫の関与が注目されており, 上記の自己免疫疾患の条件を満たす報告が散見され, 自己抗体については, II型コラーゲンを抗原とする抗体の関与がRAにおけると同様に¹⁸⁾¹⁹⁾²⁰⁾, メニエール病においても報告されている⁹⁾。ヒトの内耳における抗原としてのII型コラーゲンの存在が, ヒト側頭骨においてモノクローナル抗体を用いた免疫組織学的検討により確認され²¹⁾, このII型コラーゲンをを用いてモルモットを免疫することにより, その血中, 内リンパ液及び外リンパ液中に抗II型コラーゲン抗体が証明されている¹²⁾。また, II型コラーゲンで

免疫したモルモットにおいて、その約半数で組織学的に内リンパ水腫を認め¹²⁾、II型コラーゲンで免疫感作したラットにおいて感作後、脳幹誘発電位による聴力低下とカロリックテストにおける反応低下を認めた報告もあり²²⁾、実験的に誘発された病態が自然発生的に生じたものと同一とはいききれないが、メニエール病がひとつの側面においては Witebsky の述べた自己免疫疾患の条件をほぼ満たしていると言える。

メニエール病の最近の研究の趨勢は、その発生病理に免疫あるいは慢性炎症過程が関与していることを示唆している。おそらくはウイルス感染あるいはその結果としての炎症が契機となって、自己蛋白の変性あるいはハプテン化を引き起こし、隔絶された蛋白(抗原)の露出を増す。また、内耳血管条内に免疫複合体が沈着し、本来の蛋白を変性あるいは露出し、局所的炎症反応を引き起こす²³⁾²⁴⁾²⁵⁾ のかも知れない。この蛋白は動員された抗原提示細胞に局所で取り込まれ、内リンパ嚢へ移動し、内リンパ嚢では分解された蛋白が細胞内に取り込まれて、主要組織適合遺伝子複合体(major histocompatibility complex : MHC)と共に T 細胞に提示される。ある種の MHC を呈する個体において、この蛋白が非自己として認識され、免疫寛容機構が存在しないと、特異的 T 細胞がクローンの拡大と再編成を起こし、サイトカインの放出により B 細胞より特異的自己抗体の産生、補体カスケードの活性化、炎症細胞の動員、伝達物質の放出などが起こり、最終的には組織障害が引き起こされると考えられている。免疫学的組織障害が内リンパ管に局在していれば、内リンパ液の吸収減少とそれに引き続き、体積の増加が起こり、外リンパ液の混入による膜迷路の歪みと間欠的破裂を次々に引き起こし、メニエール病の特徴である繰り返すめまいと変動する聴力低下の原因になるとも考えられる。II型コラーゲンは内リンパ管の上皮下層、耳骨包の軟骨層、卵形嚢斑、球形嚢斑、膨大部稜内に存在し¹²⁾、この蛋白が炎症性変化や露出により免疫的攻撃の格好の標的となる。さらに内耳には免疫防御機構が存在し²⁶⁾²⁷⁾、特に内リンパ嚢は内耳免疫に果たす役割が大きいとの報告があり²⁸⁾²⁹⁾³⁰⁾、上述したような局所における免疫反応が起こり得ると考えられる。実際に Yoo らは精製 II 型コラーゲンを感受性の高い実験動物に外因性に投与し、組織学的にメニエール病や耳硬化症に類似した組織障害モデルを作り、ラセン神経節細胞の変性、コルチ器の萎縮、耳小骨海綿状化、血管条の破綻、ライスネル膜の伸展、内リンパ管内への著

明な単核球浸潤などが見られ¹²⁾³¹⁾、加えて、免疫蛍光染色により内リンパ管上皮、蝸牛動脈の血管壁、前庭階のらせん靱帯に沿って II 型コラーゲンに特異的な IgG と補体の沈着がみられたと報告し¹²⁾、また、これらの変化と同時に、進行性聴力低下が脳幹誘発電位により捕らえられたとしている²²⁾。一方、Harris ら³²⁾ は Yoo らと同様の方法でラットを II 型コラーゲンで免疫感作しても血清及び外リンパ液中の抗 II 型コラーゲン抗体は上昇したが、中耳炎を起こしたラット以外に聴力の低下は見られず、組織学的にも内耳組織に変化は見られなかったとしている。この相違は使用したラットの系による差のために生じた可能性が考えられ、種特異性あるいは種の違いによる自己免疫性の差によるものと考えられる。

II) メニエール病とIII型アレルギーの関与

これら諸家の結果を踏まえ、ヒトの場合に適用し、再検討してみた。メニエール病における内リンパ水腫発生のメカニズムを、一元的に説明することは難しく、複数の因子が関与している可能性が考えられる。そこで今回は、なるべく背景を同一にするために厚生省のメニエール病診断基準に加えて、蝸电图上-SP 増大現象を呈した症例に絞り、発作緩解期の血清について検討することにより、複雑に絡み合う因子を少しでも単純化した上で考察できないかと配慮した。

(1) 血清II型コラーゲン抗体

固相化したウシII型コラーゲンをを用いた ELISA (Enzyme linked immunosorbent assay) により測定した。メニエール病症例の血清II型コラーゲン抗体値はコントロールに比し有意に高値を示し、Yoo ら⁹⁾の結果を支持する結果を示した。また、非特異的 IgG の増減に左右されて、血清II型コラーゲン IgG が見かけ上、高値を示すことも考慮し、総 IgG 量に対する抗II型コラーゲン IgG 量の比として比較しても、メニエール病群で有意に高値であったことから、II型コラーゲンに対する特異的 IgG が増加していることを確認した。しかし、免疫学的交差反応性があるとしても、ウシではなく、ヒトII型コラーゲンをを用いて検討する必要があると思われる。また、図1、図2に示したように、コントロール群においても抗II型コラーゲン抗体は存在するが一方、メニエール病群の内でも、その値にはばらつきがあり、他の要因についての考慮が必要であると思われる。

(2) 血中免疫複合体 (immune complex : IC)

IC を放射性同位元素あるいは培養細胞を用いずに

EIA (Enzyme Immunoassay) で検査する方法には、Clq 固相化 EIA と抗 C3 固相化 EIA がある¹⁶⁾。IC が補体と結合し、補体を活性化する経路には alternative pathway と classical pathway とがあり、C3 はそのどちらの経路にも関与し、どちらの経路を活性化する IC も検出可能であるため、抗 C3 固相化 EIA を用いた。ところが、今回の実験では予想に反し、IC の平均値としてはコントロール群とメニエール病群に有意差は認められなかった。しかし、コントロール群の平均値を上回る症例はメニエール病29例中6例にみられた。一方、感音性難聴やメニエール病において IC が高値を示すという報告がある³²³⁾²⁴⁾²⁶⁾³³⁾³⁴⁾、この相違には、IC 測定方法の違い、あるいは採血時期の差も関与すると思われる。

生体内で IC が形成されると、補体系を活性化し、Fc 受容体または補体受容体を介して好中球、マクロファージなどに作用し、化学伝達物質を遊離し、組織障害を引き起こす。また、サイズが大きく不溶性の IC は好中球やマクロファージに貪食されやすく、速やかに血中より消失するが、サイズが小さく可溶性で抗原抗体結合力の弱い IC は貪食されにくく、血中に長くとどまりその結果、組織に沈着し、組織障害性が高いと言われている³⁵⁾。可溶性 IC の場合はこの他に抗原抗体比もかわり、また、IC が血中形成か局所形成かにより生物学的活性は異なるため、血中 IC だけで論ずることは難しいが、一方、ヒトの内耳組織を連続的に採取することには自ずから大きな制約がある。

メニエール病における IC が仮に局所形成であるとする、血液内耳関門³⁶⁾の存在により内耳局所から循環血液中には流出しにくく、in situ IC として内耳組織にとどまっているとも考えられる。従って、今回の結果のように血清抗 II 型コラーゲン抗体値は高いが IC 値は高値を示さないことも説明できる。また、IC が血中形成であるとする、可溶性のサイズの小さい IC が腎糸球体と構造的に類似する血管条に沈着する³⁷⁾と考えられ、それが片側に起こるメカニズムとしては、ウイルス感染等の炎症により血液内耳関門が片側性に破壊され、IC が容易に内耳内へ流入するとも推察される。今回の結果からは、IC は局所形成と考えるほうが理解されやすい。

今後 IC が形成する抗原及び抗体の分析が必要と思われる、これからの課題としたい。今回は IgG-IC を測定したことになるが、Evans ら³⁴⁾はメニエール病において IgM-IC が有意に上昇し、IgG-IC はコントロールに

比し有意差を示さなかったとしているが、Morrison³⁸⁾は IgG-IC、IgM-IC 共に上昇していたと述べているので、IgM-IC についてもさらに検討を加える必要がある。また、彼はメニエール病発作期と間欠期とで IC に有意差がなかったとしているが、Shea¹⁰⁾はメニエール病の約10%にデキサメサゾンに反応する例があり、特に急速に難聴の進行する症例で有効であったとしていることから臨床経過に伴って IC 値が変化することも十分に考慮しなければならない。

(3) 血清 IgG, C3, 抗 DNA 抗体

今回測定した免疫因子の測定結果をみると、血清 IgG, C3 については、コントロール群とメニエール病群間に有意差はみられなかったが、その平均値を比較すると血清 IgG, C3, 抗 II 型コラーゲン抗体、IC のいずれも RA 群、メニエール病群、コントロール群の順に高値を示し興味ある結果であった。このことから RA においては免疫反応がより全身性に、メニエール病においては局所性に内耳に局限して起きていることが推察された。二本らはメニエール病患者の内リンパ嚢手術時に採取した内リンパ嚢内リンパ液及び内リンパ嚢外壁について RIA (Radioimmunoassay) を用いて組織中の IgG がコントロール群に比して高値であり³⁹⁾、また、膜迷路及び内リンパ嚢組織に IgG, IgM, IgA, C3 の沈着を認めた⁴⁰⁾と報告しており、局所での免疫反応説を支持している。

SLE 患者の血中で高率に検出される抗 DNA 抗体は、RA 群やコントロール群と同様、メニエール病群での検出率は低く、新たな自己抗体の対応抗原を推定するには至らなかった。

III) II型コラーゲンによる自己免疫反応の解析

McCabe⁶⁾は自己免疫性難聴の補助診断としてリンパ球遊走阻止試験を用いる際、抗原として内耳組織を用い、Arnold⁴¹⁾はメニエール病患者血清を正常ヒト内耳組織に反応させ、免疫蛍光染色で血管条やライスネル膜に免疫グロブリンの沈着がみられたと報告している。どちらの内容も内耳組織に対する（自己）抗体が患者血清中に存在することを指摘しているが、内耳組織の何が抗原となり、抗原決定基となりうるかが問題となる。実際にヒト蝸牛組織を homogenize し、その SDS アクリル泳動法を行い、分子量既知の II 型、IX 型コラーゲンの他に 30Kd の蝸牛蛋白の band が認められ、種々の内耳疾患症例の血清についてこれらに対する抗体を定性的に測定し、メニエール病6例中3例に抗蝸牛抗体を、4例に抗 II 型コラーゲン抗体を検出し

たという報告がある⁴²⁾。

今回の実験結果からII型コラーゲンが抗原となり自己抗体が産生されるに至る過程は全く推論の域をでないが、T細胞による抗原認識においては3分子複合体仮説があり⁴³⁾、これによると、抗原ペプチドとMHCとT細胞受容体とが結合して3分子の結合体が形成され、T細胞受容体からCD3を介して細胞内にシグナルが与えられると考えられている。ここでhigh responderのMHCは抗原と良く結合し、low responderのMHCと抗原の結合は弱いので、同じ抗原が存在しても認識されない個体があり、また、健康人においても自己抗体が存在することがありうる。helper T細胞が自己マーカーとして認識するMHC class IIのうち、まずRA患者においてはHLA-DR4との関連性が言われた⁴⁴⁾。一方、HLA-DR3がメニエール病等の内耳疾患発症のリスクを増大させ、killer T細胞が自己マーカーとして認識するMHC class IのうちHLA-A1, B8が関与すると、さらにそのリスクは増すとも言われており⁴²⁾、この3つの因子が複雑に影響し合って自己免疫反応を起こすに至ると考えられる。また、これに加え、Ylirskiら⁴⁵⁾はメニエール病患者の前庭神経節細胞の核内に封入体を観察し、これを非活性化されたウイルスを意味するものだとしており、自己蛋白がウイルスにより抗原修飾をうけて、それが契機となって、自己抗原に交差反応性をもつ抗原の存在によりhelper T細胞が活性化され、自己免疫寛容に破綻を来してB細胞より自己抗体が産生されると考えられる。中でもEBウイルスは著明なB細胞活性を有し、また、EBウイルス感染リンパ球であるWill₂細胞を抗原として、RA患者血清について免疫拡散法を行うと沈降線が生じ、間接的免疫蛍光法でWill₂細胞の核と細胞質に抗原があることを示した報告があり⁴⁶⁾、メニエール病発症においてもEBウイルス感染が何らかの形でその発症に関与しているのかもしれない。

以上、内リンパ水腫発生メカニズムにおける、II型コラーゲンによる自己免疫反応の関与についてRAとの比較において考察した。

ま と め

1) -SP増大現象を示すメニエール病症例において、血清抗II型コラーゲン抗体値は、コントロール群に比較して有意に高値を示した。

2) 血清免疫複合体についてはメニエール病群とコントロール群との間に有意差は認められなかった。

3) 血清IgG, C3, 抗II型コラーゲン抗体値、免疫複合体値の平均値を比較すると、いずれもRA、メニエール病、コントロールの順に高値を示したことから、RAではより全身性に、メニエール病ではより局所性に免疫反応が起こっているものと推察した。

4) メニエール病群においてその血清抗II型コラーゲン抗体値が高く、血清ICはコントロール群と比較して差がないことから、局所形成のICが内耳血液関門を通過せず、in situ ICとして内耳局所に沈着している可能性を推察した。

5) II型コラーゲンに対する異常免疫反応が、内リンパ水腫発生メカニズムの一部を担っている可能性が窺えた。

参 考 文 献

- 1) 山川強四郎：メニエール氏症候を呈せし患者の聴器。大日耳鼻 44：2310-2312, 1938.
- 2) Hallpike CS, Cairns H: Observations on pathology of Meniere's syndrome. J Laryngol and Otol 53: 625-655, 1938.
- 3) 北原正章：第82回耳鼻咽喉科学会宿題報告。メニエール病の基礎と臨床。1981.
- 4) Duke WW: Meniere's syndrome caused by allergy. JAMA 81: 2179-2181, 1923.
- 5) Stahle J: Allergy, Immunology, Psychosomatic, Hypo- and Hypertonus. Arch Otorhino Laryngol 212: 187-292, 1976.
- 6) 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.
- 7) Harada T, Matsunaga T, Hong K et al: Endolymphatic hydrops and III type Allergic reaction. Acta Otolaryngol 97: 450-459, 1984.
- 8) MaCabe BF: Autoimmune sensorineural hearing loss. Ann Otol 88: 585-589, 1979.
- 9) Yoo TJ, Stuart JM, Kang AH et al: Type II Collagen Autoimmunity in Otosclerosis and Meniere's Disease. Science 217: 1153-1155, 1982.
- 10) Shea JJ: Autoimmune Sensorineural Hearing Loss as an Aggravating Factor in Meniere's Disease. Adv Oto Rhino Laryngol 30: 254-257, 1983.
- 11) Hughes GB, Kinny SE, Barna BP: Autoimmune reactivity in Meniere's disease; A preliminary report. Laryngoscope 93: 410-417, 1983.
- 12) Yoo TJ, Yazawa Y, Tomoda K et al: Type II collagen induced autoimmune endolymphatic hydrops in guinea pig. Science 222: 65-67, 1983.

- 13) Ohashi T, Tomoda K, Yosie N: Electrocochleographic changes in endolymphatic hydrops induced by type II collagen immunization through the stylomastoid foramen. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 98: 556-562, 1989.
- 14) Ohashi T, Takeyama I: Clinical significance of SP/AP ratio in inner ear diseases. *ORL* 51: 235-245, 1989.
- 15) Fujii K, Tsuji M, Murota K et al: An improved enzyme-linked immunosorbent assay of anti-collagen antibodies in human serum. *J Immunol Methods* 124: 63-70, 1989.
- 16) 横山一章: マイクロプレートを利用した酵素抗体法による免疫複合体の測定. *アレルギー* 33: 117-126, 1984.
- 17) 白井俊一: 自己免疫疾患の概念. *日本臨床* 607: 738, 1990.
- 18) Trentham DE, Townes AS, Kang AH: Autoimmunity to type II collagen: an experimental model of arthritis. *J Exp Med* 146: 857-868, 1977.
- 19) Courtenay JS, Dallman MJ, Dayan AD et al: Immunization against heterologous type II collagen induces arthritis in mice. *Nature* 283: 666-668, 1980.
- 20) Cathcart ES, Hayes KC, Gonnerman WA et al: Experimental arthritis in a nonhuman primate. *Lab Invest* 56: 26-31, 1986.
- 21) 友田幸一, 山下敏夫, 熊沢忠躬, Yoo TJ: type II collagen の中耳及び内耳における分布形態. *Ear Res Jpn* 15: 199-202, 1984.
- 22) Yoo TJ, Tomoda K, Stuart JM: Type II collagen-induced autoimmune sensorineural hearing loss and vestibular dysfunction in rats. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 92: 267-271, 1983.
- 23) Brookes GB: Immune complex associated deafness; preliminary communication. *J R Soc Med* 78: 47-55, 1985.
- 24) Brooks GB: Circulating Immune Complexes in Meniere's Disease. *Arch Otolaryngol Head and Neck Surgery* 112: 536-540, 1986.
- 25) Veldman JE, Roord JJ, O'Connor AF et al: Autoimmunity and inner ear disorders; an immune-complex mediated sensorineural hearing loss. *Laryngoscope* 94: 501-507, 1984.
- 26) Harris JP: Immunology of the inner ear; Response of the inner ear to antigen challenge. *Otolaryngology Head and Neck Surgery* 91: 17-23, 1983.
- 27) Harris JP, Woolf NK, Ryan AF: Immunology of the Inner Ear; Evidence of Local Antibody Production. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 93: 157-162, 1984.
- 28) Rask AH, Stahle J: Immunodefense of the inner ear? Lymphocyte-macrophage interaction in the endolymphatic sac. *Acta Otolaryngol* 89: 283-290, 1980.
- 29) Tomiyama S, Harris JP: The endolymphatic sac; Its importance in inner ear immune responses. *Laryngoscope* 96: 685-691, 1986.
- 30) Takahasi M, Harris JP: Anatomic Distribution and Localization of Immunocompetent Cells Normal Mouse Endolymphatic Sac. *Acta Otolaryngol* 106: 409-416, 1988.
- 31) Yoo TJ, Tomoda K, Hernandez AZ: Type II collagen induced autoimmune inner ear lesions in guinea pigs. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 93 suppl 113: 3-5, 1984.
- 32) Harris JP, Ryan AF: Immunobiology of the Inner Ear. *Am J Otolaryngol* 5: 418-425, 1984.
- 33) Kanzaki J, Ouchi T: Circulating immune complexes in steroid-responsive sensorineural hearing loss and the long-term observation. *Acta Otolaryngol Suppl* 393: 77-84, 1983.
- 34) Evans KL, Baldwin DL, Bainbridge D et al: Immune status in patients with Meniere's disease. *Arch Otorhinolaryngol* 245: 287-292, 1988.
- 35) 岩本幸子: 免疫複合体の生物学的活性と抗原特異性. *日本臨床* 607: 448-453, 1990.
- 36) Rybak LP, Juhn SK, Prado S: Nature of Blood-Labyrinth Barrier in Experimental Conditions. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 90: 135-141, 1981.
- 37) Quick CA, Fish A, Brown C: The relationship between cochlea and kidney. *Laryngoscope* 83: 1469-1482, 1973.
- 38) Morrison AW, M.B., Ch. B.: Predictive tests for Meniere's disease. *American J of Otolaryngology* 7: 5-10, 1986.
- 39) Futaki T, Yamane M, Shirahata A et al: Immunological analysis of IgG and other protein fraction in endolymph obtained from endolymphatic sac of Meniere patients and control. *Acta Otolaryngol* 419: 71-78, 1985.
- 40) 二木 隆, 永雄裕美子: メニエール病患者内リンパ囊の免疫組織学的研究—その2—. *耳鼻臨床 補* 8: 59-62, 1982.
- 41) Arnold W, Pfaltz R, Altermatt HJ: Evidence of

- serum antibodies against inner ear tissue in the blood of patients with certain sensorineural hearing disorders. *Acta Otolaryngol* 99: 437-444, 1985.
- 42) Thomas J, Jerome S, Joel B et al: Antibody against a 30 kilodalton cochlear protein and type II and IV collagens in serum of patients with inner ear diseases. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 101: 1992.
- 43) 矢田純一: 抗原提示細胞と抗原認識機構. *日本臨床* 607: 31-36, 1990.
- 44) Rowley M, Tait B, Mackay IR et al: Collagen antibodies in rheumatoid arthritis. Significance of antibodies to denatured collagen and their association with HLA-DR4. *Arthritis Rheum* 29: 174-184, 1986.
- 45) Ylikoski J, Palva T, Virtanen I: The morphology of the vestibular nerve in a patient with normal vestibular function and in patients with Meniere's disease. *Arch Oto Rhino Laryng* 215: 45-54, 1977.
- 46) Margaret AA, Tan EM: Serum antibody in rheumatoid arthritis reactive with a cell associated antigen. *Arthritis and Rheumatism* 19: 711-719, 1976.
-
- 稿を終えるにあたり、暖かいご指導ならびにご校閲を賜りました恩師竹山 勇主任教授に深甚なる感謝の意を表します。また、直接のご指導とご助言を頂きました大橋 徹教授、漆畑 保講師、ご協力を頂きました諸先生方、ならびに研究員に心から感謝いたします。
- なお、本論文の要旨は第34回ならびに第35回日本聴覚医学会、第9回日本耳鼻咽喉科免疫アレルギー学会にて口演した。
-
- (1993年7月8日受稿 1994年1月13日受理)
- 別刷請求先 〒216 川崎市宮前区菅生2-16-1
聖マリアンナ医科大学耳鼻咽喉科学教室 吉野清美