研 究

グリセロールの内耳液電解質濃度におよぼす効果

——静脈内投与と経口投与——

加納 直行・牧本 一男

Effect of Glycerol on Inner Ear Fluid Electrolytes
of Guinea Pigs

——Oral and Intravenous Administration——

Naoyuki Kanoh and Kazuo Makimoto

(Kyoto University)

Under sodium pentobarbital anesthesia (25–35 mg/kg), serum, CSF and inner ear fluids from scala tympani perilymph, scala vestibuli perilymph, and scala media endolymph were collected from normal guinea pigs after the oral administration of glycerol (50%, 12 ml/kg) or the intravenous injection of glycerol (1.0 ml/kg). The sodium and potassium concentrations were assessed by microflame photometry. The electrolyte dynamics of the inner ear fluids were compared after these two routes of administration.

1. Serum. There was no significant change in Na or K levels after either route of administration.

2. CSF. The Na concentration increased rapidly after both intravenous and oral administration of glycerol and remained high until the end of the experiment. The K concentration did not change significantly after administration by either route.

3. Scala tympani perilymph. The Na concentration increased transiently, after intravenous glycerol, while after oral administration it increased slowly and steadily. The K concentration increased only after oral administration.

4. Scala vestibuli perilymph. The Na level increased slowly and steadily only after oral administration of glycerol, and the K level increased after intravenous injection.

5. Scala media endolymph. No changes in the K level occurred after either route of administration. After oral administration the Na level increased.

These experiments show that dehydration persists longer after oral than after intravenous administration of glycerol. In the diagnosis of Meniere's disease, oral administration of glycerol is more effective than intravenous.

は じ め に

我々はこれまで浸透圧利尿剤グリセロールの静脈内投与と経口投与の内耳液電解質動態について報告してきた¹⁾²⁾。今回は上記の両投与方法に於ける内耳液電解質動態を比較しその差異を考察することにした。これ迄、グリセロールに関する基礎的研究は Angelborg の内耳圧に関する実験³⁾、Prazma の微小循環に関する実験⁴⁾、Juhn 等の浸透圧に関する実験⁵⁾等いづれも静脈内投与でなされている。これらの実験結果と関連づける上でも、今回のように経口投与と静脈内投与の両法について内耳液電解質動態を比較することは有意義と考える。また、静脈内投与の蝸牛管内リンパのK濃度の結果を確認する意味で Selective K⁺ double barrelled electrode 法⁶⁾⁷⁾⁸⁾⁹⁾¹⁰⁾による蝸牛管内リンパのKイオン活量の測定も追加した。

実 験 方 法

I. Microflame photometry 法¹¹⁾¹²⁾¹³⁾¹⁴⁾

実験動物は、体重300g～500gのプライエル耳介反射正常で、中耳骨胞内も中耳炎の所見のない正常のモルモットである。麻酔は Sodium Pentobarbital (Nembutal®) 25～35mg/kg 腹腔内投与で行ない、局所には適宜0.5%キシロカイン浸潤麻酔を追加した。麻酔後、動物を仰臥位にして頭部を固定した後、中耳骨胞を開いた。鼓室階外リンパは正円窓膜を通して、前庭階外リンパは耳小骨連鎖を砧鐙関節より離断させて卵円窓を明視下におき、卵円窓靱帯を通してそれぞれ、手術顕微鏡下にマイクロマンipレーターを使用して採取した。外リンパの場合は、先ず、一側より前庭階外リンパか鼓室階外リンパの何れか一方を採取し、50%グリセロール 12ml/kgを経口投与した後、同一動物の反対側より投与後の1時点(30分、60分、120分のうちいずれかの1時点)で、他側より同種の外リンパを採取した。この際に使用したマイクロピペットは先端直径10～15μのものを用いた。脳脊髄液(CSF)はCisterna magnaより手術顕微鏡下に同じく、マイクロマンipレーターを使用して採取した。CSFの場合は、同一動物で投与前より経時的に採取した。血清は、大腿静脈等より血液を採取し、5000回転、5分間の遠沈により分離した。血液の採取も同一動物より経時的に行なった。

蝸牛管内リンパは正円窓膜を除去し、鼓室階

外リンパが完全に消失するまで、吸引と濾紙吸着を行なった後、基底膜を通して手術顕微鏡下にマイクロマンipレーターを使用して採取した。内リンパの採取の際には先端直径5～8μのマイクロピペットを使用した。内リンパの採取の場合も、一耳よりは両外リンパの採取は行なわず、蝸牛管内リンパのみを採取した。

使用したマイクロピペットは、あらかじめ蒸留水を脱イオン化した純水で充分洗浄したガラス管(外径1mm、成茂社製)より作製した。また、蝸牛管内リンパを除く、全試料はマイクロピペットの両端をミネラルオイルで封入し、化学分析まで保存した。蝸牛管内リンパの場合は、上記の操作はせずに採取後できるだけ速かに定量した。得られた内耳液は定量前に血液との混入の有無を検討し、混入が確認された場合は、以下の定量よりすべて除外した。

電解質(Na, K)はInstrumentation Laboratory社製のmicro flame photometer(IL 433)を用いて微量定量を行なった。すなわち、得られた試料よりBolab社製のMicrocapにて1μl(内リンパの場合は0.5μl)を正確に取り、これを200μlのLithium Blankにて稀釈して測定を行なった。測定直前に200対1に稀釈された3種の標準溶液(Na, K 10mEq/L; Na 100mEq/L, K 100mEq/L)で毎回調節を行なった。

この測定方法の再現性を検定するため、生理

的食塩水 (Na 154mEq/L, 大塚, 20ml) について, 同様の手順で30回の測定を行なった. その結果, 平均値±標準誤差はそれぞれ Na 157.0 ± 0.69 mEq/L, K 0.07 ± 0.1 mEq/Lであった.

II. Selective K⁺ double barrelled electrode 法 (二連管電極法)

この方法は, 蝸牛管内リンパの K⁺ について静注投与の場合に行なった.

上記と同様のモルモットに同様の麻酔をし, 気管切開後, 内頸静脈にカテーテル留置を行なった. この頸部のカテーテルより筋弛緩剤 Pancuronium Bromide (Mioblock®) を注入し, 動物を非動化させて実験を行なった. 呼吸は小動物用人工呼吸器 (成茂科学, AR-1) で管理した. 非動化された動物は仰臥位に頭部を固定し, 中耳骨胞を開き, 蝸牛第一回転骨壁を薄く剥開して, 血管条經由で二連型 K⁺ 選択性微小電極を蝸牛管に挿入した.

電位測定とKイオン活量の測定には, 二連型電極の電位側 (EP側) をAg-AgClにて差動型 Electrometer (W.P.I. 社製 Model 223 FD, 入力抵抗 $10^{15} \Omega$) の Channel B に入力した. さらに K⁺ 活量測定には二連型電極のイオ

ン電極側を Ag-AgCl にて同じ Electrometer の channel A に入力した. アナログ記録として Data Recorder (東海医理科社製 TI-104) を使用し, Channel I にイオン電極側からの出力 (Ep+K⁺ 活量), Channel II に EP の出力, Channel III に, Channel A-Channel B (K⁺ 活量) の出力をそれぞれ同時記録した. デジタル記録としては, 差動型 Electrometer により Channel A, Channel B, Channel A-Channel B (K⁺ 活量) の値を適宜必要に応じて読んだ. この実験に用いた二連型 K⁺ 選択性微小電極は次の基準を満たすものである⁹⁾¹⁰⁾. Slope 50 mV以上, Rise time 2 秒以下, 先端直径 3~4 μ .

グリセロール静脈内投与の場合はグリセロール 1 ml/kg を経静脈より緩徐に注入した. 経口投与の場合は胃管により 50 (w/v) %グリセロール 12ml/kg を注入した. 対照実験として生理的食塩水の投与を 1.5ml/kg (静注) および 12 ml/kg (経口) の量で行なった. この実験に先立ち, 投与前値を求めるために, 正常モルモットについて, 両外リンパ, CSF, 血清の Na, K の正常値を求めた.

実験結果

I. 静脈内投与

Na 値の結果を総括して図1に示した. 図にあるように, 血清と前庭階外リンパには変化は認められなかった. CSF の Na 値は15分値ですでに上昇が認められ, 以後高値のまま維持された. 鼓室階外リンパは15分, 30分と上昇し, 45分, 60分と下降した山型の一過性の上昇を示した.

K 値の結果は図2にまとめて表わした. 図のように, 血清, CSF, 鼓室階外リンパに変化がなく, 前庭階外リンパでは, 30分, 90分値に上昇が認められた.

図3に蝸牛管内リンパの Na, K の測定値を表わした. 15分, 30分, 45分の各時点で平均値

に有意の変化は認められなかった.

図4には Selective K⁺ double barrelled electrode 法によるKイオン活量の変化を示した. グリセロール静脈内投与後25分まで, 変化はみられなかった.

以上の結果を, 表1および表2に数値により示し有意差を検討した. 両表ともに対照として生理的食塩水投与の結果も示した. Na についてみると, 血清では有意の変動はみられなかった. CSF は15分値から有意の上昇を示し以後同様のレベル (投与前値より約 9mEq/L 上昇) で推移した. 鼓室階外リンパはCSF より遅れて上昇しており, 30分値で有意の上昇が観察され, 投与前値に比し平均値で 23mEq/L の上昇

図1 グリセロール静脈内投与のNa値の変化

図2 グリセロール静脈内投与のK値の変化

であった。前庭階外リンパでは各時点の平均値に有意差はみられなかった。以上の各体液では生理的食塩水による対照実験の結果にも有意の変動はみられなかった。蝸牛管内リンパでは各時点の平均値に大きな変動はなく、それらに有意差はみられなかった。K値では血清、CSF、鼓室階外リンパ、蝸牛管内リンパに有意の変動のないことがそれぞれ確認された。しか

図3 グリセロール静脈内投与の蝸牛管内リンパのK, Na濃度

図4 グリセロール静脈内投与の蝸牛管内リンパのK活量の変化

表1 Change of Sodium Concentration (mEq/L) in Various Fluids After Glycerol Injection

	Before Injection		15 min.	30 min.	45 min.	60 min.	90 min.
Serum	145.7 7.24 (N=20)	Glycerol	145.8 8.68 (N=8)	147.3 6.17 (N=10)	143.9 5.72 (N=9)	142.2 6.44 (N=10)	142.4 5.28 (N=9)
		N. Saline	141.77 4.97 (N=11)	142.77 6.42 (N=11)	142.38 5.69 (N=11)	140.58 5.64 (N=11)	141.36 5.33 (N=11)
C S F	150.6 5.50 (N=20)	Glycerol	159.7* 12.62 (N=9)	159.3** 8.48 (N=10)	158.5** 7.63 (N=9)	159.0* 11.30 (N=9)	157.9* 8.94 (N=9)
		N. Saline	147.53 3.16 (N=9)	147.38 1.81 (N=9)	146.14 4.60 (N=9)	145.93* 2.85 (N=9)	145.41 3.41 (N=9)
Perilymph of Scala Tympani	143.4 11.44 (N=19)	Glycerol	153.0 16.11 (N=9)	166.3*** 16.55 (N=9)	154.4* 9.49 (N=10)	148.6 10.90 (N=11)	150.3 6.83 (N=8)
		N. Saline	146.80 4.11 (N=10)	145.60 3.25 (N=10)	144.66 5.43 (N=10)	144.77 5.52 (N=9)	148.00 5.21 (N=11)
Perilymph of Scala Vestibuli	132.7 6.36 (N=20)	Glycerol	134.0 10.72 (N=10)	135.7 6.65 (N=10)	131.7 7.60 (N=10)	134.9 6.42 (N=10)	130.9 6.35 (N=10)
		N. Saline	132.71 3.48 (N=10)	136.09 4.32 (N=9)	136.49 4.22 (N=8)	136.49 3.85 (N=9)	135.97 3.83 (N=9)
Endolymph of Scala Media	4.91 1.67 (N=13)	Glycerol	4.48 2.37 (N=10)	2.64 0.86 (N=5)	5.27 1.70 (N=6)	4.72 0.95 (N=5)	5.25 — (N=2)

Data are expressed as a mean and standard deviation.

* Significantly different ($P < 0.05$) from "before injection" value** Significantly different ($P < 0.01$) from "before injection" value*** Significantly different ($P < 0.001$) from "before injection" value

し、前庭階外リンパは、投与後30分と90分に有意の上昇がみられていた。また対照実験の生理的食塩水の場合も15分と45分で有意の上昇がみられた。なお、対照実験ではその他には有意の変動はみられなかった。

II. 経口投与の結果

経口投与の結果を総括して示したのが、図5である。Na値では、CSF、鼓室階外リンパ、前庭階外リンパで上昇がみられ、血清では変化はみられなかった。また両外リンパの上昇様式は一樣であるが、CSFの上昇は30分値ですでに認められ、両外リンパより早期にみられるのが注目された。K値では、鼓室階外リンパのみに有意の上昇がみられ、前庭階外リンパ、血清、CSFには有意の変動はみられなかった。

図6に蝸牛管内リンパのNa、Kの測定値を示した。K値の変化では平均値に若干の上昇がみられるが有意ではなかった。一方、Na値では明らかな上昇がみられた。

蝸牛管内リンパの実験結果も加えて、全ての実験結果を平均値と標準偏差で表3、表4に示した。Na値の結果では、血清では有意の変化が認められず、CSF、鼓室階外リンパ、前庭階外リンパでは有意に上昇することが確認された。また、蝸牛管内リンパにも有意の上昇が認められ、120分値は、10.45mEq/Lで投与前の4.95mEq/Lに対してはほぼ2倍となった。K値では、鼓室階外リンパの他は、蝸牛管内リンパも含めて、有意の上昇はみられなかった(蝸牛管内リンパのK値は、平均値で4mEq/Lの上

表2 Change of Potassium Concentration (mEq/L) in Various Fluids After Glycerol Injection

	Before Injection		15 min.	30 min.	45 min.	60 min.	90 min
Serum	4.0 0.40 (N=20)	Glycerol	4.0 0.99 (N=8)	4.1 1.79 (N=11)	4.1 1.23 (N=9)	4.3 1.74 (N=10)	4.3 1.71 (N=9)
		N. Saline	3.68 0.10 (N=10)	3.70 0.14 (N=10)	3.72 0.30 (N=10)	3.82 0.20 (N=10)	3.92 0.32 (N=10)
C S F	2.9 0.54 (N=20)	Glycerol	3.3 1.44 (N=9)	3.1 1.30 (N=10)	3.2 1.62 (N=9)	3.1 0.74 (N=8)	3.2 0.96 (N=9)
		N. Saline	2.96 0.35 (N=10)	2.96 0.38 (N=10)	2.88 0.17 (N=10)	2.98 0.07 (N=10)	3.06 0.39 (N=10)
Perilymph of Scala Tympani	3.4 0.52 (N=19)	Glycerol	3.5 1.16 (N=8)	3.6 1.56 (N=9)	3.9 3.25 (N=8)	3.3 0.69 (N=9)	3.2 1.56 (N=8)
		N. Saline	3.12 0.39 (N=10)	3.06 0.52 (N=10)	3.02 0.15 (N=10)	3.22 0.38 (N=9)	3.04 0.25 (N=11)
Perilymph of Scala Vestibuli	7.5 1.39 (N=20)	Glycerol	8.7 2.72 (N=10)	9.5* 3.35 (N=10)	8.7 1.74 (N=10)	9.2 3.23 (N=10)	9.2* 2.91 (N=10)
		N. Saline	8.65* 0.75 (N=13)	8.27 0.82 (N=9)	8.70* 0.56 (N=8)	8.51 0.83 (N=9)	8.53 1.08 (N=9)
Endolymph of Scala media	165.5 8.1 (N=10)	Glycerol	166.4 4.0 (N=7)	164.6 5.0 (N=4)	167.4 3.7 (N=5)	160.3 7.5 (N=5)	162.4 — (N=2)

Data are expressed as a mean and standard deviation.

* Significantly different (P: 0.05) from "before injection" value

昇が認められるが有意ではなかった)。

Ⅲ. 経口投与と静脈内投与の内耳液電解質動態の比較

1. 血清(図7)

静脈内投与, 経口投与の両投与方法において Na, K のレベルに変化はなかった。

2. C S F (図8)

Na 値では, 静脈内投与, 経口投与とも急激な上昇がみられ, 以後, 上昇したままで推移した。K 値では両者とも大きな変化を示さなかった。

3. 鼓室階外リンパ(図9)

Na 濃度の場合, 静脈内投与では一過性の山型の上昇がみられ, 経口投与では, 緩徐な持続的上昇がみられ, 両者の間に上昇様式に差違が

みられた。K 濃度では, 静脈内投与の場合は変化がなく, 経口投与で上昇がみられ, この場合も両者の動態に相違が認められた。

4. 前庭階外リンパ(図10)

Na 濃度では, 静脈内投与で変化がなく, 経口投与で緩徐な持続的上昇がみられた。一方, K 濃度では, 静脈内投与で上昇が認められたが, 経口投与では上昇がみられず, Na 濃度の場合と逆の関係になった。

5. 蝸牛管内リンパ(図11)

K 値では両投与方法とも差違がなかったが, Na 値では, 経口投与の場合にのみ著明な上昇がみられた。

以上, 静脈内投与と経口投与との比較を総括すると, 血清, C S F の両者は同様の電解質動

図5 グリセロール経口投与のNa, K値の変化

図6 グリセロール経口投与の蝸牛管内リンパのK値とNa値

表3 Change of Sodium Concentration (mEq/L) in Various Fluids After Peroral Administration of Glycerol

	0 min.	30 min.	60 min.	120 min.
Serum	140.28 3.48 (N=6)	139.87 3.94 (N=6)	138.76 3.27 (N=5)	139.60 4.15 (N=6)
CSF	150.48 1.91 (N=4)	160.78 ** 3.96 (N=4)	161.78 *** 2.61 (N=4)	165.17 ** 6.18 (N=3)
Perilymph of Scala Tympani	145.97 4.63 (N=19)	147.15 - (N=2)	151.33 * 5.35 (N=7)	157.70 *** 7.41 (N=10)
Perilymph of Scala Vestibuli	133.31 4.35 (N=16)	132.20 - (N=2)	134.28 3.24 (N=6)	144.60 *** 7.93 (N=8)
Endolymph of Scala Media	4.95 1.55 (N=14)			10.45*** 2.22 (N=8)

Data are expressed as a mean and standard deviation.

* Significantly different ($P<0.05$) from "0 min." value

** Significantly different ($P<0.01$) from "0 min." value

*** Significantly different ($P<0.001$) from "0 min." value

表 4 Change of Potassium Concentration (mEq/L) in Various Fluids After Peroral Administration of Glycerol

	0 min.	30 min.	60 min.	120 min.
Serum	4.03 0.51 (N=6)	3.98 0.54 (N=6)	3.94 0.37 (N=5)	4.13 0.38 (N=6)
CSF	2.70 0.12 (N=4)	3.08 * 0.19 (N=4)	3.25 0.55 (N=4)	3.27 0.45 (N=3)
Perilymph of Scala Tympani	3.16 0.17 (N=19)	3.90 - (N=2)	3.29 0.19 (N=7)	3.67 *** 0.33 (N=10)
Perilymph of Scala Vestibuli	8.36 0.83 (N=16)	8.15 - (N=2)	8.58 0.44 (N=6)	8.79 0.71 (N=8)
Endolymph of Scala Media	163.53 9.67 (N=11)			167.3 10.95 (N=8)

Data are expressed as a mean and standard deviation.

- * Significantly different ($P<0.05$) from "0 min." value
- ** Significantly different ($P<0.01$) from "0 min." value
- *** Significantly different ($P<0.001$) from "0 min." value

Serum

図 7 経静脈投与と経口投与の比較

図8 経静脈投与と経口投与の比較

図9 経静脈投与と経口投与の比較

Scala Vestibuli Perilymph

図10 経静脈投与と経口投与の比較

Scala media Endolymph

図11 経静脈投与と経口投与の比較

態を示した。これに対し、内耳液では両投与方法

により電解質動態に差違が認められた。

考

グリセロールの投与量は我々の実験では静脈内投与では、グリセロール原液（和光純薬）1.0ml/kg、経口投与では50（w/v）%12ml/kgであり、両者に大きな差がある。経口投与においても当初、静脈内投与と同じ1.0ml/kgあるいは2.0ml/kgのグリセロールで実験を試みてみたが、内耳液電解質濃度には変化がみられなかった。

この投与量に関連してグリセロールの副作用について考えてみる。グリセロールを大量投与すると高浸透圧のために溶血¹⁵⁾や血尿¹⁶⁾を来すといわれる。Johnson¹⁷⁾等は犬を使って投与方法と副作用の関係について研究をおこなった。これによると、経口投与でこれらの副作用を生じた動物はなかったが、腹腔内投与や皮下投与をするとヘモグロビン尿症をおこすのべている。Deichmann¹⁸⁾、Arnschnick¹⁹⁾、Leo²⁰⁾、Zilversmit²¹⁾等も、経口投与は安全で、副作用はみられなかったと報告している。静脈内投与については、Cameron and Finckh²²⁾ラットを使った実験において溶血をおこすことを報告し、Prazma⁴⁾も40%以上の高濃度のグリセロールを静注すると溶血がおこると述べている。我々は、静脈内投与時にはグリセロールの原液を使用したか、頸静脈より緩徐に注入したためか溶血の所見はみられなかった。このことは、我々の実験結果で血清のK値に上昇がみられなかったことよりも裏づけされる。頸静脈内に留置しているカテーテルの先端が中心静脈に接近しているためにグリセロールが十分に稀釈されるためとも考えられる^{23) 24)}。

今回の実験で浸透圧利尿剤グリセロールを投与すると内耳液電解質濃度が上昇することがわかった。またこの上昇の様式は静脈内投与と経口投与で、その動態に相違がみられることも判明した。特に前庭階外リンパの場合は、鼓室階外リンパの場合と異なり、Na値の上昇は、経

按

口投与の時にのみみられ両者に差異がみられた。この差は、鼓室階と前庭階におけるvascularityの差^{25) 26)}によると考えられ、vascularityの乏しい前庭階では外リンパに体液変化を生ぜしめるには血液の浸透圧変化が長時間持続することが必要な条件であると考えられる。

静脈内投与の場合、浸透圧上昇がCSF、鼓室階外リンパには生じても、蝸牛管内リンパの電解質濃度に変化のないことを考えると内リンパ腔には電解質のhomeostasis機構に高度のものと推察される。おそらく、内リンパ腔でも脱水の方向に体液は動いていると考えられるが、それを調節するために、K⁺の内リンパ腔への分泌抑制、あるいは高濃度となったK⁺の内リンパ腔外への漏出などにより電解質のhomeostasisを維持しているものと思われる。したがって、この状態では内リンパは外リンパに比して低張であるので、ライスネル膜は内リンパ側へ負荷を受けていることになる。

前庭階外リンパでみられたK濃度の上昇は蝸牛管内リンパ腔の脱水のために生じたK濃度の上昇によって、K⁺の一部がライスネル膜などを透過して前庭階外リンパへleakするためと考えられる。我々はこれまで、前庭階外リンパの体液腔としての特殊性を強調してきた²⁷⁾。この際、上記のことも考えあわせると前庭階外リンパ腔は、蝸牛管内リンパの電解質維持機構に補助的な機能をもっていることが推察でき、一方では内リンパ電解質の影響を受け易い腔であるとも理解できる。

内リンパでのNa上昇は1.0ml/kgの静注投与ではみられなかったが、12ml/kgの経口投与では認められた。これは内リンパのK濃度が上昇していないために単なる脱水の結果であるとは考えられない。一つの可能性として前庭階外リンパから蝸牛管内リンパへのNaのleakが考えられる。この前庭階外リンパでのNa上昇は

静注の場合はみられなかった所見である。内リンパ腔では電解質については強い homeostasis 機構が働いており、血液に浸透圧濃度の変化があっても影響を受けにくい性質をもっている (Silverstein and Takeda 1976年)²⁸⁾。事実、今回の静注投与の場合は蝸牛管内リンパの Na, K には変化がみられていないので、ある限度以内ではこの homeostasis によって浸透圧も恒常に保っているものと考えられる。しかし、経口投与によって前庭階外リンパで Na が高濃度となっている場合はライスネル膜などに負荷が加わり、外リンパから内リンパへ Na の leak がおこるものと推察される。

今回の実験結果と Juhn 等の浸透圧測定の実験結果と比較してみる⁵⁾。彼等は正常モルモットに 3.0 g/kg のグリセリンを 50% 溶液として静注し、鼓室階外リンパ、CSF、血清の浸透圧を経時的に測定した。これによると、浸透圧は投与前は外リンパ、CSF、血清の順で高いが、投与後 15 分ですでにこの順は逆となっている。このような浸透圧勾配が生じた場合は当然、自由水は外リンパより CSF、血清へと移動し、外リンパに脱水が生じることになる。この浸透圧勾配は血清、外リンパの間では投与後 15 分に最も大きく、漸次減少し投与後 60 分を越えると両者が接近している。従って、鼓室階外リンパの脱水はこの勾配の大きい投与後 15 分～30 分の間におこるものと考えられる。これは今回のグリセロール投与後の電解質動態に関する実験結果と一致している。松原²⁹⁾も同様な投与法 (50 (w/v)% グリセロール 5cc/kg, I. V.) により Juhn 等と同様の結果を報告している。

グリセロールと同じ浸透圧利尿剤である Urea に対して、奥等は³⁰⁾ 静注と経口投与の両投与方法で、血清、CSF、外リンパ (前庭階) の浸透圧を家兎を用いて経時的に測定した。これによると、静注の場合は血清の浸透圧は当然ながら急速に上昇しており、CSF、外リンパも同様に急速な上昇を示し、静注後 60 分にピークがみられている。経口投与の場合は、血清、CSF、外リンパは同様の緩徐な上昇様式を示し、そのピークは投与後 120 分となっている。このように CSF、外リンパでは Urea の場合も経口投与で持続的で緩徐な変化がみられている。

最近、浸透圧利尿剤である Isosorbide も内リンパ水腫の診断や治療に使用されている。永原等³¹⁾ は Isosorbide を使ってネコで外リンパ圧の測定をしている。これによると外リンパ圧の下降効果は静注の場合は外リンパ圧の下降は著明で rebound がみられる。一方、経口投与ではその下降は緩徐で 2 時間持続している。

浸透圧利尿剤が浸透圧効果を果たす上では血管と内耳組織間液、内リンパと外リンパ、これら各閥門における濃度差が重要な因子と考えられ、これが大きければその効果も大なると推察できる。これら浸透圧利尿剤の血液・内耳閥門における輸送に関しては Juhn³²⁾、Duvall³³⁾ がそれぞれ詳細に報告している。Juhn 等³²⁾ は、各々の利尿剤を静注し、その時の外リンパに於ける濃度を測定して、血液の濃度との差を証明している。この濃度差は、各利尿剤の分子量や分子の大きさ、内耳毛細血管における tight junction の特性³³⁾ などによって規定されるものと考えられている。

総 括

正常モルモットに対し、グリセロールの静脈内投与 (原液, 1 ml/kg) と、経口投与 (50%, 12 ml/kg) の両投与にて、それぞれの内耳液電解質動態を観察し、比較検討を行なった。

1. 血清

静脈内投与、経口投与の両投与方法において Na, K の変化はなかった。

2. CSF

Na 値では静脈内、経口の両投与とも急激な上昇がみられ、以後、上昇したままで推移した。K

値では両者とも変化を示さなかった。

3. 鼓室階外リンパ

Na 濃度では、静脈投与に於いて、一過性の山型の上昇がみられ、経口投与では緩徐な持続的上昇がみられ、両者の間に上昇様式に差違があった。K 濃度では、経口投与のみに上昇がみられた。

4. 前庭階外リンパ

Na 濃度で、静脈内投与で変化がなく、経口投与で緩徐な持続的上昇がみられた。一方、K 濃度では静脈内投与に上昇がみられた。

5. 蝸牛管内リンパ

K 値では両投与方法とも変化がなく、Na 値では、経口投与のみ、上昇がみられた。

以上の実験結果から考えると、臨床上行なわれているグリセロールテストは、経口投与の方が、静脈内投与より、脱水の効果が長期間持続するので、有利であると思われる。

この論文の一部は、第84回耳鼻総会および 19th Workshop on Inner Ear Biology (Mainz-West Germany, 1982年9月)にて発表した。また、この研究の一部に御助言をいただいた第二生理学教室岡田泰伸講師に感謝致します。

参 考 文 献

- 1) Kanoh, N. and Makimoto, K. : The Effects of Intravenous Glycerol Injection on Inner Ear Fluid Electrolytes. *Acta Otolaryng.* (in press)
- 2) Kanoh, N. and Makimoto, K. : The Effects of oral Glycerol Administration on Inner Ear Fluid Electrolytes. *Ann Otol* (in press).
- 3) Angelborg, C. and Agerup, B. : Glycerol effects on the perilymph and cerebro-spinal fluid pressure. *Acta Otolaryngol* 79 : 81~87, 1975.
- 4) Prazma, J. : Effect of glycerol on cochlea microcirculation. *Acta Otolaryngol* 92 : 459~461, 1981.
- 5) Juhn, S.K., Prado, S. and Pearce, J. : Osmolality changes in perilymph after systemic administration of glycerin. *Arch Otolaryngol* 102 : 683~685, 1976.
- 6) Walkers, J. L. Jr. : Ion specific liquid ion exchanger microelectrodes. *Analytical Chemistry* 43 : 3, 1971.
- 7) Johnstone, B. M. and Sellick, P. M. : The peripheral auditory apparatus. *Quarterly Reviews of Biophysics* 5 : 157, 1972.
- 8) Salt, A. N. and Konishi, T. : Effects of noise on cochlear potential and endolymph potassium concentration recorded with potassium-selective electrodes. *Hearing research* 1 : 343~363, 1979.
- 9) 藤本守, 窪田隆行, 菱田明 : 微小イオン電極法. *生物物理* 15 : 55~59, 1975.
- 10) 岡田勝彦 : 食用蛙腎近位尿細管におけるカリウム輸送に関する利尿剤の効果. *日腎誌* 19 : 1~18, 1977.
- 11) Schuknecht, H.F. and Seifi, A.E. : Experimental observation on the fluid physiology of the inner ear. *Ann Otol* 72 : 687~712, 1961.
- 12) Silverstein, H. : Biochemical studies of the inner ear fluid in cat. *Ann Otol* 75 : 48~63, 1966.
- 13) Makimoto, K. and Silverstein, H. : Sodium and potassium concentrations in the endolymph and perilymph of the cat. *Ann Otol* 83 : 174~179, 1974.
- 14) Makimoto, K., Takeda, T. and Silverstein, H. : Chemical composition in various compartments of inner ear fluid. *Arch Oto-Rhino-Laryng* 220 : 259~264, 1978.
- 15) Simon, I. (quoted from Tourtellotte, W.W,

- Reinglass, J.L., and Newkirk, T.A. : Cerebral dehydration action of glycerol. Clin. Pharmacol. Ther. 13 : 159.)
- 16) Ustimowitsch, C. : Ueber die angebliche zuckerzersetzende eigenschaft des glycerins, Pfluegers Arch 13 : 453~460, 1876.
 - 17) Johnson, V., Carlson A.J, and Johnson, A. : Studies on the physiological action of glycerol on the animal organism. Am. J. Physiol. 103 : 517~534, 1933.
 - 18) Deichmann, W. : Glycerol, behavior in the animal organism (a review of the literature). Ind. Med 9 : 60~67, 1940.
 - 19) Arnschnick, L. : Ueber den einfluss des glycerins auf die zersetzungen in thierkorper und uber den nährwerth desselben Z. Biol. 23 : 413~432, 1887.
 - 20) Leo, H. : Ueber die ausnutzung des glycerins im Korper und seine Bestimmung im Harn. Pfluegers Arch 93 : 269~276, 1902.
 - 21) Zilversmit, D. B. and McCandless, E.L. : Fate of intravenously administered glycerol. Proc. Soc. Exp. Biol. Med 95 : 755~757, 1957.
 - 22) Cameron, G. R. and Finckh, E. S. : The production of an acute haemolytic crisis by the subcutaneous injection of glycerol. J. Pathol 71 : 165~171, 1956.
 - 23) Jernigan, W.R., Gardner, W.C., Mahr, M. M. and Milburn, J.L. : Use of the internal jugular veins for placement of central venous catheter. Surg. Surg. Gynec. Obst. 30 : 520~524, 1970.
 - 24) Schubert, O. and Wretling, A. : Intravenous infusion of fat emulsions, phosphatides and emulsifying agents. Acta Chir Scand Suppl 278 : 1~21, 1961.
 - 25) Nomura, Y. and Hiraide, F. : Cochlear Blood Vessel. Arch. Otol. 88 : 29~35, 1968.
 - 26) 野村恭也, 平出文久 : 耳科学アトラス, 中外医学社, 1974.
 - 27) 加納直行, 牧本一男, 大村正樹, 八木伸也 : 生理的食塩水静注の外リンパ電解質濃度. 耳鼻臨 74 : 2257~2263. 1981.
 - 28) Silverstein, H., and Takeda, T. : Sodium loading of inner ear fluid. Ann Otol 85 : 769, 1976.
 - 29) 松原秀春 : メニエール病の発作に関する基礎実験. 耳鼻臨74 : 1418~2449, 1981.
 - 30) 奥常幸, 池田元久, 渡辺勲 : 尿素による家兎体液浸透圧の変化. Ear Res Jpn 13 : 178~180, 1982.
 - 31) 永原国彦, 与座朝義, 森本正紀, 内藤泰, 岸本誠司, Fisch, U. : Isosorbide の内耳酸素分圧ならびに外リンパ圧に対する効果. Ear Res Jpn 13 : 187~188, 1982.
 - 32) Juhn, S.K, and Rybak, L.P. : Labyrinthine barriers and cochlear homeostasis. Acta Otolaryngol 91 : 529~534, 1981.
 - 33) Duvall, A. J. III, Santi, P. A. and Hukee, M. J. : Cochlear Fluid Balance. A clinical/research overview. Ann Otol 89 : 335~341, 1980.

原稿到着 : 昭和58年6月9日
 別刷請求先 : 加納直行
 〒910 福井市月見2丁目4-1
 福井赤十字病院耳鼻咽喉科