内リンパ嚢局所免疫法による実験的内リンパ水腫†

澤 田 泉*

目 次

はじめに

第1編 局所免疫法による内リンパ水腫の発生

〔I〕 緒言

〔II〕 方法

(1) 動物

(2) 抗原

(3) 感作方法

(4) 血清抗体の確認

(5) 組織学的検索

〔III〕 結果

〔IV〕 考按

〔V〕 小括

第2編 内リンパ嚢局所免疫法による内リンパ水腫モルモットの内耳組織像

〔I〕 緒言

〔II〕 方法と所見の分類

(1) HE 染色による組織観察

(a) 蝸牛所見の分類

(b) 前庭所見の分類

(c) 内リンパ嚢所見の分類

(2) 蛍光抗体法による組織観察

〔III〕 結果

(1) HE 染色による組織観察

(a) 蝸牛所見

(b) 前庭所見

(c) 内リンパ嚢所見

(2) 蛍光抗体法による組織観察

〔IV〕 考按

〔V〕 小括

第3編 内リンパ嚢局所免疫法による内リンパ水腫モルモットの聴機能と聴力

〔I〕 緒言

〔II〕 方法

〔III〕 結果

(1) 眼振

(2) 遊泳検査

(3) 蝸电图検査

〔IV〕 考按

〔V〕 小括

全編の総括

参考文献

はじめに

メニエール病の内耳病理所見に関する研究は、1938年の山川¹⁾、Hallpike, Cairns²⁾の報告以来数多くなされ、現在までに70例以上に及ぶ。そして、メニエール病の病理は内リンパ水腫だと考えられるに至っている。しかし、水腫の原因に関しては諸説あり、いまだ確定しているとはいえない。こうした中、免疫学的機序をその原因とする説も、1923年 Duke³⁾による臨床的報告以来数多くみられている。一方、免疫反応を用いて実験的に内リンパ水腫動物を作製するところみは、1952年の内藤ら⁴⁾の実験にはじまり、これまた多数報告されてきている。しかし、局所免疫による実験的内リンパ水腫動物の作製は、全身感作後の局所への抗原注入 (challenge) が、中耳腔または茎乳突孔から顔面神経管を通じて行われ、中耳炎の影響を無視できないものや、漿液性内耳炎の像を呈するものが多く、メニエール病のモデルとしての内リンパ水腫としては、必ずしも妥当とはいえなかった。そこで本研究では、局所免疫により、外リンパ腔に炎症所見のみられない、すなわち Lindsay⁵⁾⁶⁾が組織学的所見としていうところの特発性内リンパ水腫作製を企図し、新しく challenge を内リンパ嚢へ行うことをこころみ、本法による内耳像と、以前より行われている茎乳突孔への challenge 像との比較を行うとともに、内リンパ嚢 challenge による内耳変化についての詳細な組織学的検討と、さらに、これらの動物の平衡機能、聴覚についての検討を行った。

第1編 局所免疫法による内リンパ水腫の発生

〔I〕 緒 言

免疫反応がメニエール病の一因でありうるとの考按は、臨床例の観察からなされているが、これを裏付ける

†The Induction of Experimental Endolymphatic Hydrops by Immunological Techniques

*Izumi Sawada

*滋賀医科大学耳鼻咽喉科学教室

ために、免疫反応を内耳局所におこすことで、内リンパ水腫動物を作製するところもあわせ行われてきた。しかし、Lindsay⁵⁾⁶⁾のいうように、メニエール病の内耳病理を特徴付ける特発性内リンパ水腫、つまり、外リンパ腔に炎症所見のみられない内リンパ水腫の作製は困難であった。一方、メニエール病患者の内リンパ嚢に、蛍光抗体法による観察で、IgG、C3 等、抗体、補体の存在が確認され⁷⁾⁸⁾、さらに、内リンパ嚢に形質細胞の存在することも報告され⁹⁾、内リンパ嚢が免疫学的機序をもち、この部位で免疫反応のおこりうることが示唆されてきた。このような観点から本編では、免疫反応の場を内リンパ嚢に求め、モルモットを horseradish peroxidase (HRP)、または、卵アルブミンで全身感作後、同一抗原を内リンパ嚢に注入 (challenge) することで水腫作製をこころみた。そして、本法による内耳像はさらに、以前よりの手法である莖乳突孔 challenge のモルモット内耳像との比較も行った。

〔II〕方 法

(1) 動物

250 g～400 g のプライエル耳介反射正常のハートレー系モルモット 150 匹を使用した。実験に際し、ペントバルビタールナトリウム (25 mg/kg) 腹腔内投与により麻酔を行い、皮膚切開時には、1%リドカイン (約 1 ml) による局所麻酔も併用した。

(2) 抗原

抗原としては、horseradish peroxidase (HRP) または、卵アルブミンを用いた。全身感作には、HRP の場合 1 mg を、卵アルブミンの場合 2 mg を生理食塩水 0.5 ml に溶解し、0.5 ml の Freund's complete adjuvant と混合し、エマルジョンとしたものを用いた。局所への challenge には、同様のエマルジョンを微量 (約 0.05 ml～0.1 ml) 使用した。

(3) 感作方法

全身感作及び局所 challenge は、表 1 に示すような群別で行った。第 1 回目の感作は、上述のエマルジョン 1 ml をモルモットの足底部に注入した。2 回目以降はモルモットの背部に皮下注を行い、その間隔はすべて 1 週間とした。全身感作は 1～4 回とし、対照群では、全身感作を行わなかった。

局所 challenge は全身感作の 1 週間後に、莖乳突孔に 1 回、または内リンパ嚢に 1～2 回行った。莖乳突孔は、モルモットの耳後部を切開し、顔面神経を明視下におくことにより確認し、26G の注射針で上述のエマルジョンを徐々に約 0.1 ml 注入した。内リンパ嚢への challenge は、Kimura¹⁰⁾ の方法に従って後頭部皮膚切開し、皮下組織、筋肉組織を両側に圧排、後頭骨を鉗除し、小脳を露出する。硬膜を切開したのち小脳を圧排す

表 1 実験群モルモット 150 例の内訳

抗原	全身感作回数	challenge 部位	challenge 回数	飼育期間	例数
Alb	4	FS	1	1D-4W	7
Alb	0	FS	1	1W, 4W	2
HRP	4	FS	1	1D-4W	10
HRP	0	FS	1	1W, 4W	2
Alb	4	ELS	1	1D-4W	8
Alb	2	ELS	1	1W	4
Alb	1	ELS	1	1W	4
Alb	0	ELS	1	1W-4W	4
HRP	4	ELS	1	1W-4W	9
HRP	2	ELS	1	3H-16W	68
HRP	2	ELS	2	1W-4W	22
HRP	1	ELS	1	1W	5
HRP	0	ELS	1	1W-4W	5

抗原 Alb : 卵アルブミン

challenge 部位 FS : 莖乳突孔

ELS: 内リンパ嚢

飼育期間は第 1 回目 challenge より時間

H : 時

D : 日

W : 週

ると、S 状静脈洞の奥に内リンパ嚢を見ることができ。ここに、マイクロマニピュレーターに接続したガラスマイクロピペットで、微量 (約 0.05 ml) の抗原 (上述のエマルジョン) を注入した。注入後、生理食塩水含有のスポンゼを留置し、創部を閉鎖した。内リンパ嚢へ 2 回 challenge を行った場合は、第 1 回の challenge の 4 日または 1 週間後、再び創部を開放し、小脳をおおう軟部組織 (一部は瘢痕組織) を注意深く切除し、前回留置のスポンゼを除去して内リンパ嚢を明視下におき、第 1 回目の challenge と同様に行った。第 1 回目 challenge と第 2 回目 challenge の間隔は、第 1 回目 challenge 後 1 週間後で断頭した群では 4 日間、その他の群では 1 週間とした。局所 challenge の術側は全例右側のみとした。

(4) 血清抗体の確認

HRP を抗原として 1 週間の間隔で全身感作を 2 回行ったモルモット 2 例で 2 回目の感作 1 週間後に採血し、その血清の抗体価上昇を PCA (passive cutaneous anaphylaxis)¹¹⁾、重層法¹²⁾ により確認した。対照として、感作を行っていないモルモットの血清をもちいた。

(5) 組織学的検索

局所 challenge の終わったモルモットは、3 時間から 16 週間飼育し、一部は第 3 編で述べる平衡機能検査、

図1 Paparella の分類による蝸牛内リンパ水腫程度。

聴力検査を行った後、組織学的観察に供した。まずペントバルビタールナトリウム 50 mg/kg による深麻酔後開胸し、左心室より生理食塩水で灌流後、10%ホルマリン液で灌流固定を行い、側頭骨を左右連結したまま取り出し、さらに10%ホルマリン液で浸漬固定を行った。この後、三塩化酢酸で脱灰し、水洗、アルコール系列で脱水し、セロイジノーパラフィン2重包埋とし、HE 染色を行い、光学顕微鏡での組織学的観察を行った。

本編においては、特に、ライスネル膜の伸展（内リンパ水腫）と外リンパ腔の precipitation の存在を中心に観察を行った。蝸牛の内リンパ水腫の程度は Paparella¹⁸⁾ の分類に従い、(-), (+), (++) 4段階にわけた(図1)。外リンパ腔の precipitation の程度は、(-)precipitationをまったく認めないもの；(±)かすかに認めるもの；(+)外リンパ腔のほぼ1/2程度認めるもの；(++)外リンパ腔のほぼ全体に認めるもの；の4段階にわけた。

〔III〕 結 果

感作を行ったモルモットの血清では、2例とも重層法により境界面に沈澱層を確認でき、PCA 反応も陽性であったが、感作を行っていない対照モルモットの血清では、沈澱層は出現せず、PCA 反応も陰性であった。

茎乳突孔への challenge 群での蝸牛内リンパ水腫発生状況を表2に示す。全身感作0の群は、茎乳突孔への抗原注入のみ行った対照群である。HRP を抗原として使用し、全身感作後 challenge を行った10例のうち2例のみに軽度の内リンパ水腫を認めた。その1例を図2に示す。他の例では、対照群を含めて、内リンパ水腫を認

表2 茎乳突孔 challenge 群の蝸牛内リンパ水腫発生状況

抗原	全身感作回数	例数	内リンパ水腫程度				水腫陽性率(%)
			-	+	++	+++	
Alb	4	7	7	0	0	0	(0)
Alb	0	2	2	0	0	0	(0)
HRP	4	10	8	2	0	0	(20)
HRP	0	2	2	0	0	0	(0)
計		21	19	2	0	0	
(%)			(90)	(10)	(0)	(0)

図2 茎乳突孔 challenge による蝸牛内リンパ水腫。前庭階に precipitation を認める。

表3 内リンパ囊 challenge 群の蝸牛内リンパ水腫発生状況

抗原	全身感作回数	例数	内リンパ水腫程度				水腫陽性率(%)
			-	+	++	+++	
Alb	4	8	3	3	2	0	(63)
Alb	2	4	3	0	1	0	(25)
Alb	1	4	3	1	0	0	(25)
Alb	0	4	4	0	0	0	(0)
HRP	4	9	7	0	2	0	(22)
HRP	2	68	22	15	18	13	(68)
HRP*	2	22	1	9	7	5	(95)
HRP	1	5	3	2	0	0	(40)
HRP	0	5	5	0	0	0	(0)
計		129	51	30	30	18	
(%)			(40)	(23)	(23)	(14)	

HRP*: 2回 challenge 群

めなかった。非術側の蝸牛では、すべての例で内リンパ水腫を認めなかった。内リンパ水腫発生2例のモルモットに共通する所見としては、図2に見られる様に、前庭階に(++)の precipitation を認めた。全身感作を行った

図3 内リンパ囊 challenge による蝸牛内リンパ水腫。precipitation を認めない、特発性内リンパ水腫像を示す。

実験群のうち、内リンパ水腫の発生をみなかった15例中9例に(+)の precipitation を認めた。実験群の残り6例、及び対照群4例では、precipitation は(-)~(±)であった。コルチ器、血管条及びラセン神経節の変性は、全例において認めなかった。

内リンパ囊への challenge 群での内リンパ水腫発生状況を表3に示す。総例数129例のうち78例、全身感作を行っていない対照群を除くと120例中78例(65%)に内リンパ水腫の発生をみた。図3にその代表的蝸牛像を示す。対照群、及び非術側の蝸牛には、内リンパ水腫の発生をみなかった。外リンパ腔の precipitation は、3例に(+)であったが、他の126例はすべて(-)~(±)であった。precipitation(+)の3例は、HRP を抗原として使用し、全身感作2回後、challenge を1回行った68例中にみられ、うち2例は、内リンパ水腫(+)、1例は、内リンパ水腫(+)であった。コルチ器、血管条、ラセン神経節などの所見については、次編で述べる。

〔IV〕 考 按

メニエール病の原因に関しては種々の学説が報告されているが、免疫学的機序が関与しているであろうことは、先に述べたように、1923年 Duke により最初に指摘された¹⁴⁾。Duke は、食物アレルギーが原因と思われるメニエール症候群2例の報告を行った。その後も、臨床例を中心に、メニエール病またはメニエール症候群は、主として食物アレルギーや吸入アレルギーなど、アレルギーとの関連下に報告されることが多かった^{15)~32)}。なかでも Pulec²²⁾ は120例のメニエール病の検討を行い、14%はアレルギーがその原因であると述べている。しかし、アレルギーのどの型のものであるかについては定説がない。Stahle³³⁾³⁴⁾ は、メニエール病患者の血中 IgE の測定を行い、正常人のそれと比較して高値でないことより、I型のアレルギー反応はメニエール病の原因でな

いとしたが、他の型のアレルギー反応の関与については否定していない。しかし、野村³¹⁾³²⁾は、メニエール病患者のうち、IgE が高値をとり、抗アレルギー治療が有効であった症例を報告している。

一方、やや立場は異なるが、扁桃等の病巣感染をメニエール病の発生と結び付ける報告もある^{35)~39)}。なかでも徳永³⁹⁾は、慢性扁桃炎の場合、扁桃内の病巣抗原が生体内に吸収され、すでに生産されている抗体との間に抗原抗体反応をおこし、生体を遷延感作するとともに内耳にもアレルギー性変化をおこすことを考え、その結果、蝸牛の血管条の透過性亢進による内リンパ液の増量、一方では、内リンパ液吸収部位である内リンパ囊の壁にも中間層の細胞障害がおこるため、内リンパ液の吸収が妨害されること、さらに血管条の関与から内耳血管内における sludge の形成をみることを推測し、これらがメニエール病発症の原因となるであろうと述べている。

また最近では、McCabe⁴⁰⁾ による Autoimmune sensorineural hearing loss の報告以来、メニエール病の一部に自己免疫性反応の関与している可能性も指摘される^{41)~45)}。

こうした背景のもとで、免疫学的反応、特に内耳局所アレルギーにより、動物でメニエール病モデルを作製するところも行われてきた。内藤⁴⁾は、非働化馬血清で感作したモルモットの中耳腔に抗原を challenge することにより、ライスネル膜の膨隆を認めている。牟田⁴⁶⁾も、結核死菌でモルモットを全身感作後、中耳腔内にツベルクリン希釈液を注入し、同様、ライスネル膜の膨隆を認めたが、同時に外リンパ腔の precipitation の出現も記載している。和田⁴⁷⁾は、ウサギを牛血清で全身感作後、鼓室、頸動脈、くも膜下腔に同一抗原を注入し、中耳、内耳所見の観察を行い、12例中4例にライスネル膜の膨隆を認めたが、やはり、内、外リンパ腔に雲絮状あるいは線維素物質の析出をみ、アレルギー性とみなされる漿液性ならびに出血性病変であると述べている。翁⁴⁸⁾、陌間⁴⁹⁾も馬血清を用いて、内藤と同様の実験を行い、翁は24例中5例に内リンパ水腫を認めた。陌間も20例中11例に内リンパ水腫を認めているが、precipitation の出現もあった。隈上⁵⁰⁾は、人血清を抗原とし、ウサギの茎乳突孔より challenge を行い、反復 challenge 例にはライスネル膜の伸展をみたと報告している。朴沢⁵¹⁾は、ウサギを使い、ニワトリ血清または BCG 液を皮内注射後、茎乳突孔より、ニワトリ血清またはツベルクリン希釈液で challenge した実験を行い、ニワトリ血清群にのみ内リンパ水腫をみたと報告した。また、HRP でモルモットを全身感作後、抗原による外リンパ灌流を行い、ライスネル膜の膨隆を認めた。新川⁵²⁾⁵³⁾は、Freund's complete adjuvant を加えた HRP でモルモットを

全身感作後、HRP で外リンパ腔を灌流することにより4例中1例に内リンパ水腫を認めた。また、抗 HRP ウサギ血清にて受身感作したモルモットの外リンパ腔を HRP で灌流する実験も行ったが、能動感作時のような所見は認めなかった。石田⁵⁴⁾は、Freund's complete adjuvant を加えた HRP でモルモットを全身感作後、莖乳突孔より challenge を行い、48時間経過例に内リンパ水腫を認めている。さらに最近では、自己免疫の立場からの実験も行われている^{55)~57)}。

以上のように、局所免疫反応によりメニエール病モデルを作製するところみは多く、かつ、内リンパ水腫を認めている。しかし、中耳腔への challenge は中耳炎の影響を無視できず、また、莖乳突孔からの challenge も precipitation の析出をみる事が多く、漿液性内耳炎⁵⁸⁾の像と考えねばならない。山川、Hallpike ら以来、メニエール病は70例以上の剖検例が報告されているが、その病理所見は、いずれも外リンパ腔に炎症所見のない内リンパ水腫で、この点、現在までの局所免疫法による内リンパ水腫は、メニエール病のモデルとして疑問が残る。

本研究においても、莖乳突孔からの challenge を行ったが、内リンパ水腫を認めた2例は、いずれも外リンパ腔（特に前庭階）に precipitation を著明に認めた。対照群では、precipitation の程度は非術側と同様ごく軽度であることより、この precipitation の著明な出現は、免疫学的反応による漿液性内耳炎を示唆するものと考えられる。コルチ器、血管条等に異常所見はなかったが、これは光学顕微鏡による観察結果であり、微細な変化を否定するものではない。石田⁵⁴⁾は、HRP を抗原として用いた莖乳突孔 challenge の実験を行い、電子顕微鏡下に、ライスネル膜、基底膜及び血管条辺縁細胞周囲への HRP の沈着を認めた。

本研究で行った内リンパ囊 challenge 群による内リンパ水腫には precipitation を認めない点が大いに異なり、組織学的にいうところの特発性内リンパ水腫 (Lindsay) とみなすことができた。免疫の関与するメニエール病モデルとして最も妥当なものであるといえよう。

〔V〕 小 括

局所免疫法による内リンパ水腫作製のため、従来よりの莖乳突孔への challenge のほかに、新しく、内リンパ囊への challenge を行い、前者が外リンパ腔に precipitation の多い漿液性内耳炎像を示したのに対し、後者では、precipitation の認められない特発性内リンパ水腫を作製することができた。

第2編 内リンパ囊局所免疫法による内リンパ水腫モルモットの内耳組織像

〔I〕 緒 言

前編で述べたように、モルモットを全身感作後、内リンパ囊に challenge することにより、蝸牛外リンパ腔に炎症所見のない、いわゆる特発性内リンパ水腫の発生をみた。ところで、同様の実験的内リンパ水腫動物の作製は、Kimura¹⁰⁾ による内リンパ管閉塞法がよく知られている。また北原、矢沢⁵⁹⁾⁶⁰⁾による内リンパ囊硝酸銀腐蝕法でも高率に内リンパ水腫を作製することができる。これら2方法による内リンパ水腫動物の内耳像の観察も十分行われており、メニエール病のモデルと考えられている。これに対して、本研究の局所免疫法による内リンパ水腫動物の内耳像は、どのような相似、差異をみせるだろうか。本編では、内耳の各部についての詳細な観察を行うとともに、蛍光抗体法による組織観察により、免疫反応の場に関しても検討を加えた。

〔II〕 方法と所見の分類

(I) HE 染色による組織観察

第1編で述べた150例のモルモットのうち、内リンパ囊に challenge した群のなかで、予備実験的に行った例を除いたもの、すなわち、抗原として HRP を使用し、2回の全身感作後内リンパ囊に1回または2回 challenge を行った90例について、その内耳像を、HE 染色、光学顕微鏡下で観察した。対照群として、HRP を全身感作なしで、内リンパ囊に注入した5例に対しても同様の観察を行った。組織所見の分類は下記によった。

(a) 蝸牛所見の分類

蝸牛の内リンパ水腫の程度は Paparella¹³⁾ の分類に従った(図1)。なお、各蝸牛回転で水腫の程度が異なるものを1つのクラスに分類するときは、水腫の程度の最も高度なもので代表した。

コルチ器の変性は、(－)正常；(±)軽度の空胞変性を認めるのみ；(＋)核の消失等、明確な変性を認めるもの；の3段階に分類した。

血管条の萎縮、血管拡張について、それぞれ(－)変化のないもの；(＋)萎縮を認めるもの、または血管拡張を認めるもの；の2段階に分類した。

ラセン神経節の変性については、(－)変化のないもの；(＋)神経節細胞に膨化等の変性を認めるが脱落は著しくないもの；(＋)神経節細胞の変性、脱落が明確なもの；の3段階に分類した。

(b) 前庭所見の分類

球形囊の水腫の程度は、(－)正常；(＋)かすかに水腫をみとめるもの；(＋)アブミ骨底部と球形囊斑のほぼ中央まで水腫を認めるもの；(＋)ほぼアブミ骨底部まで達

する水腫を認めるもの；の4段階に分類した。

卵形嚢水腫の程度は、(－)水腫を認めないもの；(＋)かすかに水腫を認めるもの；(＋)明確に水腫を認めるもの；の3段階に分類した。

球形嚢感覚細胞の変性については、(－)変性を認めないもの；(＋)変性を認めるもの；の2段階に分類した。

(c) 内リンパ嚢所見の分類

内リンパ嚢の肉芽性変化の程度は、(－)肉芽性変化を認めないか、軽度の細胞浸潤を認めるのみ；(±)肉芽性変化を認めるが、腔が十分残っているもの；(＋)肉芽性変化が中程度なもの；(＋)肉芽性変化が高度で、管腔が閉鎖しているもの；の4段階に分類した。

(2) 蛍光抗体法による組織観察

本章(1)で述べた90例の実験群のうち、1回 challenge 群で、飼育期間が1日、3日、1週、4週のモルモット各1例、及び、2回 challenge 群で、飼育期間2週のモルモット1例、計5例について、その内リンパ嚢の蛍光抗体法による観察を行った。また、1回 challenge 群で飼育期間1週のモルモット2例について、側頭骨全体を蛍光抗体法で観察した。

内リンパ嚢だけの観察の場合には、上述の飼育期間経過したモルモットをペントバルビタールナトリウム 50 mg/kg 腹腔内投与で深麻酔後開胸し、生理食塩水で左心室より灌流し、側頭骨を取り出し、さらにその小脳側より手術用顕微鏡下に両側の内リンパ嚢を採取し、ただちに冷アルコールで固定した。残りの側頭骨は10%ホルマリン固定を行い、HE 染色、光学顕微鏡下での観察用試料に供した。側頭骨全体を観察する場合には、上記と同様に側頭骨を取り出した後、骨胞を削開し、左右別に冷アルコールで固定脱灰を行った。以上の標本を冷無水アルコールで脱水ののち、冷キシレンに通しパラフィン包埋を行った。切片作製後、FITC 標識抗モルモット IgG 抗体 (ウサギ) 及び、FITC 標識抗モルモット C3 抗体 (ウサギ) で直接法⁶¹⁾により染色し、これを蛍光顕微鏡で観察した。

〔III〕 結 果

(1) HE 染色による組織観察

(a) 蝸牛所見

1回 challenge 群の蝸牛内リンパ水腫程度と challenge 後の飼育期間の関係を表4に、2回 challenge 群での同様の関係を表5に示す。全身感作なしの対照群における同様の関係を表6に示す。蝸牛の内リンパ水腫発生率は、1回 challenge 群で68%、2回 challenge 群で95%であった。対照群では内リンパ水腫の発生はみなかった。非術側では全例 (1回 challenge 群68例、2回 challenge 群22例、対照群5例) とも内リンパ水腫は認めなかった。内リンパ水腫と飼育期間の関係では、1回

表4 1回 challenge 群の飼育期間と蝸牛内リンパ水腫程度の関係

飼育期間	例数	内リンパ水腫程度				水腫陽性率 (%)
		－	＋	＋＋	＋＋＋	
3H	3	3	0	0	0	(0)
1D	4	3	1	0	0	(25)
3D	4	3	0	1	0	(25)
1W	16	8	7	1	0	(50)
2W	10	3	4	3	0	(70)
3W	5	0	1	4	0	(100)
4W	6	0	1	3	2	(100)
8W	6	1	1	1	3	(83)
12W	9	1	0	4	4	(89)
16W	5	0	0	1	4	(100)
計 (%)	68	22	15	18	13	(32) (22) (27) (19)

表5 2回 challenge 群の飼育期間と蝸牛内リンパ水腫程度の関係

第1回 challenge 後の飼育期間	例数	内リンパ水腫程度				水腫陽性率 (%)
		－	＋	＋＋	＋＋＋	
1W	5	0	4	1	0	(100)
2W	9	0	5	3	1	(100)
3W	6	1	0	2	3	(83)
4W	2	0	0	1	1	(100)
計 (%)	22	1	9	7	5	(5) (41) (32) (23)

表6 対照群の蝸牛内リンパ水腫発生状況

飼育期間	例数	内リンパ水腫程度				水腫陽性率 (%)
		－	＋	＋＋	＋＋＋	
1W	2	2	0	0	0	(0)
2W	1	1	0	0	0	(0)
4W	2	2	0	0	0	(0)
計 (%)	5	5	0	0	0	(100) (0) (0) (0)

challenge 群で、飼育期間が長い程内リンパ水腫の程度も高度になるという相関が認められた (危険率1%)。2回 challenge 群でも同様の傾向がみられたが、危険率5%でも相関は認められなかった。蝸牛の内リンパ水腫を各蝸牛回転別に調べると表7 (1回 challenge 群)、表8 (2回 challenge 群) に示すように、頂回転の方が

表7 1回 challenge 群の飼育期間と蝸牛各回転における内リンパ水腫程度との関係

飼育期間	例数	第1回転				第2回転				第3回転				第4, 頂回転			
		-	+	++	+++	-	+	++	+++	-	+	++	+++	-	+	++	+++
3H	3	3	0	0	0	3	0	0	0	3	0	0	0	3	0	0	0
1D	4	4	0	0	0	3	1	0	0	3	1	0	0	3	1	0	0
3D	4	4	0	0	0	3	1	0	0	3	1	0	0	3	0	1	0
1W	16	14	2	0	0	14	2	0	0	9	6	1	0	8	7	1	0
2W	10	9	1	0	0	7	2	1	0	5	2	3	0	3	4	3	0
3W	5	2	2	1	0	3	1	1	0	1	0	4	0	0	1	4	0
4W	6	2	2	2	0	2	1	3	0	0	2	2	2	0	1	3	2
8W	6	2	1	0	3	2	1	0	3	2	0	1	3	1	1	1	3
12W	9	3	1	2	3	2	0	3	4	1	0	5	3	1	0	4	4
16W	5	0	0	1	4	0	1	0	4	0	0	1	4	0	0	1	4
計	68	43	9	6	10	39	10	8	11	27	12	17	12	22	15	18	13
(%)		(63)	(13)	(9)	(15)	(57)	(15)	(12)	(16)	(39)	(18)	(25)	(18)	(33)	(22)	(26)	(19)

表8 2回 challenge 群の飼育期間と蝸牛各回転における内リンパ水腫程度との関係

飼育期間	例数	第1回転				第2回転				第3回転				第4, 頂回転			
		-	+	++	+++	-	+	++	+++	-	+	++	+++	-	+	++	+++
1W	5	5	0	0	0	4	1	0	0	1	4	0	0	0	4	1	0
2W	9	5	3	1	0	4	3	1	1	3	3	2	1	0	5	3	1
3W	6	3	1	2	0	2	1	1	2	1	0	2	3	1	0	2	3
4W	2	0	0	2	0	0	0	2	0	0	0	1	1	0	0	1	1
計	22	13	4	5	0	10	5	4	3	5	7	5	5	1	9	7	5
(%)		(59)	(18)	(23)	(0)	(45)	(23)	(18)	(14)	(23)	(31)	(23)	(23)	(5)	(41)	(31)	(23)

図4 頂回転付近のラセン神経節(術側)。神経節細胞の脱落, 変性を認める。

図5 頂回転付近のラセン神経節。図4と同一モルモットの非術側で, 正常像を示す。

高度である。1回 challenge 群で, 飼育期間が12週, 16週と長い群では, 各回転ともほぼ同様な高度の水腫となつた。

コルチ器の変化として, 1回 challenge 群と2回 challenge 群の術側で13例(14%)に細胞配列の不整が認められた。非術側にも同様の所見を13例に認めた。核の消

失等の明らかな変性(+)例は術側, 非術側ともに認めなかった。対照群にも変性(+)例はなかった。細胞配列の不整例と, 内リンパ水腫程度には関連を認めなかった。

血管条の萎縮は対照群も含めた全例に認められなかった。血管の拡張も, 非術側との比較において認めなかった。

蝸牛ラセン神経節の変性は、1回 challenge 群で飼育期間12週の群9例中3例に(+), 3例に(++), 同16週の群5例中3例に(++), 計(+)3例, (++)6例を認めた。これらの例の変性の部位はすべて頂回転付近であった。また、これらの例の内リンパ水腫の程度はすべて(++)~(+++)であった。非術側では全例において変性を認めなかった。図4にラセン神経節の変性を、図5に同一モルモットの非術側のラセン神経節を示す。

(b) 前庭

球形嚢の水腫の程度と飼育期間との関係を表9 (1回 challenge 群), 表10 (2回 challenge 群) に示す。球形嚢の水腫発現率は不明例を除くと、1回 challenge 群で91%, 2回 challenge 群で90%であった。1回 chal-

表9 1回 challenge 群の飼育期間と球形嚢内リンパ水腫程度の関係

飼育期間	例数	球形嚢内リンパ水腫程度				水腫陽性率 (%)
		不明	-	+	++	
3H	3	0	3	0	0	(0)
1D	4	0	1	3	0	(75)
3D	4	0	0	4	0	(100)
1W	16	2	0	6	5	(100)
2W	10	0	0	6	2	(100)
3W	5	1	0	1	0	(100)
4W	6	1	0	0	2	(100)
8W	6	0	0	1	1	(100)
12W	9	1	1	1	1	(88)
16W	5	1	0	1	0	(100)
計	68	6	5	23	11	23
(%)		(9)	(7)	(34)	(16)	(34)

水腫陽性率は不明例を除いて計算

表10 2回 challenge 群の飼育期間と球形嚢内リンパ水腫程度の関係

飼育期間	例数	球形嚢内リンパ水腫程度				水腫陽性率 (%)
		不明	-	+	++	
1W	5	0	0	2	3	(100)
2W	9	2	0	3	4	(100)
3W	6	0	1	0	3	(83)
4W	2	0	0	1	1	(100)
計	22	2	1	6	11	2
(%)		(9)	(5)	(27)	(50)	(9)

水腫陽性率は不明例を除いて計算

表11 蝸牛内リンパ水腫程度と球形嚢内リンパ水腫程度の関係

蝸牛内リン パ水腫程度	球形嚢内リンパ水腫程度				計	(%)
	-	+	++	+++		
-	6	12	2	2	22	(27)
+	0	9	7	5	21	(25)
++	0	7	7	9	23	(28)
+++	0	1	6	9	16	(20)
計	6	29	22	25	82	
(%)	(7)	(36)	(27)	(30)		

() なしの数字は例数を示す

表12 1回 challenge 群の飼育期間と卵形嚢内リンパ水腫程度の関係

飼育期間	例数	卵形嚢内リンパ水腫程度				水腫陽性率 (%)
		不明	-	+	++	
3H	3	2	1	0	0	(0)
1D	4	0	4	0	0	(0)
3D	4	0	4	0	0	(0)
1W	16	4	8	4	0	(33)
2W	10	1	5	4	0	(44)
3W	5	3	1	1	0	(50)
4W	6	1	2	3	0	(60)
8W	6	0	2	3	1	(67)
12W	9	1	6	1	1	(25)
16W	5	2	1	1	1	(67)
計	68	14	34	17	3	
(%)		(21)	(50)	(25)	(4)	

水腫陽性率は不明例を除いて計算

表13 2回 challenge 群の飼育期間と卵形嚢内リンパ水腫程度の関係

飼育期間	例数	卵形嚢内リンパ水腫程度				水腫陽性率 (%)
		不明	-	+	++	
1W	5	0	5	0	0	(0)
2W	9	3	0	2	4	(100)
3W	6	0	3	3	0	(50)
4W	2	0	0	2	0	(100)
計	22	3	8	7	4	
(%)		(14)	(36)	(32)	(18)	

水腫陽性率は不明例を除いて計算

表14 蝸牛内リンパ水腫程度と卵形囊
内リンパ水腫程度の関係

蝸牛内リン パ水腫程度	卵形囊内リンパ水腫程度			計	(%)
	—	+	++		
—	15	3	0	18	(25)
+	12	8	0	20	(27)
++	10	9	3	22	(30)
++	5	4	4	13	(18)
計	42	24	7	73	
(%)	(57)	(33)	(10)		

() なしの数字は例数を示す

表15 1回 challenge 群の飼育期間と内リ
ンパ囊肉芽性変化の程度との関係

飼育期間	例数	内リンパ囊肉芽性変化			
		—	±	+	++
3H	3	3	0	0	0
1D	4	1	3	0	0
3D	4	0	2	2	0
1W	16	0	4	8	4
2W	10	0	1	1	8
3W	5	0	0	0	5
4W	6	0	0	0	6
8W	6	0	0	2	4
12W	9	0	1	1	7
16W	5	0	0	0	5
計	68	4	11	14	39
(%)		(6)	(16)	(21)	(57)

表16 2回 challenge 群の飼育期間と内リ
ンパ囊肉芽性変化の程度との関係

飼育期間	例数	内リンパ囊肉芽性変化			
		—	±	+	++
1W	5	0	0	1	4
2W	9	0	0	0	9
3W	6	0	0	1	5
4W	2	0	0	0	2
計	22	0	0	2	20
(%)		(0)	(0)	(9)	(91)

図6 内リンパ囊 challenge 3時間後の内リ
ンパ囊。好中球の浸潤を認める。

図7 内リンパ囊 challenge 1日後の内リ
ンパ囊。単核球の浸潤が著明である。

図8 内リンパ囊 challenge 3日後の内リ
ンパ囊。細胞の膨化が認められる。

図9 内リンパ囊 challenge 1週後の内リ
ンパ囊。線維芽細胞が出現し、肉芽組織が
形成されている。

lenge 群で飼育期間が3時間から1週間までの例では、飼育期間が長いほど水腫の程度が高度になるという相関が認められた(危険率1%)。対照群全例(5例)、及び非術側には球形嚢の水腫は認めなかった。1回 challenge 群と2回 challenge 群を合わせて、蝸牛の水腫程度と球形嚢の水腫程度の関係を表11に示す。蝸牛の水腫の程度が高度な例に球形嚢の水腫も高度であるという相関が得られた(危険率1%)。

卵形嚢水腫程度と飼育期間の関係を表12(1回 chal-

lenge 群), 表13(2回 challenge 群)に示す。不明例を除くと、1回 challenge 群で20例(37%), 2回 challenge 群で11例(58%)に水腫を認めたが、飼育期間との間に相関は認められなかった。表14に、蝸牛の内リンパ水腫程度と卵形嚢水腫程度の関係を示す。蝸牛水腫が高度な例に卵形嚢水腫も高度であるという相関が得られた(危険率5%)。

球形嚢の感覚細胞には全例変性を認めなかった。
半規管の水腫は全例に認めなかった。

図10 内リンパ嚢 challenge 4週後の内リンパ嚢。完成された肉芽組織である。

図11 内リンパ嚢 challenge 16週後の内リンパ嚢。肉芽内に一部化骨した像が認められる。

図12 内リンパ嚢 2回 challenge 2 週後の内リンパ嚢及びS状静脈洞。S状静脈洞内にも肉芽性変化が認められる。

表17 蝸牛内リンパ水腫程度と内リンパ嚢肉芽性変化の関係

蝸牛内リンパ水腫程度	内リンパ嚢肉芽性変化				計	(%)
	—	±	+	++		
—	4	6	10	4	24	(27)
+	0	3	5	16	24	(27)
++	0	2	1	21	24	(27)
+++	0	0	0	18	18	(20)
計	4	11	16	59	90	
(%)	(4)	(12)	(18)	(66)		

() なしの数字は例数を示す

表18 球形嚢内リンパ水腫程度と内リンパ嚢肉芽性変化の関係

球形嚢内リンパ水腫程度	内リンパ嚢肉芽性変化				計	(%)
	—	±	+	++		
—	4	1	1	0	6	(7)
+	0	7	6	16	29	(36)
++	0	1	4	17	22	(27)
+++	0	0	3	22	25	(30)
計	4	9	14	55	82	
(%)	(5)	(11)	(17)	(67)		

() なしの数字は例数を示す

表19 内リンパ嚢採取標本の蛍光抗体法による観察での IgG, C3 沈着の有無

challenge 回数	飼育期間	術側 IgG	術側 C3	非術側 IgG	非術側 C3
1	1D	+	+	—	—
1	3D	—	—	—	—
1	1W	+	+	—	—
1	4W	—	+	—	—
2	2W	+	+	—	—

+: 沈着を認める
—: 沈着を認めない

(c) 内リンパ囊

内リンパ囊には肉芽性変化を認めた。肉芽性変化の程度と飼育期間の関係を表15 (1回 challenge 群), 表16 (2回 challenge 群) に示す。1回 challenge 群で飼育期間が3日以上の場合と, 2回 challenge 群全例に肉芽性変化がみられた。対照群及び非術側の内リンパ囊には肉芽性変化を認めなかった。1回 challenge 群の, 内リンパ囊の時間経過に伴う変化は次のようになった(代表例について述べる)。challenge 後3時間では, 非術側に比較して好中球の浸潤が著明となっている。さらに, 単核球, 赤血球も認められる(図6)。1日後では, 好中球

図13 challenge 1日後の内リンパ囊の IgG の沈着。

図14 challenge 1週後の内リンパ囊の IgG の沈着。

図15 2回 challenge 2週後の内リンパ囊の C3 の沈着。

よりも単核球が優位となってきた。また, 内リンパ囊内の細胞の一部には膨化もみられる(図7)。3日後には細胞の変性, 膨化がおり, 壊死におちいつている(図8)。1週後では線維芽細胞が増加して, 肉芽が形成されてきている(図9)。4週後には肉芽が完成しており, 小血管の増成も認められる(図10)。16週後の内リンパ囊は, 一部化骨した像がみられる(図11)。2回 challenge 群では飼育期間が1週以上の例のみであるので, すべて肉芽が形成されていた。さらに, 図12に示すように, S 状静脈洞まで肉芽性変化の及んでいる例が22例中18例(82%)に認められた。1回 challenge 群と2回 challenge 群合計での, 蝸牛の水腫程度と内リンパ囊肉芽性変化の程度との関係を表17に, 球形囊の水腫程度と内リンパ囊肉芽性変化の程度との関係を表18に示す。いずれも, 肉芽性変化が高度な例で水腫も高度であるという相関を認めた(危険率1%)。

(2) 蛍光抗体法による組織標本

内リンパ囊を採取して蛍光抗体法で観察した5例の IgG, C3 の沈着の有無を表19に示す。図13~図15に, その蛍光像を示す。術側の内リンパ囊にのみ, IgG, C3 の沈着が認められた。側頭骨全体を観察した例では, 2例とも蝸牛において, 血管条, ラセン神経節及び血管壁に蛍光を認めたが, 非術側でも同様の像を示した。すなわち, 非術側と比較して, 著明に IgG, C3 の沈着が認められたのは, 内リンパ囊のみであった。

(IV) 考 按

本研究においては, 蝸牛の内リンパ水腫の程度と飼育期間には相関がみられ, 飼育期間が長いほど水腫の程度は高度となる。しかも, その水腫の発現は頂回転からはじまるようである。表7, 表8に示したように, 飼育期間の短かい例は, 基底回転に水腫がみられず頂回転付近にのみ水腫のみみられるものが多い。これは Kimura¹⁰⁾⁶²⁾の内リンパ管閉塞法による報告や, 矢沢⁶⁰⁾の内リンパ囊硝酸銀腐蝕法の報告とは異なった結果となっている。しかし, 宇野⁶³⁾は, Kimura に準じた方法により内リンパ水腫モデルを作製したが, 内リンパ水腫は上方回転よりはじまると報告しており, 柳⁶⁴⁾も, Kimura の方法で実験を行い, 水腫の程度の弱いものは下方回転に水腫があるが, 中程度以上の水腫がおこっている例では, 上部回転の水腫がより高度であると報告している。内リンパ囊における内リンパ液吸収障害が内リンパ水腫発現の機構と考えるならば, 水腫の発生部位は内リンパ腔の圧やライスネル膜の抵抗性によって決まるであろうが, 内リンパ囊での閉塞状態が, これらの要因に微妙に関与するのもかも知れない。臨床的にメニエール病の難聴は低音障害からはじまるから, 頂回転から水腫のはじまる本実

験結果は臨床所見の説明には好都合である。

コルチ器には一部細胞配列の不整が認められたが、これは術側、非術側ともにみられ、細胞の変性所見とは異なっていることより、標本作製上の機械的侵襲によるものと考えられる。そのため、内リンパ水腫程度との関連もなかったのであろう。

血管条にも、非術側と比較して著明な変化は認められず、矢沢⁶⁰⁾の報告にある血管条の萎縮も生じなかった。これは、飼育期間の相違によるものと思われる。

ラセン神経節の変性は、12週以上飼育した例に認められた。部位が頂回転付近であることは、水腫がこの原因である可能性も考えられる。Yoo⁴⁵⁾は、Type II collagen に対する自己免疫に関する実験でラセン神経節の変性を報告し、免疫反応によるものと考えている。しかしこのラセン神経節の変性は Kimura⁶⁵⁾も、内リンパ管閉塞後長期間飼育したモルモットで観察しており、本研究でも飼育期間の長い例にのみみられ、かつ、内リンパ水腫も高度な例であったことから、水腫による二次的な変化と考える。

球形嚢には明確に水腫を認めた。これは蝸牛の水腫よりも早期に現れ、かつ、程度も高度であった。しかし、卵形嚢の水腫は発現率も低く、程度も軽度であった。半規管にも異常は認めなかった。この所見は、Kimura¹⁰⁾⁶²⁾、矢沢⁶⁰⁾の報告とよく一致する。矢沢の報告している前庭感覚細胞の変性は認められなかったが、これも、本実験では長期飼育例の多くないことに起因していると考えられる。

内リンパ嚢所見は、本実験において最も特徴的なものであった。すなわち、肉芽性変化と、その肉芽による内リンパ腔の閉塞である。経時的にみた内リンパ嚢の変化は、1回 challenge 群において、3時間後にはすでに好中球の浸潤が認められ、やがてそれは崩壊し組織壊死をきたし、好中球は単核球と交代し、さらに修復反応がおこって線維化していくというものであった。この病像はⅢ型アレルギーの Arthus 反応⁶⁶⁾⁶⁷⁾と類似したものであり、一方、蛍光抗体法による組織観察でも、IgG、C3の沈着を観察することができた。非術側より採取した内リンパ嚢には IgG、C3の沈着が認められなかった事実より、この組織所見は免疫反応によるものと考えられる。全身感作なしで、内リンパ嚢に実験群と同様の方法で抗原を注入した対照群には内リンパ嚢に肉芽性変化を認めていないことから、この肉芽性変化は、単なる機械的侵襲、細菌感染等による組織障害によるものとは考えられない。本実験における内リンパ嚢の変化は免疫反応による組織障害であり、このため内リンパ嚢の内リンパ液吸収機構が障害され、内リンパ水腫の発現をみたとき

えることができる。また、蛍光抗体法による内耳全体の観察で、内リンパ嚢以外の場所での免疫反応は確認できなかったことから、水腫の発生に内リンパ液吸収障害以外の免疫機序はほとんどなかったと考えられる。内リンパ嚢の肉芽性変化が高度な例ほど蝸牛及び球形嚢の水腫の程度も高度であるという相関のあること、本実験での内リンパ嚢以外の内耳像は、内リンパ液吸収障害モデルである Kimura の方法や、北原、矢沢の方法での内リンパ水腫内耳像とよく似た所見を示したことも、この考えを支持する。

2回 challenge 群で内リンパ水腫の発現率は高かったが、その内リンパ嚢所見は、肉芽性変化が強く、S状静脈洞にも及んでいる例が多かった。2回目の challenge では、内リンパ腔内へのガラスマイクロピペットの刺入が困難であり、周囲への抗原の漏れも多かったようである。内リンパ水腫発現が大であったのは肉芽性変化が高度に生じたためであろう。

内耳での抗体産生機構については諸説あるが^{68)~71)}、内リンパ嚢内には形質細胞等の免疫担当細胞の存在することも報告されており⁹⁾、さらに、この部位の毛細血管には fenestra が存在するという特徴もある⁷²⁾。このことは、何らかの異種抗原が内リンパ嚢へ到達し、そこで抗原抗体反応がおこる可能性を示唆するものといえる。メニエール病において、本研究で示されたように、内リンパ嚢での免疫反応で内リンパ嚢の組織障害がおこり、内リンパ液吸収という機能が障害され、内リンパ水腫をおこす可能性も十分存在すると考えられる。

〔V〕 小 括

モルモットを全身感作後、内リンパ嚢へ challenge を行った90例の内耳像の検討を行った。最も特徴的なことは内リンパ嚢の肉芽性変化であり、その生成過程、免疫組織学的検索の結果、これは、この部位での免疫反応によるものであると考えられた。他の部位に免疫反応はみられず、内リンパ嚢組織障害により内リンパ水腫の発現をみたとき、このような機構によるメニエール病の存在を推測した。

第3編 内リンパ嚢局所免疫法による内リンパ水腫モルモットの平衡機能と聴力

〔I〕 緒 言

メニエール病の臨床症状として特徴的なものは、めまい発作とそれに伴う蝸牛症状である。しかし、発作の休止期においても平衡機能検査で異常を示す例も多い。また、変動する聴力障害は、程度の多少はあるがメニエール病のほぼ全経過を通じてみられる主要症状であり、診断のうえにも重要な位置を占めている。本研究における

内リンパ嚢局所免疫法による内リンパ水腫モルモットも、メニエール病と同一の特発性内リンパ水腫を示す以上、その平衡機能あるいは聴力に一定の異常をきたしている可能性は十分考えられる。本編では、平衡機能検査として、自発眼振の観察、北原、松原⁵⁹⁾⁷³⁾によりこころみられ、本編で検査法として確立した遮眼下の遊泳検査を行い、さらに蝸電図によってその聴力に検討を加えた。

〔II〕方 法

局所免疫法による内リンパ水腫動物のうち、抗原にHRPを用い、全身感作2回後、内リンパ嚢に1回または2回 challenge を行ったモルモット90例を対象とした。局所免疫法の詳細は第1編に述べた。平衡機能検査

表20 遊泳検査、蝸電図検査を行ったモルモットの内訳

challenge 回数	飼育 — 期間	遊泳検査 例 数	蝸電図検査 例 数
1	— 1D	4	3
1	— 3D	4	4
1	— 1W	0	15
1	— 2W	3	9
1	— 3W	2	5
1	— 4W	3	5
1	— 8W	0	5
1	— 12W	9	8
1	— 16W	5	5
2	— 1W	5	5
2	— 2W	8	8
2	— 3W	6	5
2	— 4W	0	1
計		49	78

図16 遊泳検査のためモルモットの装着する eye mask.

及び聴力検査を行った例は表20に示す。

上記90例全例について、challenge 後、ほぼ1日1回、肉眼的に眼振の有無を観察した。

こうして一定期間飼育後（表20参照）、うち49例は平衡機能検査として、遮眼下の遊泳検査を行った。遊泳には長径 1.0 m、短径 0.8 m、水深 20 cm の楕円形プールを用いた。水温は約 20°C とした。実験動物を、まず開眼下で自由に泳がせ、その遊泳状態を観察したあと、頸部に固定できる eye mask（図16）にて遮眼し、プールの長径上、壁より約 20 cm の部位で、長径にモルモットの体軸を一致させるようプール内に静かに入れ遊泳させた。モルモットがプールの壁に到達するとこれを1回と数え、5回の遊泳を行い、その頭部の軌跡を記録した。

蝸電図検査は遊泳検査の後行った。遊泳検査を行わずに蝸電図検査のみ行った例もあり、蝸電図測定は78例であった。測定方法は以下に述べる通りである。まずペントバルビタールナトリウム（25 mg/kg）腹腔内麻酔後、右下顎内側を皮膚切開し、皮下組織、筋層を剥離し骨胞に達し、これをダイヤモンドバーで削開して蝸牛全回転を明視下においた。ついで気管切開を行い、塩化ツボクラリン（0.6 mg/kg）で不動化し人工呼吸器で呼吸管理した。電位誘導部位は、蝸牛基底回転前庭階骨壁とし、ガラスマイクロピペットに固定した銀玉電極により誘導した。不関電極は頸筋においた。音刺激は、90 μ sec square click を 1 m 離れたスピーカーより open method で与えた。蝸牛電位の計測は、三栄製 7S-11 single processor を用い、加算回数16回、刺激間隔 125 msec、解析時間 20 msec、low cut filter 8 Hz、high cut filter 4 KHz とした。AP、SP 及び AP 閾値を指標として検討を加えた。蝸電図検査の終了したモルモットはただちに、第1編に述べた方法で組織学的観察に供した。

モルモット遊泳検査の正常値はいまだ確立していないので、対照としてブライエル耳介反射正常で、身体の偏倚、自発眼振及び四肢に異常のみられないモルモット20例を使用し、遊泳検査を行った。また同様のモルモット5例で蝸電図検査も行った。

〔III〕結 果

(1) 眼振

全身感作と challenge を行った実験群90例のうち1例のみに一過性の眼振発現をみた。challenge 後1日目で、眼振は術側向きの水平性眼振であった。持続時間は不明であるが、観察開始後5分間で消失した。challenge 1週後にその内耳所見の観察を行ったが、蝸牛には水腫を認めず、球形嚢水腫は(+)（程度の分類は第2編参照）であった。膜破裂像もなかった。他の89例で、自発眼振

はみられなかった。

(2) 遊泳検査

開眼での遊泳では、実験群、対照群とも全例、プール壁に沿って泳ぐか、時に、プールを横断するように直線的に泳いだ。

対照群の遮眼での遊泳軌跡を図17に示す。対照群20匹

図17 対照群モルモット18例各5回の遊泳軌跡。

図18 対照群モルモット18例各3回の遊泳軌跡。各5回の遊泳軌跡中、左右それぞれに偏倚の大きい2回を除いたもの。

中2例は、水中で eye mask を取り除こうとして強くもがき、泳がずやがて水没した。図17に示した例は、残り18例の各5回の遊泳軌跡である。さらに各例において、左右にそれぞれ最も偏倚した軌跡を除いた3回の軌跡を図18に示す。表21はプール長径の中心線よりの角度を右に＋、左に－としてプール壁をそれぞれ15°ずつの範囲に分け、各範囲に到達した軌跡の数を示す。表21より対照群の遊泳軌跡の偏倚は＋3.9°(右へ3.9°)、標準偏差18.7°の値が算出された。そこで、遊泳偏倚±45°を遊泳検査の正常値とした。

実験群の遊泳でも、対照群と同様に強くもがいて泳がないモルモットが49例中5例あった。さらに、同じ理由で3回しか遊泳軌跡を記録できなかったのは2例、4回記録できたのは5例で、残り37例は5回の遊泳軌跡を記録した。3回以上遊泳軌跡を記録できた例で、偏倚の小さい3回をとり分析を行った。その3回すべてが遊泳偏倚±45°の範囲に入ったのは24例(50%)、3回中1回が遊泳偏倚±45°以上となった例は6例(12%) (図19)、2回が遊泳偏倚±45°以上となった例は4例(8%)

表21 対照群モルモット遊泳検査の遊泳軌跡の分析

範 囲	中央値	頻 度
+45°～+60°	+52.5°	1
+30°～+45°	+37.5°	3
+15°～+30°	+22.5°	9
0°～+15°	+ 7.5°	20
-15°～ 0°	- 7.5°	14
-30°～-15°	-22.5°	4
-45°～-30°	-37.5°	3
-60°～-45°	-52.5°	0

表22 対照群モルモットの AP 閾値、AP 潜時、-SP/AP 比

動物番号	AP 閾値 [dB SPL]	AP 潜時 (95 dB SPL) [msec]	-SP/AP 比 (95 dB SPL)
1	25	0.94	0.22
2	30	1.08	0.23
3	25	0.96	0.18
4	25	1.08	0.19
5	30	1.00	0.18
平均	27	1.01	0.20
標準偏差	2.4	0.06	0.02

図19 実験群遊泳検査における遊泳軌跡。3回中1回が遊泳偏倚 $\pm 45^\circ$ 以上を示した群。数字は動物番号を示す。

図20 実験群遊泳検査における遊泳軌跡。3回中2回が遊泳偏倚 $\pm 45^\circ$ 以上を示した群。数字は動物番号を示す。

図21 実験群遊泳検査における遊泳軌跡。3回すべて遊泳偏倚 $\pm 45^\circ$ 以上を示した群。数字は動物番号を示す。

表23 実験群モルモットの蝸電図 AP 閾値と
蝸牛内リンパ水腫程度との関係

AP 閾 値 [dB SPL]	蝸牛内リンパ水腫程度				計 (%)
	—	+	++	+++	
～30	5	6	6	0	17 (22)
35～50	10	13	10	4	37 (47)
55～70	3	4	4	11	22 (28)
75～	0	0	0	2	2 (3)
計	18	23	20	17	78
(%)	(23)	(29)	(26)	(22)	

() なしの数字は例数を示す

表24 実験群モルモットの蝸電図 -SP/AP 比と
蝸牛内リンパ水腫程度との関係

-SP/AP 比	蝸牛内リンパ水腫程度				計 (%)
	—	+	++	+++	
～0.10	6	11	6	8	31 (40)
0.11～0.20	7	10	8	5	30 (39)
0.21～0.30	4	2	3	1	10 (13)
0.31～	1	0	3	2	6 (8)
計	18	23	20	16	77
(%)	(23)	(30)	(26)	(21)	

() なしの数字は例数を示す

(図20), 3 回ともすべて遊泳偏倚 $\pm 45^\circ$ の範囲に入らなかった例は10例 (20%) (図21) であった。

(3) 蝸電図検査

対照モルモット群 5 例の蝸電図測定による AP 閾値, AP 潜時, -SP/AP 比を表22に示す。-SP/AP 比, AP 潜時は 95 dB SPL 刺激時のものである。

局所免疫法を行ったモルモットの AP 閾値と蝸牛内リンパ水腫程度との関係を表23に示す。内リンパ水腫の程度は Paparella の分類により, また, 各蝸牛回転で水腫の程度の異なる場合は, その最高のものをとった。本表は内リンパ水腫の程度が高度なほど, AP 閾値の上昇する傾向を示している (危険率 1%)。表24は -SP/AP 比と内リンパ水腫程度との相関を示す。両者には危険率 5% でも相関関係は得られなかった。実験群 78 例の -SP/AP 比も, 平均 0.15, 標準偏差 0.10 で, 対照群と比較し有意差はみられなかった。

[IV] 考 察

内リンパ水腫動物の前庭機能に関する報告として, Kimura⁽⁶²⁾ は, 1 例のみに眼振を認め, また, 一部を水に入れたが, 溺れがちであるものの正常に泳いだと述べて

いる (開眼, 遮眼については記載がない)。北原, 松原⁽⁵⁹⁾⁽⁷⁸⁾ は, 右内リンパ嚢硝酸銀腐蝕法による内リンパ水腫モルモットに, 肉眼的にも ENG 記録でも眼振は認めなかった。宇野⁽⁶³⁾ も, Kimura の方法で作製した内リンパ水腫モルモット 74 例中 2 例のみに, 術側向き自発眼振及び非術側向きの頭部の捻転を認めた。このように, 内リンパ管閉塞法及び内リンパ嚢硝酸銀腐蝕法による内リンパ水腫モルモットでは, 自発眼振をみることはほとんどない。一方, 免疫手法による実験においては, 茎乳突孔からの challenge 例で自発眼振をみたという報告が多い (限上⁽⁵⁰⁾, 朴沢⁽⁵¹⁾, 石田⁽⁵⁴⁾)。これはメニエール病の発作に似るが, 内耳組織の特異性内リンパ水腫所見を示さないことはすでに述べた。中耳腔への challenge 例ではほとんど自発眼振はみられていない⁽⁴⁾⁽⁴⁰⁾⁽⁴⁸⁾。本研究においては, 90 例中 1 例に一過性の術側向き自発眼振を観察したが, その組織像では, 球形嚢に軽度の水腫を認めるのみであったから, この眼振発現は水腫によるものでなく, 術側前庭に何らかの刺激が術後生じたと想像される。

モルモットの平衡機能検査としては特に確立された方法はなかったが, 北原, 松原⁽⁵⁹⁾⁽⁷⁸⁾ は, 眼, proprioceptor, exteroceptor からの平衡反射への影響を可及的に取り除くため, 遮眼下での遊泳法を考案し, 内リンパ嚢硝酸銀腐蝕法による内リンパ水腫モルモットでの遊泳実験を行った。しかし, その正常値は十分検討されていなかったもので, 本研究では, 遮眼の際の遮眼帯の締め方による偏倚測定値のバラツキ等を除くため, 遮眼法として今回独自に考案した eye mask を使用するとともに, 対照例を増やし, 詳細な分析を行った。対照群の中にも, 20 例中 2 例 (10%), eye mask をもぎ取ろうとして強くもがき, 遊泳できないモルモットがあった。対照群遊泳可能例の遊泳軌跡 5 回全部を採用すると, 遊泳軌跡の偏倚 $\pm 70^\circ$ が正常値となるが, 5 回の遊泳中には軽いもがきのような要素の入り込むこともあると考え, 左右それぞれに最も偏倚したものを除いた中央 3 回の遊泳軌跡を採用し, 遊泳偏倚 $\pm 45^\circ$ 以内を正常値とした (危険率 2%)。この値を指標として実験群の遊泳軌跡の分析を行った。遊泳不能例は 49 例中 5 例 (10%) で, 対照群と同じであった。遊泳可能例のうち, 中央 3 回の軌跡がすべて遊泳偏倚 $\pm 45^\circ$ の範囲に入った例, つまり正常値を示した例は 24 例 (50%) であった。遊泳偏倚が $\pm 45^\circ$ 以上を示した例のうち, 3 回とも $\pm 45^\circ$ 以上であった例は図 21 に示す 10 例であるが, これはすべて, 同一モルモットでは同一方向への偏倚を示した。すなわち, 動物番号 80, 124, 147, 149, 151, 154, 155 の 7 例は右向き, 動物番号 120, 142, 145 の 3 例はすべて左向き偏倚を示し

た。さらに、3 回中 2 回、遊泳偏倚 $\pm 45^\circ$ 以上を示した 4 例 (図 20) のうち、動物番号 141 では 2 回とも左向き、動物番号 144 では 2 回とも右向き偏倚を示した。これらを合計した、右向き偏倚 8 例、左向き偏倚 4 例は、対照群の遊泳軌跡から大きくはずれ、しかも同一の方向性をもっていることから、それぞれ右偏倚、左偏倚群と考えた。図 20 に示す残り 2 例は、3 回中 2 回の遊泳偏倚が $\pm 45^\circ$ 以上を示すことから正常とは考えられないが、各回の偏倚方向が異なり、また、遊泳軌跡 3 回中 1 回が、偏倚 $\pm 45^\circ$ 以上を示した 6 例 (図 19) も正常でないが一定の方向性を示さず、これら計 8 例は、正常値群と明確な右または左偏倚群の間に位置する方向不定の偏倚群と考えた。表 25 は challenge 回数、飼育期間と、遊泳検査結果の関係を示す。飼育期間が 12 週と 16 週の例では 14 例中 10 例 (71%) が正常値を示し、その他の例では 35 例中 14 例 (40%) で、challenge 後の飼育期間が長くなると、遊泳検査の結果は正常値を示す例が多くなる傾向

表 25 実験群モルモットの飼育期間別にみた遊泳検査結果

challenge 回数— 飼育期間	例数	遊泳 不能	正常 値	方向不 定の偏 倚	右偏倚	左偏倚
1- 1D	4	0	1	0	3	0
1- 3D	4	0	1	1	2	0
2- 1W	5	1	3	0	1	0
1- 2W	3	0	1	0	0	2
2- 2W	8	0	3	3	1	1
1- 3W	2	1	1	0	0	0
2- 3W	6	1	3	2	0	0
1- 4W	3	0	1	1	0	1
1-12W	9	2	6	1	0	0
1-16W	5	0	4	0	1	0
計 (%)	49	5 (10)	24 (50)	8 (16)	8 (16)	4 (8)

が認められた。さらに、右偏倚群は飼育期間が 1 日、3 日と短い例に多くみられ、左偏倚群は飼育期間が 2 週、4 週の例にみられた。これらの結果は、右前庭機能の低下と、その後生じた、proprioceptor, exteroceptor を含む代償機構のためではないかと考えられるが前庭機能低下を示唆する内耳所見は明確でない。ちなみに表 26 は遊泳検査の結果とモルモット内耳像の関係を示す。遊泳検査成績と内耳所見に特別の関係は見いだせなかった。

蝸電図検査はまず、対照として正常例を行ったが、これは同種の測定法を用いた竹田⁷⁴⁾の結果とよく一致した。本研究で用いた内リンパ水腫動物では、その水腫の程度と AP 閾値に相関をみたが、同様の関係は、内リンパ管閉塞法の内リンパ水腫モルモットや^{75)~77)}、硝酸銀腐蝕法による内リンパ水腫モルモット⁷⁴⁾でも確かめられている。—SP/AP 比は、実験群と対照群の間に有意差はなく、また、水腫程度と —SP/AP 比の大きさにも相関は認めなかった。北原、竹田⁵⁹⁾⁷⁴⁾は、硝酸銀腐蝕法による内リンパ水腫モルモットで —SP/AP 比は大きくないことを報告しており、—SP/AP 比の増大には外リンパ高 K 化が原因していることを実験的に立証した。ただ本研究で —SP/AP 比が 0.31 以上を示した例は、水腫 (+), (++) の高度例が大部分であったが、このような例には外リンパの高 K 化が関係しているのかもしれない。

〔V〕 小 括

内リンパ嚢 challenge による局所免疫法内リンパ水腫モルモットで、自発眼振の観察、遊泳検査、蝸電図検査を行った。自発眼振は 90 例中 1 例のみに一過性に認めた。遮眼下の遊泳では新しく検査の正常値の設定を行い比較したが、49 例中 5 例は検査不能、8 例に右偏倚、4 例に左偏倚がみられた。24 例は正常、残り 8 例は偏倚方向は不明であったが対照群と比し、異常な遊泳を示した。蝸電図における AP 閾値は、水腫の程度と相関を持ち、水腫高度例で AP 閾値の上昇がみられた。—SP/AP 比は対照群と有意差なく、水腫程度とも相関はなかった。

表 26 実験群モルモットの遊泳検査結果と蝸牛、球形嚢、卵形嚢の内リンパ水腫程度の関係

遊泳検査結果	例数	蝸牛水腫程度				球形嚢水腫程度					卵形嚢水腫程度			
		—	+	++	+++	不明	—	+	++	+++	不明	—	+	++
遊 泳 不 能	5	0	1	3	1	0	0	0	2	3	1	2	2	0
正 常 値	24	2	6	8	8	2	2	7	7	6	4	14	5	1
方向不定の偏倚	8	2	1	2	3	0	1	1	3	3	0	5	0	3
右 偏 倚	8	4	0	2	2	0	1	5	1	1	0	5	3	0
左 偏 倚	4	1	1	2	0	0	0	2	2	0	0	2	2	0

全編の総括

メニエール病の内耳病理所見が、Lindsay⁵⁾⁶⁾ のいう特発性内リンパ水腫、つまり炎症所見のみられない水腫であることは多くの剖検例より確かめられているが、その原因は現在なお不明といわざるをえず、種々の説が推論されている。その一つとして、アレルギー反応が少なくとも、一部のメニエール病の原因であるとする説も、臨床例の報告に始まり、各方面の研究により支持されてきている。なかでも、内リンパ嚢の組織学的研究により、この部位が免疫機構をもっていることが推察され、さらに、メニエール病患者の内リンパ嚢に抗体、補体の存在が確認されたことは興味深い。一方、内リンパ嚢が内リンパ液吸収機能を持ち、Lundquist⁷²⁾ の実験等により支持される longitudinal flow theory との結びつきから、内リンパ嚢での組織障害が、内リンパ水腫発生に強く関与しているであろうことも推測されており、メニエール病患者の内リンパ嚢の観察で perisaccular fibrosis が認められること⁷⁸⁾⁷⁹⁾、および、メニエール病の手術的治療として内リンパ嚢減荷術が有効であること(北原⁵⁹⁾⁸⁰⁾)もこれを支持するものであろう。本研究では以上の点より、モルモットを使用し、内リンパ嚢の組織障害を免疫反応によっておこすことにより、内リンパ水腫の作製をこころみ、次のような成果を得た。

(1) 内リンパ嚢での局所免疫法により、65%に内リンパ水腫の発現をみた。

(2) 茎乳突孔 challenge による内リンパ水腫が漿液性内耳炎像を示したのに対して、内リンパ嚢局所免疫法による内リンパ水腫は、外リンパ腔に precipitation 等の炎症所見のない、いわゆる特発性内リンパ水腫像を示した。

(3) 内リンパ嚢局所免疫法の内耳像で特徴的なものは、内リンパ嚢の肉芽性変化であった。これは、その生成過程及び蛍光抗体法による組織観察により、免疫反応に由来するものであると考えられた。すなわち、内リンパ嚢における免疫反応により、この部位での組織障害がおこり、内リンパ液吸収障害がもたらされた結果、内リンパ水腫の発現をみたと考えた。

(4) 内リンパ嚢局所免疫法による内リンパ水腫モルモットの平衡機能検査を、本研究でその方法として確立された遊泳検査によって行い、右偏倚16%、左偏倚8%を含め、異常例を40%に認めた。

(5) 内リンパ嚢局所免疫法による内リンパ水腫モルモットの蝸電図検査の結果、水腫程度とAP閾値の間に相関を認め、水腫高度例にAP閾値の上昇をみた。

これらの結果より、内リンパ嚢局所免疫法による内リンパ水腫モルモットは、少なくともその一部に含まれ

る、免疫反応の関与するメニエール病のモデルとして妥当性のあるものと考えた。

謝 辞

稿を終わるに臨み、終始御懇篤なる御指導と御校閲を賜った北原正章教授に対し、深甚なる感謝の意を表します。また、本研究における組織学部門において、御助言頂いた京都大学第二病理学教室濱島義博教授、本学病理学第二教室挾間章忠教授、解剖学第二教室越智淳三教授、さらに、本研究に際し、その基礎から御指導頂いた、当教室矢沢代四郎先生に深謝いたします。

なお、本研究の一部は、第29回日本耳鼻咽喉科学会京都滋賀合同地方部会、第86回日本耳鼻咽喉科学会、及び、厚生省特定疾患前庭機能異常調査研究班昭和60年度第2回総会において発表した。

本研究は一部、厚生省特定疾患前庭機能異常調査研究費の援助を受けた。

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。日耳鼻 44：2310-2312, 1938
- 2) Hallpike CS, Cairns H: Observations on the pathology of Meniere's syndrome. J Laryngol 53: 625-655, 1938
- 3) Duke WW: Meniere's syndrome caused by allergy. JAMA 81: 2179-2181, 1923
- 4) 内藤 僑, 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
- 5) Lindsay JR: Labyrinthine dropsy and Meniere's disease. Arch Otolaryngol 35: 853-867, 1942
- 6) Lindsay JR: Vertigo. Differential diagnosis and treatment. J Michigan M Soc 47: 632-636, 1948
- 7) 矢沢代四郎：免疫学的観点よりみたメニエール病。Equilibrium Res 44: 37-40, 1985
- 8) 二木 隆：ヒト内リンパ嚢の免疫組織学的研究。Ear Res Jpn, 1986
- 9) Rask-Andersen H, Stahle J: Immunodefence of the inner ear? Acta Otolaryngol 89: 283-294, 1980
- 10) Kimura RS, Schuknecht HF: Membranous hydrops in the inner ear of the guinea pig after obliteration of the endolymphatic sac. Pract Otorhinolaryng 27: 343-354, 1965
- 11) Brocklehurst WE: Passive cutaneous anaphylaxis. In ed Weir DM. Handbook of experienced immunology. pp 745-751, Blackwell Scientific Publications, Oxford, 1967
- 12) 小山次郎, 中村 亨：沈降反応。右田俊介編。医化

- 学実験法講座第4巻 免疫化学. 145-149頁, 中山書店, 東京, 1972
- 13) Paparella MM, Goycoolea MV, et al: Endolymphatic hydrops and otitis media. *Laryngoscope* 89: 43-54, 1979
 - 14) 渡辺 勲: アレルギー及びストレス学説からみた眩暈. *耳喉* 27: 854-862, 1955
 - 15) Atkinson M: Observations on the etiology and treatment of Meniere's syndrome. *JAMA* 116: 1753-1760, 1941
 - 16) Gundrum LK: Etiologic analysis of one hundred cases of Meniere's symptom complex. *Arch Otolaryng* 57: 123-128, 1953
 - 17) Clemis JD: Allergy of the inner ear. *Ann Allergy* 25: 370-376, 1967
 - 18) Goldstein LJ: Meniere's disease: Twenty years later. *Eye Ear Nose Thr Monthly* 46: 746-752, 1967
 - 19) Powers WH, House WF: The dizzy patient-Allergic aspect. *Laryngoscope* 79: 1330-1338, 1969
 - 20) Powers WH: Allergic phenomena in the inner ear. *Otolaryngol Clin North Am* 4: 557-564, 1971
 - 21) Wilson WH: Antigenic excitation in Meniere's disease. *Laryngoscope* 82: 1726-1735, 1972
 - 22) Pulec JL: Meniere's disease: Results of a two and one-half-year study of etiology, natural history and results of treatment. *Laryngoscope* 82: 1703-1725, 1972
 - 23) Clemis JD: Allergic cochleovestibular disturbances. *Trans Am Acad Ophthal Otol* 76: 1451-1457, 1972
 - 24) Powers WH: Allergic factors in Meniere's disease. *Trans Am Acad Ophthal Otol* 77: 22-29, 1973
 - 25) Shaver EF: Allergic management of Meniere disease. *Arch Otolaryngol* 101: 96-99, 1975
 - 26) Clemis JD: Allergy as a cause of fluctuant hearing loss. *Otolaryngol Clin North Am* 8: 375-383, 1975
 - 27) Powers WH: The role of allergy in fluctuating hearing loss. *Otolaryngol Clin North Am* 8: 493-500, 1975
 - 28) 朴沢二郎: めまい発作の起こり方に関するメニエール病と突発性難聴の比較. *耳鼻臨床* 69: 1866-1870, 1976
 - 29) Endicott JN, Stucker FJ: Allergy in Meniere's disease related fluctuating hearing loss preliminary findings in a double-blind crossover clinical study. *Laryngoscope* 87: 1650-1657, 1977
 - 30) 朴沢二郎, 坂本伸一郎, 他: メニエール病の原因としてアレルギー説を示唆した症例の共通臨床像. *日耳鼻* 81: 1013-1014, 1978
 - 31) 野村公寿, 三宅浩郷: めまいに対する抗アレルギー治療の成績. *耳鼻臨床* 71: 243-251, 1978
 - 32) 野村公寿, 三宅浩郷: メニエール病におけるヒスタミン加人免疫グロブリン治療の検討. *耳喉* 51: 209-215, 1979
 - 33) Stahle J, Deuschl H, Johansson SGO: Meniere's disease and allergy. *Equilibrium Res* 4: 22-27, 1974
 - 34) Stahle J: Allergy, immunology, psychosomatic, hypo- and hypertonus. *Arch Oto-Rhino-Laryng* 212: 287-292, 1976
 - 35) Daland J: Tonsillar infection as a cause of Meniere's disease. *Laryngoscope* 36: 345-347, 1926
 - 36) Wright AJ: Meniere's disease. *J Laryngol* 63: 91-105, 1949
 - 37) Dix MR, Hallpike CS: The pathology, symptomatology and diagnosis of certain common disorders of the vestibular system. *Proc Roy Soc Med* 45: 341-351, 1952
 - 38) Taub SJ: Allergy in relation to Meniere's syndrome, labyrinthitis, and headache. *Eye Ear Nose Thr Monthly* 48: 550-551, 1969
 - 39) 徳永泰敏: 扁桃と耳性めまいとの関連性についての研究. *耳鼻* 20: 537-561, 1974
 - 40) McCabe BF: Autoimmune sensorineural hearing loss. *Ann Otol* 88: 585-589, 1979
 - 41) Hughes GB, Kinney SE, Barna BP, et al: Autoimmune reactivity in Meniere's disease: A preliminary report. *Laryngoscope* 93: 410-417, 1983
 - 42) Hughes GB, Kinney SE, Barna BP, et al: Practical versus theoretical management of autoimmune inner ear disease. *Laryngoscope* 94: 758-767, 1984
 - 43) Hughes GB, Kinney SE, Hamid MA, et al: Autoimmune vestibular dysfunction: Preliminary report. *Laryngoscope* 95: 893-897, 1985
 - 44) Schiff M, Yoo TJ: Immunologic aspects of otologic disease: An over view. *Laryngoscope* 95: 259-269, 1985

- 45) Yoo TJ, Floyd RA, et al: Factors influencing collagen-induced autoimmune ear disease. *Am J Otolaryngol* 6: 209-216, 1985
- 46) 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
- 47) 和田純一: アレルギー状態における聴器の態度. *耳鼻臨床* 52: 678-696, 1959
- 48) 翁 銘振: メニエル氏病と実験的内淋巴水腫について. *耳喉* 33: 65-71, 1961
- 49) 陌間啓芳: 局所アレルギー反応による末梢血行障害並びに内耳病態に関する実験的研究. *日耳鼻* 64: 690-703, 1961
- 50) 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
- 51) 朴沢二郎: メニエ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
- 52) 新川秀一, 柴原義博, 佐藤雅弘, 他: 内耳局所免疫反応の電顕病理学的研究. *内耳生化学* 10: 36-38, 1979
- 53) 新川秀一, 佐藤雅弘, 郭 安雄, 他: 内耳局所免疫反応の電顕病理学的研究—第2報—. *内耳生化学* 11: 40-43, 1980
- 54) 石田 孝: アレルギー性内リンパ水腫の実験的研究. *日耳鼻* 86: 267-274, 1983
- 55) 原田 保, 松永 亨, 他: 内リンパ水腫とⅢ型アレルギー. *Ear Res Jpn* 14: 241-244, 1983
- 56) Harada T, Matsunaga T, et al: Endolymphatic hydrops and III type allergic reaction. *Acta Otolaryngol* 97: 450-459, 1984
- 57) Yoo TJ, Yazawa Y, et al: Type II collagen induced autoimmune endolymphatic hydrops in guinea pig. *Science* 222: 65-67, 1983
- 58) Schuknecht HF: Labyrinthitis. In ed Schuknecht HF. *Pathology of the ear*. pp 241-247, Harvard University Press, Cambridge, 1974
- 59) 北原正章: メニエル病の基礎と臨床. 第82回日本耳鼻咽喉科学会宿題報告, 1981
- 60) 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: 2450-2501, 1981
- 61) 濱島義博: 蛍光抗体法. 濱島義博, 京極方久編. *免疫組織学*. 88-134頁, 医学書院, 東京, 1975
- 62) Kimura RS: Experimental blockage of the endolymphatic duct and sac and its effect on the inner ear of the guinea pig. *Ann Otol* 76: 664-687, 1967
- 63) 宇野雅明: 内リンパ水腫の際の蝸牛機能に関する実験的研究. *日耳鼻* 72: 1115-1128, 1969
- 64) 柳 陽二: 実験的内リンパ水腫動物にみられる音刺激による蝸牛ラセン器の形態学的変化の現れ方と蝸牛電位の変化について. *日耳鼻* 76: 61-75, 1973
- 65) Kimura RS: Experimental pathogenesis of hydrops. *Arch Oto-Rhino-Laryng* 212: 263-275, 1976
- 66) 近藤洋一郎: 免疫機序による細胞・組織障害. 横山武他編. *現代の病理学*. 296-308頁, 金原出版, 東京, 1979
- 67) 近藤洋一郎: 免疫学的組織障害. 岡林 篤編. *免疫病理学の疾患*. 121-164頁, 文光堂, 東京, 1979
- 68) Harris JP: Immunology of the inner ear: Evidence of local antibody production. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 93: 157-162, 1984
- 69) Harris JP, Woolf NK, Ryan AF: Elaboration of systemic immunity following inner ear immunization. *Am J Otolaryngol* 6: 148-152, 1985
- 70) Mogi G, Lim DJ, Wetanabe N: Immunologic study on the inner ear. *Arch Otolaryngol* 108: 270-275, 1982
- 71) Mogi G, Kawauchi H, Suzuki M, et al: Inner ear immunology. *Am J Otolaryngol* 6: 142-147, 1985
- 72) Lundquist PG: Aspects on endolymphatic sac morphology and function. *Arch Oto-Rhino-Laryng* 212: 231-240, 1976
- 73) 松原秀春: メニエル病の発作に関する基礎実験. *耳鼻臨床* 74: 2418-2449, 1981
- 74) 竹田泰三: メニエル病の聴覚に関する実験的研究. *耳鼻臨床* 74: 2507-2561, 1981
- 75) Suh KW, Cody DTR: Obliteration of vestibular and cochlear aqueducts in the guinea pig. *Laryngoscope* 84: 1352-1368, 1974
- 76) 森内晴美: 内リンパ嚢閉鎖および内リンパ嚢吸引による AP, SP, CM の変化. *日耳鼻* 84: 264-271, 1981
- 77) Morizono T, Cohen J, Sikora MA: Measurement of action potential thresholds in experimental endolymphatic hydrops. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 94: 191-194, 1985
- 78) 矢沢代四郎, 斎藤春雄, 北原正章, 他: メニエル病の内リンパ嚢組織像. *耳鼻臨床* 69: 1753-1758, 1976
- 79) Yazawa Y, Kitahara M: Electron microscopic

studies of the endolymphatic sac in Meniere's disease. ORL 43: 121-130, 1981

80) 北原正章: メニエール病の手術的治療. 耳鼻臨床 64: 349-369, 1971

Abstract

Immunological mechanisms are considered to be among the causes of Meniere's disease. Immunological techniques have been used by many investigators to produce endolymphatic hydrops models, but these techniques have heretofore brought little success in producing models which simulate the idiopathic endolymphatic hydrops of Meniere's disease, where no inflammatory changes exist in the perilymphatic spaces. In this experiment, the immunological induction of this type of condition was attempted by injecting the antigen HRP into the endolymphatic sacs of 120 anesthetized guinea pigs which had been systematically sensitized to this antigen.

After a certain survival time, three tests were performed on these guinea pigs.

(1) Vestibular functions were checked by performing a swimming test on a group of 49 guinea pigs. A total of 20 displayed abnormal swimming patterns; of this number, 8 swam clockwise and 4 coun-

terclockwise. In a group of 90 guinea pigs, only one case of spontaneous nystagmus was observed.

(2) Auditory functions were measured by electrocochleography. It was found that the action potential thresholds were elevated in guinea pigs with severe endolymphatic hydrops.

(3) After the completion of these tests histopathological studies were performed; 78 of the 120 guinea pigs in the test group showed endolymphatic hydrops; 75 of these displayed no inflammatory changes in the perilymphatic spaces. The endolymphatic sacs of the guinea pigs were packed with soft granulation tissue induced by the immunological mechanism; disturbances in the absorption of endolymph due to this tissue are felt to be the cause of the hydrops.

These results were compared with the histopathological findings obtained in another group of guinea pigs in which the antigen had been injected into the stylomastoid foramen. A small number displayed mild endolymphatic hydrops, but considerable precipitation in the scala vestibuli was present.

(原稿到着: 昭和61年 5 月30日
別刷請求先: 澤田 泉
〒520-21 大津市瀬田月輪町
滋賀医科大学耳鼻咽喉科学教室)