メニエール病モデル動物としての内リンパ水腫動物の検討†

草 刈 潤・川 瀬 哲 明・伊 東 善 哉
荒 川 栄 一・小 林 俊 光・高 坂 知 節*

I. はじめに

メニエール病の病態が内リンパ水腫と密接な関係があることは良く知られた事実であり¹⁾²⁾ 又内リンパ嚢を閉塞すると同様の所見を呈する動物(主としてモルモット)を作製出来ること³⁾ も古くから知られている。形態学的には大変似ているこのような水腫動物がそれでは機能の面ではどの程度メニエール病患者の所見と類似しているか検討した報告は少ない。近年蝸電図検査が広く普及し臨床例と動物実験の結果の間に共通性が認められるようになった。今回我々はメニエール病患者の聴力及び

蝸電図所見と水腫動物の蝸牛電位所見を比較検討することにより両者間の機能面での類似性あるいは相違点を検討したので報告する。

II. 対象および方法

まずメニエール病患者の方は昭和58年1月から昭和61年12月までに当科外来を受診した健側聴力正常な一側メニエール病確実例36例を対象とした。男子25名女子11名で発病から蝸電図測定までの期間は8日から約8年まで多岐にわたっていた。これらの症例に聴力検査と蝸電図検査を施行した。蝸電図の記録法は外耳道誘導とし刺激音は 90 μ sec の短形波により作製したクリックである。115 dB pe SPL での反応を1024回平均加算し分析した。水腫動物は白色モルモット62匹に Kimura の方法⁸⁾ に従い内リンパ嚢を閉塞することにより作製した。これらの動物は術後所定の日(1, 2, 4, 12週のいずれか)に蝸牛電位を測定した。ネンブタール麻酔下に気管切開し筋弛緩剤(レタキシン)投与後人工呼吸を行なった。中耳骨胞を開放し正門窓より CM, AP, SP を記録した。刺激音は立ち上り・立ち下り時間 1 msec. 接続時間 10 msec の短音(500~4,000 Hz)とクリックである。最大

表1 各動物の内リンパ水腫の程度と経過時間

a) 球形嚢

術後経過時間(週)					
	1	2	4	12	合計
正 常	1	0	0	0	1
軽 度	2	2	5	3	12
中等度	3	6	8	5	22
高 度	3	2	7	11	23
検査せず	0	0	4	0	4
合 計	9	10	24	19	62

b) 蝸牛基底回転

術後経過時間(週)					
	1	2	4	12	合計
正 常	1	1	2	0	4
軽 度	5	7	12	5	29
中等度	3	2	7	10	22
高 度	0	0	0	4	4
検査せず	0	0	3	0	3
合 計	9	10	24	19	62

†Electrophysiological studies on the hydropic animals with special analysis as an animal model of Meniere's disease

*Jun Kusakari, Tetsuaki Kawase, Zenya Itoh, Eiichi Arakawa, Toshimitsu Kobayashi, Tomonori Takasaka

*東北大学医学部耳鼻咽喉科学教室

図1 クリックと短音による SP の極性

図2 水腫動物における SP 所見。I は正常，II は異常 (500 Hz で正の極性)。

図3 CM の振幅所見。I～VI (本文参照)

図4 AP の振幅入力出力曲線所見(左)と潜時(右)所見。上段は振幅所見の分類を示す。潜時の I は正常，II は軽度延長，III は高度延長。

音圧はクリック 110 dB pe SPL, 短音 120 dB SPL である。電位測定後ウィットマーク液にて血管灌流を行ない固定しセロイジンに包埋して組織標本を作製した。全例において球形嚢が蝸牛の少なくともいづれかに水腫を認めた。

III. 成 績

1) 内リンパ水腫動物 (N : 62)

術後 1, 2, 4, 12 週後に夫々 9, 10, 24, 19 匹電位を測定し組織標本を作製した。水腫の程度を正常, 軽度 (ライスネル膜及び球形嚢膜の軽度膨隆), 中等度 (かなり膨隆しているが骨壁に達しない), 高度 (骨壁に達する膨隆) の 4 段階に分類した。術後の経過時間と水腫の程度との関係は表 1 の如くで, 経過が長いと水腫の程度も高度なものが増加していた。電気生理学的結果ではまず SP 所見について述べる。本実験では電位を正円窓上で記

図 5 蝸電図検査時のオーディオグラム。

図 6 上段は健側と患側の SP/AP 比。下段は患側 SP/AP 比と発症からの期間 (日) を示す。

録したため SP の極性は図 1 左上段に示す如く AP (N_1) とは逆の正の極性を呈する。これは左下段に示した臨床例に於る外耳道誘導の場合とは逆の極性であるので比較は困難となる。一般に SP の極性はトーンバースト刺激の場合 2 KHz 以上は正、0.5 KHz では負 (但し 90 dB SPL 以上に対する反応) となるので (図 1 右) 今回は 2 KHz 以上で負もしくは 0.5 KHz で正の極性を大きな音圧 (90 dB SPL 以上) で呈するものを異常な SP とした。今回の動物では、2 KHz 以上で負の極性を呈するものはなかったが、0.5 KHz で正の極性を呈したものは図 2

に示す如くで 1 週目が 88.9% と最も多くその後は減少し 50% 前後の出現率となった。CM の入出力曲線を正常 (I), 減少しているが正常値の 50% 以上あるもの (II), 正常値の 10~50% のもの (III), 10% 以下 (IV) と分類すると図 3 の如くで時間の経過と共に異常所見を呈するものの頻度が高くなって来ている。AP (N_1) の振幅は基線からピークまでの高さとしたが、クリックに対する振幅の変化は CM と類似していてやはり時間の経過と共に異常なものが増加していた (図 3, 4)。潜時に関してはあまり変化は著明ではなく 12 週目で 2 例 (19 例中)

図 7 聴力レベルと発症からの日数。

が著明な延長を呈したのみであった（図4）。

2) メニエール病症例（N：36）

発症から蝸電図測定までの期間は8日から8年まで種々で測定時の聴力像は図5の如くほぼ正常なものから70 dB位の損失まで多岐に亘っていた。図6はSP所見を示したもので上段にはSP/AP比の健側と患側での関係を示している。健側では全例において40%以下なのに対し患側では72%が40%以上を示した。又同一症例の左右差としては左右ほぼ同程度の5例と患側0%であった1例があったがそれ以外の30例では明らかに患側で高値を示した。発症からの経過時間とSP/AP比の関係は図6下段に示す如くで2〜3例を除けば全て経過時間に関係なくほぼ40〜80%の値を示していた。図7は純音聴力と経過時間の関係を示したもので低音（125, 250, 500 Hz）中音（0.5, 1, 2 KHz）高音（4.8 KHz）の平均でみてみ

ると夫々相関係数は0.41, 0.59, 0.65であった。これら症例のうち初期のうちに高度難聴となった1例があるため高音での相関係数では0.65となったが全体的にみても高音では時間の経過と共に聴力は低下しており低音に向かうにしたがいその傾向は少なくなると言える。AP潜時に関しては図8に示す如くである。最大音圧115 dB SPLに対するAPの潜時で上段は患側と健側の比較を示している。全例において左右ほぼ同値か又は患側延長を呈していた（正常値1.24〜1.44 msec）。発症からの期間との関係は下段に示す如くで300日頃までは軽度上昇したものが大部分であったがそれ以後はより高度に延長しているものも認められた。又聴力レベルと潜時の関係はあまり密接でなく低音0.30, 中音0.38, 高音0.54であった。

図8 上段は健側と患側のI波潜時（115 dB pe SPL）。下段はI波潜時と発症からの期間。

IV. 考 察

メニエール病患者が高率に大きな SP を呈することは多数報告されている⁴⁾⁵⁾⁶⁾。この SP は内有毛細胞から発生するものと考えられるがこれが増大することの生理学的意義は不明である。しかしながら SP/AP 比が増大することは多数の研究の一致する結果であり本報告でも同様の所見であった。今回の研究では記録部位が異なるため動物と人間の結果を直接比較は出来なかった。既ち動物実験では正円窓から誘導したため主として蝸牛基底回転鼓室階での反応を記録したことになるが、人間の方では外耳からの記録のために鼓室階と前庭階の両方からの反応(恐らく後者が優位)と思われる。一般に SP は鼓室階と前庭階では極性が逆になることが多いために動物と人間で極性が反対になったと考えられる。したがって SP の異常と言う点のみで両者を比較してみた。

動物の場合第一週目で最も異常率が高かった。この時期はいまだライスネル膜の伸展があまり著明でない時期である。そのため内耳液の量は増えていないが、圧が高くなっていることも考えられ、これが異常な SP に関する原因かも知れない。水腫動物の SP に関する報告では水腫の程度と SP もしくは SP/AP 比の間には明瞭な関係はないとの報告もある⁷⁾。一方臨床例では SP/AP 比は高率に異常であったものの、時間の経過とその程度に何等相関はなかった。現在の所 SP に関して言えば動物と人間ではあまり共通性がないように思われる。SP はメニエール病において重要な所見であるので今後更に検討を要するものと考えられる。

AP の潜時を両者で比較してみるとある期間後著明に延長しているものが増加している点では一致していると思われる。従来の動物実験による報告はあまり延長しないとするものが多い⁷⁾⁸⁾。

CM, AP の入出力曲線(あるいは域値)に関する報告では水腫の増強又は時間の経過と共に反応低下、域値上昇とする報告がある⁷⁾⁸⁾⁹⁾¹⁰⁾¹¹⁾。今回の実験でも時間の経過と共に確実に CM, AP 所見の悪化するものが増大し臨床例と一致する所見であった。

V. ま と め

内リンパ水腫動物とメニエール病患者の所見を比較検討してみると

- 1) SP 所見に関しては現在の所あまり類似性は認められず、今後の検討が必要と思われた。
- 2) AP 潜時に関してはある期間後(水腫動物で12週、メニエール病で300日位)から著明延長してくる点では一致していた。
- 3) CM, AP 振幅と聴力レベルを比べると両者では一致している点が多いと思われた。

本研究は、厚生省特定疾患前庭機能異常調査研究班の研究補助金により実施されたものである。

文 献

- 1) Hallpike C, Cairns H: Observations on the pathology of Meniere's disease. J Laryngol Otol 53: 625-654, 1938
- 2) 山川強四郎: メニエール症候を呈せし患者の聴器日耳鼻 44: 2310-2312, 1938
- 3) Kimura R: Experimental blockage of the endolymphatic duct and sac and its effect on the inner ear of the guinea pig. Ann Otol 76: 664-687, 1969
- 4) Kumagami H, Nishida H: Diagnostic significance of summing potential in sensorineural deafness. ORL 39: 139-147, 1977
- 5) Gibson WPR, Moffat DA, Ramsden RT: Clinical electrocochleography in the diagnosis and management of Meniere's disease. Audiology 16: 389-401, 1977
- 6) 吉江信夫, 大橋 徹, 小出富士夫: 内耳疾患における蝸電図の Summing Potential について. 耳鼻 26: 143-163, 1980
- 7) 竹田泰三: メニエール病の聴覚に関する実験的研究耳鼻臨床 75: 2507-2561, 1981
- 8) 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
- 9) Konishi T, Kelsey E: Cochlear Potentials and electrolytes in endolymph in experimentally induced endolymphatic hydrops of guinea pig. In ed Ruben RJ, et al Electrocochleography. pp 295-313, University Park Press, Baltimore, 1976
- 10) Aran J-M, Rarey KE, Hawkins Jr JE: Functional and morphological changes in experimental endolymphatic hydrops. Acta Otolaryngol 97: 547-557, 1984
- 11) Suh KW, Cody DTR: Obliteration of vestibular and cochlear aqueducts in the guinea pig. Laryngoscope 84: 1352-1368, 1974

Abstract

The endolymphatic hydrops was made by the obliteration of the endolymphatic sac in 62 albino guinea pigs. AP, CM and SP were examined at the 1st, 2nd, 4th and 12th postoperative weeks and the results obtained were analysed in comparison with the audiological and electrocochleographical findings in Meniere's disease. Although abnormal SP was frequently

found in the both groups, its appearance rates as a function of the time elapsed after the surgery or the first attack of Meniere's disease were different in these two groups. The AP and CM thresholds in the animal were elevated with the similar time course as the progressive loss of hearing in Meniere's disease. The AP latency was prolonged in some of 12 weeks ani-

mals. This result was in accordance with that of Meniere's disease in which its prolongation was observed only in patients with long history.

(原稿到着：昭和62年4月25日
別刷請求先：草刈 潤
〒980 仙台市星陵町1番1号
東北大学医学部耳鼻咽喉科学教室)