浸透圧利尿剤の外リンパ酸素分圧に及ぼす影響†

1) グリセロール

吉田雅文・上村卓也・脇園茂樹

はじめに

変動する聴力障害をもつメニエール病患者に、グリセロールを投与することにより、一過性の聴力改善が起こることが知られている。

このような聴力改善は、薬剤の脱水効果による内リンパ水腫の軽減に基づくものとされ、このグリセロール負荷試験は内リンパ水腫の診断法として提唱されている¹⁾。さらに、Arenberg ら²⁾は、グリセロール負荷試験は内リンパ水腫の診断だけでなく、内リンパ嚢手術後の予後を知るうえでも有用な検査であると報告した。

一方、Angelborg らは、同じように頭蓋内圧を低下させる浸透圧利尿剤のうち、ウレア投与ではメニエール病症例にグリセロールとほぼ等しい割合の聴力改善が認められるのに³⁾、マンニトール投与ではごく少数例にしか聴力改善が起こらないことを報告した⁴⁾。しかし、そのような違いが出現する原因については不明のままである。また、Thomsen らは⁵⁾、二種類の flavor を添加したグリセロールを、一方は聴力改善を、他方は悪化を起こすとあらかじめ告げた後にメニエール病患者に投与し、投与後の聴力の変化が与えられた暗示に影響されることを示した。このことより、グリセロール投与後の聴力改善がプラセボ効果である可能性を示唆した。

このように、メニエール病患者に対するグリセロール負荷試験は、広く臨床に用いられている一方、いまだ不明の点も多く、殊にその作用機序に関しては、推測の域にあると言える。従って、グリセロールをはじめとする浸透圧利尿剤のそれぞれについて内耳での薬理作用を明らかにすることが、投与後の聴力改善の機序、ひいてはメニエール病の病態の解明に必要と考えられる。

我々は、既にモルモットを用いた実験より、浸透圧利尿剤の内、外リンパ静水圧および蝸牛内直流電位 (EP) に及ぼす影響について報告した⁶⁾。今回は内耳の酸素供

給に密接な関連を持つとされる外リンパの酸素分圧について、グリセロールの及ぼす影響を観察した。

方 法

実験には、プライエル耳介反射正常な体重 300~500 gr の赤目モルモットを使用した。動物は pentobarbital sodium 35 mg/kg の腹腔内投与により全身麻酔し、tubocurarine chloride 3 mg/kg の筋注による筋弛緩下に人工呼吸を行った。実験中は保温器により直腸温を 37~38°C に保ち、心電図をモニターした。

外リンパ酸素分圧の測定には、polarographic method を用いた。仰臥位に動物を固定し、ventral approach で中耳骨胞を開き蝸牛を露出した。基底回転の鼓室階に相当する蝸牛骨壁に小孔を開け、針型酸素電極 (DIAMOND ELECTRO-TECH INC. No. 760) を外リンパ腔に刺入した。Ag-AgCl 不関電極を頸部の筋肉に置き、酸素電流を chemical microsensor (TRANSIDYNE GENERAL COP. No. 1201) で測定し、同時にペンレコーダーで記録した。酸素電極は測定前後に、窒素および空気で飽和した 37°C のリンゲル液中で校正した。

外リンパ酸素分圧の安定した記録が得られた時点で、生理的食塩水に溶解した 25% グリセロール 4.8 ml/kg を、あらかじめ外頸静脈に挿入したポリエチレンカテーテルより約 1 分間かけて投与した。

結 果

グリセロール投与後の外リンパ酸素分圧の変化を図 1 に示す。グリセロール投与終了直後より外リンパの酸素分圧は、小さな一過性の低下を示した後、徐々に上昇して約 10 分で最大となり、その後ゆっくりと減少して行った。投与後 10 分での外リンパ酸素分圧上昇の大きさは、 5.6 ± 3.1 mmHg (mean $\pm$ SD, n=8) で、初期値の約 30~40% に相当した。

考 察

高浸透圧物質であるグリセロールの薬理作用には、osmotic force としての働く脱水作用と、血管の平滑筋に直接作用する local vasodilator としての働きの二つが知られている⁷⁾。

† Effect of hypertonic solutions on oxygen tension in the cochlear perilymph 1) Glycerol Masafumi Yoshida, Takuya Uemura and Shigeki Wakizono

九州大学医学部耳鼻咽喉科学教室

図1 グリセロール投与後の外リンパ酸素分圧の変化

図2 グリセロールの全身および内耳での作用

図2は、今回の実験結果と、これまでに報告したグリセロールの内耳での作用および全身血圧と脳脊髄圧への作用⁹⁾を、模式的に示したものである。これらのうち、脳脊髄液圧と内・外リンパ圧の低下は、グリセロールの osmotic force としての作用によるものであろう。junction の tight な毛細血管を有する、これらの組織では、グリセロールの投与後に血液と組織間に浸透圧差が生じ、組織液が血管内に吸収されるために圧低下が起こるものと考えられる。この時、内耳液圧の低下の方がより

長時間持続したことから、グリセロールは内耳において直接の脱水作用を持つと思われた。

一方、今回の実験で示されたように、外リンパの酸素分圧は、グリセロール投与直後より一過性に僅かに減少した後に増加し、約10分でピークとなり、その後徐々に投与前の値に戻っていった。この現象は、グリセロールの local vasodilator としての作用で説明できるものであろう。すなわち、投与直後の骨格筋の血管拡張によって全身血圧が一過性に低下するが⁹⁾、このため蝸牛血流量も一過性に減少し、外リンパ酸素分圧も低下する。続いて蝸牛の血管拡張が起こり、その血流量が増加するため、酸素分圧が上昇するものと考えられる。Larsen ら⁹⁾は radioactive microsphere を用いた実験において、グリセロール投与後に蝸牛血流量が増加すると報告していることも、この考えを裏付けるものと言える。

これに対して、蝸牛内電位もグリセロール投与後約5分にピークを持つ一過性の低下を示すが、この機序は不明のまま残されている。また、高浸透圧物質としての作用の外に、三価のアルコールであるグリセロールは、組織でのエネルギー産生系の oxidative phosphorylation にも影響を与えるとされており、脳硬塞患者の脳内酸素消費を減少させ、代謝を改善することが知られている¹⁰⁾。このような代謝への影響が、内耳でも起こりうるのか否

かも今後に残された課題である。

以上に述べたような静水圧、血流量、エネルギー産生に及ぼすグリセロールの作用は、それぞれが内耳の病態を改善する可能性を持っており、これらがメニエール病患者の聴力改善にどのように関連しているかについて、今後検討していくことが必要である。

ま と め

グリセロールの外リンパ酸素分圧に及ぼす影響について検討を行った。酸素分圧は投与直後に一過性の低下を示した後、上昇して約10分後にピークとなり、次第に減少し投与前の値に戻っていった。これはグリセロールの末梢血管拡張作用による、内耳血流量の変動を反映した現象であり、このような蝸牛での血流量の増加、酸素分圧の上昇は、メニエール病患者における聴力改善の機序に関与する、重要な因子の一つであると考えられた。

尚、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費援助により行われたものである。

文 献

- 1) Klockhoff I, et al : Endolymphatic hydrops revealed by the glycerol test. *Acta Otolaryngol* 61 : 459-462, 1966
- 2) Arenberg IK, et al : Endolymphatic sac surgery for hearing conservation in Meniere disease. *Arch Otolaryngol* 103 : 268-270, 1977
- 3) Angelborg C, et al : Urea and hearing in patients with Meniere's disease. *Scand Audiol* 6 : 143-146, 1977
- 4) Angelborg C, et al : Hypertonic solutions and hearing in Meniere's disease. *Am J Otol* 3 : 200-202, 1982
- 5) Thomsen J, et al : A critical evaluation of the glycerol test in Meniere's disease. *J Otolaryngol* 8 : 145-150, 1979
- 6) Yoshida M, et al : Effects of hyperosmotic solu-

tions on endolymphatic pressure. *Am J Otolaryngol* 6 : 297-301, 1985

- 7) Raizner AE, et al : Reflex, systemic and local hemodynamic alterations with experimental hyperosmolality. *Am J Physiol* 224 : 1327-1333, 1973
- 8) Coté CJ, et al : The hypotensive response to rapid intravenous administration of hypertonic solutions in man and in the rabbit. *Anesthesiol* 50 : 30-35, 1979
- 9) Larsen HC, et al : The effect of glycerol on cochlear blood flow. *ORL* 44 : 101-107, 1982
- 10) Meyer JS, et al : Circulatory and metabolic effects of glycerol infusion in patients with recent cerebral infarction. *Circulation* 54 : 701-712

Abstract

The effect of glycerol on oxygen tension was studied in the cochlear perilymph of guinea pigs with a polarographic technique. Following a transient fall immediately after the intravenous administration of glycerol, the oxygen tension increased to reach a peak 10 minutes later, and then decreased gradually. These changes suggest alterations of the cochlear blood flow due to the local vasodilating effect of glycerol. The increase of oxygen tension and blood flow in the cochlea is considered to be one of the possible contributory factors in the improvement of hearing in patients with Meniere's disease after glycerol administration.

Key words : Glycerol, Oxygen tension, Meniere's disease

(原稿到着：昭和63年3月31日
別刷請求先：吉田雅文
〒812 福岡市東区馬出三丁目1-1
九州大学医学部耳鼻咽喉科学教室)