メニエール病患者の内リンパ囊外壁における IgG deposit について†

二 木 隆・周 明 仁
菊 地 茂*・永 雄 裕美子**

緒 言

McCabe¹⁾ の Autoimmune sensorineural hearing loss なる概念に触発されて、Shea²⁾ や Hughes ら³⁾⁴⁾ も、メニエール病における自己免疫の反応に言及する様になった。一方、著者ら⁵⁾ はメニエール病患者における内リンパ囊の内リンパ中に、コントロールに比して、有意に高い IgG 濃度がみられることを発見した。これは、内リンパ囊を含めた内リンパ腔のいずれかの場所で、何らかの免疫機序の異常があり、そして、それはこの疾患の発症機序に関与する可能性があるものと推察し、内リンパ囊外壁に対する免疫組織化学的検索を行って来た。

蛍光抗体法⁶⁾⁷⁾、ABC 法⁸⁾⁹⁾ 及び PAP 法¹⁰⁾ の3つをシリーズで行って来たが、今回、これらをまとめると共に若干の考察を加えてみた。

材料と方法

東京大学医学部附属病院耳鼻咽喉科で内リンパ囊外壁翻転術を施行した20名のメニエール病患者の内リンパ囊外壁を標本とした。negative control は手術的操作を同じにして生体より採取する機会に恵まれなかったので、57歳男性の口蓋癌患者の屍体より採取した1対を用いた。尚、扁桃による扁桃を positive control とした。外壁標本は主に4%中性ホルマリンで固定し、パラフィン包埋、切片作成した。

脱パラフィン後の PAP 法 (peroxidase-antiperoxidase method) のステップの詳細は前報¹⁰⁾ に譲る。

また、まとめに使った第二報の対象や方法の詳細も、それらを参照されたい⁶⁾⁻⁹⁾。

結 果

Positive control として用いた扁桃組織内には IgG,

IgA, IgM ともにその存在が確認された。

図1に示す如く、内リンパ囊外壁の内腔に面した上皮細胞内及び上皮下に (左側), IgG の deposit が確認される。

IgA や IgM ではこのような明白なコントラストを示す deposit は1例もみられなかった。

20例の手術所見と PAP 法の deposit の有無を cadaver における結果も併せて表1に示した。

IgG については13/20 (65%) に (+) すなわち明白な deposit を確認できたが、IgA, IgM では (+) はなく、(±) が夫々7/20 (35%), 2/20 (10%) あったにすぎない。

Cadaver からの negative control は図2に示す如くで、上皮細胞の欠損はあるものの上皮下に明白なコントラストを示す deposit は IgG についてもみられず、IgA, IgM も同様な所見であった。又 fibrosis による肥厚も少なかった。既報の分もまとめてみると表2の如くなる。すなわち、蛍光抗体法では IgG は 5/6 (83%),

図1 内リンパ囊外壁の内腔 (左手) に面した上皮細胞および上皮細胞および上皮組織中に IgG の deposit がみられる。
(×200)

†IgG Deposition in the Lateral Wall of the Endolymphatic Sac in Patients with Menier's Disease
Takashi Futaki, Mei-zin Schu, Shigeru Kikuchi*
and Yumiko Nagao**

東京大学医学部耳鼻咽喉科学教室

*日立総合病院耳鼻咽喉科

**都職青山病院耳鼻咽喉科

表1 PAP 法

	内リンパ囊の 大きさ	手術所見		沈着の有無		
		線維化	内リンパ漏出	IgG	IgA	IgM
1	大	++	+	+	±	—
2	中	++	+	+	±	—
3	大	+	—	+	—	—
4	中	+	—	+	±	±
5	大	++	+	+	—	—
6	大	++	—	+	—	—
7	小	+	+	±	—	—
8	中	+	—	±	—	—
9	大	++	—	±	—	—
10	中	±	—	±	±	±
11	大	++	+	+	±	—
12	中	+	—	±	—	—
13	小	+	—	±	—	—
14	大	+	—	±	—	—
15	大	++	+	++	—	—
16	中	++	—	++	±	—
17	中	+	—	+	—	—
18	大	+	+	+	—	—
19	中	+	—	+	—	—
20	中	++	+	+	±	—
cadaver (右)		—		—	—	—
cadaver (左)		—		—	—	—

ABC 法では 3/5 (60%), PAP 法で 13/20 (65%) という最も最高値であり、内リンパ中に高い IgG 濃度をみるのみならず、内リンパ囊内腔の上皮細胞および上皮下には IgG の deposit があると結論できる。

考 察

Guild¹¹⁾ の縦流説にはじまり、最近ではスウェーデン学派による dynamic flow theory²⁾⁻⁵⁾ までであるが、内リンパ囊はいづれにせよ、「終着駅」であり、内リンパ水腫発生の為に何らかの係り方をしているのではないかとい

図2 negative control としての屍体からの内リンパ囊。
IgG の deposit はみられない (×200)

う考え方は一貫してもちつけられているといつてよい。すでに、Hallpike & Cairns¹⁶⁾ は、内リンパ囊を囲む粗な結合組織の fibrosis を観察し、内リンパの吸収遅延は内リンパ系の膨大を来す準備因子たりうることを述べているし、Altmann and Fowler¹⁷⁾ も、内リンパ囊の fibrosis を報告して、内リンパ水腫の predisposing factor となる可能性を示唆している。

これら剖検ではなく生検によるものとしては、Shambaugh, et al¹⁸⁾ の膨大な教の集積がある。すなわち、メニエール病での組織像としては、①腔の部分的閉塞、②上皮細胞の異常および③dense avascular fibrosis がみられたが、外リンパ瘻や AT ではこれがなかったという。そして、メニエール病に至らしめる primary pathology は“endolymphatic duct and sac”にあると結んでいる。

ところが、Rask-Andersen ら³⁾⁻¹⁵⁾¹⁹⁾ によれば、この

表 2

	蛍光抗体法		ABC 法 陽性率	PAP 法		扁桃
	陽性率	コントロール		陽性率	コントロール	
IgG	5/6 (83%)	0	3/5 (60%)	13/20 (65%)	0	+
IgM	3/8 (38%)	0	1/5 (20%)	0/20 (0)	0	+
IgA	5/8 (63%)	0		0/20 (0)	0	+
IgE	0/3 (0)	0				—
C ₁ q	0/7 (0)	0				—
C ₃	3/8 (38%)	0				—
C ₄	0/7 (0)	0				—
F'gen	9/9 (100%)	+				+

図3 Wachym による内リンパ嚢免疫機能図

最後のところが大きく異り、duct は主に水分の resorption にあづかり、sac は主に phagocytosis を分担するという。duct で水分がとり除かれ、残りの高分子の老廃物や debris、さらには細菌などをとり除くのが sac の役割だという。Wachym, Rask-Andersen ら²⁰⁾²¹⁾によれば(図3), macrophage (MAC), polymorphonuclear leukocyte (PMN), monocyte (MONO) による self-antigen の除去と共に、上皮下一および上皮間T-リンパ球(T)と macrophage との相互作用によりウイルス、バクテリアなどの non-self antigen も有窓血管を通過してとり除かれ、一つの local immune system を作っているという。

一方、こういった流れとは全く別に、McCabe¹⁾により“autoimmune sensorineural hearing loss”なる新たなカテゴリーが提唱され、1例では vasculitis の組織像がえられたという。これを受けて Shea²⁾はメニエール病の10%はステロイドによく反応するので、メニエール病の病理を成立せしめる何らかの機序が自己免疫反応の引き金になるとし、Yoo ら²²⁾²³⁾も耳硬化症とメニエール病は Type II コラーゲンに対する自己免疫に関連すると発表した。翌年 Hughes ら⁴⁾は、メニエール病のあるものは、その原因として自己免疫があるとし、11例中2例で lymphocytic transformation test が陽性であったと報告している。また矢沢²⁴⁾は83例のメニエール病で11例の両側罹患があり、これらでは、血中 IgM が有意(5%)に異常上昇していたとしたが、Brookes²⁵⁾は20例の両側例を含む66例のメニエール病患者の54.5%に、コントロール36例(2.9%)に比して有意に高値の循環免疫複合体価(circulating immunocomplex)を検索しえたという。さらに有意に高い自己抗体価も検索し得たとし、Type III の hypersensitivity reaction に注目すべきと述べて、血管条を localization site とした

図4 Brookes によるメニエール病発症のメカニズムの図式

図4の如きメニエール病発症のメカニズムを提唱するに至った。

内耳における免疫応答の場としては、血管条と内リンパ嚢が最も考え易い場所であるが、前者に関してはまだ説得力のある報告がみられず、将来に期待する部分が大い様に見える。後者に関しては図3の如き仮説図も書かれる様になり、彼らに²¹⁾によれば、内リンパ嚢の正常な免疫機能が障害され内リンパ嚢機能不全に陥ると内リンパ水腫が生じると推論されるまでになっている。これに関連して注目すべき発表としては、澤田²⁶⁾は、やはり免疫反応の場を内リンパ嚢に求め、モルモットを全身感作後、同一抗原を内リンパ嚢に注入 challenge し、65%に idiopathic な内リンパ水腫の発現を得たという。さらに、内リンパ嚢の所見としては、肉芽性変化とそれによる閉塞がみられ、なおかつ IgG, C₃ の沈着も観察できたという。

ここまで来ると、我々の結果を説明する一つの simulation model とでもいえそうである。

嚢内、内リンパ中に高濃度の IgG が含まれ、内リンパ嚢遠位の上皮細胞及び上皮下に IgG の沈着がみられコントロールにはそれらが無かった事実をどう解釈するかは、仲々むづかしい。何となれば、これらの事実を Wachym らのいう「内リンパ嚢機能不全」の証在と断定として了うわけにはいかないからである。すなわち Brookes のいう immune complex (IC) の「血管条での限局化」の結果もたらされた所見かもしれないからである。仮にメニエール病を immune complex disease と仮定しても、その localization site を内リンパ嚢とするか血管条とするか、両方なのか、どちらかが dominant なのか決定する evidense をまだ我々はまだ持っていない。

しかし参考になる事実がある。著者ら²⁷⁾は、両側メ

図5 腎炎発症のメカニズム

エール病や遅発性内リンパ水腫対側型といった難治症例に対して免疫グロブリン大量点滴療法を導入して一定の効果をみだし、北原ら²⁸⁾も同様の方法で有効性を報告しているが、その薬理を考案するに当って、松崎ら²⁹⁾の腎炎での有効報告を参考とした。すなわち腎炎での沈着ICの性状はIgG、とくにFcを抗原とするICよりなり、グロブリン投与により抗原過剰状態にすると溶解し、蛋白尿の減少等改善をもらすという説である。我々の観察した内リンパ嚢における沈着ICが、腎炎のそれと同じ性状と仮定すれば、同様に溶解がもたらされ奏効したものと推定されよう。更に関連して述べれば、牧³⁰⁾によると腎炎の大多数をimmune complex diseaseである由で、長沢³⁰⁾³¹⁾によれば、図5の如き発症メカニズムを示しており、参考となる。

メニエール病の内リンパ水腫を惹起するmechanismはmultifactorialなものであり、友田³²⁾も述べている如く、決して自己免疫説だけで説明し切れるものではないが、我々がこれまでに示した事実は、近い将来包括的な解説が作られる時に、その一部分たりうるものと確信している。

結 語

1. 20名のメニエール病患者より術中採取した内リンパ嚢外壁を標本とし、扁桃をpositive controlとした。negative controlとしてはcadaverからのものをを用いた。
2. 酵素抗体法としてPAP法を用い、一次抗体はIgG, IgA, IgMとした。
3. 患者の内リンパ嚢上皮細胞および上皮下に発色したdepositを認めたが、cadaverでは陰性であった。

4. IgGについては13/20(65%)が陽性で、陰性は0であった。
5. IgA, IgMについては陽性例はなかった。
6. 蛍光抗体性, ABC法の結果も併せて、文献学的考察を加えた。

謝 辞

本研究の一部は、厚生省特定疾患前庭機能異常調査研究班研究費及び文部省科学研究費によった。

文 献

- 1) McCabe BF: Autoimmune sensorineural hearing loss. Ann Otol 88: 585-589, 1979
- 2) Shea JJ: Autoimmune Sensorineural Hearing Loss as an Aggravating Factor in Meniere's Disease. Adv ORL 30: 254-257 (Karger-Basel), 1983
- 3) Hughes GB, Kinney SE, Barna BP, et al: Autoimmune Reactivity in Cogan's Syndrome. A Preliminary Report. Presented at the Annual Meeting of the American Neurotology Society. Palm Beach, Florida, 1982
- 4) Hughes GB, Kinney SE, Barna BP, et al: Autoimmune Reactivity in Meniere's Disease: A Preliminary Report. Laryngoscope 93: 4; 410-417, 1983
- 5) Futaki T, Yamane M, Shirahata A, et al: Immunological analysis of IgG and other protein fractions in endolymph obtained from endolymphatic sac of Meniere's patients and a control. Acta Otolaryngol Suppl 419: 71-78, 1985

- 6) 二木 隆, 石井甲介, 太田 健, 石原佳子: メニエール病患者の内リンパ囊の免疫組織学的分析. 厚生省特定疾患前庭機能異常班昭和59年度研究報告書: 30-32, 1985
- 7) 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化学的研究—その2— Ear Res Jpn 17: 210-214, 1986
- 8) 菊地 茂, 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化学的研究—その3— Equilibrium Res Suppl 2: 51-54, 1987
- 9) Futaki T, Nagao Y, Kikuchi S: Immunohistochemical analysis of the lateral wall of the endolymphatic sac in Ménière's patients (with one color plate) Adv Oto-Rhino-Laryng 42: 129-134 (Karger, Basel), 1988
- 10) 二木 隆, 周 明仁: メニエール病患者内リンパ囊の免疫組織化学的研究—その4— Equilibrium Res Suppl 4: 31-36, 1988
- 11) Guild SR: The Circulation of the Endolymph, Amer J Anat 39: 57, 1927
- 12) Lundquist P-C: The endolymphatic duct and sac in the guinea pig. An electron microscopic and experimental investigation. Acta Otolaryngol (Stockh) Suppl 201, 1965
- 13) Rask-Andersen H: The vascular supply of the endolymphatic sac. Acta Otolaryngol (Stockh) 88: 315-27, 1979
- 14) Rask-Andersen H, Bagger-Sjöbäck D, Lundquist P-G: The fenestrated blood vessels of the endolymphatic sac. A freeze-fracture and transmission electron microscopic study. Am J Otol 4: 214-21, 1983
- 15) Bagger-Sjöbäck D, Friberg U, Rask-Andersen H: Human endolymphatic sac: an ultrastructural study. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 112: 398-409, 1986
- 16) Hallpike CS and Cairns H: Observations on the Pathology of Meniere's Syndrome, J Laryng 53: 625-654, 1938
- 17) Altmann F and Fowler EP Jr: Histological Findings in Meniere's Symptom Complex, Ann Otol 52: 52-80, 1943
- 18) Shambaugh GE, Clemis ID, Arenberg IK: Endolymphatic duct and sac in Meniere's disease: surgical and histological observations. Arch Otolaryngol 89: 816-825, 1969
- 19) Rask-Andersen H, Stahle J: Immunodefence of the inner ear. Lymphocyte-macrophage interaction in the endolymphatic sac. Acta Otolaryngol 89: 283-294, 1980
- 20) Wackym PA, Friberg U, Bagger-Sjöbäck D, Rask-Andersen H: Human endolymphatic duct: possible mechanisms of endolymph outflow. Ann Otol Rhinol Laryngol 95: 409-14, 1986
- 21) Wackym PA, Friberg U, Rask-Andersen H, et al: Human endolymphatic sac: morphologic evidence of immunologic function. Ann Otol 96: 276-281, 1987
- 22) Yoo TJ, Tomada K, Stuart JM, et al: Type II collagen-induced autoimmune sensorineural hearing loss and vestibular dysfunction in rats. Ann Otol Rhinol Laryngol 92: 267-271, 1983
- 23) Yoo TJ, Stuart JM, Kang AH, et al: Type II collagen autoimmunity in otosclerosis and Meniere's disease. Science 217: 1153-1155, 1982
- 24) 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
- 25) Brookes CB: Circulating Immune Complexes in Meniere's Disease. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 122: 5: 536-540, 1986
- 26) 澤田 泉: 内リンパ局所免疫法による実験的内リンパ水腫. Equilibrium Res 45: 231-251, 1986
- 27) Futaki T, Senba T, Kudo Y: Treatment of hydropic patients by immunoglobulin with methyl B₁₂. Am J otology 9: 2: 131-135, 1988
- 28) 北原正章, 北嶋和智, 矢沢代四郎, 他: 進行性内リンパ水腫に対する免疫療法. 厚生省特定疾患前庭機能異常調査研究班昭和61年度研究報告書 105-108, 1987
- 29) 杉崎徹三, 志和池域世, 伊藤正吾, 他: 膜性腎症, 腺性増殖性糸球体腎炎, ループス腎炎に対する大量γグロブリン療法. 日腎誌 25: 6: 697-708, 1983
- 30) 牧 淳: 糸球体腎炎と免疫とは関係があるのか?. 免疫の新しい考え方 Q & A. (松橋直監修) 協和企画通信 100-101, 1986
- 31) 長沢俊彦: 臨床医 1: 476, 1975
- 32) 友田幸一: メニエール病と自己免疫. 耳鼻咽喉科・頸頭部外科 MOOK No. 7 メニエール病とその周辺疾患 (松永亨編) 42-50, 1988

Abstract

At the end of this series of reports, further information has substantiated the existence of immunoglo-

buline (IgG, IgA, IgM) in the lateral wall of endolymphatic sacs, obtained during endolymphatic sac surgery in 20 patients with Meniere's disease and one pair of sacs from a cadavers.

As an immunohistochemical procedure, the PAP method (peroxidase-anti-peroxidase method) was utilized and IgG was recognized in the epithelium and the subepithelial layer of the sacs of 13 of 20 (65%) patients with Meniere's disease, while IgA and IgM were absent in all of the patients. On the other hand, there were no immunoglobulin deposits in the same part of the sac of the cadaver.

Summing up the findings of this series, it can be concluded that there are IgG deposits in the epithe-

lium and the subepithelial layer of the endolymphatic sacs of patients with Meniere's disease, and it is probable that some immunological disorders exist in the endolymphatic space, including the sac, and that they might be closely related to one of the causes of endolymphatic hydrops.

Key words: Meniere's disease, PAP method, IgG deposit, endolymphatic sac, immunological disorders

(原稿到着：平成1年3月6日
別刷請求先：二木 隆
〒113 東京都文京区本郷7-3-1
東京大学医学部耳鼻咽喉科学教室)