グリセロール、マンニトールの外リンパ酸素分圧に及ぼす影響†

吉 田 雅 文・上 村 卓 也

目 的

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⁾。

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中でも、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²⁾、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³⁾。しかし、このような違いが出現する原因については未だ不明である。従って、グリセロールとマンニトールの内耳での薬理作用の相違を明らかにしていくことが、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⁴⁾。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、グリセロールとマンニトールの及ぼす影響を観察した。

方 法

実験には、ブライエル耳介反射正常な体重 300~500gr 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、自家製のクラーク型酸素電極 (先端直径約 80 μ m) を外リンパ腔に刺入した。Ag-AgCl 不閉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、窒素および空気と飽和した 37°C のリンゲル液中で校正した。

図1 グリセロール投与後の外リンパ酸素分圧の変動 (Mean±SEM)

†Effects of Glycerol and Mannitol on Oxygen Tension in Cochlear Perilymph

Masafumi Yoshida and Takuya Uemura

九州大学医学部耳鼻咽喉科学教室

図2 マンニトール投与後の外リンパ酸素分圧の変動 (Mean±SEM)

図3 グリセロール投与後の外リンパ酸素分圧と平均動脈血圧の変動を代表例で示す。

図4 マンニトール投与後の外リンパ酸素分圧と平均動脈血圧の変動を代表例で示す。

また、幾つかの例では外頸動脈にカテーテルを挿入して、歪みゲージ型圧トランスデューサーを用いて動脈血圧を測定し同じペンレコーダーに記録した。

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 または25%マンニトール 9.6 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1～2分間かけて投与した。

結 果

グリセロールおよびマンニトール投与後の外リンパ酸素分圧の変化を図1, 2に示す。薬剤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、徐々に上昇してグリセロールでは約10分で、マンニトールでは約5分で最大となり、その後ゆっくりと減少して行った。外リンパ酸素分圧上昇のピーク時大きさ

は、グリセロールで 5.6 ± 1.2 mmHg (mean±SEM, $n=8$) であり、マンニトール 2.7 ± 0.27 mmHg ($n=7$) であった。

また、グリセロールおよびマンニトール投与後の外リンパ酸素分圧および外頸動脈平均血圧をそれぞれ代表例で図3, 4に示す。いずれの群においても、動脈血圧は時間経過、変動の大きさともに酸素分圧とほぼ同様の変化を示した。

考 察

グリセロールやマンニトールなどの高浸透圧利尿剤の薬理作用には、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⁵⁾。

脱水作用による現象としては、静水圧の低下がある。すなわち、junction の tight な毛細血管を有する内耳や

脳脊髄腔などの組織では、薬剤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静水圧が低下すると考えられる。我々は、脳脊髄液圧と内・外リンパ圧がグリセロールおよびマンニトールの投与後に低下することを報告した⁴⁾。グリセロール投与では、内耳液圧の低下が脳脊髄液圧より長時間持続したが、マンニトールでは内耳液圧と脳脊髄液圧が等しい変動を示した。従って、グリセロールは内耳において直接の脱水作用を持つのにに対し、マンニトールの内耳での作用の有無は不明であった。しかし、蝸牛の電位は 10mmHg 程度の静水圧の変化ではほとんど影響を受けないこと⁶⁾から、静水圧への作用だけでグリセロール投与後の聴力改善の機序を説明することは困難であろうと思われる。

一方、local vasodilator としての作用によると考えられる現象には、局所血流の増加とそれに伴う酸素分圧の上昇がある。今回の実験でも、外リンパの酸素分圧は、両薬剤投与後約 5～10 分にピークを持つ上昇を示した。この時、酸素分圧の上昇はグリセロール投与群においてより大きく持続も長かった。

浸透圧利尿剤の脳底および蝸牛動脈における local vasodilator としての作用について Takeda⁷⁾ らは、in vitro の実験よりグリセロール投与後にみられるこれらの血管の拡張はマンニトール投与後に比べて持続が短い事を報告している。この結果からは、内耳血流の増加はマンニトール投与後においてより大きいことが考えられ、我々の実験結果とは異なっている。また、Larsen ら⁸⁾⁹⁾ は radioactive microsphere を用いた実験において、グリセロールおよびマンニトール投与 15 分後における蝸牛全体の血流量の増加はほぼ等しいことを報告している。この結果も、Takeda らおよび我々の実験結果とも相違している。また、今回観察された酸素分圧の変動は、全身血圧のそれと類似しており、こうした酸素分圧の上昇が単に内耳での薬剤の局所作用に因るだけでなく、全身的な循環系の変動を大きく反映している可能性がある。このように酸素分圧の上昇という一つの現象でも、その機序は単純には説明できないものであり、今後解決していかなければならない問題が数多く残されているといえる。

一方、浸透圧利尿剤投与後の酸素分圧の上昇は、5 mmHg 前後と比較的小さいものであった。しかし、Johnstone ら¹⁰⁾ によると、血流を遮断しても 8 mmHg 程度の外リンパ酸素分圧を維持すれば蝸牛電位は保たれるとされている。低酸素状態の蝸牛では、こうした僅かの酸素分圧の上昇も、その機能回復に有利に作用することが考えられる。

グリセロール投与後に認められた外リンパ酸素分圧の

上昇が、マンニトール投与後のそれに比べて大きいことは、グリセロール投与後により高率に聴力改善が認められるという臨床上の知見と一致している。従って、酸素分圧への作用は、メニエール病患者におけるグリセロール投与後の聴力改善に関与する重要な因子の一つと考えられる。しかし、先に述べたように他の実験結果と一致しない部分もあり、今後も様々な方面からの検討が必要といえる。

ま と め

浸透圧利尿剤であるグリセロールおよびマンニトールのモルモット蝸牛外リンパ酸素分圧に及ぼす影響について観察を行った。

外リンパ酸素分圧は、投与直後に一過性の低下をした後に上昇し、グリセロールでは約 10 分後で、マンニトールでは約 5 分後でピークを示し、その後次第に減少していった。酸素分圧の上昇は、グリセロール群においてより大きく、持続も長かった。

今回の酸素分圧に関する観察の結果は、メニエール病患者にグリセロールを投与した時の聴力改善が、マンニトールを投与した時に比べて、より高率に認められるという臨床上の知見と一致していた。従って、酸素分圧の上昇は、聴力改善の機序を解明する上で、重要な因子のひとつであると考えられた。

謝 辞

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) Angelborg C, et al: Urea and hearing in patients with Meniere's disease. *Scand Audiol* 6: 143-146, 1977
- 3) Angelborg C, et al: Hypertonic solutions and hearing in Meniere's disease. *Am J Otol* 3: 200-202, 1982
- 4) Yoshida M, et al: Effects of hyperosmotic solutions on endolymphatic pressure. *Am J Otolaryngol* 6: 297-301, 1985
- 5) Raizner AE, et al: Reflex, systemic and local hemodynamic alterations with experimental hyperosmolality. *Am J Physiol* 224: 1327-1333, 1973
- 6) Yoshida M, et al: Transmission of cerebrospinal fluid pressure changes to inner ear and its effect on cochlear microphatics. *Abstract ARO Mid-*

- winter Research Meeting (Ed. by Lim D), 1984
- 7) Takeda K, et al : Effect of urea, glycerol and mannitol on basilar and labyrinthine arteries. *Otolaryngol Head and Neck Surg* 98 : 226-230, 1988
 - 8) Larsen HC, et al : The effect of glycerol on cochlear blood flow. *ORL* 44 : 101-107, 1982
 - 9) Larcen HC, et al : The effect of urea and mannitol on cochlear blood flow. *Acta Otolaryngol* 94 : 294-252, 1982
 - 10) Jhonstone BM, et al : The peripheral auditory apparatus. *Quatery Revi Biophys* 5 : 1-57, 1972

Abstract

The effects of glycerol and mannitol on oxygen tension of the cochlear perilymph were studied with a polarographic technique in the guinea pig. Following a transient fall immediately after the intravenous administration of each drug, the oxygen tension in-

creased to reach a peak 5 to 10 minutes later, and then decreased gradually. The magnitude and duration of the oxygen tension increase were larger after the administration of glycerol than after that of mannitol. These results were in good agreement with the clinical experience that glycerol is more effective than mannitol in increasing hearing in Meniere's disease. The increase of oxygen tension in the cochlea, therefore, 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 : 平成 1 年 1 月 27 日
別刷請求先 : 吉田雅文
〒812 福岡市東区馬出 3 丁目 1-1
九州大学医学部耳鼻咽喉科学教室)