内リンパ水腫動物における内耳血管

——薬剤および音響負荷の影響について——

松 永 一 博¹⁾・中 井 義 明¹⁾・枘 谷 治 彦¹⁾

森 口 誠¹⁾・杉 田 雅 彦²⁾・岡 本 純 一³⁾

緒 言

メニエール病における眩暈発作や、難聴耳鳴の発症機序については諸説が見られるが未だ統一されてはいない。また、メニエール病の発作モデルについても製作が試みられているが、満足できるものではない。以前、我々は実験的内リンパ水腫動物に 1 kHz, 120 dB, 2 時間の音響負荷を行い、水腫単独では見られない蝸牛上方回転を中心とする上コイル状細動脈から血管条毛細血管にかけての血球うっ滞の存在を認め、同部で内耳微小循環障害が生じている可能性のあることを報告した。秋吉¹⁾らは内リンパ水腫耳の蝸牛外側壁の血管をベンチジン反応を用いて観察して血管の狭小化や消失を報告し、この原因がライスネル膜の伸展にあると考察している。

一方、浸透圧利尿剤であるグリセロールは伸展したライスネル膜を軽減するといわれメニエール病患者の聴力を一時的に改善する場合がある事からもつばらメニエール病の診断に使用されている。そこで今回は内リンパ水腫動物に音響負荷を行って作製した内耳微小循環障害モデルを用いて、臨床的にメニエール病に使用されているグリセロール投与による内耳血管への作用について検討した。

同時に、内リンパ水腫動物にそれぞれ異なる周波数の音響負荷およびロック音楽負荷を行い、蝸牛の各回転での上コイル状細動脈から血管条毛細血管にかけての血球うっ滞に差異が生じるか否かについても検討した。

実験方法

実際には硝酸銀腐蝕法²⁾(北原一矢沢法)にて右側に内リンパ水腫を作製後、2ヶ月経過した白色モルモットを使用した。左側は対象とした。

†Inner Ear Vessels in Experimental Hydrops—The Influence of Glycerol Infusion and Noise Exposure—Kazuhiro Matsunaga¹⁾, Yoshiaki Nakai¹⁾, Haruhiko Masutani¹⁾, Makoto Moriguchi¹⁾, Masahiko Sugita²⁾ and Jun-ichi Okamoto³⁾

¹⁾大阪市立大学医学部耳鼻咽喉科学教室

²⁾大阪市立北市民病院耳鼻咽喉科

³⁾大阪府立身障センター耳鼻咽喉科

1) 以下の3群に分け、光学顕微鏡、走査型電子顕微鏡(血管鋳型法、割断法)にて形態学的に観察した。

I 群: 内リンパ水腫動物に 1000 Hz, 120 dB, 2 時間の音響負荷を行ったもの

II 群: 内リンパ水腫動物に 50% グリセロール (2.4 ml/kg) を静脈投与後、I 群と同様の条件で音響負荷を行ったもの

III 群: 内リンパ水腫動物に I 群と同様の条件で音響負荷を行った後、II 群と同量のグリセロールを静脈投与したもの

I, II 群については音響負荷直後の変化を、また III 群についてはグリセロール投与 1 時間後の変化を形態学的に観察した。

2) 内リンパ水腫動物にそれぞれ 250, 500, 1000, 4000, 8000 Hz の異なる周波数を 120 dB の音圧で 2 時間音響負荷した直後の蝸牛の変化を光顕にて形態学的に観察した。

3) 音響負荷時と同条件で周波数分析を行い、片寄った周波数特性が無いことを確認したロック音楽を使用し、内リンパ水腫動物に 110-120 dB, 2 時間のロック音楽負荷した直後の蝸牛の変化を光顕にて形態学的に観察した。

図1 音響負荷内リンパ水腫耳蝸牛第3回転。上コイル状細動脈から血管条毛細血管にかけて血球うっ滞が見られる。

結 果

1) I 群では内リンパ水腫耳の蝸牛において、光顕上、上コイル状細動脈から血管条毛細血管にかけて血球うっ滞が認められた (図1)。これらの変化は蝸牛上方回転に認められ、下方回転および左側耳の音響負荷のみ、あるいは水腫単独耳には見られなかった。血管鋳型法では蝸牛上方回転の血管条血管に vasoconstriction 様の変化が認められたが、下方回転や左側耳にはこの変化は見られなかった。切断法でも内リンパ水腫耳の蝸牛上方回転において、上コイル状細動脈から血管条毛細血管にかけての血管腔内に血球の存在が認められた。

II 群では光顕上、I 群で見られたような蝸牛上方回転の血球うっ滞は認められず、さらにグリセロールの作用により、ライスネル膜に皺壁形成を認め、水腫が軽減し

図2 音響負荷前グリセロール投与内リンパ水腫耳蝸牛第3回転。上コイル状細動脈から血管条毛細血管にかけて血球うっ滞は認められない。また、ライスネル膜に皺壁形成が見られる。

図3 音響負荷後グリセロール投与内リンパ水腫耳蝸牛第3回転。ライスネル膜の皺壁形成は見られるが血球うっ滞が部分的に認められる (矢印)。

ているのが観察された (図2)。同様の所見は切断法でも確認することが出来た。血管鋳型法では、I 群で見られた血管条毛細血管の vasoconstriction 様の変化は認められなかった。

III 群では、光顕上ライスネル膜の皺壁形成は見られたものの、II 群の如く蝸牛上方回転の上コイル状細動脈から血管条毛細血管にかけての血球うっ滞が完全には消失せず、部分的に観察される標本もあった (図3)。血管鋳型法では II 群と同様に血管条毛細血管の vasoconstriction 様の変化は認められなかった。

2) それぞれの周波数負荷での蝸牛の各回転別で、上コイル状細動脈から放射状細動脈までと血管条毛細血管の部分に分け、それぞれの部位で血球うっ滞の有無を表として示した。どの周波数音響負荷でも上コイル状細動脈から血管条毛細血管にかけての血球うっ滞は見られ、この変化の観察される部位は蝸牛回転別では上方回転が中心であった (表1)。

3) ロック音楽負荷内リンパ水腫耳では純音音響負荷内リンパ水腫耳と同様、蝸牛上方回転を中心に上コイル状細動脈から血管条毛細血管に血球うっ滞が認められた。

考 案

メニエール病患者の剖検所見から内リンパ水腫がその本態であると推測され、Kimura らによって実験的内リンパ水腫動物が作製されるに至って、それ以後形態学的、電気生理学的に様々な実験、研究がなされてきたが、人メニエール病における特徴的な臨床症状を十分に説明することは現在の内リンパ水腫モデル動物では限界がある。我々は以前よりメニエール病が内耳の微小循環障害と関連があると考え、内リンパ水腫と内耳微小循環との関係について検討してきた。その結果内リンパ水腫の蝸牛外側壁に何らかの循環障害が存在し、しかもこれらの変化が、血管条ーラセン靱帯に存在する血流調節能の範囲内であれば可逆的である可能性があること、さらに単独ではほとんど障害を与えない音響を実験的内リンパ水腫動物に負荷することにより蝸牛上方回転に循環障害を認め、内リンパ水腫耳の上方回転での易受傷性があることを報告した。

今回は内リンパ水腫耳に音響を負荷する前後に浸透圧利尿剤であるグリセロールを投与し、その形態学的変化について観察した。II 群では上コイル状細動脈から血管条毛細血管にかけての血球うっ滞は認められず、ライスネル膜に皺壁が生じ、水腫が軽減している所見が得られ、さらに血管条毛細血管の vasoconstriction 様の変化が消失した。水腫の軽減、および血管条毛細血管の正常化は、形態学的な面からみると、おおむね内リンパ水腫の生じる前の状態、つまり正常蝸牛の形態を取ってお

表 1 周波数別音響負荷内リンパ水腫耳の各回転における血球うっ滞の有無。
水腫の程度は Paparella の分類に準ずる。
SV : 血管条 CA : 上コイル状細動脈 RA : 放射状細動脈

周波数	水腫 の程度	1st		2nd		3rd		4th	
		SV	CA~RA	SV	CA~RA	SV	CA~RA	SV	CA~RA
8000Hz	+++	-	-	-	-	-	-	-	-
	+++	-	-	-	-	+	+	+	-
	+++	-	-	-	-	-	-	-	-
	++	-	-	-	-	-	-	+	-
	+++	-	-	-	-	-	+	+	-
4000Hz	+++	-	-	-	-	-	-	-	-
	+++	-	-	-	-	-	-	-	-
	++	-	-	-	-	-	-	-	-
	+	-	-	-	-	-	-	+	-
1000Hz	+++	-	-	-	-	+	+	+	-
	+++	-	-	-	-	+	-	+	-
	+++	-	-	-	-	+	+	+	-
	+++	-	-	-	-	+	-	+	+
	+++	-	-	-	-	+	+	+	-
500Hz	+	-	-	+	-	+	-	+	-
	+	-	-	-	-	-	-	+	-
	+++	-	-	+	-	+	-	-	-
250Hz	++	-	-	-	-	-	-	-	-
	+++	-	-	-	-	+	+	+	+
	+	-	-	-	-	-	-	+	-
	++	-	-	-	-	+	+	+	-

り、II群の実験系は内リンパ水腫をグリセロール投与により正常蝸牛の状態に戻した上に音響負荷を行っていると考えることが出来る。以上から、グリセロール前投与により、内リンパ水腫が軽減、血管条毛細血管の vasoconstriction 様の変化が消失し、何らかの作用で循環が改善した場合、その後に音響負荷を加えても内耳微小循環障害は生じず、この事は内リンパ水腫と音響負荷という二つの条件が初めて起こる変化であると考えられる。

III群では、蝸牛上方回転での血球うっ滞が認められない標本もあったが部分的に血球うっ滞が認められる標本も存在した。血管条毛細血管の vasoconstriction 様変化はII群同様III群でも認められず、内リンパ水腫耳に音響

負荷を行い、内耳微小循環障害がすでに生じている状態では、グリセロール投与により水腫を軽減させ、血管条毛細血管の変化を消失させても循環の改善は不完全であると考えられる。臨床的にも人メニエール病に対するグリセロールテスト陽性率は 50-60% 程度であり、今回の実験結果との関連性に興味深いものがある。

以前より我々の行ってきた音響負荷内リンパ水腫実験に使用している周波数が 1000 Hz の純音であるため、蝸牛上方回転における循環障害がこの周波数に特異的に起こっている可能性を否定できない。そこで周波数別音響負荷、あるいは片寄った周波数特性の無いロック音楽負荷を行うことにより内リンパ水腫耳における蝸牛上方回転の易受傷性について検討した。周波数別音響負荷で

はどの周波数でも程度に差はみられたが、蝸牛上方回転を中心に上コイル状細動脈から血管条毛細血管にかけての血球うっ滞が認められた。この事は、特定の周波数に対応する蝸牛回転が障害を受けるのではなく、内リンパ水腫耳の蝸牛上方回転に易受傷性があることを裏付けている。中井ら⁷⁾はモルモットに 105-125 dB, 3 時間ロック音楽を負荷し蝸牛外側壁の血管に虫食い状の変化が生じる事を報告している。今回の実験におけるロック音響負荷は 2 時間であり、この負荷時間でロック音楽単独のみでは、鋳型法で蝸牛外側壁の血管に変化を認めることはしない。ロック音楽負荷内リンパ水腫耳では蝸牛上方回転を中心に内耳微小循環障害が生じており、ロック音楽に片寄った周波数特性が無いことより、内リンパ水腫における蝸牛上方回転の易受傷性を確かめることが出来た。

臨床的にもメニエール病の診断、治療に浸透圧利尿剤が用いられ、その効果からもメニエール病の病態に内耳循環が深く関わりを持つと考えられる。今回の実験では内リンパ水腫耳に作製した内耳循環障害モデルに浸透圧利尿剤を投与し、内リンパ水腫の内耳循環改善について検討を行い興味深い結果を得ることが出来た。

ま と め

1) 内リンパ水腫に音響負荷を行い蝸牛上方回転に循環障害を作製し、これを音響負荷の前後にグリセロールを投与した内リンパ水腫と比較検討した。

2) グリセロール投与により内リンパ水腫は軽減した。音響負荷前グリセロール投与群では循環障害は改善し、内耳循環障害は内リンパ水腫と音響負荷という二つの条件が不可欠であると考えられた。

3) 音響負荷後グリセロール投与群では内耳循環障害の改善は不完全であった。

4) 異なる周波数の音響およびロック音楽を内リンパ水腫耳に負荷し、いずれも蝸牛上方回転に循環障害が生じることを確かめ、内リンパ水腫における蝸牛上方回転の易受傷性を裏付けた。

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) 秋吉正豊, 矢野三郎: 実験的内リンパ水腫の場合の前庭器及びラセン器の有毛細胞の早期変化に関する組織化学的研究. メニエール病調査研究班研究報告

書並びに研究業績集. 140-145, 1977

- 2) 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: 2450-2506, 1981
- 3) 栢谷治彦: 内耳血管の走査型電子顕微鏡的観察. Ear Res Jpn 17: 8-12, 1986
- 4) 松永一博, 中井義明, 栢谷治彦: 実験的内リンパ水腫における内耳血管の観察. Equilibrium Res Suppl 5: 112-115, 1989
- 5) 栢谷治彦, 中井義明, 杉田雅彦: 内リンパ水腫における音響負荷の影響について. Equilibrium Res Suppl 6: 36-39, 1990
- 6) 杉田雅彦, 中井義明, 栢谷治彦: 実験的内リンパ水腫における内耳血管. Ear Res Jpn 21: 167-168, 1990
- 7) Nakai Y, Masutani H: Noise-induced Vasoconstriction in the Cochlea. Acta Otolaryngol (Stockh) Suppl 447: 23-27, 1988

Abstract

In a previous study we exposed guinea pigs with experimental endolymphatic hydrops to sound and reported blood sludging in the upper turn of the cochlea.

In the present study, glycerol administered before sound exposure reduced endolymphatic hydrops without blood sludging or circulatory disturbances in the upper cochlear turn.

Thus, circulation in the upper turn is disturbed only when endolymphatic hydrops and sound exposure are present.

Next, guinea pigs with endolymphatic hydrops were exposed to sounds of different frequencies and to rock music.

It was found that the upper turn is easily injured in the presence of endolymphatic hydrops.

Key words: experimental endolymphatic hydrops, blood sludging, inner ear circulation

(原稿到着: 平成 3 年 2 月 28 日
別刷請求先: 松永一博
〒545 大阪市阿倍野区旭町1-5-7
大阪市立大学医学部耳鼻咽喉科学教室)