モルモット内リンパ嚢血流量測定を試み†

矢 沢 代四郎・北 原 正 章

緒 言

レーザードップラー法を用いた内耳血流測定として一般には蝸牛壁の血流測定がなされている。われわれもこれまでにイソソルビドなどの高浸透圧剤を投与した場合の蝸牛壁血流の報告をしているが¹⁾、今回イソソルビドを投与した場合のモルモット内リンパ嚢の血流量測定をレーザードップラー法にて試みたので、蝸牛壁血流の結果と比較検討した。

一般に薬剤投与のための血管確保や気管切開は前頸部ないし腹側で行われるのに対して、内リンパ嚢へのアプローチは後頭部から行われるため、内リンパ嚢血流測定には気管や血管に注意しながらモルモットの体位を何度か変換しなければならない困難が伴う。内リンパ嚢の血流測定が今までほとんど行われなかったのは、これらの困難のためと考えられるが、今回様々な工夫をしてイソソルビド投与時の内リンパ嚢血流量測定を試みたので報告する。

方 法

Hartley 系白色モルモット 7 匹を用いた。ペントバルビタール腹腔内麻酔をほどこし、仰臥位にて気管切開と血管確保を施行した。気管切開は、前頸部に T 字型の皮膚切開を行い、気管を露出して行った。次に筋弛緩剤を腹腔内投与して不動化し、レスピレーターに接続して呼吸管理を行った。血圧モニター用のルートは鼠径部で大腿動脈より確保し実験中計測した。また薬剤の投与用の血管ルートは、24 ゲージ針を内頸静脈から心臓に向かって設置し確保した。一方、内リンパ嚢へのアプローチは、確保した両血管ルートとレスピレーターに接続した気管に十分注意しながらモルモットを伏臥位にし後頭部から行った。まず後頭部皮膚切開後、後頭骨を鉗除し、硬膜におおわれた小脳を明視下に置く。次に小脳硬膜を切開し、小綿球を用いて小脳を左側に圧排し、右後頭蓋窩に入る。静脈洞に接するように扇状に開いた右内リンパ嚢が見えて来るのでマイクロマニピュレーターを用いて血流測定用プローブを内リンパ嚢表面に当て(図 1)

図 1 レーザードップラーの計測プローブの位置(●印)とモルモット右内リンパ嚢の解剖学的関係。

SF: 弓状下窩 SSC: 上半規管
PSC: 後半規管 CC: 総脚
S: 静脈洞
VA: 前庭導水管開口部と内リンパ嚢
CA: 蝸牛水管 V: 前庭神経
VII: 第 7 脳神経 VIII: 第 8 脳神経

レーザードップラー法(Advance Laser Flowmeter, Model ALF 2100)にて計測した。

血流量の測定結果は、薬剤負荷前の値を基準値「1」として、それに対する倍率で表示した。

投与薬剤としてメニエール病の内服治療薬であるイソソルビドを使用した。投与量は 1.6ml/kg とし、全量を頸静脈より約 60 秒間で投与した。

なお、これらの内リンパ嚢血流量測定結果と比較するためにイソソルビド投与時の蝸牛壁で測定した内耳血流の結果も図示し検討した。

結 果

図 2 にイソソルビド投与に対する内リンパ嚢血流および血圧の経時的变化の 1 例を示す。また参考資料として図 3 に同薬剤投与による蝸牛壁から測定した内耳血流および血圧の経時的变化の 1 例を示す。

† Measurement of Endolymphatic Sac Blood Flow in Guinea Pigs
Yoshiro Yazawa and Masaaki Kitahara
滋賀医科大学耳鼻咽喉科学教室

図2 イソソルビドに対するモルモット内リンパ嚢血流と血圧の変化の1例。
血圧上昇にはほぼ並行して内リンパ嚢血流も増加している。

図3 イソソルビドに対するモルモット蝸牛壁（内耳）血流と血圧の変化の1例。
血圧上昇にはほぼ並行している蝸牛壁（内耳）血流も増加している。

血圧については、イソソルビドの投与開始 20 秒頃から徐々に低下し、ほぼ 1 分で最低値に達し、その後は徐々に上昇を開始した。投与開始 1.5～3 分でほぼ投与前の血圧に戻り、その後はさらに上昇を続けた。血圧のピ

ークは数分～10 分で訪れ、その値は投与前値の約 2～2.5 倍に上昇し、15～20 分後からゆっくりとしたペースで元の血圧に戻った。

この間の血流変化は、内リンパ囊血流も内耳血流も大

図4 イソソルビドに対するモルモット内リンパ囊血流 7 例の平均。
3～4 分でピークに達し、10 数分で元の血流量に戻っている。
(3 分までは横軸を拡大してある。)

図5 イソソルビドに対するモルモット内耳（蝸牛壁）血流 4 例の平均。
数分でピークに達し、10 数分でほぼ元の血流量に戻っている。
(3 分までは横軸を拡大してある。)

差はなくほぼ類似した変化を示した。イソソルビド投与中の20～40秒間は一時わずかに血流量の低下を示す例もあったが、投与開始40秒頃から急速に血流量の増加に転じ、投与開始3～4分でほぼピークに達した。その後は比較的徐々に低下を示し、12～18分後頃は元の血流量に戻った。

内リンパ嚢血流量の実測値の平均は、 $9.6 \pm 2.47 \text{ ml/min/100g}$ であった。一方内耳血流量の実測値の平均は $4.23 \pm 1.23 \text{ ml/min/100g}$ であり、内リンパ嚢血流量は蝸牛壁で計測した内耳血流量のほぼ2倍の量を示した。

図4には7例の内リンパ嚢血流量変化を平均化したグラフを示し、図5に4例の内耳血流量変化を平均化したグラフを示した。両図を比較すると血流量増加の持続時間がやや内耳血流の方が内リンパ嚢血流より長い傾向を示したが、それ以外の所見として血流量のピークが初期値の約1.8～2倍である点、ピークに達するまでの時間が約3～4分である点、10数分で元の初期値に戻る点などは両グループ間の血流量変化に大差を認めなかった。

考 察

内耳の血管は椎骨脳底動脈系支配であるのに対し、内リンパ嚢の血管は外頸動脈系支配であり²³⁾、また内リンパ嚢の血管は有窓性である¹⁾ことなどの解剖学的特徴を有する。一方、メニエール病の内リンパ嚢所見として内リンパ嚢の線維化、血管に乏しく白色であること、小さいことなどの報告がある^{5)～9)}。これらの報告や解剖学的特徴を考えるとメニエール病の内リンパ水腫の発生には内リンパ嚢の血流の問題が大きな要因を占めることが推察される。また内リンパ嚢と蝸牛では血管支配が異なることから両部位間で血流量変化に差が生じることも推測される。そこでメニエール病の内服治療薬の一つでもあるイソソルビドを用いて、この薬剤に対する内リンパ嚢血流量の変化を計測し、以前著者らが蝸牛壁で計測した内耳血流量の結果¹⁾と比較検討した。

図2にイソソルビド投与時の内リンパ嚢血流量変化と大腿動脈圧変化を示したが、イソソルビド投与により内リンパ嚢血流は急速に上昇し、3～4分でピークに達したのち徐々に低下し、12分程度で元の値に戻った。この間の血圧の変化を見ると薬剤投与時に一時的に血圧低下を見るもののその後は血流量の増加とほぼ並行して増加していた。ただし血圧の増加の持続時間の方が内リンパ嚢血流増加の持続時間より長かった。これらの内リンパ嚢血流量変化は動物固体により多少の差を認めたが、図4に示した7例の平均値が示すように大体の傾向はほぼ同様であった。また蝸牛壁で計測したイソソルビド投与時の内耳血流量および血圧の変化の1例(図3)と4例の平均結果(図5)と比較すると内耳血流量の増加の持続

時間が内リンパ嚢血流より長い傾向を示した以外はほぼ類似したパターンを示した。血圧と血流量のほぼ並行して変化する点も従来からの報告と同じであった¹⁰⁾¹¹⁾。

内リンパ嚢と蝸牛壁の両部位による血流量変化の差は、使用した動物数が少ないので明確な結論を得ることは困難であるが、おおまかに見ると、ほとんど差は無いものとする。

薬剤投与前の内リンパ嚢血流量の絶対値の平均は上記のように $9.6 \pm 2.47 \text{ ml/min/100g}$ であった。一方、蝸牛壁では $4.23 \pm 1.23 \text{ ml/min/100g}$ であり、内リンパ嚢と蝸牛壁の血流量の絶対値を単純に比較すると内リンパ嚢が約2倍の値を示したことになる。しかし、内リンパ嚢では軟部組織表面で測定しているのに対し、蝸牛壁では骨の表面から血管条の辺の血流を測定しているため測定表面の条件の差が出たものと考えた。従って、内リンパ嚢血流が蝸牛壁血流の2倍であると結論付けることは出来ないし、またそのような事実は存在しないと考える。

内リンパ嚢に接近するように静脈洞が走行しているため(図1)、測定用のプローブを当てる部位が静脈洞の方向にずれると数値が急激に増加することがある。このためプローブの当てる位置には十分注意を要する。測定用プローブの直径は約1mmであるので、プローブは内リンパ嚢のみならず周辺の骨部にも当たることになる。しかし、内リンパ嚢の方が周辺の骨組織よりやや陥凹した部位にあるためプローブを当てる圧力を少々強くしても骨部でその圧を受け止めるためプローブの圧迫による内リンパ嚢血流量への影響は少ないと考えた。

ま と め

1. レーザードップラー法にて正常モルモット内リンパ嚢の血流量を測定した。
2. 頸静脈から投与したイソソルビドに対する内リンパ嚢血流量変化は、投与後3～4分ではほぼピークに達し、その値は初期値の約1.8～2倍まで上昇した。その後は徐々に減少し、10数分ではほぼ元の初期値に戻った。
3. この間の血圧変化は、投与開始1分頃までは血圧の低下を示し、1.5～3分で元の血圧に戻り、その後は上昇を続けほぼ数分～10分でピークに達し、15～20分で元の血圧にもどった。
4. 内リンパ嚢血流量の変化と蝸牛壁血流量の変化と比較したが、イソソルビドに対する反応のパターンはほぼ同じであった。
5. 薬剤投与前の内リンパ嚢血流量の絶対値の平均は $9.6 \pm 2.47 \text{ ml/min/100g}$ であり、蝸牛壁で測定した内耳血流量($4.23 \pm 1.23 \text{ ml/min/100g}$)の約2倍であったが、これは測定部位の解剖学的条件の違いによるものと考えた。

文 献

- 1) 矢沢代四郎, 北原正章: 浸透圧利尿剤等の蝸牛壁血流に対する作用 — 実験的内リンパ水腫モルモットと正常モルモットの比較 —. *Equilibrium Res Suppl* 6: 56-60, 1990
- 2) Rask-Anderson H: The vascular supply of the endolymphatic sac. *Acta Otolaryngol* (Stockh) 88: 315-327, 1979
- 3) 金子丑之助: 脈管学, 神経系. 金子丑之助編. 日本人体解剖学 第3巻. 71-84頁, 南山堂, 東京, 1973
- 4) Lundquist PG: Aspects of endolymphatic sac morphology and function. *Arch Otorhinolaryngol* 212: 231-240, 1976
- 5) Hallpike CS and Cairns H: Observations on the pathology of Meniere's syndrome. *J Laryngol Otol* 53: 625-655, 1938
- 6) Egami T, Sando I and Black FO: Hypoplasia of the vestibular aqueduct and endolymphatic sac in endolymphatic hydrops. *Trans Am Acad Ophthalmol Otolaryngol* 86: 327-339, 1978
- 7) Ikeda M and Sando I: Vascularity of endolymphatic sac in Meniere's disease. A histopathological study. *Ann Otol Rhinol Laryngol Suppl* 118: 6-10, 1985
- 8) Yazawa Y, Kitahara M: A pathoanatomical study of the endolymphatic sac in Meniere's disease. In ed Kitahara M. *Meniere's Disease*. pp 93-100, Springer-Verlag, Tokyo /Berlin, 1990
- 9) Yazawa Y, Kitahara M: Electron microscopic studies of the endolymphatic sac in Meniere's disease. *ORL* 43: 121-130, 1981
- 10) 山本好一, 久保 武, 松永 亨: 実験的内リンパ水腫モルモットの蝸牛血流と血圧. *Equilibrium Res Suppl* 7: 144-146, 1991
- 11) Sillmann JS, LaRouere MJ, Nuttall AL, et al: Recent advances in cochlear blood flow

measurements. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 97: 1-8, 1998

Abstract

The endolymphatic sac blood flow in guinea pigs was measured by a laser Doppler method (Advance Laser Flowmeter, Model ALF 2100) following the intravenous administration of isosorbide. Under general anesthesia with intraperitoneal pentobarbital sodium, the occipital bone was removed and the posterior cranial fossa was exposed. After incision of the dura mater, the cerebellum was pushed to the left to visualize the right endolymphatic sac. A measuring probe was placed on the endolymphatic sac with the use of a micro-manipulator. During this experiment the respiration was controlled by a respirator and blood pressure was monitored. Isosorbide was administered intravenously through the jugular vein for 60 seconds. The endolymphatic sac blood flow increased immediately after administration, reached a peak within 3-4 minutes and decreased gradually to the initial level in 12-15 minutes. The endolymphatic blood flow changes almost always corresponded to the systemic blood pressure changes. The endolymphatic sac blood flow had almost the same pattern as the cochlear blood flow seen in our previous study done under the same experimental conditions. In spite of the anatomical differences in the vascular supply, these two inner ear portions showed almost the same responses to isosorbide.

Key words: endolymphatic sac blood flow, laser Doppler, guinea pig, isosorbide

(原稿到着: 平成4年4月22日
別刷請求先: 矢沢代四郎
〒520-21 大津市瀬田月輪町
滋賀医科大学耳鼻咽喉科学教室)