

| | |
|--------------|---|
| Title | Thiamineの内耳液への移行に関する研究 |
| Author(s) | 小坂田, 誉志夫 |
| Citation | |
| Issue Date | |
| Text Version | none |
| URL | http://hdl.handle.net/11094/29330 |
| DOI | |
| rights | |
| Note | |

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

Osaka University

| | |
|---------|--------------------------------|
| 氏名・(本籍) | 小坂田 誉志夫 おさかだ よしお |
| 学位の種類 | 医学博士 |
| 学位記番号 | 第 962 号 |
| 学位授与の日付 | 昭和 41 年 4 月 25 日 |
| 学位授与の要件 | 学位規則第 5 条第 2 項該当 |
| 学位論文題目 | Thiamine の内耳液への移行に関する研究 |
| 論文審査委員 | (主査) 教授 坂本 幸哉 |
| | (副査) 教授 山村 雄一 教授 山野 俊雄 |

論 文 内 容 の 要 旨

〔目 的〕

内耳組織の物質代謝と密接な関係を有する内耳液の生成、吸収機序に関しては、いまだ不明な点が多い。これを解明するための一手段として、さらに近年臨床的によく用いられるようになった内耳性難聴の高単位ビタミン B₁ 療法の基礎的研究として、thiamine およびその誘導体投与による内耳液への thiamine (Vitamin B₁) の移行を検索し、ついで騒音負荷、ストレプトマイシン、カナマイシン投与による内耳液への thiamine 移行の変化を観察した。

〔実験方法並びに成績〕

実験動物には体重 300 gr 前後の有色モルモットで内耳機能正常のものを使用した。

頸動脈を切断失血死せしめた後、直ちに中耳骨胞を分離、開放し、直径 50~150 μ のガラス毛細管を用いて、外リンパは正円窓および楕円窓より、内リンパは卵形囊より穿刺採取した。15~20匹分の内耳液を pooling して 1 回の測定試料とし、重量法にて試料量を測定した後、*Lactobacillus fermenti* による bioassay 法にて試料中の thiamine を定量した。同時に大槽より脳脊髄液を穿刺採取して同様 thiamine 量を測定し対照とした。

なお測定はすべて総 VB₁ 塩酸塩として表示した。

1) 予備実験

正常無処置のモルモットの内リンパには 32 γ /dl 外リンパには 11 γ /dl 脳脊髄液には 22 γ /dl の thiamine を認めた。thiamine tetrahydrofurfuryl disulfide (TTFD)・Base を 250 mg/Kg 筋注投与し、1 日後には外リンパに内リンパの約 5 倍の thiamine の移行を認め、3 日後には外リンパの thiamine 量は内リンパよりもやゝ低い値を示し、4 日後にはほぼ投与前の値に戻った。

2) thiamine およびその誘導体投与後の内耳液への thiamine 移行の経時変化

TTFD・HCl を 250 mg/Kg 筋注投与 6 時間後には、内リンパに $3.740 \times 10^2 \gamma/\text{dl}$ 前庭階外リンパに $20.719 \times 10^2 \gamma/\text{dl}$ 鼓室階外リンパに $21.410 \times 10^2 \gamma/\text{dl}$ 12時間後には、内リンパに $1.917 \times 10^2 \gamma/\text{dl}$ 前庭階外リンパに $7.952 \times 10^2 \gamma/\text{dl}$ 鼓室階外リンパに $6.949 \times 10^2 \gamma/\text{dl}$ 24時間後には、内リンパに $1.047 \times 10^2 \gamma/\text{dl}$ 前庭階外リンパに $4.011 \times 10^2 \gamma/\text{dl}$ 鼓室階外リンパに $2.706 \times 10^2 \gamma/\text{dl}$ 48時間後には、内リンパに $0.823 \times 10^2 \gamma/\text{dl}$ 前庭階外リンパに $0.619 \times 10^2 \gamma/\text{dl}$ 鼓室階外リンパ $0.904 \times 10^2 \gamma/\text{dl}$ の thiamine の移行を認めた。ついで Vitamin B₁・HCl および TTFD・Base を 250 mg/Kg 筋注投与後の thiamine 移行の経時変化も上記とほぼ同様の結果を示し、投与物質による内耳液への thiamine 移行に関しては有意の差は認められなかった。

3) 内耳液、血液中の thiamine phosphate の分析

TTFD・HCl および Vitamin B₁・HCl を 250 mg/Kg 筋注投与 6 時間後における血液（全血）、内耳液中の thiamine phosphate を bioautography により分析した。

血液および外リンパ中にはほとんど thiamine のみを認めたが、内リンパ中には thiamine および thiamine diphosphate を認めた。

4) 騒音負荷およびストレプトマイシン、カナマイシン投与による内耳液への thiamine 移行の変動

TTFD・HCl を 250 mg/Kg 筋注投与 6 時間後における内耳液への thiamine の移行が音響刺激負荷 (white noise 120 phon × 8 時間/日) ならびに Dihydrostreptomycin (SM) および Kanamycin (KM) 200 mg/Kg/日筋注投与によりどのような影響を受けるかを観察した。

音響刺激 1 日群では、内リンパへの thiamine 移行は増加し、1 週間群では、内リンパへの thiamine 移行は減少した。

SM 筋注 1 週間群では、内リンパへの thiamine 移行は増加し、2 週間群では、内リンパへの thiamine 移行は減少した。

KM 筋注 1 週間群では、内リンパへの thiamine 移行は増加し、2 週間群では、内リンパへの thiamine 移行は減少した。

5) 内耳の病理組織学的検索

上記の条件負荷群について、Wittmaack 固定液にて山川法にしたがい生体固定を施し、蝸牛迷路の Haematoxylin-Eosin 染色を行なった。

音響刺激 1 週間群で、第 1 ～ 第 2 回転にかけ外毛細胞の変性および血管帯の毛細血管の拡張を認め、SM, KM 筋注 2 週間群で、第 1 ～ 第 2 回転にかけて感覚細胞、支持細胞の軽度混濁、腫脹を認めた。

〔総括〕

1) 正常モルモットの内リンパ中には外リンパの約 3 倍量の thiamine を認めた。

2) thiamine およびその誘導体投与により、外リンパに比して内リンパには thiamine は移行し難く、時間的経過による thiamine 移行の減少も少なく、内リンパー血液関門の存在を認めた。

3) 内リンパ中には thiamine diphosphate の存在を認めた。

4) 音響刺激 1 日群, SM, KM 筋注 1 週間群では、内リンパへの thiamine 移行は増加し、音響刺激 1 週間群, SM 筋注 2 週間群, KM 筋注 2 週間群では、内リンパへの thiamine 移行は減少した。

論文の審査結果の要旨

内耳の物質代謝と密接な関係を有する内耳液の生成、吸収機序に関してはいまだ定説がない。これを解明するため Thiamine (Vitamin B₁) の内耳液への移行を検討し、併せて近年臨床的によく用いられる内耳性難聴の高単位 VB₁ 療法の基礎的研究を行なった。すなわち、正常モルモットおよび騒音負荷、Streptomycin, Kanamycin 筋注モルモットの内耳液への VB₁ 移行の状況を観察し、同時にこれら動物の内耳の組織学的検索も行なった。

その結果、正常無処置モルモットの内リンパ中には外リンパの約3倍量の VB₁ を認めた。Thiamine 誘導体筋注投与の際には、外リンパへの VB₁ 移行はかなり認められるが、内リンパへの VB₁ 移行は少なく、また時間的経過による VB₁ 移行の減少も内リンパでは少なくて血液-内リンパ関門の存在することを確認した。脳脊髄液への VB₁ 移行は内リンパへの移行と類似し、外リンパの由来に関しては、単に内リンパあるいは脳脊髄液に帰することができないのを認めた。

Bioautography により内リンパ中に Thiamine diphosphate の存在することを認めた。音響刺激1日群、Streptomycin Kanamycin 筋注1週間群では、内耳の組織学的所見に異常なく、この際内リンパへの VB₁ 移行は増加し、音響刺激1週間群、Streptomycin Kanamycin 筋注2週間群では、組織学的に有毛細胞の軽度の変性を認め、この際内リンパへの VB₁ 移行は減少するのを認めた。

本研究は VB₁ の内耳液移行の面から内耳液生成、吸収機序の解明に寄与し、また内耳性難聴の VB₁ 療法の基礎的研究として注目される。