

メニエール病モデル動物の塩分過剰摂取による内リンパ水腫形成 およびアルドステロン動態の変化

木下 淳

東京大学医学部附属病院耳鼻咽喉科頭頸部外科

概要

メニエール病 (Menière's disease: MD) は、めまい、難聴を繰り返す難治性疾患であり、内リンパ水腫 (endolymphatic hydrops: EHs) の形成がほぼ必発である。内耳の内リンパ液は蝸牛や前庭で産生され、最終的に内リンパ嚢 (endolymphatic sac: ES) で吸収されるが、MD 患者の多くで ES の発育不全や線維化が認められており、吸収障害が EHs の主因と考えられている。MD では、減塩食による生活指導が広く行われているが、塩分制限が内耳の水・電解質代謝やホルモン応答に与える影響については、明確な科学的根拠に乏しい。ES には腎臓と類似した Na⁺輸送体やホルモン受容体が発現しており、レニン・アンジオテンシン・アルドステロン系 (renin-angiotensin-aldosterone system: RAA 系) が Na⁺再吸収を調節する。減塩により血中アルドステロン (aldosterone: Aldo) 濃度が上昇するが、ES 機能が低下している場合、Aldo は蝸牛や前庭での内リンパ分泌を促進し、逆に EHs を悪化させる可能性がある。このように、食塩摂取と RAA 系の関係は単純ではなく、ES の機能状態により作用が変化する。

本研究は ES の機能と RAA 系、ならびに食塩過剰摂取が EHs 形成におよぼす影響を検証するため、モルモットを用い、メニエール病を模した ES 焼灼による ES 機能障害モデル (ES 群) および偽手術を行った対照群 (sham 群) を設定し、さらに各群を通常食 (NaCl 0.41%) または高 Na 食 (NaCl 2.0%) を 2 週間与える群に分け、Sham-Nor 群、Sham-高 Na 群、ES-Nor 群、ES-高 Na 群の 4 群を設定した。光干渉断層計では、ES 焼灼群にて EHs が確認され、ES-高 Na 群で最も著明であった。前庭誘発電位は、ES-高 Na 群において閾値が有意に上昇し、前庭機能の低下が示唆された。血漿 Aldo 濃度は ES-Nor 群で最も高く、ES 機能障害が RAA 系を亢進させることが示された。一方、高 Na 食では Aldo 濃度は低下していた。これらの結果は、ES と RAA 系が内耳の体液恒常性維持に重要な役割を果たしており、ES 機能障害下での食塩過剰摂取がその調節機構を破綻させて EHs を増悪させることを示唆している。

1. 研究目的

メニエール病 (Menière's disease: MD) は、発作性回転性めまいに加え、難聴・耳鳴り・耳閉感の反復を特徴とし、本邦では人口 10 万対 35~48 人の有病率が推定される神経耳科領域の難治性疾患である⁽¹⁾。病理学的には内リンパ水腫 (endolymphatic hydrops: EHs) の形成がほぼ恒常的に認められ^(2, 3)、その病態形成機序の解明と治療標的の探索が喫緊の課題である。MD・遅発性内リンパ水腫ガイドラインによると、MD 治療の段階的治療としては、過労や睡眠不足、過度なストレスの回避、

減塩食、水分摂取、有酸素運動の励行といった生活指導から開始することが推奨されている⁽¹⁾。しかし、塩分制限が内耳の水・電解質代謝やホルモン応答に及ぼす影響については、基礎研究・臨床研究ともに強固な科学的根拠は不足している⁽⁴⁾。

内耳を構成する蝸牛、前庭、内リンパ嚢 (endolymphatic sac: ES) には、腎臓と類似したアクアリン、Na⁺輸送体、イオンチャネルに加えて、水・電解質代謝を制御する各種ホルモンおよびその受容体が発現している。特に ES では、ミネラルコルチコイド受容体

(MR)を介したアルドステロン(aldoosterone: Aldo)応答性のNa⁺再吸収系(例:MR-Pendrin-ENaC系)が存在し、内リンパの恒常性維持に関与しているとされる⁽⁵⁾。MD患者における減塩介入は、レニン・アンジオテンシン・アルドステロン(Renin-Angiotensin-aldosterone: RAA)系活性化を介して血漿Aldo濃度の上昇を伴うことが知られており、臨床的には症状改善との関連が報告されている⁽⁶⁾。一方で、動物実験ではAldoの慢性投与やESの遠位部破壊によってEHsが形成されることが示されており⁽⁷⁾、さらにMD剖検例の多くでESの発育不全または線維化が認められる⁽⁸⁾ことから、ES機能低下時にはAldoが逆に蝸牛・前庭での内リンパ分泌を亢進させ、水腫形成を助長する可能性も示唆されている。すなわち、塩分制限によるRAA系活性化が一義的にEHsを抑制するとは限らず、ES機能の状態によっては、同一のホルモン応答が水腫形成に異なる影響を及ぼす可能性がある。このように、内耳液性代謝におけるRAA系ホルモン、特にAldoの機能は、病態に応じて二相的に作用しうることが考えられる。

本研究では、MDの動物モデルとしてES機能障害を模倣したモルモットES焼灼モデルを用い、食餌性塩分過剰あるいは通常食の条件下で、血漿ホルモン応答、EHs形成の程度、ならびに前庭機能を総合的に解析する。これにより、MDに対する食塩コントロールのエビデンス強化やRAA系制御、選択的MR拮抗薬/作動薬を活用した新たな病態修飾的治療戦略へのパラダイムシフトを提起し、未だ確立されていないMD治療の基盤構築に貢献することを目指す。

2. 研究方法

2.1 動物倫理

すべての実験手技は「実験動物の管理と福祉に関する指針」に準拠し、東京大学動物実験委員会(承認番号:A2024M086)の承認を得て実施した。

2.2 研究デザイン(図1)

ハートレイ系モルモット(4週齢、雄、Preyer 反射陽性)を用いた。すべての動物に左ESの電気焼灼を施行するか、焼灼を省いた偽手術を行い、術後4週間は全例に標準飼料を与えた。その後、通常Na食(NaCl 0.41%)または高Na食(NaCl 2.0%)を給餌し、1)偽手術+通常食(Sham-Nor)、2)偽手術+高Na食(Sham-高Na)、3)ES焼灼+通常食(ES-Nor)、4)ES焼灼+高Na食(ES-高Na)の4群を作成してさらに2週間観察した。各群4匹とし、術後4週から6週まで3日おきに体重を測定した。術後4週および6週に深麻酔下で前庭誘発電位(Vestibular Evoked Potential: VsEP)、血漿浸透圧、血漿Aldo濃度を測定した。術後6週には内耳を摘出し、光干渉断層計(Optical Coherence Tomography: OCT)で蝸牛内のEHsを評価した。

2.3 EHsモデル動物作成

ケタミン(40 mg/kg)およびキシラジン(10 mg/kg)を腹腔内投与後、局所麻酔下に後頭部正中切開を行った。手術用顕微鏡(Leica M320 F12)を用いて硬膜外後頭アプローチにより左ESを露出し、バイポーラ電気凝固装置(Surgitron Model FFPF)で骨外部のESを焼灼した。偽手術群では同部位を露出するのみとした^(9, 10)。

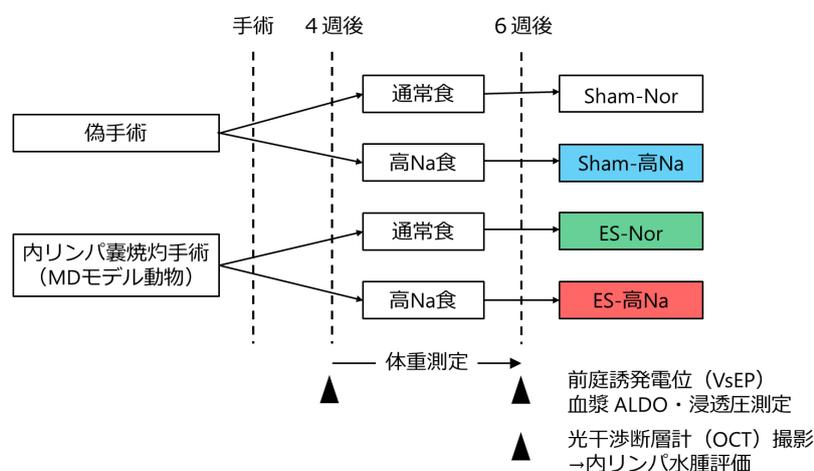


図1. 研究デザイン

2. 4 特別飼料

常食は GOC4 (NaCl 0.41%, オリエンタル酵母工業), 高 Na 食は GOC4 を基に NaCl 2.0% に調整した改変飼料を使用した⁽¹¹⁾。水は自由摂取とした。

2. 5 血液検体採取

術後 4 週および 6 週の午前 7 時 30 分～8 時 30 分に, ケタミン・キシラジン麻酔下でそれぞれ左, 右大伏在静脈より約 1 mL 採血した⁽¹²⁾。静置・遠心処理後, 得られた血漿は-30°C で保存した。浸透圧 (mOsm/kg) は以下の式で算出した⁽¹³⁾: $2 \times \text{血漿 Na 濃度} + \text{血糖}/18 + \text{BUN}/2.8$ 。

血漿 Aldo は CLEIA 法で測定した⁽¹⁴⁾。

2. 6 VsEP 測定

ケタミン (40 mg/kg) + キシラジン (10 mg/kg) 麻酔下で頭部を SG-4 N ホルダーに固定し, Wave Maker Mobile S-0105 で対称放物加速度パルス (SPR, SPLR) を与えた。352C65 加速度計でピークジャーク (0 dB re 1 g/ms) を較正し, 1~2 ms 内に再現される波形を有効と判定した。信号は 300~3000 Hz で増幅 ($\times 10000$), 256 回平均し, P1-N1 波形の最小刺激強度を VsEP 閾値とした⁽¹⁵⁾。

2. 7 CT による EHs 評価

術後 6 週に深麻酔下で断頭し側頭骨を摘出, 4%ホルマリン固定・EDTA 脱灰後に OCT (Santec, 愛知) で蝸牛を走査した (波長 1320 nm, 深さ分解能 12 μm , 水平分解能 17 μm , 50000 line/s, 100 frame/s)。ImageJ により, ライスネル膜長 (L), 内リンパ腔面積 (S), 基準長 (L0), 基準面積 (S0) を測定し, 以下の式により伸展率および面積増加率を算出した⁽¹⁶⁾。

$$\text{ライスネル膜伸展率 (\%)} = 100 \times (L - L0) / L0$$

$$\text{内リンパ腔面積増加率 (\%)} = 100 \times (S - S0) / S0$$

2. 8 統計解析

データの正規性は Shapiro-Wilk 検定で確認した。体重, 血漿 Aldo, 浸透圧, VsEP 閾値, OCT 指標については, 手術の有無と Na 負荷の 2 因子で分散分析し, 交互作用が認められた場合は Tukey 法で多重比較した。非正規分布データには Kruskal-Wallis 検定と Steel-Dwass 法を用いた。4 週時点の 2 群間比較には対応 t 検定, 6 週時点の 4 群間比較には Kruskal-Wallis 検定 + Steel-Dwass 法を使用した。データは平均 \pm SD で示し, 有意水準は両側 $p < 0.05$ とした。

3. 研究結果

3. 1 体重変化 (図 2)

術後 4 週から 6 週までの 3 日おきの体重記録において, 各期間における群間比較で有意差は認められなかった。

3. 2 OCT 所見 (図 3)

ライスネル膜伸展率は, ES-高 Na 群が平均 $48.2 \pm 8.5\%$ であり, 他の 3 群と比較して有意な高値を示した (図 3)。内リンパ腔面積増加率は, ES-高 Na 群が $72.5 \pm 12.1\%$ であり, 他の 3 群と比較して有意な高値を示した。ES-高 Na 群に次いで ES-Nor 群が高値を示し, Sham-Nor 群, Sham-高 Na 群と比較して高値を示した。Sham-Nor 群と Sham-高 Na 群の間には有意差を認めなかった。

3. 3 VsEP (図 4)

術後 4 週の時点では, Sham 群と ES 群との間に有意差を認めなかった。2 週間の特別食給餌後にあたる術後 6 週の評価では, Sham-Nor 群と ES-高 Na 群の間で VsEP 閾値に有意差があり, ES-高 Na 群が $10.2 \pm 4.2 \text{ dB re } 1 \text{ g/ms}$ で最も高い反応閾値を示した。

3. 4 採血所見 (図 5)

血漿浸透圧は術後 4 週時点で Sham 群と ES 群との間に有意差を認めず, 術後 6 週時点においても 4 群間に有意差は認めなかった。血漿 Aldo 濃度は, 術後 4 週時点では, Sham 群と ES 群との間に有意差を認めなかったが, 術後 6 週の評価では, ES-Nor 群が $159.0 \pm 44.8 \text{ pg/mL}$ と他の 3 群と比較して最も高い値を示した。

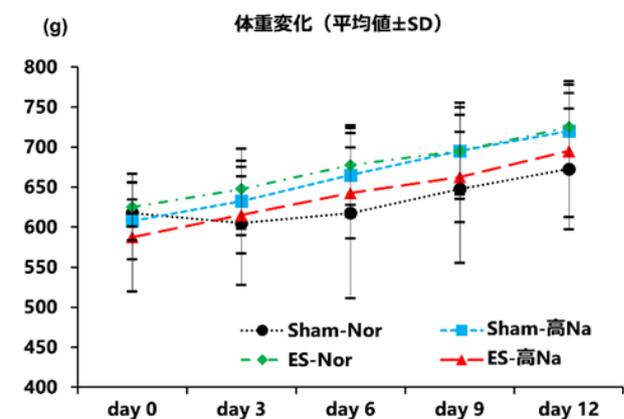


図 2. 体重変化

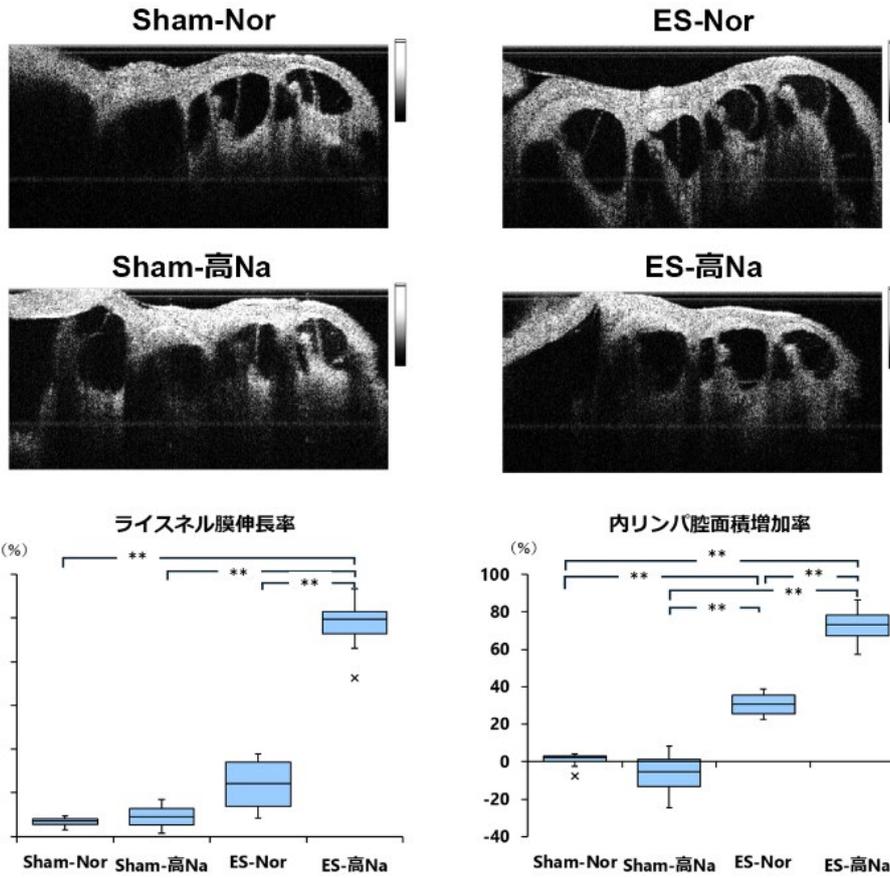


図 3. OCT 所見

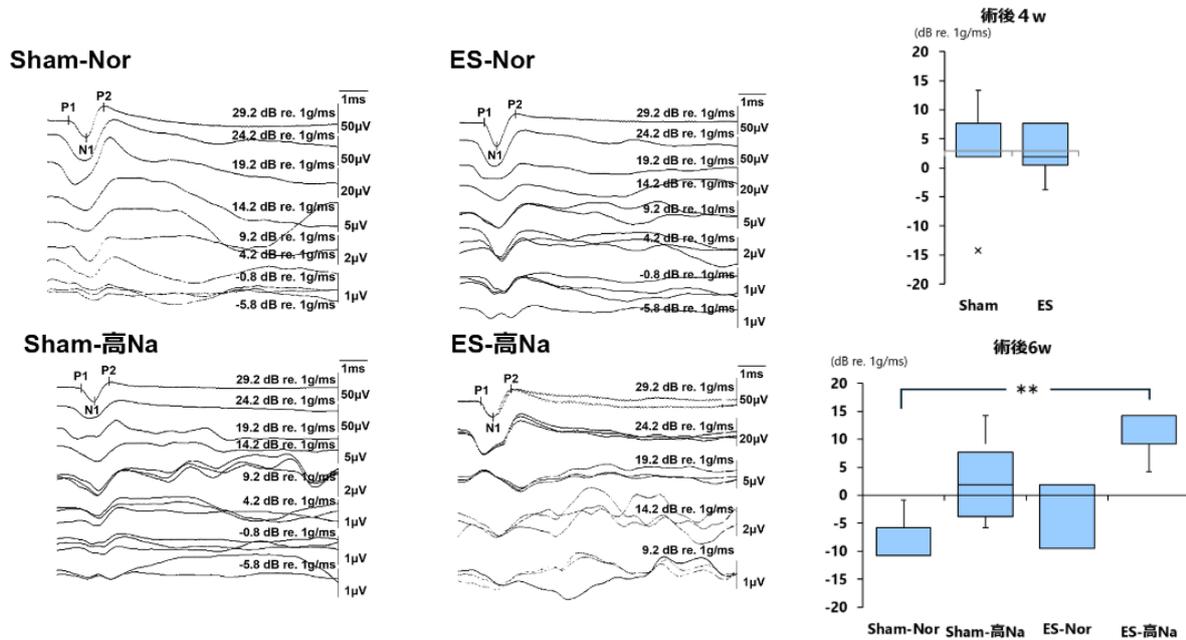


図 4. VsEP

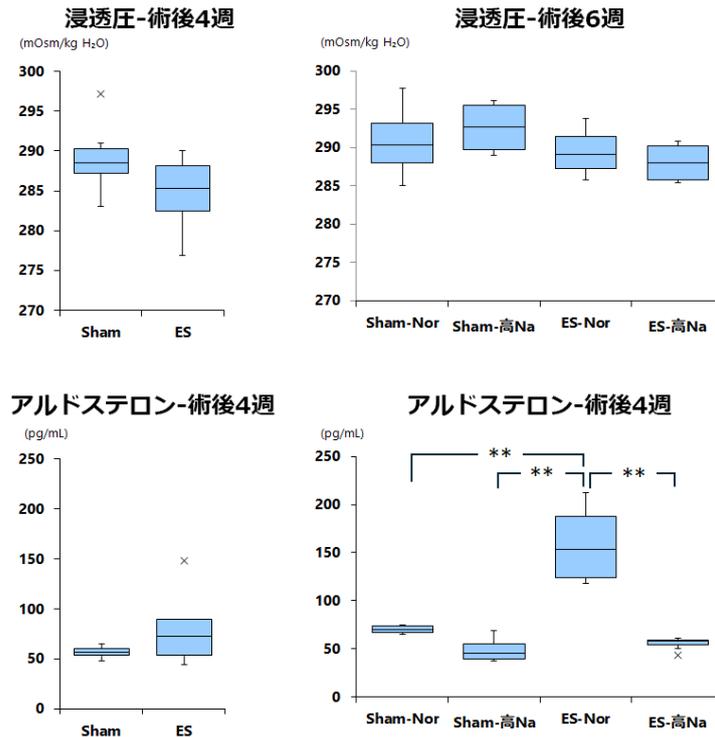


図 5. 採血所見

4. 考察

本研究では、モルモットを用いて ES 機能障害モデルを作成し、通常食および高 Na 食を 2 週間負荷することで 4 群を設定し、塩分摂取が EHs の形成および関連ホルモン動態、前庭機能に与える影響を検討した。OCT による解析により、ES 焼灼群では、偽手術群に比べて Reissner 膜長の増加および内リンパ腔の拡張が顕著であり、とくに高 Na 食を負荷した ES-高 Na 群において最も高度な EHs の形成が観察された。また、VsEP においても ES-高 Na 群で最も閾値が高く、EHs の進行に伴う機能的障害が示唆された。一方、血漿浸透圧およびナトリウム濃度には群間で有意差はなく、体内全体としては水分・塩分恒常性が維持されていると考えられた。注目すべきは、血漿 Aldo 濃度が ES-高 Nor 群において最も高値を示した点である。通常、Aldo は食塩摂取量が低下した場合に RAA 系が活性化されて分泌が促進されるが、本研究では食事条件が同じである Sham-Nor 群と比較して ES-高 Nor 群で Aldo が有意に高値を示しており、ES 機能が障害されたことで内耳の局所的な体液恒常性が破綻し、その代償機構として RAA 系が活性化された可能性を示唆する。

MD では古くから塩分制限が治療の基本とされており、臨床的には 1 日 2~3 g 程度のナトリウム摂取が推奨されている⁽¹⁾。これは、塩分摂取制限によって血漿 Aldo 濃度が上昇し、ES におけるイオン輸送や水再吸収が促進されて内リンパ量が減少すると考えられているためである。実際、Miyashita らは 2 年間の低食塩食療法により MD 患者の血漿 Aldo 濃度が有意に上昇し、めまい発作の減少および聴覚改善が得られたと報告している⁽⁶⁾。また、Matsubara らは低塩食がマウス ES 中間部の Aldo 制御型輸送体 (ENaC など) 遺伝子の発現を増加させることを示し、低塩食による内リンパ再吸収促進機序を裏付けている⁽¹⁷⁾。さらに、Salt らのレビューでは、内リンパ量の制御において ES が中心的役割を果たすことが強調されており⁽¹⁸⁾、ES の機能障害は EHs 形成の主要因とされている。最近の組織学的研究でも、ヒト遺体耳では骨外 ES 有意に Aldo 制御下のナトリウム輸送機構が存在し、MD の症例では、骨外 ES 病変が常に認められることが報告された⁽⁸⁾。今回の ES 焼灼モデルは完全閉塞モデルとは異なり、骨外部のみに対して物理的損傷を加えた手法を採用しており、ヒト MD における進行度の異なる病態を模倣する上で妥当なアプローチと考えられるが、

ES 機能の一部が温存されている可能性がある。これを踏まえて本研究の結果を先行研究と比較すると、Sham 手術群では Sham-高 Na 群でも EHs はほとんど認められず、塩分の過剰摂取のみでは正常内耳において EHs は形成されないことが示唆された。これは、ES が正常に機能している場合、一定程度の塩分負荷は内耳の液性恒常性によって調整される可能性を示す。これに対し、ES 焼灼による機能障害群では OCT 上の Reissner 膜伸長と内リンパ腔拡張が明らかであり、とくに ES-高 Na 群で著明であった。すなわち、ES が損傷した状態では食塩負荷が EHs を顕著に悪化させることが示された。これは、ES が内リンパ吸収の中心であるという先行知見⁽¹⁸⁾と整合的であり、ES 機能が低下すると塩分の影響が顕在化することを示唆している。さらに、本研究では血漿浸透圧やナトリウム濃度に差がなく全身的な電解質平衡は維持されていたにも関わらず、ES 障害群でのみ明らかな EHs 増大が認められた。これは、内耳組織内部における微細な環境変化やホルモン・神経制御の異常が関与している可能性を示唆する。

ES-Nor 群における血漿 Aldo 濃度の上昇は、本来、食塩摂取量が低いほど RAA 系は活性化され Aldo は上昇するため、高 Na 群である Sham-高 Na 群および ES-高 Na 群よりも正常食群の ES-Nor 群で高い Aldo が観察されたことは生理学的でもある。一方で、Sham-Nor 群では同様の食事条件ながらここまでの Aldo 上昇は認められなかったため、単なる食事の差だけでは説明できない。考えられる一つの機序として、ES 機能障害による内耳の体液恒常性の破綻が RAA 系を介した代償反応を引き起こした可能性がある。つまり、ES の一部破壊により内リンパの再吸収能が低下し、内耳内圧や内リンパ量が増大すると、何らかのシグナル(血圧感受性や体腔神経系などを介して)が全身に伝わり、RAA 系を亢進させて Aldo 分泌を促進した可能性がある。実際、臨床的には低塩食で Aldo が上昇すると内リンパ吸収が亢進することが報告されており⁽⁶⁾、Aldo は ES 上皮において上皮性 Na チャネルや $\text{Na}^+/\text{K}^+-\text{ATPase}$ の発現を促進してナトリウムイオンの再吸収能を増大させることが知られている⁽¹⁷⁾。したがって、ES-Nor 群における Aldo 高値は、残存する ES 組織での内リンパ吸収を増強しようとする代償機構と解釈できる。対照的に、ES 機能障害とともに高 Na 食を

与えられた ES-高 Na 群では RAA 系が抑制されて Aldo 分泌が低下した結果(本研究では Sham-Nor 群と比較して ES-高 Na 群の Aldo は有意に低かった)、代償機構が十分に働かず内リンパ量がさらに増大したと推察される。なお、本研究では血漿浸透圧やナトリウム濃度に差がなく全身的な水・塩分バランスは維持されていたが、内耳特異的な局所調節やホルモン反応が存在し得る。Degerman らの報告⁽¹⁹⁾が示すように、ホスホジエステラーゼ阻害による cAMP/cGMP 調節も内耳液量に影響を及ぼすことが知られており、塩分依存性の経路とは別に生化学的な制御系が存在する可能性もある。また、高塩摂取は血中 Aldo 低下以外にも、抗利尿ホルモン(バソプレシン)や心房性ナトリウム利尿ペプチドなど他の液体・電解質調節因子に影響を与えうるが、本研究では測定していないため、今後の追加解析が必要である。

VsEP による前庭機能評価では、ES-高 Na 群において有意なきい値の上昇(=機能低下)が観察され、EHs の増大が前庭神経系に対して機能的障害を引き起こす可能性が示唆された。これは、Reissner 膜の変形や内リンパ腔の拡張が有毛細胞の機械的変位を変化させ、結果的に電気信号の伝達効率を低下させたことを反映していると考えられる。従来、EHs と機能障害の関連は臨床的には観察されていたものの、定量的かつ解剖学的に対応させた報告は少なく、本研究のように OCT 画像と電気生理指標を組み合わせたアプローチは、病態解明において有用な視点を提供するものといえる。

5. 今後の課題

本研究は、ES 機能障害下における高 Na 食の影響を多面的に検証し、健常な内耳機能が保たれている状態では、食塩過剰摂取のみで顕著な EHs 形成は認められなかったが、ES 機能障害がある条件下では高 Na 食が水腫の増悪と前庭機能低下を著明に引き起こすことが示唆された。臨床的には、MD 患者など ES 機能低下を伴う患者では塩分制限が重要であることを支持する結果といえる。しかし、今後の検討に向けていくつかの課題も残されている。

第一に、OCT 解析後の組織学的評価、とくに免疫組織学的解析が未実施であることが挙げられる。本研究では OCT により Reissner 膜の伸長や scala media の拡張といった形態学的異常を定量的に把握したが、内耳局

所におけるイオン輸送関連分子 (ENaC, AQP2, MR, Na⁺/K⁺-ATPase など) の発現局在や強度を免疫染色によって可視化・定量することは、水腫形成に関与する分子機構を明確化するうえで極めて重要である。これにより、Aldo 応答性輸送機構が実際に活性化されていたかどうかを直接的に検証することが可能となる。

第二に、RNA シークエンシング (RNA-seq) 解析が既に行われているものの、本報告書作成時点では解析が完了しておらず、本研究結果には含まれていない。RNA-seq によって得られる網羅的な転写プロファイルは、内耳における塩分摂取やホルモン応答に伴う遺伝子発現変化を分子レベルで明らかにし、本研究で得られた形態・機能・ホルモン変化の背景にある生物学的プロセスの理解を深めることができる。今後、この解析結果と今回の OCT・血漿データを統合することで、より包括的な病態像の構築が期待される。

第三に、今回 EHs モデル動物作成のために使用した動物種であるモルモットには、完全合成飼料 (AIN-93 系など) に対する摂餌性の問題があり、Na 制限食を実施することが困難であった。そのため、本研究では高 Na 食を用いて過剰摂取による影響を検討したが、今後は精製飼料による栄養制御が可能なマウスなどを用いた低 Na 群との比較や、より詳細な用量依存性評価を行うことが望まれる。食塩制限療法の生理的妥当性を裏付けるには、塩分摂取の両極 (低・高) を含めた体系的な比較が必要である。

さらに、本研究では RAA 系の一部指標である Aldo の測定にとどまっており、レニン活性、アンジオテンシン II、バソプレッシン、心房性ナトリウム利尿ペプチドなど、他の関連ホルモンの動態については未評価であった。内耳液性代謝は RAA 系に加えてバソプレッシンや自律神経系、局所サイトカインなど多様な因子によって制御されている可能性があり、これらを包括的に評価することによって、水腫形成の分子背景をより精密に描出できると考えられる。

最後に、本研究は 2 週間の食塩負荷による短期間の影響を解析したものであり、より長期間の食事制御が EHs 形成や内耳機能に与える影響を追跡することが重要である。特に、慢性的な塩分過剰摂取が内耳機能の不可逆的变化や線維化を惹起するかどうか、またそれ

に対する治療的介入 (例: MR 拮抗薬投与) の効果など、疾患モデルの経時的変化に関する知見を蓄積していくことが、MD をはじめとする内耳疾患に対する病態修飾的アプローチの構築につながると考えられる。

6. 文献

1. 日本めまい平衡医学会. メニエール病・遅発性内リンパ水腫診療ガイドライン 2020 年版. 日本めまい平衡医学会, editor: 金原出版株式会社; 2020.
2. Hallpike CS, Cairns H. Observations on the Pathology of Ménière's Syndrome: (Section of Otolology). *Proc R Soc Med*. 1938;31(11):1317-36.
3. 山川 強. 3. メニエール氏症候ヲ呈セシ患者ノ聴器. *大日本耳鼻咽喉科會會報*. 1938;44(12):2310-2.
4. Webster KE, George B, Lee A, et al. Lifestyle and dietary interventions for Ménière's disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2023;2(2):Cd015244.
5. Teggi R, Carpini SD, Zagato L. Endolymphatic hydrops and ionic transporters: genetic and biohumoral aspects. *J Neurol*. 2019;266(Suppl 1):47-51.
6. Miyashita T, Inamoto R, Fukuda S, et al. Hormonal changes following a low-salt diet in patients with Ménière's disease. *Auris Nasus Larynx*. 2017;44(1):52-7.
7. Dunnebie EA, Segenhout JM, Wit HP, et al. Two-phase endolymphatic hydrops: a new dynamic guinea pig model. *Acta Otolaryngol*. 1997;117(1):13-9.
8. Eckhard AH, Zhu M, O'Malley JT, et al. Inner ear pathologies impair sodium-regulated ion transport in Meniere's disease. *Acta Neuropathol*. 2019;137(2):343-57.
9. Andrews JC, Böhmer A. The surgical approach to the endolymphatic sac and the cochlear aqueduct in the guinea pig. *Am J Otolaryngol*. 1989;10(1):61-6.
10. Egami N, Kakigi A, Sakamoto T, et al. Morphological and functional changes in a new animal model of Ménière's disease. *Lab Invest*. 2013;93(9):1001-11.
11. Mickleborough TD, Gotshall RW, Rhodes J, et al. Elevating dietary salt exacerbates hyperpnea-induced

- airway obstruction in guinea pigs. *J Appl Physiol* (1985). 2001;91(3):1061-6.
12. Birck MM, Tveden-Nyborg P, Lindblad MM, et al. Non-Terminal Blood Sampling Techniques in Guinea Pigs. *JoVE*. 2014(92):e51982.
 13. Jefferis AF, Johnstone BM. Plasma osmolality variations and their effect on the hearing threshold of the guinea pig. *J Laryngol Otol*. 1987;101(3):236-44.
 14. Malinowska KW, Nathanielsz PW. Plasma aldosterone, cortisol and corticosterone concentrations in the new-born guinea-pig. *J Physiol*. 1974;236(1):83-93.
 15. Jones SM, Subramanian G, Avniel W, et al. Stimulus and recording variables and their effects on mammalian vestibular evoked potentials. *J Neurosci Methods*. 2002;118(1):23-31.
 16. Takeda T, Takeda S, Kakigi A. Effects of Glucocorticoids on the Inner Ear. *Front Surg*. 2020;7:596383.
 17. Matsubara A, Miyashita T, Nakashima K, et al. Low-salt diet increases mRNA expression of aldosterone-regulated transporters in the intermediate portion of the endolymphatic sac. *Pflugers Arch*. 2022;474(5):505-15.
 18. Salt AN, Plontke SK. Endolymphatic hydrops: pathophysiology and experimental models. *Otolaryngol Clin North Am*. 2010;43(5):971-83.
 19. Degerman E, In 't Zandt R, Pålbrink A, et al. Inhibition of phosphodiesterase 3, 4, and 5 induces endolymphatic hydrops in mouse inner ear, as evaluated with repeated 9.4T MRI. *Acta Otolaryngol*. 2017;137(1):8-15.

Effects of Excess Salt Intake on Endolymphatic Hydrops Formation and Aldosterone Regulation in a Meniere's Disease Animal Model

Makoto Kinoshita

Department of Otolaryngology and Head and Neck Surgery, The University of Tokyo

Summary

Meniere's disease (MD) is a neuro-otological disorder marked by recurrent vertigo and hearing loss. Pathologically, endolymphatic hydrops (EHs) is consistently observed. Endolymph is produced in cochlea and vestibular organs and absorbed in the endolymphatic sac (ES). In many MD patients, the ES exhibits hypoplasia or fibrosis, suggesting that impaired absorption is a key mechanism behind EHs.

Salt restriction is commonly used in MD management, but evidence for its impact on inner ear fluid balance and hormonal regulation is limited. The ES expresses sodium transporters and hormone receptors similar to those in the kidney. Among them, the renin–angiotensin–aldosterone system (RAAS) regulates sodium reabsorption. Salt restriction activates RAAS, raising aldosterone (Aldo) levels. While this may help in a healthy ear, it can be harmful when ES function is impaired. In such cases, Aldo may increase endolymph secretion in the cochlea and vestibule, worsening EHs. Thus, the effect of salt intake on RAAS and inner ear function likely depends on ES integrity.

To examine this, we used a guinea pig model of ES dysfunction via ES ablation (ES group), with a sham-operated group as control. Each was further divided into two dietary groups: normal-salt (0.41% NaCl) and high-salt (2.0% NaCl) for two weeks, resulting in four groups: Sham-Normal, Sham-HighNa, ES-Normal, and ES-HighNa.

Optical coherence tomography showed EHs in the ES groups, most severe in ES-HighNa. Vestibular evoked potential thresholds were significantly higher in ES-HighNa, indicating vestibular dysfunction. Plasma Aldo levels peaked in the ES-Normal group, suggesting that ES dysfunction activates RAAS. High-salt intake suppressed Aldo, as expected.

These findings underscore the key roles of the ES and RAAS in inner ear fluid homeostasis. When ES function is impaired, high salt intake may disrupt hormonal balance, exacerbating EHs. Elevated Aldo in this context may worsen, rather than improve, the condition –challenging the rationale for salt restriction in MD.