

氏 名 (本籍) しば はら よし ひろ
柴 原 義 博

学 位 の 種 類 医 学 博 士

学 位 記 番 号 医 第 1 5 1 4 号

学位授与年月日 昭 和 5 8 年 9 月 1 4 日

学位授与の要件 学位規則第5条第2項該当

最 終 学 歴 昭 和 5 1 年 3 月
昭和大学医学部医学科卒業

学 位 論 文 題 目 カラゲニン注入による実験的滲出性中耳炎の
電子顕微鏡的研究

(主 査)

論文審査委員 教授 河 本 和 友 教授 京 極 方 久

教授 山 本 敏 行

論文内容要旨

目 的

滲出性中耳炎の発症因子に関しては細菌感染による急性中耳炎が引き金になるとする考え方が支配的であるにもかかわらず、滲出液の細菌培養によって必ずしも菌の同定が得られず、急性中耳炎がただちに滲出性中耳炎に移行するものとは断定しかねる現状であり、又インフルエンザ菌をホルマリン処理した後に鼓室内注入し、実験的滲出性中耳炎を生じたという報告や細菌の内毒素が液性又は細胞性免疫機構に働くことが滲出性中耳炎の発症原因となる可能性があるという報告もある。そこで非細菌性起炎剤であるカラゲニンの中耳腔内へ注入し、滲出液を惹起させ得るか否かを検討し、滲出性中耳炎の発症因子及び病態背景の一端を解明するために実験を行なった。尚カラゲニンは東北大学薬学部生化学教室の鶴藤教授より供与をうけた。

実 験 方 法

実験動物はモルモット及びチンチラを使用した。モルモットは白色モルモットでプライエル反射正常のものを使用した。中耳骨胞に2個の小孔を開け1%カラゲニン生食液を注入した。注入後は直ちにアロンアルファにて閉鎖し創縫合を行った。経時的に断頭し骨胞を開放し実体顕微鏡下に肉芽の状態、滲出液の有無を観察した。肉芽を含む中耳粘膜をとり出し、透過型及び走査型電顕用標本を作成し観察した。チンチラはティンパノグラム正常のものを使用した。経外耳道的に中耳骨胞にカラゲニンを注入し、直ちにアロンアルファにて小孔閉鎖した。経時的にティンパノグラムを測定し中耳貯留液の状態を把握しながら断頭し、貯留液の状態、中耳粘膜等を観察し、中耳粘膜や耳管鼓室口や耳管をとり出し標本を作成し形態的観察を行なった。

結 果 及 び 考 按

モルモットは以前より中耳、内耳の実験に頻用されその実験的中耳炎に関する報告も多い、又チンチラは中耳骨胞が大きく、外来診療で通常使用しているティンパノメトリーをそのまま応用でき、病態の推移をその波型より類推し中耳病態の把握が可能であることにより使用した。チンチラによるカラゲニン中耳注入によるティンパノグラムの推移では、臨床的に滲出性中耳炎によくみられる異常型を示し始めるのは約6時間後であり、3日が貯留液量のピークと考えられた。モルモットとチンチラは同様の肉眼的、組織学的変化を示し24時間では中耳粘膜軽度肥厚があり、血管は拡張し充血状を呈し、一部は肉芽様腫大を示し少量の貯留液も認めた。48時間では赤褐色の滲出液が貯留し、3日目には更に増量する傾向が認められた。粘膜は肥厚著しく中耳全

域に及び血管拡張も広範囲に認められた。貯留液は血性漿液性であった。7並びに14日目になると、粘膜肥厚も軽減し、充血も消退した。

鼓室粘膜における光顕及び電顕所見では、24時間で上皮下の著しい浮腫が認められ、上皮細胞内に注入したカラゲニンと思われる多数の高電子密度顆粒を認めた。上皮下のマクロファージにも同様の高電子密度顆粒がとり込まれており、これらの多くは上皮細胞内のものと同じ構造を示していた。3日目には浮腫は上皮層まで達し、細胞間隙が拡大して滲出液を含んでいた。上皮下は好中球を中心に細胞浸潤が著明であり、血管壁は著しく伸展し細静脈間隙はしばしば離開し、又血管壁に付着したマクロファージはカラゲニン顆粒を貪食していた。7並びに14日目の標本は上記の所見は消退し、上皮細胞並びに上皮下構築の回復がみられた。一方耳管鼓室口の繊毛細胞は2及び3日に上皮下に軽度の浮腫と出血を認めるのみで、全経過中上皮層である繊毛細胞には変化がなく鼓室粘膜にくらべ、耳管鼓室口付近の繊毛細胞はカラゲニン注入の影響をうけにくい印象を得た。

カラゲニン中耳炎の形態的变化の発生機序としては、マクロファージがカラゲニン顆粒を貪食することが重要であると考えられ、又その影響で細静脈内皮間隙の離開が生じ、血管透過性が亢進し、多量の漏出液による貯留液が産生されると考えられた。これらは臨床的には漿液性滲出性中耳炎の病態と考えられた。

本実験では、その大部分の炎症反応並びに滲出液貯留が5日目位から自然治癒方向にむかっており、この点いわゆる再発性難治性の滲出性中耳炎の臨床像とはかなり異なる病態であると考えた。従ってカラゲニン注入により惹起された滲出性変化が更に長時間存続するためには何らかの他の要因が加わる必要があると思われる。その要因の主なものとしては持続的・慢性的に加わる中耳への何らかの刺激や、貯留液の排泄口である耳管の輸送機能障害が考えられるが、少なくともカラゲニンは耳管の輸送機能には重大な障害を与える程の病態を引き起していなかった。従って本実験結果は、临床上よく遭遇する再発性難治性滲出性中耳炎は少なくとも単なる滲出性病変のみでは惹起されないという興味ある事実を証明しているものと思われた。

審 査 結 果 の 要 旨

中耳腔に液体が貯留するも耳痛、発熱などの急性炎症の症状を欠き、液中に細菌の検出も少なく、その経過も長期に亘り易い病態を特に滲出性中耳炎とよび、その病因、病態について多くの論議がつづけられてきた。

かつては本症を耳管狭窄とか中耳カタルといった病名で表現し、耳管の狭窄といった純物理的機序で液体の貯留が生ずると主張されてきたが、反対も多く、液中に細菌を見る症例もあり中耳における炎症に起因する病態、あるいは狭窄と炎症の両者の混在により発症するという説など、なお論議の多い現況である。

また本症に類似した病態の実験的作成も、かつては耳管の機械的閉塞実験が主体であり、かつその時の細菌感染の状態の併存を極力無くして粘膜病変を解析せんとする努力がなされてきた。最近になりやっと中耳粘膜に対する薬剤刺激とかアレルギー的刺激によって惹起される病態の追求がなされ初めてきた。

本実験もこの意図に沿って、従来より各器官の炎症病態作成に活用されている非細菌性起炎剤であるカラゲニンの中耳腔内に注入し、はたして滲出液を惹起させ得るか否か、惹起させ得た場合の臨床症状及び中耳粘膜の病変を光顕、電顕的に検索し、本症の病因、病態をさぐる一助にと考え企画した。

モルモット、チンチラの中耳腔内にカラゲニン生食液を注入し経時的に観察した。

注入後6時間で中耳腔内に液体の滲出を認め次第に増量し3～4日で最大となり、また次第に減少、消失を見る。

また中耳病変とか腔内液貯留の有無把握に有力とされる臨床検査であるティンパノグラムによっても、この推移が明確に把握された。粘膜病変は上皮下の浮腫、充血、出血、好中球を中心とした各種浸潤細胞出現、血管透過性亢進の像などが認められ、他器官にカラゲニンをを用いた時に見られる炎症病態の発生機序と同様に中耳の局所免疫機構に関与した状態で腔内に液体の漏出を見たものと結論できる興味ある所見であった。

しかしこの病態は急性に発症した漿液性滲出性中耳炎の病像であり、短時日でその改善、消失が見られる傾向にあった。一方臨床的にしばしば見られる病像は長期に亘り腔内に粘稠な液体が貯留し、粘膜上皮層も肥厚、円柱上皮化を示し、杯細胞や腺組織の増加と粘膜の分泌機能亢進の状態を示しており、この点本症の持続にはなお多くの因子の複合を必要とするもので、今後耳管の纖毛輸送能などに及ぼす条件負荷などの検討も必要になるものとは考えるが、現時点における中耳腔内液体産生の機序の一部は本研究によって把握されたものと考え、博士号授与に価するものとする。