

# **Pharma Medica**別刷



**Pharma Medica** VOL.7 NO. , 1989

**(株)メテカルレビュー社**

---

本社：〒541 大阪市中央区平野町1-7-3吉田ビル4F (06-223-1468)

東京支社：〒103 東京都中央区日本橋小伝馬町17-17日本橋シルバービル4F (03-639-1741)

## 難治性感染症一局所面から

## 4. 耳鼻咽喉科

## —滲出性中耳炎と慢性副鼻腔炎—

間島 雄一・坂倉 康夫

## はじめに

滲出性中耳炎 (otitis media with effusion 以下OME) は鼓膜に穿孔がなく中耳腔に貯留液を来すが、急性炎症症状を示さない中耳炎である。近年、小児においてその増加は著しく、難聴を来すため、言語の獲得や、知識の吸収に障害を生ずる場合も多い。慢性副鼻腔炎 (chronic sinusitis 以下CS) は副鼻腔に慢性炎症が存在し、鼻・副鼻腔より産生された高い粘稠度を有する鼻漏は鼻閉、鼻漏過多の原因となる。この両疾患は共に難治性であり慢性炎症性疾患である。OMEやCSの成因や病態はいまだ不明な点も多いが、いずれも急性中耳炎や急性副鼻腔炎を母体としている可能性が高い<sup>1)2)</sup>

本稿では中耳と副鼻腔における慢性炎症疾患の成立とその治療を中心に述べる。

## I. 中耳と副鼻腔の形態学的類似性

中耳腔は六面体の空間で鼓膜以外の部位はいずれも骨壁上の薄い粘膜によって形成されている。耳管は鼓室中央部にラッパ状に開く管腔であり、長さは成人で約37mm、骨部と軟骨部とから成り、上咽頭に開口している。骨部と軟骨部の接合点が峡部であり最も内径が狭く約1.47mmである。耳管の内腔は繊毛上皮により密に被われており、また中耳腔も耳管の開口部に近いほど多くの繊毛により被われている (図1A)。

副鼻腔のうち最も副鼻腔炎に罹患しやすい上顎洞について述べる。この洞は上顎骨体の大部分を占める空間で、唯一の自然孔を通じて外界(鼻腔)と交通している。成人の自然孔の長さは5mm、内径は2.4mmである。洞の内腔は繊毛上皮により被われており、活発な粘液繊毛機能が上顎洞→自然孔→鼻腔に向かって存在する (図1B)。

ここで注目すべきは両者の形態の類似性で中耳腔、副鼻腔共に繊毛上皮に被われた腔とこれと外界をつなぐ内腔の狭い管よりなることである。

## II. 急性中耳炎, 急性副鼻腔炎

急性中耳炎や急性副鼻腔炎は共に感冒などのウイルス感染症に続発することが多い<sup>3)4)</sup> ウイルス感

Chronic inflammatory disease in upper  
respiratory tract

Yuichi Majima

Yasuo Sakakura (教授)

三重大学 耳鼻咽喉科

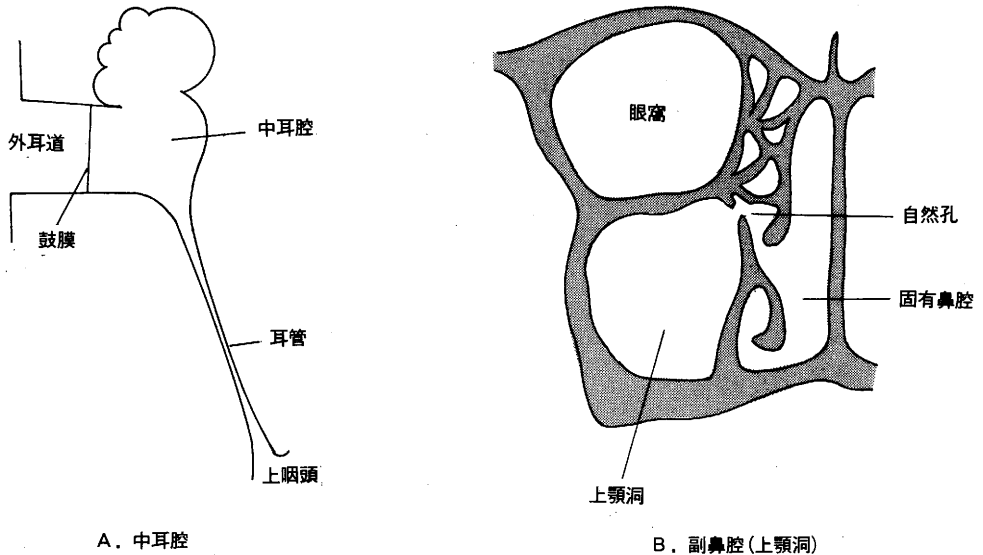


図1. 中耳腔と副鼻腔の形態

染による鼻咽腔粘膜の炎症性腫脹は狭い内腔を有する耳管や自然孔の通過性を阻害し、中耳腔や副鼻腔の正常な換気が不可能となる。この状態は腔の粘膜に炎症反応を惹起しうる物理的侵襲となる。また、ウイルス感染は耳管や副鼻腔の粘液纖毛機能を低下させ<sup>9)</sup>、細菌の鼻咽腔からの侵入を容易にし、同時に細菌の中耳腔や副鼻腔への定着を可能とする。これら急性炎症の起炎菌の多くは *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Staphylococcus aureus*, *Branhamella catarrhalis* である<sup>6)</sup>。

OMEの中耳腔貯留液 (middle ear effusion 以下MEE) 中には免疫複合体の形成<sup>7)</sup>や活性化補体<sup>8)</sup>の存在が明らかにされており、本症におけるⅢ型アレルギーの関与が強く示唆されている。また、免疫複合体で実験的中耳炎を作製しうることもこのことを裏付けている<sup>9)</sup>。CSにおいてもOMEと同様、Ⅲ型アレルギーの関与が重要である<sup>10)</sup>。

このような物理的侵襲、細菌感染、アレルギー反応などにより炎症反応が惹起される。

### Ⅲ. 急性炎症と慢性炎症

炎症反応とは生体が内外からなんらかの形で損傷を受けたとき、損傷された細胞の構成成分の分解物 (主として酵素分解物) を巧みに利用して、損傷の禍を福と転じて防御機構を全うし、修復正常化に向けて展開をはかるものである<sup>1)</sup>。一般にその過程は3期に分けられ、第1期は血管透過性の亢進と滲出液の増加であり、第2期はそれに続く多核白血球遊走、第3期は肉芽組織の形成による治癒期である。このように炎症が一定の経過をたどりうるのは、その流れのなかで経過を誘導するメディエーターが順次作用してゆくためである<sup>12)</sup>。メディエーターはその起源により組織中の各細胞から遊離するものと血管、間質に存在する血漿蛋白由来するものがある (図2)。図2でAはすべて活性化された状態で細胞から出されるメディエーターである。Dは血漿蛋白由来で、もともと血中、組織中では不活性化前駆体として存在していたものが炎症の場で一部はBのプロテアーゼ (蛋白分解酵素) により、他の多くはCの血漿蛋白の

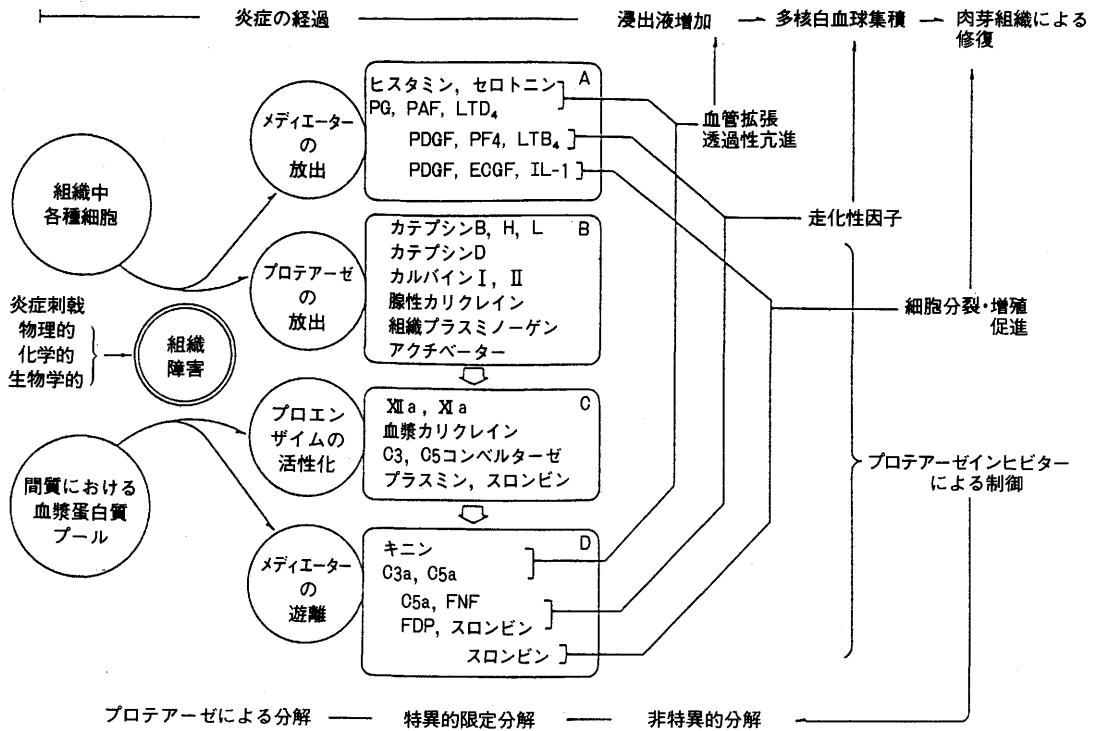


図2. 炎症の経過におけるメディエーター, プロテアーゼの役割<sup>12)</sup>

カスケード反応のなかで活性化される。CはDと同様、もともと前駆体として存在しているものであるが、活性化されると方向づけられた限定分解によりDのメディエーターを産生するものである。Bは多くが細胞障害により細胞間隙に分泌されるもので、高い特異性をもってカスケード系の前駆体蛋白質に働きかけるものと、本来の機能は細胞内であってたまたま細胞障害時に放出されるものがある<sup>12)</sup>。後者のプロテアーゼには基質特異性の広いものや細胞障害性の強いものもありうるので、これらの大放出は二次的な炎症巣拡大につながる可能性がある<sup>12)</sup>。

組織から逸脱したプロテアーゼや機能を果たした活性型プロテアーゼが長期にわたって残存することは、この間、前駆体蛋白を活性化するばかりでなく組織障害の原因ともなるので、このようなプロテアーゼは可及的に速やかに中和する必要がある。血中にはそのようなプロテアーゼを中和す

る多くのインヒビターがあり、プロテアーゼとプロテアーゼインヒビターは生体内でバランスをとって生体を維持しているわけである。

多くの炎症はI, II, III期を経て治癒して行くが、この「流れ、がなんらかの形で傷害されると炎症が治癒せず慢性炎症となる。

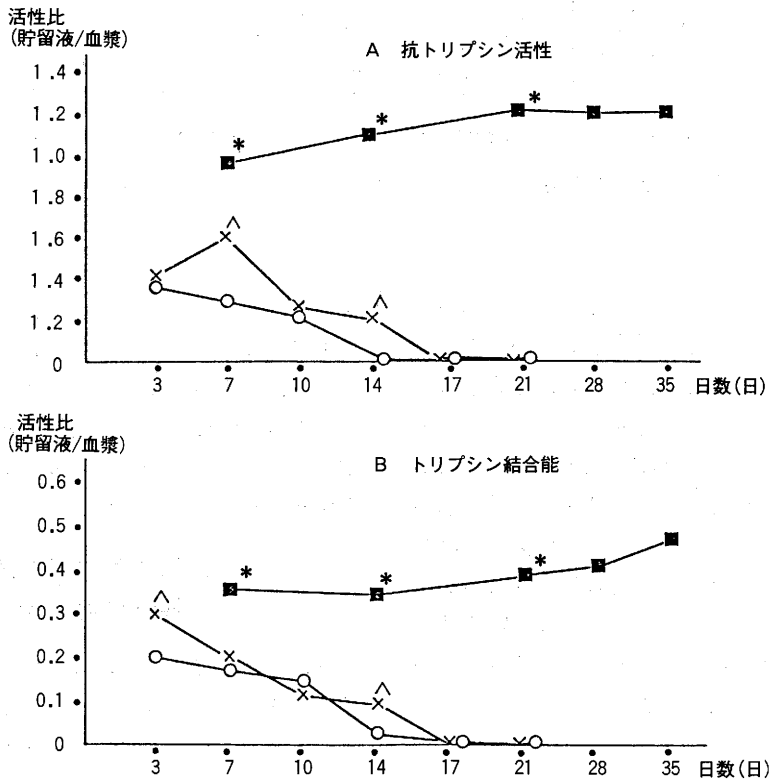
#### IV. 滲出性中耳(OME), 慢性副鼻腔炎(CS)

既に述べたごとく中耳腔、副鼻腔は共に耳管、又は自然孔という細い管を通じて外界と接しているわけで、この管が狭窄又は閉塞したり、粘液纖毛輸送機能障害により腔よりの排泄が障害されると分泌物は容易に中耳腔や副鼻腔に貯留する。貯留液中には免疫複合体やこれに伴う活性化補体、種々のメディエーターが存在する。また中耳貯留液中にはその約70%に*H. influenzae*等のグラム陰性菌のエンドトキシンが認められ<sup>13)</sup>このリポタン

パク (LPS) は種々の生物学的活性や抗原性を有し炎症を惹起するといわれている。このように中耳腔や副鼻腔に炎症を喚起する物質や炎症産物が長く存在するという事は、これらによる炎症の拡大、遷延化につながると考えられる。

Hamaguchiら<sup>14)</sup>はOMEの動物モデル(チンチラ)を用いて、この可能性を明らかにした。チンチラの耳管閉鎖のみのもの(ETO), 中耳腔に細菌(*St. pneumonia*)を注入したもの(POM), ETO+POMの3群につき経時的にMEEを採取してプロテアーゼインヒビター系につき検討した。インヒビターは $\alpha_1$ -アンチトリプシン( $\alpha_1$ -AT)と $\alpha_2$ -マクログロブリン( $\alpha_2$ -MG)を用い、 $\alpha_1$ -ATの抑制

効果を抗トリプシン活性(ATA),  $\alpha_2$ -MGのそれをトリプシン結合能(TBA)として示した。図3に示すごとく ETO 群では $\alpha_1$ -ATと $\alpha_2$ -MGの多くが非結合性のインヒビターとして存在し、インヒビター有意の状態がうかがえる。POM群では細菌注入後3週間でMEEは消失し、治癒の経過と共にインヒビターの活性は枯渇が認められた。一方, ETO+POM群ではPOM群より早くインヒビターの枯渇が認められ、完全に抑制効果が検出できなくなった時点でもMEEの存在が認められた。POM群では、細菌感染後に成立した中耳急性炎症過程において局所又は血中より由来するインヒビターが過剰なプロテアーゼ活性を制御しつつ自らも機能



A: 抗トリプシン活性, B: トリプシン結合能, 濃度比の平均値; ■—■: 耳管閉塞(ETO)群, ×—×: 細菌接種(POM)群, ○—○: ETO+POM群, \*: POM群と有意に異なる ( $p < 0.01$ ), ^: ETO+POM群と有意に異なる ( $p < 0.01$ ).

図3. 実験的中耳炎モデルにおけるインヒビター抑制能の濃度比(中耳腔貯留液/血漿)の経時変化<sup>14)</sup>

の消退に連れて低下してゆく。しかしETO+POM群ではこの時点で耳管閉鎖により炎症産物が中耳腔に停滞し、これが更に起炎物質として作用したり、あるいは炎症の治癒に対し抵抗する因子となって働くため炎症が遷延すると考えられる。

### V. OME, CSの治療

本症の治療の重要なポイントの1つは中耳腔や副鼻腔の貯留液を排除し、炎症を治癒させる“流れ”を回復させることにある。OMEにおいては積極的な鼓膜切開によるMEEの排除が既に治療法として確立している。理論的にはOMEに移行するまでの急性中耳炎期にこれを行うのがより望ましいと考えられる。OMEに移行した後では繰り返しの鼓膜切開と鼓膜留置チューブ挿入が中耳腔の換気の回復（物理的侵襲の除去）、MEEの除去、

耳管機能の正常化を目的に行われる。

一方、CSでは副鼻腔貯留液の排除の重要性は広く認識されるに至っていない。我々は1980年よ

表1. 小児慢性副鼻腔炎の上顎洞病変に対する上顎洞洗浄療法の効果<sup>15)</sup>

治療後 治療前	軽	中	高	
軽	12例	3	0	15
中	34	28	1	63
高	21	22	11	54
	67	53	12	132

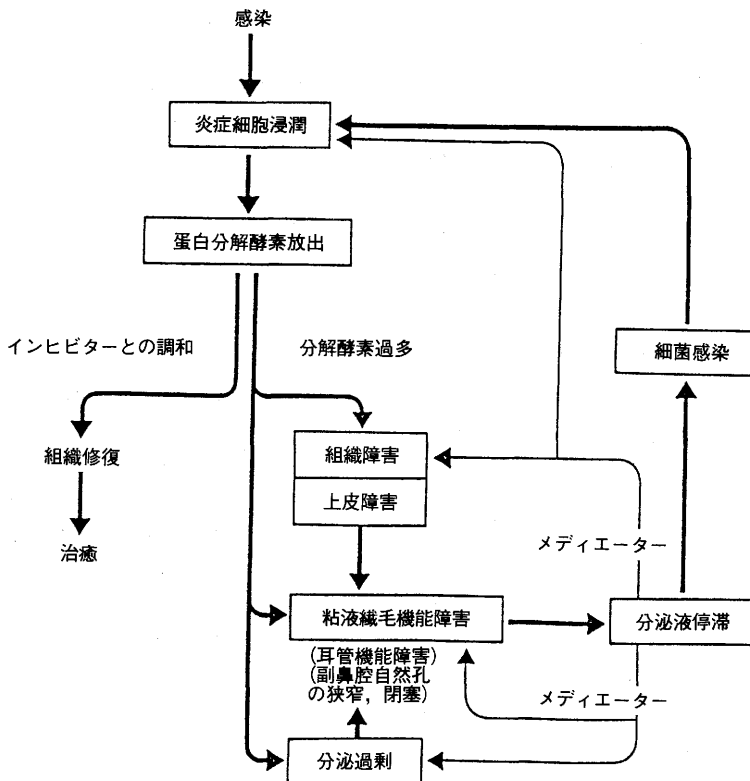


図4. プロテアーゼ過剰による悪循環の形成

り小児慢性副鼻腔炎に対し積極的な上顎洞洗浄療法を施行している。上顎洞洗浄は経鼻的に上顎洞に穿刺した後、これを通じて洞内に生理的食塩水を加圧注入し、自然孔より貯留液や洗浄液を排除するものである。洗浄は原則として週1回施行し、改善により洗浄間隔を漸次延長した。平均治療期間は25ヵ月であった。画像診断上、上顎洞病変は治療前には軽度、中等度、高度病変が各々15、63、54例であったのに対し治療後は67、53、12例と治療後には軽度病変が増加し、高度病変が減少した(表1)<sup>15)</sup>。このようにCSに対しても貯留液の除去は有効な治療法であるといえる。

### おわりに

図4に感染を契機としたプロテアーゼ過剰が炎症を維持増悪化する悪循環形成の発端となり得ることを示した<sup>15)</sup>。感染が生じ炎症細胞が浸潤し、それより多量の蛋白分解酵素が放出されても過剰な蛋白分解酵素の作用がインヒビターにより阻止されれば、炎症は終息し治癒に向う。一方、放出された蛋白分解酵素が過剰となり、それがインヒビターの作用を凌駕すると上皮や組織を傷害する一方で分泌を亢進させる。この過剰な分泌物の粘稠度が粘液纖毛機能によって輸送されやすい範囲を逸脱しているうえに、上皮障害のために纖毛数の減少や活性の低下があるために粘液纖毛輸送不全が生ずる。OMEでは耳管機能障害があり、CSでは自然孔の狭窄があり両者が相俟って病的気道液の停滞貯留が生ずる。停滞した気道液は細菌にとって絶好の増殖培地であり感染は再燃して再び感染炎症の過程が繰り返される。停滞貯留した病的気道液の中には種々のメディエーターが存在し、それらが炎症細胞の走化因子となったり、分泌亢進に作用したり、また直接粘膜上皮、組織を損傷する。なお、OMEの $\frac{3}{4}$ 、CSの $\frac{1}{4}$ で細菌培養が陰性であることから、細菌の再コロニー化による炎症の繰り返しよりも、メディエーターによる炎症の維持が重要な役割を果たしていると考えられる。このようにOME、CSでは腔に気道液を貯留させないことが炎症→排泄障害→病的気道液貯留→貯

留成分による自己損傷→炎症の悪循環を断ち切る臨床的に実際的な手段であるといえる。

### 文 献

- 1) Bluestone CD: Efficacy of various methods of therapy for otitis media. *in* Clinical otology, ed by Paparella MM, Meyerhoff WL. Baltimore, Williams & Wilkins, 3—16, 1983
- 2) Hyams VJ: Pathology of the nose and paranasal sinuses. *in* Otolaryngology, ed by English GM. Philadelphia, Harper & Row, vol 2, chapter 8, 1978
- 3) Volovitz B, Ogra LP: Pathogenesis of viral respiratory tract infection. *in* Recent advances in otitis media, ed by Lim DJ, et al. Toronto, BC Decker Inc, 287—290, 1988
- 4) Shurin PA: Inflammatory diseases of the nose and paranasal sinuses. *in* Pediatric otolaryngology, ed by Bluestone CD, Stool SS, Arjona SK. Philadelphia, WB Saunders Company, 781—790, 1983
- 5) Sakakura Y, et al: Mucociliary function during experimental induced rhinovirus infection in man. *Ann Otol Rhinol Laryngol* **82**: 203—211, 1973
- 6) 馬場駿吉: 耳鼻咽喉科領域の感染症—その検出菌の動向と薬剤選択—. *JOHNS* **4**: 11—14, 1988
- 7) Palva T, et al: Immune complexes in middle ear fluid in chronic secretory otitis media. *Ann Otol Rhinol Laryngol* **92**: 42—44, 1983
- 8) Bernsteine JM, et al: Biological mediators of inflammation in middle ear effusion. *Ann Otol Rhinol Laryngol* **85**(Suppl 25): 90—96, 1976
- 9) Takasaka T, et al: Experimental otitis media with effusion: An immunoelectron microscopic study. *in* Recent advances in otitis media with effusion, ed by Lim DJ, et al. Toronto, DC Decker Inc, 88—91, 1984
- 10) 石川 哮: 慢性副鼻腔炎と免疫・アレルギー。耳鼻咽喉科・頭頸部外科MOOK, 副鼻腔炎,

- 大山勝編. 金原出版, 東京, 17—22, 1986
- 11) 京極方久: 急性および慢性炎症の機構—その新しい展開—. 代謝 **23**: 867—877, 1986
  - 12) 佐々木實, 大久保岩男: 炎症とプロテアーゼ. 最新医学 **43**: 776—782, 1988
  - 13) Iino Y, et al: Endotoxin in middle ear effusions tested with limulus assay. Acta Otolaryngol **100**: 42—50, 1985
  - 14) Hamaguchi Y, et al: Protease inhibitors in middle ear effusions from experimental otitis media with effusion; Kinetics of  $\alpha_1$ -antitrypsin and  $\alpha_2$ -macroglobulin levels. Ann Otol Rhinol Laryngol (掲載予定)
  - 15) 坂倉康夫: 小児慢性副鼻腔炎に対する上顎洞洗淨療法の検討. 上気道液の生理と病態. 協和企画通信, 東京, 265—285, 1989