

## ● Session 2 : 各研究施設のトピックス 2

## 小児滲出性中耳炎の粘液纖毛輸送機能

竹内 万彦 間島 雄一 坂倉 康夫<sup>1)</sup> 北野 外紀雄<sup>2)</sup>

中耳腔は鼓膜の後方にある空気を入れた腔であり、聴覚伝導路の一部を構成する。効率よく音を伝えるためには、中耳腔の圧と外界の圧とを等しく保つことが重要であり、耳管がこの働きをしている。中耳腔と耳管の内壁は呼吸上皮の連続で、中耳腔の異物や分泌物を耳管を通じて鼻咽腔に排泄する mucociliary transport system を形成して重要な生体防御能をもっている。滲出性中耳炎はこの中耳腔に液体の貯留する中耳炎と定義され、近年特に小児で増加している疾患である。今回われわれは本症における中耳・耳管系の排泄能を technetium 99 m (以下 <sup>99m</sup>Tc と略) を用いて定量的に測定するとともに、中耳腔貯留液のレオロジー的性質と本症の予後との関係につき検討したので報告する。なお、中耳・耳管系の排泄様式には纖毛性排泄のほか、耳管に付着する口蓋帆張筋の収縮により耳管がポンプ様の働きをする筋性排泄が知られている。しかし、本症では中耳腔は陰圧になり、陰圧下では筋性排泄は行われない<sup>1)</sup>とされているので、本稿では纖毛性排泄のみにつき検討した。

## 1 方 法

## 1) 中耳・耳管排泄能の測定

## 1) 対 象

4歳から15歳までの小児(平均 $6.5 \pm 2.1$ 歳) 34名, 52耳を対象とした。これを検査施行時の

中耳貯留液の有無により貯留液存在群36耳と非存在群16耳に分けた。前群は全て滲出性中耳炎であるが、非存在群の3耳は外傷性鼓膜穿孔であり、残り13耳は滲出性中耳炎からの回復期のものであった。

## 2) 排泄能の測定

まず鼓膜を局所麻酔した後、前下象限に鼓膜切開を行い、貯留液のあるものは Juhn Tym-Tap<sup>®</sup> にて吸引除去した。次に被検者を坐位とし、<sup>99m</sup>Tc ミリマイクロスフェアーアルブミンキット(粒子径  $0.5 \mu\text{m}$ , ミドリ十字社)を用いて  $2 \text{ mCi/ml}$  に調整した <sup>99m</sup>Tc で標識したヒト血清アルブミン  $10 \mu\text{l}$  をマイクロシリンジにて鼓膜切開孔から下鼓室に滴下した。 $10 \mu\text{l}$  と少量にした理由は、多量用いると筋性排泄が働く<sup>2)</sup>からである。被検者の頭部を固定し、上方からシンチカメラでトレーサーの動きを観察した。被検者には60秒ごとに嚥下させた。ガンマカメラ(東芝, model GCA-202)にピンホールコリメーターを装着して連続イメージングし、オンラインでコンピューターに接続し、データ処理した。RI 集積濃度をフレームタイム30秒、連続30秒で15分間測定し、30秒毎の RI 集積像の変化を検討した(図1)。最初のイメージにおける中耳腔の RI 集積部位をマークし、このマークした部位の RI カウントを計測し、経時の変化をみた。最初のカウント数に対する15分後のカウント数の割合を求め、これを減少率とし、

**Key words:** Mucociliary clearance, Eustachian tube, Otitis media with effusion, Elasticity

<sup>1)</sup> Kazuhiko Takeuchi ほか: 三重大学医学部耳鼻咽喉科(主任: 坂倉康夫教授) <sup>2)</sup> 三重大学医学部中央放射線部

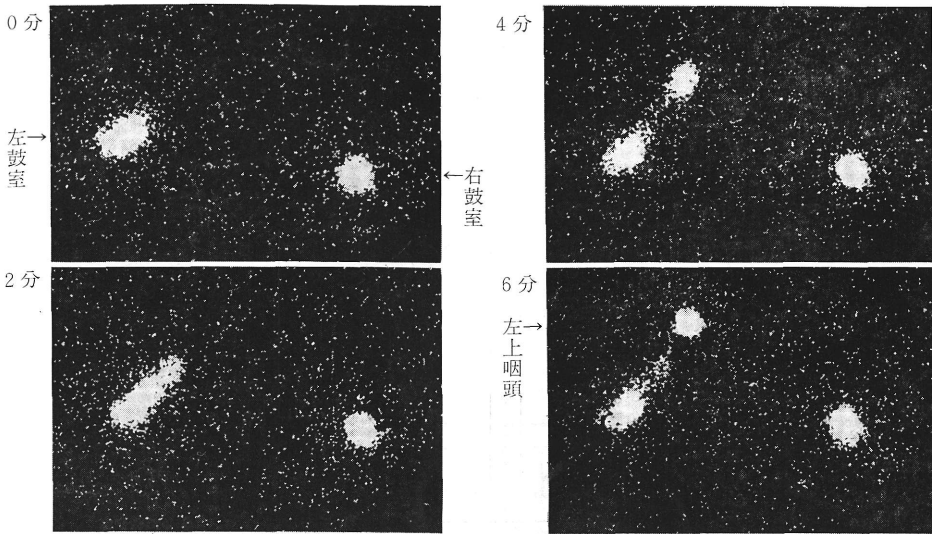


図1 シンチグラムの1例

左鼓室からは排泄がみられるが、右鼓室からは排泄がみられない。

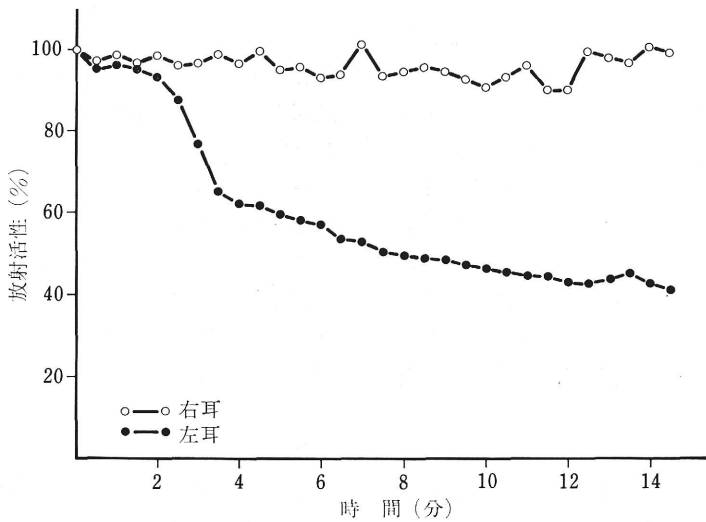


図2 図1の左右の鼓室における放射活性の時間的变化  
左では排泄に応じた放射活性の減少がみられる

排泄能の指標とした(図2)。

### 3) 統計学的解析

有意差の検定は Wilcoxon test にて行った。

### 2) 中耳腔貯留液のレオロジー的性質と予後との関係

#### 1) 対象および治療方法

未治療の滲出性中耳炎患者69名93耳を対象と

した。患者の年齢は3歳から15歳までで、平均  $6.5 \pm 2.4$  歳であった。患者は初診時に中耳貯留液を採取し、その後1~2ヵ月ごとに貯留液の存在が疑われる時には鼓膜切開を行った。この間、アデノイド切除術やチューブ留置術、長期の薬剤投与は行われなかった。

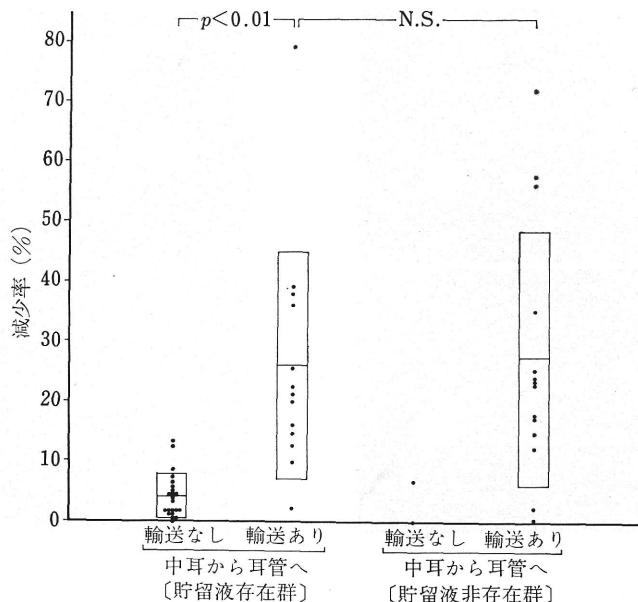


図3 中耳から耳管への輸送の有無と減少率

## 2) 予後の判定

患者には最低1年間、1~2ヵ月ごとにティンパノメトリーを行った。使用した機器は Teledyne impedance audiometer (model TA-2C) であり、得られたティパノグラムをA, B, C<sub>1</sub>, C<sub>2</sub>型に分類した。初診時には全例がC<sub>2</sub>あるいはB型を示した。そこでB型あるいはC<sub>2</sub>型から、A型またはC<sub>1</sub>型に改善するまでの月数を計算し、貯留液持続期間として、予後の指標とした。

## 3) 貯留液の動的弾性率 $G'$ の測定

初診時に採取した中耳貯留液について、われわれが考案、開発した磁気振動球レオメーター<sup>3)</sup>を用いて、その動的弾性率  $G'$  を測定した。試料の振動数 1 Hz における動的弾性率  $G'$  を 25°C の一定温度下で測定した。

## 4) 統計学的解析

有意差の検定は  $\chi^2$  test にて行った。

## 2 結 果

### 1) 中耳・耳管排泄能の測定

減少率と貯留液の有無で比較すると、貯留液  
158(516)

存在群で  $12.7 \pm 16.0\%$ 、非存在群では  $24.4 \pm 21.4\%$  であり、存在群で有意に低い減少率を示した ( $p < 0.05$ )。次に、この減少率を、トレーサーの15分以内の中耳腔から耳管に向けての輸送の有無を考慮して検討した(図3)。存在群では36例中14例(39%)にのみ輸送がみられたが、非存在群では16例中14例(88%)に輸送がみられた。また、輸送がみられたものの減少率を貯留液の有無で比較すると、存在群  $26.0 \pm 18.8\%$ 、非存在群  $27.4 \pm 21.2\%$  で両者の間に有意差はみられなかった。

### 2) 貯留液のレオロジー的性質と予後との関係

1 Hz で測定した貯留液の動的弾性率  $G'$  は、 $1.92 \sim 5,890 \text{ dyne/cm}^2$  の間に分布した。そこで、貯留液の  $G'$  の値により I ~ IV 群に分けた。動的弾性率と粘液纖毛輸送速度との関係は、 $20 \text{ dyne/cm}^2$  (1 Hz, 25°C) で最大の輸送速度が得られ、この値より高値または低値になるにしたがい、輸送速度は低下することが知られている(図4)<sup>4)</sup>。そこで、貯留液の動的弾性率  $G'$  が  $6.31 \leq G < 63.1 \text{ dyne/cm}^2$  ( $20 \text{ dyne/cm}^2 \pm 0.5 \log$  単位) の範囲にあるものを第II群とし、それ以

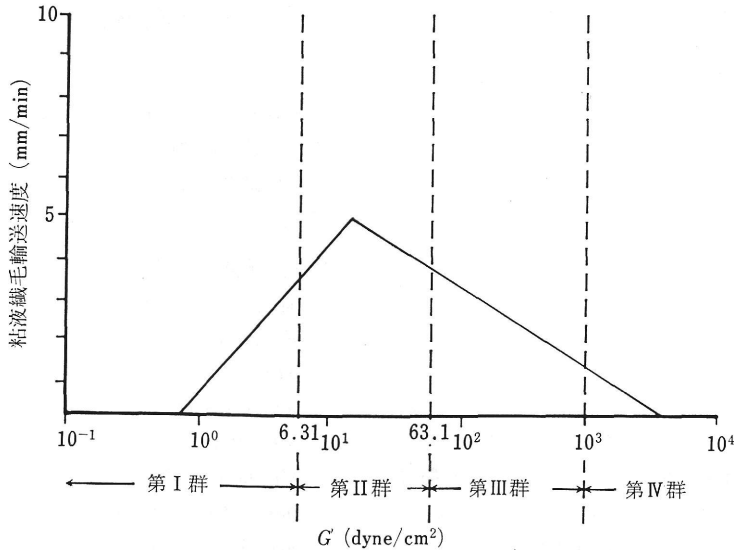


図4 動的弾性率  $G'$  と粘液纖毛輸送速度との関係 (25°C, 1Hz)

下の範囲のものを第Ⅰ群 ( $G' < 6.31$  dyne/cm²), それ以上を第Ⅲ群 ( $63.1 \leq G' < 1,000$  dyne/cm²) と第Ⅳ群 ( $G' \geq 1,000$  dyne/cm²) とした(図4)。一方, 滲出液の持続貯留期間については, 4ヵ月以上を予後不良, 4ヵ月未満を予後良好とした。第Ⅱ群は危険率1%で第Ⅳ群より予後良好であり, また第Ⅰ群, 第Ⅲ群より危険率5%で良好な予後を示した。

### 3 考察

中耳・耳管系の排泄能はこれまでに種々の方法<sup>5-7)</sup>で測定が試みられてきたが, ラジオアイソトープを用いる方法は, 少量で定量的に正確に測定できるなどの利点により近年盛んに行われるようになってきた<sup>8)</sup>。

滲出性中耳炎の排泄能について Kärjälä<sup>2)</sup>は, 滲出性中耳炎の20耳に対し  $^{99m}\text{Tc}$  ヒトアルブミン  $10 \mu\text{l}$  を中耳腔に注入して60分以内には一例も排泄が認められなかったと報告している。一方, Sadé<sup>9)</sup> は両側滲出性中耳炎26例に対して両側に換気のための鼓膜チューブ留置術を行い, 一侧は中耳貯留液を吸引し, 他側は吸引せずに12時間後観察したところ, 両耳とも中耳粘膜は同様にドライになったと述べている。このよう

に本症における中耳・耳管系の排泄能については報告によりかなり違いがあるが, その理由のひとつは, 鼓膜切開からの時間の違いによるものと考えられる。今回われわれは鼓膜切開後2時間以内に測定を行って, 滲出性中耳炎の39%に中耳腔からの排泄を観察した。今回の我々の結果と過去の報告を考え合わせると, 滲出性中耳炎の中耳・耳管系の纖毛性排泄は低下した状態にあって, 鼓膜切開直後では排泄能は低下しているが, その後時間の経過とともに排泄能は回復し, 12時間もたてばほとんど正常に近いまでに排泄能は回復するのではないかと推定される。

表1に中耳・耳管系の粘液纖毛輸送機能による中耳貯留液の排泄能に関与する因子について, 諸家の報告をまとめた。①の鼓室内陰圧は主に耳管の筋性排泄を阻害するものと考えられているが, 陰圧が纖毛性排泄を阻害している可能性は充分に考えられる。②の纖毛の出力とは纖毛の密度や機能のことであるが, 換気能の低下のために鼓室内の  $\text{O}_2$  分圧の低下や  $\text{CO}_2$  分圧の上昇がおこり, 纖毛運動を低下させている<sup>10)</sup>といわれている。また②, ③に関して, 近年 Inagaki<sup>11)</sup> は, 中耳粘膜の分泌細胞の増加に

表 1 排泄能に関与する因子

- 
- |                |
|----------------|
| ① 鼓室内圧         |
| ② 纖毛の出力        |
| ③ 纖毛と粘液の相互関係   |
| ④ 貯留液の量        |
| ⑤ 貯留液のレオロジー的性質 |
- 

よる相対的な纖毛細胞の減少, および, 纖毛間液の減少による粘液と纖毛の相互関係の破壊を電顕的に示している。また, Ohashi ら<sup>12)</sup> は, 貯留液中の endotoxin が纖毛運動を低下させることを示している。しかし Harada ら<sup>13)</sup> は lipopolysaccharide は *in vitro* で60分までヒト鼻粘膜纖毛由来の纖毛打頻度に影響を与えなかったと報告している。さらに, ⑤の貯留液のレオロジー的な性質に関しては, Majima ら<sup>4)</sup> が貯留液を frog palate の上で輸送させ, 貯留液のレオロジー的な性質の違いにより纖毛によって運搬される速度が異なることより, 耳管の粘液纖毛輸送機能に対する貯留液のレオロジー的性質の重要性を指摘している。そこでわれわれは, 貯留液のレオロジー的性質の違いが本症の予後に影響をもつのではないかと考え, 初診時に得られた中耳貯留液のレオロジー的性質と, 貯留液の存在が中耳腔に認められなくなるまでの期間を比較検討した。今回得られた結果は, 初診時の中耳貯留液のレオロジー的な性質が粘液纖毛輸送に至適な範囲に存在する病変では, そうでない病変に比し有意に予後が良いという結果であった。この理由として, 粘液纖毛輸送機能に至適なレオロジー的性質を持った中耳貯留液は中耳・耳管の纖毛運動により有効に排泄されるため予後がよいと考えられるが, 他方これらの例では中耳粘膜の病的変化が少ないため, レオロジー的には正常に近い粘液が産生されており, このため予後が良いとも考えられる。

以上より, 筋性排泄がほとんど働かないと考えられている滲出性中耳炎で, 中耳・粒管系の纖毛性排泄が重要な役目をしていることが考えられた。また, 初診時の中耳貯留液のレオロジー的性質を測定することで, 各々の症例の予後

が推定でき, 治療計画を立てる上にも有効と考えられた。

本研究は, 文部省科学研究費総合研究A「耳管と中耳疾患」課題番号61304052の研究補助を受けたことを付記する。

## 文 献

- 1) 野添恒幹: 耳管の液体排泄作用に関する実験的研究, 日耳鼻 **86**: 44~57 (1983)
- 2) Kärjä J., Nuutinen J. & Karjalainen P.: Mucociliary function in children with secretory otitis media, *Acta. Otolaryngol.* **95**: 544~546 (1983)
- 3) Hirata K.: Dynamic viscoelasticity of nasal mucus from children with chronic sinusitis, *Mie Med. J.* **34**: 205~219 (1985)
- 4) Majima Y., Sakakura Y., Matsubara T. *et al.*: Rheological properties of middle ear effusions from children with otitis media with effusion, *Ann. Otol. Rhinol. Laryngol.* **95** (Suppl. 124): 1~4 (1986)
- 5) 深町正陽: 人耳管の液体排泄機能に関する臨床的実験的研究, 日耳鼻 **57**: 58~63 (1954)
- 6) Elbrønd O. & Larsen E.: Mucociliary function of the eustachian tube, *Arch. Otolaryngol.* **102**: 539~541 (1976)
- 7) 高橋晴雄, 林 正彦, 倉田響介ほか: 滲出性中耳炎の耳管機能, 耳鼻臨床 **79**: 1589~1597 (1986)
- 8) 野添恒幹, 木下卓也, 中村晶彦ほか: 耳管の液体排泄機能検査法, 耳鼻臨床 **79**: 1055~1061 (1986)
- 9) Sadé J., Halevy A. & Hadas E.: Clearance of middle ear effusions and middle ear pressures, *Ann. Otol. Rhinol. Laryngol.* **85** (Suppl.25): 58~62 (1976)
- 10) Reimer Å.: The effect of carbon dioxide on the activity of cilia, *Acta. Otolaryngol.* (Stockh) **103**: 156~160 (1987)
- 11) Inagaki M., Sakakura Y., Shimizu T. *et al.*: Ultrastructure of mucous blanket in otitis media with effusion, *Ann. Otol. Rhinol. Laryngol.* [in press]
- 12) Ohashi Y., Nakai Y. & Ikeoka H.: Effect of

bacterial endotoxin on the ciliary activity *in vitro* eustachian tube, *Arch. Otorhinolaryngol.*

244: 88~90 (1987)

13) Harada T., Saida S., Majima Y. *et al.*:

Effect of lipopolysaccharide of *Haemophilus influenzae* on ciliary activity of the human nasal mucosa and bullfrog palate clearance, *Acta. Otolaryngol.* (Stockh) 103:307~311(1987)

## Mucociliary Clearance Function of the Tubotympanum in Children with Otitis Media with Effusion

Kazuhiko Takeuchi *et al.*

*Department of Otorhinolaryngology, Mie University School of Medicine etc.*

Mucociliary clearance function of the tubotympanum was quantitatively measured by instilling human serum albumin labelled with  $^{99m}\text{Tc}$  into the middle ear cavity of children and detecting it by a gamma camera. The subjects were 34 children with otitis media with effusion (OME) and were divided into two groups: ears with effusion and the ears without effusion. The clearance rate was significantly lower in ears with effusion than ears without effusion. The mucociliary dysfunction of the tubotympanum was quantitatively shown in OME.