EXPERIMENTAL STUDY ON ALLERGIC OTITIS MEDIA

(Part 1: Allergenic effect of *Proteus Vulgaris* on guinea pigs sensitized with egg albumin.)

By
ROKURO SEKI

*From the Department of Otolaryngology School of Medicine,
Juntendo University Director: Professor Ishikura*

The author carried out an experiment on allergy affecting hearing organ of guinea pigs to study the relationship between allergy and chronic otitis media.

A solution containing *proteus vulgaris* was injected into the bulla of the middle ear of 24 normal animals which had been previously sensitized with egg albumin.

The animals were divided into 8 groups of 3 animals each, and were sacrificed at intervals of 4 hours, 1~, 3~, 5~, 7~, 10~, 15~, and 30 days for histo-pathological examination of the bulla and the labyrinth.

In the 4-hour and 1-day-specimens, there were accumulation of secretion and falling of cilia out of the ciliary epithelium; there were remarkable edema, bleeding, and eosinophiles (the so-called allergic findings) in the submucous tissue.

The 3-day-specimens showed less edema, bleeding, and eosinophiles; however, proliferation of

connective tissue and infiltration of round cells (the so-called infectious findings) were found.

In the 5~, 7~, and 10-day-specimens, there were signs of remarkable inflammation and osteogenesis in the submucous tissue.

In the 15~ and 30-day-specimens, the ciliary epithelium returned to normal, and the inflammatory process was subsided in the submucous tissue.

Dilatation of the stria vascularis was noticed in the labyrinth all specimens of 4-hour, 1~, 3~, 5~, 7~, 10-day.

During the course of 15 and 30 days, a tendency of healing to the normal state was detectable.

Each cell was mildly swollen in the organ of Corti. In some cases there were swelling or looseness of Reissner's membrane, most of which, however, showed a normal histology.

In the 3~, 5~, 7~, 10-day specimens, a secretion of fibrinoid substance was noticed in the scala vestibuli.

アレルギー性中耳炎に関する実験的研究

第1編 Proteus Vulgaris のアレルギー効果

(卵白アルブミンにて感作した場合)

順天堂大学医学部耳鼻咽喉科教室 (主任: 石倉武雄)

関 六 郎
せき ろく ろう

目 次

第1章 緒 言

第2章 実験材料

第3章 実験方法

a) 感作方法 (アレルギー惹起法)

b) 細菌感染法

c) 病理組織標本作製

第4章 実験結果

第Ⅰ群 (PV 注入後4時間経過したもの)

第Ⅱ群 (PV 注入後24時間経過したもの)

第Ⅲ群 (PV 注入後3日経過したもの)

第Ⅳ群 (PV 注入後5日経過したもの)

第Ⅴ群 (PV 注入後7日経過したもの)

第Ⅵ群 (PV 注入後10日経過したもの)

第Ⅶ群 (PV 注入後15日経過したもの)

第Ⅷ群 (PV 注入後30日経過したもの)

第5章 実験成績小括

第6章 文献考案

第7章 考察及び総括

第8章 結 語

第1章 緒 言

慢性中耳炎を治療する際抗生剤の投与に依り直ちに治癒に向ふ症例と抗生剤の投与にもかかわらず経過が遷延する症例に屢々遭遇する。かかる際に抗ヒスタミン剤を併用することに依り治癒に向ふ場合がある。即ち慢性中耳炎は唯単に細菌感染のみでなくアレルギーが関与しているものがあることを推察することができる。近時アレルギーの実験的研究も一投と盛んとなり、その本質についても次第に解明されてきたとは云え未だ未解決の点が多く聴器アレルギーに関する研究についても病理組織学的所見に関しては未だ明らかでない面もある。著者は聴器アレルギーに関する動物実験を行ない病理組織学的所

見について考察を試みたのでこれに報告する。

第2章 実験材料

a) 動 物

実験材料として一般に感受性に富む動物として最もよく使用される海猿を用ひ鼓膜所見正常、プライエル氏反応鋭敏な体重 350gr 前後のものを使用した。これら海猿はいづれも一定期間静かな環境に飼育し充分周囲に馴化した後に実験に供した。

b) 抗 原

抗原として卵白の生理的食塩水溶液を使用した。即ち大江の方法により卵白を卵黄より分けて2枚のガーゼにて濾過し生理的食塩水を以つて10倍に稀釈したものを使用の度毎に作製した。

c) 変形菌 (Proteus Vulgaris 以下 PV と略記)

変形菌の検出方法は深野^りの方法に従ひ慢性化膿性中耳炎患者の分泌物より、患者の外耳道をピロゾンにて形の如く清拭したのち可及的に鼓室内の分泌物を滅菌綿棒で採取し、そのまま、普通寒天培地及び血液寒天培地に塗抹し、37°C、24時間培養後、時有な潮濕性の発育を示すものを更に0.2%の石炭酸普通寒天平板培地及びS, S 培養地に塗抹培養し、それぞれから独立した集落を拾つて分離培養し、更にウレアーゼ産生の有無、その他を検査して変形菌 (PV) としての性状を確かめた。分離後の変形菌 (PV) の菌株は0.5%の半流動寒天培地に穿刺培養し0°Cの氷室に保存し以下の実験に供した。培養した変形菌 (PV) を2~4mg/ccの生菌浮游即ち、10ccに対して一白金耳の割合で作り使用の度毎に作製使用した。

第3章 実験方法

a) 感作方法 (アレルギー惹起法)

予め上記の方法で作製した10%卵白液を動物体重毎胚1.0ccを海猿の腹壁皮下に1回注射した後、更に2週

後 10% 卵白溶液を腹腔内に注射して全身感作を施した。

b) 細菌感染法

上記方法により卵白アレルギーにて感作した海狸に生菌浮游液 0.2cc をエーテル麻酔のもとに尖端を鈍にした針をもつて左側中耳骨腔内に鼓膜を明視しつつ経鼓膜的に注入右側聴器は対照とし比較観察した。

c) 病理組織標本作製

病理組織標本作製の目的で上記方法で感作及び細菌感染を行つた海狸を下記の各期間を経過した後それぞれエーテル麻酔施行の下に開胸し、必臓及び上行大動脈を充分に露出したのち下行動脈を結紮、カニユーレを大動脈起始部に挿入し、吉井の方法に従い初め Wittmack 氏液にて生体固定を行い断頭後5日間10%ホルマリン液にて固定の後イオン交換樹脂 10gr にて10%蟻酸 80cc を重畳した液で約2週間脱灰5%硫酸ナメリウム液にて中和水洗、脱水の順序にて行つた。包埋はパラフィン包埋法を用い 6~8μ の連続切片を作製、染色は主としてヘマトキシリンエオジン重染色を行つた。

第4章 実験結果

予め感作した海狸に変形菌(PV)を中耳骨腔に注入した後それぞれ3頭づつ4時間、24時、3日5日7日10日15日30日各経過の8群に分けこの8群に就いて生体固定を行ない型の如く、前記方法により病理組織学的観察を行つた。各群における実験成績は次の如し。

第I群 (PV 注入後4時間経過したもの)

No. 82, No. 86, No. 87)

実験動物 No. 87

生体固定;

心臓の活動はやや不良で墨汁注入までに停止し生体固定は不成功であつた。左側中耳骨腔を開放するに腔内には凝血が認められ分泌物の貯溜を認める。鼓室粘膜は軽度肥厚する。

組織学的所見;

線毛上皮の部位においては上皮細胞は分泌亢進を示し、所々に腺体の空胞化を示す。線毛は一部に存在するが大部分において脱落し消失する。又上皮の剝離が所々に認められる。

粘膜下組織においては出血巣が所々に認められ墨汁の血管内への注入像が所々に認められる。結合組織の増殖はほとんど認められなかつたが浮腫が中等度に認められる。円形細胞が散見しその中に好酸球を証明できる。リンパ管の拡張を示すが毛細血管の拡張は軽度である。線維芽細胞及び骨芽細胞は出現せず骨組織の異常は認めら

れない。扁平上皮の部位においては所見は線毛上皮の部位の所見とはほぼ同様であるが浮腫はやや軽度である。腔内には分泌物が認められ、Hammer の周囲の粘膜も軽度肥厚し、線毛上皮の部位と同様な所見を呈す。又好酸球が証明できる。特に Hammer の周囲には分泌物が多量に認められる。

対照側;

線毛上皮はやや分泌亢進するも、線毛は大部分に存在する。粘膜下組織においては出血巣は認められず、唯赤血球が散在する。浮腫は軽度で且つ硝子様化を呈す。粘膜は疎鬆状を呈す。

内耳組織;

血管帯における血管の拡張は軽度で、上皮細胞質内に空胞は認められない。コルチ氏器においては各細胞は軽度膨化し、各細胞間に軽度に線維素様物質の折出が認められ、各細胞境界は明瞭である。内外毛細胞は形がくづれ不明瞭である。基礎迴転の方がやや膨化程度が劣る。上方廻転の前庭階に極く軽度であるが、細胞の浮遊を認める。ライスネル氏膜は軽度の膨隆を示す。

対照側;

血管帯における血管は軽度に拡張し、コルチ氏器における各細胞は膨化し、前庭階には異常は認められない。ライスネル氏膜は軽度膨隆するが全体として注入側より所見はやや劣る。

第II群 (PV 注入後24時間経過したもの)

No. 83, No. 84, No. 85)

動物番号 No. 83;

Wittmack 氏液を使用、生体固定は成功する。腔内は凝血を認め、中耳粘膜は軽度肥厚し、分泌物の貯溜を認める。

組織学的所見:

線毛上皮の部位においては、上皮細胞は分泌亢進し、所により空胞化を呈し、線毛上皮は所々に剝離が認められ、排列はややみだれている。線毛は大部分において脱落し消失する。粘膜下組織においては出血巣が所々に認められ結合組織は軽度肥厚し、浮腫は中等度である。円形細胞は極少数認められ、その中に好酸球を証明できる。一部上皮直下においては高度の浮腫を呈す。リンパ管の拡張を示すが、毛細血管の拡張はほとんど認められない。線維芽細胞及び骨芽細胞の出現はなく、骨組織の異常は認められない。扁平上皮の部位においては線毛上皮の部位における所見と同様である。中耳腔内には軽度の膿性分泌物が認められ、同時に赤血球を混じた線維素

様物質の折出を呈す。赤血球の間に好酸球を証明する。Hammer の周囲の粘膜は肥厚し、出血巣を呈し、その附近には膿及び線維素物質の折出が多い。

対 照 側；

線毛上皮の部位においては上皮細胞は軽度の分泌亢進を示し、線毛は大部分に存在する。粘膜下組織においては出血巣、浮腫及び円形細胞はほとんど認められず又好酸球の出現もみられないが一部には疎鬆状を呈し、硝子化を示す所もある。

内 耳 組 織；

血管帯における血管は拡張し、所々に上皮細胞質内に空胞を示す。コルチ氏器においては、ダイテル氏、ヘンゼン氏各細胞は同等に膨化するがクラダラス氏細胞は前者よりやや劣る。各細胞間の境界はやや不鮮明で細胞間に線維素様物質の折出を認める。内外毛細胞も膨化し境界は不鮮明であり、且つ原形はくづれている。ライスネル氏膜は上方廻転で膨隆を示すが、他は正常状態を示す。上方廻転において前庭階に線維様物質の折出を認める。

対 照 側；

注入側の所見と比較しやや軽度であるが同様な所見を呈す。前庭階に円形細胞の游出は認められない。

第Ⅲ群 (PV 注入後3日経過したもの

No. 58, No. 59, No. 60)

動物番号 No. 58；

生 体 固 定；

Wittmaack 氏液を使用、生体固定は成功する。中耳粘膜は肥厚し、分泌物は認められず。対照側はほぼ正常。

組織学的所見；

線毛上皮の部位においては、上皮細胞の分泌亢進が軽度に認められ、軽度の膨化像を示す。線毛上皮の剝離が所により認められるが、線毛上皮の排列はほぼ正常、線毛は大部分に残存する。粘膜下組織においては所々に赤血球が散見し、結合組織の増殖が出現し、浮腫は中等度に認められる。円形細胞浸潤は軽度に認められ、その中に好酸球を証明する。リンパ管の拡張は著明であるが、毛細血管の拡張は著明ではない。

線維芽細胞が所々に出現するも、骨芽細胞の出現は認められず。骨組織には異常は認められない。扁平上皮の部位においては、ほぼ線毛上皮の部位と同様であるがやや出血像が強く且つ毛細血管の拡張が強い。

対 照 側；

線毛上皮の部位は上皮細胞が軽度に分泌亢進し、所により空胞を示す。線毛は大部分において存在する。粘膜下組織においては軽度の浮腫が認められ、硝子化を呈す。粘膜下組織は疎鬆状を示す。

内 耳 組 織；

血管帯における血管は著明に拡張し、所々に上皮細胞間に空胞を示す。コルチ氏器における各細胞は著明に膨化し、各細胞間の境界は基礎廻転ではやや不明瞭であるが上方廻転においては境界は明瞭である。なお膨化は基礎廻転で上方廻転に比しやや劣る。ライスネル氏膜はほぼ正常であり、前庭階には少数の円形細胞を認める。

対 照 側；

血管帯における血管は拡張し、コルチ氏器の各細胞は全廻転において膨化するが、注入側に比較してやや劣る。細胞間の境界は明瞭で他には異常を認めない。

第Ⅳ群 (PV 注入後5日経過したもの

No. 168, No. 169, No. 170)

動物番号 No. 168；

生 体 固 定；

Wittmaack 氏液使用、生体固定成功する。中耳粘膜は高度に肥厚し、軽度の分泌物を認める。

組織学的所見；

外耳道近接部位においては、線毛上皮の扁平化が認められ、線毛上皮の剝離は認められず、線毛は大部分において脱落し消失する。線毛上皮細胞間に円形細胞浸潤が認められ、空胞は認められず。粘膜下組織においては、少数の赤血球が散見されるが、著明な出血巣又は出血点は認められない。結合組織の増加が強く、浮腫は極く軽度に認められる。リンパ球を主体とした円形細胞浸潤が認められるが、その中には好酸球は証明できない。毛細血管の拡張が著明なるに比較し、リンパ管の拡張はやや劣る。線維芽細胞が認められ、また骨周辺に沿って骨芽細胞が認められる。しかし骨組織には異常を認めない。扁平上皮の部位においては、扁平上皮直下に円形細胞浸潤が著明で且つ充血及び浮腫も著明であり、リンパ管の拡張も認められる。特に骨周辺に沿って骨芽細胞が出現し、且つ骨新生像を示す。中耳腔内には好中球を主体とした膿性分泌物が認められるが、線維素物質の折出は認められない。

対 照 側；

前群即ち3日経過したものとはほぼ同様の所見を呈す。

内耳組織；

血管帯における血管は軽度の拡張を示す。出血及び充血は認められない。コルチ氏器の細胞中ダイテル氏、ヘンゼン氏各細胞は同程度の膨化を示すが、クラヂウス氏細胞は両者よりやや劣る。各細胞間の境界は明瞭であり、軽度の線維素性物質の折出を各細胞間に認める。ライスネル氏膜は軽度の弛緩を示す。前庭階にはライスネル氏膜に沿つて線維素性物質が認められる。

対 照 側；

血管帯における血管は軽度の拡張を示す。コルチ氏器の各細胞は膨化を示すも注入側に比較して劣る。ライスネル氏膜及び前庭階には異常は認められない。

第Ⅴ群 (PV 注入後7日経過したもの)

No. 171, No. 172, No. 173)

動物番号 No. 171；

生 体 固 定；

Wittmaack 氏液使用、生体固定成功する。中耳粘膜の肥厚を呈し、分泌物の貯溜を認める。

組織学的所見；

線毛上皮の部位においては、耳管開口部まで線毛上皮の排列はみだれず、所々に線毛上皮の列離が認められる。外耳道近接部においては、粘膜表面に膿性分泌物が密着し、粘膜の一部は肉芽を形成する。他の部位の粘膜上皮は上皮細胞間に多核白血球の浸潤が認められる。粘膜下組織においては、結合組織の増殖が著明で、出血、浮腫はほとんど認められず。円形細胞浸が強いが、好酸球は証明できない。毛細血管の拡張が認められ、線毛上皮直下には、リンパ管が哆開しており、これに沿つて硝子様物質が認められる。粘膜上皮下の結合組織には線維芽細胞が認められ、骨新生像を示す。扁平上皮の一部においては強い円形細胞浸潤を認め、結合組織が認められる。即ち肉芽の発生を示す。扁平上皮の部位においても、線毛上皮の部位と同様線維芽細胞の出現、骨新生像をみる。中耳骨胞内には、膿性の分泌物が多量に認められる。線毛上皮の部位では、粘膜下組織に著明な円形細胞浸潤を認めるが、扁平上皮の部位においては硝子様化され、円形細胞浸はあまり認められない。

対 照 側；

線毛上皮の部位はほぼ正常に近く、粘膜下組織においては出血及び好酸球は認められず、浮腫もほとんど認められない。硝子様化が認められ、粘膜下組織は疎鬆状を呈する。

内耳組織；

血管帯においては、血管がやや著明に拡張し、上皮細胞間質は軽度の空胞を示す。コルチ氏器においては、ダイテル氏細胞、ヘンゼン氏細胞の膨化は同程度にみられ、クラヂウス氏細胞は両者よりやや劣る。なお膨化は全廻転において認められ、各細胞間の境界はやや不鮮明である。ライスネル氏膜はほぼ正常、上方廻転ではライスネル氏膜に沿つて、線維素性物質を認める。

対 照 側；

血管帯における血管の拡張、コルチ氏器各細胞の膨化とも認められるが、注入側に比較して劣る。各細胞の境界は明瞭である。ライスネル氏膜は正常、前庭階、鼓室階とも異常を認めない。

第Ⅵ群 (PV の注入後10日経過したもの)

No. 61, No. 62, No. 68, No. 69)

動物番号 No. 61；

生 体 固 定；

Wittmaack 氏液を使用、生体固定は成切する。中耳粘膜は中等度に肥厚し、凝血及び分泌物の貯溜を認める。

組織学的所見；

線毛上皮の部位においては、上皮細胞間に円形細胞浸潤が認められ、線毛上皮の排列はみだれておらず、線毛上皮の剝離は認められないが、線毛は大部分において脱落し消失する。粘膜下組織においては、粘膜上皮直下には中等度の円形細胞浸潤が認められるが好酸球は証明できない。結合組織の増殖が著明で軽度の浮腫が認められ、毛細血管の拡張を示し、リンパ管の哆開を認める。線維芽細胞が比較的著明に認められ、骨周辺に沿つて、骨芽細胞が出現し、骨新生を呈す。扁平上皮の部位では肉芽の発生を認め、一部に軽度のリンパ管の哆開を示し、所々に円形細胞浸潤が1つの塊りとして認められる。線維芽細胞の出現が強く骨周辺に沿つて骨芽細胞が認められ、骨新生を示す。又硝子様性物質を認める。骨胞内には膿性分泌物が認められる。

対 照 側；

線毛上皮においては上皮細胞の軽度分泌充進を認めるが排列は正常、線毛は大部分において存在し粘膜下組織においては円形細胞浸潤はほとんど認められず、硝子様性物質を認める。粘膜下組織は疎鬆状を呈する。

内耳組織；

血管帯における血管は拡張し、コルチ氏器におけるダイテル氏、ヘンゼン氏各細胞は同程度に膨化し、クラヂ

ウス氏細胞は兩者よりやや膨化が劣る。各細胞間の境界は不明瞭であり、内外毛細胞は原形がくづれ不明瞭である。なお膨化は全廻転に認められる。ライスネル氏膜は軽度の膨隆を示す。前庭階には異常は認められない。

対 照 側；

血管帯における血管の拡張、コルチ氏器の各細胞の膨化を呈するが注入側の所見と比較して劣る。前庭階には異常を認めない。

第Ⅶ群 (PV 注入後 15 日経過したもの

No. 63, No. 70, No. 71, No. 72)

動物番号 No. 63；

生体固定；

Wittmaack 氏液を使用する。生体固定は成切する。中耳粘膜は軽度肥厚し、分泌物は認められず。

組織学的所見；

線毛上皮はほぼ原形に復するが、一部においては上皮細胞間に円形細胞浸潤が認められる。線毛上皮の剝離は認められず線毛は大部分に存在する。粘膜下組織においては、硝子様化がみられ、毛細血管の拡張及び浮腫は認められない。又円形細胞は認められない。一部においてはリンパ管の哆開を示す。扁平上皮の部位においては一部肉芽を呈すが、一般に硝子様化は線毛上皮に比較して著明である。

対 照 側；

血管帯における血管の拡張、上皮細胞質内の空胞化、コルチ氏器の各細胞の膨化は前群とはほぼ同様であるが、特別な所見は認められない。

内 耳 組 織；

血管帯における血管は軽度の拡張を示し、上皮細胞質間の空胞は認めない。コルチ氏器においての各細胞は膨化を示し、細胞間の境界は明瞭であり、各細胞間に軽度の線維素物質を析出する。ライスネル氏膜はほぼ正常である。

対 照 側；

血管帯における血管の拡張、コルチ氏器各細胞の膨化の所見を呈するが、これらの所見は注入側と同様である。

第Ⅷ群 (PV 注入後 30 日経過したもの

No. 76, No. 77, No. 81)

動物番号 No. 76；

生体固定；

Wittmaack 氏液を使用する。生体固定は成切する。中耳粘膜は軽度の肥厚を認めるが、分泌物の貯溜は認め

られない。

組織学的所見；

線毛上皮はほぼ正常に復し、線毛は大部分に存在する。粘膜下組織においては、円形細胞は少く、浮腫は消失し、リンパ管及び毛細血管の拡張は認められない。線維芽細胞が著明で、線維素化が強く、骨周辺に沿つて、骨芽細胞を認め、骨新生を示す。炎症の治癒過程を示す。

対 照 側；

線毛上皮はほぼ正常に復し、粘膜下組織は線維化が強く、リンパ管の哆開を呈す。且つ粘膜下組織は疎鬆状を呈す。

内 耳 組 織；

血管帯における血管の拡張し上皮細胞質間には空胞は認められない。コルチ氏器における各細胞とも膨化し、上方廻転においてはダイテル氏、ヘンゼン氏各細胞は同程度に膨化するが、クラヂウス氏細胞は兩者よりやや劣る。基礎廻転においては逆にクラヂウス氏細胞は膨化はやや著明である。基礎廻転においては細胞間の境界は不明、上方廻転においては、各細胞間の境界は明瞭である。ライスネル氏膜はほぼ正常。前庭階、鼓室階とも異常は認められない。

対 照 側；

注入側とはほぼ同様な所見を呈する。

第 5 章 実験成績小括

感作を行つた海豚に変形菌 (PV) を注入した際の病理組織学的所見を時間的経過に従つて観察すると、先づ中耳粘膜に就いては、変形菌 (PV) 注入後 4 時間、24 時間、3 日の比較的早期経過においては、いずれも線毛上皮細胞は分泌亢進し、所々に腺細胞の空胞形成がみられる。線毛上皮は所々剝離し、櫛状を呈する。線毛の状態は脱落し消失する例が多く、線毛上皮の排列はほぼ正常であるが、No. 64 においては、線毛上皮の排列はみだれ、上皮細胞間に円形細胞浸潤を認め線毛は大部分脱落し消失する。注入後 4 時間経過の No. 82 においては上皮細胞間に好酸球を認める。次に 5 日経過すると粘膜上皮は一部で扁平化を示し、一部においては、上皮細胞間に多核白血球の浸潤を呈し、線毛は脱落し消失するものが多い。7 日経過するに粘膜上皮の所見は 5 日経過時におけるとはほぼ同様であるが、上皮細胞間に多核白血球の浸潤がやや強くなり、粘膜表面に膿性分泌物が密接し、粘膜の一部では肉芽の形成もある。10 日経過においては粘膜上皮細胞間に多核白血球の浸潤を示し、一部では

細胞の扁平化を呈し、線毛上皮の排列はほぼ正常で、線毛は大多数において脱落し消失する。15日経過すれば一部上皮細胞間に軽度の多核白血球浸潤を認めるが、他の上皮の部分では次第に原形に復し且つ線毛は大部分存在する。30日に到れば粘膜上皮は完全に原形に復し線毛も完全に存在する。右耳即ち対照側の粘膜上皮を比較観察してみると、4時間、24時間、3日の経過時においては腺上皮細胞は分泌亢進し、所により空胞を示すが、注入側に比較してその程度は著明でない。6日、7日経過においては一部の例では上皮細胞の分泌亢進を呈すが、大部分の例ではほぼ正常に近い。10日経過でも同様な所見を呈し、15日、30日に到れば粘膜上皮はほぼ原形に復す。線毛の脱落消失及び線毛上皮の剝離による櫛状所見は全経過にわたって認められなかつた。

次に粘膜下組織の変化に就いて述べてみると、変形菌(PV)注入後4時間経過においては著明な出血巣が認められ、小円形細胞の散見を示し、一視野4～5の割合で好酸球を証明できる。結合組織の増殖はなく、浮腫が中等度に認められ、リンパ管の拡張を示すが、毛細血管の拡張は認められない。24時間経過における所見は、ほぼ4時間経過時の所見と同様であるが、浮腫はやや著明となっている。対照側の所見は出血巣は認められず赤血球が散見し、浮腫が軽度で認められ硝子様化を呈し、粘膜下組織は疎鬆状を呈す。24時間経過ではほぼ4時間経過における所見と同様である。3日経過すると出血巣はまだ認められるが4時間、24時間経過に比較するとやや劣りNo.60では赤血球の散見のみである。これに反し円形細胞の出現をみ、且つ次第に結合組織の増殖を示す。しかし浮腫は依然として認められ、円形細胞中には一視野1～2個程度の好酸球を証明できる。リンパ管の拡張を認めると同時に毛細血管の拡張も所により見られるようになってくる。次ぎに5日経過すると出血の状態は、出血巣は次第に少なくなり、赤血球の散見を示す程度である。次第に円形細胞浸潤が著明となり、結合組織の増殖を示し、毛細血管の拡張増生を呈するようになってくる。しかし今迄著明な浮腫を示していたが、漸次減弱し、一部においてはほとんど認められぬようになって来、好酸球は完全に消失し証明できない。この時期に到ると今迄出現しなかつた線維芽細胞の出現が認められ、且つ骨周辺には軽度でわあるが骨芽細胞も認められるようになってくる。7日経過時期における粘膜下組織は前経過時より結合組織増殖が次第に著明となり、円形細胞浸潤も同様に強くなり、且つ毛細血管の増生、拡張

を示し、リンパ管がやや哆開しており線維芽細胞の出現も著明となり、又骨周辺には骨芽細胞が認められ骨新生がこの時期に初めて認められるようになってくる。扁平上皮の部分では硝子様変生し一部では肉芽の発生をみ、骨芽細胞及び骨新生が線毛上皮の部位よりやや著明に認められる。10日経過すると粘膜上皮の一部は扁平化を呈し、粘膜上皮直下にびまん性に円形細胞が認められ、リンパ管が哆開しており、毛細血管の拡張があり、浮腫は軽度で認められる。線維芽細胞の出現が強く扁平上皮の部位においては、硝子様変性を示し、骨周辺に沿って骨芽細胞がやや著明に認められ、骨新生像を呈す。又その一部には肉芽が発生し、各所見は線毛上皮の部分より著明である。15日経過すれば、一般に硝子様化が次第に強くなり、毛細血管の拡張はほとんど認められず、浮腫はとれ円形細胞浸潤も減少してくるが、線維芽細胞に依然著明で骨芽細胞及び骨新生も認められる。扁平上皮の部分では肉芽の癰疽化を示し、次第に治癒に向ふ部分も認められる。最後に30日に到れば浮腫は消失し、線維芽細胞が強く炎症の治癒過程を示す。次いで中耳腔における分泌物の貯溜状態は変形(PV)菌注入後4時間、24時間の早期においては、中耳腔には線維素性物質の析出、赤血球、円形細胞特に好中球を認めその中に混在して好酸球を証明できる。それ以後の経過時においては好酸球は認められず、主に化膿性の分泌物であり、15日、30日経過時においては中耳腔には線維素性物質または化膿性分泌物は認められなかつた。

次に内耳組織特に血管帯、コルチ氏器、ライスネル氏膜及び前庭階鼓室階の状態に就いて述べてみる。血管帯の拡張は大部分に認められる。注入後4時間経過の早期においては、拡張は比較的軽度であり、7日及び10日経過すれば著明となつてき、15日及び30日に到れば拡張は再び軽度となる。細胞の空胞化は4時間経過では軽度であるが、24時間以上経過では大部分に認められる。第Ⅴ群即ち7日経過時には充血あるいは出血を認める。次いでコルチ氏器における各細胞は注入後4時間経過においてのみ軽度の膨化を示すが、他の総ての群の例においては中等度の膨化が認められ、第Ⅱ群のNo.83、第Ⅳ群のNo.168、No.170、第Ⅴ群No.171、第Ⅵ群No.61、No.69においてはダイテル氏、ヘンゼン氏各細胞は同程度に膨化を示すが、クラヂウス氏細胞の変化は前2者よりやや劣る所見を呈する。第Ⅲ群No.58は各廻転においてクラヂウス氏、ヘンゼン氏、ダイテル氏各細胞とも著明な膨化を示す。第ⅦNo.70も同様に著明に且

つ各細胞とも同程度に膨化を示す。第Ⅶ群 No. 76 では上方廻転でクラヂウス氏細胞は他の細胞と比較しやや膨化程度が劣り、基礎廻転においてはクラヂウス氏細胞が他の各細胞と比較し膨化が著明である。次いで各細胞間の境界は第Ⅰ群においては境界は明瞭であり、第Ⅲ、Ⅳ群 No. 59, 第Ⅳ群、第Ⅶ群も同様に境界は明瞭である。第Ⅱ群、第Ⅴ群、第Ⅵ群、第Ⅷ群では境界は不明瞭を示す。第Ⅲ群の No. 58 では基礎廻転においては細胞境界はやや不明瞭であるが、上方廻転では明瞭である。ライスネル氏膜の状態に就いては、第Ⅰ群即ち変形菌注入後4時間経過時のもの及び第Ⅲ、第Ⅴ、第Ⅶ、第Ⅷ群では正常状態を示し、第Ⅱ群、第Ⅵ群では軽度の膨隆状態を示すが、第Ⅲ群における No. 64, 第Ⅳ群における No. 169, 第Ⅴ群の No. 172, は軽度な弛緩を示す。

最後に前庭階における線維素性物質の折出、円形細胞の游出あるいは赤血球の游出の諸状態に就いては第Ⅰ群 No. 87 にのみ上方廻転に極く軽度の円形細胞の游出を認める。第Ⅱ、第Ⅲ、第Ⅳ、第Ⅴ、第Ⅵ群の全例において線維素性物質の折出か、あるいは円形細胞の游出が認められる。

第Ⅶ、第Ⅷ群の例において異常は認められないが、ただ No. 71 においてのみ、ライスネル氏膜に沿つて赤血球の折出を認める。

次ぎに対照側に就いては、第Ⅰ群では血管帯における血管の拡張及び全廻転においてコルチ氏器の各細胞の膨化及びライスネル氏膜の膨隆等を認めるが、前庭階には異常を認めない。第Ⅱ、第Ⅲ、第Ⅳ、第Ⅴ、第Ⅵ、第Ⅶ、第Ⅷ群は前庭階及び鼓室階に異常を認めない。しかし他の所見は注入側と比較し軽度でわあるがほぼ同様な所見を呈している。

第6章 文献考察

アレルギーなる言葉は1906年 Pirquet²⁾ が変つた反応と云う意味で始めて用いた。即ち抗原抗体に起因する生体反応から過敏と免疫とを総括する概念としてアレルギーなる言葉を提唱した。動物に異種蛋白体を注射し一定の日数経過後、更に該動物に同一なる蛋白体を再び注射することに依り、その動物に特異なる過敏性「ショック」をきたすが、Riechet³⁾ はこれを過敏症と呼んだ。Rössle⁴⁾ は再び注射を皮下又は組織に施せば全身症状を惹起せずしてその局所に著明な炎症性変化を起すことを認め、これを「ヒペルアレルギー」性変化と命名した。又1903年 Arthus⁵⁾ に依り Arthus 現象として、馬血清を反覆注射することにより、その局所に炎症を起し、

皮下組織の浮腫化、著明な細胞浸潤、血行停止をきたし強度であるものは局所に壊死形成まで発現することを認め、これを局所過敏症と命名した。その後 Neil⁶⁾ も同様な事実を認め、これを所謂「アレルギー」と称するに至つた。その後局所「アレルギー」が重要な研究題目となり、多数の学者により研究され、又各臓器において局所「アレルギー」性変化が検索されてきた。耳鼻咽喉科領域においても古くから研究されており、主として「鼻アレルギー」に関しては本邦においても多数の研究が発表されてきた。しかし聴器「アレルギー」に関する実験的研究は割合に少くなかつた。

その後アレルギーの定義は三田⁷⁾、Rössle, Urbach⁸⁾、の学者によりこの概念は更に多くの内容を与えられようになつてきた。緒方⁹⁾ は抗原抗体反応が生体に及ぼす作用のうち病的過程を示すものをアレルギーと云い武田¹⁰⁾ は抗体により抗原が処理される過程の様々の現象であると云うように説明している。以上の如く「アレルギー」は内外の学者によつて定義され、且つ解釈されてきたが現在なお不明な点が多いように考へられる。

1929年 Lewis¹¹⁾ はアレルギー性中耳炎と思われる36例を報告し、その6例中3例が気管支喘息を持ち3例がアレルギー性鼻疾患を訴えていると述べ全身アレルギーがアレルギー中耳炎に深い関係を持つていと結論付けている。次いで Proetz¹²⁾ が1931年に食餌性アレルギーを原因とした急性中耳炎の10例を、次いで1938年に Jones¹³⁾ が同じく食餌性アレルギーを原因としたアレルギー性中耳炎の1例を報告している。鼓膜所見は輪状部と槌骨柄に沿う軽度の発赤を示すのみでは蒼白色を呈し、本症は自律神経系の緊張異常により血管の収縮及び拡張作用の障害が中耳粘膜に発赤をきたしたものであると述べている。本邦でも山崎¹⁴⁾、山田¹⁵⁾ 等の臨床報告がある。Hansel¹⁶⁾ はモルモット馬血清、牛乳で感作しこれ等の感作動物の中耳腔に馬血清、牛乳を注入した所粘膜に浮腫、好酸球の浸潤を認め又耳分泌物中に好酸球の増加を見この変化は牛乳よりも馬血清の方が著明であつたと報告している。伊達¹⁷⁾ はモルモットを馬血清、卵白で感作し、同一抗原を3週間後に静脈内に注射して強い Schock を起して死んだものと10日間生存せしめたものを比較観察した結果ショック死したものの中耳及び内耳には多量の浸出液、慮出液、出血コルチ氏器に著しい変化を認めたが Schock を起さなかつたものにおいては病変は軽度中耳腔内には滲出液を認めたと報

告している。Koch¹⁷⁾は牛乳及び馬血清にて動物を感作した場合の組織学的所見を報告した。中耳腔に多量の分泌物の貯溜をみ、その中に好酸球を証明したと述べている。又粘膜にも出血、浮腫及び円形細胞浸潤を示し、又好酸球を粘膜下組織において証明できたと述べ牛乳の感作よりも馬血清にて感作した場合の方が諸所見が著明に出現すると記載している。伊達¹⁸⁾は聴器の「アレルギー」性変化をDoerrの「アナフラキシー」学説に則り研究したもので恐らく本邦における該実験的研究の最初のものと思われる。固城¹⁹⁾は前処置群、非処置群、感作群の三群に分けて抗原は馬血清を用い、動物実験を行つた。前処置群においては聴器ではなん等の変化を認めず、非処置群においては軽度の粘膜の変化が認められ、注入後96時間後において消褪する。感作群における聴器の変化は著明で、早期より著明なる「アレルギー」性変化を認めたと述べている。香宗我部²⁰⁾は低温の聴器アレルギーに及ぼす影響に就いての実験的研究を行ない、固城と同様に分け、前処置は馬血清を注射したものの感作群は馬血清で感作後同一抗原を注入したもので、前処置群では殆んど変化はなかつたが、非感作群においては感作群と共に腔内に出血及び漿液性滲出液貯溜が認められた。腔内粘膜は「アレルギー性」変化を示したと報告している。

Derlacki²¹⁾は外耳、中耳、内耳のアレルギー性疾患の症例について報告し、中耳では中心性穿孔を有する慢性化膿性中耳炎やカタル性中耳炎の中に屢々アレルギー性のものがあり、更にアレルギー性と思われる内耳障碍の2例を報告し、明らかな慢性中耳炎の262例の中52例は分泌物の中に好酸球を持ち、そしてアレルギー中耳炎の証拠を暗示させたと述べている。六島²²⁾はカタル性中耳炎16例に手術を行い、乳様蜂巣の粘膜学的に検し、強い滲出現象粘膜と結合組織の膨化、毛細血管の拡張及び透過性の亢進、好酸球の游走等の所見から本症発現の因子として持続的な中耳腔陰圧と共にアレルギー性反応を考へる事ができると述べている。Palva²³⁾は乳様突起炎におけるアレルギーの変化に就いて急性、亜急性、慢性の乳様突起炎で手術を行つて得られた標本は71例で、この手術耳における好酸球の存在に就いて報告した。国見²⁴⁾は動物実験において感作した動物に細菌を注入した場合を比較して述べているが、組織像において非常に異なるものがあると述べ、浮腫血管拡張、好酸球浸潤、出血巣の発現等が認められるが、これに反し円形細胞浸潤は比較的軽度であると報告している。仲

村²⁵⁾は結核アレルギーと聴力との関係に就いて下記の如く述べている。即ち結核アレルギーの立場から考へてみると、初回注射群では初接種後1週間にしてB.C.G.を抗原として抗体が生じこれに抗原、抗体反応が生れる。更にアレルギー反応がすすんで個体のアレルギー化の最も強い3週間後においては高低音とも30%~60%の低下を認めるが、いづれも高音障碍が高度である。再注射群では再注射後は更に低下し初回注射7週後では高音にて約60%低音にて約40%の低下をみている。重複注射群では6週後にて高音にて約30%、低音にて約20%の低下を示すと報告している。又仲村は病理組織に就いて発表しているが、B.C.G.の1回注射におけるコルチ氏器細胞及び血管帯の腫大が認められ、再射においてはコルチ氏器細胞及び血管帯の腫大は著明となると述べている。Meerhoff²⁶⁾は結核感染における内耳の組織的变化に就いて結核アレルギーを強調し、内耳組織の変化が著明で、特に血管帯及びコルチ氏器各細胞の膨化像を示し、境界は不明瞭となり、且つ細胞間に線維素性物質の折出を認めると、又時には前庭階、鼓室階に滲出液の折出を証明できると報告している。和田²⁷⁾は馬血清を抗原とした家兎に鼓室、頸動脈、蜘蛛膜下腔より抗原を注入、鼓室迷路のアレルギー性病変とみなされるべき所見を得、組織学的所見は鼓室粘膜の出血、水腫性腫脹、血管拡張及び血管周囲の白血球浸潤、線維素物質の出現、鼓室内における滲出液の貯溜等である。内耳においては内外リンパ腔における雲架状の折出血管帯における血管拡張、細胞浸潤を認めたと報告している。豊田²⁸⁾はアレルギー様反応を伴つた中耳炎の4例即ち外耳湿疹、耳漏中の好酸球の増多を示した2例、中耳炎手術創が浮腫状に弛緩した術創、肉芽におびたしい好酸球游出を認め、病理組織の検索により「アレルギー」性変化を思わせる所見をみ出した。Friedmann²⁹⁾は鼓膜発赤なく、浮腫状穿孔中耳粘膜同様分泌物中少数のDiplokokkenと母視野1~2ヶの好酸球を認め、抗ヒスタミン剤の使用により頑固な症状も乾燥し治癒したアレルギー性変化を伴つた中耳炎の1例を報告した。白川³⁰⁾は全身感作動物に鼓室より抗原を注入する場合には蝸牛前庭に滲出物が現われ、病変は実験動物に一樣に起るものではなく時には極めて軽度であり時にはかなり強く発現すると述べている。倉井³¹⁾は聴器迷路のアレルギー反応を観察するため、家兎にアルチュス及びシュワルツマン型組織反応を惹起させ、この際追跡法を応用して各抗原に金属亜鉛をTräcerとして添加した。以後臨床

的観察と共に迷路組織内の亜鉛検出を反応の実態とその部位の関係を追究し、次の如く一方においては迷路組織各部にはかなり高度の浮腫水腫が惹起されていた。アレルギー反応を示す亜鉛橙色顆粒は組織病変にはほぼ一致し明瞭に検出されたが、その位置的時間的關係から血管帯内リンパ囊等内耳において最も血管に富む部位が早期に強い反応を起すことが証明された。日比野³²⁾は聴器アレルギー時における血管帯組織呼吸は、組織学的変化は並行して低下あるいは増加するものであり、機能的変化と組織学的変化とはほぼ並行していると考えられる。本杉³³⁾は中耳アレルギー初期の例には粘膜浮腫性肥厚のみ認められ、これが漸次漿液性乃至粘液性滲出物を伴うようになる。中耳アレルギー例では極めて早期に於いてのみアレルギー性病変の特長を示し、その後は急速に病変が消退し始め、漸次通常の炎症像に移行する。蝸牛内部には中耳アレルギー例では逆に、線維素物質が多数に網状をなして出現した。

コルチ氏器細胞は膨化し各細胞間の境界は不明瞭であり細胞間に線維素物質の折出を認めたと報告している。陷凹³⁴⁾は局所アレルギー反応による内耳病態に関して家兎を用い馬血清にて感作し、次いで鼓室内に馬血清を注入した。その結果、中耳粘膜においては浮腫膨化を示し、中耳腔は多量の出血並びに好酸球の出現を呈したと述べ、又内耳においては、血管帯は拡張し空胞を示し、ライスネル氏膜は挙上し、コルチ氏器の各細胞は膨化し、前庭階は又ベクラ少量折出し、少量の出血を認めたと述べている。

以上の各動物実験は1903年 Arthus の馬血清による反覆注射の実験に端を発しており Arthus の云ふ如く局所の炎症を起し皮下組織の浮腫膨化と著明なる細胞浸潤、血行停止をきたし、又好酸球の出現、強度なるものは局所に壊死形成まで発現を認める。これらは組織学的所見から観察したものである。

第7章 考察及び総括

アレルギー反応が線毛上皮にいかなる変化を示すかと云う問題はアレルギー性中耳炎を解明するに必要な事柄であり、それ故考察を述べる前に正常海狸における中耳粘膜の状態に就いて検討を加えることわアレルギー反応の際の組織学的所見を論ずる場合に必要なる事である。Koch³⁵⁾の論方においても正常海狸における中耳粘膜の状態を熟知することは、動物実験を行ふ際に必要なことであると記載している。正常海狸における中耳粘膜の状態に就いては著者の実験成績から総合して次の如くで

ある。幼若海狸においては中耳粘膜は比較的厚く被覆上皮として必ず線毛、扁平、餃子状の三種が証明され、線毛上皮のみをもつて全面が被われることはない。これら三種の被覆上皮はどのように配置されているかをみると、

- 1) 骨胞固有室前壁は線毛上皮に被われ、欧氏管鼓室入口部に近づけば餃子状上皮となり扁平上皮に連る。
- 2) 骨胞固有室後壁においては鼓膜より内耳室側壁に向ふに従い先ず僅かな線毛上皮があり、これに餃子状上皮が続き、遂に内皮細胞様上皮に移行する。
- 3) 鼓室上窩、内耳鼓室側壁、聴小骨及び鼓膜室側の上皮は扁平上皮。
- 4) 欧氏管粘膜は総じ線毛上皮をもつて被覆され、なお杯状細胞の介在するのが見られる。しかし杯状細胞は中耳粘膜においては一個といえども証明されない。成熟海狸においては一般に扁平上皮は増し、線毛上皮は減少する。また海狸鼓室粘膜は部位により比較上厚薄の種々の粘膜層がある。その中特に厚い層は粘膜部位を挙げれば下記の如くである。

- 1) 鼓膜に近接する鼓室粘膜部
- 2) 蝸牛殻底部鼓室側骨壁と骨胞後壁をなす隅角辺縁の粘膜
- 3) 鼓室上窩粘膜並びに槌骨々頭に附着する靱帯辺縁の粘膜
- 4) 欧氏管鼓室入口部附近の粘膜

ここに興味ある点は著者の動物実験において感作した海狸に変形菌を注入した増殖の粘膜の肥厚状態である。特に厚い粘膜部位 1) 2) 3) 4) では他の粘膜部位に比較して著明に肥厚している。蝸牛殻壁骨に接する粘膜は、他の粘膜部位が著明に肥厚するにかかわらず比較的肥厚状態は軽度である。即ち 1) 2) 3) 4) の部位における粘膜は厚い状態であるが、アレルギー反応及び細菌に対する感染に対しては比較的抵抗力が弱く強く反応するものと考えられる。しかし蝸牛殻壁骨に接する粘膜は反応に薄い割合にアレルギー反応に対し、又細菌に対する感染に対しても抵抗力が強いように考へられる。これは一般に分娩後日浅き海狸、鼓室粘膜殊に鼓室上窩粘膜は成熟海狸に比較して厚く、中耳粘膜は日数を経ると共に粘膜の厚さが減少し、成熟海狸においては極めて薄層となる。生後日数少ない海狸の粘膜は結締組織基質少く殆んど造纖維細胞、游走細胞、破骨細胞等の細胞性成分よりなり、且つ膠様組織が存在し粘膜が厚いが日数を経ると共

に漸次結締組織性の基質が増加してき、逆に細胞性構成分子及び膠様組織の消失等により粘膜層は薄くなる。次第に粘膜の中央部に血管網の発達著明となり、粘膜の厚いのは血管網の発達が負ふところが夫である。

この線毛上皮の部位の粘膜と扁平上皮下の粘膜組織は最も薄い層で、穀子状上皮下組織がこれに次ぎ厚さが殊に顕著な粘膜部は線毛上皮が破つている。

このような事実から蝸牛殻壁骨に接する粘膜は扁平上皮で破われ、他の線毛上皮の部位に比較して血管網の発達がやや劣っており、且つ結締組織基質も劣るものと見なされる。この関係から線毛上皮の部位はアレルギー反応及び細菌の感染に対して鋭敏に反応するかと考へられる。さて線毛上皮のアレルギー性に対する態度に就いて述べると、変形菌注入後4時間、24時間、3日経過時における線毛上皮が所々剝離が認められるが、この事実を Proetz は Desquamation がアレルギーの時に早く起ると上皮細胞は膨化し、基礎膜から脱落すると述べている。卵白を作用させると、先ず細胞体は縮少し、細胞顆粒は増加するが、次いで細胞内に水泡の形成が起り、膨化し原形質は澄明となり、細胞顆粒は核周に集し長時間後細胞は融合融解に移行する。又細胞内に水泡の形成が起ると、線毛は脱落し、原形質の透過性が高まり基礎膜より遊離脱落し崩壊現象を示す。かかる変化は抗体を含む細胞に抗原が波及して起る正常のアレルギー反応である。線毛の脱落に就いては、線毛細胞におけるアレルギー現象即ち卵白アルブミン刺激に対する線毛の態度であるが、線毛に卵白アルブミンで刺激を加えたとししばらくして線毛運動は停止し、細胞は収縮、短時間後に原形質は澄明となり線毛の形、排到が乱れ一部脱落するようになる。次いで細胞内には水泡の形成が起り、線毛は細胞体より次々と分離して行き、膨化現象を呈する。又アレルギー性中耳炎に関する実験的研究において国見は卵白アルブミンで感作した結果、線毛は多くは配列が乱れ、消失するものが多いと述べている。著者の実験においても変形菌(P.V.)注入後比較的早期経過では線毛の脱落が認められる。以上述べた線毛上皮の分泌充進、膨化及び線毛脱落は細菌性炎症にても当然考へられる事実ではあるが、アレルギー性変化においては比較的早期に出現し、且つ又細菌性炎症に比較して著明に表はれると著者は考へる。白川³⁶⁾はアレルギーの立場から観た慢性副鼻腔炎において線毛上皮が所々脱落し、間隙ができて丁度櫛の歯のように見えるものはアレルギー型に多いと述べている。固域の実験においても上皮細胞の一部は

剝離崩解し、一部は空胞化をきたしたと述べている。ここで線毛の脱落消失に就いて問題になる点は技術的操作である。線毛はアルカリには割合強く、酸には弱いとされているが骨脱灰の際10%の蟻酸を約2週間使用するが、これが線毛に対してどのように悪影響を与えるかである。しかし著者の実験は総て生体固定を行い脱灰の際には十分にホルマリンで固定されているため、蟻酸が作用してもななら悪影響を蒙ることはなく、線毛脱落は空胞化の著明な部位において多く見られる。これらの2点から線毛の脱落は技術的操作の影響が薄く、アレルギー変化によるものと判定される。線毛上皮の剝離の問題でも技術的操作が上げられるが、次の三点から

- 1) 生体固体を施行した事
- 2) 粘膜下組織におけるアレルギー性変化の著明な事
- 3) 対照と比較した事

動物を感作することなく、変形菌(P.V.)のみ注入した場合には注入後4時間、24時間においては中耳粘膜に著明な変化は認められずほぼ正常に近く注入後3日経過した際の所見が感作した海狗に変形菌(P.V.)を注入して4時間経過した際の粘膜所見とほぼ一致する。以上の事実より線毛上皮の剝離がアレルギー性反応によるものと云える。これで中耳腔に貯溜する分泌物の状態及び推移に就いて述べてみるに、変形菌(P.V.)注入後4時間、24時間の比較的早期においては線維素性物質の折出、赤血球及び少数の円形細胞を認める。その中に混在して好酸球が証明できる。3日経過すると逆に円形細胞特に好中球が次第に多くなり、線維素性物質及び赤血球が少なくなり、好酸球の数はそれにとりなつてすくなくなつてくる。それ以後5日、7日、経過すると好酸球は勿論のこと線維素性物質及び赤血球の折出はほとんど認められず、それと反対に好中球を主体とした円形細胞が多数認められるようになる。即ち膿の貯溜である。10日経過すると、次第に膿の貯溜量も減少し、15日、30日経過すれば中耳腔には分泌物は認められなくなる。対照側における中耳腔の分泌物状態は4時間、24時間経過において極僅少の線維素性物質と赤血球を認めるが、好中球は認められない。しかしそれ以後3日、5日、7日、10日、15日、30日の各経過時においては中耳腔に分泌物は認められない。

以上の如くの中耳腔における分泌物貯溜状態及び推移変遷は粘膜下組織の所見の推移変遷とほぼ同様である。

次に粘膜下組織に就いて考察を加えてみるに変形菌(P.V.)注入後4時間、24時間経過し粘膜下組織所見で

は著明な変化は浮腫、出血巣、好酸球の出現が特徴的である。これ等の著明な浮腫及び出血巣多数の好酸球の出現は初期のアレルギー性変化における Trias と云つても過言でない。白川及び固城はアレルギー反応における粘膜下組織の重要な所見は浮腫、出血巣の著明な出現、好酸球の浸潤であると報告している。Hansel は牛乳、馬血清で感作した動物実験で粘膜下組織の各所に出血巣と著明な浮腫及び多数の好酸球の出現を認めこれ等の所見はアレルギー性特有の病変であると述べている。

Koch も同様な動物実験を行い短い時間においては粘膜下組織に浮腫、多数の出血、好酸球の出現を示したと述べこれ等の組織所見はアレルギー性病変の際に屢々認められると記載している。3日経過すると著明な出血巣及び浮腫であつたものが、赤血球の散見と軽度の浮腫と変つてくる。しかも相当数認められた好酸球は少数に変つてくる。Hansel は実験の結果アレルギーの変化は比較的早期においては著明に表われ48時間を境として下降線をだどり1週間にて次第に病変は回復に向うと述べ固城も同様に病変は発病後2〜3日で最高に達し1週間持続し回復に向うと記載し、Koch も数日後においては軽度の出血、浮腫は認められるが好酸球はほとんど証明できなかったとし、2ヶ月半経過した場合の粘膜下組織は厚くなった線維化を示したと報告している。著者の実験結果においても前3者と同様に3日経過時において浮腫、出血、好酸球の出現は次第に軽減し、即ちアレルギー性特有の病変はすでに下降線をたどっている。これ等の事実は感作された状態の所に細菌が浸入し、そのため3日経過期に到り細菌の活動が活潑となり細菌性の病変が次第に強くなり、アレルギー性病変が弱くなつてきた結果であると判断される。5日以後10日経過においては出血、浮腫は減少し好酸球は完全に消失し認められなくなる。それに反し結合組織の増殖、毛細血管の拡張増生を呈するようになる。円形細胞浸潤が著明となり線維芽細胞及び骨周辺に骨芽細胞の出現がみられこれ等の組織所見は日数の経過に従つて増強し、7日、10日に到れば骨新生像一部においては肉芽の発生を認め、15日から30日経過すると線維芽細胞及び骨芽細胞は認められるが他の所見は次第に減少してくる。しかし硝子様化が強くなり、肉芽も癰痕化を示し総じて次第に治癒に向うものである。

次ぎに対照側における粘膜下組織の所見は、4時間及び24時間経過時においては浮腫、出血好酸球の出現を認めるが感作した後に変形菌(P.V)を注入した場合の

組織所見と比較すると軽度であり3日経過すると出血、好酸球は認められず、軽度の浮腫のみが認められ硝子化を呈し、粘膜は疎鬆状を示す。5日に到れば感作耳における3日経過時と同様であり、7日経過すれば硝子様を示し10日、15日、30日の各経過時においては7日経過時における所見とほぼ同様で治癒の状態を示す。以上述べた如く中耳腔における分泌物の貯溜状態及び性状は時間的経過と共に変化し同時に粘膜の所見も推移変遷を示す。さて前に述べた如きアレルギー性病変に伴ふ浮腫、好酸球の出物に就いて考えてみる。好酸球が組織中に増加出現することとアレルギーとの関係は古くから注目されていた事実である。臨床的には気管支喘息、蕁麻疹湿疹等のアレルギー疾患に際して好酸球増多の見られることは衆知であり、Riley³⁷⁾は好酸球は遊離された余分の組織ヒスタミンの破壊及び運搬の責任を持つていと述べ、好酸球増多は抗原殊に異種蛋白に対する不可欠的な細胞要素であり、且つ1つの特徴であると看做されている。Derlacki³⁸⁾はアレルギー性中耳炎の症状例において好酸球の出現を記載し、分泌物や組織に増加した好酸球の所見はアレルギー性反応に対する仮定的な証拠であると述べてある。Jones は食餌性アレルギーを原因としたアレルギー性中耳炎の1例を報告しその漿液性分泌物中に多数の好酸球が証明され且つ組織中にも多数の好酸球を見出したと述べている。Koch は慢性中耳炎の262例中52例の耳漏中において又は中耳粘膜に含まれた培養標本において好酸球を証明し、Palva は124耳の標本において48例に好酸球を発見したと述べている。Senteuria³⁹⁾は耳の分泌物75例に対して10例において好酸球を発見し、Sueks⁴⁰⁾は強力なアレルギーの素地を持つた50例において好酸球を発見したと述べている。以上述べた如くアレルギーと好酸球の出現とは密接なる関係にあり、Hansel, Derlacki 等はアレルギー性の場合には分泌物中の好酸球を重視しており Koch はアレルギー性であるか、否かは eosinophilie であるが Aneosiophilie であるかによつて区別できると云つていいる。分泌物中の好酸球がアレルギー性と非アレルギー性の鑑別にどの程度の意義を有するかはなお今後の問題として残るであろうが著者の実験成績において考えてみるに非アレルギー性の場合には殆んど証明できないのに対しアレルギー性病変の際には比較的早期に分泌物中あるいは粘膜下組織に好酸球が認められることからこの好酸球の出現は重要な意義があることが知られる。次は好酸球の出現数の問題であるが、炎症即ち細菌性炎症にお

いても時には軽度の好酸球の出現をみる。しかしこの好酸球の数はアレルギー性病変における好酸球の数と比較してみるとそこには著しい差を認める。Palva⁴¹⁾は粘膜 1.0mm² 中の好酸球の数をかぞえアレルギー性反応によるものであれば4～5個以上の出現を見ると述べ、国見は動物実験において好酸球の出現は非アレルギーの場合には殆んど認められないがアレルギー性の場合には相当数認められると述べた。次に浮腫に就いて考へてみると、浮腫は結合線維の小さな網目の間に液体の澀溜している状態である。これはヘマトキリン、エオジン染色では透明に見え着色しない。Hansel は正常組織で浮腫が最初に現われるのは基礎膜と腺層との間に存在すると毛細血管網の層に表われ軽度は殆んどこのところに限局し、浮腫状肥大やポリープはこの部の腫脹の結果であると述べた。

著者の動物実験で4時間乃至24時間経過時の粘膜下組織における浮腫の状態は毛細血管網の層に限局したものではなく、全層に亘つて著明に出現している。かかる浮腫の成因はアレルギー反応によつて起る stasis 並びに血管透過性の亢進によることは勿論のこと一部には Eggston and Voeff⁴²⁾ の云ふ線維性静脈周囲炎や淋巴管周囲炎の結果静脈や淋巴管の閉塞をきたして浮腫や腫脹が起る。炎症性浮腫では同時に周囲には著明な円形細胞特に多核白血球の浸潤が認められるが、アレルギー性浮腫では円形細胞浸潤は軽度で時には全然これが認められない。同時にみられる著明な出血巣及び好酸球の出現はアレルギー性浮腫を決定づける。以上の病理組織学的所見から著者は次の如き二点を考察することができる。

第一は感作した海猿の中耳腔に変形菌 (P.V) を注入した際の中耳粘膜の治癒迄にいたる病理組織学的所見の変遷は、

- a) アレルギー性病変を示す時期
- b) アレルギー性病変と細菌性病変を示す時期
- c) 細菌性病変を示す時期
- d) 治癒時期

の4つに区別できる。

4時間乃至24時間経過した比較的早期においては著明な浮腫、出血及び多数の好酸球、線毛上皮の分泌亢進及び粘膜上皮の杯細胞形成、即ちアレルギー性病変特有の所見を示し、次に3日経過した時期に到れば、次第に結合線増殖、円形細胞の出現がみられ毛細血管の拡張を呈し即ち細菌性病変の所見を呈するようになる。一方においては著明な出血巣、浮腫は次第に軽減し赤血球の散

見、軽度の浮腫に変わり、且つ好酸球の出現数も減少し、非定型なアレルギー性病変の混合型の時期である。7日から10日経過するとアレルギー性病変特有な各々の所見はほぼ消失し、それにかわり著明な円形細胞浸潤毛細血管の拡張増生、線維芽細胞の出現、骨の新生像が認められるようになり純然たる細菌性病変が出現してくる。即ち細菌性病変の時期である。次に15日から30日経過すると炎症の治癒過程に入り、即ち治癒時期に達する。アレルギー性組織反応はまず血管壁の変化、循環障害をもつて表われると云はれているが、これからすればアレルギー性病変の時期をあるいは血管循環障害又は非炎症性の時期と云つてもよいかも知れない。Hansel は慢性副鼻腔炎を 1) アレルギー型、2) 化膿型、3) 混合型に分類し、アレルギー型はアレルギー組織反応によつて起るもので浮腫と好酸球浸潤を主とした変化であり、化膿型は細菌感染によつて起り、混合型はアレルギー性病変に細菌感染が起つたものであるとしている。著者が述べたのは中耳粘膜の病的変化の推移であり、Hansel の述べたのは上顎洞粘膜の病的分類であり、同一視することは問題であるが、両者間に共通した点があるように考えられる。臨床において屢々経験するアレルギー性中耳炎と著者の動物実験で得られた結果を総合し考へてみると、

- 1) アレルギー性病変→混合性病変→細菌性病変→治癒期→完全治癒
- 2) アレルギー性病変→混合性病変→細菌性病変→治癒期→抗原の作用→アレルギー性病変→細菌の作用→細菌性病変→治癒期
- 3) アレルギー性病変→治癒期→抗原の作用→アレルギー性病変(細菌が作用せず純然たるアレルギー性病変)

食餌あるいはその他外界の物質細胞中のアレルゲンによつて生体ですでに感作され過敏な状態即ちアレルギーの状態になつておりそこに同種のアレルゲンが耳管經由、中耳腔に侵入することによりアレルギー性病変を惹起する。1)、2) の場合の如くアレルギー性病変時期に上気道の疾患に伴ひ細菌が耳管經由、中耳腔に侵入し循環的に各病変時期を経過する。又アレルギー性病変時期より混合性病変及び細菌性病変の各時期を経過することなく直接治癒時期に移行しつつある時、再び同種のアレルゲンが侵入しアレルギー性病変にもどり完全治癒に到らない。即ち 3) の場合である。

次に変形菌 (P.V) のみ注入した場合と感作された海

猿に変形菌 (P.V) を注入した場合の中耳粘膜を比較検討してみると、前に述べた如く感作された海猿に変形菌を注入した場合の4時間乃至24時間経過時における中耳粘膜は著明な浮腫、出血及び好酸球の出現を呈するが、変形菌 (P.V) のみ注入した場合には、4時間及び24時間経過時までほとんど中耳粘膜に変化が認められない。しかし3日経過すると中耳粘膜に好中球浸潤が見られるようになり、両者間にすでに3日の差が生じている。又治癒状態を呈する時期は変形菌 (P.V) のみ注入した場合の方が早い。即ち感作された海猿に変形菌を注入した場合の方が病変の経過が長く変形菌 (P.V) のみ注入した場合の病変は短い経過をとる。これは感作された状態即ちアレルギー性素因を有する状態においては細菌が比較的侵入しやすく又侵入した細菌の作用がより強いものと考えられる。Gutman A⁴³⁾ は感作された粘膜は正常粘膜に比較して細菌に対する反応が全く異なると云っており、国見はアレルギー性素因を有するものは細菌性中耳炎の発現に大なる影響を与え、細菌の毒素作用を強めるのではないかと云っており、Dohlmann⁴⁴⁾ は感作された粘膜に細菌感染が起つた場合には通常の夫れと比較して全く異なる反応を呈すると指摘している。著者の実験においてこれ等の諸説をうらづける成績が得られた。

次に内耳組織特に血管帯、コルチ氏器細胞、ライスネル氏膜及び前庭階、鼓室階の状態に就いて考察を加えてみる。血管帯の拡張は30日経過を除いては程度の差はあるが大部分に認められる。4時間経過の比較的早い時期においては拡張は軽度であり、7日及び10日経過時には血管帯の拡張はやや著明となり、15日経過すると拡張は次第に軽減し始め30日に達すればほぼ正常にもどる。空胞化は4時間経過では認められないが、24時間以後の経過では空胞化を示す。

次にコルチ氏の各細胞は全経過において膨化を示すが、ダイテル氏細胞とヘンゼン氏細胞は同程度に膨化を示すが、クラヂウス氏細胞は前二者に比較してやや劣る。又内外毛細胞は一般に原形がくづれ、不明瞭なものが多い。各細胞の境界は明瞭なものもあり、不明瞭なものも存在し一定ではない。ライスネル氏膜の状態に就いては正常状態乃至は膨隆状態のものが多く、少数においては弛緩を呈す。前庭階及び鼓室階に線維素性物質の折出、円形細胞の遊出、あるいは赤血球の浮出を1部のものにおいて認められる。対照側に就いては血管帯の拡張コルチ氏器細胞の膨化及びライスネル氏膜の変化を認めるが、注入側に比較してその変化は少ない。前庭階及

び鼓室階はほとんど変化は認められない。

血管帯の変化に就いては仲村が聴器結核アレルギーの実験において上皮細胞の腫大、血管帯の拡張、空胞化等を認めたと報告し、小野寺⁴⁵⁾、⁴⁶⁾ も同様なことを報告している。神岡⁴⁷⁾、Mygind⁴⁸⁾ はアレルギー性病変における迷路組織変化の際、血管帯の変化を重視し全例の80%に高度の病変を認め極端な例においては上皮が破壊し、激しい出血を見たと記載している。即ち内耳血管は所謂終末動脈であると言われ、殊にその末端である血管帯は最も血管豊富で且つ構造も複雑である。この血管帯は内リンパ腔に直接に接しているため、該部の病変、殊にアレルギー性への影響に対しては非常に敏感であると考えられる。本実験においても全例に血管帯の拡張が認められ且つ早期から出現している。かようにアレルギー性反応は血管帯において最も早期に表われる。一方血管帯の変化はこの部分が異物に対して抵抗が弱く、Rössle Opie⁴⁹⁾、茂貫⁵⁰⁾、Menkin⁵¹⁾ 等の謂ふ病巣部の抗原物質抑留作用の現われと解する事もでき、また宮本⁵²⁾、河本³³⁾ 異物阻止作用の現われと解する事もできる。7日及び10日経過すると再び拡張が強くなり、且つ充血を伴ふものも認められる。これは唯単に細菌のみの作用ではなく、すでに血管帯はアレルギー性反応を起しており、そこに細菌が浸入し、細菌自身の毒素力が増し、この毒素力が刺激となり再びアレルギー性反応が強まる。即ちアレルギー性反応と細菌毒素力との間に相互協同作用が成立し強く血管帯に作用するためと想像する。

コルチ氏器に就いて述べてみるに、コルチ氏器は内耳機構の中核であり、その病変は極めて重要な意味を有する。固城、握美⁵⁴⁾ 等は馬血清を用いて海猿聴器のアレルギー性変化を観察し、コルチ氏器細胞の膨化、腫脹し、胞体融合の傾向があり、特に上方廻転に著明であり、病変高度の場合には、ヘンゼン、ダイテル及びクラヂウス細胞に著明な膨化と破壊の生ずる事を見ており仲村は結核アレルギーによる聴器病変において上方廻転においてはやや萎縮の像を呈すると述べておる。Rössle⁵⁶⁾ はアレルギー反応による内耳組織の変化の中コルチ氏器細胞はアレルギー変化に対して比較的早く反応し、特にヘンゼン氏細胞ダイテル氏細胞は反応に敏感であり膨化の像を示す。滲出液が各細胞間に貯溜し細胞間の境界は不明瞭となる。このような変化は3日を頂点にして約一週間経過し漸次正常に復すると述べ、田辺⁵⁶⁾、Schwartzmann⁵⁷⁾ は海猿にアルチュス及びシユ型組織反応を惹起させたが、コルチ氏器の変化に就いては、動

物個々の抗原に対する感受性の差によつて、夫々の支持細胞の侵され方に軽重があると述べ、倉井、追川⁶⁵⁾、八木沢⁶⁶⁾は同様にコルチ氏器の変化は膨大像、破壊像または萎縮像等がみられ、反応注射後の時間によつてその型と程度を異にしており、細胞間の境界はやや不明瞭であると記載している。著者の実験例においてもコルチ氏器細胞は各経過時によつて多少の差はあるが全例において膨化し、その細胞膨化の程度は和田 Williams⁶⁰⁾の述べている如くダイテル氏細胞、ヘンゼン氏細胞、クラウヂウス氏細胞の順に膨化が強い。細胞間に線維素性物質が折出し境界の不明瞭を呈する例も認められる。No. 60, No. 83 において好酸球を証明できたことは興味ある事実である。即ちコルチ氏器細胞の膨化も血管帯の変化と同様にアレルギー反応に対し鋭敏に作用し、且つアレルギー反応の強弱に深い関係を持ち、又細胞毒素力の強化作用にも深く関係を持つように想像される。中耳粘膜のアレルギー性病変の経過は短く3日前後を頂点とし、漸次下隆し約一週間後には消退してしまうが、これは内耳が解剖学的位置の関係から時間的に病変の差が起ること当然の事柄である。

次にライスネル氏膜に就いて、その状態を挙上即ち内淋巴水腫を示すものと、沈下(弛緩)即ち内耳虚脱を示すものに分けると、著者の実験においては、正常状態、次いで挙上(膨隆)の順に多く、沈下例は少くない。随間の実験においても同様に正常状態及び挙上が多く、沈下が少くない。伊達⁶¹⁾はライスネル氏膜の弛緩が多いようであると述べ、神岡はライスネル氏膜の顕著な挙上を家兎の聴器シュワルツマン型組織反応で説明している。

最後に前庭階における線維素物質の折出状態は比較的早期な時期と15日及び30日経過に於いては認められず、3日及び5日経過では線維素性物質の折出が少量認められ7日及び10日経過では線維素物質の折出はやや著明となつてくる。この経過においてもアレルギー反応と細菌との間に深い関係があり7日及び10日経過した時期に線維素性物質の折出がやや著明となるのは、これはすでに内耳組織がアレルギー素因を有するために細菌が侵入しやすく且つ細菌の毒素力作用が強くなるためと考へられる。つまりアレルギー素因と云ふ状態が内耳組織の変化にも大きな役割をしている。

以上血管帯、コルチ氏器細胞の変化、ライスネル氏膜の状態、線維素性物質の折出等述べてきたが、この中コルチ氏器細胞の変化及びライスネル氏膜の状態に就いては充分に注意する必要がある。この理由は1) 生体固体

の問題、2) 死後変化の問題、3) 脱灰時における問題、4) 切片作製における技術の問題等を取り上げなくてはならない。Lang⁶²⁾、Wolff⁶³⁾、Mayer⁶⁴⁾はライスネル氏膜及びコルチ氏器の孤立性変化はこれを病的と解すべきでなく、Brühl⁶⁵⁾は聴器は死直後にかあるいは短時間内に固定せられ且つ従来行はれておるよりも、更に精密なる方法で検索する事が可能でない限りライスネル氏膜の状態、コルチ氏器の状態をもつて直ちに病的と判定する事は危険であると述べており猪狩⁶⁶⁾、鰐淵⁶⁷⁾はコルチ氏器、ライスネル氏膜に見られる変化は死後経過せる時間に必ずしも平行せず、且つ死後同一時間を経過せるものにおいても、必ずしも一致せる所見を呈することなく、専ら固定液の流通の良否即ち聴器固定により種々異なる所見を示す。Wittmaack⁶⁸⁾、及び久保⁶⁹⁾、田所、渡辺⁶⁰⁾は固定がかなり良好なる際はコルチ氏器の各細胞は僅かに濁潤するのみで膨大の傾向を示し、時には膨大弛緩して内容の溢出せる所見を示し、固定が不完全になるに従つて、コルチ氏器に硝子化及び扁平化の傾向を示すと述べている。また実験の季節即ち夏の場合、冬の場合によつて内耳所見の差を認めたと云つている。このように標本作製途上の諸障碍が合一して、全く予期し得ぬ事柄があるに留意し、標本を観察するように充分に注意を払ふ必要がある。以上中耳アレルギーの実験において見られた内耳病変は中耳アレルギーのために起る全身アレルギーの分症として内耳に臓器撰択が行われたとみなすべきか、局所アレルギーが中耳に起りその病変が細菌感染による中耳炎の場合と同じように唯内耳に波及したものと考えるべきが非常にむづかしい問題であり、今後の課題である。

第8章 結 語

1) 成熟海猿を卵白アルブミンで感作しその感作状態の海猿に変形菌(P.V)を注入し中耳粘膜の組織学的所見を時間的経過を追つて観察した。

2) 4時間乃至24時間経過時即ち注入後比較的早期における粘膜の所見は線毛上皮では粘膜上皮の分泌亢進、膨化形成線毛脱落消失する。粘膜下組織においては著明な浮腫、出血を認め多数の好酸球を証明できる。3日経過においては浮腫、出血はやや軽減し少数の好酸球を認めるが同時に結合組織が増殖し、円形細胞浸潤の出現を示す。5日経過においては上皮の一部の扁平化粘膜下組織では毛細血管の拡張及び増殖、円形細胞浸潤が著明になり、他にリンパ管がやや哆開し骨芽細胞が認められ骨の新生像を示す。15日経過時期においては線毛上

皮の排列は正しく線毛は存在する。粘膜下組織においては毛細血管の拡張浮腫はほとんど認められ、硝子化がみられ次第に治癒に向ふ。30日経過すると線毛上皮は正常に復し粘膜下組織においては炎症の治癒過程を示す。

3) 以上の粘膜の変化からアレルギー性病変、混合性病変、細菌性病変、治癒時期に区分できる。4時間乃至24時間経過時期をアレルギー性病変時期とし、3日経過を混合性病変時期、5日、7日、10日経過時期を細菌性病変時期15日及び30日経過を治癒時期とする。

4) アレルギー性素因を有する粘膜には細菌が浸入しやすく、且つ浸入した細菌はその毒素力の作用が増す。

5) 同時に内耳組織特に血管帯、コルチ氏器、ライスネル氏膜前庭階及び鼓室階の変化を時間的経過を追って観察した。

6) 血管帯は程度の差はあるが全例において拡張が認められ、空胞化を呈す。しかし15日及び30日経過時期において漸次回復する傾向を示す。コルチ氏器細胞もダイテル氏、ヘンゼン氏、クラヂウス氏各細胞順に膨化を示す。各細胞間の境界は明瞭なもの不明瞭なものが認められ、また線維素性物質の折出を認める。ライスネル氏膜は正常状態が多く次いで膨隆地緩状態を示す。前庭階には線維素性物質の折出を3日、5日、10日経過時期に認められる。

7) 内耳組織の変化のうちライスネル氏膜の状態及びコルチ氏器細胞の変化は生体固定、蟻酸の長時間の使用、標本作製時における技術の問題がある故、表われた状態をもつて直ちに病的と判断することは非常に危険である。生体死後変化を十分に頭に置いておく必要がある。

参考文献

- 1) 深野二郎：慢性化膿性中耳炎から分離した変形菌について、日耳鼻、60；196、1957。(昭32)。
- 2) Pirquet, J.: Die Serumkrankheit. 3) Riechert, T.: Der Ausdruck Anaphylaxie. Handbuch der Allg Pathologie., 1924. 4) Rössle, R.: Die Geweblich Veränderungen nach Serum injektion. Wien, Klin, Wschr., 24；161, 1932. 5) Arthus, G.: 4) より。6) Neil, J.M.: An "immediate" skin reaction which can be passively transferred. J. Exp., Med., 49；35, 1934. 7) 三田定則：血清学領域における新知見。東京、克誠堂：1936。(昭11)。
- 8) Urbach, E.: Klinik und Therapie der Allergischen Erkrankungen. Klin., Med. 31；440, 1949.
- 9) 緒方富雄：Arthus 現象を規定する因子の研究。血清免疫学雑誌、2；453, 1937。(昭16)。
- 10) 武田勝男：アレルギー性変化の病理学。アレルギー時報、6；215, 1951。(昭26)。
- 11) Lewis, E.R.: Otitis media and Allergy. Ann. Otol. Rhin. & Laryng., 38；185, 1929. 12) Proetz, A.W.: Allergy in the ear and the internal ear. Ann. Otol. Rhin. & Laryng., 40；52, 1932. 13) Jones, M.F.: Allergy otitis media Ann. Otol. Rhin. & Laryng., 49；910, 1938. 14) 山崎春三：真のアレルギーとアレルギー性について。耳鼻臨床、52；461, 1959。(昭34)。
- 15) 山田喜郎：アレルギー性中耳炎。診断と治療、30；3, 1946。(昭21)。
- 16) Hansel, F.K.: Pathological change of the tympanic membrane of guinea pig. (Serum Injektion.) Clinical Allergy (Mosby, St. Louis), 542, 1953. 17) Koch, H.J.: Allergical Investigations of Chronic Otitis. Acta. Otolaryng. Suppl., 62；1, 1947. 18) 伊達基：聴器アレルギーの実験的研究。日耳鼻、47；1768, 1944(昭19)。
- 19) 岡城乗賢：酸塩基平衡が聴器のアレルギー性変化に及ぼす影響に関する実験的研究。日耳鼻、52；384, 1949(昭24)。
- 20) 香宗我部明：低温の聴器アレルギーに及ぼす影響に就いての実験的研究。日耳鼻、52；384, 194(昭24)。
- 21) Derlacki, M.D.: Aural manifestation of allergy. Ann. Otol. Rhin. & Laryng., 61；179, 1952. 22) 六島頼一：慢性中耳カタルの本態及び療法に就いて。日耳鼻、55；625, 1955(昭30)。
- 23) Palva, T. and Palva, A.: Allergic Changes in Mastoiditis Acta. Otolaryng., 56；215, 1963. 24) 国見正明：アレルギー性中耳炎に関する実験的研究。日耳鼻、61；744, 1958(昭33)。
- 25) 中村信夫：結核アレルギーによる聴器病変の実験的研究。日耳鼻、57；10, 1954(昭29)。
- 26) Meerhoff, W. and Meerhoff, A.: Die tuberculoese Infektion in der Pathologie des Innenohres. Laryngoscope., 62；215, 1940. 27) 和田純一：アレルギー状態における聴器の態度。日鼻臨床、52；678, 1962。(昭37)。
- 28) 豊田厚二：アレルギー様反応を伴った中耳炎の4例、日耳鼻、56；479, 1956。(昭31)。
- 29) Friedmann, I.: The Pathology of Secretory Media. Proc. Roy. Med., 56；695, 1963. 30) 白川吾一郎：アレルギー性内耳炎に関する実験的研究。日耳鼻、62；臨時号、1962。(昭37)。
- 31) 倉井寛子：追跡法による聴器迷路アレルギーの実験的研究。日耳鼻、62；2329, 1962。(昭37)。
- 32) 日

- 比野典男：内耳血管帯の組織呼吸に関する研究。日耳鼻，58；569，1955。（昭30）。33）本杉雅英：中耳感染による内耳病変の実験的研究（補遺：中耳アレルギーによる内耳病変）。日耳鼻，62；1419，1962。（昭37）。34）陷間啓芳：局所アレルギー反応による末梢血行障礙並びに内耳病態に関する実験的研究。日耳鼻，64；690，1964。（昭39）。35）Koch, H.J.: 17) より。36）白川吾一郎：アレルギーの立動から見た慢性副鼻腔炎。日耳鼻宿題報告，58回総会，1957。（昭32）。37）Riey, J.F.: The mastoid cells. Livingstone, Edinburgh-London, 1959。38）Derlacki, M.D.: The Middle Ear, Symposium on the Allergy of the Ear. Trans. Amer. Acad. Ophthal. Otolaryng., 61；91, 1951。39）Senteuria, B.H.: Middle ear Effusions; Causes and Treatment. Trans. Amer. Acad. Ophthal. Otolaryng., 64；60, 1960。40）Sueks O.W.: Secretory Otitis Media. Laryngoscope., 59；1002, 1949。41）Palva T, and Palva A: Allergie Change in the Mucosa of the Chronical Otitis Media. Ann. Otol. Rhin. & Laryng. (Basal)., 24；1, 1942。42）Eggstion, A.A. and Wolff, D.: Histopathology of the Ear, Nose and Throat Baltimore, the Williams and Wilkis Company., 639, 1947。43）Gutman, a.A.: Advances in Protein. Int. Chemist., 4；156, 1941。44）Dohlman, G.: 17) より。45）小野寺茂男：抗耳膜様迷路血清の聴器迷路に及ぼす影響に関する実験的研究。日耳鼻，59；1103, 1956（昭29）。46）小野寺茂男：内耳アレルギーの実験的研究。日耳鼻，57；807，1952。（昭27）。47）神岡蘇二：聴器迷路のシュワルツマン型組織反応に関する実験的研究。日耳鼻，55；1227, 1952。（昭27）。48）Mygind, S.M.: Experimental histological studies on the labyrinth. Acta. Otolaryng., 33；75, 1945。49）Opie, E.L. u Rössle, R.: Inflammation and immunity. J of Immunol., 17；329, 1929。50）茂貫利次：Arthus 現象の研究。東医雑誌，52；307, 1938。（昭13）。51）Menkin, V.: Studies on inflammation V. The Mechanism of fixation by the inflammatory reaction. J. Exp. Med., 53；171, 1931。52）宮本種実：薬剤中毒による聴器障害の病理に関する実験的研究。日耳鼻，37；760；1931（昭6）。53）河本和友：種々なる薬物の鼓室内注入が聴器迷路に及ぼす影響に関する実験的研究。日耳鼻，58；19，1955。（昭30）。54）堀美朗郎：過敏症における聴器薬剤中毒の実験的研究。日耳鼻，56；246，1953（昭27）。55）Rössle, R.: Über die Merkmale der Entzündung im Allergische Organismus. Verh. d. Deutsch. Path. Geselsch, 17；281, 1934。56）田辺恬男：所謂内耳性難聴の発生病理に関する実験的研究。日耳鼻，56；721，1953。（昭27）。57）Schwartz, M.: Phenomenon of Lokal Tissue Reactivity. J. of Immunol., 9；247, 1924。58）追川驍：アレルギー性内耳炎の実験的研究。日耳鼻，62；2410，1959。（昭34）。59）八木沢文吾：急性中耳炎に続発せる迷路炎の病理。日耳鼻，22；737，1917。（大6）。60）Williams, H.K.: Allergy of Inner Ear. Arch. Otolaryng., 56；24, 1952。61）伊達基：聴器アレルギーに関する実験的研究。京府大，43；4，1948。（昭23）。62）Lange, W.: Beiträge zur pathologischen Anatomie der vom Mittelohr ausgehenden Labyrinthentzündungen. Passow. Beiträge. Bd., 1, 1；1918。63）Dean, L.W. & Wolff, D.: Pathology and routes of infection in Labyrinthitis secondary to middle ear otitis. Ann. Otol. Rhin. & Laryng., 43；702, 1934。64）Mayer, O.: Zur Entstehung der sogenannten Labyrinthitis Serosa in Verlauf akuter Mittelohrentzündungen. Mschr. f. Ohr-,Heilk und Laryng-, Phin. 43；60, 1929。65）Brühl, T.: Experimentelle Studies zur Pathologie der akuten-entzündlichen Prozesse im Mittelohr (und im Labyrinth) Arch. f. Ohr-, Nas-, u Kehl-Heilk. Bd 90；99, 1926。66）猪狩統一：家兔聴器死後変化に関する実験的研究。日耳鼻，55；491，1952。（昭27）。67）鰐淵源：聴器死後変化の比較的研究。日耳鼻，28；178, 1921。（大10）。68）Wittmacck, K.: Über artifiziell Postmortale und agonale Beeinflussung der histologischen Befund in membranöse Labyrinth. Zschr. f. Hals-, Nase-, Ohrenheilk., 65；157, 1912。69）久保護躬：聴器圧体固定法に関する実験的研究。日耳鼻，27；1，1921。（大10）。70）田所喜久馬，田辺淡水：聴器生体固定法の実験的研究。日耳鼻，27；1，1912。（大10）。

（原稿到着＝昭和42.5.24日）