ALLERGY OF THE EUSTACHIAN TUBE
—AN EXPERIMENTAL STUDY—NOBUHIRO OKAZAKI, M. D., TOSHIO YAMASHITA, M. D.
AND TADAMI KUMAZAWA, M. D.*Department of Otorhinolaryngology, Kansai Medical University, School of Medicine, Osaka*
(Director: T. Kumazawa, M. D.)

The aim of the present study was to observe histologically the allergic changes in the Eustachian tube in animals. Allergic changes in the Eustachian tube and tympanic cavity were clearly identified histologically when the antigen had been introduced into the tympanic cavity of sensitized guinea pigs. The relationship between allergy and serous otitis media was also discussed.

A82—0345—22831

耳 管 の ア レ ル ギ ー
—— 実 験 的 ア プ ロ ー チ ——

関西医科大学耳鼻咽喉科学教室（主任：熊沢忠躬教授）

岡 崎 伸 博，山 下 敏 夫，熊 沢 忠 躬

緒 言

滲出性中耳炎の成因において耳管のしめる地位はきわめて重要であり，その閉塞によって生ずるとするいわゆる *ex vacuo theory* が古くから一般にその成因として受け入れられてきた。さらにその成因の一つとしてアレルギー説をとる報告が最近かなり見られるようになった²⁾³⁾⁶⁾⁸⁾。これらの報告では中耳腔の，または中耳腔に貯留する滲出液の変化を主に観察したもので，滲出性中耳炎の成因として重要と思われる耳管自体のアレルギー変化については動物実験を含めて報告を見ない。Miglets⁹⁾は感作された動物の中耳腔および耳管に抗原を投与しその組織学的変化を観察したが，中耳腔には著明なアレルギーによる変化を認めたにもかかわらず，耳管自体にはほとんど変化を認めなかったと報告した。この報告は耳管はアレルギーに対する標的器官となりえないのかという疑問をいだかせる。この疑問をとくために私共は実験的に耳管自体にアレルギー状態を作る事を試み，またその実験結果より滲出性中耳炎の成因についても若干の考案を加える。

実 験 方 法

実験動物として体重300～400g，ブライエル反射正常モルモットを用いた。感作抗原として結晶卵白アルブミンを用いこれに当量の Freund の完全アジバントを混ぜたものをモルモット一匹あたり蛋白量として200 μ g をモルモットの四肢の皮下に投与した。1回目投与後4週間後，同様の方法で2回目の投与を行い，2回目投与後1週間後にゲル内拡散法による沈降反応により，抗体価の上昇を確認したものののみを用いて実験を行った。

ネンブタール腹腔内投与による麻酔後，水溶性卵白アルブミン（約0.1cc）をモルモットの中耳腔へ経鼓膜的に投与した。投与24時間後に断頭し，中耳腔，耳管，鼻部，咽頭部を分離，摘出した。

光顕観察のためには10%ホルマリン固定後，ヘマトキシリン—エオジン染色を行った。走査型電顕のためにはKarnovsky 固定法による固定，洗滌，オスミウムによる固定，脱水，イソamilアセテートに置換後，乾燥，蒸着し，日立走査型電子顕微鏡 SSM 2 型を用いて観察した。

また、予備実験として中耳腔内に注入した抗原が確実に耳管に到達する事を知る目的で経鼓膜的に中耳腔内に造影剤（エンドグラフィン）をいれその排泄の態度をレ線的に観察した。

実験結果

予備実験として正常耳の中耳腔へ注入された造影剤は約7時間ではほぼ完全に耳管を介して排泄されることがレ線的に証明された（図1）。この結果は中耳腔に注入された卵白アルブミン液が造影剤に比して粘稠度は異なるとはいえ、比較的すみやかに耳管を介して排泄される事、即ち耳管粘膜に抗原がすみやかに到達する事を明らかにした。

本実験の対照群として感作していないモルモットの中耳腔に抗原を注入したところ中耳腔粘膜および耳管粘膜等に何らの肉眼的および組織学的変化を認めなかった（図2の②、図3の②）。

次に感作されたモルモットの中耳腔に抗原を注入した際の24時間後の中耳粘膜、耳管粘膜の肉眼的および組織学的所見を述べる。

肉眼的に中耳腔には茶かっ色粘稠な分泌液が充満し、中耳腔粘膜も肥厚していた。耳管咽頭口付近にも同様の分泌物を認めた。これを光顕的に観察すると、分泌物には多数の小円型細胞群がみられ多核白血球および好酸球が主体となり、リンパ球、赤血球もみられた。中耳粘膜上皮は著しい変化をみなかったが、粘膜下組織は肥厚し、浮腫を来し、多数の小円型細胞、特に多核白血球、好酸球、リンパ球が認められた。また血管は拡張し、血管内には赤血球充満がみられた（図2の①）。

耳管は肉眼的には変化をみなかったが、光顕的観察をすると、耳管腔内には分泌物が充満し、分泌物には多数の小円型細胞を認め、特に白血球、好酸球およびリンパ球がめだった（図3の①）。耳管粘膜上皮には変化がなかったが、上皮下組織は中耳粘膜程著しくないが肥厚し、小円型細胞の浸潤を見た。小円型細胞はリンパ球、好酸球、多核白血球が主体であった（図4）。また耳管混合腺の管腔にも無処置例では認められない小円型細胞を認めた（図5）。

走査電子顕微鏡下での観察では無処置例では（図6の②）繊毛細胞は自由に繊毛を伸ばしており、また Goblet 細胞の表面は規則正しくなめらかであるに比して、処置例では繊毛細胞の繊毛は丸くかたまる傾向を示し、また Goblet 細胞の表面は不規則かつ疎になっていた（図

6の①）。

耳管咽頭口にも分泌物を認めた。著明な粘膜肥厚および多数の小円型細胞の浸潤をみた。咽頭粘膜も肥厚し、浮腫および小円型細胞の浸潤をみた。

以上中耳腔、耳管、咽頭部に認められた変化は局所アレルギーによる組織学的変化と思えた。しかし鼻部には鼻腔、粘膜上皮および上皮下組織ともに有意の変化を認めなかった。

考案

動物を用い、抗原にて感作後、同抗原を用いて中耳腔が感作されることにより、中耳腔に滲出液を生じ、また中耳粘膜にアレルギー変化の起こることは報告されている。（Smirnov⁷⁾ Kock⁴⁾ Hopp et al¹⁾）。しかし不幸にしてこの時の耳管への変化については観察がなされていない。

Miglets⁵⁾ は感作されたサルを用いて、経鼻腔的に耳管の咽頭開口部のところまで注入針を入れ陽圧でもって抗原を耳管内に噴霧し、この抗原が中耳腔に確実に入った事を鼓膜を通して確認した。その際の中耳腔および中耳腔粘膜には著明なアレルギー性変化を認めたにもかかわらず、耳管腔および耳管粘膜にはほとんど変化を認めなかったと報告している。少なくとも耳管粘膜には抗原が確実に到達している事は確かであるにもかかわらず耳管腔および耳管粘膜に変化を認めなかったとする報告は、耳管はアレルギーに対する標的器官となり得ないかという疑問を持たせた。中耳腔を通して抗原を耳管に到らしめた今回の実験では、中耳腔のみならず耳管にもアレルギー性の変化を認めた。この変化が耳管自体のアレルギー反応である事は、耳管の腺管の管腔内にも小円型細胞の浸潤などを認めた事より明白である。私共の実験結果より感作された動物の耳管に抗原が到達すれば必ず耳管自体にもアレルギー反応の生じる事、即ち耳管はアレルギーに対する標的器官となりうる事が判明した。

今回の実験は動物実験でありしかもアルサス型のアレルギーについて行ったものであることをふまえた上で、若干臨床的考察を行ってみる。緒言でも触れたが滲出性中耳炎の成因をアレルギーに求める研究者も多い。彼らは滲出液の成分や抗原の中耳腔に到る経路などについて主に検討しているが、いずれも中耳腔そのものにアレルギーが生ずる事を前提としている。しかし、耳管がアレルギーに対する標的器官であるからには中耳腔と同時に耳管にもアレルギー性の変化が生じていることを当然考

岡 崎 論 文 付 図

図 1

正常モルモットに経鼓膜的に造影剤（エンドグラフィン）を注入した。A は注入直後で、B は7時間後のレ線像でこの時期には鼓室内の造影剤はすでにほとんど経耳管的に排泄されている。 b: 中耳腔 e: 耳管

図 2

- ① 感作したモルモットの中耳腔に抗原を注入した24時間後の組織で、中耳腔に分泌物を認め中耳粘膜下組織は肥厚し、浮腫を来し多数の小円型細胞を認める。また、血管は拡張している。
- ② 感作していないモルモットの中耳腔に抗原を注入した時の中耳粘膜組織像。
C: 中耳腔 E: 粘膜上皮 LP: 粘膜下組織 B: 中耳骨包 S: 分泌物

図 3

- ① 感作したモルモットの中耳腔に抗原を注入した24時間後の耳管の組織像で、
耳管腔内には分泌物が充満し、分泌物には多数の小円型細胞を認める。
② 感作していないモルモットに抗原を注入した際の耳管粘膜組織像。
C: 耳管腔 E: 粘膜上皮 LP: 粘膜下組織 G: 耳管混合腺

岡崎論文付図

図 4

感作したモルモットの中耳腔に抗原を注入した24時間後の耳管粘膜で、上皮下組織は肥厚し小円型細胞の浸潤があり、その中にリンパ球，好酸球，多核白血球等が存在した。

C: 耳管腔 E: 粘膜上皮 LP: 粘膜下組織

図 5

感作したモルモットの中耳腔に抗原を注入した際の24時間後の耳管粘膜下組織像で、耳管混合腺の管腔に小円型細胞を認めた。

LP: 粘膜下組織 G: 耳管混合腺 C: 管腔

図 6

- ① 感作したモルモットの中耳腔に抗原を注入した際の24時間後の耳管粘膜の走査電顕像で、繊毛細胞の繊毛は丸く固まる傾向を示す。
- ② 感作していないモルモットに抗原を注入した際の走査電顕像。 Ci: 繊毛

えるべきである。さらに極言すれば耳管のみのアレルギー性変化で耳管に閉塞が起こり二次的に中耳腔に滲出液が生じるといふ形のアレルギーによる滲出性中耳炎の可能性もあるわけである。

ま と め

感作されたモルモットの中耳腔に抗原を注入し、その時に生ずる耳管の変化を光学顕微鏡および走査型電子顕微鏡で観察した。耳管内には好酸球等の小円型細胞を含む滲出液が充満し、耳管粘膜下は肥厚し、多数の好酸球の細胞浸潤を認めた。また耳管混合腺々管にも小円型細胞浸潤を認めた。これらは耳管自体のアレルギー反応と思われる所見であり、即ち実験的に耳管にアレルギー状態を生ぜしめる事を証明した。

参 考 文 献

- 1) *Hopp E S et al.*: Serous Otitis Media-An Immune Theory-. *Laryngoscope*, 74: 1149-1159, 1954.
 - 2) *Jones M F*: Manifestations of Allergy in the Ear. *Ann. Otol.* 47: 910-916, 1938.
 - 3) *Jordan R E*: Role of Allergy in Otology. *AMA Arch. Otolaryng*, 55: 363-368, 1952.
 - 4) *Koch H*: Allergical Investigation of Chronic Otitis. *Acta Otolaryng.*, Suppl. 62: 1-201, 1947.
 - 5) *Miglets A*: The Experimental Production of Allergic Middle Ear Effusion. *Laryngoscope*, 83: 1355-1384, 1973.
 - 6) *Senturia B H*: Allergic Manifestations in Otolgic Disease. *Laryngoscope*, 70: 287-297, 1960.
 - 7) *Smirnov P P*: Experiences visant a obtenir l'anaphlaxie des animaux au moyen des microbes et histolystats de l'oreille humaine. *Acta Otolaryng.*, 26: 12-17, 1938.
 - 8) *Viscomi G J*: Allergic Secretory Otitis Media: an Approach to Management. *Laryngoscope*, 85: 751-758, 1975.
-
- 本論文の要旨は international symposium of infection and allergy of the nose and paranasal sinuses. 及び第4回臨床耳科学会総会に於て発表した。
本研究は文部省科学研究費補助金の援助を受けた。
-
- (原稿受付 昭和53. 10. 6日)
別刷請求先 〒570 守口市文園町1番地
関西医科大学耳鼻咽喉科学教室 岡崎 伸博