CHOLESTEATOMA AND BONE DESTRUCTION

YUICHI SHIRAHATA, M. D. AND KEN SAITO, M. D.

*Department of Otorhinolaryngology, The Jikei Univ. School of Medicine, Tokyo.**(Director: Y. Honda, M. D.)*

To clarify the mechanisms of bone destruction in cholesteatomatous otitis media, a comparison of bone destruction of the ossicles removed during operation between chronic otitis media cases and cholesteatoma cases. Macroscopically the ossicular destruction was found in 93% of cholesteatomatous ears and 60% of chronic otitis media ears without cholesteatoma.

Granulation or connective tissue was usually found microscopically in the bone defective area regardless to the pressure of cholesteatoma. In no case was stratified squamous epithelium found in a direct association with bone destruction. Inflammatory connective tissue was always interposed between the bone defect and cholesteatoma. Therefore, stratified squamous epithelium by itself has probably no bone absorbing ability, but it is topographically forming a cyst or a non-cleansing pocket with secondary infection.

An infected "running ear" with or without cholesteatoma compromises the ossicular integrity which is always requiring a special care.

A82—0393—20131

真 珠 腫 性 中 耳 炎 の 骨 破 壊

—— 第一報 組織学的検討より ——

東京慈恵会医科大学耳鼻咽喉科学教室（主任：本多芳男教授）

白 幡 雄 一， 齋 藤 建

はじめに

発生機転はなんであれ中耳真珠腫とは組織学的に角化扁平上皮と上皮下結合織，肉芽組織よりなり，これが角化落屑物を被覆した嚢胞と理解されており臨床的には通常 epithelial pocket を形成していることが広く認められている。

中耳真珠腫はそれと接する骨壁を破壊し易く，多くの合併症（顔面神経麻痺，内耳炎，頭蓋内合併症など）を随伴しやすい。中耳真珠腫が危険視される理由はまさにその易骨破壊性にあり，そのためわれわれの多くの関心も真珠腫による骨破壊機序の解明にそそがれている。

その真珠腫の病態については今なを明らかなでない部分が多く残されているが種々の研究手段の導入により，近

年多くの領域からそれぞれのアプローチがなされ，かなりの進歩が認められることは事実である。

私共は非真珠腫性慢性中耳炎でも骨破壊がみられることにより，真珠腫と非真珠腫性中耳炎の骨破壊性の差を究明することが，真珠腫による骨破壊機序をさぐる一つの手段になろうかと考えた。今回は慢性中耳炎で最も高度で頻回な骨吸収がみられる耳小骨と，その周囲に存在した上皮，間葉組織を肉眼的，組織学的に観察し，私共の真珠腫による骨破壊機序の研究の一端とした。

対象と方法

対象は慈恵医大耳鼻科に入院し，中耳根治手術，聴保根治手術，鼓室成形術を受けた175例（181耳）の慢性中

耳炎患者である。内訳は真珠腫性中耳炎100例（105耳）、非真珠腫性中耳炎75例（76耳）で、診断は全て組織学的に確定した。全症例のうち35例（36耳）は再手術例である。

まず真珠腫中耳炎（以下真珠腫と略す）と非真珠腫性中耳炎（以下非真珠腫と略す）の術前聴力を初回手術例に限り 500, 1000, 2000, 4000Hz で比較した。そして患耳の術前耳漏の時間的推移を調べ、手術に至るまでの3カ月間耳漏がみられなかった乾燥耳の場合を耳漏が長期間なし、この期間耳漏が反復した場合を時々あり、継続して排膿していた場合を持続排膿とし真珠腫、非真珠腫例の各々で比較した。ついで手術時採取した病的耳小骨の破壊度を部分破壊と完全破壊（消失）に分け、真珠腫と非真珠腫にみられる割合を各耳小骨毎に比較した。

手術時標本は主に上皮、上皮結合組織、肉芽組織、耳小骨で、これらは10%ホルマリンに固定され、ブランクリチュール法で迅速脱灰した後、アルコール・キシロール系列で透徹し、パラフィン包埋した。染色はヘマトキシリン・エオジン染色を基本とし、好銀線維染色、マッソン・トリクロール染色、PAS 染色、アルシアン・ブルー染色、トルイジン青によるメタクロマジー法を施した。また一部形質細胞の染色に秀れているメチルグリンピロニン染色を使用した。また49歳、男性（交通事故で死亡、4時間経過）の正常耳小骨を組織学的に観察し、病的耳小骨と比較するための基礎資料とした。

手術時採取された組織標本は標本作製時既に軟部組織と骨が分離していたものや、真珠腫上皮が既に消失していた不良標本から、耳小骨欠損のある部位に角化扁平上皮や肉芽組織あるいは疎な結合組織が付着していた良性標本まで区々であった。

組織学的検討の対象となり得た破壊耳小骨を有する組織標本は真珠腫76耳、非真珠腫37耳であった。まず破骨縁に接する間葉組織のうっ血、細胞浸潤度を調べ、肉芽を単純性肉芽（新生毛細血管と線維芽細胞を主体とする幼若な結合組織）、腺様構造を有する肉芽、ヒヨレスチン結晶がみられる肉芽に分類し観察した。骨病変はVascular channel（以下 V・C と略す）、外骨縁にみられた破骨性病変・造骨性変化を主体に、V・C のうっ血・細胞浸潤の割合、拡張の具合、肉芽組織、血栓の有無、骨細胞の変性、壊死の度を調べた。また破骨縁周辺にみられた組織上の特徴ある病変は、特殊染色を施した上光学顕微鏡下に詳細に観察した。

成 績

A, 臨床的観察

1. 初回手術時組織採取され、病理組織学的検討の行われた真珠腫61例中57例（93%）、非真珠腫30例中18例（60%）に耳小骨破壊がみられた。破壊耳小骨は真珠腫、非真珠腫とも砧骨に多く、ついで槌骨、鐙骨の順であった（表1）。真珠腫では耳小骨の完全破壊の比率が高かったが、これらの事実は真珠腫では骨病変がより高度で頻回であったことを示している。耳小骨の欠損部位は従来から多く言われている様に耳小骨の解剖学的位置関係、栄養血管の分布様式にもとずき、肉芽に露出されやすい砧骨長脚・体部、槌骨頭、鐙骨頭・脚部に多くみられた。骨完全融解が鐙骨（プレートは残っている場合が圧倒的に多い）に多くみられたのは、鐙骨は鼓室底に位置し、炎症が強い場合には豊富な肉芽の中に埋もれ、血流の悪い鐙骨頭・脚部が骨壊死に陥り吸収・排除を受けるためであろう。

2. 慢性中耳炎の病態は主病変の存在部位より、耳管鼓室型と上鼓室型に大別され、後者はしばしば真珠腫性中耳炎といった病態を示している。しかし中耳炎病態の如

表 1 肉芽性中耳炎の破壊耳小骨の種類と程度
（初回手術例）

	非真珠腫18例			真珠腫57例		
	槌骨	砧骨	鐙骨	槌骨	砧骨	鐙骨
部分破壊	10	16	0	26	35	10
完全破壊	0	2	5	11	16	16
	10	18	5	37	51	26

表 2

真珠腫と非真珠腫の聴力

（初回手術例の術前気導値）

真珠腫 50例 ●
非真珠腫30例 ○

何を問わず中耳腔の炎症病変により中耳伝音系のインピーダンス整合は障害され、気導聴力閾値の上昇がみられる。その聴覚閾値は大かたの中耳腔病変の強弱の程度を表わす機能的示標である。

真珠腫52例、非真珠腫30例（全て初回手術例）の術前聴力検査の結果を表2に示した。この病態を違える2つの中耳炎の聴力像は類似し、統計学上の有意差はない。このことは耳小骨に及ぼす影響が同程度であるというより、真珠腫ではマトリックスが破壊耳小骨に介在した結果、その代用を果たし聴力は見かけ上保たれているものと解釈した。

3. 術前の3カ月間、真珠腫例では65%に持続排膿がみられ、手術時乾燥耳にあったものが5%であったのに比し、非真珠腫例では12%に持続排膿があり、39%に時々排膿が認められ、49%は長期間にわたり患耳は乾燥した状態にあった。この事実は真珠腫での保存的治療の難かしさを表わしている（表3）。

B. 組織学的観察

1. 真珠腫、非真珠腫を問わず、破骨縁に軟部組織の附着ある場合には局面に接して全例に肉芽や疎な結合組織が存在していた。弱拡大で一見角化扁平上皮が骨吸収面を被うように見えた場合（図1）でも、強拡大にすると上皮と破骨縁との間には常に間隙があり、結合組織が介在していた（図2）。この所見は銀線維染色でみると一層明瞭であった。

2. 破骨縁にみられた上皮下固有層は線維芽細胞、毛血管を主とした肉芽組織からなることが多く、間葉組織には好中球、リンパ球、形質細胞を中心とした小円形細胞浸潤と細血管の拡張、血腫形成、腺様構造ないし嚢胞の形成がみられ、それぞれの炎症時期に相応した特徴ある

図 1

弱拡大、砧骨、好銀線維染色 上皮下固有層に延びた上皮突起が一部骨面を覆っている様にみえる。

図 2

図1の強拡大、上皮の底層と骨面との間には結合組織線維が錯走している。

表 3

術前の耳漏

耳漏中の細菌

表 4 骨破壊ある真珠腫と非真珠腫の肉芽の性状

	真珠腫 75 耳	非真珠腫 34 耳
うっ血・細胞浸潤	78%	75%
肉芽組織		
単純	88%	80%
腺様構造	15%	15%
ヒョレスチリン肉芽	22%	13%
V.C の 病 変		
うっ血・細胞浸潤	38%	48%
肉芽組織	43%	32%
血 栓	0.8%	12%

退行性病変，反応性病変，修復性病変がみられた。嚢胞の形成は腺様構造が豊富である程発現率が高く，内容物はPAS，アルシアンブルーおよびトルイジンブルー染色で陽性であった。嚢胞壁が扁平上皮よりなる上皮嚢は非角化扁平上皮でもみられたが，角化扁平上皮により多くみられ，その発現頻度は上皮性病変の程度に比例していた。ヒヨレスチリン肉芽も稀にみられ，ヒヨレスチリン・クレフトの周囲には赤血球，ヘモジデリンの沈着，巨細胞の分布がみられた。白血球遊走と集積は急性期にある病巣の比較的上皮下浅層にみられ，リンパ球，形質細胞の出現は非特異性増殖性慢性炎症の結果と思われた（図3）。

以上の変化は真珠腫に特徴的にみられた病変ではなく，非真珠腫でも同様にみられ（表4），更に骨破壊を伴わない慢性中耳炎の炎症性肉芽組織とも本質的に類似していた。

3. 破骨縁にみられた上皮下固有層結合組織ないし肉芽の性状は線維芽細胞，線維芽細胞より産生された線維成分（主に膠原線維）の増生，その線維束が錯走する間に長い突起をもち橢円形を呈する組織球様の大単核細胞の集合，毛細血管が主であった（図4）。しかしこの性状も非特異的肉芽組織の範囲を逸脱するものではなかった。

4. 骨破壊あるところの骨吸収窩には，骨面に向かって垂直様に配列する細線維（主に膠原線維）があり，一見骨基質を構成する線維がはぐれて骨基質外に放出されたような像がみられた。その不規則に乱れた細線維にまつわるように組織球様細胞が散在していた。はっきりと破

図 3

弱拡大，H E染色，真珠腫，例円柱上皮を覆うように角化重層扁平上皮の進展がみられる。上皮下固有層には腺嚢胞，ヒヨレスチリン結晶を囲む様に肉芽の増生がみられる。

図 4

強拡大，H E染色，真珠腫例 破骨縁には組織球様細胞の集合がみられる。

骨細胞といえる様な多核巨細胞は骨外層の吸収窩には認められなかった。

5. 破骨縁は鋸歯状を呈し，その一つ一つは虫食い像様にみえた。破壊が進み大きく骨欠損を示す部位は，その周囲の拡大したV・Cと融合して骨面に深い陥みを作っていた。類骨組織は破骨縁に隣接してみられ，その一部には部分的な石灰沈着があり，骨吸収の一方では盛んに骨新生が行われていることを示していた。類骨組織のある部はPAS，アルシアンブルー，トルイジンブルーに陽性であったので石灰化の過程にはグリコゲンがある種の役割に参加すると考えられた。骨破壊の強くみられた骨面には，發育旺盛な肉芽に囲まれ壊死に陥入った骨組織もみられ，それが骨母体より遊離して貪食されている様な所見もみれた。

6. 細胞浸潤，うっ血がV・Cにみられ慢性骨髓炎像に匹敵する所見を呈したのも，真珠腫，非真珠腫伴同程度にみられた。細胞浸潤は肥厚した血管周囲に密集し局在している傾向があった。肉芽で閉塞されたり，血栓を形成していたV・Cもみられた。これらの変化によりV・Cはしばしば拡張し歪められていた（図5）。

7. V・Cにみられた骨吸収窩にも，骨外層にみられたと同様な細線維のはぐれ，組織球様細胞，細血管の増生，幼若な結合組織細胞，膠原線維の増生がみられた。破骨細胞はHowship's lacunae中に散見されたが，破骨細胞の近傍には特に組織球様細胞が目立った。破骨縁の周辺では一層の厚みで骨芽細胞が出現している様な骨新生像もあり，部分的には骨が硬化しているところもあった。新生した骨はエオジンに濃染し，骨変性が強い場合には骨の染色性は悪くエオジンは淡くなっている場合が多か

図 5

中等拡大，HE 染色，真珠腫例 拡張した V.C に毛細血管の豊富な肉芽がみられる。

った。それ故骨の新生，吸収の様相は不規則で，複雑な紋理を呈していた。

8. 角化落屑物に埋もれたり，V・C の中にまで侵入した真菌塊，あるいは上皮と置換するごとくその上皮束の全長に亘って真菌の増殖を認めることがあった（図 6）。これらの菌要素は H・E 染色，およびワンギーソン染色では濃褐色にみえ，PAS 染色では褐紅色，アルシアンブルー，トリウジン青染色に染まった。真菌による感染は真珠腫で明らかに多い傾向を示していた。

9. 上皮下固有層の一部の線維（膠原線維，細網線維）は小血管とともに Volkman 管を通じ内部骨構造に入り，ハーバー氏管や Howship's lacunae と直接連絡していた。この結合組織が侵入し易い部位は，骨破壊ないし変性をきたした部位で，骨細胞は空胞化ないし濃縮化などの壊死傾向が強く，大部分の骨小腔は空胞化してお

図 6

弱拡大，HE 染色，真珠腫例 上皮束の全長に亘り真菌の増殖がみられる。

り，骨梁は変形して異常な紋理を呈していた。これらの骨細胞成分の広範な破壊は真珠腫で特に真珠腫上皮が接近する部位の骨表面に目立った。一方，非真珠腫では骨表面が高度に破壊されたものは少く，骨の新生による修復が随所にみられたのが僅かな特徴であった。

考 按

古来慢性中耳炎の，殊に真珠腫性中耳炎の骨破壊機序について解説した報告は枚挙にいとまがない。それは骨破壊が真珠腫性中耳炎の特徴ある病変と考えられてきたからである。しかし，真珠腫，非真珠腫とも炎症を基盤にした病態であることに変わりはなく，肉眼的にも，また組織学的にも骨破壊は真珠腫に限らず非真珠腫にもみられた。

もし真珠腫が特異的な骨破壊能をもっているとしたら，それは組織学的に真珠腫を特徴づけている角化扁平上皮の骨破壊能と換言できるであろうか。しかし私共の手術時標本の組織学的観察では上皮が直接破骨縁に接していた症例は一例もなかった。真珠腫の存在を問わず骨破壊のみられた周辺には，上皮と破骨面との間に肉芽や結合組織が必ず介在していた。この結合組織は真珠腫嚢の拡張による圧迫刺激により 2 次的に生じた反応性増殖組織との考えもできようが，採取した切片の中には直接上皮が骨に接しているものは 1 例みられなかったことは，真珠腫上皮が直接骨破壊を惹起するといった見方に疑問をいだかせるものである。

私共の慢性炎症中耳粘膜炎，骨組織の肉眼的，組織学的観察によれば真珠腫では非真珠腫より耳小骨の破壊が多くみられ，かつ破壊が高度であった。

このように真珠腫でより高度で頻回な骨病変がみられた理由の一つは，真珠腫と非真珠腫の局在部位の違いによるものと考えられないだろうか。つまり上鼓室型慢性中耳炎の大部分が真珠腫であったことより，上鼓室の大部分を占める耳小骨の影響は重大であると考えられる。

ところで私共の観察によれば真珠腫，非真珠腫とも組織学的にみて耳小骨病変に量的は差はあっても質的な差異はほとんどみられなかった。この事実は骨破壊をきたす原因が肉芽側にあることを想像させる。耳小骨の欠損部位には肉芽の付着をみる事が多く，その場合肉芽の増生は栄養血管の走向と一致していることが多かった。従って鼓室腔炎症に基く肉芽の形成は真珠腫と非真珠腫との病態差というより，豊血管野での血管炎，血管周囲炎の帰結と考えられた。真珠腫では非真珠腫に比してよ

り高度の肉芽形成がみられた事実は、その肉芽を発生、増長させる因子に真珠腫の易骨破壊能をさぐるカギがあることを考えさせる。真珠腫は通常 Epithelial pocket を形成しているため、また真珠腫が介在する部位には tympanic fold が介在し、aeration を妨げる複雑な構造があるため、機械的な自浄作用に乏しく炎症が遷延し易い。また角化落屑物の蓄積は恰好の細菌の培地となる。それ故真珠腫は乾燥し難く、活動性の炎症を伴うことが多いと思われるのだが、一般に表皮の性格としてある期間湿润状態におくと表層は膨化し、角質層より角化落屑物が生じて皮膚はふやけてくる⁹⁾。皮膚と同じ角化扁平上皮よりなる真珠腫でも、wet な状態では落屑物の蓄積は一層著明となろう。その重積した角化落屑物は異物として壊死に陥入り断裂した上皮束間より、器質化機転により肉芽の増殖を一層促すことになると思われる。

では肉芽が骨破壊と一元的なかかわりあいをもっているとしたら、その肉芽の性状に特徴はないであろうか。私共の観察によれば、真珠腫でも非真珠腫でも上皮下固有層にみられた組織学的変化は本質的に同じであった。その組織学的所見の要約は結合組織の増生が病変の主体をなす非特異性増殖性慢性炎症過程であった。破骨縁には血管の増生が一層著明で、未熟な線維芽細胞も数を増し、膠原線維網は密であった。骨吸収窩には骨基質から線維がほぐれ放散したような細線維網がみられ、その線維間には組織球様細胞が比較的多くみられた。骨芽細胞や稀には破骨細胞も骨破壊の程度に応じてみられ、骨の吸収のある一方では骨の新生が行われていることを如実に示していた。

炎症により骨は吸収されるといわれるが¹⁾、その機構は文献的にみても未だ充分に解明されていない。10年前までは真珠腫の骨破壊機序を説明する最も有力な説は圧迫説であった⁵⁾。それは重積した角化落屑物に圧力が生じ、真珠腫嚢の拡張をもたらし、これが転換すると破壊エネルギーとなるという推論に根ざしていた。しかし真珠腫の大部分は既に鼓膜穿孔があり、open cavity の状態にある。真珠腫嚢を破り角化落屑物を除き減圧をはかる保存的治療応用例でも骨破壊が進行し聴力が悪化する場合すらある⁶⁾という。このような臨床的事実並びに根治手術を行った開放乳突洞に術前にはみられなかった半規管瘻孔が生じた症例の報告 (Walsh 1951)⁷⁾ があって以来、今日に到るまで徐々にではあるが圧力説は後退したかの様にみえる。圧力説以降骨破壊機序をめぐって上皮性組織あるいは間葉系組織における化学的な骨融解が

注目されるにいたった¹³⁸⁾。

この化学的骨融解の機序をめぐる酵素学的研究は今日までいくつかの報告がある。

慢性中耳炎の酵素活性を最初に報告したのは Harris⁹⁾ (1962) であった。彼はアシドフォスファターゼ活性が真珠腫上皮にのみあり、上皮下層、骨質には活性がみられなかったことより真珠腫上皮が骨破壊の一次的因子であると考えた。

Palva et al¹⁰⁾ (1971) はアシドフォスファターゼ以外にアミノペプチダーゼ、ラクテート・デハイドロゲナーゼやエステラーゼの酵素活性を調べ Harris の見解を支持した。更に真珠腫上皮の増殖エネルギーを皮膚腫瘍のそれと対比し上皮説を支持する幾つかの研究があった。(Schwarz 1962¹¹⁾, Morris et al 1957¹²⁾, Burstone 1955¹³⁾)。

しかし一方私共の観察と同様に破骨縁には必ず結合組織あるいは肉芽が介在するので、むしろ間葉系組織が化学的な骨融解を営む場であると主張する Jaffe (1933)¹⁴⁾, Sade (1974)¹⁾, Thomsen et al (1974)⁸⁾, Abramson et al (1977)⁵⁾, Gantz et al (1977)¹⁵⁾ の報告がある。では炎症の場である間葉系組織の何が化学的骨融解にタッチしているのであろうか。

Jaffe (1933)¹⁴⁾, Schechter (1969)⁶⁾ は血管線維腫が易骨破壊性を示すように、血管に富むという肉芽の性質が骨破壊をもたらす主要因子であるといい、Hancox (1972)⁴⁾, Irvig et al (1970)¹⁶⁾ は破骨細胞が骨破壊に関係するという。Jaffe (1933)¹⁴⁾, Harris (1962)⁹⁾ は破骨縁には破骨細胞はみられず、むしろ骨破壊は線維芽細胞の活動によるとしている。Thomsen et al (1974)⁸⁾ は破骨細胞は全例にみられるわけではなく、線維芽細胞も破骨縁に近接していないが多数の組織球は骨破壊周辺にみられ、かつアシドフォスファターゼ活性に富む故、組織球が骨破壊に働くとして述べている。この組織球を破骨細胞の前駆細胞とみなす意見もある (Hancox 1972⁴⁾)。Sade et al (1974)¹⁾, Grippaudo (1958)²⁾ は感染が骨破壊の要素と考えているし、Abramson et al (1977)⁵⁾ は蛍光抗体法を用いたヒト皮膚コラゲナーゼ活性の測定により、コラゲナーゼの細胞局在を調べ、上皮では基底層に、結合組織細胞では線維芽細胞や単球、血管内皮細胞に活性を証明している。

このコラゲナーゼ活性に関しては白血球がコラゲナーゼを産生するという意見もあり¹⁷⁾、コラゲナーゼは上皮性組織および非上皮性組織ないし細胞に広範囲に存在す

るものと思われる（永井 1972¹⁸⁾）。しかしコラゲナーゼが実際にコラーゲンを溶解する形態的な証明は今までのところなされてない¹⁸⁾。

ところで私共の光顕レベルでの組織学的所見からのみではいずれの細胞が特徴的に骨破壊に関与しているか不明である。ただし、真珠腫、非真珠腫を問わず破骨縁に接する結合組織には血管の増生がみられ、組織球様細胞が密在していた。そこで現在の病理学上の炎症概念により、真珠腫、非真珠腫の骨破壊機序（図7）を組立てる

炎症概念による中耳炎骨破壊機序のモデル

図 7

と、炎症という共通の病態を基盤にもつ真珠腫、非真珠腫では、まず循環障害がひき金として働きの実質細胞に傷害が強く及ぶ時（Vascular erosion）、細胞や組織が壊死に陥入り、酸素不足で酸性となった炎症局所での化学的環境の変化がもたらされ、細胞の自己溶解が局所に起り、同時に壊死部の難溶性物質の清掃のために活動する大食細胞（肉芽組織では組織球が主要な成分）の遊走が促され、その大食細胞が直接骨吸収にタッチするであろうと考えた。この様に形態的にみられる骨破壊は組織球様細胞による貪食、即ち異物を取り除き修復をもたらすという生物学的防衛反応の形態的表現の様に思われる。

真珠腫で骨破壊が強くみられる理由は、真珠腫では循環障害を惹起する障害因子が、前述のごとく非真珠腫より強烈であって、そのために結果的には肉芽のあがりも強く、完全な修復が期待できないまま長期にわたって炎症が持続し、そのため骨細胞の機能障害や変性、壊死が強く起り、内部的な骨破壊と同時に肉芽に接する骨表面の吸収も強くみられ、更に進んで疾病循環をも惹き起されるためであろう。一方、刺激の弱い非真珠腫では骨吸収も軽く、それだけ骨吸収について起こる骨新生（再生）が優勢な状態である様に思われる。

骨はコラーゲン線維や無機結晶からなる無機基質と骨細胞からなるので、骨破壊に際しては器質的な部分と無

器質部分の変性や吸収がみられる¹⁹⁾。なかんずく骨蛋白の90%以上を占めるコラーゲン蛋白の分解は骨破壊の本質をつく問題である。

大食細胞の最も顕著な機能は活発なライソゾーム酵素の産生能力にある²³⁾。ライソゾーム酵素にはアシドフォスファターゼ、コラゲナーゼ以外 β -グルクロニダーゼ、カテプシン、アシドリボスクレオラーゼ、リゾチーム、エステラーゼ、リパーゼなどさまざまな加水分解酵素がある²⁴⁾。しかしこれらの細胞内消化や異物貪食に必要な酵素はすべて準備されているわけではなく、貪食刺激によってその物質の消化に必要な酵素が選択的に特異的に亢進するらしい²⁵⁾。

骨の吸収をもたらすといわれるライソゾーム酵素の活動を促す機構は未だ不明であるが、ホルモン作用や機械的な圧力、炎症により活性が高まるといわれている¹⁹⁾。それ故真珠腫では炎症産物と思われる角化脱落物の有する mass としての機械的圧力、あるいは中耳炎症刺激により、ライソゾーム酵素であるコラゲナーゼやアシドフォスファターゼ活性が高まり、活性を高度に有する大食細胞が骨吸収に主導的役割を果たすということは十分に考えられるのである。

今後は真珠腫による骨破壊機序の解明のためには酵素組織化学的な、電子顕微鏡的な、電顕組織化学的な、生化学的な、免疫学的な側面からの研究が一段と推進される必要があると考えている。

結 語

真珠腫性中耳炎の骨破壊機序を知るため、手術時採取された真珠腫性中耳炎を含む 181 耳の慢性中耳炎の鼓室粘膜、病的耳小骨を臨床的、組織学的に観察し、次の結論を得た。

1. 初回手術例の真珠腫の93%、非真珠腫の60%に耳小骨破壊がみられた。そのうち真珠腫例では高度な骨破壊をみるものが多かった。しかし耳小骨欠損の部位比率は真珠腫、非真珠腫とも同じで砧骨が一番多く、次いで槌骨、鐮骨の順であった。
2. 初回手術例の真珠腫と非真珠腫の術前聴力に統計的な差異はなかった。しかし耳小骨破壊度は真珠腫で優るので、真珠腫例では破壊耳小骨にマトリックスが嵌頓する結果、比較的耳小骨連鎖は保たれ、見かけ上良い聴力が得られるものと推論した。
3. 真珠腫、非真珠腫を問わず骨破壊ある局面には、組織学的に必ず肉芽や粗な結合組織が存在し、骨小管は相当に

拡張し歪められていた。しかし真珠腫上皮が直接破骨縁に接しているものはなかった。

4. 真珠腫と非真珠腫にみられた組織学上の僅かな差異は真珠腫では骨細胞成分の破壊が真珠腫上皮が接近する部位の骨表面に目立ち、非真珠腫では骨面が高度に破壊されたものは少く、反面骨の新生による修復が多くみられた。

5. 真珠腫では術前に持続的な耳漏がみられる場合が多く、化学的療法に抵抗する細菌培地としての性格を有すると思われた。

6. 破骨縁にみられた肉芽の性状は組織球様細胞を主とした非特異的増殖性慢性炎症組織のそれで、骨病態と同様真珠腫と非真珠腫に質的な差異は認められなかった。

7. 真珠腫と非真珠腫の耳小骨破壊の量的な差異は、真珠腫では何か特別な骨破壊能力があると考えより、炎症による血行障害をきたす障害因子が強く、その血行障害がひき金としてはたらき、適当な生化学的条件下で活動する大食細胞(主に組織球)の貪食機能が骨吸収に重要であると考えた。そして骨破壊は現象論的には生体防御機構の形態的表現形として扱えられるものと推察した。

8. 大食細胞の機能はライソゾーム酵素に由来し、ライソゾーム酵素であるコラゲナーゼやアシドフォスファターゼ活性が一時的に骨破壊局所で高まることを推論した。更に今後骨破壊機序の解明のためには、基質病理学特に生化学的側面からの研究が必要であることを強調した。

参 考 文 献

- 1) *Sade I and Berco E*: Bone destruction in chronic otitis media. A histopathological study. *J Laryngol Otol*, 88: 413-422, 1974.
- 2) *Grippaudo M*: Histopathological studies of the ossicles in chronic otitis media. *J Laryngol Otol* 72: 177-189, 1958.
- 3) *Holti G*: The nature and behaviour of the deep neta skin. *J Laryngol Otol* 77: 122-125, 1963.
- 4) *Hancox N M*: Biology of bone-Cambridge University Press, Cambridge, Great Britain, 1972.
- 5) *Abramson M and Huang C*: Cholesteatoma and bone resorption. Cholesteatoma: First International Conference. Aesaulapin Publishing Company. Birmingham, Alabama, 162-166, 1977.
- 6) *Schechter G*: A review of cholesteatoma pathology. *Laryngoscope* 79: 1907-1920, 1969.
- 7) *Walsh T E, Couell W P and Ogura J H*: The effect of cholestasis on born. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 60: 1100-1113, 1951.
- 8) *Thomsen J, Jorgensen M B, Bretlau P and Kristensen K*: Bone resorption in chronic otitis media. A histological and ultrastructural study. II. cholesteatoma. *J Laryngol Otol* 88: 983-992, 1974.
- 9) *Harris A J*: Cholesteatoma and chronic otitis media. *Laryngoscope* 72: 954-980, 1962.
- 10) *Palva T, Palva A P and Samneri K*: Middle ear mucosa and chronic ear disease. II. Enzyme studies. *Arch Otolaryngol* 91: 50-56, 1970.
- 11) *Schwarz M*: Pathogenese Mittelehrcholesteatome und Jautkrankheiten. *Z Laryngol Rhinol Otol* 41: 131-140, 1962.
- 12) *Morris B and Nachlas M M*: Histochemical study of three dehydrogenase systems in human tumors. *Cancer* 12: 1238-1247, 1957.
- 13) *Burstone M D*: Histochemical demonstration of proteolytic activity in human neoplasms. *J Natl Cancer Inst* 16: 1149-1161, 1955.
- 14) *Jaffe H L*: Hyperparathyroidism (Recklinghausen disease of bone). *Arch. Pathol* 16: 63-69, July and 236-245, August; 1933.
- 15) *Gants B Z and Abramson M*: Decalcification factors in granulation tissue and ear canal skin. Cholesteatoma. First international conference. Aesaulapin Publishing Company. Birmingham. Alabama 167-169, 1977.
- 16) *Irving J T and Heeley J D*: Resorption of bone collagen by multinucleated cells. *Calcif. Tissue Res* 6: 254-261, 1970.
- 17) 宇宿源太郎: 炎症巣のコラゲナーゼ 慢性炎症と免疫 (山村雄一, 林秀男) 炎症叢書 3: 156. 医学書院 東京 1977.
- 18) 永井 裕: 生体内におけるコラゲナーゼ活性について 日本医師会雑誌 68: 584, 1972.
- 19) *Vaughan J M*: The physiology of bone, Clarendon Press. Oxford, London, 1975.
- 20) *Abramson M*: Collagenolytic activity in middle

- ear cholesteatoma. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 78: 112-124, 1969.
- 21) *Abramson M and Gross J*: Further studies on a collagenase in middle ear cholesteatoma. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 80: 177-185, 1971.
- 22) 森 昌彦, 他: 口腔粘膜ならびに菌肉腫組織疾患におけるアルカリフォスファターゼとアシドフォスファターゼの組織化学的研究, *日本口腔科学誌* 6: 239, 1960.
- 23) 梶川欽一郎: 肉芽組織の発生とその構造, 慢性炎症と免疫 (山村雄一, 林秀男) 炎症学叢書 3: 54 医学書院 東京 1977.
- 24) *Ruedi L*: The pathogenesis and treatment of cholesteatoma in chronic suppuration of the temporal bone. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 66: 283-305, 1957.
- 52) *Vaes G and Jacques P*: Studies on bone enzymes. The assay of acid hydrolases and other enzymes in bone tissue. *Biochem. J* 97: 380-388, 1965.
- 26) 金井 環, 田中健二, 遠城寺宗知: 病理学, 医学書院, 東京 1977.
- 27) 新川秀一, 他: 真珠腫性中耳炎および非真珠腫性中耳炎における耳小骨の組織学的研究 *耳鼻* 24: 133, 1978.
-
- 欄筆するに当り, 御校閲御指導を頂きました本多芳男教授に深謝致します。
- なお本論文の要旨は第7回日本耳科学会にて発表した。また試料作製に御協力やいただいた福田津子技師に感謝の意を表します。
-
- (原稿受付 昭和53. 11. 10日)
- 別刷請求先 〒105 東京都港区西新橋 3-25-8
東京慈恵会医科大学耳鼻咽喉科学教室
- 白幡 雄一