研 究

滲出性中耳炎の耳管機能に関する実験的研究

浜 田 栄 幹

Experimental Studies on Eustachian Tube Function
in Otitis Media with Effusion

Eimoto Hamada

(Kansai Medical University)

The pathogenesis of otitis media with effusion (OME) in relation to eustachian tube function was investigated in rats.

First, the passive function of the eustachian tube was examined by the inflation-deflation test and the forced response test in experimental OME induced by the intratympanic injection of *E. coli* endotoxin (ET). Before injection passive opening pressure (P_o) was 292.1 ± 64.7 mmH₂O, closing pressure (P_c) was 184.5 ± 49.1 mmH₂O, tubal resistance (R_2) was 85.8 ± 23.7 mmH₂O/ml/min. OME persisted for up to 2 days. On the day after inoculation P_o , P_c , and R_2 were significantly higher than before.

Second, the third branch of the trigeminal nerve (V_3), which supplies the tensor veli palatini muscle (TVPM), was cut and the four eustachian tube function tests were repeated. The three passive tubal ventilatory tests (inflation-deflation, forced response, and eustachian tube function in a pressure chamber) showed that P_o , P_c , and R_2 were significantly lower than before the nerve was cut; the negative pressure test indicated that negative middle ear pressure was not released even by swallowing. This dysfunctional eustachian tube model is considered to represent the compliant tube (floppy tube), which is characterized by low middle ear pressure for passive opening and functional obstruction under negative middle ear pressure.

Third, three eustachian tube function tests (inflation-deflation, forced response, and negative pressure) were performed after ET inoculation and V_3 section. Middle ear effusion was observed for 5 days or longer in all the rats. Compliant tube features were seen on the fourth day, and they persisted even after the effusion cleared.

In conclusion, these experimental studies indicate that both inflammation and tubal dysfunction are probably important factors in the pathogenesis of OME.

Key words: otitis media with effusion (OME), eustachian tube function, endotoxin, compliant tube

I. 緒 言

滲出性中耳炎の病因としては、1870年 Zaufal¹⁾ が耳管の器質的变化(狭窄、閉塞)に起因するとする“補空水腫説”を提唱して以来、長年にわたり同説が支持されてきた。実験的にも1940年 Holmgren²⁾ が犬の耳管を結繫することにより初めて実験的滲出性中耳炎を作成して以来、器質的狭窄、閉塞に基づく数多くの実験がなされている^{3)~6)}。しかし、近年 Bluestone ら⁷⁾、本庄ら⁸⁾ により、滲出性中耳炎患者の耳管換気能について詳細な検討の結果、滲出性中耳炎の耳管には器質的狭窄例は少なく、能動的な耳管開大能が障害されている耳管機能不全例が多いことが明らかにされた。さらに最近では、滲出性中耳炎の成因としての耳管機能不全は Bluestone ら^{7)9)~11)} により提唱された異常耳管“compliant tube (floppy tube)”ではないかと考えられている。

一方、1958年 Senturia ら¹²⁾ が滲出性中耳炎の中耳貯留液を細菌培養した結果、それまで無菌とされていた貯留液中に細菌の存在を確認して以来、諸家による詳細な中耳貯留液の検討により、エンドトキシン¹³⁾、プロスタグランディン¹⁴⁾、免疫複合体¹⁵⁾、菌体成分¹⁶⁾ などが次々に検出され、滲出性中耳炎の成立過程において炎症が重要な因子であることが明らかにされている。また実験的にも炎症性物質の鼓室内注入により滲出性中耳炎を惹起する方法¹⁷⁾¹⁸⁾ が確立している。

このような臨床的、実験的検討より、耳管機能不全と炎症が滲出性中耳炎の成立過程において重要な因子であることが各々明らかにされているが、両者の観点よりの検討は少なく、唯一の報告として高橋¹⁹⁾ によるネコを用いたエンドトキシン(以下ET)鼓室注入にて生じた実験的滲出性中耳炎における耳管換気能廃絶による遷延化実験があるが、耳管機能についての定量的検討はされていない。

以上の如く、滲出性中耳炎の病態成立に際して炎症と耳管機能不全とがどのような役割りを

果たしているかについて、両方の条件を満たす検討はほとんど行なわれておらず、未だ不明な点も多い。

そこで本研究においては、動物実験モデルを用いて、炎症と耳管機能不全との両者に視点を合わせ、まず、1)未検討である炎症性物質の鼓室内注入により作成した実験的滲出性中耳炎の耳管換気能について検討した。次に、2)耳管開大筋に直接侵襲を加えない新たな方法を用いて、耳管機能の観点から“compliant tube”の概念に合致する実験的耳管機能不全モデルを作成することを試みた。最後に、3)炎症と耳管機能不全“compliant tube”両方の条件を満たす実験的滲出性中耳炎を作成し、病態期間と定量的な耳管換気能とについて検討した。

II. 実験的滲出性中耳炎における耳管機能

〈目 的〉

従来より、炎症性物質の鼓室内注入による実験的滲出性中耳炎に関して組織学的¹⁷⁾¹⁸⁾、免疫学的¹⁸⁾²⁰⁾ には詳細な検討が行なわれている。しかしその耳管機能については排泄能の検討²¹⁾ は行なわれているが、換気能の検討は全く行なわれていない。

そこで本実験では、小動物の耳管換気能を定量的に測定可能とする検査装置を用いて、同一個体の正常時と滲出性中耳炎惹起時の耳管換気能について経時的に測定し、まだ未検討である実験的滲出性中耳炎の耳管換気能を明らかにしようとした。

〈方 法〉

実験動物として耳鏡所見にて鼓膜正常、体重160~240 g の Wistar 系 rat を用いた。塩酸ケタミン 50~70 mg/kg(筋注)で麻酔後、仰臥位に固定した。前頸部に皮膚切開を加え、鼓室骨胞を露出した後、以下の各実験を行った。

1. 実験的滲出性中耳炎の経時的变化

rat 17匹を用いた。露出した鼓室骨胞より、一側の鼓室に ET (E. coli : 0111 : B₄ LPS) を 200 µg/ml の濃度で 0.05 ml 注入した。対側は control 側とし、同様の手技にて生理食塩水

0.05 ml を注入した。注入後 1, 2, 3, 4, 7 日に顕微鏡下に鼓膜所見を観察し、中耳貯留液の有無を判定した。

2. 正常 rat における耳管機能

rat 41 匹 50 耳を用いた。鼓室骨胞に小孔を開けチューブを気密に接続した後、以下の受動的耳管換気能につき検討した。

① 耳管開大圧、閉鎖圧の測定

Flisberg ら²²⁾ による inflation-deflation test を用いて測定した。検査装置は、図 1 に示してあるように、留置チューブを介してポンプ (Nipro SP-60-T) にて一定の流量 (流量計：日本光電 FF010T) で空気を鼓室に送気し、その際生じる鼓室内圧変化を差圧トランスジューサー (日本光電 TP-603T) にて測定し、増幅器 (日本光電 AR-601G)、記録器 (SANEI Rectigraph-8 S) を用いて流量と同時記録した。毎分 0.9 ~ 1.1 ml という非常に緩徐な送気量にて徐々に鼓室を加圧し、耳管が受動的に開放される圧 (opening pressure : P_o) と、その直後耳管が閉鎖される圧 (closing pressure : P_c) とを測定した (図 2)。実際の測定値としては、5 秒以上の間隔で計 6 回測定し、圧が安定する 2 回目以降の測定値から最大と最小の値を除いた 3 回の平均値を採用した。

② 耳管抵抗検査

Cantekin ら²³⁾ が開発した forced response test を用いて測定した。①を測定後、さらに流量を毎分 2.0 ml と増加させると耳管は常に開

放された状態を保持し、その際の鼓室内圧を同時記録した。この流量と圧の関係から耳管抵抗値 (R_2) を算出した (図 3)。

3. 実験的滲出性中耳炎の耳管機能

rat 15 匹を用いた。実験 1 と同様の手段にて実験的滲出性中耳炎を作成し、実験 2 の検査装置を用いて耳管換気能を測定した。

まず、rat 10 匹 10 耳を用いて ET 注入前の正常時と全耳に中耳貯留液が認められた注入 1 日後とにおける P_o 、 P_c 、 R_2 を測定した。次に、rat 5 匹 5 耳を用いて注入前と全耳に貯留液が認められなかった注入 4 日後の P_o 、 P_c 、 R_2 を測定した。

図 2 受動的耳管開大圧 (P_o)、閉鎖圧 (P_c)

$$R(\text{耳管抵抗値}) = \frac{P(\text{鼓室内圧})}{F(\text{流量})}$$

図 3 受動的耳管抵抗

実際の測定値としては、図の如く流量を 2.0 ml/min に統一した耳管抵抗 (R_2) を採用。

図 1 耳管換気能検査装置

〈結 果〉

1. ET 注入側においては, 注入 1 日後では 17 耳全てに図 4 のような気泡を伴った中耳腔に充満する漿液性の貯留液が観察された. 注入 2 日後では 12 耳中 3 耳のみに 1 日目より少量の貯留液が観察されたが 3 日後以降では 10 耳全てに貯留液は全く観察されなかった. 一方, control 群の対側生理食塩水注入耳においては, 注入 1 日後に 17 耳中 2 耳のみに極く少量の中耳貯留液が観察されたが, 2 日後以降では全耳に貯留液は全く観察されなかった(表 1).

2. ①正常 rat 50 耳の P_o , P_c はそれぞれ最小 180, 80 mmH₂O, 最大 440, 300 mmH₂O で

あり, 標準偏差を考慮すると, 正常範囲は P_o : 292.1 ± 64.7 mmH₂O, P_c : 184.5 ± 49.1 mmH₂O となる(図 5).

② R_2 の最小, 最大はそれぞれ 35, 140 mmH₂O/ml/min であり, 正常範囲は 85.8 ± 23.7 mmH₂O/ml/min となる(図 5).

3. 全耳に中耳貯留液が観察された注入 1 日後の P_o , P_c , R_2 は全耳注入前と比べて表 2 の如くそれぞれ平均 85.0 mmH₂O, 81.7 mmH₂O, 40.5 mmH₂O/ml/min の有意な ($p < 0.01$) 高値を示した(図 6). 一方, ET 注入 4 日後, すなわち全耳に貯留液が認められず, 滲出性中耳炎が寛解したと考えられる際の検査結果は, P_o ,

図 4 実験的滲出性中耳炎(エンドトキシン鼓室注入 1 日後)の鼓膜

表 1 中耳貯留液の経時的变化

	日 数	①	2	3	④
エンドトキシン	貯留数/n	17/17	3/12	0/10	0/10
	%	100.0	25.0	0	0
生理食塩水	貯留数/n	2/17	0/12	0/10	0/10
	%	11.8	0	0	0

図 5 正常 rat の P_o , P_c , R_2 ($n=50$)

P_o : 受動的耳管開大圧

P_c : 受動的耳管閉鎖圧

R_2 : 受動的耳管抵抗(流量 2.0 ml/min)

P_c、R₂共に表3の如く注入前と比較してほとんど変化は認められなかった(図7).

〈考 按〉
従来より ET 鼓室注入により実験的滲出性中耳炎を惹起する際には、小動物として chin-

表2 エンドトキシン鼓室注入前と1日後における P_o、P_c、R₂

No.	P _o (mmH ₂ O)			P _c (mmH ₂ O)			R ₂ (mmH ₂ O/ml/min)		
	注入前	1日後	差	注入前	1日後	差	注入前	1日後	差
1	253	367	114	113	273	160	70	140	70
2	323	377	54	200	247	47	105	115	10
3	227	357	130	143	273	130	60	140	80
4	260	333	73	173	213	40	85	100	15
5	207	273	66	123	190	67	50	80	30
6	290	393	103	187	290	103	85	140	55
7	290	300	10	190	190	0	90	95	5
8	283	373	90	200	277	77	90	135	45
9	300	473	173	193	343	150	100	175	75
10	273	310	37	170	213	43	90	110	20
$\bar{m}$	270.6	355.6	85.0	169.2	250.9	81.7	82.5	123.0	40.5

P_o : 受動的耳管開大圧
P_c : 受動的耳管閉鎖圧
R₂ : 受動的耳管抵抗 (流量 2.0 ml/min)

図6 エンドトキシン鼓室注入前と1日後での P_o、P_c、R₂の比較 (n=10)
P_o : 受動的耳管開大圧
P_c : 受動的耳管閉鎖圧
R₂ : 受動的耳管抵抗 (流量 2.0 ml/min)

chilla¹⁷⁾²⁴⁾, guinea pig²⁵⁾²⁶⁾を用いているが, 本実験では初めて rat を用いて病態期間, 耳管換気能につき検討を行なった. その結果, 実験的滲出性中耳炎の病態期間は2日間以内であり, ホルマリン処理 *H. influenzae* を注入した De-Maria ら¹⁷⁾, Okazaki ら²⁴⁾ の2週間(使用動物: chinchilla), Ohashi ら²⁵⁾ の3日間以上(使用動物: guinea pig), 本実験と同じ *E. coli* ET を注入した飯野ら²⁶⁾ の2週間(使用動物: guinea

pig)と比較して, ET の種類, 使用動物は異なるが短期間であった.

正常 rat の耳管機能については Malm²⁷⁾ が生理食塩水を用いて耳管の受動的通水圧を検討し, 正常時の通水圧として開大圧: 5.06 ± 0.35 KPa, 閉鎖圧: 3.01 ± 0.30 KPa を報告しているのみで, 耳管の通気圧については未だ報告されていない. 実験2では flow rate 1.0 ml/min 前後という流量にて非常に緩徐な鼓室の加圧を

表3 エンドトキシン鼓室注入前と4日後における P_o , P_c , R_2

No.	P_o (mmH ₂ O)			P_c (mmH ₂ O)			R_2 (mmH ₂ O/ml/min)		
	注入前	4日後	差	注入前	4日後	差	注入前	4日後	差
1	337	323	-14	200	197	-3	100	95	-5
2	333	327	-6	240	240	0	115	125	10
3	283	303	20	163	180	17	85	90	5
4	230	243	13	123	120	-3	60	65	5
5	280	277	-3	177	170	-7	85	85	0
$\bar{m}$	292.6	294.6	2.0	180.6	181.4	0.8	89.0	92.0	3.0

P_o : 受動的耳管開大圧

P_c : 受動的耳管閉鎖圧

R_2 : 受動的耳管抵抗 (流量 2.0 ml/min)

図7 エンドトキシン鼓室注入前と4日後での P_o , P_c , R_2 の比較 (n=5)

P_o : 受動的耳管開大圧

P_c : 受動的耳管閉鎖圧

R_2 : 受動的耳管抵抗 (流量 2.0 ml/min)

可能とすることにより, 初めて正常 rat の受動的な耳管通気圧 (P_o , P_c) と耳管抵抗 (R_2) とを測定した. この結果を他の正常小動物と比べてみると chinchilla を用いた flow rate 6~108 ml/min における P_o の平均値 52~100 mmH₂O, P_c の平均値 3.3~30 mmH₂O, 耳管抵抗値の範囲 0.69~58 mmH₂O/ml/min²⁸⁾ より明らかに高値であるが, guinea pig を用いた flow rate 1.7~9.2 ml/min における P_o : 355 ± 21 mmH₂O²⁰⁾ とは近似しており, また正常人における P_o : 355 ± 95 mmH₂O¹⁹⁾ とも近似する結果であった.

滲出性中耳炎における耳管の換気能についての検討は1966年 Silverstein²⁹⁾ が小児滲出性中耳炎75耳に対し能動的な耳管換気能の測定を行ない, 陰圧テストにおいては全耳, 陽圧テストにおいては9耳で障害されていると報告して以来, 受動的, 能動的換気能についての報告が散見される⁷⁾⁸⁾¹⁰⁾¹⁹⁾²³⁾. しかしながら, これらは全て臨床例からの検討であり, 動物を用いた実験的滲出性中耳炎に関して耳管の換気能の観点からの検討は未だ行なわれていない. そこで実験3では, ET 鼓室注入により実験的滲出性中耳炎を作成し, その耳管換気能を定量的に測定した結果, 滲出性中耳炎が惹起された際の耳管の受動的換気能は P_o , P_c , R_2 の全てにわたり正

常時と比べて有意に低下した.

ET 鼓室注入による実験的滲出性中耳炎における鼓室粘膜に関して病理組織学的な検討は行なわれており^{17)24)~26)}, 鼓室粘膜上皮下組織の著明な浮腫, 毛細血管からの出血, 中耳腔内への好中球, マクロファージの遊出, 脱落した上皮細胞の存在などが記されている. 本実験モデルでも ET 注入1日後の鼓室から耳管鼓室口にかけて同様な所見が認められたが, 注入4日後にはほぼ正常な状態に回復していた(図8a, b). しかし, 注入1日後でも耳管腔はほぼ正常な状

図9 エンドトキシン鼓室注入1日後の耳管腔 (×200)

注入1日後にもかかわらず耳管腔の組織所見はほぼ正常に保たれている.

図8a 注入1日後

粘膜上皮下組織の著明な浮腫, 中耳腔内への好中球, マクロファージの遊出, 脱落した上皮細胞などが認められる.

図8b 注入4日後

注入1日後に認められた炎症所見はほぼ消退している.

図8 エンドトキシン鼓室注入後の耳管鼓室口(×200)

態が保たれていた(図9). このことより, 実験的滲出性中耳炎惹起時における受動的な耳管換気能の低下は, 耳管腔ではなく耳管鼓室口の器質的な狭窄変化に起因すると考えられた.

〈小 括〉

未検討の実験的滲出性中耳炎における耳管機能を知る目的で, ET 鼓室内注入による実験的滲出性中耳炎を初めて rat を用いて作成し, 受動的な耳管換気能(P_o , P_c , R_2)について検討した.

その結果, ①中耳腔に漿液性貯留液が認められた期間は ET 注入後 2 日間以内であること, ②正常 rat では P_o , P_c , R_2 の正常範囲はそれぞれ $292.1 \pm 64.7 \text{ mmH}_2\text{O}$, $184.5 \pm 49.1 \text{ mmH}_2\text{O}$, $85.8 \pm 23.7 \text{ mmH}_2\text{O}/\text{ml}/\text{min}$ であること, ③正常時と比べて滲出性中耳炎惹起時では, P_o , P_c , R_2 すべてにわたり有意な高値を示すことが明らかとなった. この耳管換気能の低下は光顕的観察より耳管鼓室口部の粘膜浮腫を主体とする器質的变化に起因することが推定された.

Ⅲ. 実験的 compliant tube

〈目 的〉

滲出性中耳炎の成立における重要な因子の一つとして耳管の機能不全が存在することが臨床的^{7)~11)19)30)31)}, 実験的^{19)23)32)~35)}に報告されている. そして, この耳管の機能不全は Bluestone⁷⁾⁹⁾¹⁰⁾¹¹⁾³⁰⁾により提唱された“compliant tube (floppy tube)”すなわち鼓室に陽圧を負荷すれば耳管開放の様相である反面, 陰圧の負荷により耳管の機能的狭窄の様相を有するという異常耳管の概念に合致するものではないかと考えられている.

本章では, 動物モデルを用いてこの“compliant tube”を初めて実験的に作成することを目的とし, 唯一の耳管開大筋である口蓋帆張筋(tensor veli palatini muscle 以下 TVPM)を支配する三叉神経第三枝(V_3)を切断するという新しい方法により耳管開大筋を廃絶させ, その結果として生じる耳管換気能の変化を種々の空気力学的検査法にて検討した.

〈方 法〉

実験動物は第Ⅱ章と同様の正常な Wistar 系 rat (160~220 g) 5 匹を使用した. 塩酸ケタミン 50~70 mg/kg (筋注)で麻酔後, 仰臥位に固定した. 前頸部に皮膚切開を加え, まず中耳骨胞を露出し, 更に翼口蓋窩に入り卵円孔に至り, 同孔より分枝する V_3 を露出した(図10). 露出された中耳骨胞に小孔を開けチューブを気密に接続固定した. また, 術後感染予防を目的としてアミノグリコシド系抗生剤(硫酸イセパマイシン) 30 mg/kg を 1 日 2 回, 3 日間筋注した.

まず, rat においても V_3 が本当に耳管開大筋を支配しているかどうかの事実を確認する目的で, このように露出された V_3 へ双極針電極を当て, 電気刺激装置(日本光電 SEN-3201)で刺激を加えた. 刺激波は100回/秒の矩形波, 電圧は 3V, 刺激時間は 0.2 秒で行なった. この電気刺激信号と圧負荷された鼓室内圧とを同時記録した.

図10 rat の三叉神経第三枝(V_3)

次に、露出された V_3 の切断前と切断後において、同一個体の耳管換気能につき以下の空気力学的耳管機能検査法を用いて測定した。

- ①受動的耳管開大能 (P_o , P_c) の測定。
- ②耳管抵抗値 (R_2) の測定。
- ①②は第Ⅱ章と同様の測定方法にて行なわれた。

③chamber 法による耳管機能検査(図11)

①②と同じ圧測定記録装置を使用して、図の如く小型気密室内での鼓室内圧を測定した。減圧ポンプを用いて気密室内の圧を徐々に低下さ

図11 chamber 法による耳管機能検査(P_o , P_c)

P_o : chamber 法での受動的耳管開大圧
 P_c : chamber 法での受動的耳管閉鎖圧

せることにより、相対的に気密室内の rat の鼓室内圧は徐々に加圧される。このようにして耳管の受動的開大圧 (P_o) と閉鎖圧 (P_c) とを測定した。測定値としては圧が安定する 2 ～ 6 回目から最大値と最小値を除いた 3 回の平均値をそれぞれ採用した。

④陰圧テスト

①②と同じ圧測定系を用い、嚥下時における鼓室内圧の変化を測定した。

前頸部の皮膚切開を延長し、顎二腹筋を露出し、同筋に一芯同心型針電極を刺入した。

こうして嚥下運動を示す顎二腹筋の筋電図(日本光電 MEM3102 を使用)と鼓室内圧とを同時記録した。嚥下運動は綿棒を用いて咽頭を軽く刺激することにより誘発した。

表 4 三叉神経第三枝切断前後における P_o , P_c

No.	P_o (mmH ₂ O)			P_c (mmH ₂ O)		
	切断前	切断後	差	切断前	切断後	差
1	270	203	-67	190	143	-47
2	387	343	-44	263	240	-23
3	330	237	-93	223	160	-63
4	267	180	-87	187	133	-54
5	273	153	-120	190	103	-87
$\bar{m}$	305.4	223.2	-82.2	210.6	155.8	-54.8

P_o : 受動的耳管開大圧
 P_c : 受動的耳管閉鎖圧

図12 三叉神経第三枝電気刺激による鼓室内圧変化

〈結 果〉

V_3 への電気刺激と同期して鼓室内圧が変化した(図12). このことより rat においても V_3 が耳管開大筋を支配している事実が確認された.

① V_3 切断後の P_o , P_c は切断前と比べて全例低下し(表4), それぞれ平均 82.2, 54.8 mmH₂O の有意な ($p < 0.01$) 圧低下が認められた(図13).

② V_3 切断後の R_2 は切断前と比べて全例低下し(表5), 平均 31.0 mmH₂O/ml/min の有意な ($p < 0.01$) 抵抗の低下が認められた(図14).

③ V_3 切断後の P'_o , P'_c は切断前と比べて全例

図14 三叉神経切断前後での R_2 の比較 ($n=5$)

R_2 : 受動的耳管抵抗(流量2.0 ml/min)

図13 三叉神経第三枝切断前後での P_o , P_c の比較 ($n=5$)

P_o : 受動的耳管開大圧

P_c : 受動的耳管閉鎖圧

表5 三叉神経第三枝切断前後における R_2

No.	R_2 (mmH ₂ O/ml/min)		
	切断前	切断後	差
1	90	60	-30
2	125	115	-10
3	110	70	-40
4	90	60	-30
5	90	45	-45
$\bar{m}$	101.0	70.0	-31.0

R_2 : 受動的耳管抵抗(流量2.0 ml/min)

表6 chamber法による三叉神経第三枝切断前後における P'_o , P'_c

No.	P'_o (mmH ₂ O)			P'_c (mmH ₂ O)		
	切断前	切断後	差	切断前	切断後	差
1	297	217	-80	203	137	-66
2	393	353	-40	257	233	-24
3	347	253	-94	220	157	-63
4	280	197	-83	190	143	-47
5	287	163	-124	203	110	-93
$\bar{m}$	320.8	236.6	-84.2	214.6	156.0	-58.6

P'_o : chamber法での受動的耳管開大圧

P'_c : chamber法での受動的耳管閉鎖圧

低下し(表6), それぞれ平均 84.2, 58.6 mmH₂O の有意な ($p < 0.01$) 圧低下が認められた(図15).

以上①②③の結果, V₃ 切断後の耳管は切断前と比較して, より低い圧負荷にて容易に開放されるという耳管開放の性格を有することが判明した.

④V₃ 切断前では, 嚥下運動を示す顎二腹筋の筋放電に同期して鼓室に負荷した -100 mmH₂O の陰圧が解除されるが, 切断後では嚥下しているにもかかわらず鼓室内の陰圧に変化は認められなかった(図16). このことより V₃ 切断後の耳管は嚥下運動に伴ない鼓室内陰圧が解除されるという圧平衡能が障害されている機

図15 chamber 法による三叉神経第三枝切断前後での P'0, P'c の比較 (n=5)

P'0 : chamber 法での受動的耳管開大圧
P'c : chamber 法での受動的耳管閉鎖圧

図16 三叉神経第三枝切断前後での陰圧テスト

能的狭窄の性格を有することが判明した。

〈考 按〉

従来より、耳管の器質的閉塞、狭窄に起因する中耳における補空水腫説 (hydrops ex vacuo-theory)¹⁾ が滲出性中耳炎の病因であると理解されていた。実験的にも、耳管を結繫²⁾³⁾、充填⁵⁾⁶⁾、焼灼⁴⁾することによる閉塞、耳管に放射線を照射する³⁶⁾ことによる狭窄という方法にて実験的滲出性中耳炎が惹起されている。

しかし近年、Bluestone ら⁷⁾は小児滲出性中耳炎における詳細な耳管機能の検討を行ない、耳管の器質的閉塞、狭窄を表わす受動的開大圧の高値な例は少なく、400 mmH₂O 以下という正常あるいは低値な例が76%であったと報告した。そして陰圧テストにて全例陰圧平衡能が障害されていることより小児滲出性中耳炎の耳管換気能障害の本質について新たな概念を提唱した。つまり小児滲出性中耳炎における耳管の機能障害は、従来より支持されている器質的狭窄、閉塞ではなく、鼓室に陽圧が負荷されれば容易に開大するむしろ開放の様相と、逆に陰圧が負荷されれば容易に耳管の locking が起こる機能的狭窄の様相とを合わせ持つ機能不全であると考え、未発育の耳管筋と compliance の大きい耳管軟骨より生じるとされるこのような一方弁的な無力性耳管を compliant tube と称した。更に Bluestone ら⁹⁾¹⁰⁾³⁰⁾、Doyle³¹⁾は高率に滲出性中耳炎が合併する口蓋裂児の耳管にも compliant tube の状態が多く認められ、その原因として耳管軟骨および耳管筋の形式不全に基づく compliance の増大と耳管開大筋の走行異常や萎縮に基づく耳管開大能の異常が考えられると報告している。

以上より compliant tube とは「何らかの原因により耳管の弾力性が低下した結果、耳管本来の管腔形態維持に異常を来たし、外圧変化にて耳管の開閉が容易に行なわれる無力かつ柔軟なる耳管。耳管機能においては、鼓室に陽圧が負荷されると容易に開大する耳管開放の様相を、陰圧が負荷されると嚥下にて圧平衡ができない

機能的狭窄の様相を呈する耳管」と定義される。

このような特徴的性格を持つ compliant tube を耳管換気能の観点より実験的に作成するには、鼓室側よりの受動的開大圧の低下と嚥下に際しての陰圧平衡能障害という二つの条件を満足することが必要である。陰圧平衡能とは耳管開大筋が嚥下時に収縮し、耳管が開大することにより鼓室内陰圧が解除されることである。従って、Honjo ら³⁷⁾、Cantekin ら³⁸⁾の動物実験より唯一の耳管開大筋であると明らかにされた TVPM を障害することは陰圧平衡能の障害を来たすと考えられる。

実験的に TVPM の障害を来たす方法としては、人為的に口蓋裂を作成したり³²⁾³³⁾、同筋支配神経の切断³⁹⁾という間接的方法と同筋の切除²³⁾³⁴⁾、麻痺³⁵⁾とか翼突鉤の切除¹⁹⁾²³⁾³³⁾³⁴⁾という直接的方法とに大別される。耳管換気能の検討を加えた報告として、Doyle ら³²⁾は9匹の rhesus monkey を用いて不完全口蓋裂4匹、完全口蓋裂5匹を作製し、それぞれ2匹、4匹に対して術前、術後に耳管換気能検査を行ない、不完全口蓋裂例では圧平衡能障害は来たしているが術後の P_o と P_e が高値であると報告しており、Cantekin ら²³⁾³⁴⁾は同じ動物を用いて、同筋の一部切除、切断、翼突鉤の切除という3種の異なる手段により陰圧平衡能障害を来たすモデルを作成し、術前、術後に同様の検査を行なっている。その結果、切除モデル1耳において術後受動的開大能の亢進を来たす臨床的 compliant tube 類似の結果が得られたと報告しており、その原因として筋切除による筋容積の減少が耳管としての compliance の増大を来たしているのではないかと推測している。更に、Casselbrant ら³⁵⁾も同じ動物を用い、筋毒性を有する botulinum toxin A を同筋に注射することにより筋麻痺を生じさせ、注射前後に同様の検査を2耳に行ない、陰圧平衡能障害と P_e の低下を来たすことも報告している。しかし、全ての報告にわたり対象数が1～2耳と少なく compliant tube としての明確な結論は述べられ

ていない。以上の如く、耳管換気能の観点を明確かつ有意に満足させる compliant tube の実験モデルは未だ作成されていない。なお、本実験の対象動物は小動物 (rat) であり、TVPM に直接侵襲を加える方法による検討は行なわなかった。

さて、 V_3 が TVPM を支配していることは 19 世紀 Polizer の記載以来解剖学的事実であるとされている⁴⁰⁾。そこで本実験では、先ず rat においても V_3 が TVPM を支配している事実を V_3 電気刺激と同期する鼓室内陽圧の低下により確認した。次に、 V_3 を切断することにより TVPM の筋麻痺を生じさせ、神経切断前後に 3 種の受動的耳管機能検査 (①受動的耳管開大能検査、②chamber 法による耳管機能検査、③耳管抵抗検査) と 1 種の能動的耳管機能検査 (④陰圧テスト) を行なった。

①では、切断後に P_o 、 P_c 共に切断前と比較して有意な圧低下が認められた。環境圧を変化させる chamber を用いたより生理的な受動的耳管機能検査法である②では、①と同様に P'_o 、 P'_c の有意な圧低下が認められた。そして各対象動物において①と②の結果を比較してみると、それぞれの P_o と P'_o 、 P_c と P'_c はほぼ等しく、環境圧低下による相対的な鼓室内圧上昇と直接に鼓室内圧を上昇させることは検査上同意義であることが明らかとなった。更に、③でもやはり切断後に R_2 の有意な抵抗低下が認められたことより、 V_3 切断後の耳管は鼓室陽圧負荷にて正常時よりも容易に開大されることを明らかとした。

元来、神経系と連絡のある骨格筋は幾分張られた状態にあり、これを tonus (緊張) という。この tonus は筋固有の弾性と神経からの刺激による微小な収縮とにより成立している。そこでこの神経と筋との連絡を断つと後者は直ちに失われ、全体としての tonus は減弱し弛緩麻痺が生じるとされている⁴¹⁾。又、耳管の compliance は耳管を構成する耳管軟骨、粘膜下弾性線維板、軟骨内弾性線維、および管周囲組織

である筋肉、脂肪組織などによって総合的に形成されるものである。これらのことより、本実験では V_3 の切断にて同神経支配の TVPM と内側翼突筋とに弛緩麻痺が生じた結果、耳管全体としての compliance の増大を来とし、受動的開大能の亢進を招いたと考えられる。

最後に、④では V_3 切断にて TVPM の弛緩麻痺が生じた結果、嚥下に伴なう耳管開大能の廃絶による陰圧平衡能障害すなわち機能的狭窄の状態を来していることを明らかにした。以上①②③、④の結果より、本実験にて作成した耳管モデルは耳管機能の観点より compliant tube の概念を初めて明確に満足させる異常耳管であると考えられる。

〈小 括〉

実験的に compliant tube を作成する目的で、耳管開大筋である TVPM を支配する V_3 の切断を行ない、切断前後の耳管換気能につき検討した。切断後の受動的耳管開大能検査の結果として、① P_o 、 P_c の低下、② P'_o 、 P'_c の低下、③ R_2 の低下が認められた。更に、切断後の能動的耳管開大能検査の結果として、④陰圧平衡能の障害が認められた。以上①②③、④の結果、本実験にて作成された異常耳管モデルは、鼓室陽圧負荷にて正常時よりも容易に開大する開放の様相と鼓室陰圧負荷にて嚥下による圧平衡ができない機能的狭窄の様相を合わせ持つ compliant tube であることを明らかにした。

Ⅳ. compliant tube による滲出性 中耳炎の遷延化実験

〈目 的〉

既に述べたように滲出性中耳炎の成立機序において炎症と耳管機能不全とが重要な因子であることは諸家による臨床的、実験的検討より明らかにされている。しかし、両方の要因を重複させた検討はほとんど見られず、唯一高橋¹⁹⁾による耳管換気能廃絶による実験的滲出性中耳炎の遷延化実験が行なわれているが、定量的な耳管機能については未検討であり、未だ不明な点も多い。

そこで本章では、第Ⅱ章の炎症に基づく実験的滲出性中耳炎に第Ⅲ章の実験的な耳管機能不全 (compliant tube) の要因を付加することにより、臨床的な滲出性中耳炎に類似する新たな実験的滲出性中耳炎を作成し、経時的に中耳観察と定量的な耳管換気能の測定を行ない、その病態期間と耳管換気能とを明らかにしようとした。

〈方 法〉

実験動物は第Ⅱ、Ⅲ章と同様の Wistar 系 rat (160~240 g) を使用し、以下の各実験を行なった。

1. 実験的 compliant tube による実験的滲出性中耳炎の遷延化

rat 12匹を用いた。第Ⅱ章と同様の方法にて両側の実験的滲出性中耳炎を作成し、一侧には第Ⅲ章と同様の方法を用いて V_3 を切断し実験的 compliant tube の条件を加えた。対側は control 側とし V_3 を保存した。1~7日と2

週、4週目に両側の鼓膜所見を顕微鏡下に観察し、中耳貯留液の有無を判定した。

2. ET 鼓室内注入および V_3 切断による実験的滲出性中耳炎の耳管機能

第Ⅱ章および第Ⅲ章と同様の手段にて実験的 compliant tube の条件が加わった実験的滲出性中耳炎を作成し、第Ⅱ、Ⅲ章と同様の検査装置を用いて耳管換気能検査を行った。

まず rat 7匹7耳を用いて、ET 注入および V_3 切断前の正常時に1回目の P_0 、 P_c 、 R_2 測定を行った。次に4匹4耳については全耳に中耳貯留液が認められた注入・切断4日後に、残り3匹3耳については中耳貯留液が消退した注入・切断2週後(2匹2耳)と4週後(1匹1耳)に再び P_0 、 P_c 、 R_2 の測定と陰圧テストを行った。

〈結 果〉

1. 中耳貯留液が観察される期間は、 V_3 保存側においては全耳2日以内であったのに対

図17 実験的滲出性中耳炎の経過

し、 V_3 切断側すなわち実験的 compliant tube の条件を加えた側では全耳 5～7 日と明らかに長期化した(図17)。

2. 全耳に中耳貯留液が観察された注入・切

断 4 日後の P_o 、 P_c 、 R_2 は全耳正常時と比べて低下し(表 7)、それぞれ平均 59.3 mmH₂O、40.8 mmH₂O、22.5 mmH₂O/ml/min の有意な低値を示した(図18)。陰圧テストでは陰圧平衡

表 7 エンドトキシン鼓室注入および三叉神経第三枝切断の前と 4 日後における P_o 、 P_c 、 R_2

No.	P_o (mmH ₂ O)			P_c (mmH ₂ O)			R_2 (mmH ₂ O/ml/min)		
	切断前	切断 4日後	差	切断前	切断 4日後	差	切断前	切断 4日後	差
1	283	217	-66	190	143	-47	85	65	-20
2	307	253	-54	203	160	-43	95	70	-25
3	327	290	-37	207	197	-10	100	90	-10
4	310	230	-80	193	130	-63	90	55	-35
$\bar{m}$	306.8	247.5	-59.3	198.3	157.5	-40.8	92.5	70.0	-22.5

P_o : 受動的耳管開大圧

P_c : 受動的耳管閉鎖圧

R_2 : 受動的耳管抵抗(流量 2.0 ml/min)

図18 エンドトキシン鼓室注入および三叉神経第三枝切断の前と 4 日後での P_o 、 P_c 、 R_2 の比較 (n=4)

P_o : 受動的耳管開大圧

P_c : 受動的耳管閉鎖圧

R_2 : 受動的耳管抵抗(流量 2.0 ml/min)

表 8 エンドトキシソ鼓室注入および三叉神経第三枝切断の前
と 2 週後, 4 週後における P_o , P_c , R_2

No.	P_o (mmH ₂ O)			P_c (mmH ₂ O)			R_2 (mmH ₂ O/ml/min)		
	切断前	切断後	差	切断前	切断後	差	切断前	切断後	差
1	317	180	-137	197	107	-90	95	50	-45
2	367	287	-80	240	170	-70	115	85	-30
3	310	220	-90	197	123	-74	90	60	-30

切断後 { No.1, 2は切断2 週後
No.3は切断4 週後

P_o : 受動的耳管開大圧

P_c : 受動的耳管閉鎖圧

R_2 : 受動的耳管抵抗 (流量 2.0 ml/min)

能は障害されていた。また中耳貯留液が観察されなかった注入・切断 2 週後と 4 週後との P_o , P_c , R_2 でも全耳正常時と比べて表 8 の如くそれぞれ 80~137 mmH₂O, 70~90 mmH₂O, 30~45 mmH₂O/ml/min の低値が示され, 陰圧テストにおいてもやはり陰圧平衡能は障害されていた。

〈考 按〉

高橋¹⁹⁾は TVPM 切断と翼突鉤切除により耳管の能動的換気能が廃絶されたネコを用いて, ET 鼓室注入を 1~2 回行った 7 耳中 6 耳に滲出性中耳炎が形成され, 長期間にわたり経過観察が可能であった 4 耳ではすべて 8~9 週間の長期にわたり滲出性中耳炎の病態を認めている。さらに, この結果と耳管換気能を保存した control 群における滲出性中耳炎の病態期間 1~2 週とを比較して明らかな遷延化が認められたと報告している。使用動物, 注入 ET, 耳管換気能障害の作成法は異なるが, 本実験では ET 鼓室注入による実験的滲出性中耳炎に実験的 compliant tube の条件を付加することにより病態期間は control 群の 1~2 日に対し 5~7 日と明らかに長期化した。このことより臨床

的な滲出性中耳炎の病態完成に際し, やはり耳管機能不全が重要な成因であることが強く示唆された。

Odoi ら³³⁾はネコの軟口蓋裂モデル 31 匹中 16 匹, 翼突鉤切除モデル 43 匹中 31 匹にて耳管筋の機能不全に基づくと思われる滲出性中耳炎を認めており, Doyle ら³²⁾は rhesus monkey を用いて口蓋裂モデルを作成し 18 耳中 17 耳に滲出性中耳炎を認めている。また Cantekin ら³⁴⁾は rhesus monkey を用いて TVPM の切除モデル 15 耳中 14 耳, 切断モデル 14 耳中 12 耳, 翼突鉤切除モデル 8 耳中 8 耳に滲出性中耳炎を認めており, Casselbrant ら³⁵⁾は同じ動物を用いて botulinum toxin A を TVPM に注射することにより同筋の筋麻痺を生じさせた結果 12 耳中 10 耳に滲出性中耳炎が生じたと報告している。このように実験的に陰圧平衡能が障害された動物モデルを作成すると高率に滲出性中耳炎が生じることが知られている。そこで実験的 compliant tube と ET 鼓室注入により生じた滲出性中耳炎が消退した後に耳管機能不全に基づく滲出性中耳炎の再燃を高率に來たすのではないかと考え, V_3 切断後 4 週間経時的に観察を行

った。しかし滲出性中耳炎を再び生じたのは、4週まで観察可能であった8耳中2耳(25%)のみであり(図17)、前述の報告と比べて低率であった。

すでに、第Ⅱ章にてET鼓室注入による実験的滲出性中耳炎では P_o 、 P_c 、 R_2 が高値を示し、第Ⅲ章では実験的compliant tubeを作成し、 P_o 、 P_c 、 R_2 の低下と陰圧平衡能障害を来たすことを述べた。そこで次に、これら両条件を兼ね備えた実験的滲出性中耳炎モデルの耳管換気能につき検討を行なった。その結果、 V_3 切断・ET注入4日後にて中耳に貯留液が認められるにもかかわらず全耳において P_o 、 P_c 、 R_2 は低下し、陰圧平衡能が障害されているcompliant tubeの状態であることが明らかにされた。そしてこの結果を第Ⅱ章で既に明らかにされた正常ratにおける P_o 、 P_c 、 R_2 の正常範囲内で検討してみると、4耳全てが正常範囲のほぼ低値域もしくは正常以下であり、小児滲出性中耳炎における特徴的な耳管換気能すなわち受動的開大圧は正常もしくは低値かつ陰圧平衡能は障害されているとの報告⁷⁾とよく一致した。さらに、中耳貯留液が消退した切断・注入2週後、4週後においてもcompliant tubeの状態が継続していることが、少数例の検討ではあるが確認された。

しかし、このようにcompliant tubeの状態が継続しているにもかかわらず、本実験の中耳貯留液は臨床像とは異なり、全耳において1週間以内に消退すなわち経耳管的に排泄されている。耳管の排泄機能は筋性排泄と線毛性排泄とに大別され⁴²⁾、前者はTVPMによる耳管の開閉運動に基づく作用であることが明らかにされている⁴³⁾。従って、TVPMが無力化されている実験的compliant tubeでは耳管の能動的換気能に加えて筋性排泄能も廃絶されていると考えられる。以上より、本実験における中耳貯留液の消退は線毛性排泄作用のみにより経耳管的に排泄されたと考えられた。

〈小括〉

滲出性中耳炎の病態を耳管機能の面から実験的に解明する目的で、その成立機序において重要な因子である炎症(ET鼓室注入)と耳管機能不全(compliant tube)とを重複させた臨床像に類似する実験的滲出性中耳炎モデルを作成し、その病態期間と定量的な耳管換気能とについて検討した。

その結果、①実験的滲出性中耳炎の病態期間中はcompliant tubeの条件が加わるにより明らかに長期化すること、②滲出性中耳炎の病態期間中(注入・切断4日後)においても耳管は受動的換気能 P_o 、 P_c 、 R_2 が正常時と比べて低下し、陰圧平衡能が障害されているcompliant tubeの状態であり、この特有な異常耳管機能は注入・切断2週後、4週後と継続していることが明らかとなった。以上より、耳管機能不全(compliant tube)は、長期化する臨床的な滲出性中耳炎の病態完成に関し重要な因子であることを実験的に明らかにした。

V. 総括と結語

ratの実験モデルを用いて、炎症と耳管機能の両者に観点をおき、滲出性中耳炎における耳管機能の役割りを明らかにしようとした。

まず炎症(ET鼓室注入)に起因する実験的滲出性中耳炎を作成し、その耳管機能を検討した結果、①正常ratの P_o 、 P_c 、 R_2 はそれぞれ $292.1 \pm 64.7 \text{ mmH}_2\text{O}$ 、 $184.5 \pm 49.1 \text{ mmH}_2\text{O}$ 、 $85.8 \pm 23.7 \text{ mmH}_2\text{O}/\text{ml}/\text{min}$ であること、②実験的滲出性中耳炎の病態期間は1～2日間であること、③滲出性中耳炎時(注入1日後)の P_o 、 P_c 、 R_2 は正常時と比べて有意に上昇することが明らかとなった。

次にTVPMを支配する V_3 を切断後、耳管換気能を測定した結果、① P_o 、 P_c 、 R_2 は切断前に比べて有意に低下すること、②陰圧テストにて陰圧平衡能が障害されていることより、この異常耳管モデルは鼓室陽圧負荷にて正常時よりも容易に開大する開放の様相と鼓室陰圧負荷にてlockingが生じ嚙下による圧平衡ができな

い機能的狭窄の様相を合わせ持つ compliant tube の概念を初めて満足させることを明らかにした。

さらに炎症と耳管機能不全“compliant tube”の条件を共に満たす臨床像に類似する実験的滲出性中耳炎を初めて作成し、病態期間と耳管機能について検討した結果、①耳管機能不全“compliant tube”の条件が加わることにより病態期間は長期化すること、②病態期間中(ET 注入・V₃ 切断 4 日後)においても耳管機能は compliant tube の状態であり、この異常耳管は病態消失後も認められることが明らかとなった。

以上、実験的滲出性中耳炎モデルを用いた炎症および耳管機能の検討より、滲出性中耳炎の病態成立過程において炎症と耳管機能不全が重要な因子であることを実験的に明らかにした。

稿を終るに臨み、熊澤忠躬教授の御指導、御校閲に深く感謝致します。また本研究達成のため終始、御指導、御助力下さった牛呂公一、岩野 正両講師に心から感謝致します。

本論文の要旨は第230回日本耳鼻咽喉科学会大阪地方部会(1989年9月、於：大阪)、第37回日本基礎耳科学会(1990年2月、於：大阪)、第5回国際滲出性中耳炎シンポジウム(1991年5月、於：米国フロリダ)で口演した。

引用文献

- 1) Zaufal E : Über das Vorkommen seröser Flüssigkeit in der Paukenhöhle (Otitis media serösa). Arch fur Ohrenheilkunde 5 : 38~81, 1870.
- 2) Holmgren L : Experimental tubar occlusion. Acta Otolaryngol 28 : 587~592, 1940.
- 3) Tos M, Wiederhold M and Larsen P : Experimental long-term tubal occlusion in cats ; a quantitative histopathological study. Acta Otolaryngol 97 : 580~592, 1984.
- 4) Sadé J, Carr CD, Senturia BH, et al : Middle ear effusions produced experimentally in dogs. Ann Otol Rhinol Laryngol 68 : 1017~1027, 1959.
- 5) Paparella MM, Hiraide F, Juhn SK, et al : Cellular events in middle ear fluid productions. Ann Otol Rhinol Laryngol 79 : 766~779, 1970.
- 6) Senfors LE, Hellstom S, Salen B, et al : Appearance of effusion material in the attic space correlated to an impaired eustachian tube function. Recent Advance in Otitis Media with effusion (ed by Lim DJ, Bluestone CD, Klein JO, et al). pp 233~236, BC Decker Inc, Philadelphia, 1984.
- 7) Bluestone CD, Paradise JL and Beery QC : Symposium on prophylaxis and treatment of middle ear effusions ; IV physiology of the eustachian tube in the pathogenesis and management of middle ear effusions. Laryngoscope 82 : 1654~1670, 1972.
- 8) 本庄 巖, 牛呂公一, 三苦藤吉郎, 他 : 小児滲出性中耳炎の耳管機能. 耳鼻臨床 77 : 1111~1117, 1984.
- 9) Bluestone CD, Paradise JL, Beery QC, et al : Certain effects of cleft palate repair on eustachian tube function. Cleft Palate J 9 : 183~193, 1972.
- 10) Bluestone CD, Beery QC, Cantekin EI, et al : Eustachian tube ventilatory function in relation to cleft palate. Ann Otol Rhinol Laryngol 84 : 333~338, 1975.
- 11) Bluestone CD and Cantekin EI : Panel on experiences with testing eustachian methods indications and interpretation of eustachian tube function tests. Ann Otol Rhinol Laryngol 90 : 552~562, 1981.
- 12) Senturia BH, Gessert CF, Carr CD, et al : Studies concerned with tubotympanitis. Ann Otol Rhinol Laryngol 66 : 440~467, 1958.
- 13) Bernstein JM, Praino MD and Neter E : Detection of endotoxin in ear specimens from patients with chronic otitis media by means of limulus amebocyte lysate test. Can J Microbiol 26 : 546~548, 1980.
- 14) Jackson RT, Waitzman MB, Pickford L, et al : Prostaglandins in human middle ear effusions. Prostaglandins 10 : 365~371, 1975.
- 15) Veltri RW and Sprinkle PM : Secretory otitis

- media ; an immune complex disease. *Ann Otol Rhinol Laryngol* **85** Suppl 25 : 135~139, 1976.
- 16) Liu YS, Lim DJ, Lang RW, et al : Chronic middle ear effusions ; immunochemical and bacteriological investigations. *Arch Otolaryngol* **101** : 278~286, 1975.
- 17) DeMaria TF, Briggs BR, Lim DJ, et al : Experimental otitis media with effusion following middle ear inoculation of nonviable H influenzae. *Ann Otol Rhinol Laryngol* **93** : 52~56, 1984.
- 18) Mravec J, Lewis DM and Lim DJ : Experimental otitis media with effusion ; an immune-complex-mediated response. *ORL* **86** : 258~268, 1978.
- 19) 高橋晴雄 : 滲出性中耳炎と耳管. 耳鼻臨床 補 22 : 1~21, 1988.
- 20) Ryan AF, Catanzaro A, Wasserman SI, et al : Secondary immune response in the middle ear ; immunological, morphological, and physiological observations. *Ann Otol Rhinol Laryngol* **95** : 242~249, 1986.
- 21) Ohashi Y, Nakai Y, Ikeoka H, et al : Acute effects of sulfur dioxide exposure on the middle ear mucosa. *Ann Otol Rhinol Laryngol* **98** : 301~307, 1989.
- 22) Flisberg K, Ingelstedt S and Örtengren U : Controlled "ear aspiration" of air ; a "physiological" test of the tubal function. *Acta Otolaryngol Suppl* **182** : 35~38, 1963.
- 23) Cantekin EI, Bluestone CD, Saez CA, et al : Normal and abnormal middle ear ventilation. *Ann Otol Rhinol Laryngol* **86** Suppl 41 : 1~15, 1977.
- 24) Okazaki N, DeMaria TF, Briggs BR, et al : Experimental otitis media with effusion induced by nonviable hemophilus influenzae. *Am J Otolaryngol* **5** : 80~92, 1984.
- 25) Ohashi Y, Nakai Y, Ikeoka H, et al : Functional disorder of eustachian tube in experimental otitis media with effusion following inoculation of bacterial endotoxin. *Ann Otol Rhinol Laryngol* **97** : 422~426, 1988.
- 26) 飯野ゆき子, 鳥山 稔, 金子 豊, 他 : 中耳腔注入後のエンドトキシンの局在. *Ear Res Jpn* **18** : 348~350, 1989.
- 27) Malm L : The influence of pregnancy on the eustachian tube function in rats. *Acta Otolaryngol* **104** : 251~254, 1987.
- 28) Doyle WJ : Eustachian tube function in the chinchilla. *Arch Otolaryngol* **111** : 305~308, 1985.
- 29) Silverstein H, Miller GF and Lindeman RC : Eustachian tube dysfunction as a cause for secretory otitis in children. *Laryngoscope* **76** : 259~273, 1966.
- 30) Bluestone CD : Eustachian tube obstruction in the infant with cleft palate. *Ann Otol Rhinol Laryngol* **80** Suppl 2 : 1~30, 1971.
- 31) Doyle WJ : Eustachian tube function in cleft palate children. *Ann Otol Rhinol Laryngol* **89** : 34~40, 1980.
- 32) Doyle WJ, Cantekin EI, Bluestone CD, et al : Nonhuman primate model of cleft palate and its implications for middle ear pathology. *Ann Otol Rhinol Laryngol* **89** Suppl 68 : 41~46, 1980.
- 33) Odoi H, Proud GO and Toledo PS : Effects of pterygoid hamulotomy upon eustachian tube function. *Laryngoscope* **81** : 1242~1244, 1971.
- 34) Cantekin EI, Phillips DC, Doyle WJ, et al : Effect of surgical alterations of the tensor veli palatini muscle on eustachian tube function. *Ann Otol Rhinol Laryngol* **89** Suppl 68 : 47~53, 1980.
- 35) Casselbrant ML, Cantekin EI, Dirkmant DC, et al : Experimental paralysis of tensor veli palatini muscle. *Acta Otolaryngol* **106** : 178~185, 1988.
- 36) 国分典代 : モルモット耳管咽頭口への電子線照射による実験的滲出性中耳炎(第1報). 耳展 **27** : 139~146, 1984.
- 37) Honjo I, Okazaki N and Kumazawa T : Experimental study of the eustachian tube function with regard to its related muscles. *Acta Otolaryngol* **87** : 84~89, 1979.
- 38) Cantekin EI : Dilation of the eustachian tube by electrical stimulation of mandibular nerve.

- Ann Otol Rhinol Laryngol **88** : 40~51, 1979.
- 39) 安藤唯一, 柴田 肅 : 欧氏管換気に関する新発見. 耳鼻臨床 **35** : 660~667, 1940.
- 40) Rich AR : A physiological study of the eustachian tube and its related muscle. Johns HopkHosp Bull **352** : 206~214, 1920.
- 41) 真島英信 : 骨格筋の収縮, 運動および緊張. 生理学. 43~64, 235~250頁, 文光堂, 東京, 1974.
- 42) 柴田 肅 : 欧氏管排泄機能に関する実験的研究. 耳鼻臨床 **35** : 560~578, 1940.
- 43) 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.

(原稿受付 : 平成 3 年 5 月 23 日
原稿採択 : 平成 3 年 6 月 26 日 急載
別刷請求先 : 浜田栄幹
〒570 守口市文園町1
関西医科大学耳鼻咽喉科学教室)