外来における鼓膜形成術

— Ⅷ因子の関与をめぐる —

寺沢 和貴¹⁾・唐崎 一訓¹⁾・笹木 収¹⁾
川上晋一郎²⁾・城戸 信行³⁾

Office Myringoplasty and Factor Ⅷ

Kazutaka Terasawa, Kazunori Karasaki and Osamu Sasaki
(Iwakuni National Hospital)

Shin-ichiro Kawakami
(Kawakami ENT Clinic)

Nobuyuki Kido
(Kido ENT Clinic)

Myringoplasty in the office was performed in 92 patients (97 ears) with the subepithelial connective tissue as the autograft attached with fibrin glue (Beryplast® P).

Subepithelial mesenchym was used for the autograft. In 87.6% of the ears with perforation, operation was successful with the first myringoplasty. In 94.8% of ears the perforation could be closed by the first to the third operation.

We investigated the correlation between the width or localization of the perforation and the rate of closure.

The results showed that large and posterior drum perforations with exposure of the malleus were more difficult to close than other perforations. The activity of factor Ⅷ in the plasma of patients with perforation of the tympanic membrane tended to remain lower than in normal subjects (70%).

Key words: office myringoplasty, factor Ⅷ, fibrin glue, ear drum perforation

はじめに

鼓膜は重層扁平上皮である外層、間充織¹⁾である中間層、単層扁平上皮である内層の3層からなる厚さ約0.1 mmの極めて薄い膜であり、炎症、外傷、熱傷、手術的操作など、様々な理由により穿孔が生じるが、多くの場合は速やか

に閉鎖する²⁾。しかしながら何らかの原因により閉鎖しない場合、伝音性難聴を来して感染を繰り返すため手術的操作が必要となる。中耳炎の手術においては乳突蜂巣削開術、鼓室および鼓膜形成術などが施行されるが、真珠腫以外で乳突蜂巣を削開する必要のない症例には鼓膜形

1) 国立岩国病院耳鼻咽喉科

2) 川上耳鼻咽喉科医院 (岡山市)

3) 城戸耳鼻咽喉科医院 (岩国市)

成術が施行される事が多い³⁾。近年、鼓膜形成術を施行する一部の症例に対し、簡易な鼓膜形成術が施されるようになり⁴⁾、外来において手術を行なうことが可能となりつつある。

外来において鼓膜穿孔を的確に閉鎖させる試みは古くから行なわれてきたが、動物実験ではほとんどの動物において鼓膜の大穿孔が自然閉鎖してしまうため⁵⁾⁶⁾鼓膜穿孔閉鎖術を行なう基礎的モデルとなりにくく⁷⁾⁸⁾、したがって外来での鼓膜穿孔閉鎖術は人間において直接行なわれる場合が多かった。すなわち三塩化酢酸、硝酸銀、プロタルゴールなどの薬剤による組織の腐蝕と新生化⁹⁾、穿孔縁の機械的擦過や組織除去¹⁰⁾、紙¹¹⁾、ジェルフォーム⁶⁾、ベスキチン¹²⁾、フィブリン膜¹³⁾、その他多くの人工材料による閉鎖、あるいは静脈弁¹⁴⁾、鼓膜¹⁵⁾を用いた同種移植法、脂肪組織⁶⁾、上皮結合組織¹⁶⁾を使用した自家移植を用いた方法など、さまざまな方法が試みられてきた。しかし、これらの方法は小穿孔である場合を除き、手術室で行なう全層剝離あるいはサンドイッチ法による鼓膜形成術¹⁷⁾に比較して完全性、閉鎖率などに関して利点が少なかった。

ところが簡易な鼓膜形成術⁴⁾は、自家移植にフィブリン接着剤を使用することによって飛躍的に鼓膜穿孔閉鎖率が上昇した。この方法は中等度以上の鼓膜穿孔に対しても応用可能であり、さらに外来にて行なうという悪条件にもかかわらず、伝音障害の改善度、術後の組織像、組織の修復の早さのいずれをとっても従来の方法に比較して有効であると考えられる。しかしこのような鼓膜形成術は、現在のところ従来の鼓膜形成術と比較した組織学的な長所、移植片の種類、および鼓膜穿孔の大きさと手術適応の範囲に関しては、いまだあまり検討されていない。

今回我々は簡易な鼓膜形成術⁴⁾を応用して鼓膜穿孔を生じている97耳(92症例)に対し、外来において鼓膜形成術を施行し、鼓膜穿孔の回復過程について組織学的な検討を加えた。また適正な鼓膜形成術を施行するために穿孔場所、穿

孔の大きさ、穿孔閉鎖に用いる材料について比較検討を行なった。さらに鼓膜穿孔を起こしている症例の血漿中のⅫ因子を測定した結果、多くの症例でⅫ因子の値が正常値より低い傾向にあることがわかったので、併せて鼓膜穿孔形成およびその閉鎖過程におけるⅫ因子の関与について考察を加えた。

対象および方法

1) 対 象

対象は、1990年6月より1991年6月までの1年間に国立岩国病院を受診した鼓膜穿孔のある患者のうち、1カ月以上患側に耳漏がなく、しかも単純X-P、CTにより中耳および乳突蜂巣に活動的な陰影のないことを確認した97耳(92症例)であり、全症例に対して、外来において鼓膜形成術を施行した。年齢は9歳から77歳で、92例のうち一側性穿孔は83例、両側性穿孔は9例で、このうち5例は両側の手術を行ない、残り4例は一側のみ手術を施行した。

2) 方 法

1%キシロカインにて局所麻酔後、図1の如き切開により、乳様突起直上で耳介後部端より1cmの部位に皮膚の皺に沿って1~1.5cmの切開を加え、上皮結合組織を鼓膜穿孔の大きさによって適当量採取した。側頭筋膜は、乳様

図1 ①上皮結合組織採取部位
②側頭筋膜採取部位

突起後上部で耳介後部端より3～4 cmの有毛部の生え際に沿って2～3 cmの切開を加えて採取し、採取した上皮下結合組織、または側頭筋膜は圧迫鉗子にて圧迫均一化した。

鼓膜穿孔部の閉鎖は以下の手順にて行なった。すなわちツェンテールにて約15分間、鼓膜穿孔部および周囲を局所麻酔後、鼓膜穿孔縁部から0.1～0.5 mmを穿孔縁に沿って鉗除して中間層を露出し、あらかじめ採っておいた組織片を穿孔部より鼓室内に挿入したのち、耳内鉗子またはローゼン氏吸引管にて外耳道側へ引き上げ、鼓室側より直接鼓膜中間層に接触させた。槌骨が穿孔部より露出している場合には、組織片が槌骨と鼓膜の間に僅かに挟み込める程度に槌骨から鼓膜を剝離したのち、同様の方法にて組織片を鼓膜中間層に接触させた。接触した組織片と鼓膜中間層は、ペリプラスト®P(ヘキストジャパン)を外耳道側より滴下して接着した。ペリプラスト®Pは、穿孔部の中間層となる組織片が露出しないように、しかも多すぎて厚くならないよう穿孔部にA液、B液を重層法にて滴下使用した。

術後2, 4, 7, 10, 14, 21日目に経過観察して移植片が生着するのを確認し、以後は鼓膜外層上皮が穿孔部を閉鎖してしまうまで、1週間おきに観察した。経過観察中に、上皮下結合組織の移植片が、収縮反応によって再穿孔を起こした場合にはピックにて移植片を矯正し、さら

にペリプラスト®Pにより再接着補強した。鼓膜外層上皮が閉鎖したのを確認後は1～2カ月毎に観察し、原則として12カ月観察した。

初回の鼓膜形成術にて穿孔が閉鎖できなかった11耳のうち10耳に対して、初回手術から6～8週間後に再手術を施行した。さらに、再手術しても穿孔を起こした6耳のうち4耳に対しては、再穿孔後6～8週間後に3回目の手術を施行した。

3) 血漿Ⅹ因子測定法

鼓膜穿孔が長期化、慢性化する一因として、鼓膜中間層の形成不全の可能性が考えられたため、外来において鼓膜形成術を施行した92例のうち、1991年3月以降に手術を行なった39耳に対して、中間層の形成に重要な因子の一つである血漿Ⅹ因子を術前に測定した。さらに対照例として耳疾患を持たない外来患者13名に対して血漿Ⅹ因子を測定し、ウィルコクソン検定法により比較検定を行なった。なお血漿Ⅹ因子は、ラテックス凝集法により、ラテックスキット®F-Ⅹ(ヘキストジャパン)を使用して半定量した。

結 果

年齢分布と穿孔閉鎖率を表1に示した。初回閉鎖例で年齢が30歳以下の症例では、穿孔閉鎖は15耳中14耳(閉鎖率93.3%)に成功し、31歳以上の閉鎖率86.6%に比較して高かった。また原因別による鼓膜穿孔の閉鎖率は、慢性中耳炎

表1 年齢分布と穿孔閉鎖率

年齢(歳)	9～10	11～20	21～30	31～40	41～50	51～60	61～70	71～77	計
症例(耳)	3	8	4	14	21	19	17	11	97
初回閉鎖例 (耳) (%)	3 (100)	7 (87.5)	4 (100)	12 (85.7)	18 (85.7)	17 (89.5)	15 (88.2)	9 (81.8)	85 (87.6)
最終閉鎖例 (耳) (%)	3 (100)	7 (87.5)	4 (100)	13 (92.9)	19 (90.5)	19 (100)	17 (100)	10 (90.9)	92 (94.8)

96.1%, 中耳炎術後再穿孔50.0%, 外傷性鼓膜穿孔, および外科的操作による鼓膜穿孔100%であった(表2). 外傷性あるいは外科的操作など人工的要因の加わったものは容易に閉鎖する傾向が認められた.

1) 鼓膜穿孔の部位, 大きさと閉鎖成功例

穿孔の位置を槌骨柄の延長線を軸にして, 軸よりも顔面側のみに穿孔を有するものを前壁型穿孔, 軸よりも後頭部側のみに穿孔を有するものを後壁型, 軸の両側に穿孔が及ぶものを中心型として分類し, 場所による穿孔の閉鎖率を検討した. 穿孔の大きさについては, 穿孔が鼓膜面積全体の25%未満, 25%以上50%未満, 50%以上の3グループに分類して, 穿孔の閉鎖率を検討した. また, 手術時に技術的に大きな問題となる槌骨の露出の有無について, 穿孔の大きさとともに, 特に分類を行なった.

穿孔部位と外来における鼓膜形成術成功率との関係は, 初回手術では前壁型100%, 後壁型85.7%, 中心型で槌骨の露出していないもの90.3%, 槌骨の露出しているもの86.4%であった. 一方, 穿孔の大きさと外来における鼓膜形成術成功率の関係は, 初回手術では, 穿孔の大きさが鼓膜面積全体の25%未満の場合100%, 25%以上50%未満の場合93.8%, 50%以上の場合82.4%であった. 穿孔部位と外来における最終的な鼓膜形成術の成功率は, 前壁型100%, 後壁型92.9%, 中心型で槌骨の露出していないもの96.8%, 槌骨の露出しているもの93.2%であった. 一方, 穿孔の大きさと外来における最終的な鼓膜形成術の成功率は, 25%未満の場合100%, 25%以上50%未満の場合96.9%, 50%以上の場合92.2%であった(表3). いずれの症例も, 術後の顕微鏡下観察において, 穿孔閉鎖

表2 鼓膜穿孔の原因と閉鎖率

原 因	慢性中耳炎	中耳炎 術後再穿孔	外傷性 鼓膜穿孔	外科的操作 による穿孔
症例(耳)	76	4	12	5
初回閉鎖例(耳) (%)	69 (90.8)	1 (25.0)	11 (91.7)	5 (100)
最終閉鎖例(耳) (%)	73 (96.1)	2 (50.0)	12 (100)	5 (100)

表3 鼓膜穿孔の部位, 大きさと閉鎖成功例

部位 穿孔の 大きさ	前壁型	後壁型	中心型		初回成功例 (%)	最終成功例 (%)
			槌骨露出(-)	槌骨露出(+)		
鼓膜の 25%未満(耳)	5	5	4	0	14/14 (100)	14/14 (100)
25%以上 50%未満(耳)	3	8	15	6	30/32 (93.8)	31/32 (96.9)
50%以上(耳)	0	1	12	38	42/51 (82.4)	47/51 (92.2)
初回成功例 (%)	8/8 (100)	12/14 (85.7)	28/31 (90.3)	38/44 (86.4)	86/97 (88.7)	
最終成功例 (%)	8/8 (100)	13/14 (92.9)	30/31 (96.8)	41/44 (93.2)		92/97 (94.8)

部位の、腫脹、浮腫、ケロイド形成など、治癒過程における異常や治癒期間の差は認められなかった。

2) 背景因子と穿孔閉鎖率

鼓膜穿孔閉鎖率と背景因子が、いかなる関係にあるかを検討するために鼓膜穿孔を有する症例の背景因子と手術による穿孔閉鎖率を調査した結果を表4に示した。外来における初回の鼓膜形成術で穿孔の閉鎖しなかった11耳の内訳は、糖尿病2耳、関節リウマチ1耳、喘息にてステロイド使用中1耳、耳後部切開による鼓膜形成術後穿孔であったもの2耳で、背景因子を持たないものが5耳であった。このうち10耳について再手術を施行し4耳が閉鎖した。さらに再手術で閉鎖しなかった6耳のうち4耳に対して3回目の手術を施行したが、穿孔の閉鎖したもの

は1耳のみであった。最終的に手術を断念した5耳の内訳は、糖尿病1耳、喘息のためステロイド使用中1耳、耳後部切開による鼓膜形成術後穿孔であったもの1耳、背景因子を持たないものが2耳であった。

3) 穿孔期間と閉鎖率

鼓膜の穿孔期間と外来における鼓膜穿孔閉鎖術の成功率との関係を表5に示した。初回手術成功率は、穿孔期間3～6カ月100%，7～11カ月85.7%，1～10年86.0%，11年以上91.9%，最終成功率では3～6カ月100%，7～11カ月100%，1～10年94.0%，11年以上94.6%であった。穿孔期間が1年以上経過している症例では成功率は変わらないことがわかった。また、後壁型あるいは中心型で槌骨が露出しており、しかも穿孔の大きさが大きい場合には、鼓膜穿

表4 背景因子と穿孔閉鎖率

背景因子	糖尿病	関節リウマチ	喘 息		中耳炎術後	特になし
			ステロイド (+)	ステロイド (-)		
症例(耳)	4	1	1	6	4	81
初回閉鎖例(耳) (%)	2 (50.0)	0 (0)	0 (0)	6 (100)	2 (50.0)	76 (93.8)
最終閉鎖例(耳) (%)	3 (75.0)	0 (0)	0 (0)	6 (100)	3 (75.0)	79 (97.5)

表5 穿孔期間と閉鎖率

期 間	3～6カ月	7～11カ月	1～10年	11年以上
症例(耳)	3	7	50	37
初回成功例 (%)	3/3 (100)	6/7 (85.7)	43/50 (86.0)	34/37 (91.9)
最終成功例 (%)	3/3 (100)	7/7 (100)	47/50 (94.0)	35/37 (94.6)

孔の閉鎖率が低い傾向があった。

4) 移植片の種類と閉鎖率

穿孔閉鎖に用いる材料として, 上皮下結合組織と側頭筋膜とを比較するため, 穿孔の大きさ

が鼓膜の25%以上50%未満の中心型穿孔で, 槌骨が露出していない症例のうち, できる限り全身疾患がなく, 穿孔期間が1~10年で, 外傷性でない慢性中耳炎8耳を選び, 上皮下結合組織, 側頭筋膜をそれぞれ4耳ずつ使用して, 閉鎖率, 鼓膜穿孔部上皮の閉鎖期間, 移植片の吸収される期間を検討した. 鼓膜穿孔部上皮の閉鎖期間は, 顕微鏡下観察にて鼓膜外層上皮が移植片を完全に覆った時とした. この結果8耳とも閉鎖率は100%で変わらず, 鼓膜外層上皮の閉鎖期間も約4~6週間で変わらなかったが, 上皮下結合組織使用例において3週間で鼓膜外層上皮の閉鎖したものが1耳あり, 側頭筋膜の場合と比較して若干早い傾向にあった(表6). 移植片の吸収に関しては, 上皮下結合組織が4耳とも

表6 上皮下結合組織と側頭筋膜による閉鎖率

移植片の種類	上皮下結合組織	側 頭 筋 膜
穿孔閉鎖例(耳) (%)	4 (100)	4 (100)
穿孔部上皮 閉鎖期間	3~6週 (3週で閉鎖が1耳)	4~6週
移植片吸収期間	12~16週	14~20週

表7 鼓膜穿孔の大きさと聴力の改善度

聴力の改善度 鼓膜 穿孔の大きさ	0 ~ 5	6 ~ 10	11 ~ 20	21 ~ (dB)
鼓膜の 25% 未満(耳)	8	6	0	0
25% 以上 50% 未満(耳)	7	14	11	0
50% 以上(耳)	5	21	20	5
計	20	41	31	5

表8 鼓膜穿孔例の血漿中ⅩⅢ因子活性値

症例 ⅩⅢ因子 活性値	一側穿孔例 (n1=30)	両側穿孔例 (n2=9)	穿 孔 全 例 (n1+n2=39)	対 照 例 (n=13)
70 %以上 (耳)	8	0	8	10
70 %未満 40 %以上 (耳)	21	6	27	3
40 %未満 (耳)	1	3	4	0
70 %未満の計 (%)	22/30 (73.3)	9/9 (100)	31/39 (79.5)	3/13 (23.1)
対照例との 有 意 差	P<0.05	P<0.01	P<0.01	

16週間以内に吸収されて消失したのに対して、側頭筋膜では16週間以上吸収されない症例が1耳あった。また手術後12カ月経過した48耳においては再生鼓膜に異常のある症例はなく、鼓膜の厚さも特に変わらなかった。

5) 鼓膜形成術後の聴力の改善

外来における鼓膜形成術の成果をみる客観的な指標として、聴力の改善を検討した。聴力は平均聴力(4分法)を用い、手術前後の聴力検査の比較を行なった(表7)。6~10 dBの上昇を改善、11 dB以上の上昇を著明改善とすると、著明改善は37.1%であり、改善、著明改善を合わせた改善率は79.4%となった。

6) 鼓膜穿孔例の血漿中Ⅻ因子活性値

鼓膜中間層を形成する最初の段階において重要な因子の一つである血漿Ⅻ因子活性値について、鼓膜穿孔例と鼓膜穿孔のない対照例とを比較検討し、結果を表8に示した。鼓膜穿孔例の血漿中Ⅻ因子活性値は、一側穿孔30耳中22耳(73.3%)が70%未満であり、両側穿孔においては9耳全例が70%未満であった。これに対して鼓膜穿孔のない対照例では13耳中3耳(23.1%)が70%未満であり、ウィルコクソン検定にて一側穿孔例と対照例とは $P<0.05$ 、両側穿孔例と対象例とは $P<0.01$ 、鼓膜穿孔全例と対象例では $P<0.01$ で、いずれの場合も有意差を認めた。

考 察

今回我々が検討を行なった症例は1カ月以上患側耳漏がなく、しかも単純X-P、あるいはCTにより、中耳、乳突蜂巣に活動的陰影のないことを確認して鼓膜形成術を施行した。また、手術後の創傷治癒過程において生じる組織の収縮反応¹⁸⁾によって、収縮した移植片と穿孔縁との間に僅かな間隙を生じた場合には、術後4週間以内に何度か移植片の矯正を行なった。その結果湯浅らの報告⁴⁾と同様の高い成功率を収め、術後の中耳炎も低率に抑えることができた。さらに手術対象97耳のうち術後12カ月以上経過した48耳は、再生鼓膜に異常がなく²⁾、フィブ

リン接着剤と自家移植という方法を用いた外来における鼓膜形成術の有用性を確認した。

鼓膜穿孔閉鎖は、分裂増殖能を持つ鼓膜外層上皮細胞の分布と密接に関係していると考えられている¹⁹⁾。動物実験によると、鼓膜外層上皮の分裂増殖は槌骨周辺、および鼓膜辺縁部、特に後壁部では活発であるがその他の部は劣り⁶⁾、鼓膜穿孔が生じて穿孔部周辺の上皮細胞分裂増殖は、12~24時間後に分裂能が高まる皮膚と比較すると遅く、約72時間経過したのち高まるといわれる²⁰⁾。しかしながら、後壁型あるいは槌骨の露出している中心型で、鼓膜穿孔の大きい症例が閉鎖しにくいという今回の結果は、鼓膜外層上皮の分裂増殖能の分布と相関がなく、我々による術後の顕微鏡下観察においても、肉眼的には鼓膜の穿孔部位による治癒過程に大きな差異は認められなかった。

穿孔が閉鎖しない症例においては、後壁型では穿孔部の鼓膜輪の消失、中心型では槌骨の露出が多く認められたが、鼓膜輪の消失している場合には、穿孔縁の中間層を露出しにくく、槌骨が露出している場合にも、槌骨周囲の外層が剝離しにくいという技術的な難点があるため、これらの要因が影響を与えていると考えられた。実際に、外層である重層扁平上皮が明らかに鼓膜輪を越えてしまっている場合や、槌骨周囲の剝離時の音に対する患者の不快感が強い症例には手術を行なえなかった。しかし我々の行なった鼓膜形成術は、他の方法^{9)~16)}に比較して高い穿孔閉鎖率を示したことから、大穿孔においても充分適応があり、むしろ今後、手術のアプローチが外耳道経由という限られた条件による技術的な障害が問題となると考えられた。

一方、側頭筋膜と上皮結合組織の2種の閉鎖材料について、治癒過程を比較検討した結果では、穿孔閉鎖率は同等であったが、穿孔部の外層上皮による閉鎖期間および移植片の吸収される早さは、上皮結合組織の方が若干早い傾向が認められた。側頭筋膜は従来多くの鼓膜形成術において普遍的に使用されており³⁾¹⁷⁾、上

皮下結合組織に比較すると、薄くて均一な移植片の採取が可能な膜組織であるため、鼓膜穿孔部を凹凸なく閉鎖することが可能であり、変形しにくく手術中の扱いも簡便で技術的にも容易に穿孔を閉鎖できる³⁾。これに比較して上皮下結合組織は、均一な膜として採取することは不可能であり、圧迫や接触によって容易に変形し、しかも穿孔部を塞ぐために圧迫によって均一化した移植片が組織の治癒過程において必ず収縮してくる¹⁸⁾という欠点がある。

しかしながら、上皮下結合組織は間充織¹⁾で中間層の成分そのものであることから、中間層の治癒過程を早めて上皮の再生を促進し、本来の中間層に戻る可能性がある²¹⁾。これに対して側頭筋膜は結合組織でないため、長期間穿孔閉鎖部に残存し、移植後の鼓膜は元の厚さに戻りにくい⁹⁾。また側頭筋膜は毛髪の生え際近くから採取するため剃毛を考慮する必要がある³⁾、上皮下結合組織と比較して深部に存在するため、移植片の採取に時間がかかり皮膚切開も大きくなるという欠点がある。

創傷の治癒過程は皮膚の創傷治癒過程を基本として考えられており、皮膚以外の創傷治癒に関しても同様の考え方がなされている²²⁾。すなわち創傷部位にまず、血小板の粘着、凝集が起こり、血液凝固反応が開始される。血小板は、血小板由来増殖因子 (PDGF)、トランスフォーミング成長因子- β (TGF- β) など種々の成長因子を放出して間充織細胞を活性化し²³⁾²⁴⁾、同時にコラーゲン線維の分解も活発に行なわれ²¹⁾、創傷部位およびその付近の線維芽細胞がコラーゲン線維の持つ抑制作用から解き放たれて増殖分裂を開始する²⁵⁾。一方、血液凝固反応は最後にプロトロンビンを活性化してトロンビンを生じる。フィブリノーゲンは2つのペプチドチェーンをトロンビンにより切り離されて可溶性の緩い結合を持つフィブリンとなる。可溶性のフィブリンは、このままでは単に凝集しているだけで容易に分解するほど不安定であり、トロンビンとカルシウムイオンによって活性化された

Ⅻ因子の働きで安定化し、フィブリン線維を形成していく²⁶⁾。十分量のⅫ因子²⁷⁾の働きで、フィブリン線維はさらに $\alpha 2$ プラスミンインヒビター、フィブロンекチン、コラーゲンとの結合も行い、線溶系によって分解されないフィブリンマトリックスを形成して組織に定座する²⁸⁾²⁹⁾。次に創傷部位およびその付近で増殖を開始した線維芽細胞がフィブリンマトリックスに向かって遊走し、さらに増殖を繰り返して肉芽を形成する³⁰⁾。この線維芽細胞は上皮細胞増殖因子 (EGF) を合成分泌しており、血栓形成によって血小板から放出された EGF の作用も加わり、上皮が増殖して欠損部が連続性となり、やがて創傷は治癒へと向かう³¹⁾。

鼓膜外層は皮膚と同様の重層扁平上皮であり、中間層はコラーゲン線維を持つ間充織¹⁾であるから、内層である単層扁平上皮を持つことを除いては、基本的に皮膚の創傷治癒過程と類似の反応が起こっていると考えられる。今回は中間層の代わりをする移植片を鼓膜穿孔部の鼓室側から鼓膜上皮に接着しており、穿孔縁における鼓膜外層に対する内層の影響はほとんど無視できるため、皮膚の創傷治癒過程に沿った反応^{21)~31)}が起こっていると考えられる。すなわち鼓膜穿孔辺縁部にまず、血液凝固反応が起こり、線維芽細胞が増殖分裂を開始する^{21)~25)}。血液凝固反応によってできた可溶性のフィブリンは、十分量のⅫ因子の働きでフィブリンマトリックスを形成し、これに向かって線維芽細胞が遊走して、さらに増殖を繰り返して肉芽を形成し、上皮が増殖していく^{26)~31)}。

創傷治癒におけるⅫ因子の働きは、フィブリンマトリックスの形成²⁸⁾²⁹⁾と、それによる線維芽細胞の遊走³⁰⁾に対しては重要な働きをしているが、主体的なものではなく、肉芽形成にはインスリン、甲状腺ホルモン、Vit. C, Vit. K などのビタミン、Mg, Fe, Cu などの微量金属元素、その他さまざまなものが必要とされており、そのほか栄養、血清蛋白などの全身的要因、および局所的には血流や感染などの要因が

複雑に関与し合っている^{21)~24)}。したがって我々の行なった鼓膜形成術による穿孔の閉鎖は、局所的な創傷治癒でありながら、患者の栄養や全身状態あるいは全身的疾患などの背景因子を考慮する必要がある。たとえば今回の研究においても、ステロイドを使用中の症例や糖尿病の症例においては、手術後の接着が悪いことがわかった。しかしながら、鼓膜穿孔を持つ患者の血漿Ⅹ因子値が低下傾向であるという我々の測定結果は、今後慎重に検討を加えられる必要があるものの、中間層が薄いためにおこる間充織の働き²¹⁾の弱さや反応の遅れが鼓膜穿孔の創傷治癒過程に影響を与える²⁾ことを示唆しているという点では注目に値する。

鼓膜穿孔の閉鎖過程については、中間層が先に閉鎖したのち上皮がその上を覆うとする報告もあるが⁵⁾³²⁾、外層上皮が先に穿孔部を閉鎖し、中間層がすぐに引き続いて形成されるという報告が多く、いずれの報告も鼓膜外層の重層扁平上皮の増生が中間層の増生を上回っているため外層上皮の働きが強調される傾向にある⁶⁾⁷⁾。しかしながらこの結果は、鼓膜における中間層の活動性が弱いために起こっている現象と考えられる。すなわち、鼓膜穿孔の閉鎖過程においては、中間層が薄いために治癒過程において基質となるべき間充織が少なく、したがって肉芽の形成が弱く、穿孔縁部の中間層形成が遅れて外層上皮が大きく先行して治癒しているように見えたと考えられる。

実際、穿孔自然閉鎖後にできる非常に薄い鼓膜においては、外層と内層の間にわずかの結合組織しか存在しておらず、中間層の形成が弱いことが裏付けられている²⁾³³⁾。また、鼓膜と同様の三層構造となっている正円窓膜においては、穿孔の修復過程は、最初に中間層が閉鎖し、続いて外層、内層の順に閉鎖していくことが明らかとなっているが³⁴⁾、これは、蝸牛の外リンパ液が、増生する肉芽の基質の代わりとなっているため、中間層の増生が鼓膜に比較して行なわれ易いためと考えられる。

以上の事は、鼓膜穿孔部の中間層形成が良好であれば中間層が先に閉鎖し、中間層の形成が少ないと外層上皮が先に穿孔部を閉鎖し中間層がすぐに引き続いて形成されることを示唆するものであり、これまでの多くの鼓膜穿孔修復に関する報告^{5)~7)32)}はいずれも肯定され、対象動物の状態によって研究結果が左右されたと考えられる。ヒトにおいても、患者の全身状態によって鼓膜穿孔の修復過程や閉鎖期間は大きく異なっており、逆に患者側の要因が鼓膜切開やチュービング後の閉鎖不全に関与している可能性も推察される。

今回我々が行なった外来での鼓膜形成術では、正常血漿 1 ml あたり 60 倍の高濃度にⅩ因子が含まれているフィブリン糊³⁵⁾と、線維芽細胞、毛細血管、Ⅹ因子を豊富に含んでいる上皮下結合組織²⁸⁾²⁹⁾を使用する事によって、他の鼓膜形成術を行なった場合よりも早く上皮化した。このことから、間充織である上皮下結合組織を利用することによって中間層の働きを強化し、さらにⅩ因子入りのフィブリン糊を外耳道側から使用して、間充織の露出を避けながら、しかも自家移植片を穿孔縁に接着させるという方法は合目的であると考えられる。一方、フィブリン糊およびⅩ因子は組織で消費され、糊の中にも線維芽細胞の遊走や毛細血管の新生が起こるため、糊による組織の新生あるいは肉芽の形成過程における障害はないと考えられ、実際に術後の経過観察中に糊が消失してしまう症例を散見した。

しかしながらフィブリン糊は炎症を阻止する物質を含んでおらず、逆にタンパク質であり、水分、湿度、温度とも真菌の発育条件を満たしていることから、術後の感染予防に抗生物質を使用して細菌感染を防ぐため、外耳道真菌症が問題となる。今回我々が行なった鼓膜形成術は自家移植であり、感染に弱い側面を持ち合わせているため、外耳道真菌症は念頭におくべき感染症であると考えた。また無症候性乳突蜂巣炎は、乳突蜂巣に炎症を持ったまま鼓膜形成術を

施行した場合に起こりうるが,これは単純 X-P, CT である程度予測できる. しかし明確な判定が困難なこともあり,手術の決定に際しては慎重を要すると考えられた. 今回の症例においても術後の耳漏が持続したため再手術を見送った 1 例に,術後の単純 X-P にて,乳突蜂巣の炎症が認められた.

今回外来において我々の行なった鼓膜形成術は,穿孔閉鎖率,術後聴力改善率共に優れており,特に少なくとも 2~3 週間の入院を要した従来の方法と比較すると,時間的,経済的有用性が極めて高く,今後の発展が期待できると考えられる.

稿を終えるにあたり,御指導,御助言を頂いた広島市民病院耳鼻咽喉科部長,西岡慶子先生,御校閲頂いた岡山大学耳鼻咽喉科学教室教授,恩師増田游先生に深謝致します.

参考文献

- 1) 水野丈夫: 器官発生における間充織誘導作用の領域性. 結合組織 **13**: 27~35, 1981.
- 2) Govaerts PJ, Jacob WA and Marquet J: Histological study of the thin replacement membrane of human tympanic membrane perforations. *Acta Otolaryngol* **105**: 297~302, 1988.
- 3) 澤木修二, 設楽哲也, 野村恭也: 臨床耳鼻咽喉科学 I. 基礎編. 329~374頁, 中外医学社, 東京, 1971.
- 4) 湯浅 涼, 西條 茂, 富岡幸子, 他: 簡易な鼓膜形成術 —フィブリン糊を用いた接着法—. 耳喉頭頸 **61**: 1117~1122, 1989.
- 5) Mcminn RMH and Taylor M: The cytology of repair in experimental perforations of the tympanic membrane. *Br J Surg* **53**: 222~232, 1966.
- 6) Reijnen CJH and Kuijpers W: The healing pattern of the drum membrane. *Acta Otolaryngol Suppl* **287**: 1~73, 1971.
- 7) Boeds D and Ars B: Histopathological research on ear drum perforations. *Arch Oto-Rhino-Laryng* **215**: 55~59, 1977.
- 8) Rogers KA Jr and Snow JB: Closure of experimental tympanic membrane perforations. *Ann Otol* **77**: 66~71, 1971.
- 9) 西谷小枝: 保存的鼓膜閉鎖法. 関西医大誌 **34**: 295~318, 1982.
- 10) Juers AL: Office closure of tympanic perforations; a new approach. *Laryngoscope* **68**: 1207~1215, 1958.
- 11) Merwin GE and Boies LR: Paper patch repair of blast rupture of the tympanic membrane. *Laryngoscope* **90**: 853~860, 1980.
- 12) 山本悦生, 大村正樹, 磯野道夫, 他: 中耳手術でのキチン膜(ベスキチン)の使用経験. 耳喉頭頸 **62**: 337~342, 1990.
- 13) 平出文久: 中耳手術におけるフィブリン膜の使用経験. 耳喉 **52**: 927~933, 1980.
- 14) Shea J Jr: Vein graft closure of ear drum perforations. *Arch Otolaryngol* **72**: 445~447, 1960.
- 15) Zallone AZ, Teti A and Iurato S: Tympanic membrane homografts. *Oto Rhino Laryngo* **44**: 81~89, 1982.
- 16) 白幡雄一: 鼓膜穿孔閉鎖術 —結合組織充填移植術—. 耳展 **29**: 81~84, 1986.
- 17) 湯浅 涼: 鼓膜形成術. *JOHNS* **1**: 675~678, 1985.
- 18) Bell E, Ivarsson B and Merrill C: Production of a tissue-like structure by contraction of collagen lattices by human fibroblasts of different proliferative potential in vitro. *Proc Natl Acad Sci USA* **76**: 1274~1278, 1979.
- 19) Reeve DRE: The mitotic response of the stratified squamous epithelium at the edge of large perforations of the tympanic membrane in guinea-pigs. *J Anat* **124**: 731~740, 1977.
- 20) Clawson JP and Litton WB: The healing process of tympanic membrane perforations. *TR AM Acad Oph & Otol* **75**: 1302~1312, 1971.
- 21) 吉里勝利: 組織修復の間充織による制御. 炎症 **8**: 93~102, 1988.
- 22) 吉里勝利: 創傷治癒の機序. 図説臨床形成外科講座 1 (添田周吾, 他編). 6~11頁, メディカルビュー, 東京, 1987.
- 23) 藤本大三郎: 細胞外マトリックスのバイオサイエンスとバイオテクノロジー (藤本大三郎編).

- 165～191頁, 286～297頁, アイピーシー東京, 東京, 1990.
- 24) 梅田 誠 : 細胞成長因子 part II (日本組織培養学会編). 65～74頁, 朝倉書店, 東京, 1987.
- 25) Sarber R, Hull B, Merrill C, et al : Regulation of proliferation of fibroblasts of low and high population doubling levels grown in collagen lattices. *Mech Ageing Dev* 17 : 107～117, 1981.
- 26) Lorand L and Jacobsen A : Studies on the polymerization of fibrin. The role of the globulin ; fibrin stabilizing factor. *J Biol Chem* 230 : 421～434, 1985.
- 27) Takami T and Aoki N : Cross-linking of α_2 -plasmin inhibitor to fibrin catalyzed by activated fibrin-stabilizing factor. *J Biol Chem* 257 : 14767～14772, 1982.
- 28) 石山 賢, 渡辺千之, 黒岩厚二郎, 他 : 創傷治癒と第Ⅻ因子製剤. *外科* 50 : 663～668, 1988.
- 29) 松田道生 : 第Ⅻ因子製剤. *診断と治療* 74 : 2171～2176, 1986.
- 30) 上山 護, 平川 舜, 天野久夫, 他 : Fibroblast 増殖に対するⅫ因子の役割 —fibroblast 増生と fibrin 担体との関係—. *血液と脈管* 10 : 505～509, 1979.
- 31) Rheinwald JG and Green H : Serial cultivation of human epidermal keratinocytes ; the formation of keratinizing colonies from single cells. *Cell* 6 : 331～344, 1975.
- 32) McMinn RMH : Electron microscopic observations on the repair of perforated tympanic membranes in the guinea-pig. *J Anat* 120 : 207～217, 1975.
- 33) 山下敏夫, 北尻雅則, 友田幸一, 他 : ヒト再生鼓膜の組織学 —再生鼓膜は中間層を持たないか—. *耳鼻臨床* 75 : 2567～2574, 1982.
- 34) 寺沢和貴 : 正門窓膜破裂症の病理に関する実験的研究. *日耳鼻* 90 : 1789～1798, 1987.
- 35) 長尾房大, 中村紀夫, 石引久弥, 他 : BIO. 022 の消化器外科領域における臨床的検討 —多施設 open study による検討—. *新薬と臨床* 35 : 1937～1946, 1986.

(原稿受付 : 平成 4 年 3 月 12 日
原稿採択 : 平成 4 年 8 月 24 日 急載
別刷請求先 : 寺沢和貴
〒700 岡山市鹿田町2-5-1
岡山大学医学部耳鼻咽喉科学教室)