論 説

中 耳 炎 に よ る 内 耳 障 害

—その臨床と機序について—

飯 野 ゆき子

Inner Ear Damage Caused by Otitis Media

Yukiko Iino

(Teikyo University)

It has been well documented that sensorineural hearing loss with and without vertigo is sometimes associated with acute otitis media. In addition, there have been several reports that in cases of unilateral chronic otitis media, deterioration of the bone conduction threshold is significantly higher in the diseased ears than in the contralateral normal ears. Therefore, inflammation of the middle ear could influence the inner ear function or could cause inner ear damage. Otogenic inflammation in the inner ear is classified into two types; suppurative labyrinthitis and serous labyrinthitis based on the pathogenesis in the inner ear. Suppurative labyrinthitis is caused by bacterial invasion of the inner ear mostly via the round window membrane. It is characterized by infiltration of polymorphonuclear leukocytes in the perilymphatic space and eventually also in the endolymphatic space. Endolymphatic hydrops is also seen. In the later stage, fibrosis and new bone formation occurs in the labyrinth, resulting in profound loss of auditory and vestibular function. Serous labyrinthitis is defined as an irritation of the labyrinth caused by degradation of the tissue fluid environment of the inner ear by bacterial toxins and inflammatory mediators. When the disease is mild, recovery of function may be complete. Inflammatory mediators that have been detected in the middle ear, can pass through the round window membrane under physiological conditions as well as under pathological condition. Bacterial toxins such as LPS and pneumolysin, and mediators including PAF, cytokines and NO may alter the cochlear function, particularly disturbing the ion homeostasis maintained by fibrocytes in the cochlear lateral wall. The repeated invasion and persistent presence of toxins and mediators may lead to permanent morphological change in the sensory cells and stria vascularis of the inner ear.

Key words : otitis media, suppurative labyrinthitis, serous labyrinthitis, inflammatory mediators, cochlear lateral wall

はじめに

日常臨床において、中耳における急性あるいは慢性炎症により感音難聴が生じたと思われる症例に遭遇する機会はまれではない。以前より中耳炎における中耳と内耳

の相互作用に関する研究は多くなされている。それらの結果はサイトカインなどの炎症産物や細菌毒素などが正円窓を介して内耳に侵入し、内耳障害を与えている可能性を示している。しかし、いかなる機序でこの内耳障害

が生じるのか、その詳細はいまだ明らかではない。本稿ではこの中耳炎による内耳障害に関する最新の文献を紹介し、その機序について論じてみたい。

急性中耳炎による内耳障害の臨床

耳痛を訴え、耳鏡所見で急性中耳炎と診断した者のなかに、強い耳閉感や耳鳴、めまいを訴える者がおり、聴力検査により骨導閾値上昇が認められることがある。これまで本邦では比較的多数の症例報告がある^{1)~8)}。これらはほとんどが成人例であるが、なかには4歳の小児例も報告されている³⁾。前駆症状として70~80%に感冒や感冒用症状があり、激しい耳痛を伴う。またインフルエンザの流行期に多く発症することから、ウイルス感染との関連が指摘されていた⁶⁾。しかし中耳貯留液や耳漏からウイルスが検出されることは少なく、むしろ細菌が検出される場合が多い。なかでも起炎菌として頻度の高いのは肺炎球菌である³⁾。以前から内耳炎の合併頻度が高いとされているムコブズ中耳炎の原因菌であるムコイド型肺炎球菌も比較的高頻度で検出される³⁾。

聴力低下の程度は中等度から軽度が多い。特に高音域の閾値上昇が著明との報告が多い¹⁾²⁾が、高音域の障害が強いという傾向はないとの報告²⁾もある。めまいは約半数に伴うが、めまいの訴えがなくとも眼振がみられることが多い⁴⁾。耳鏡所見上は外耳道や鼓膜に水泡を伴った発赤や腫脹を認め、耳漏は漿液性であることが多い¹⁾。いずれの報告でも抗菌薬やステロイド薬の投与で聴力は正常化している場合が多く、予後は比較的良好である。周波数別の改善度を検討した報告²⁾によれば、治癒症例の骨導閾値の改善度は各周波数間で有意な差はみられなかったとしている。しかし聴力改善をみなかった症例の報告もある。船越ら⁸⁾は、外来治療群と入院治療群を比較し、後者において聴力改善度が高いとの結果を得ている。やはり鼓膜切開も含めた積極的な消炎治療、かつ安静が必要と考えられる。

骨導閾値上昇の原因として、貯留液により正円窓の可動性が障害されたためとの指摘がある。この場合は鼓膜切開により骨導閾値が改善する。しかし鼓膜切開により骨導閾値が変化しない症例が多く、中耳炎の影響が直接内耳に及んだ可能性が高い。経路としては内耳窓、特に正円窓を介してなんらかの起炎物質が内耳に侵入し内耳障害を生じたと考えられている。Paparellaら⁹⁾は、正円窓付近の中耳粘膜には線毛細胞が存在せず、このため鼓

室洞に中耳貯留液が貯留しやすく、正円窓を経由して内耳に炎症が到達しやすいとしている。内耳における障害部位としては、補充現象が陽性的場合もあり、一方聴性脳幹反応では健側に比しI波の潜時の延長はあるもののI-V波間隔の延長は認められず¹⁾、らせん神経節より中枢の障害とは考えにくい。よって以前考えられていた蝸牛神経炎との考え方は否定的である。補充現象は有毛細胞が障害された時に陽性になるとされているが、その障害の程度によって結果が異なる。臨床像から内耳における障害部位を推測するのは困難である。

慢性中耳炎による内耳障害の臨床

細菌感染による慢性化膿性中耳炎例では、徐々に骨導閾値が上昇することを指摘した報告が多い。Paparellaら¹⁰⁾は慢性中耳炎症例と年齢をマッチさせた非慢性中耳炎症例を比較した結果、500~4000 Hzで骨導閾値が前者において19~33 dB上昇していることを示している。また一側慢性中耳炎あるいは真珠腫性中耳炎で反対側が正常耳である症例に関し検討を行った報告^{11)~14)}によれば、500~4000 Hzの全周波数で、軽度ではあるが、有意に中耳炎側の骨導閾値の上昇がみられたという。会話音域に比べ4000 Hzの骨導閾値上昇の程度が高度であったとの指摘もある¹²⁾。このような症例を長期間観察したSakagamiら¹⁵⁾の報告によれば、経過が長くなるほど骨導閾値上昇は中耳炎耳で進行するとし、慢性中耳炎耳で0.61 dB/年、対側の正常耳で0.31 dB/年であるとしている。この骨導閾値上昇は高音域で大きい。中耳病変の程度が高度なほど、かつ罹病期間が長期にわたるほどこの閾値上昇が進行することも指摘されている¹²⁾。中耳病態と骨導閾値上昇の関係を検討したLevineら¹⁶⁾によれば、後天性真珠腫耳ほど、岬角や下鼓室粘膜病変が高度なものほど、そして耳小骨病変が高度なものほど閾値上昇がみられるという。また患側耳に手術を施行した場合、術後経過において骨導閾値の悪化はみられなくなるとい¹⁷⁾。これらの事実は私どもが慢性中耳炎症例に対し、手術を勧める一つの根拠となりうる。一方Linstromら¹⁸⁾によると、耳小骨連鎖再建手術を行った慢性中耳炎耳では術後に有意に2000 Hzの骨導閾値が改善していることから、慢性中耳炎にみられる骨導閾値上昇は内耳性よりはむしろ耳小骨の運動や共振の障害からくる中耳性である可能性を指摘している。

小児の滲出性中耳炎や慢性中耳炎症例では通常の純音

聴力検査上、骨導閾値上昇を認めることはまれである。しかし幼小児期に頻回の中耳炎の既往があるものでは鼓膜所見上中耳炎は治癒していても8~20 kHzの通常の純音聴力検査では測定できない高音域領域に閾値上昇をみると報告されており¹⁹⁾²⁰⁾、小児においても中耳における炎症が内耳に影響を与えた可能性が示唆されている。

好酸球性中耳炎による内耳障害の臨床

気管支喘息に多くは合併し、黄色のきわめて粘稠な貯留液をする難治な中耳炎を Tomioka ら²¹⁾ は好酸球性中耳炎として報告した。通常は滲出性中耳炎として発症するが、鼓膜切開や鼓膜チューブ脱落后、あるいは鼓膜が自壊したことにより永久穿孔が生じた場合は慢性中耳炎の病態をとる。好酸球性中耳炎では経過中、骨導閾値の上昇をきたすこともまれではない。以前は比較的珍しい疾患であると考えられてきたが、症例が集積されるに従って、日常臨床でも遭遇する機会のある疾患と認知されるにいたった。2002年、私どもは自験例7例の臨床像を詳細に検討しこの好酸球性中耳炎 (eosinophilic otitis media) の診断基準を1) 多数の好酸球を含む黄色で高度に粘稠な中耳貯留液を有する中耳炎、2) 成人発症の気管支喘息を合併する、と提唱した²²⁾。

本邦において好酸球性中耳炎という概念が認知されるに従って、各施設からさまざまな報告がなされるようになってきた。2003年には好酸球性中耳炎の研究班が組織され日本全国の機関病院における好酸球性中耳炎の疫学調査が施行された²³⁾。その結果、疑い例(成人の気管支喘息患者で膠状の耳漏を特徴とし、薬物療法、鼓膜チューブ留置術、手術などに抵抗性の難治性の慢性中耳炎) 446例、確実例(上記の特徴を有し、耳漏または中耳粘膜や肉芽に著しい好酸球浸潤が確認された例) 341例が報告された。感音難聴の合併に関しては、二次調査で回答が寄せられ、各症例の詳細な臨床像が明らかとなった190例中47%の症例で経過中骨導閾値の上昇をみ、6%がろうとなったと報告されている。以前から指摘されていた好酸球性中耳炎による内耳障害がかなりの頻度で生じることが裏づけられた。

私どもの施設でこれまで治療を行った好酸球性中耳炎症例は27例である。これらの症例の初診時聴力を図1に示した。種々の程度の混合性難聴が存在することがわかる。特に高音域の閾値上昇が特徴的である。年齢は25~74歳、平均55.8歳であり、骨導閾値の上昇は加齢の影

図1 好酸球性中耳炎症例の初診時聴力 (27例 54耳)

○: 骨導値, ●: 気導値

響も否定はできない。しかし Paparella ら¹⁰⁾ の慢性中耳炎症例における骨導値とほぼ一致した結果が得られている。1年以上治療を行った自験例19例中、経過中に1例で1側がろう、反対側が中等度混合性難聴となっている。この症例を含め、2周波以上で15 dB以上の骨導閾値上昇をきたしたものが8耳(21%)存在する(図2)。全国調査の結果よりこの頻度は少ないとはいえ、短期間のうちに骨導閾値上昇が起こる症例が存在するため、好酸球性中耳炎症例では十分な注意が必要である。

これらの症例で初診時から、あるいは経過観察中に骨導閾値上昇をきたした症例は、MRSAや緑膿菌による感染の制御が困難な症例、そして中耳粘膜病変が高度でかつ肉芽状ものが多かった。また罹病期間が比較的長期であった。好酸球は eosinophil cationic protein 等の細胞傷害性蛋白を有しており、これらが放出されることにより上皮細胞等を強く傷害する。また好酸球性炎症では種々のサイトカインや活性酸素が大量に産生され、さらに炎症

図2 好酸球性中耳炎で1年以上治療を行った例の初診時と最終受診時の聴力変化(19例38耳,経過観察期間:5±4.6年)
改善: 15 dB以上の改善, 不変: 15 dB未満の変化, 悪化: 15 dB以上の悪化

を増悪させる。これらにより上皮細胞によるバリアーが破綻し炎症性物質や細菌毒素などが容易に内耳窓を通じて侵入し、内耳障害が引き起こされる可能性がある。

中耳炎における炎症産物および細菌由来物質

気道における炎症ではさまざまな炎症産物が気道上皮細胞、浸潤細胞、血管内皮細胞などから産生される。これらには細胞傷害性蛋白、サイトカイン、ケモカイン、アラキドン酸代謝産物、活性酸素などがある。現在まで中耳貯留液中に確認されている種々の炎症物質を表1に挙げた。これらは感染や種々の刺激により産生され、炎症反応のさまざまな過程を修飾する。一方、細菌由来の炎症物質も重要な働きを担っている。肺炎球菌から遊離される pneumolysin は細胞膜のコレステロールと結合し、細胞膜に穴を形成するため細胞傷害性が高い酵素である。肺炎球菌による実験的中耳炎でもこの pneumolysin が種々の炎症病態に関与している²⁴⁾。

サイトカインに関しては、現在まで IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-10, TNF- α , IFN- γ , transforming growth factor- β の存在が確認されている。細菌の構成成分であるリポ多糖体 (LPS) やテイコイン酸、リポテイコイン酸などは白血球やマクロファージ等の炎症細胞を刺激し、これらの炎症性サイトカインの産生を誘導する。実験的に急性炎症を惹起したラット中耳粘膜中にもこれらのサイトカインや炎症メディエーターの mRNA の発現が確認されている²⁵⁾。酸化代謝産物も中耳における炎症病態に重要な役割を演じている。すなわちフリーラジカル一酸化窒素 (NO) は細胞情報伝達やアポトーシスに関与する。ヒト中耳貯留液中

にも NO 代謝産物がさまざまなレベルで検出されている²⁶⁾。LPS によって誘導されたラット中耳炎の中耳貯留液にも NO は検出され²⁷⁾、NO は中耳粘膜血管の透過性、血清の漏出に関係するとされている²⁸⁾。また NO は nitric oxide synthase (NOS) によって産生され、3 種の NOS が知られているが、IL-1 と TNF- α によって惹起された中耳炎における粘膜にその一つである inducible nitric oxide synthase (iNOS) の発現が認められている²⁹⁾。

内耳への炎症の波及経路

中耳炎による内耳障害の経路としては正円窓膜が最も考えられる部位であることは諸家の報告の一致するところである。しかしそのほかに卵円窓、顔面神経管、microfissure、血行性の経路などが挙げられる³⁰⁾。Takumida ら³¹⁾ は fluorescence でラベルしたエンドトキシンを中耳腔内に投与し、内耳への移行を調べたところ、正円窓の経路だけではなく、血行性、リンパ行性の経路も存在することを示している。また茎乳突孔から注入した色素が内耳に到達することから、顔面神経と内耳には移行経路が存在することが証明されており³²⁾、中耳内で顔面神経管の裂隙が存在すれば中耳の炎症は内耳へと波及する可能性もある。しかし正円窓膜は唯一の中耳と内耳を境界する軟部組織であり、炎症の波及経路としては最も重要なルートであることは異論がないところである。

正円窓膜の透過性

正円窓膜は外層、中間層、内層からなる三層構造をなす。外層である中耳側は中耳粘膜と連続しており、一層の円柱上皮である。中間層は線維組織からなり、線維芽細胞、血管、神経、メラノサイトが観察される。内層は迷路全体を覆う一層の中皮細胞と連続している。ヒトの正常の厚さは 40 ~ 70 μ m とされ、年齢によっても異なる。動物実験でよく使用されるチンチラやラットの正円窓膜はさらに薄く、10 ~ 15 μ m である。中耳炎の反復、慢性化に伴って正円窓膜の厚さが増すことは、ヒト側頭骨病理所見でよくみられ、炎症産物は内耳へと透過しにくくなる可能性がある。一方中耳炎のない正常動物を用い、正円窓膜の透過性をみる場合、膜の厚さの面からも正円窓窩の深さの面からも、ヒトに比べ種々の物質が透過しやすいと考えられる。

正常な正円窓では、分子量の小さい物質、すなわち水、塩類、イオン、HRP のような物質は拡散で通過しうる。

表 1 中耳貯留液あるいは中耳粘膜で同定されている各種炎症物質

ヒスタミン
プロスタグランدين
ロイコトリエン
Platelet activating factor (PAF)
サイトカイン
インターロイキン: IL-1 β , IL-2, IL-5, IL-6, IL-8, IL-10
腫瘍壊死因子 - α (TNF- α)
Interferon- γ
Transforming growth factor- β
ケモカイン
eotaxin, RANTES
NO 代謝産物
Inducible nitric oxide synthase (iNOS)

しかし分子量の大きいものはendocytosisで内耳にとりこまれると報告されている³³⁾。また高分子物質であるアルブミンは正常の場合は通過しないものの、炎症状態下では容易に通過することが示されている³³⁾。よって透過性は中耳のさまざまな状況下で変化すると考えられる。正円窓膜の透過性に影響を与える因子としては正円窓の解剖学的構造、炎症が生じている期間と程度、炎症物質の分子量、種類、濃度、そして個体側の抵抗性が考えられる。

実験的中耳炎の内耳に与える影響

以前より動物の中耳腔内に生菌、死菌、細菌毒素等を注入して実験的中耳炎を作製し、生理的あるいは形態的に内耳に及ぼす影響をみた研究は数多い。蝸牛の生理機能をみた報告では、ABRで高音域のみに閾値上昇をみたとの報告³⁴⁾がある一方、ABR上の変化はほとんどないという報告³⁵⁾までさまざまである。近年のHellstromらの報告³⁶⁾によると、化膿性中耳炎と耳管閉塞によって作製した非感染性中耳炎の両者とも中耳炎発症3週目でABRの閾値上昇が生じる。しかし非感染性中耳炎ではいずれの周波数でも炎症消退後すみやかに閾値が回復するが、化膿性中耳炎では2~6kHzで閾値回復がみられるものの、それ以上の高周波数領域では閾値は改善しなかったという。また外リンパ腔に肺炎球菌由来のpneumolysinを灌流した実験によれば、compound action potential (CAP)、cochlear microphonics (CM)、distortion productともただちに減じ、濃度依存性であったという³⁷⁾。よってpneumolysinは耳毒性物質であると考えられる。Pneumolysinと同様のcytolysinである*E. coli*由来のstreptolysin-O (SLO)を用いた実験では、モルモットの正円窓窩に放射能でラベルしたSLOは正円窓膜でとらえられ、内耳には移行しないものの正円窓膜にダメージを与え、局所的にアルブミン等の高分子物質が通過する可能性があることを示している³⁸⁾。

形態的变化に関しては、Jungら³⁹⁾はNOを単離された外有毛細胞に暴露した場合、有毛細胞は膨化しさらに細胞が短縮されることを示した。よって分子量も小さいNOは容易に正円窓膜を通過し、内耳障害を与えると結論している。単離外有毛細胞に対して、PAFも傷害性を有する。*In vitro*でPAF暴露後外有毛細胞は同様に膨化し短縮する。しかし外有毛細胞をPAF受容体の拮抗薬であるWEB2170で前処理すると、この形態的变化が生じなくなる⁴⁰⁾。実験的にPAFを正円窓膜上においた場合、ABRの

閾値は上昇し、かつ組織学的に有毛細胞のダメージが観察される。しかしPAFやNOの拮抗薬で前処理することによりこの障害が軽微になることから、PAFによる内耳障害にNOの関与が示唆されている⁴¹⁾。

中耳炎におけるらせん靱帯の変化

らせん靱帯の内耳における役割に関しては長年、研究者のなかで重用視されていなかった。しかし近年、らせん靱帯がコルチ器と血管条の機能に密接にかかわっていることが明らかとなり注目が集まっている。最も重要な役割は内リンパ腔のK⁺イオンのリサイクリングであるが、それに関係してさまざまな疾患における内耳障害もこのらせん靱帯が関与している可能性が指摘されている。Adams⁴²⁾は正常のマウス、モルモット、ヒトの内耳にIL-1 α とTNF- α 、NF κ BのmRNAが発現していることを示し、免疫染色の結果らせん靱帯のI型線維細胞とroot細胞がこれらサイトカインの産生細胞であることを示した。これらのサイトカインは生理的に内耳機能において重要な働きを演じるだけでなく、種々の病的状態における内耳障害の形成にも関与する可能性がある。

実験的中耳炎におけるらせん靱帯の変化をみた報告が散見される。Ichimiyaら⁴³⁾は肺炎球菌の正菌を用いマウスに中耳炎を惹起したところ、蝸牛の形態変化は乏しいものの、フィブリノーゲンに対する免疫染色でらせん靱帯の下部やらせん唇の染色性が増加し、この部に炎症が及んでいることを報告した。またgap junctionを構成する蛋白であるconnexin 26の染色性も低下したとしている⁴⁴⁾。さらにIchimiyaら⁴⁵⁾はらせん靱帯由来培養線維細胞に炎症性サイトカインの刺激を加えることにより、IL-6、接着分子であるICAM-1、さらにケモカインが産生されることを示した。らせん靱帯が内耳における炎症に深く関与していると考えられる。すなわち中耳における炎症産物が正円窓を介して、鼓室階に侵入した場合、らせん靱帯と鼓室階を境する中皮細胞には小孔が存在する⁴⁶⁾ことから、鼓室階内影響は容易にらせん靱帯に及ぶことが考えられる。

また蝸牛血流においても、蝸牛外側壁であるらせん靱帯は重要な働きを演じているとされている。NOの暴露によって外有毛細胞が傷害されることは前述したが、Soneら⁴⁷⁾の最新の知見によればLPSで惹起した実験的中耳炎において、中耳腔内にデキサメサゾンやNOS阻害薬を追加投与された群では対照群に比べ、蝸牛外側壁の血

流障害が軽微になったという。さらに組織学的にも血管条の変性がより少なく、中耳炎の内耳障害、特に蝸牛外側壁の変化に対するこれらの薬剤の有効性を裏付ける結果を得ている。

中耳炎における内耳のヒト側頭骨病理

中耳炎による内耳への形態的影響に関しては、実験動物を用い中耳炎を惹起しその変化を観察したものがほとんどである。一方、実際のヒトの急性中耳炎あるいは慢性中耳炎における側頭骨病理を詳細に検討した報告は限られている。Schuknecht⁴⁸⁾による成書では、中耳炎による急性内耳炎を漿液性内耳炎と化膿性内耳炎に分類している。前者は細菌毒素等により生じる内耳炎であり、慢性中耳炎の急性増悪、あるいは急性中耳炎に伴って生じる。急性漿液性内耳炎における病理組織学的変化としては外リンパ腔に線維状あるいは顆粒状の沈殿物がみられ、内リンパ水腫が観察される。炎症が高度の場合は沈殿物は内リンパ腔にも観察される。また種々の程度の変性細胞の変性もみられるが、前庭より蝸牛により強い変化が生じる。急性化膿性内耳炎は内耳に直接細菌が侵入して生じるものであり、強いめまいと難聴が特徴である。病期は4段階に分類され、第1段階は細菌侵入部位での好中球の浸潤が外リンパ腔に観察される。第2段階は好中球と線維状の沈殿物が外リンパ腔のみならず内リンパ腔にも浸潤し、内リンパ水腫が観察される。第3段階では膜迷路の融解へと進行し、髄膜にも炎症が波及する。第4段階は治癒期であり、内耳は線維化あるいは骨化をきたし、聴覚、平衡覚とも廃絶する。

私どもは死亡直前に生じた急性中耳炎によって化膿性内耳炎をきたした1症例を報告した⁴⁹⁾。この症例では正円窓と卵円窓の両窓から細菌が侵入し、内耳炎をきたしたと考えられる所見が認められた(図3)。両窓直下には多数の好中球の浸潤が観察され、内外リンパ腔にも好中球あるいは沈殿物が観察された。かつ一部の膜迷路は融解し、コルチ器の変性も観察された(図4)。また内耳道にも炎症細胞浸潤がみられ、急性化膿性内耳炎の第3期と考えられる症例であった。臨床的に急性中耳炎で生じる内耳障害は聴力改善をみることが多いことから、おそらく漿液性内耳炎の形態をとると考えられるが、死亡直前でかつ免疫抑制状態にあったため、細菌感染に対する個体の抵抗力が極度に衰え、容易に両窓から細菌が侵入したと考えられた。

図3 急性中耳炎が内耳波及をきたした症例の側頭骨病理 (HE染色)

正円窓膜好中球を主体とした多数の炎症細胞がみられ、連続して外リンパ腔にも浸潤がみられる。(右耳)

図4 急性中耳炎が内耳波及をきたした症例の側頭骨病理 (HE染色)

外リンパ腔に炎症細胞浸潤がみられ、また膜迷路の変性ととも内外有毛細胞の消失がみられる。(右耳、基底回転)

一方、慢性内耳炎は慢性中耳炎の合併症として生じ、内リンパ水腫が特徴的所見であり、徐々に有毛細胞の変性が生じる。臨床的には徐々にあるいは急激に生じる難聴とめまいが特徴である。慢性中耳炎による内耳障害が化膿性のものか漿液性のものかはさだかではないが、おそらく漿液性のものがほとんどであろう。一側性慢性中耳炎症例の側頭骨病理を検討した Cureoglu ら⁵⁰⁾による

と、正常側に比較して中耳炎側では基底回転での内外有毛細胞の変性、血管条の変性消失が顕著であるものの、らせん神経節細胞数には有意差はみられなかったとしている。さらにらせん靱帯の線維細胞の分布にも両耳において差はみられなかったと報告している。また同様の側頭骨病理を検討した Walby ら⁵¹⁾によると、慢性中耳炎耳では特別の有毛細胞や神経線維の変性がみられず、感音難聴はむしろ音響の機械的伝達の変化によってもたらされるものとしている。

内耳障害を引き起こす機序

中耳炎による内耳への影響を論じる場合、やはり急性炎症における変化と慢性炎症における変化を明確に分けて考える必要があるように思われる。動物を用いた中耳炎モデルを作製し透過性をみた実験では、明らかに正常動物での急性炎症による内耳への影響をみたものである。すなわち私どもが臨床的に経験する急性中耳炎に伴った内耳障害のモデルである。内耳への炎症の波及には中耳における細菌感染と炎症の程度、そして個体側の抵抗性のバランスが重要であろう。その結果、正円窓あるいは卵円窓の軟部組織部分が破壊され、細菌や細菌毒素が直接内耳へと侵入し、急性化膿性内耳炎の形態をとる場合もありうることは側頭骨病理標本図でも明らかである。この場合、おそらく非可逆的な高度の感音難聴と激しいめまいが生じるものと思われる。しかし個体側に細菌侵

入に対する抵抗力が備わっていれば、もし内耳窓膜の透過性が亢進し上皮細胞がある程度ダメージを受けても、内耳窓膜は破綻せず細菌毒素や炎症物質が外リンパ腔へと侵入するのみとなる。このためいわゆる急性漿液性内耳炎の形態をとる。動物実験などで蝸牛の生理機能が障害されているにもかかわらず形態的に変化が認められないのは、蝸牛のイオンの恒常性に重要な働きを演じているラセン靱帯への影響が生じているためであろう。この場合適切な治療により内耳機能は可逆的である。

一方これまでの臨床報告から、慢性中耳炎においても内耳障害が生じるものと考えられる。しかしその機序は急性炎症におけるよりさらに複雑である。私どもが収集している側頭骨標本において、慢性中耳炎がみられる標本でも、非常にきれいに内耳形態が保たれているものが多い。慢性炎症の結果、正円窓膜は徐々にその厚みを増す。これは細菌感染を繰り返しても容易に細菌や炎症物質が内耳に到達しないための防御機構が働いた結果と考えられる。そのような意味では慢性中耳炎耳で内耳瘻孔でも生じないかぎり、化膿性内耳炎が起こる可能性は非常に低い。おそらくごく軽度の漿液性内耳炎が反復性に起こり、蝸牛機能に影響を与え、種々の程度の感覚細胞の変性が特に基底回転側から生じてくるものと考えられる。内耳に到達し内耳障害を引き起こす物質とその機序をまとめた Ryan ら⁵²⁾の仮説を図5に示した。

図5 細菌由来物質と炎症物質が内耳組織・機能に与える影響

(Ryan AF, et al. : Ann Otol Rhinol Laryngol 114 Suppl 194 : 56 ~ 59, 2005⁵²⁾ をもとに作成)

おわりに

日常臨床において非常に身近な問題である中耳炎による内耳障害の機序は未知の部分が多い。しかしこの詳細な機序が判明することにより、中耳炎による内耳障害を未然に防ぐ方法、あるいは内耳障害をきたした場合の効果的な治療法の確立へとつながる。さらなる研究成果に期待したい。

参考文献

- 1) 飯野ゆき子, 杉田公一, 中井淳仁, 他 : 感音難聴を伴った急性中耳炎症例. 耳鼻臨床 84 : 155 ~ 162, 1991.
- 2) 沖津卓二, 上田成久, 伊藤 薫 : 急性中耳炎に併発した感音難聴について. Audiology Japan 46 : 103 ~ 110, 2003.
- 3) 矢野寿一, 末武光子, 大道弘之, 他 : 内耳障害を伴った急性中耳炎症例の検討. Audiology Japan 46 : 111 ~ 117, 2003.
- 4) 野中 学, 山口 潤, 八木聡明 : 急性中耳炎にみられた内耳障害一特に前庭機能障害について一. 耳喉頭頸 67 : 829 ~ 833, 1995.
- 5) 野中 学, 渡辺健一, 野中玲子 : 内耳障害を伴った急性中耳炎症例の検討. Otol Jpn 8 : 6 ~ 11, 1998.
- 6) 杉内智子, 浅野公子, 河村直子 : 急性乳様突起炎を併発した骨導聴力低下の急性中耳炎. 日耳鼻 101 : 841 ~ 848, 1998.
- 7) 三浦 誠, 藤原敬三 : 内耳障害を伴う急性中耳炎の臨床像. 耳鼻臨床 92 : 21 ~ 25, 1999.
- 8) 船越宏子, 斉藤優子, 佐古田猛真, 他 : 内耳障害を伴う急性中耳炎例の検討. Audiology Japan 46 : 175 ~ 180, 2003.
- 9) Paparella MM, Oda M, Hiraide F, et al. : Pathology of sensorineural hearing loss in otitis media. Ann Otol Rhinol Laryngol 81 : 632 ~ 647, 1972.
- 10) Paparella MM, Brady DR and Hoel R : Sensori-neural hearing loss in chronic otitis media and mastoiditis. Trans Am Acad Ophthalmol Otolaryngol 74 : 108 ~ 115, 1970.
- 11) 佐藤宏昭, 阿部俊彦, 小林有美子, 他 : 慢性中耳炎における内耳障害. Audiology Japan 46 : 122 ~ 117, 2003.
- 12) Papp Z, Rezes S, Jokay I, et al. : Sensorineural hearing loss in chronic otitis media. Otol Neurotol 24 : 141 ~ 144, 2003.
- 13) Noordzij JP, Dodson EE, Ruth RA, et al. : Chronic otitis media and sensorineural hearing loss: is there a clinically significant relation? Am J Otol 16 : 420 ~ 423, 1995.
- 14) Blakley BW and Kim S : Does chronic otitis media cause sensorineural hearing loss? J Otolaryngol 27 : 17 ~ 20, 1998.
- 15) Sakagami M, Maeda A, Node M, et al. : Long-term observation on hearing change in patients with chronic otitis media. Auris Nasus larynx 27 : 117 ~ 120, 2000.
- 16) Levine BA, Shelton C, Berliner KI, et al. : Sensorineural loss in chronic otitis media. Is it clinically significant? Arch Otolaryngol Head Neck Surg 115 : 814 ~ 816, 1989.
- 17) Dommerby H and Tos M : Sensorineural hearing loss in chronic adhesive otitis. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 112 : 628 ~ 634, 1986.
- 18) Linstrom CJ, Silverman CA, Rosen A, et al. : Bone conduction impairment in chronic ear disease. Ann Otol Rhinol Laryngol 110 : 437 ~ 441, 2001.
- 19) Hunter LL, Margolis RH, Rykken JR, et al. : High frequency hearing loss associated with otitis media. Ear Hear 17 : 1 ~ 11, 1996.
- 20) Margolis RH, Saly GL and Hunter LL : High-frequency hearing loss and wideband middle ear impedance in children with otitis media histories. Ear Hear 21 : 206 ~ 211, 2000.
- 21) Tomioka S, Kobayashi T and Takasaka T : Intractable otitis media in patients with bronchial asthma (eosinophilic otitis media). Cholesteatoma and Mastoid Surgery (ed by Sanna M). pp 851 ~ 853, CIC Edizioni Internazionali, Roma, 1997.
- 22) Nagamine H, Iino Y, Kojima C, et al. : Clinical characteristics of so called eosinophilic otitis media. Auris Nasus Larynx 29 : 19 ~ 28, 2002.
- 23) 鈴木秀明, 松谷幸子, 川瀬哲明, 他 : 好酸球性中耳炎全国疫学調査. Otol Jpn 14 : 112 ~ 117, 2004.
- 24) Sato K, Quartey MK, Liebler CL, et al. : Roles of autolysin and pneumolysin in middle ear inflammation caused by a type 3 Streptococcus pneumoniae strain in the chinchilla otitis media model. Infect Immun 64 : 1140 ~ 1145, 1996.
- 25) Melhus A and Ryan AF : Expression of cytokine genes during pneumococcal and nontypeable Haemophilus influenzae acute otitis media in the rat. Infect Immun 68 : 4024 ~ 4031, 2000.
- 26) John EO, Russell PT, Nam BH, et al. : Concentration of nitric oxide metabolites in middle ear effusion. Int J Pediatr Otorhinolaryngol 60 : 55 ~ 58, 2001.
- 27) Ball SS, Prazma J, Dais D, et al. : Nitric oxide; a mediator of endotoxin-induced middle ear effusions. Laryngoscope 106 : 1021 ~ 1027, 1996.
- 28) Ryan AF and Bennett T : Nitric oxide contributes to control of effusion in experimental otitis media. Laryngoscope 111 : 301 ~ 305, 2001.
- 29) Li W, Lin J, Adams GL, et al. : Expression of inducible nitric oxide synthase (iNOS) in middle ear epithelial cells by IL-1beta and TNF-alpha. Int J Pediatr Otorhinolaryngol 55 : 91 ~ 98, 2000.
- 30) Morizono T and Tono T : Middle ear inflammatory mediators and cochlear function. Otolaryngol Clin North Am 24 : 835 ~ 843, 1991.
- 31) Takumida M and Anniko M : Localization of endotoxin in the inner ear following inoculation into the middle ear. Acta Otolaryngol 124 : 772 ~ 777, 2004.
- 32) Kumagami H, Nishida H and Dohi K : Experimental labyrinthitis.

- thine lesions through stylomastoid foramen. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec* **38** : 334 ~ 343, 1976.
- 33) Goycoolea MV, Muchow D and Schachern P : Experimental studies on round window structure: function and permeability. *Laryngoscope* **98**(Suppl 44) : 1 ~ 20, 1988.
- 34) Spandow O, Anniko M and Hellstrom S : Inner ear disturbances following inoculation of endotoxin into the middle ear. *Acta Otolaryngol (Stockh)* **107** : 90 ~ 96, 1989.
- 35) Kim CS and Kim HJ : Auditory brain-stem response changes after application of endotoxin to the round window membrane in experimental otitis media. *Otolaryngol Head Neck Surg* **112** : 557 ~ 565, 1995.
- 36) Hellstorm S, Eriksson PO, Yoon YJ, et al. : Interactions between the middle ear and the inner ear: bacterial products. *Ann NY Acad Sci* **830** : 110 ~ 119, 1997.
- 37) Skinner LJ, Beurg M, Mitchell TJ, et al. : Intracochlear perfusion of pneumolysin, a pneumococcal protein, rapidly abolishes auditory potentials in the Guinea pig cochlea. *Acta Otolaryngol* **124** : 1000 ~ 1007, 2004.
- 38) Engel F, Blatz R, Schliebs R, et al. : Bacterial cytolysin perturbs round window membrane permeability barrier in vivo: possible cause of sensorineural hearing loss in acute otitis media. *Infect Immun* **66** : 343 ~ 346, 1998.
- 39) Jung TT, Llauro RJ, Nam BH, et al. : Effects of nitric oxide on morphology of isolated cochlear outer hair cells: possible involvement in sensorineural hearing loss. *Otol Neurotol* **24** : 682 ~ 685, 2003.
- 40) Jung TT, John EO, Park SK, et al. : Effect of platelet activating factor with and without receptor antagonist (WEB2170) on morphology of isolated cochlear outer hair cells. *Ann Otol Rhinol Laryngol* **113** : 164 ~ 168, 2004.
- 41) Rhee CK : Candidate's thesis: Platelet-activating factor-induced hearing loss: mediated by nitric oxide? *Laryngoscope* **113** : 2059 ~ 2066, 2003.
- 42) Adams JC : Clinical implications of inflammatory cytokines in the cochlea: a technical note. *Otol Neurotol* **23** : 316 ~ 322, 2002.
- 43) Ichimiya I, Suzuki M, Hirano T, et al. : The influence of pneumococcal otitis media on the cochlear lateral wall. *Hear Res* **131** : 128 ~ 134, 1999.
- 44) Ichimiya I, Yoshida K, Hirano T, et al. : Significance of spiral ligament fibrocytes with cochlear inflammation. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* **56** : 45 ~ 51, 2000.
- 45) Ichimiya I, Yoshida K, Suzuki M, et al. : Expression of adhesion molecules by cultured spiral ligament fibrocytes stimulated with proinflammatory cytokines. *Ann Otol Rhinol Laryngol* **112** : 722 ~ 728, 2003.
- 46) Lim DJ : Surface ultrastructure of the cochlear perilymphatic space. *J Laryngol Otol* **84** : 413 ~ 428, 1970.
- 47) Sone M, Hayashi H, Yamamoto H, et al. : A comparative study of intratympanic steroid and NO synthase inhibitor for treatment of cochlear lateral wall damage due to acute otitis media. *Eur J Pharmacol* **482** : 313 ~ 318, 2003.
- 48) Schuknecht HF : Infections. *Pathology of the Ear*. Second edition (ed by Schuknecht HF). pp 191 ~ 253, Lea & Febiger, Philadelphia, USA, 1993.
- 49) 片野宏明, 飯野ゆき子, 伊藤茂彦, 他 : 中耳炎の内耳波及と考えられた症例の側頭骨病理. *日耳鼻* **108** : 533 ~ 536, 2005.
- 50) Cureoglu S, Schachern PA, Paparella MM, et al. : Cochlear changes in chronic otitis media. *Laryngoscope* **114** : 622 ~ 626, 2004.
- 51) Walby AP, Barrera A and Schuknecht HF : Cochlear pathology in chronic suppurative otitis media. *Ann Otol Rhinol Laryngol* **103**(Suppl) : 1 ~ 19, 1983.
- 52) Ryan AF, Juhn SK, Andalibi A, et al. : Interaction between middle ear and inner ear in otitis media. *Ann Otol Rhinol Laryngol* **114**(Suppl 194) : 56 ~ 59, 2005.

別刷請求先 : 飯野ゆき子

〒173-8605 東京都板橋区加賀 2-11-1
帝京大学医学部耳鼻咽喉科学教室