

急性中耳炎の鼓膜裏面に観察される 肉芽組織に対する検討

上 出 洋 介

かみで耳鼻咽喉科クリニック

Granulation Tissue Formation on the Mucosal Surface of the Tympanic Membrane Secondary to Acute Otitis Media

Yosuke KAMIDE

Kamide-clinic, Fuji-shi

Tiny granulation tissue spots are sometimes found scattered with pus deposits on the Mucosal surface of the tympanic membrane during the remission phase of acute otitis media in children. One or two capillaries appeared to be extending from the periphery of tympanic membrane to the center of granulation tissue, creating what appeared to be a radial pattern.

These histological changes are thought to result from local inflammation of the tympanic membrane. The condition of the middle ear cavity is found to have otherwise almost recovered in most of these patients.

We identified granulation tissue formation on the Mucosal surface of the tympanic membrane in 77 children between January 2002 and March 2003; this number accounted for one-tenth of the total number of children who visited our clinic with acute otitis media during this period. Analysis of the clinical data of the 77 patients showed that:

- 1) Granulation tissue formation was most common in infants aged under one year old who had persistent, severe otitis media.
- 2) *Haemophilus Influenzae* was detected in the nasopharyngeal flora of 91% of patients with acute otitis media in whom granulation tissue formation was noted.
- 3) The formation of granulation tissue appeared to be associated with rupture of the tympanic membrane. Tympanostomy, perforation of the tympanic membrane, or a severely bulging tympanic membrane often preceded the formation of granulation tissue.

These findings suggest that rupture of the tympanic membrane might allow *H. Influenzae* to invade the membranous area. These microorganisms might then persist to cause persistent local inflammation of the tympanic membrane, associated with the formation of granulation tissue on the Mucosal surface of the tympanic membrane.

はじめに

急性中耳炎の治療中、特に寛解期に鼓膜裏面の主に下象現に膿汁が付着したような所見やその膿汁の中心に発赤した肉芽組織を認めることがある (Fig. 1)。ほとんどの場合それはことさら注意深く観察される事もなく、よくある所見としてそのまま看過され、放置される。しかしながら画像データベースを基にレトロスペクティブにこの所見の経過を追跡すると、いくつかの興味ある共通項目が新たに見つかった。見慣れた所見に注意を向けられる事もなくよくある臨床像とされていた所見も画像データベースを用いる事で興味ある出来事になる。

目的

当院が採用している画像データベースを中心に鼓膜所見を集積、レトロスペクティブに時系列に観察し、鼓膜裏面にある黄色膿汁やその中心に認める肉芽組織の成立機点、経過中の変化、

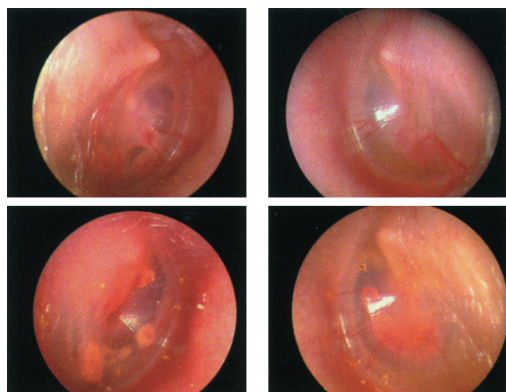


Fig. 1 Connective tissue on the inside of tympanic membrane (TM).

消失していく流れを解明する。同時に鼻咽腔細菌検査を行うことでこれらの肉芽形成に関与する細菌の有無を調査することで、肉芽成立機序を推論する。

方 法

2002年1月から2003年3月までの1年3ヶ月間に当院を受診した急性中耳炎患児のうち0歳～6歳までの男女児に経過観察中鼓膜裏面に肉芽組織が観察された例を抽出する。診察中、鼓膜画像に肉芽がはっきりと観察された時点でその画像にキーワード「鼓膜裏面肉芽」を付帯する事で、後日該当データを集積する。ほとんどの例が完治するまで画像データベースに毎回鼓膜所見を記録している事から、レトロスペクティブに時系列に急性中耳炎経過中の肉芽の発生、経過、治癒にいたるまで追跡可能である。

急性中耳炎についてはシードスワブ2号(栄研)を用いてできる限り鼻咽腔細菌検査を行う。方法は鼻腔吸引処置後、鼻内経路で上咽頭から採取する。

組織採取については乳幼児が中心であり、経過上自然消滅が予想されたため行わなかった。

結 果

1. 性別、年齢分布：同期間中にデータベースから「鼓膜裏面肉芽」のキーワード抽出できたのは0歳～6歳までで男児31例、女児46例、合計77例であった。年齢別では0歳20例、1歳32例、2歳13例、3～4歳各4例、5～6歳各2例ずつで、1歳をピークに0～2歳が84.4%を占めていた (Fig. 2)。

性別								合計
男児	女児							77
31	46							
年齢別								合計
0歳	1歳	2歳	3歳	4歳	5歳	6歳	77	
20	32	13	4	4	2	2		

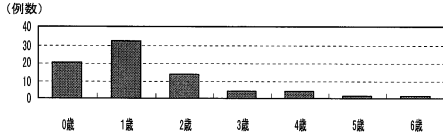


Fig. 2 The number of patients (Form Oct. 2002 to Mar. 2003)

初回観察時の鼓膜ステージ分類							
stage別							
stage1	stage2	stage3	stage4	stage5	ome	治癒状態	
0	3	10	44	14	5	1	
腫脹している期間		10日間	18日間	8日間	(平均)		

Fig. 3 Classification of TM findings at the first visit of clinic and a period of swelling of TM.

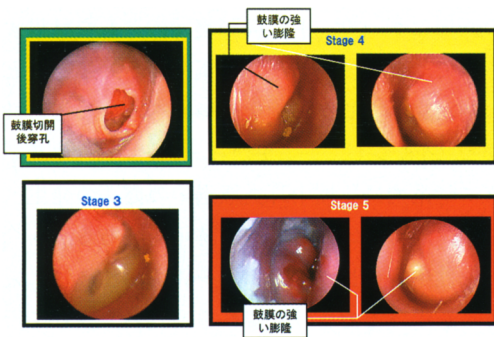


Fig. 4 Classification of TM findings and a case of perforation of TM.

2. 初回観察時の鼓膜所見とステージ分類

肉芽の成立機点に関与していると思われる状況を観察すると鼓膜の強い膨隆が見られる症例が数多くあった。観察された全例を筆者が第32回日本耳鼻咽喉科感染症研究会、第12回耳科学会総会で提案した急性中耳炎鼓膜所見の病期(ステージ)分類に基づいて分類した結果、ステージ2が3例、ステージ3が10例、ステージ4が44例、ステージ5が14例、滲出性中耳

1. 初回観察時以降に肉芽を観察した症例

Stage3: 5例
Stage4: 34例
Stage5: 14例

2. Stage4の症例の鼓膜切開後に成立?

鼓膜切開後: 2例

3. 初回観察時に既に認められたため推定不能

鼓膜の膨隆とともに既に認められた例: 16例
滲出性中耳炎を伴ない既に認められた例: 5例
中耳炎は治癒し、鼓膜裏面に認めるのみ: 1例

Fig. 5 Incidence of the growth of granulation tissue. 鼓膜所見による肉芽発生の分類

炎が5例、治癒した状態が1例であった。ステージ3、4、5で88.3%を占め、また鼓膜が腫脹している期間も従来の中耳炎に比べ長く、1週間から3週間近くまで持続する事が発症の因子として示唆された (Fig. 3).

ステージ分類についてはステージ3 (: 中耳貯留液がほぼ中耳腔全体に認められるが鼓膜後上象限には膨隆は未だない状態), ステージ4 (: 鼓膜が強く膨隆し鼓膜後上象限まで腫脹している状態), ステージ5 (: 鼓膜穿孔に至った状態) とした (Fig. 4)^{1, 2)}.

3. 成立機点と推測される状況

この状況を詳細にみると、中耳炎経過中に発生したグループと初回受診時に既に観察されたグループに分けることができた。経過中に観察された例ではステージ3が5例、ステージ4が最も多く34例、ステージ5が14例、ステージ4に対して行った鼓膜切開のあとに発生した2例で、これらは貯留液が消失していくときに鼓膜裏面に初めて肉芽組織を観察した。したがって肉芽発生に関与する病態はステージ4、5のグループに多発した。

残りの22例は初回観察時に既に肉芽を認めたため正確な発症機点がわからないが、鼓膜が

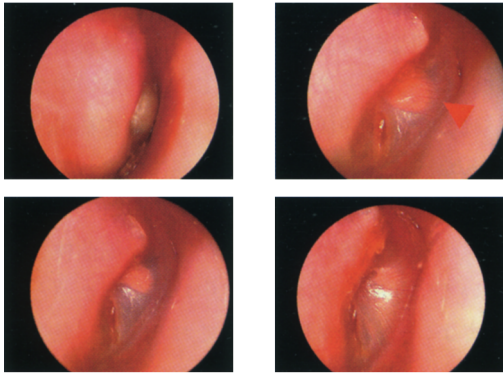


Fig. 6 The process of growth of granulation tissue. (Arrow head)

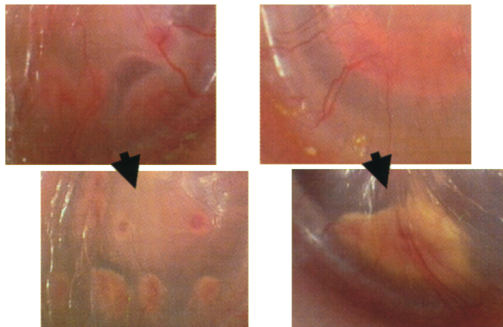


Fig. 7 The changes of granulation tissue and capillary after treatment. 肉芽組織と毛細血管の侵入と経時的変化

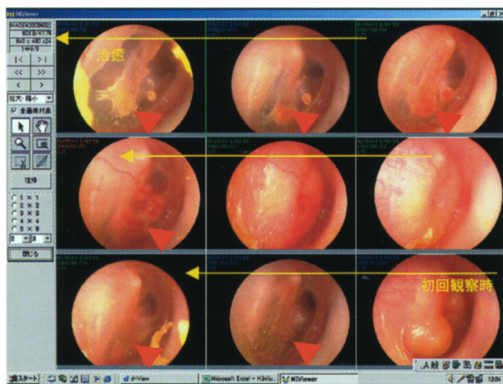


Fig. 8 The decrease and re-growth of granulation tissue. (Red arrow head: granulation tissue. Yellow arrow: time course)

膨隆していた状態が16例、滲出性中耳炎の状態が5例、既に中耳炎は治癒し黄色膿汁のみが鼓膜に残存していた1例に分類することができた (Fig. 5).

4. 局所所見の変貌

典型的な症例の肉芽発生から消失に至る過程を画像追跡した。

1. 肉芽成立直前：鼓膜は長期間強く膨隆しており、拡張した毛細血管が一部鼓膜周辺部位から鼓膜中心に向かって車軸状に侵入している。中耳腔は貯留液で緊満状態であるが、詳細に観察するとこの時点で既に肉芽が発生しているように思われる (Fig. 6).
2. 貯留液消失時：主に鼓膜下象現を中心に鼓膜裏面に、発赤した肉芽が点在し肉芽周囲に黄色膿汁が付着している。毛細血管が鼓膜周囲から肉芽の中心に向かって侵入している。その他の部位には毛細血管の拡張所見は見られないことから、きわめて局所的な炎症が鼓膜内に残存している事がわかる (Fig. 7).
3. 肉芽消失までの経過：時間経過とともに肉芽組織は徐々に縮小し、膿汁だけが乾燥付着し、やがて消失していく (Fig. 7)。しかし途中で再感染して膿汁が貯留した場合は肉芽が再度増生していく事が確認された (Fig. 8).

5. 鼻咽腔検出菌

これら77例中鼻咽腔細菌検査を施行した例は55例で、そのうち単独感染例、複数感染例も含めインフルエンザ菌が50例に検出された。肺炎球菌は20例にカタラリス菌は13例に検出された。同じ期間に施行した402例の鼻咽腔検査からインフルエンザ菌は231例検出され、このうち50例が肉芽組織に関与していることから21.6%に認められたことになる。肺炎球菌では233例中20例 (8.6%)、カタラリス菌は174例中13例 (7.5%) であり、インフルエンザ菌はこれらに比ベ有意 (χ^2 検定 $P < 0.001$)

施行例	:55例									
未施行例	:22例									
検出菌										
HI	HI SP	HI SP MC	HI MC	HI MRSA	SP	SP MC				
28	11	6	4	1	2	3				
検出菌										
HI	50		検出菌 同期間に施行した全例の結果							
SP	PSSP	9	施行数		402例	肉芽発生率				
	PISP	9	H. Influenzae	231件	50/231	21.6%				
	PRSP	2	S. Pneumoniae	233件	20/233	8.6%				
MC	13		M. Catarrhalis	174件	13/174	7.5%				

HI:H. Influenzae SP:S.Pneumoniae MC:M.Catarrhalis
 (*:χ²検定 p<0.001 **:χ²検定 p<0.001)

Fig. 9 Pathogens of epipharynx.

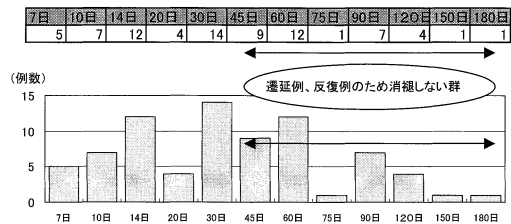


Fig. 10 A period of disappearance of granulation tissue.

に検出された。(Fig. 9)

6. 肉芽組織が消褪するまでの期間

肉芽組織が消褪するまでの期間については2週間から4週間程度を中心に幅広く変化があり、さらに遷延例では3ヶ月から半年かかって消褪するという例も見られた。多くは肉芽消失後さらに肉芽周囲に付着した膿汁が消失するまでに1-2週間かかるため、中耳炎病態は上記の期間よりやや短い。(Fig. 10)

肉芽組織自体は自然に消褪する事から臨床的には特に手術的に除去することは行っていない。

考 察

日常診療で急性中耳炎の経過中に鼓膜裏面に、黄色膿汁とその中心に赤色肉芽を確認する事は稀ではない。したがってことさらにこの所見についての探求は行われていない。

今回画像データベースを中心に統計上この所見に対する一定の評価を試みた。現在、年間約

700症例の急性中耳炎の治療をおこなっているが、毎回受診時にほとんどすべての鼓膜所見を画像データベースに保存している。その中から鼓膜裏面に肉芽様所見を認めた症例を抽出、検討した。またこの記録を時系列に観察して肉芽所見の成立ちから消失まで追跡することで成立機点の機序が解明できる。鼻咽腔の細菌検査については検出菌がほぼ急性中耳炎の起炎菌と考えてよいという判断がされており、肉芽発生に關与する細菌叢が同定できるものと考えた。

1. 発症年齢、性差、発症頻度

1歳をピークに0歳、2歳がその中心的な年齢で、全体の84.4%を占めている事から現在問題となっている乳幼児急性中耳炎の対象年齢とまったく同じであると判断する。したがって背景には難治性中耳炎(反復例、遷延化例)が存在し、患児の社会的環境因子、患児の家族的疾病因子、患児自体の疾病因子などが關与していると考えられる。

その点については肉芽の消褪期間を見る事でこれらの因子が關与しているかどうかの判断材料となる。1ヶ月以内の消褪例は42例(54.5%)で約半数を占めている反面、2ヶ月以内が21例(27.3%)、2ヶ月以上経過しても消褪しない例が14例(18.2%)に見られ遷延化例、反復例が半数近くに及んでいることから主に難治性中耳炎が關与しているといえる。ただし今回は各症例ごとの細かいデータ抽出は行っていない。

性差については今回男対女(40.3%:59.7%)で女兒に多い傾向となったが当院の過去の急性中耳炎の成績では男女比に差はなかったため、この差が現れた原因については不明である²⁾。

当院での過去3年間の統計的データから年間約700例の急性中耳炎を治療していることより発症頻度は10%程度であると推定される。この頻度が多いのか少ないのか過去の報告がないため不明である。

2. 鼓膜画像所見から見た炎症像

急性中耳炎は中耳腔内に起きる炎症であるが、今回の鼓膜所見は中耳炎に合併する鼓膜自体の炎症である。しかし単純な急性中耳炎ではあまり起きない事からその他の因子を考慮する必要がある。

初回観察時の鼓膜所見の病期（ステージ）分類と鼓膜腫脹期間をみると、ステージ3, 4, 5を併せて88.3%と非常に鼓膜の膨隆が強い状態があり、さらに膨隆期間が1週間から3週間に及ぶ事から、鼓膜の内部的組織破断と長期に亘る感染期間が肉芽発生の基本的因子と考えられる。皮膚における肉芽成立機序は上皮の欠落と上皮下におきる細菌感染である事から、鼓膜粘膜層の欠落が第一と考えられるものの個体の治癒能力を考慮すれば更に深部に及ぶ感染の影響があるのではないと思われる。これについては鼓膜穿孔例や切開後の発症例から類推すると鼓膜固有層が大きく破断して中耳腔と外耳道側が貫通しているような状況では、容易に鼓膜内部に感染が波及する。したがってステージ4の画像からだけでは判断できないが組織学的に深部に感染が到達していく状況が形成されるものと思われる。

傍証として Fig. 11 は筆者が過去に滲出性中耳炎鼓膜を採取したときの顕微鏡組織所見であるが、炎症を伴った例において、鼓膜は浮腫性に肥厚し、粘膜下結合織層の増生と炎症細胞の浸潤が見られる³⁾。鼓膜固有層の線維の配列が乱れており炎症が長期化したときは粘膜層の破断があれば細菌は容易に鼓膜固有層にまで侵入するものと思われる。ただし今回の一連の調査では対象が乳幼児であったため、鼓膜や肉芽を意図的に採取する事は避けた。したがって病態は過去の経験から鼓膜裏面の肉芽組織と推測している。

肉芽の存在部位は主に鼓膜の下限に限局し、周囲に黄色膿汁が付着している。増悪時は毛細血管が鼓膜周辺部から肉芽の中心に向かって車

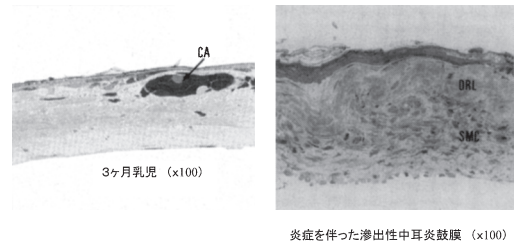


Fig. 11 A cross section of normal TM and the otitis media with effusion.

軸状に入り込んでおり、中耳腔が改善しても鼓膜裏面だけが炎症が持続している。肉芽は非常にゆっくりした速度で吸収されていき、上皮化が終了したと思われる時点で膿汁は乾燥して少しずつ小さくなる。しかし終息しかけた中耳炎が再燃した場合は肉芽は再び増生していく。反復例において長期間消褪しない理由はここにある。

3. 鼻咽腔細菌検査

鼻咽腔細菌検査を施行した55例中、単独感染例（28例）、複数感染例（22例）も含めインフルエンザ菌が50例（90.9%）に検出された。複数感染例では、肺炎球菌、カタラリス菌の三大菌が主体であった。インフルエンザ菌は薬剤耐性の有無も行ったが今回の検査では不明であった。肺炎球菌については感性菌が9例、薬剤耐性菌としてPISPが9例、PRSP2例であった。今回の調査からは明らかに起炎菌としてインフルエンザ菌が有意に関与しているが（ χ^2 検定 $P < 0.001$ ）、インフルエンザ菌の生物学的特性と肉芽の発生機序についての詳細は不明である。

4. 治療方針

急性中耳炎の治療については、難治例が多いため苦慮する事が多い。しかし起炎菌ならびに肉芽発生に関与する細菌が統計的にインフルエンザ菌が主体である事から、同所見が確認された場合はインフルエンザ菌に有効といわれているCFPN-PI, CDTR-PIを第一選択とし、常

用量の倍量など高容量で投与する事が望ましいと思われる。

肉芽治療の方向性として、肉芽自体は自然消滅することが多いので観察のみに留めておけばよいと考える。

ま と め

1. 病態：急性中耳炎経過中、鼓膜裏面に認める肉芽組織。主に鼓膜の下象限に存在し、中心に肉芽があり、周囲に黄色膿汁が付着している。増悪時は鼓膜周辺部から肉芽の中心に向かって車軸状に毛細血管が入り込んでいる。
2. 発生頻度：年間約 700 件の急性中耳炎のうち 10%前後に見られる。0, 1, 2 歳を中心として反復例に多発する。
3. 発症機転と背景：長期間の鼓膜の強い膨隆と鼓膜自身の腫脹を基礎として、主にインフルエンザ菌の局所感染が関与していると思われる。
4. 発症機転における組織学的変化の推論：鼓膜の強い膨隆や穿孔、切開により、鼓膜内の組織断裂（鼓膜固有層を含む）が発生し、そ

こにインフルエンザ菌が長期間とどまることで肉芽発症が成立するものと思われる。インフルエンザ菌の生物学的特性が関与していると思われる。

5. 中耳炎治療の方向性：初回観察時もしくは経過観察時にこのような所見があり、かつ症状が増悪している場合、インフルエンザ菌に効果の期待できる CFPN-PI, CDTR-PI を第一選択としても良いと考える。
6. 肉芽治療の方向性：肉芽自体は自然消滅することが多いので観察のみに留めておく。

参 考 文 献

- 1) 上出洋介：画像データベースを用いた小児急性中耳炎の病期分類の試み：日本耳鼻咽喉科感染症研究会誌 21 (1)：36-43, 2003.
- 2) 小児急性中耳炎の鼓膜所見に対する病期分類の試みとその検証：耳展 46 (1)：17-30, 2003.
- 3) 上出洋介：小児滲出性中耳炎耳における鼓膜の組織学的観察・鼓膜緊張部固有層を中心に：耳展 31 (補)：601-33, 1988.

質 疑 応 答

質問 原 晃（筑波大学）
肉芽形成に関し、インフルエンザ菌の特異的関与のメカニズムは、

応答 上出洋介（かみで耳鼻咽喉科クリニック）
インフルエンザ菌のエンドトキシン（LOS）による局所反応が長期にかかわった事が肉芽発生の要因と推論する。

連絡先：上出 洋介
〒417-0061
静岡県富士市伝法 2433-4
かみで耳鼻咽喉科クリニック
TEL 0545-53-3321 FAX 0545-53-2806