

【退任記念講義】

耳鼻咽喉科学に魅せられて

森 山 寛

東京慈恵会医科大学耳鼻咽喉科学講座

MY CAREER AS OTORHINOLARYNGOLOGIST

Hiroshi MORIYAMA

Department of Otorhinolaryngology, The Jikei University School of Medicine

Forty years have passed since I graduated from The Jikei University School of Medicine. In my subsequent career as an otolaryngologist, I have encountered splendid physicians who taught me about rhinology and otology. We introduced the endoscope to endonasal surgery and improved operative methods for the treatment of paranasal sinus diseases, as represented by chronic sinusitis. Furthermore, postoperative results have improved with postoperative macrolide therapy, which I introduced to Japan. Also, we first proposed "eosinophilic rhinosinusitis" in Japan. In recent years we have been studying the clinical characteristics and treatment of eosinophilic rhinosinusitis, whose prevalence is increasing. We studied the pathogenesis of middle ear cholesteatoma. We found that the vicious circle of inflammation predominates, and microscopic immigration (epidermal cell invasion) plays a key role; on the other hand, macroscopic evidence suggests that the retraction theory is also a possible mechanism. We established criteria for tympanoplasty according to the severity of middle ear cholesteatoma, which led to a decrease in the postoperative recurrence rate and an improvement in hearing.

We describe such events, memories, and experiences.

(Tokyo Jikeikai Medical Journal 2013;128:121-33)

Key words: endoscopic sinus surgery, eosinophilic rhinosinusitis, middle ear cholesteatoma, tympanoplasty

I. は じ め に

私の講演のタイトルは「耳鼻咽喉科学に魅せられて」と致し、教室の歴史、鼻科学、耳科学との出会いや係り、そして40年間にわたる耳鼻咽喉科医としての軌跡などについて述べる。

II. 耳鼻咽喉科学教室の歴史について

私どもの科は、五感のうち、聴覚や言語など人間社会の発展や文化の形成に重要な臓器を扱う学問・診療領域で、耳鼻咽喉科・頭頸部外科学 (Otorhinolaryngology Head and Neck surgery : ORLHNSあるいはEar Nose and Throat : ENT) と

の呼び名がグローバルスタンダードである。すなわち首から上で、眼と脳を除いた領域すべてを診療する科であり、解剖学的には狭いが、実際の診療範囲は非常に広がっている。

またサブスペシャリティの多いのも特徴の一つである。平衡障害、聴覚障害、中耳炎、あるいは顔面神経の障害をおもに担当する耳科学、それから副鼻腔の炎症や腫瘍、アレルギー、顔面外傷等々を担う鼻科学、舌や口腔疾患、扁桃炎などの中咽頭、食道の入り口である下咽頭疾患や、睡眠時無呼吸を扱う咽頭領域、音声や嚥下に関係する喉頭領域。そして頭頸部癌や唾液腺、甲状腺腫瘍を扱う頸部領域など、多岐に富んでいる。また年齢的にも幼小児から高齢者まで幅広く診療をする診療

科であり、診断から治療まで一貫して関与でき、外科系でもあるが内科的な側面もある。さらに手術的な治療の多くは、機能再建外科となっている。

したがって大学病院の勤務医は、耳鼻咽喉科全般のほか、上記のどれかの領域の一つをサブスペシャリティとしている。しかしながら私は後記するように、すばらしい恩師との出会いがあり、耳と鼻の2つの領域の手術を手掛ける耳鼻咽喉科医となった。耳鼻咽喉科の領域でも、20年前から複数の領域の手術を手掛ける教授はおらず、耳科学と鼻科学の2つの手術のサブスペシャリティを持つのは私のみで、その意味では最後の教授となった。

そもそも耳鼻咽喉科の成り立ちは、19世紀後半のヨーロッパにおいて、耳科学、鼻・咽頭科、あるいは喉頭科という3つ独立した科があった。明治初期の日本では、中耳炎というのは非常に多く、また中耳炎から髄膜炎になって死亡する耳性の頭蓋内合併症も多数見られた。そして中耳炎に対する唯一の治療が手術であったことから、耳科学は外科で、鼻・咽頭、喉頭はジフテリアなども多かったために内科学が診療・教育を担当していた。

明治25(1892)年に、学祖高木兼寛先生が金杉英五郎を招聘して、東京慈恵医院医学校で同年の9月に耳鼻咽喉科の講義が開始した。すなわち本邦ならびに世界において、これら3つの診療科を一つにまとめ耳鼻咽喉科学の体系を作ったわけであり、耳鼻咽喉科発祥の地が慈恵という事になり、今年で開講121周年を迎える。慈恵で開設した7年後に東京帝国大学で耳鼻咽喉科が開設されて、何と30年後にベルリン大学で耳鼻咽喉科が開設されたということになった。慈恵が学問的な自由な風土のある私学ということが、このような先駆的な役割を果たした要因になっていると考えている。

本邦の耳鼻咽喉科の創設者である金杉英五郎先生は、ドイツに3年半にわたり私費で留学し、ヨーロッパ諸国において耳科、鼻科、喉頭科学を学んだ後に帰国され、慈恵にて耳鼻咽喉科の講義を開始した。翌明治26(1893)年10月には耳鼻咽喉科講習会を開催し、第1回の修業生を輩出している。修業生の中には第3代教授の佐藤重一先生の

父上もおられる。同じ年に日本耳鼻咽喉科学会の前進である東京耳鼻咽喉科会という研究会を結成し、同時に日本耳鼻咽喉科学会の雑誌、現在の学会誌の第1巻を発刊した。さらに、教科書として「耳科学(上下巻)」、明治28(1895)年には本邦初となる「鼻科学」を上梓している。このように短期間に私費で教育、人材育成、学会の設立、学術誌の刊行をしたわけである。このエネルギーや方針は私どもの教室の伝統、あるいはDNAとなって引き継がれてゆくことになる。

初代の金杉英五郎先生、2代の佐藤敏夫先生、3代の佐藤重一先生、4代の高橋良先生、5代の本多芳男先生、そして平成4(1992)年から私が引き継ぎ121年の歴史を作っている(図1)。歴代の主任教授においては、慈恵医大の中で初となる業績が幾つかある。金杉先生は学校令が出たときの初代の学長であり、20年間その大役を務められた。また衆議院議員かつ貴族院議員もされていた。特記すべきは、関東大震災で壊滅的な状態になった慈恵を見事に立て直したということで、まさに慈恵医大の中興の祖といっても過言では無い。第2代の佐藤敏夫教授は、慈恵で初めて学位(医学博士号)を取得しており、また3代の佐藤重一教授は、慈恵で初めて最終講義を昭和34(1959)年の3月に行っている。それぞれの時代のパイオニアであり、慈恵における先駆的な存在である。



図1 東京慈恵医科大学耳鼻咽喉科学講座
歴代主任教授

Ⅲ. 鼻科学との係り

私は慈恵を卒業（昭和48（1973）年）後に耳鼻咽喉科にて研修を開始した。耳鼻咽喉科はその当時、本院において74ベッドを有し、片山先生が創設された整形外科（100ベッド以上）とともに慈恵における名物教室であった。当時の整形外科の主任教授の伊丹教授が、私ども学生への講義で「慈恵の“じ”は耳鼻咽喉科のじ、慈恵の“けい”は整形のけいである」とことあるごとに言われていたのを思い出す。

私と鼻科学との出会いや係りを述べる。昭和48（1973）年に耳鼻咽喉科の門を叩いた時の主任教授が高橋良先生で世界的な鼻科学者であった。昭和30年、40年というのは、まさに蓄膿症全盛の時代であり、副鼻腔の基礎ならびに臨床研究が盛んで、鼻の手術件数が多かった慈恵は、鼻科学のメッカと評され、とくに後述する裸眼による鼻内手術を盛んに行っていた。高橋先生は現在の日本鼻科学会の前身となる副鼻腔学会を設立するとともに鼻内手術の普及ならびに合併症予防のための臨床解剖の教育も含めて、副鼻腔手術の研修会を8年にわたって開催され、本邦における鼻内手術の普及に貢献した。

そもそも鼻の手術の歴史は、蓄膿症治療の歴史でもあった。100年以上前に考案された上顎洞に対するcaldwell-luc手術や前頭洞に対するkillian法などの、病的な粘膜を徹底除去する鼻外手術が、長年にわたり蓄膿症に対する副鼻腔手術の中核をなしていた。しかしながら顔面の傷、知覚障害（シビレ）そして決して少なくない頻度で発生する術後の嚢胞の形成（10%程度）などデメリットも少なからずあった。ところがこれらの鼻外手術は手技も難しくないのでつい15年ぐらい前まで日本でも上顎洞根治手術が大学病院においてさえ通常に行われていた。

一方、換気と排泄路をつけて、洞内の病的粘膜を改善させるという保存手術も昔から行われていた。鼻内の狭いところからのアプローチで、低侵襲性のアプローチであるが、非常に難しい手技ということでなかなか普及はしなかった。そもそも鼻内手術の歴史は古く、100年前ごろに簡単な鼻内法がヨーロッパで開発をされて以来、少しずつ

ではあるが試みられていた。しかしながら多くは鼻外手術との併用であった。すべての副鼻腔病変を対象とする本格的な鼻内手術は、高橋教授の岳父である高橋研三氏により、大正7（1918）年に世界にさがけて報告された。高橋研三氏は洞内の気流の研究をされており、鼻内より全ての洞を充分に開放し、換気をつけることにより治癒に導く手技を開発された¹⁾。まだペニシリンはむろんのことサルファ剤も無い時代であった。鼻外手術が全盛であったときに、細菌感染をした洞内の病的粘膜を残しながら鼻内からのアプローチのみで治癒に導くことは不可能と考えられていた時代であった。

高橋教授はその後、この手技の理論的な裏づけをされ体系化²⁾したが、裸眼による鼻内法は、狭い視野との戦いであった。篩骨洞と眼窩は薄い骨壁で境されているにすぎず、内直筋が隣接し、頭蓋底の骨壁も菲薄である。もちろん前頭洞や上顎洞は、当然死角になってブラインドで手探りの手術となり、合併症、副損傷症のリスクも高い。眼窩内の合併症、頭蓋内合併症（髄膜炎とか髄液漏）、あるいは出血というリスクがあった。

鼻内手術は理想的な手術であるが、内視鏡の開発されていない時代は裸眼により行うわけで、非常にチャレンジングな手術であった。私は何とかこのテクニックを身に着けたいと思い、関連病院にて毎晩遅くまで手術を行っていた。それがその後の内視鏡下鼻内手術に大いに役立ったものと考えている。手術が簡単にできるということは非常に良いことであるが、一方で難易度の高い手術も残しておかないと、努力するということを怠ることになるので、ある意味名人芸的な手術も残しておいたほうが良いと考えている。

鼻内手術はネガティブな面のみでなく、将来性のある魅力的な側面（夢）もあった。歯齦部切開にて経鼻中隔的に顕微鏡下に下垂体手術を行うHardy法という方法がある。それに比較して通常の副鼻腔炎の治療の延長線上にある鼻内より経鼻中隔的に下垂体へアプローチを行う方法は低侵襲的な手技である。高橋教授は昭和33（1958）年に本邦で初となる鼻内的な下垂体腫瘍の手術を行っていた。私も入局後に高橋教授の下垂体手術の助手で何例かついたが、未熟だったせいか、額

帯鏡の光ではとても下垂体の中は見えなかった。それも驚きであったが、もっと驚いたのは局所麻酔下で半座位で行う手法であった。患者さんはよく耐えていたなと思っている。

1. 内視鏡下鼻内手術: ESS

私が留学より帰ってきた1980年前半ころから、硬性内視鏡が少しずつ普及し始め、副鼻腔手術にも取り入れられるようになった。内視鏡下鼻内副鼻腔手術は、Endoscopic endonasal sinus surgery (通称ESS) と呼ばれ、硬性内視鏡下に明るく鮮明な視野が得られ、また死角となっていた上顎洞や前頭洞内も斜視鏡を用いることにより明視下に操作が行えるようになり、さらに奥にある蝶形骨洞周囲の視神経や内頸動脈の隆起も鮮明に確認され、的確な操作が可能になり、副損傷を防ぐことが容易になった。もともと内視鏡による鼻内の観察は1980年以前より諸外国で行われていたが、内視鏡の鼻内手術への本格的な導入は、教室の先輩である足川先生が先駆者の一人であった。しかし残念ながら日本語での報告³⁾であり、その直後の1985-7年の間に、ヨーロッパとアメリカで相次いで内視鏡下の鼻内副鼻腔手術の手技が報告^{4) 5)}された。私も1-2年の遅れで、慈恵式の手技を英文で報告^{6) 7)}した。これがきっかけで現在、この分野でのパイオニアの一人となっている。欧米の学術誌の重要性が再認識される。

慈恵においては、年代ごとにこのESSに幾つかの発展があった(図2)。まず①1980年代は術式の確立があり、安全かつ的確に行えるということ

で合併症も減少した。この手技は光学系の開発により大いに進歩した。②1990年代は、術後成績の向上のために病的粘膜処理の方法や、術後にマクロライド剤を投与する等々さまざまな工夫を行うことにより成績が向上した。と同時に日本のみならず韓国を始めとする東南アジアからの手術見学者も増加したためアジアの医師に対する手術研修会を開催した。また海外講演など数多くあったため、慈恵医大のESSの術式が、日本はもとより韓国はじめ東南アジアでも標準の術式となった。③2000年代に入ると、各種の手術支援機器が開発されたことも相まって、ESSの対象疾患を拡大し、副鼻腔に隣接する臓器へのアプローチなどの開発に努めた。

ちなみにESSの副損傷の発生率は、当教室のデータでは、Majorな副損傷は、700例中わずか1例のみで、自覚症状のないMinorな副損傷を入れても5.8%であり、欧米の発生率からしても低い率である。

術後成績の改善については、骨壁の粘骨膜を残しながら肥厚した病的粘膜をきれいに削り取る処置により、術後の洞内粘膜の形態や機能を正常化させる工夫を行った。粘骨膜を含めて病的粘膜を除去すると、術後の粘膜の正常化は望めない。そこで鉗子類について開発し、各種の鉗子を考案した。その結果この処置は“mucosal preservation”として国際的に認知され、いまでは国際的に基本的な手技となっている。また鉗子類は“through cutting forceps”として外国で命名され、国際標準

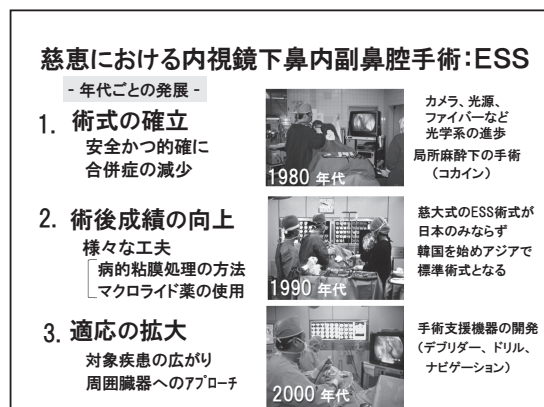


図2 慈恵における内視鏡下鼻内副鼻腔手術: ESS

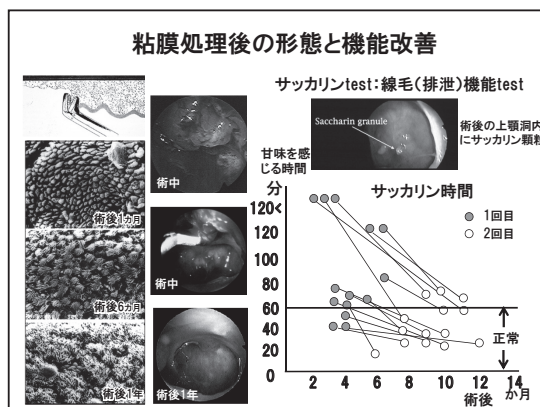


図3 粘膜処理後の形態と機能改善

の鉗子となり欧米でも発売されている⁸⁾。

洞内の病的な粘膜を、骨面を出さずに削り取るように処置することにより、粘膜上皮の再生が早く起こる。走査電顕の所見でもin-matureな粘膜が、線毛を持つ正常の粘膜に変わってゆく経時的な変化（走査電顕）や内視鏡所見について論文⁸⁾とした。また線毛機能検査の一つであるサッカリンテスト（術後の上顎洞内の底部に近い外側壁にサッカリンの顆粒を置き、甘味を自覚するまでの時間を測定）により、機能的にも線毛運動による排泄機能が正常に復することが理解された。正常は60分以内であるが、高度病変例を含めたほとんどの症例で術後1年でほぼ正常範囲に入る（図3）。

もう一つの工夫は、術後治療にマクロライドの少量長期投与を行う方法である。1984年に呼吸器内科の工藤先生が、DPP（汎細気管支炎）にエリスロマイシンを使用し効果が見られたという報告⁹⁾があり、作用機序に興味を持ち追試を試みた。かなり症例を重ねて、1992年にマクロライドの長期投与の効果について報告した。明らかにマクロライドが有効だということが理解される（図4）。そこで慢性副鼻腔炎に対するESS術後の14員環マクロライドの少量長期投与を提唱した。1992年には和文で、1995年には英文で投稿したが、英文については採択¹⁰⁾までは時間がかかった。また国際的な場での講演についても、その当時は懐疑的な反応が多かったが、その後マクロライドの作用機序についての研究が進み、抗菌作用のほ

かにバイオフィルムの形成阻害、線毛運動の亢進、ムチン産生の抑制、好中球の浸潤・抑制、あるいは炎症性サイトカインの産生抑制等々が確認されている。現在、このマクロライドの療法は、慢性副鼻腔炎治療のガイドラインの標準的な治療となっている。

2. 好酸球性副鼻腔炎

ESSの治療成績の改善率の変化については、1970年代額帯鏡で裸眼で行っていたときの副鼻腔炎の治癒率は68%であった。1980年代に内視鏡手術が導入されてからの私どもの教室のデータでは治癒率78%。マクロライド治療を導入した後は87%と上がったが、1990年後半から2000年になると69%と下がり、不良例の増加がみられるようになった。

この状況を詳しく分析すると、好酸球性炎症の増加が背景にあるということが理解できた。喘息（非アトピー）を合併している慢性副鼻腔炎は多発性の鼻茸があり、この鼻茸中の上皮下には無数の好酸球が浸潤し、洞内に貯留しているムチンの中にも炎症性の好酸球が多数認められる。病的粘膜の組織学的な比較においても、単核球が優位なものはESSにより術後はきれいに治るが、好酸球が多いものは、治りが非常に悪いということが理解された（図5）。そこで、2001年に、今は獨協医科大学の主任教授である春名先生とともに好酸球性副鼻腔炎というのを提唱¹¹⁾し、その臨床像を明示した（図6）。成人発症で両側の多発性の鼻茸、

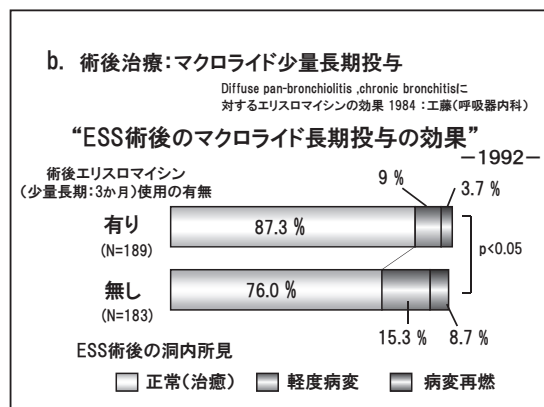


図4 術後治療：マクロライド少量長期投与

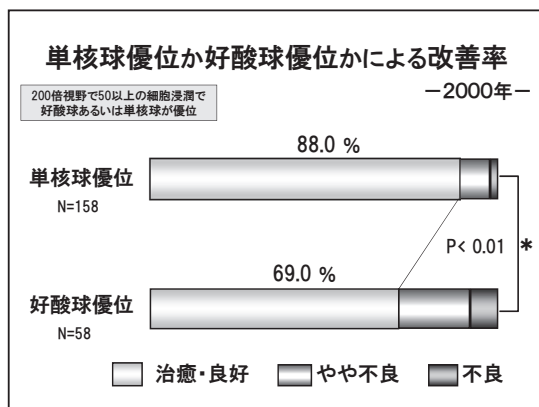


図5 単核球優位か好酸球優位かによる改善率

ムチンの産生、非アトピー型の喘息、血中好酸球の増多等々の特徴があり、手術を施行しても再発したり、治癒不全例も少なからず存在した。

このような背景があり、活性化好酸球が何等かの影響を及ぼすという事が強く示唆され、各慢性副鼻腔炎における好酸球の浸潤程度を検討した。1990年はESSの手術例のうち強い好酸球浸潤例は18%, 2000年は30%, 2007年には45%と上昇していた。感染型の副鼻腔炎からアレルギー関与、好酸球関連型にシフトしたということになる。欧米においては、現在、約90%の副鼻腔炎において好酸球性の関与がある。したがって2020年頃には本邦においても60~70%の好酸球関与が予想され、難治例が増加すると考えられる。

好酸球性副鼻腔炎の難治化についての研究は、当教室の松脇講師始め多くの者が势力的に行っている。好酸球浸潤と活性化のメカニズムは、局所産生された抗原特異的IgEを介した獲得免疫と、真菌をはじめとする環境微生物由来の抗原（プロテアーゼ）が直接PAR-2を介し上皮細胞や好酸球を活性化するメカニズムが明らかとなった（図7）。このメカニズム¹²⁾は、好酸球性副鼻腔炎の全体の機序のまだ一端にすぎない。

好酸球性副鼻腔炎の全身的な要因として、約半数に気管支喘息の合併が認められる。また気道である副鼻腔内にはさまざまな環境微生物が浸入しそれらに対する免疫反応が病態に関与している。そして局所的要因の1つとして、黄色ブドウ球菌の産生するスーパー抗原や真菌抗原あるいはダニ

抗原に対する抗原特異的IgEの局所産生が挙げられる。これら獲得免疫の他に局所的要因として、気道内に浸入した各種アレルゲンに対する自然免疫も病態に関与している事が明らかになった。アレルゲンのほとんどはプロテアーゼであるが、これらプロテアーゼに最初に接触するのは気道上皮である。これらは細胞表面に発現しているPAR-2を介して活性化し、Th2サイトカインやEotaxinといったケモカインを放出することによってTh2有炎炎症を誘導し、局所に好酸球を浸潤、遊走、活性化する。好酸球は気道上皮近くまで遊走する間にIL-5やTh2サイトカインなどの刺激を受け、活性化するとともに生存も延長し、アポトーシスしにくく長く局所に居座ることができる。また好酸球は細胞表面にPAR-2を発現しており、真菌やダニ、ゴキブリゆらいのプロテアーゼに反応し、脱顆粒を誘導し細胞内のMBPやECPといった組織障害性顆粒蛋白を放出する。MBPなどは上皮傷害を誘導し、上皮の剥離が進行することにより上皮バリア機能が崩壊しますます環境微生物やアレルゲンにさらされる環境がおこり病態は増悪し、ムチンの産生とか鼻茸の形成が起こる。これは難治化の機序のほんの一部であるが、継続して今教室で研究をしている。

3. ESSの適応拡大

もう一つのトピックは、内視鏡下鼻内手術の適応拡大である。慢性副鼻腔炎を始めとした鼻副鼻腔疾患の治療法として進歩・発展した鼻内的な内視鏡下手術（ESS：Endoscopic Sinus Surgery）で

“好酸球性副鼻腔炎”を提唱、臨床像を明示 (Eosinophilic rhinosinusitis) 2001-2 (森山/署名)

- ・成人発症、両側・多発性の鼻茸で、嗅覚障害を来す
- ・粘稠性分泌物：ムチン(多数の好酸球)の貯留
- ・喘息(非アトピー)、アスピリン喘息に伴うことが多く、軽快・増悪は喘息の省長にほぼ一致
- ・血中好酸球の増多、血中・鼻粘膜ECP濃度が高値
- ・粘膜上皮下に活性化好酸球浸潤、分泌細胞の増加
- ・手術的治療に抵抗性(鼻茸の易再発、治癒不全例)
- ・ステロイドの全身投与が有効

図6 “好酸球性副鼻腔炎”を提唱、臨床像を明示

好酸球性鼻副鼻腔炎の難治化について

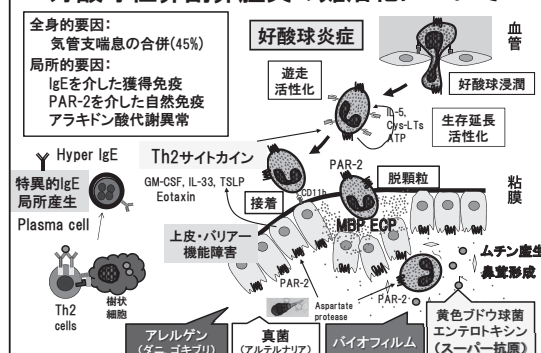


図7 好酸球性副鼻腔炎の難治化について (松脇)

あった¹³⁾が、ESSの技術の確立とハイビジョンCCDカメラ、パワーインスツルメント（マイクロデブリッター、鼻内用高回転バー）、手術ナビゲーションシステムなどの手術支援機器の開発により、内視鏡手術の適応拡大^{14) 15)}がなされ、外切開によっても視野的な障害のあった深部の頭蓋底も明視下で手術操作が行えるようになり、ESSの適応は隣接した眼窩底骨折（Blowout fracture）などの外傷、鼻涙管狭窄、眼窩内膿瘍、前頭洞や上顎洞の嚢胞性疾患、乳頭腫を始めとする副鼻腔腫瘍、そして頭蓋底疾患へと拡大した。頭蓋内の深部にある疾患に対しては、外切開でのアプローチでの到達は容易ではなく侵襲もかなり大きい。また従来は経鼻的に行ったとしても開創器を挿入し顕微鏡下にアプローチする手術法が選択されることが多く、操作や適応疾患に制限があった。しかしながらハイビジョンCCDカメラと高詳細モニターにより、より明るい視野でより細かい病変の判別が可能となった。またマイクロデブリッターや高回転バーなどのパワーインスツルメントは片手操作で切除・削開しながら吸引・洗浄することができ、狭い空間での手術操作を容易にした。

ナビゲーションシステムは、頭蓋底境界部の操作をより安全に施行するために必須のツールとなった。近年慈恵医大の附属病院においては術中画像更新（CT）を手術室内で行うことにより、よりリアルタイムで的確な位置情報によるナビゲーション手術が可能となりつつある。そして髄液漏や前頭蓋底浸潤の前頭蓋底領域の腫瘍、下垂体腫瘍、錐体など蝶形骨洞周辺疾患、脊索腫などの後頭蓋窩領域疾患なども斜台・蝶形骨洞経路で、開頭せずに鼻内からの内視鏡下に行う低侵襲的なアプローチが可能になり、さまざまな手術療法が開発されている。また従来は開頭により中頭蓋窩経路で顕微鏡下に行われてきた側頭骨錐体尖部や内耳道、小脳橋脚部の疾患など耳科領域疾患においても、内視鏡やナビゲーションなど手術支援機器の導入により、経乳突洞的にアプローチが可能となり低侵襲的に行われるようになるなど新たな展開を迎えている。

今後の展望として、立体視可能な内視鏡とモニター、それにリンクした立体透視ナビゲーションの開発が行われている。また内視鏡動画とナビ

ゲーション画面にてインターネットを介した遠隔指導ができる双方向型リアルタイム遠隔手術支援システムの開発により、各施設においてより安全に確実に手術が施行できる。

私も高橋教授に倣い、就任当初より鼻内手術の研修会を開始した。私どもで開発した手技やノウハウを広く普及させると、ほかの医療機関でも素晴らしい手技の開発が起これ、競争になる。そこで私どもも常にレベルアップし新たな手技を開発しないとトップを走れないことになる。したがって手術研修会は医療の標準化にも良く、患者にも良く、また自分たちも常に努力しスキルアップしなければならないという環境に置かれることになる。また海外からも多くの見学者も来るので国際化にもつながるという広い意味で、個人にとっても教室にとっても慈恵にとっても実のある講習会である。

IV. 耳科学との係り

もう一つ私は、耳科学との係りあいがあった。とくに、中耳真珠腫（真珠腫性中耳炎）の病態、成因解明と手術的治療が中心となった。私が入局して3年目に本多先生が第5代の主任教授に就任された。鼻科学が中心的なテーマであった教室の中で、本多先生は欧米の新たな耳の手術手技を先駆けて導入し、多数経験され、また本邦においてその普及に努められた¹⁶⁾。それと同時に中耳真珠腫の基礎・臨床研究をスタートさせ、多くの先輩が真珠腫の研究に携わった¹⁷⁾。私は、手術助手として多くの中耳手術を経験させていただき、細かな操作と、聴力改善の効果に強い印象を持ったことが昨日のように感じられる。

本多先生は、「あることを始めたら長く続けなさい。最低10年は続けると人が認めてくれるようになる」と言われていた。中耳真珠腫というのは非常に変わった病気で、鼓膜の上部（弛緩部）が陥凹して、徐々に陥凹が深くなりdebris（垢）をためて、炎症を繰り返しながら周囲骨壁や耳小骨を壊す疾患である。中耳には顔面神経、S状静脈洞、側頭葉が隣接し、真珠腫の拡大とともに半規管瘻孔、頭蓋内の合併症、あるいは顔面神経麻痺が起こる可能性のある疾患である。

1. 中耳真珠腫の成因

ところが実際の臨床例の中には、弛緩部の陥凹を認めるものの、長期間にわたり炎症もなく、乾いた状態の静止型をしばしば経験する。一方で小さな陥凹部にやがて肉芽が形成されるなど炎症が持続する活動型の存在も見られる。これらの静止型と活動型の違いは、観察時期のみの違いではないと考えられる。そこで鼓室峡部や乳突蜂巣の気胞化との関係、炎症の代表疾患である滲出性中耳炎との係わり合いなどについて検討した。

中耳真珠腫が何故できるのかという成因説に関しては、120年以上にわたり論議されてきた（図8）。内陥説（retraction theory）、基底細胞の乳頭状増殖説（papillary ingrowth）、あるいは、表皮が穿孔縁から入る Epithelial immigration theory などあるが、見解の統一はみられなかった¹⁸⁾。私どもの教室でもさまざまな角度からの研究をした結果、真珠腫の成因は、マクロ的には内陥であるが、ミクロ的には主としてimmigrationが正しいのであろうという結論にいたった。病理学講座の羽野先生にも協力いただいた研究のなかで、膨大な真珠腫上皮の組織学的な検討を行った結果、粘膜上皮の特殊染色において扁平上皮が粘膜上皮に乗りかかるようになっている所見が多数みられた。結論として中耳腔側に慢性炎症の持続があって、急性増悪して上皮陥凹部が部分崩壊する。それを契機に中耳腔側の腺管内に上皮が入り込み、嚢状・皺状になって、ポケットを形成するという発症・進展機序を仮説を立て2004年に発表¹⁹⁾ 20) し、現

在では比較的よく受け入れられていると考えている。

また真珠腫上皮の形態的な特徴の一つにバリアー障害がある。細胞間隙の開大、炎症細胞の浸潤、それから基底膜の部分的な欠損、あるいは基底膜の構成成分であるラミニン5とか、コラーゲンVIIが真珠腫上皮で発現していないなど、上皮からの透過性も亢進して、中耳腔側からの炎症が持続に作用し、上皮細胞が増殖するという機序である。一方で、上皮細胞の増殖と分化に関しては、真珠腫上皮は過増殖であるが、分化・アポトーシスは正常である。炎症によってさまざまなサイトカインが上皮とか線維芽細胞からも放出され、オートクライン、パラクラインの機序が関係をしている。基本的には陥凹部にdebrisが貯まり炎症が惹起され、上皮の増殖や上皮下組織が活性化するという炎症のピシヤス・サークルが大きく関与しているということになる¹⁹⁾。

後天性真珠腫（とくに弛緩部型真珠腫）の形成は大きく次の3つの段階を踏むと考えられる（図9）。

① 真珠腫形成の第一段階は、難治性滲出性中耳炎など炎症の遷延化に伴う上鼓室における液貯留や粘膜障害に起因する陰圧化、また炎症の修復（癒着化）による耳管狭窄、耳管閉鎖不全、鼻すすりなどである。この段階に陥ると、炎症の慢性化（持続）が引き起こされ、炎症の悪循環が形成される。この段階に陥ると、炎症の慢性化（持続）が引き起こされ、炎症の悪循環が形成される。この段階に陥ると、炎症の慢性化（持続）が引き起こされ、炎症の悪循環が形成される。

中耳真珠腫の成因説：120年以上にわたり論議

1. 内陥説 Retraction theory
陥凹から始まり、手術顕微鏡下に真珠腫上皮が連続し嚢状形成
1890 (Bezold)～1988(Tos)
2. (基底細胞)乳頭状増殖説：basal cellが基底膜を貫く
Basal cell hyperplasia (papillary ingrowth) theory
1829 (Lange)～1988(Lim)
3. 表皮侵入(穿孔)説 Epithelial immigration theory
穿孔縁からの表皮が侵入：
1888 (Haberma)～1982(Palva)
4. 上皮化生説 Squamous metaplasia theory
1873 (Wendt)～1983(Sade)

図8 中耳真珠腫の成因説

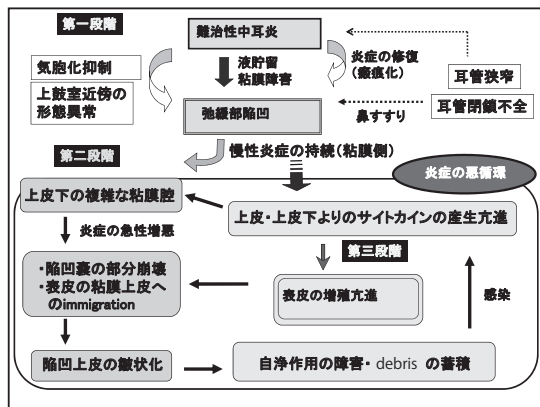


図9 後天性真珠腫の形成

ダの形成である。また耳管機能の検討の結果からは真珠腫形成や真珠腫の術後の鼓膜陥凹の成因として耳管狭窄が不可欠であるという確証は得られなかった。

② 第二の段階としては、弛緩部陥凹上皮の粘膜側（上鼓室側）における慢性炎症の持続と感染などによる増悪が重要な因子であるが、弛緩部陥凹による上鼓室腔（多数の粘膜ヒダと周辺の狭小な骨性形態を伴う）における幾つかの閉鎖腔の形成が慢性炎症の持続を助長することになる。そして粘膜腔側の遷延する炎症の進行過程で生じた上鼓室粘膜上皮下の間質の不規則な拡大と腺管形成により、陥凹上皮裏面の腔には粘膜で被覆された不規則な地図状の複雑で狭小な腔が形成される。そして炎症の急性増悪による表皮の増殖や肉芽形成、さらに陥凹部上皮の部分断裂（崩壊）が起こり、扁平上皮が複雑形態を示す粘膜で被覆された腔へ侵入immigrationすることなどにより、顕微鏡的レベルで陥凹上皮は複雑な波状・皺状の形態を示す。上皮の増殖性変化や肉芽の形成もこれを助長する。一般的にこのような創部においては、上皮の再生という治癒機転が働き、粘膜上皮の障害は粘膜上皮の再生で治癒するが、陥凹上皮においては表皮細胞の極性変化や活性の亢進のためか、重層扁平上皮が粘膜上皮を置換して進展する。しかしながらこれらの事象も肉眼的には連続した上皮と見受けられる。重層扁平上皮の複雑な形態や表皮の増殖により、陥凹部の自浄作用も低下することでdebrisが蓄積する。

臨床例の観察ではこの段階での長い経過は必要なく、感染や炎症の程度によっては年余を待たずに真珠腫に移行するものもあると思われる。次項の病理学的検討に詳細を述べる。ただし上鼓室の炎症が消退し粘膜障害も改善し、かつ陥凹嚢内のdebrisが除去されdryな陥凹嚢になれば、それ以降の進行はとりあえず停止したものとなる。

また三次元皮膚培養の実験から、炎症を認めない環境では鼓膜の陥凹という物理的な刺激のみでは、表皮細胞に若干の変化しか現れないことが理解されている。また表皮細胞が創部から内腔へimmigrationする事も観察された。一方、私どもの検討からは真珠腫形成の第一段階（陥凹）として鼻すすりの関与は否定できないが、真珠腫進展

への関与は少ないことが推測され、やはり物理的な陥凹という変化のみでは真珠腫への進展は少ないと考えられた。

③ 第三の段階（進展機序）は、“炎症の悪循環”である。まず上記の要因によりdebris蓄積とそこへの感染の惹起であり、さらに産生されたIL-1 α を主体としたサイトカインのdebrisへの蓄積があげられる。真珠腫上皮では表皮細胞間に存在するタイトジャンクションなどは正常の構造を維持しているが、角質層消失など表皮のバリアー機構は一部傷害され、感染の影響を受けやすくなっている。真珠腫上皮下（粘膜腔）からの炎症刺激による影響のみでなく重層扁平上皮側からの刺激によっても真珠腫上皮下の線維芽細胞や単核球が刺激され、表皮下層の細胞間隙の開大と部分的な基底膜の構造変化により、表皮の増殖の亢進がみられる。さらにサイトカイン、ケモカインなどの関与による真珠腫上皮、上皮下組織のcross-talkにより表皮の増殖が誘導され、炎症の悪循環が生じ真珠腫進展が起ると推測される。とくに真珠腫の線維芽細胞は他の部位の線維芽細胞と比べて、表皮細胞増殖への関与や炎症の遷延化を誘導する役割を担っている可能性も示唆された。また真珠腫上皮においては表皮の増殖に見合った分だけアポトーシスも起こっているとも推測されるが、少なくとも分化・細胞死に関してはその機構に破綻はないと考えられる。

発症・進展機序をまとめると、まず陥凹が起こり、気胞化抑制による狭小化した上鼓室周囲の形態（骨性、軟性）異常により、多くの孤立腔が形成され、炎症の遷延化を助長するとともに粘膜の間質が肥厚し、また腺管形成を伴いながら陥凹部の裏面に複雑な狭小腔（粘膜腔）を形成する。いわゆる修飾された上鼓室腔である。そして炎症の増悪により上皮の増殖や肉芽の形成が起る。また急性増悪により陥凹上皮が部分崩壊（断裂）し、複雑な粘膜腔が上皮側へ開放される。炎症により活性化された重層扁平上皮はimmigrationにより粘膜上皮を置換しながら複雑な粘膜腔や腺管内へ進展する。この重層扁平上皮のimmigrationや表皮の増殖性変化により、陥凹上皮は複雑な波状・皺状の形態を示す。しかしながら肉眼的には連続した上皮と見受けられる。

すなわち陥凹部上皮の自浄作用も障害され debris が蓄積する。その後は更なる炎症の継続による各種のサイトカインの産生と、上皮自身の autocrine や、上皮と上皮下の paracrine を介する増殖機転などの cross-talk により、表皮の増殖が亢進するという炎症の悪循環のため、真珠腫が増大することになる。すなわちマクロ的（肉眼的）には debris を溜めながら連続した上皮が陥凹進展するように観察されるが、顕微鏡的には陥凹上皮の粘膜腔内への immigration という現象が部分的には起きており、全体としては retract cholesteatoma（陥凹型真珠腫）の振る舞いをするようになる。

2. 中耳真珠腫の手術的治療

真珠腫に対する手術というのは100年以上前から行われていた。根治手術と呼ばれ外耳道の後壁骨を広く削る手術である。一方で50-60年前頃から外耳道を保存しながら真珠腫を除去するという生理的な形態を維持しながらの手術が開発されていたが、20～40%という非常に高い真珠腫の再発率がネックになっていた。その他にもさまざまな術式が開発されたが、いかに術後再発を予防するかということが大命題であった。

もともと中耳腔の生理的な役割というのは air reservoir であり急激な圧変化でも鼓膜が破れないように予防、あるいは音の共鳴に有利であると言われており、実際には経粘膜的なガス交換（肺胞に近似）が行われている。中耳腔の薄い粘膜に毛細血管が豊富にあり、この血液と中耳腔の間に経粘膜的なガスの移動があり、 O_2 が吸収されて CO_2 が拡散する。従って中耳腔内はガス分圧も O_2 が低くて CO_2 が高いということになる。正常な粘膜を持つ中耳腔は、大気圧よりも若干陽圧（40mm H_2O ）、高いというか、少し膨らんだ形で鼓膜ができて上がって、音響の増強には効果的である。

これらの事実をもとに、従来は主として真珠腫進展度で術式を決めていたが、CTや内視鏡の普及に伴い、乳突洞の発育状況、上鼓室・乳突洞の粘膜病変や、耳小骨の破壊状態などにより、いくつかの術式を、病態により適切に選択する方式に変更し、その基準を設けた^{21) 22)}（図10）。その基準での手術と、基準ができる前とできた後の手術症例を比較すると、聴力の成績も改善するし、再発率も明らかに低下した。結論的には、術後の真

珠腫の再発を予防するには、中耳腔の再含気化と粘膜再生による経粘膜的ガス換気能の保持が重要である。この粘膜再生に関する研究は、今教室の諸君がかかわっており徐々に成果が出ている。

私どもの中耳真珠腫に対する病態別の術式を選択をまとめると以下ようになる。

真珠腫手術の目的は、病変の除去と伝音機構の再建ならびに再発防止である。私どもは現在までのところ、後天性中耳真珠腫に対しては二つの基本的な考えに基づいて手術を行っている。一つは可及的な術後の生理的形態・機能（外耳道の形態と中耳腔粘膜の保存）の維持であり、他の一つは真珠腫の病態に応じた術式を選択である。真珠腫の進展範囲と粘膜の病変程度や術中の粘膜保存状態により選択される術式が大きく変わる。真珠腫手術に関しては、真珠腫の完全除去とともに再発（遺残性、再形成性）の防止も重要な事項となる。実際の臨床においては、患側の病変のみでなく、反対側の聴力や、患者の年齢、全身状態、また術者の経験、技能、手術器具を含めた環境など多くの事を考慮にいれて術式が選択されている。

乳突洞を削開するか否か。乳突洞を削開した際には、外耳道後壁を保存するか（後壁再建を含む）、削除するか。また後壁保存の場合に、削開乳突腔をそのままとするか、充填するのか、あるいは段階手術とするか。私どもはそれぞれの病態により次のような基本方針に従って適宜選択している。

① 術後の早期治癒や機能改善のため、外耳道後壁は可及的に保存し、外耳道や鼓膜の生理的形態の保持あるいは再建をめざす。

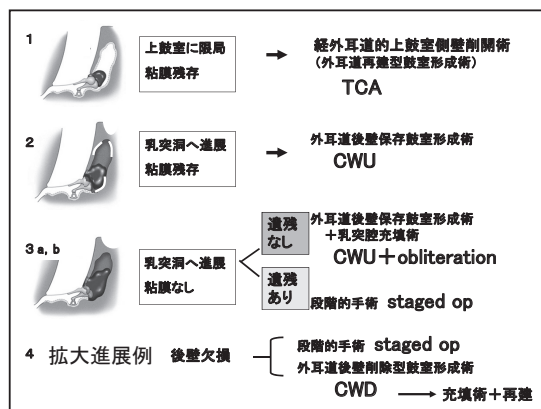


図10 中耳真珠腫の手術的治療：術式選択の基準

② 中耳腔（鼓室腔）の確保や粘膜の上皮化促進，また中耳粘膜ガス交換能の再生のため，粘膜は可及的に保存する。

③ 明視下の操作が可能なアプローチを選択する。現在では，内視鏡の導入により骨壁の削開範囲は少なくなっている。

④ 後天性中耳真珠腫では，真珠腫の進展度，乳突洞のaerationの有無，乳突蜂巣の発育程度，真珠腫上皮の遺残の可能性，粘膜の病変程度などそれぞれの病態により，各種のアプローチや術式の中から適切なものを選択する。

⑤ 成人の真珠腫ではなるべく一期的な手術をめざす。しかし感染が強く肉芽増生や粘膜腫脹の高度例では，表皮の完全清掃が困難であり段階的鼓室形成術 planed staged 手術が行われる。

一方，小児の真珠腫においては真珠腫上皮が細かな蜂巣に入り込んでいて完全清掃が困難な例も多く，限局した先天性真珠腫を除いては，手術の基本的方針は段階的手術である。

⑥ 削開された乳突腔は，粘膜の保存程度，上鼓室の状態，気胞化の程度や真珠腫上皮の清掃状況などにより，含気化を期待しそのままとするか，充填するか，あるいは段階手術を行うかを選択する。

⑦ 気胞化が極端に抑制されている例や，真珠腫が拡大進展し周囲の重要な臓器から真珠腫上皮が除去不能と判断される例では，外耳道後壁を削除する術式も選択の対象となる。

⑧ 耳管機能は術後の治癒過程に大きな影響を与えるため，術前の耳管機能や耳管鼓室口の所見によっては，一時的な鼓室換気チューブの留置を必要とする。

私も本多先生に倣って耳の手術の研修会を本多先生から引き継いで29回行っており，全国に発信して全体的なレベルアップを図っている。

V. 40年間の出会いと思い出

学生時代を入れると46年間，その間に多くの人々との出会い，出来事，さまざまな思い出があった。若い時に岩手県の宮古病院や震災で被災をした大槌病院等に約1年弱勤務したが非常に良い経

験であった。若者諸君にはぜひ地域医療に従事される機会を持っていただきたい。また海外へもぜひ目を向ける必要がある。私が外国に飛び出すチャンスになったのは，各国から代表1名ずつの鼻科学者が集まって標準的な副鼻腔疾患の治療のコンセンサスを得るための国際的な会議に，教授就任直後に参加することができたことである。これも慈恵の耳鼻咽喉科の伝統と感謝している。

さまざまな学会，日本耳鼻咽喉科学会総会や国際学会も主催したが，教室員のおかげですべて成功裡に終わった。また医療機関における手術件数においても，大学附属病院として，耳鼻咽喉科・頭頸部外科の中核をなす，耳の手術，鼻の手術，頭頸部の3領域の手術においてそれぞれの領域で最多の手術件数を行うことができる教室に育った。加藤教授，小島准教授（現主任教授），鴻准教授はじめ教室員には本当に感謝している。また輝ける歴代教授方の遺産を食いつぶさないで，少しは財産を増やせたかと安堵している。

また慈恵ならびに慈恵の耳鼻咽喉科の教室に在籍したおかげで，多くの耳鼻咽喉科領域の教科書や参考書の執筆，編集などの依頼も多く，多岐にわたる本の刊行に携わることができた。またヨーロッパやアメリカにおけるさまざまな教科書や手術書の分担執筆も行った。

さらに100年以上の歴史のあるAmerican Academy of Otolaryngology Head and Neck Surgeryの学会から，日本人で3人目となる名誉ある称号をいただいた。これはこの学会において10年間にわたり手術などのInstructional courseを継続したことによると考える。また50年以上の歴史のあるヨーロッパ鼻科学会から日本人で初めてとなる名誉会員の称号を授与したが，これも慈恵の耳鼻科の伝統と多くの人の協力のおかげと感謝している。私個人がもらったとは決して思っておらず，慈恵の耳鼻咽喉科が評価されたものと考えている。

VI. 次代へのメッセージ

次代を担う学生諸君ぜひ肝に銘じていただきたいことがある。伝統は力である。常に改革し、創造し、発展させることが重要である。良き伝統はエネルギーになるが、悪しき伝統や慣習は成長の弊害になる。既存の概念を打ち破る改革は、迅速に行う必要がある。そして改革のためには組織の強さが非常に大切であり、大きく強い組織の維持には懐深く、和を尊ぶ事が必須となる。

私ども大学附属病院においては、信頼される質の高い医学、医療の提供の提供が不可欠である。良医とは、医学知識を含めた科学的な知識を十分備え、そして不安のある患者さんを理解できる医の心を持った人である。ところが今日において科学技術の進歩は非常に早いスピードで進んでいる。常に最新の科学技術をキャッチアップして、それを縦横に駆使して医療を展開しなければならない。

一方、医療において社会的な側面というのも非常に大事になる。なぜならば超高齢化社会が目前になっており、40兆円弱となっている医療財源は破綻している。限りある医療財源の効率的な活用と、医療の提供、受診システムの革新をしなければならない。また終末期医療、超高齢者医療も見直しを迫られている。しゃにむに治せばいいという検査・治療中心の医療から、今後はゲノム解析も含めた予防医療への転換が迫られている。このようなことを常に念頭に入れながら、学生、若い医師諸君には、慈恵のよい伝統をさらにグレードアップして、次代の医療を担っていただくことを切に願っている。

最終講演の機会をいただきましたこと、大学の関係各位に感謝を申し上げる。

長い間の御支援に感謝致します。

著者の利益相反 (conflict of interest:COI) 開示:
本論文の研究内容に関連して特に申告なし

文 献

- 1) 高橋研三. 高橋式鼻内整形手術. 耳鼻咽喉. 1960; 32:5-22.
- 2) 高橋良. 慢性篩骨洞炎の鼻内手術法. 手術. 1950; 4:105-16.
- 3) 足川力雄. 内視鏡下の鼻内検査と手術. 日鼻科会誌. 1985; 23:254-8.
- 4) Stammberger H. Endoscopic surgery for mycotic and chronic recurring sinusitis. Ann Otol Rhinol Laryngol Suppl. 1985; 119:1-11.
- 5) Kennedy DW, Zinreich SJ, Rosenbaum AE, Johns ME. Functional endoscopic sinus surgery. Theory and diagnosis. Arch Otolaryngol. 1985; 111: 576-82.
- 6) Moriyama H, Ozawa M, Honda Y. Endonasal sinusectomy with correction of intranasal structural deformities. 耳鼻展望. 1988; 31 Suppl 7: 206-7.
- 7) Moriyama H, Ozawa M, Honda Y. Technique for endoscopic endonasal sinus surgery. Am J Rhinol. 1991; 5:137-41.
- 8) Moriyama H, Yanagi K, Ohtori N, Asai K, Fukami M. Healing process of sinus mucosa after endoscopic sinus surgery. Am J Rhinol. 1996; 10:61-6.
- 9) 工藤翔二, 植竹健司, 萩原弘一, 平山雅清, 許栄宏, 木村仁, ほか. びまん性汎細気管支炎にたいするエリスロマイシン少量長期投与の臨床効果に関する研究 4年間の治療成績. 日胸疾患会誌. 1987; 25: 632-42.
- 10) Moriyama H, Yanagi K, Ohtori N, Fukami M. Evaluation of endoscopic sinus surgery for chronic sinusitis: post-operative erythromycin therapy. Rhinology. 1995; 33:166-7.
- 11) 森山寛. 好酸球性副鼻腔炎. 日本耳鼻咽喉科学会専門医通信. 2002; 70:8-9.
- 12) Matsuwaki Y, Wada K, White T, Moriyama H, Kita H. Alternaria fungus induces the production of GM-CSF, Interleukin-6 and Interleukin-8 and calcium signaling in human airway epithelium through protease-activated receptor 2. Int Arch Allergy Immunol. 2012; 158 Suppl 1: 19-29.
- 13) 足川力雄, 森山寛, 内田豊, 山下公一 編. 内視鏡下鼻内手術. 東京: 医学書院; 1995.
- 14) 鴻信義, 松脇由典. 頭蓋底疾患に対する最新のナビゲーション手術 術中画像更新システムの活用. 耳鼻展望. 2010; 53: 35-41.
- 15) 松脇由典, 森山寛. 内視鏡外科治療の進歩 内視鏡下鼻内手術の進歩と拡大. 日臨. 2010; 68: 1360-5.
- 16) 本多芳男. 中耳真珠腫の病態と手術的療法. 耳鼻展望. 1978; 21: 385-401.
- 17) 佐野真一. 実験的中耳真珠腫-特に上鼓室型真珠腫の成因に関して-. 耳鼻展望. 1981; 24 補冊 2: 129-71.

- 18) 森山寛, 本多芳男. 後天性真珠腫の成因, 鼓膜所見, 病態. 耳鼻・頭頸部外科MOOK. 1990; 16: 33-45.
- 19) 森山寛. 中耳真珠腫の病態と治療. 日耳鼻会報. 2004; 107: 287-8.
- 20) Moriyama H, Kojima H, Shiwa M, Tanaka Y, Miyazaki H. Cholesteatoma, vicious circle of inflammation. In: Magnan J, Chays A, editors. Cholesteatoma and ear surgery: Proceedings of the 6th International Conference on Cholesteatoma and Ear Surgery; 2000 June 29 - July 2; Cannes, France. Marseille: Label Production; 2001. p.23-6.
- 21) 森山寛. 鼓室形成術 歴史と展望 中耳真珠腫の病態による術式の選択 粘膜の保存と術後経過. 頭頸部外. 1998; 8: 13-8.
- 22) 森山寛. 5. 中耳炎手術 2) 疾患と術式の選択. 中野雄一編. CLIENT 21-21世紀耳鼻咽喉科領域の臨床-4. 外耳・中耳. 東京: 中山書店; 2000. p.284-95.