

第24回日本耳鼻咽喉科感染症研究会シンポジウム

小児滲出性中耳炎に対する
マクロライド系抗生物質の効果

朴沢 孝治 神宮 香予 高橋 由紀子 高坂 知節

東北大学耳鼻咽喉科

LOW-DOSE, LONG-TERM ERYTHROMYCINE TREATMENT FOR
SECRETORY OTITIS MEDIA IN CHILDHOOD

K. Hozawa, M. D., K. Jingu, M. D., Y. Takahasi, M. D., and T. Takasaka, M. D.
Dept. of Otolaryngology,
Tohoku University School of Medicine,
1-1, Seiryomachi, Aoba-ku, Sendai, 980, Japan.

Recent pharmacological analysis revealed that erythromycin (EM) has several biological actions beside a bactericidal power, such as a suppression of a secretory activity, an acceleration of ciliary beats, a suppression of a neutrophil activity, and so on. These actions attracted many clinicians' interests and has been applied for the treatments of the patients with chronic bronchitis and/or chronic sinusitis, resulting in a relatively high healing rate. In regard to the treatment for the patients with secretory otitis media (SOM), there is a diversity of opinion as to the effectiveness of EM treatment. In this paper, the validity of EM treatment for the SOM patients was re-examined.

SOM patients visited outpatient clinic of Tohoku University Hospital were given combinations of carbocysteine, lysozyme chloride, and ketotifen fumarate with or

without EM (20mg/kg/day) for more than 6 weeks. The patients received 4 medicine including EM were classified as EM group and others were classified as control group. These patients were observed periodically for 3 or more months after the initial medication. During this period no surgical treatments including myringotomy were performed. Those patient with cleft palate and/or severe atelectatic ears were excluded from this study. The patients were classified into three groups on the basis of the changes of their tympanogram before and after the medication: (A) B tympanogram to C1 or A and C2 tympanogram to A, (B) B tympanogram to C2 and C2 tympanogram to C1, (C) no change or worsen.

Among 78 ears of EM group, 30 ears were classified as (A), 12 as (B), and 36 as (C), whereas with control group

10 out of 35 fell into (A), 8 into (B), and 17 into (C). Overall healing rate was 51.6% in EM group and 50.0% in control group, which did not show significant difference. When a subject for this statistical examination was limited to those patients complicated with chronic sinusitis, but without hypertrophic adenoid, overall healing rate increased up to 69.5% in EM group, while the healing rate

緒 言

気道の慢性炎症性疾患に対するマクロライド系抗生物質の良好な治療効果が知られるようになり、滲出性中耳炎にたいしても応用が試みられている。しかしその治療効果については諸家により差違がみられる^(1,2)。今回、我々は小児滲出性中耳炎をその合併症別に、または病悩期間別に分類し、それぞれに対するマクロライド系抗生物質の治療効果を検討したので報告する。

対象ならびに方法

対象はティンパノグラムにてBもしくはC 2を示す2歳から9歳までの小児滲出性中耳炎で、口蓋裂合併例、感音性難聴合併例、精神発達遅延を伴うもの、チューブ留置の既往があるものは効果判定が困難なため除外した。マクロライド系抗生物質としてエリスロマイシン (EM) を投与しEM群は、

エリスロマイシン	20mg/kg/日
カルボシステイン	20mg/kg/日
塩化リゾチーム	20mg/kg/日
フマル酸ケトチフェン	0.08mg/kg/日

を分2で投与し、対照群はエリスロマイシンを除く3剤を服用させた。観察期間中は、鼓膜切開を含め外科的処置はいっさい加えなかった。治療効果は、聴力とティンパノグラムの治療期間中の推移にて判定した。聴力は3分法による気導の平均値にて15dB以上の改善

of control group stayed 50.0%. EM treatment was also effective in resolving residual effusion after acute otitis media in 88.6%, which may be due to its down-regulatory effect on ICAM-1 expression in middle ear cavity. From these results, EM treatment may be taken into consideration to treat patients with acute SOM and with SOM complicated with chronic sinusitis.

を著効、7.5~15dBの改善を有効、7.5dB以下を不変とした。ティンパノグラムに関しては、B, C2, C1, Aの分類のうち2段階以上の改善を著効、1段階の改善を有効とした。

エリスロマイシン未治療、エリスロマイシン6週投与後の各滲出性中耳炎中耳貯留液ならびに急性中耳炎の耳漏中のE-セレクチン (British Bio-technology Products Ltd), ICAM-1 (T cell Diagnostics, Inc.) をELISA法にて測定した。

結果ならびに考察

投与期間を追った治療効果をみるとFig. 1のように投与8週までは治癒率の上昇が認められるが、それ以降は大きな治癒率の変化はみられなかった。従って、エリスロマイシンはその効果が発揮されるまで8週は必要であるとともに8週投与しても変化がみられないものにはそれ以降の投与は意味がないことが理解された。全症例の治癒率をみるとFig. 2の如くエリスロマイシン投与群と対照群間には有意差がみられず、50%前後の治療効果であったが、病悩期間別にみると両者に差がみられた。すなわちFig. 3のように3週未満の急性期では、エリスロマイシン投与群88.6%、対照群70%、3週以上3カ月未満の亜急性期では、エリスロマイシン投与群65.4%、対照群50%、3カ月以上の慢性期では、エリスロマイシン投与群38.6%、対照群13.3%の

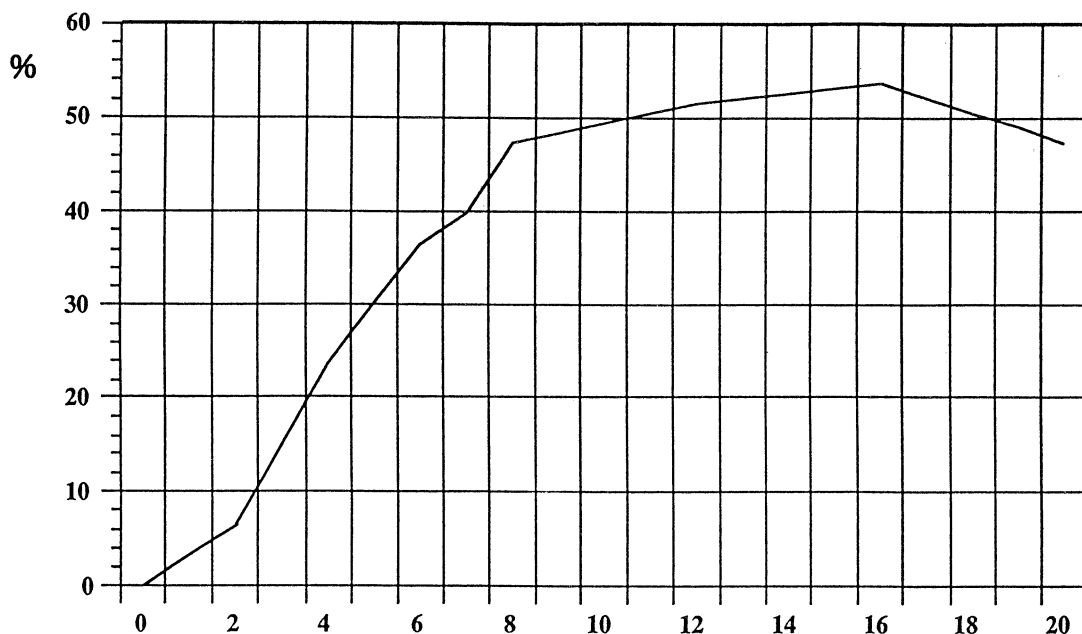


Fig. 1 Healing rate was increased according to the medication period up to 8 weeks in the EM group

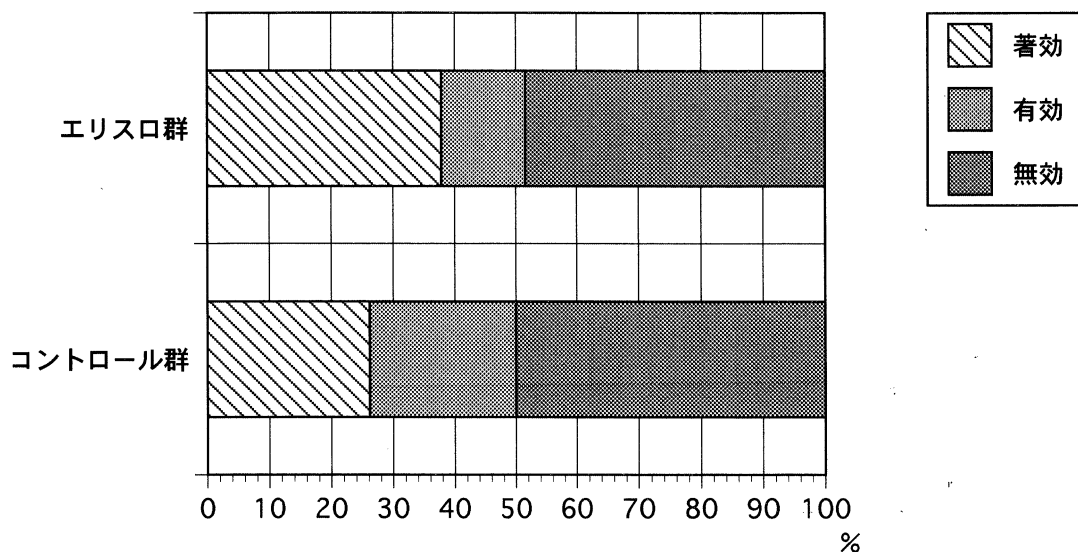


Fig. 2 Overall healing rate in the EM group and in the control group. No statistical difference was noted between the two groups.

著効例がみられ急性期においてエリスロマイシンの高い有効性が示された。

一般に急性中耳炎は急性炎症症状が消失した後も、数週にわたり residual effusion が

滞留する場合があります、これより滲出性中耳炎に移行していくことが知られている。この residual effusion の時期に急性炎症から慢性炎症への移行が進むことが予想される。そこ

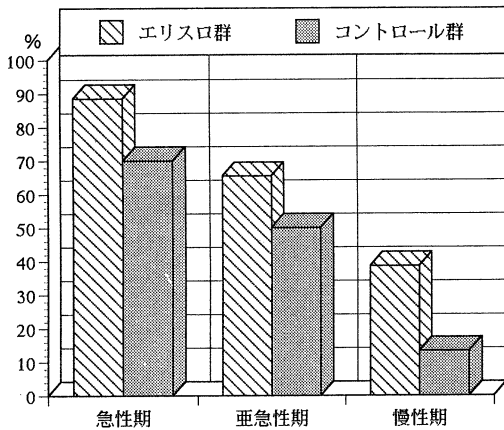


Fig. 3 The healing rate was highest in the patient with acute SOM and was lowest in the patients with chronic SOM. The therapeutic effect of erythromycin was always greater than that of the control

で、今回は中耳における細胞接着因子の病期別の変化とこれにたいするエリスロマイシンの効果について検討した。好中球の炎症部位への浸潤に關与するというE-セレクチン(ELAM-1)は、正常中耳粘膜の血管内皮細胞には発現していなかったが、慢性中耳炎急性増悪時には血管内皮に検出された。しかし、中耳貯留液中のE-セレクチンは、急性期、エリスロマイシン投与前後でもに変化はみられなかった。これに対し、リンパ球の炎症部位への浸潤に主として関与すると言われるICAM-1は正常中耳粘膜中の血管にもわずかに検出されるが、滲出性中耳炎の中耳粘膜中の血管内皮は免疫組織学的に強染されるとともに、血管周囲にもICAM-1が検出された。さらに、Fig. 4に示されるように急性中耳炎耳漏、滲出性中耳炎中耳貯留液中に比べ、エリスロマイシン投与後の滲出性中耳炎中耳貯留液中のICAM-1は有意に低値を示した。以上の結果はエリスロマイシンの接着因子への直接効果とも、エリスロマイシンが産生を抑制することが知られているIL-1, TNF-

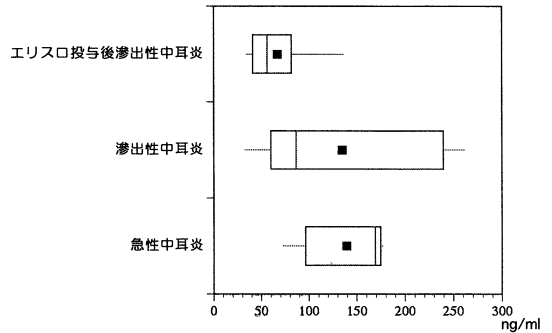


Fig. 4 The concentration of soluble ICAM-1 in middle ear effusion of SOM was nearly the same as that of AOM. While it is statistically decreased after the treatment of erythromycin.

α の生成が中耳内において抑制されたことによる間接効果ともいえるが、いずれにせよエリスロマイシンは接着因子、特にICAM-1をdown regulationすることにより急性炎症から慢性炎症への移行を抑制し炎症反応の終焉をもたらすことが示唆された。

次に罹病期間3カ月以上の慢性化した滲出性中耳炎にしばって合併症別のエリスロマイシンの効果を検討した。検討した合併症はアレルギー性鼻炎、慢性副鼻腔炎、アデノイド増殖症で、鼻X線写真、鼻汁スマア、上咽頭ファイバースコープ所見により診断した。エリスロマイシン投与群43例78耳、対照群20例35耳の結果をFig. 5に示す。アレルギー性鼻炎、アデノイド増殖症合併例では治癒率に差がみられなかったが、慢性副鼻腔炎合併例では対照群に比べ有意に高い治癒効果を示した。特に慢性副鼻腔炎単独合併例では69.5%という高い効果を示した。治癒例では鼻内所見の改善とともに、投与前にみられた上咽頭に滞留する膿性後鼻漏の消失が観察され、上咽頭の炎症の消退が滲出性中耳炎の治癒機転に働いたことが予想された。慢性副鼻腔炎合併例以外の症例でエリスロマイシンの有効性が対照と有意差がみられなかったことはエリ

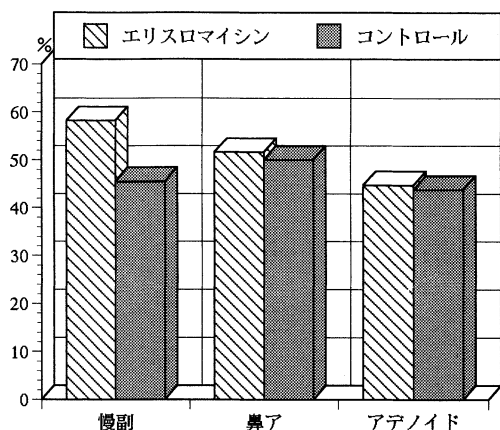


Fig. 5 Although the healing rate was not significantly different between the EM and the control groups, when the patient was limited to those complicated by chronic sinusitis, the therapeutic effect of EM became superior to that of control.

スロマイシンの効果が慢性化した滲出性中耳炎にたいする直接的な作用より慢性副鼻腔炎にたいする薬効が間接的に中耳に働いたことを示唆している。

以上より、エリスロマイシンの少量長期投与は、急性期滲出性中耳炎と慢性副鼻腔炎を合併した滲出性中耳炎にたいして試みてよい有用な保存的治療法と考えられた。

参考文献

- 1) Rosenfeld RD, Post JC : Meta-analysis of antibiotics for the treatment of otitis media with effusion. *Otolaryngol Head Neck Surg* 106 : 378-386, 1992.
- 2) Moller P, Dingsor G : Otitis media with effusion : Can erythromycin reduce the need for ventilating tubes? *J Laryngol Otol* 104 : 200-202, 1990.