

実験的滲出性中耳炎へのマクロライド剤の有効投与期間について

榎本冬樹 金隆澤 市川銀一郎

順天堂大学医学部耳鼻咽喉科学教室

Effective Term of Macrolide Therapy on the Experimental Otitis Media with Effusion.

Fuyuki EMOTO, Ryutaku KIN, Ginichiro ICHIKAWA
Department of Otolaryngology, Juntendo University

The clinical efficacy of erythromycin (EM) therapy has been evaluated with those patients suffering from diffuse panbronchiolitis (DPB), chronic sinusitis and otitis media with effusion (OME). However, the effective dose and effective term of this drug is not elucidated.

In this study, to elucidate the possible effective dose and effective term of EM and clarithromycin (CAM), we examined the effect of EM on inhibited the accumulation of inflammatory cells induced in the middle ear effusion by the injection of lipopolysaccharide

EM or CAM given rat once a day for 5mg/kg before 2 weeks lipopolysaccharide (LPS) injection, EM or CAM inhibited the accumulation of inflammatory cells such as neutrophils and macrophages in MEE, but 1 week or low dose CAM therapy were not inhibited inflammatory cells. These results suggest that before 2 weeks EM therapy may exert the antiinflammatory effect on OME through the suppression of the accumulation of inflammatory cells.

慢性下気道疾患，副鼻腔炎，滲出性中耳炎に対するEMの少量長期投与の臨床効果は多く報告されている。しかし，これまでの動物実験では，erythromycin (EM) の有効性が認められなかったとする報告もある。これらはEMの投与期間が30分から長くとも5日間であった¹⁾。実際の臨床症例に対しては少なくとも2

週間以上にわたりEMは投与されている。そこで今回我々は実験的滲出性中耳炎に対するマクロライドの有効投与期間を検討するために投与期間を変えたモデルを作成し検討した。

対象と方法：対象として，中耳に炎症のないSD系の雄のラットを用いた。EMは5%アラビアゴムに懸濁して5 mg/kgを1日1回，lipopol-

ysaccharide (LPS) 刺激の2週間前よりマーゲンゾンデを用いて経口的に投与した。clarithromycin (CAM) は5 mg/kgを1日1回LPS刺激の2週間前より投与した群と、1週間前から投与した群、先行投与なしの群を作成しました。また、投与量を1 mg/kgとし、LPS刺激の2週間前より投与した群についても検討した。

滲出性中耳炎はLPSを10 μ g、経鼓膜的に右鼓室に注入して作製した。左鼓室には対象としてPBSを注入した²⁾。

中耳浸出液の回収はLPS刺激後5日目に行なった。

結果：LPSを注入した鼓室には好中球、マクロファージを主体とした炎症性細胞が認められた(図1)。対象としてPBSを注入した鼓室には炎症性細胞は認められなかった。リンパ球は、滲出細胞の10%以下であった。EMを先行投与したEM-LPS群の白血球数はLPS群に比較し、有意に低い傾向にあった。また、CAM-LPS群の先行2週間投与群も、EM-LPS群と同様の白血球浸潤の抑制効果が認められた。これに対して、CAM-LPS群の先行1週間前投与

群、同時投与群は白血球浸潤の抑制効果は認められなかった。LPS群の滲出液中には好中球とマクロファージが主に滲出していた。EM-LPS群では、好中球の占める割合が低くなっている傾向にあった(図2)。LPS-EM地と同様に滲出細胞の滲出が抑制されたCAM-LPS群の2週間先行投与群では、好中球の占める割合が低い傾向にあった(図3)。これに対して滲出細胞数の抑制の認められなかったCAM1週間先行投与群、同時投与群はむしろ好中球の占める割合が高い傾向にあった。

LPS-CAM少量2週間先行投与による滲出細胞の抑制効果は認められなかった(図4)。

考察：びまん性汎細気管支炎や慢性副鼻腔炎に対するマクロライドの有効性は種々の臨床報告により確立されつつある^{3,4)}。しかし、その作用機序や有効投与量などは完全には解明されていない。現在までに種々の動物実験がおこなわれているが、マクロライドの有効性が認められなかったとする報告もある。これらはEMの投与期間が30分から長くとも5日間であった。そこで今回我々はマクロライドの有効投与期間を

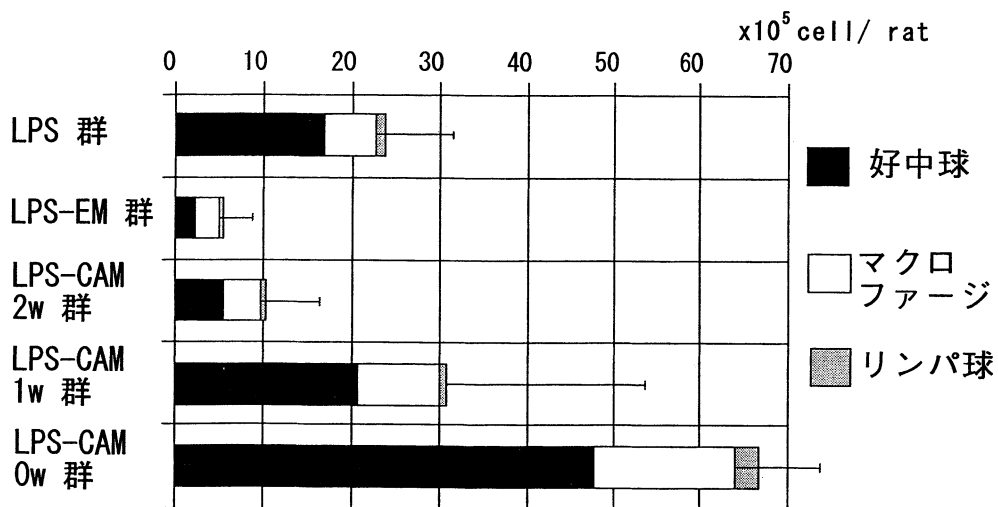


Fig. 1 Total cell number in MEE

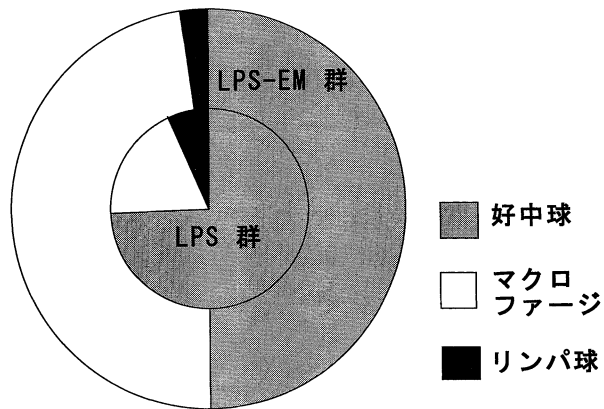


Fig. 2 Cell population in MEE

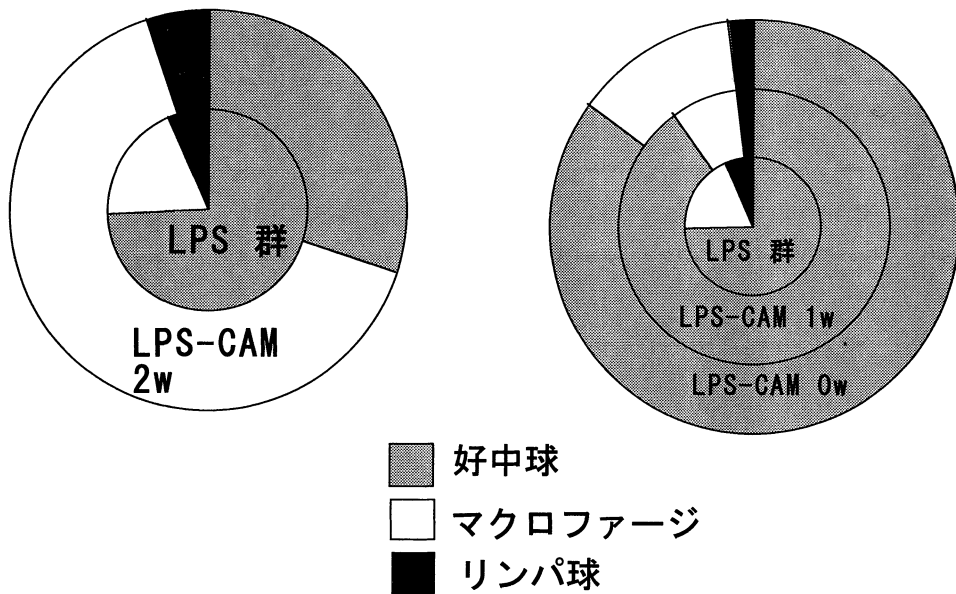


Fig. 3 Cell population in MEE

検討する目的でマクロライドの投与期間を変えた実験的滲出性中耳炎を作製し、滲出した炎症性細胞数や、中耳に滲出した細胞の種類を検討した。マクロライド剤の投与は、経口的に一日1回摂取させた。その結果、マクロライド剤を

2週間先行投与した群の滲出液中の炎症細胞数は有意に抑制されたが、1週間先行投与群や同時投与群では抑制されなかった。このことから、実験的滲出性中耳炎に対するマクロライドの有効投与期間は2週間以上であると思われ

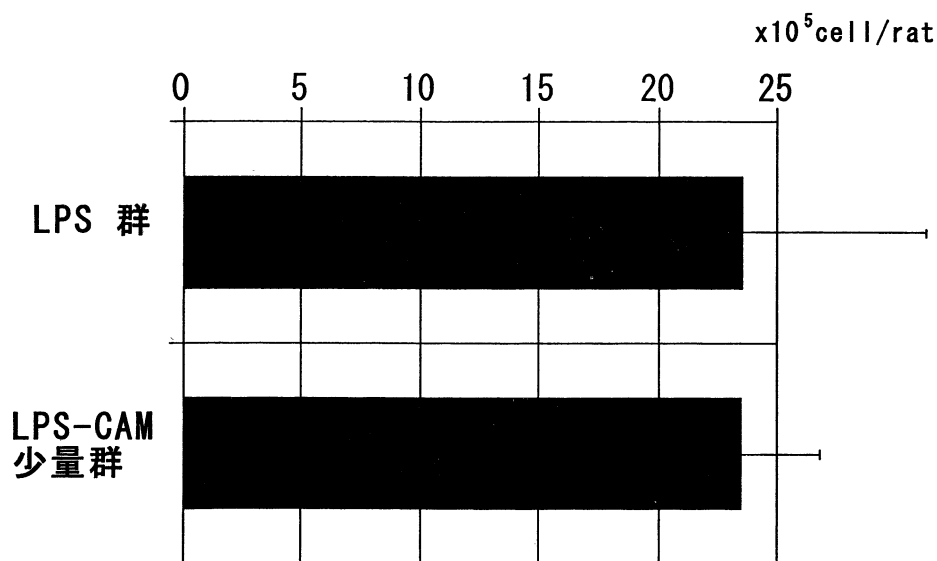


Fig. 4 Total cell number in MEE

た。また、抑制された炎症細胞は主に好中球であることから、マクロライドは炎症性細胞の滲出、特に好中球の滲出に何らかの影響を与え、炎症を和らげる作用がある可能性が示唆された。

マクロライドの投与量は一般に少量（EMで400-600 mg）とされており、少量投与でも効果が認められているが、本実験では少量投与では滲出細胞の抑制は認められなかった。

これは、動物実験の場合、1 mg/kgの投与量はラット一匹に対して0.2 mgと非常に少量のため、手技的に問題があった可能性もあると考えられた。

ま と め

1. 実験的滲出性中耳炎の滲出液中の白血球は中耳炎作成の2週間前よりEMまたはCAMを投与することにより抑制された。
2. EMやCAMの投与により中耳への好中球の滲出が抑制された。
3. マクロライドは、数週間の投与により好中

球なども炎症細胞の滲出を抑制することが示唆された。

参 考 文 献

- 1) 塚田弘樹, 長谷川隆史, 竹本淳紀, 大井秀美, 島田正久 他: 炎症動物モデルにおける白血球浸潤に及ぼすEMの影響について. Therap Res : 15 4696-4698. 1994
- 2) 榎本冬樹, 市川銀一郎, 長岡功, 山下辰久: ラット実験的滲出性中耳炎中のアラキドン酸代謝産物の変動. 日耳鼻: 998 959-967 1995.
- 3) 工藤翔二: DPBのエリスロマイシン少量長期投与. 呼吸 10: 932-938, 1993
- 4) Iino Y, Sugita K, Toriyama M, Kudou K : Brythromycin Therapy for otitis Media with Effusion in Sinobronchial syndrome. Arch Otolaryngol Head and Neck Surg 119, 648-651, 1993

（連絡先: 榎本冬樹
〒113 東京都文京区本郷2-1-1
順天堂大学耳鼻咽喉科教室）