ANL Secondary Publication

小児反復性中耳炎に対する十全大補湯の有用性に関する
多施設共同ランダム化比較試験

Randomized Controlled Trial of Juzen-taiho-to in Children with Recurrent Acute Otitis Media

伊藤 真人¹⁾, 丸山裕美子²⁾, 喜多村 健³⁾, 小林 俊光⁴⁾, 高橋 晴雄⁵⁾, 山中 昇⁶⁾, 原渕 保明⁷⁾,
折笠 秀樹⁸⁾, 吉崎 智一⁹⁾
Makoto Ito¹⁾, Yumiko Maruyama²⁾, Ken Kitamura³⁾, Toshimitsu Kobayashi⁴⁾, Haruo Takahashi⁵⁾, Noboru Yamanaka⁶⁾,
Yasuaki Harabuchi⁷⁾, Hideki Origasa⁸⁾, Tomokazu Yoshizaki⁹⁾

¹⁾Department of Pediatric Otolaryngology, Tochigi Children's Hospital, Jichi Medical University, Tochigi, Japan

²⁾Department of Otolaryngology, Kurobe Civic Hospital, Kurobe, Japan

³⁾Department of Otolaryngology-Head and Neck Surgery, Tokyo Medical & Dental University, Tokyo, Japan

⁴⁾Department of Otolaryngology-Head and Neck Surgery, Tohoku University School of Medicine, Sendai, Japan

⁵⁾Department of Otolaryngology-Head and Neck Surgery, Nagasaki University Graduate School of Biomedical Sciences, Nagasaki, Japan

⁶⁾Department of Otolaryngology-Head and Neck Surgery, Wakayama Medical University, Wakayama, Japan

⁷⁾Department of Otolaryngology-Head and Neck Surgery, Asahikawa Medical University, Asahikawa, Japan

⁸⁾Biostatistics and Clinical Epidemiology, University of Toyama Graduate School of Medicine and Pharmaceutical Sciences, Toyama, Japan

⁹⁾Department of Otolaryngology-Head and Neck Surgery, Kanazawa University Graduate School of Medical Science, Kanazawa, Japan

Auris Nasus Larynx 2017 ; 44(4) : 390-397.

はじめに：急性中耳炎（AOM）は乳幼児の上気道感染症において最も頻度の高い疾患の一つであり、2歳までに約75%の小児が1度は罹患する。昨今急性中耳炎起炎菌の耐性菌蔓延に伴い、乳幼児の急性中耳炎難治例が増加し社会問題となっている。特に、「過去6カ月以内に3回以上、12カ月以内に4回以上の急性中耳炎罹患」を繰り返すものは反復性中耳炎（Otitis Prone）とされ、抗菌薬治療の限界を呈する難治症例と考えられている。反復性中耳炎の治療では難治化の要因である宿主の内因の改善を視野に入れる必要があり、ワクチン療法や免疫能の改善を目的に、抗菌薬治療や鼓膜チューブ留置術などの従来の治療を補助する新しい治療戦略が必要である。われわれは、漢方補剤である「十全大補湯（JTT）」を併用する新しい治療について、多施設共同ランダム化比較試験を実施して、その有効性を検討した。

方法：日本国内の多施設（26施設）共同の非盲検ランダム化群間比較対照試験にて、JTTの有効性を評価した。年齢6カ月以上48カ月以下の乳幼児を対象に、反復性中耳炎の定義を満たし、かつ標準的治療での反復抑制が困難な症例に対して試験を行った。JTTを0.1～0.25g/kg/日、分2食前または食間の3カ月間投与した。JTTの急性中耳炎発症軽減効果、および上気道炎（鼻かぜ）発症予防効果、抗菌薬投与回数に及ぼす影響などについて前向き試験にて検討した。

結果：少なくとも一度のAOMが、JTT群の71%および対照群の92%においてフォローアップ中に観察された。主要評価項目については、各月のAOMの平均罹患回数（1M；0-4w, 2M；5-8w, 3M；9-12w）は、JTT群では0.81, 0.58および0.39であり、対照群では1.31, 0.72および0.93であった。AOMの頻度はJTTの投与中に徐々に減少し（図1a）、3カ月全体ではAOMの全エピソードが対照群よりも有意に少なかった（ $P=0.005$ ）（表1）。JTT群および対照群におけるAOMの頻度の平均および標準偏差は、それぞれ 0.61 ± 0.54 および 1.07 ± 0.72 例/月であり、JTTの経口投

図1 試験中の a : 急性中耳炎罹患回数 b : 鼻かぜ c : 抗菌薬投与回数の推移

表1 試験3カ月全体での a : 急性中耳炎罹患回数 b : 鼻かぜ c : 抗菌薬投与回数の変化

	JTT group PC (n=31)	Control group PC (n=39)	P value
AOM episodes (instances/month)	0.61 ± 0.54	1.07 ± 0.72	0.005*
Coryza episodes (instances/month)	1.10 ± 0.62	1.56 ± 0.83	0.015*
Antibiotic Treatment (days/month)	4.99 ± 3.21	8.10 ± 5.87	0.024*
Number of Tube insertion	2	4	0.68
Duration until Tube insertion	81.8 ± 0.27	67.1 ± 0.84	0.46

表2 急性中耳炎罹患回数に対する、各リスクファクターの関与（多変量解析）

	OR	95%		P value
		Lower	Upper	
JTT group PC (n=31)	6.76	1.17	38.93	0.032*
Control group PC (n=39)				
Sex (male : female)	0.90	0.19	4.40	0.900
Mean age (months)	0.92	0.79	1.07	0.298
Mean weight (kg)	0.95	0.53	1.70	0.873
Type of day care Day-care center	1.96	0.30	12.76	0.481
Smoking in the household	0.57	0.12	2.75	0.485

与によって、AOM 発症頻度を従来の治療法のみを受けた場合と比較して57%減少させたことになる。さらに JTT 経口投与は、副次的評価項目である鼻かぜの発症数 ($P=0.015$)、および抗菌薬の投与回数 ($P=0.024$) を有意に減少させた (図1 b, c)。

多変量解析においても、JTT 治療 ($OR=6.76$, $P=0.032$) が AOM エピソードを減少させる唯一の独立因子であることが示された (表2)。

考察: JTT は乳幼児の反復性中耳炎を効果的に予防する可能性がある。反復性中耳炎に対する JTT の有効性メカニズムはまだ解明されていないが、いわゆる「ハーブプロバイオティクス」理論に基づく、腸管免疫系の関与があるものと考えられる。われわれの研究結果は、反復性中耳炎治療のための新たな戦略を提供することを示している。