実験的滲出性中耳炎に対する エリスロマイシンの作用機序の検討

順天堂大学医学部耳鼻咽喉科学教室（主任：市川銀一郎教授）

榎 本 冬 樹，市 川 銀一郎

順天堂大学医学部生化学教室

長 岡 功，山 下 辰 久

EVALUATION OF THE EFFECT OF ERYTHROMYCIN ON OTITIS MEDIA WITH EFFUSION IN EXPERIMENTAL RAT MODELS

FUYUKI ENOMOTO, M.D. and GINICHIROU ICHIKAWA, M.D.

Department of Otorhinolaryngology, Juntendo University School of Medicine, Tokyo

ISAO NAGAOKA, M.D. and TATSUHISA YAMASHITA, M.D.

Department of Biochemistry, Juntendo University School of Medicine, Tokyo

The clinical efficacy of erythromycin (EM) therapy has been demonstrated in otitis media with effusion (OME). However, the mechanism of action of this drug is not clear. In this study, to elucidate the possible mechanism of action of EM, we examined the effect of the drug on the expression of neutrophil adhesion molecules such as L-selectin and Mac-1. Furthermore, we examined production of leukotrienes B_4 , C_4 (LTB_4 , C_4) and prostaglandin E_2 (PGE_2) in rat OME induced by injection of a lipopolysaccharide.

EM down-regulated L-selectin expression, and inhibited up-regulation of Mac-1 expression on peripheral blood neutrophils. Also it inhibited the accumulation of inflammatory cells such as neutrophils and macrophages in middle ear effusion (MEE).

Furthermore, EM suppressed the exudation of plasma protein and the production of LTB_4 , C_4 and PGE_2 in OME. These results suggest that EM may exert the antiinflammatory effect on MEE through suppression of leukocyte accumulation the middle ear by affecting the expression of adhesion molecules on leukocytes and inhibiting the production of arachidonic acid metabolites.

Key words: 実験的滲出性中耳炎, エリスロマイシン,
アラキドン酸代謝産物, 接着分子

A 99—1126—22141

エリスロマイシン(以下 EM)は14員環系の抗生物質であり、感染症に広く使用されている。近年、EM の少量長期投与がびまん性汎細気管支炎(DPB)に有効であると報告¹⁾されて以来、炎症性疾患に対するその有効性が注目を集めている。そして、慢性副鼻腔炎²⁾や滲出性中耳炎^{3,4)}等の耳鼻科疾患にも用いられ有効であ

るとの報告がなされている。

しかし、EM がどのような機序で炎症を和らげるのかはいまだ明らかにされていない。一方、EM は本来緑膿菌に対して抗菌効果はないが、緑膿菌感染を伴うDPBがEMの少量長期投与により緩解することから、EMは抗菌作用以外のメカニズムを介して炎症を

緩解している可能性が考えられている⁹⁾。

滲出性中耳炎の病因は多岐にわたっている⁶⁾が、近年、細菌感染などに伴う炎症反応がその病因の主体をなすと考えられている⁷⁾。一般に炎症反応、すなわち炎症局所への細胞の浸潤や、血管透過性の亢進には、局所で産生されたケミカルメディエーターが関与することが知られている⁸⁾⁹⁾。そこで、今回我々は、滲出性中耳炎に対するEMの作用機序を解明するためにケミカルメディエーターであるアラキドン酸代謝産物、プロスタグランジンE₂ (Prostaglandin E₂ 以下PGE₂)、ロイコトリエンB₄ (Leukotoriene B₄、以下LTB₄)、ロイコトリエンC₄ (Leukotoriene C₄、以下LTC₄)量の経時的变化を調べるとともに、好中球の接着分子であるL-セレクトリンやMac-1の発現量の変化にEMがどのように影響を及ぼすかを検討した。

材料および方法

1. 実験動物

実験にはSD系の雄性ラット(体重200-300g)を用いた。各ラットの鼓膜をオリンパス社製手術用顕微鏡下に観察し、鼓膜穿孔や鼓室内に膿や貯留液の存在する個体は除外し、鼓膜の色調が良好で緊張が保たれているものを中耳に炎症のないものとして使用した。ラットは高杉実験動物より購入しコンベンショナルで飼育した。

2. 実験的滲出性中耳炎の作製

滲出性中耳炎は、先に報告したように¹⁾ペントバルビタールの腹腔内投与による麻酔下に、リポポリサッカライド(LPS: E. coli 0111; B₄, SIGMA社製)を起炎物質として経鼓膜的に中耳腔に注入して作製した。LPSは50μg/mlの濃度になるようにリン酸緩衝液(Phosphate Balanced Buffer Saline, PBS)に溶解し、20μlをラットの右鼓室に26Gのサフロ注射針の内筒を用いて経鼓膜的に注入した(LPS群)。対照としてPBSを20μl左鼓室に注入した(コントロール群)。エリスロマイシン(以下EM; エリスロマイシンラクトビオネート: Dinabot社製)の投与量は体重1kg当たり5mgとし、滲出性中耳炎を作製する2週間前より中耳滲出液の回収まで腹腔内に連日1回投与した(LPS-EM群)。対照としてEMの代わりにアスポキシリン(以下ASPC: 田辺社製)を20mg/kg、EMと同様にLPS刺激の2週間前より連日腹腔内に投与した群についても検討した(LPS-ASPC群)。

LPSを注入後1, 3, 5, 7, 14日後に鼓膜切開を

行い、PBS 1mlで鼓室を洗浄し、滲出液と滲出細胞を回収した。

回収した滲出液は4°C, 500gにて15分間遠心した後上清を回収し、容量を測定し、-80°Cにて保存した。沈渣の細胞はPBSを100μl加えて懸濁した後に、その一部を用いて総白血球数を算定した。残りの細胞はCyto Spin2[®] (SHANDON社製)を用いて340rpm, 10分間遠心して細胞標本を作製した。細胞標本をライト-ギムサ染色し、滲出細胞の種類を顕微鏡下に同定した。また上清を用いて、滲出液中のタンパク量をBSA Protein Reagent Kit (PIEACE社製)を用いて定量した。さらに上清中のPGE₂, LTB₄, LTC₄をそれぞれのラジオイムノアッセイキット(NEN社製)を用いて測定した。以上のタンパク量, PGE₂, LTB₄, LTC₄量はラット1匹の中耳貯留液内の総量に相当するものと思われ、各ラットのデータを平均した。

また、滲出液の回収後に、心腔採血により脱血、断頭し脳や筋組織を除去し、中耳骨胞のみを取り出した。ホルマリン固定後、鼓室部分の切片を作製しヘマトキシリン-エオジン(H-E)染色し、標本を作製、光学顕微鏡で検討した¹⁰⁾。

なお、各群とも10匹ずつ購入したが10-15%のラットに自然感染中耳炎を認めた。滲出液を回収する時点において鼓膜に穿孔があるものや、膿性の耳漏を認めたラットは各群20%程度存在し、これらは検討から除外した。

3. 細胞接着分子の発現の変化の検討

接着分子の発現に対するEMの影響を検討するために、好中球の接着分子であるL-セレクトリン、Mac-1の発現量の変化をフローサイトメトリーを用いて解析した。好中球は中耳滲出液より回収したもの、および心腔採血により採取した血液をリンフォブレップ(Nichiryo社製)に重層し1580g, 30分間遠心し分離したものをを用いた。分離した好中球のトリパンブルー染色による生存率は85-95%であった。好中球はLPS非投与、またはLPS投与の刺激後1日目のものをを用いた。

なお、1×10⁶cells/mlに懸濁した好中球を1×10⁻⁸MのIL-8で37°C, 15分間in vitroで刺激したもののについても解析した。

好中球接着分子の測定は、ラット抗L-セレクトリン抗体(ハムスターIgG)、ラット抗Mac-1抗体(マウスIgG)(生化学工業)それぞれ10μlを1×10⁶cells/mlの好中球浮遊液100μlに加え4°C, 30分間反応させたの

図1 滲出液中の白血球数

滲出液中の白血球は、LPS 刺激後1日目で最大を示し、以後減少していた。LPS-EM 群の総細胞数はLPS 群と比較して1日目から抑制される傾向にあった。

★: $p < 0.05$

ち2次抗体(抗ハムスターIgG抗体PEラベル, Jackson Immuno Research 社製; 抗マウスIgG, A, M 抗体FITCラベル, Southern Biotechnology Associates 社製)を反応させ、FACS-can (PLUS 社製)にて mean channel of fluorescence を測定し解析した。

各群のサンプル数は3-5匹であり、データはすべて平均±標準偏差で表した。有意差の検定にはスチューデントt検定を用い、5%以下を有意差ありと判定した。

結 果

1. EMの滲出細胞数に対する効果

LPSの鼓室内投与によって中耳内に滲出した総白血球数は1日目で最大を示し、以後減少した(LPS群)。EMを投与すると(LPS-EM群)、滲出細胞の総数はLPS群と比較して1日目、3日目では軽度減少したが、5日目、7日目、14日目には著明に減少していることがわかった(図1)。

滲出した細胞の種類はLPS群の1日目、3日目、5日目では好中球が主体であったが、7日目、14日目になるとマクロファージが主体となった。LPS-EM群で

は、1日目、3日目、5日目では好中球の滲出が主に抑制され、7日目、14日目になると、好中球およびマクロファージの滲出が抑制されることがわかった(図1)。

なお、対照としてPBSを注入した左鼓室には滲出細胞は認めなかった。

2. EMの滲出液中のタンパク量に及ぼす効果

LPS群の滲出液中のタンパク量は、1日目で最高値を示し、以後減少することがわかった(図2)。なお、データには示さないが滲出液中のタンパクを電気泳動で分析したところ血清タンパクと同様のパターンが得られたことから、滲出液中のタンパクはLPSにより局所の血管透過性が亢進し、血漿タンパクが局所に滲出したものと考えられた。

LPS-EM群の鼓室のタンパク量も1日目で最高値を示し、3日目以降は減少したが、LPS群と比較すると、タンパク量はEM投与によって減少し、特にLPS刺激後の5日目以降に有意に抑制されることがわかった(図2)。

なお、PBSを注入したコントロールの左鼓室のタンパク量は検出感度以下であった。

3. 中耳骨胞の組織所見

図2 中耳滲出液中のタンパク量
滲出液中のタンパク量は、LPS 刺激後1日目で最大を示し、以後減少した。LPS-EM 群ではタンパクの滲出がLPS 群に比べ1日目から抑制される傾向にあり、7日目、14日目では有意に抑制された。
*: $p < 0.01$

図3 中耳骨胞のヘマトキシリン-エオジン染色像 (LPS 刺激7日目×100倍)
LPS-EM 群の中耳骨胞の粘膜の浮腫や、細胞浸潤はLPS 群に比較して軽度であった。
左: LPS 群, 右: LPS-EM 群

図4 滲出液中のLTB₄量

中耳滲出液中のLTB₄量は、LPS群において7日目で最大値を示し、14日目には減少していた。LPS-EM群のLTB₄量は、LPS刺激後7日目以降では検出感度以下となった。

*: $p < 0.05$ ND: Not Detected

図5 滲出液中のLTC₄量

滲出液中のLTC₄量は、LPS群ではLPS刺激後7日目で最大値を示し、14日目には減少していた。LPS-EM群では、LPS刺激後7日目から検出感度以下となった。

*: $p < 0.05$ ND: Not Detected

LPS群7日目の中耳骨髄(鼓室末梢部)の組織では、中耳粘膜の浮腫や炎症細胞の浸潤を強く認められた。これに対してLPS-EM群7日目では、粘膜の浮腫や、滲出細胞の浸潤がLPS群に比べ軽度であることがわかった(図3)。

4. EMの滲出液中のアラキドン酸代謝産物に及ぼす影響

LPS群の滲出液中のLTB₄、C₄の量は、7日目で最大を示し以後減少した。一方、LPS-EM群の滲出液中のLTB₄、C₄の量は、1日目、3日目、5日目ではLPS

図6 滲出液中のPGE₂量

滲出液中のPGE₂量は、LPS群においてLPS刺激後1日目で最大を示し、以後減少していた。LPS-EM群では、LPS刺激後より抑制傾向が見られ、7日目以降では有意に減少していた。

*: $p < 0.05$

群と差がなかったが、7、14日目になると著明に減少し、検出感度以下となった(図4、5)。

LPS群のPGE₂の量は1日目で最大を示し3日目、5日目で減少していた。LPS-EM群では、LTB₄、C₄と同様に7日目、14日目ではLPS群に比較して著明に低値であることがわかった(図6)。

なお、これらのアラキドン酸代謝産物の血中濃度は、LTB₄、C₄は検出感度以下、PGE₂は1ng/mlと滲出液中のアラキドン酸代謝産物よりも非常に低かった。従って、中耳炎で検出されたアラキドン酸代謝産物は血液由来のものではなく、中耳局所で産生されたものと思われた。

5. EMの接着分子の発現に及ぼす影響

L-セ렉チンはLPSを投与していないラットの末梢血中の好中球に発現されていたが、これをIL-8で刺激するとdown regulationされた。興味深いことに、中耳内に滲出した好中球のL-セ렉チンの発現量は、IL-8刺激した好中球よりさらにdown regulationされていた(図7)。

LPSを投与していないラットの末梢血中の好中球はある程度Mac-1を発現したが、これをIL-8で刺激すると、up regulationされた。中耳内に滲出している好中球のMac-1は、IL-8刺激した好中球よりさらに

up regulationされていた(図7)。なお、図には示さないがLPSを投与したラットの末梢血好中球のL-セ렉チン、Mac-1の発現量はLPSを投与しないラットの末梢血好中球のレベルと同じであった。これらのことから滲出性中耳炎で局所に滲出した好中球のL-セ렉チン、Mac-1の発現量は、末梢血中の好中球より大きく変化していることがわかった。

好中球のL-セ렉チンの発現に対するEMの影響を検討したところ、LPS-EM群のラットの末梢血好中球は、LPS群の好中球に比べL-セ렉チンが58% down regulationされてることがわかった(図8)。

なお図には示さないが、中耳に滲出した好中球のL-セ렉チンの発現量はLPS群、LPS-EM群ともにdown regulationされており、両群間では差がないことがわかった。

末梢血好中球のMac-1の発現に対するEMの影響を検討したところ、LPS群、LPS-EM群の未刺激の末梢血好中球のMac-1の発現は差が認められなかった。しかし、LPS-EM群ではLPS群に比べIL-8刺激によるMac-1のup regulationの程度が抑制されることがわかった(図9)。

なお、図には示さないが中耳腔内に滲出した好中球のMac-1の発現量はLPS群、LPS-EM群ともにup

図7 好中球のL-セレクチンの発現量の変化(左)、好中球のMac-1の発現量の変化(右)

末梢血好中球のL-セレクチンは、IL-8刺激により down-regulation された。中耳内に滲出した好中球のL-セレクチンは、IL-8刺激よりも強く down-regulation された。
末梢血好中球のMac-1は、IL-8刺激により、up-regulation された。中耳内に滲出した好中球のMac-1は、IL-8刺激よりも強く、up-regulation された。

図8 末梢血好中球のL-セレクチンのEM投与による影響

LPS-EM群の末梢血好中球L-セレクチンの発現量は、LPS群に比べ有意に down-regulation されていた。また、IL-8刺激により LPS群では down-regulation されていたが、LPS-EM群ではそれ以上 down-regulation されなかった。

★: $p < 0.05$

regulation されており、両群間では差がないことがわかった。

6. ASPCの滲出細胞に対する効果

図には示さないがEMの代わりにASPCをLPS刺

図9 末梢血好中球 Mac-1 の発現に対する EM の影響

LPS-EM 群の末梢血好中球 Mac-1 の発現量は、IL-8 刺激により LPS 群では up-regulation されていたが、LPS-EM 群では IL-8 刺激による up-regulation が有意に抑制されていた。

★: 0.01

激の2週間前より腹腔内に投与した群 (LPS-ASPC 群) の滲出細胞の総数は LPS 群と差がないことがわかった。また、LPS-ASPC 群の滲出液中のタンパク量、PGE₂、LTB₄、C₄ 量も LPS 群と差がなかった。

考 察

EM の少量長期投与が、びまん性汎細気管支炎 (DPB)¹¹⁾ をはじめとして慢性副鼻腔炎²⁾、滲出性中耳炎¹⁴⁾ に対して有効であるとの報告がなされているが、その作用機序は現在のところ完全には解明されていない。EM は、EM の持つ抗菌力以外に、生体に対して炎症を和らげる作用を持つこと¹¹⁾ が注目されている。

そこで今回我々は EM の滲出性中耳炎に対する作用機序を調べるために、実験的滲出性中耳炎に EM を投与し中耳滲出液中の白血球と、アラキドン酸代謝産物の変動、ならびに白血球の接着分子の発現量の変化を測定した。

一般に、炎症局所への白血球遊走には白血球の接着分子が関与しており、接着分子の発現量の変化により白血球の炎症局所への浸潤が調節されると考えられている¹²⁾。現在のところ白血球は、rolling と呼ばれる L-セレクトリンが関与している段階と、strong adhesion と呼ばれる、 β_2 インテグリンの LFA-1、Mac-1 が関与する段階を経て、血管内皮を通過して組織に移行してい

くと考えられている¹²⁾。L-セレクトリンは未刺激白血球の表面に発現されているが、炎症刺激により血管内皮細胞が活性化されると、血中の白血球は L-セレクトリンを介して血管内皮に弱く接着する。接着を果たした L-セレクトリンは細胞表面からはがれ sL-セレクトリンとなり一部は血中に流出し敗血症などではこの値が上昇することが報告されている。この反応が起きると血球は次に IL-8 など種々の刺激により活性化され、血管内皮に強固に接着をする。この反応を strong adhesion と呼び、この反応には β_2 インテグリンの LFA-1、Mac-1 が関与している。Mac-1 は無刺激の血球にはあまり発現していないが、IL-8 などの炎症刺激により活性化される。その後、白血球は血管内皮を通過して組織に移行していくと考えられている。白血球の炎症局所への浸潤には接着分子が関与し、それに IL-8 などのサイトカインが影響を与えているとされている¹²⁾。

EM の白血球の接着分子の発現に対する影響を調べたところ、LPS-EM 群の末梢血好中球は、LPS 群の末梢血好中球に比べ L-セレクトリンが、down regulation されていた。このことは、白血球の細胞接着の第一段階である rolling が起こりにくくなっていることを示唆している。また、LPS-EM 群では、Mac-1 の IL-8 刺激による up regulation の程度が抑制される傾向に

あった。このことは、細胞接着の第二段階である strong adhesion が起きにくくなっていると考えられる。したがって、第一、第二のステップとも EM によって抑制されることになり、白血球の中耳への滲出が抑制されると考えられた。

一方、中耳腔に滲出した好中球の L-セレクトリン、Mac-1 の発現量の変化は LPS 群、LPS-EM 群間あまり差がなかった。このことは、中耳腔に滲出した好中球はすでに強く刺激された状態であるため、EM による影響が少なかったものと思われた。

一方、炎症局所で種々の作用を示すケミカルメディエーターであるアラキドン酸代謝産物は、好中球や、マクロファージによって産生されることが知られている¹³⁾。本実験では、LPS-EM 群では滲出液中の LTB₄、LTC₄、PGE₂ 量が LPS 群に比べ低下する傾向にあった。我々は、すでに滲出性中耳炎モデルにおいて LTB₄、LTC₄、PGE₂ が中耳腔内で産生されることを報告している⁶⁾。EM の投与によって接着分子の発現量が変化し、中耳腔への好中球やマクロファージなどの白血球浸潤が抑制されることにより、中耳腔内の LTB₄、LTC₄、PGE₂ 産生が抑制されることが考えられた。

また、LTB₄ は、炎症局所への白血球浸潤に関与しており¹³⁾、PGE₂、LTC₄ は、炎症局所での血管の透過性に（タンパクの滲出）関与していること¹⁴⁾が知られている。本実験において特に LPS 刺激後 7 日目以降において、滲出液中のタンパク量と白血球数の著しい減少が EM 投与により認められた。この時期の滲出液中の LTB₄、PGE₂、LTC₄ 量が EM 投与により減少していることから、EM はこれらアラキドン酸代謝産物の産生を抑制することによってこの時期の炎症局所へのタンパクの滲出や白血球浸潤の抑制を引き起こす可能性が示唆された。

一方、中耳の組織所見でも、LPS-EM 群の方が LPS 群より粘膜の浮腫や、滲出した白血球数が軽度であった。中耳の滲出細胞数やタンパク量の変化は組織所見とおよそ一致していることがわかった。したがって、中耳においても EM は炎症を和らげる効果を持つことが示唆された。

以上のことから EM の滲出性中耳炎に及ぼす影響を考察すると、EM は ASPC 投与によっても抑制されなかった中耳への細胞浸潤を抑制したことから、中耳炎に対し抗菌作用以外に炎症を和らげる効果があることが示唆された。EM が抗菌作用以外の作用があるこ

とは Iino ら¹⁵⁾の報告した 14 員環系マクロライド剤の EM、ロキシスロマイシン以外の抗生物質ペニシリン-G、ジョサマイシン、ミノマイシン、オフロキサシンは TNF の産生を抑制しなかったという実験結果と一致している。また、EM は白血球の接着分子、L-セレクトリン、Mac-1 の発現に影響を与え、初期の白血球の浸潤を抑制し、これにより中耳局所で産生される LTB₄、C₄、PGE₂ 量を抑制する可能性が示唆された。そして、EM は、LTB₄ の産生を抑制することにより亜急性期の白血球の浸潤を抑制し、さらに、LTC₄、PGE₂ 産生を抑制することにより血管透過性の亢進を抑え、中耳への血漿タンパクの滲出を抑制し、滲出性中耳炎の炎症を和らげるものと考えられた。

しかし、EM が直接、接着分子の発現に影響したのか、何らかの因子を介して影響を及ぼしたかは今回の結果からはわからなかった。また近年、EM は好中球の O₂⁻ や走化性に影響しないとされている⁵⁾ので直接作用は否定的である。そこで今回我々は血球の血管外への浸潤に大きく関与している接着分子の影響を検討したところ末梢血好中球の L-セレクトリンの発現はエリスロマイシンの投与によりダウンレギュレーションされていた。一方、末梢血好中球の Mac-1 については EM 投与によって IL-8 によるアップレギュレーションが抑制された。このことは EM が IL-8 のような刺激剤として働いているのではなく、L-セレクトリン、Mac-1 の発現に対して異なった機序で働いて炎症を和らげる作用を示したと思われるが、詳細なメカニズムに関しては今後さらに検討を加える必要があると思われる。

参考文献

- 1) 工藤翔三: DPB のエリスロマイシン少量長期投与。呼吸 10: 932-938, 1993.
- 2) 菊地 茂, 洲崎 春海, 青木 彰彦, 伊東 修, 野村 恭也: 副鼻腔炎とエリスロマイシン少量長期投与。耳鼻臨床 84: 41-47, 1991.
- 3) Iino Y, Toriyama M, Kudo K: Erythromycin Therapy for Otitis Media With Effusion in Sinobronchial syndrome. Arch Otolaryngol Head and Neck Surg 119: 648-651, 1993.
- 4) 岡本 英樹, 大橋 淑宏, 大野 義春, 杉浦 欽一, 中井 義明: ロキシスロマイシンの滲出性中耳炎予防効果に関する基礎的研究。Otol Jpn 2: 413, 1992.
- 5) 門田 淳一, 織田 裕繁, 崎戸 修, 澤 英顕, 森川 伸雄, 他: 難治性下気道感染におけるエリスロマイシ

- ンの好中球機能に及ぼす影響—緑膿菌への作用と気管支肺胞洗浄液の検討—感染症学雑誌 65: 277-285, 1991.
- 6) 熊澤忠躬, 岩野 正, 藤田明彦, 黒野祐一, 谷村史子, 他: 滲出性中耳炎の病態—最近の知見から—, 耳鼻臨床 87: 584-594, 1994.
- 7) 藤田明彦, 高橋晴雄, 林 正彦, 本庄 巖: 滲出性中耳炎とプロスタグランジン—特に炎症の観点から—, 耳鼻臨床 81: 49-55, 1988.
- 8) 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産代謝産物の変動, 日耳鼻 98: 959-967, 1995.
- 9) Jung TTK, Linda L: Prostaglandins, Leukotrienes, and other Arachidonic Acid Metabolites in the Pathogenesis of Otitis Media. Laryngoscope 98: 980-993, 1988.
- 10) 佐野 豊: 内耳標本作成法, 組織学研究法, 佐野 豊編, 南山堂出版: 737-738頁, 1965.
- 11) Kadota J, Sakito O, Kohno S, Sawa H, Mukae H, et al: A Mechanism of Erythromycin Treatment in Patients with Diffuse Pangranchiolitis. Am Rev Respir Dis 147: 153-159, 1993.
- 12) Rosales C, Rudy LJ: Signal transduction by cell adhesion receptors in leukocytes. J Leukocyte Biol 57: 189-198, 1995.
- 13) 鹿取 信: ロイコトリエンの薬理作用と拮抗薬, 代謝 20: 1209-1222, 1983.
- 14) 鹿取 信: 微小循環における血管反応と白血球の反応, 講座プロスタグランジン 3, 炎症・アレルギー・免疫・がん, 鹿取信 他編, 東京化学同人: 3-29頁, 1988.
- 15) Iino Y, Toriyama M, Kudo K, Natori Y, Yuo A: Erythromycin Inhibition of Lipopolysaccharide-stimulated Tumor Necrosis Factor Alpha Production by Human Monocytes in Vitro. Ann Otol Rhinol Laryngol 101: 16-20, 1992.

(1995年10月27日受稿 1996年6月6日受理)

別刷請求先 〒279 浦安市富岡2-1-1

順天堂大学医学部付属順天堂浦安病院
耳鼻咽喉科 榎本冬樹

<p><u>A 99-1126-22141</u></p> <p>実験的滲出性中耳炎に対するエリスロマイシンの作用機序の検討</p> <p>榎本冬樹・市川銀一郎 (順大)</p> <p>長岡 功・山下辰久 (同・生化学)</p> <p>滲出性中耳炎に対するエリスロマイシン (EM) の作用機序を解明するためにアザラキドン酸代謝産物の経時的変化と、好中球の接着分子、L-セレクチンや Mac-1 の発現量の変化に対する EM の影響をラット滲出性中耳炎を用いて検討した。</p> <p>その結果、EM は、末梢好中球の接着分子 L-セレクチンを down-regulation させ、Mac-1 の IL-8 刺激による up-regulation を抑制した。また EM は、滲出性中耳炎局所への白血球の浸潤、タンパク質滲出ならびに滲出液中の LTB₄、C₆、PGE₂ 量を LPS 刺激後 5 日目以降に抑制した。以上のことから、EM は、白血球の接着分子の発現量の変化、中耳局所への白血球の滲出やケミカルメディエーターの産生に影響することにより、滲出性中耳炎を和らげる可能性が示唆された。</p>	<p><u>A 99-1110-12522</u></p> <p>アルコール依存症者に対する神経耳科学的検討</p> <p>伊藤彰紀・坂田英治 (埼玉医大)</p> <p>アルコール依存症者 37 例に対する神経耳科学的検討を行った。初回検査時の平均断酒期間は 21.4 日、再検査時の平均断酒期間は 82.0 日であった。重心動揺検査の結果より小脳前葉と脊髄小脳路の障害が疑われた。従来から指摘されている体平衡の障害のほかに眼球運動の多彩な障害が認められた。その結果からは前庭小脳を中心とする小脳障害とさらに脳幹障害の存在も疑われた。約 3 カ月間の断酒後の再検査時には重心動揺検査の一部と眼球運動検査のすべての項目で改善が認められた。アルコールによる中枢神経障害に対する断酒の効果を、神経耳科学的検査で他覚的に捕捉することが可能であった。</p>
<p><u>A 99-1136-33186</u></p> <p>CT 画像による上顎洞体積</p> <p>——正常例、慢性副鼻腔炎例検討——</p> <p>池田敦子 (東医歯大)</p> <p>冠状断 CT 画像を用いて上顎洞体積の近似値を測定し、正常症例と両側慢性副鼻腔炎症例の上顎洞体積を比較した。CT で描出された上顎洞の面積をプランニメーターを用いて測定し、これらを積分して体積の近似値を求めた。平均上顎洞体積は「正常群」: 20.5 ml, 「両側慢性副鼻腔炎群」: 17.3 ml であった。各群ともかなりの個体差を認めたが胎生期の鼻腔側壁形成との関係を考え、両群間に有意差を認めたがこの理由として①慢性炎症が原因で上顎洞が小さくなった、②小さな上顎洞が慢性炎症の原因である、③上顎洞が小さいことと慢性炎症両者の原因となる形態学的特徴が存在する、の 3 つの可能性をあげた。</p>	<p><u>A 99-1119-33111</u></p> <p>PCNA 発現を指標とした副鼻腔炎粘膜上皮の増殖動態</p> <p>竹野幸夫・浜村宣宏・立川隆治・夜陣敏治 (広島大)</p> <p>慢性副鼻腔炎において上皮の増殖動態はどのように変化するかを、PCNA を指標とし、かつ共焦点レーザー顕微鏡を用い定量的に分析した。対照群では陽性細胞のほとんどが基底細胞であったが、一方副鼻腔炎群では基底細胞よりむしろ杯細胞・中間細胞における陽性細胞数が基底細胞のそれを大きく上回っており、その密度は平均 133.1 個/mm² と、対照群に比較して約 10 倍の増加が認められた。また PCNA 陽性細胞の発現率と、上皮への炎症細胞の浸潤密度には正の相関関係が認められた。以上より慢性副鼻腔炎では、正常とは異なり、むしろ杯細胞・中間細胞が細胞分裂能をもって、上皮の再生と欠損の補充に寄与していることが示唆された。</p>