滲出性中耳炎中耳腔貯留液の レオロジー的研究

— I . 鼓膜切開と S-carboxymethylcysteine の併用効果 —

間島 雄一・坂倉 康夫・竹内 万彦・雨皿 亮
林 秀俊・森下 篤人・増田佐和子

Effect of Myringotomy and Orally Administered S-carboxymethylcysteine on Viscoelasticity of Middle Ear Effusions in Children with Otitis Media with Effusion

Yuichi Majima, Yasuo Sakakura, Kazuhiko Takeuchi,
Takashi Amezara, Hidetoshi Hayashi, Atsuhito Morishita
and Sawako Masuda

(Mie University)

Myringotomy was performed in 36 ears of 21 children with otitis media with effusion, and their middle ear effusions (MEE) were examined. S-carboxymethylcysteine (SCMC) was administered in a dose of 30 mg/day orally for four weeks following the myringotomy. Seventeen of the 36 ears (47.2%) showed complete or partial recovery on clinical examination. Myringotomy was repeated in the other 19 ears, and the MEE were collected again.

Both storage modulus (G') and dynamic viscosity (η') of the paired MEEs were determined by an oscillating sphere magnetic rheometer at a frequency of 1 Hz under a constant temperature of 25°C. No significant difference was observed in G' or η' between the MEEs before and after treatment. These results indicate that the combination of myringotomy and SCMC did not change the viscoelastic properties of MEE within 4 weeks.

Key words: viscosity, elasticity, middle ear effusion, otitis media with effusion, myringotomy, s-carboxymethylcysteine

はじめに

小児滲出性中耳炎に対する治療は鼓膜切開,

ventilating tube 挿入, 耳管通気, アデノイド切除, 鼻副鼻腔の処置, 鼓室内薬剤注入, 薬

剤内服など¹⁾があるが決定的な治療法が未だ確立されていないのが現状である。中耳腔貯留液には中耳, 耳管粘膜や骨に障害を与える細菌, 活性化補体, 免疫複合体, 蛋白分解酵素などが含まれているため貯留液の排除は本症治療に必須と考えられている²⁾。このような観点から鼓膜切開は貯留液の排除, 聴力改善が期待でき, また合併症も少ないことから本症の治療にまず施行されるべき有効な手段と考えられる。

本稿では鼓膜切開に粘液調整剤である S-carboxymethylcysteine (S-CMC) を併用し本治療法の小児滲出性中耳炎に対する効果をみるとともに中耳貯留液 (MEE) のレオロジー的性質に及ぼす効果について検討した。

対象と方法

1. 対象

1985年7月より1986年3月までの間に三重大学医学部附属病院耳鼻咽喉科において滲出性中耳炎 (OME) と診断された4歳から11歳までの小児21名 (男13, 女8) を対象とした。平均年齢は 6.8 ± 1.9 歳であった。全例とも問診により症状が発現してから少なくとも3カ月を経過している, いわゆる慢性のOME患者で, このうち18名は過去に鼓膜切開などの外科的治療を受けたことのない新鮮例であり, 残り3名は過去に鼓膜切開を受けた既往を有していた。なお, 本研究の開始にあたっては保護者の同意を得た。

2. 治療方法

21名36耳に4%キシロカインを1000倍ボスミン液の等量混合液によるイオントフォーゼ鼓膜麻酔後, 鼓膜切開を行い貯留液の存在を確認するとともに Juhn tap® によりMEEを吸引採取した。採取したMEEは4℃に保存し, 24時間以内にそのレオロジー的性質を測定した (後出)。

鼓膜切開直後よりS-carboxymethylcysteine シロップ剤30mg/kg/日を4週間にわたって経口投与した。なお, 鼓膜切開後2日間は抗生物質 (CCL) を30~40mg/kg/日投与し, その後抗

生物質の投与は行わなかった。

初回鼓膜切開より4週目に他覚検査所見を参考にMEEの存在の疑われる症例については鼓膜切開を施行し, MEEを吸引採取した。

3. 他覚検査

治療開始時と治療4週目に純音聴力検査, ティンパノメトリー, Acoustic otoscope, pneumatic otoscope による鼓膜可動性検査を行い, これらの検査所見によりMEEの存在の有無を判定した。

4. 中耳腔貯留液のレオロジー的測定

MEEのレオロジー的性状は当教室で考案開発した変位設定方式磁気振動球レオメーター³⁾で測定した。図1は本装置のブロックダイアグラムである。装置は上下方向に配置した一対の駆動電磁石を持ち, カートリッジ式のディスプレイ容器のサンプルセル内に約4 μ lの微量試料とともに半径100 μ mの微小鉄球を封入して上下磁極の間隙にセットする。振動法により動的粘弾性を測定するには鉄球を正弦振動的に

図1 磁気振動球レオメーター

上下に変位させる。目標変位の信号が波形発生装置より入力され、変位設定ユニット、直流電力増幅器を介し電磁石により鉄球が駆動される。鉄球の変位は電子光学式変位測定装置で観測される。

動的粘弾性率は測定した磁力の振幅 F_0 (dyn) と鉄球変位の振幅 X_0 (cm) および磁力に対する鉄球変位の位相差 δ (rad) より次の式で算出した。

$$\text{動的弾性率 } G' = \frac{F_0}{6\pi r x_0} \cos \delta + \frac{2}{9} \rho s r^2 \omega^2 (\text{dyn/cm}^2)$$

$$\text{動的損失 } G'' = \frac{F_0}{6\pi r x_0} \sin \delta (\text{dyn/cm}^2)$$

$$\text{動的粘性率 } \eta' = \frac{G''}{\omega} (\text{poise})$$

なお、上の式において r は鉄球の半径 (cm),

ρs は鉄球の密度 (g/cm^3), ω は角振動数 (rad/sec) である。測定は 25°C の一定温度下に、測定周波数 1Hz で行った。

5. 統計学的検討

G' , η' 値は常用対数に変換後、対になった値の有意差の検定は paired t test で、群間の有意差の検定は Student t test で解析した。

結 果

1. 治療成績

治療開始後 4 週目の他覚所見で MEE が認められないかまたはあっても極めて少ないと担当医が判断した症例と、MEE の存在が疑われて鼓膜切開を施行したが MEE が認められなかった症例は併せて 36 耳中 17 耳 (47.2%) であった。残り 19 耳については鼓膜切開により全例 MEE の存在が確認された。

2. MEE のレオロジー的性質と予後

治療開始時の MEE のレオロジー的性質と治療成績との関係を検討した。治療開始後 4 週目

図2 中耳腔貯留液のレオロジー的性質と予後
図左は治療開始時の貯留液の動的弾性率 G' , 図右は動的粘性率 η'
 G' , η' ともに改善群、非改善群で有意の差を認めなかった。

にMEEの存在が無いと判断された17耳のうち治療開始時のMEEの動的弾性率 G' 、動的粘性率 η' を測定し得た13耳を改善群とした。また治療4週目にMEEの存在が確認された19耳のうち治療開始時のMEEの G' 、 η' を測定し得た16耳を非改善群とした。

治療開始時のMEEの G' 、 η' はともに改善群と非改善群で有意の差を認めなかった(図2)。

3. MEEのレオロジー的性質に対する治療効果

治療開始時と治療開始後4週目にともにMEEの G' 、 η' を測定できたのは13耳で、その治療によるレオロジー的性質の変化の有無を検討した。

結果は治療開始時と治療4週目のMEEの G' 、 η' にともに有意の変化を認めなかった(図3)。

考 察

滲出性中耳炎(OME)は鼓膜に穿孔がなく

中耳腔に貯留液が存在し、急性炎症症状のない中耳炎と定義される⁴⁾。近年本症が急性感染性中耳炎の経過の一部であるとの見方がとられるようになってきているが、その病因、病態には不明な点が多い。本研究で対象としたOME患者は急性症状の訴えがなく貯留液の存在期間が3カ月以上あると思われる短期間に滲出液の消失し難い、いわゆる慢性の小児OME患者であった。

本疾患では難聴が必発であり、継続する難聴が小児の精神的発育や言語発達に影響を与えるとしており⁵⁾、またOMEの治療によりこのような発育や発達への影響に改善がみられる⁶⁾といわれていることより本症に対する積極的な治療が望ましいと考えられる。我々は鼓膜切開の積極的な繰返しと鼓膜切開のみでは治癒しない症例への ventilating tube の挿入を治療の主体として行っており、多くの施設でも同様の治療方法が行われているものと思われる。

一方、鼓膜切開後に投与した S-carboxy-

図3 中耳腔貯留液の治療前後のレオロジー的性質
治療前後で G' 、 η' とも有意の変化を認めなかった。

methylcysteine (S-CMC) はヒト又は齧歯類の下気道において経口投与により粘液の糖蛋白の含有比を変化させ⁷⁾, 粘液分泌細胞の過形成の抑制⁷⁾, 下気道粘膜上皮の正常化⁸⁾, 低下した粘液纖毛輸送機能の回復⁹⁾ などの効果が報告されている。OMEにおいては mucoid type のOMEで杯細胞の増生¹⁰⁾, 耳管粘液纖毛輸送機能低下¹¹⁾が認められており S-CMC の本疾患に対する投与の有効性が期待される。

Hughes¹²⁾ は小児OMEに対する S-CMC と actified (triprolide HCl) との二重盲検法で S-CMC を投与した後鼓膜切開とアデノイド切除とを行った患者は actified を投与し同様の外科的処置を行った患者に比し有意に高い改善を示したと報告している。また, Taylor と Dareshani¹³⁾ は S-CMC と inactive placebo との二重盲検法で S-CMC 投与群の改善率が placebo 群に比し高値を示したとしている。

このように OME に効果の期待される S-CMC と鼓膜切開の併用とにより行った我々の治療効果は治療 4 週目に MEE が認められないか存在しても極めて少量と担当医が判断した症例は 36 耳中 17 耳 (47.2%) であった。鼓膜切開と S-CMC の併用効果については鼓膜切開単独治療と S-CMC 併用治療との比較や長期経過観察などの検討により今後より明確な判定がなされるものと考えられる。

粘液のレオロジー的性状に及ぼす S-CMC の効果をみた報告では下気道粘液のみかけ粘度 apparent viscosity¹⁴⁾ や流動性 pourability¹⁵⁾ が低下したとするものや, 逆に流動速度, 降伏値, 曳糸性, 粘着性, 応力緩和時間はともに変化しなかった¹⁶⁾とするものなど報告者によりその効果は異なっている。

MEE や鼻汁などの気道粘液は粘弾性体であり粘性と弾性が“混合”した状態になっている。このため気道粘液のレオロジー的性質の測定は容易でなく, これが気道粘液の他覚的評価の発展を妨げる主要因となっている。本研究で用いた動的粘弾性率は物体(粘液)に周期的変形

を加え, これに対する物体の変形応答を知ることにより得られるレオロジー的性質で動的弾性率は storage modulus または G' と表現され物体の弾性的挙動を示し, 動的粘性率は dynamic viscosity または η' と表現され物体の粘性的挙動を示している¹⁷⁾。今回の検討では治療 4 週目に再貯留を認めた MEE については少なくとも S-CMC 投与により MEE の動的弾性率, 動的粘性率は投与前に比し有意の変化を示さなかったといえる。間島ら⁹⁾ は S-CMC 経口投与は慢性副鼻腔炎鼻汁のレオロジー的性質に影響を及ぼさなかったが低下した鼻粘膜の粘液纖毛輸送機能を有意に改善させることを認めており, この理由として纖毛や粘液のレオロジー的性質以外の正常な粘液と纖毛の相互作用を妨げる *in vivo* にのみ存在する“*in vivo* 因子”の改善に S-CMC が関与したのではないかと考察している。OME における耳管の粘液纖毛輸送機能低下には *in vivo* 因子の存在も示唆されている¹⁸⁾。S-CMC 投与により耳管粘液纖毛輸送機能障害における *in vivo* 因子改善の可能性が予測されることから, 本剤の耳管粘液纖毛輸送機能に対する効果は今後検討されるべき課題であろう。

小児慢性副鼻腔炎において Hirata⁹⁾ は治療前の鼻汁のレオロジー的性質から保存的治療に対する予後が予測できる可能性を示唆している。今回の検討では治療開始時の MEE のレオロジー的性質から治療に対する予後の判定が可能か否かをみたわけであるが, 治療による改善群と非改善群の治療開始時の動的粘弾性率に差は認められなかった。このことより少なくとも鼓膜切開後 S-CMC を投与した本治療計画では治療 1 カ月目の予後を鼓膜切開時の MEE のレオロジー的性質で予測できないことが明らかとなった。

まとめ

小児滲出性中耳炎患者に鼓膜切開を施行し, 同時に S-carboxymethylcysteine を経口投与して次の結果を得た。

1. S-CMC 投与 4 週後, 36 耳中 17 耳 (47.2 %) に MEE の存在を認めなかった.

2. S-CMC 投与前と投与後の MEE の粘弾性的性状に変化は認めなかった.

3. 治療前の MEE のレオロジー的性質から本研究で用いた治療計画の 4 週後の予後を予測するのは不可能と考えられた.

参考文献

- 1). 原 晃, 他: 滲出性中耳炎に於けるセファランチン大量内服療法とその効果. 耳展 28 : 291~295, 1985.
- 2) 茂木五郎: 滲出性中耳炎 (河本和友). 203~205 頁, 医学教育出版社, 東京, 1985.
- 3) Hirata K : Dynamic viscoelasticity of nasal mucus from children with chronic sinusitis. *Mie Med J* 34 : 205~219, 1985.
- 4) Bluestone CD : State of the art : definition and classifications. Recent advances in otitis media with effusion (ed by Lim DJ, et al). pp 1~4, B. C. Decker Inc., Philadelphia, Tronto, 1984.
- 5) Stool SE : Myringotomies and tympanostomy tubes are sufficient. Controversy in otolaryngology (ed by Snow BF), pp 147~153, 1980.
- 6) 中川千尋, 他: 滲出性中耳炎に対する Ventilation tube 挿入の心身医学的考察. 耳鼻 29 : 700~709, 1983.
- 7) Quevauviller A, et al : Pharmakodynamik und Wirkungsmechanismus eines neuen Mukoregulans: S-Carboxy-Methyl-L-Cystein. *Therapiewoche* 26 : 8244~8255, 1976.
- 8) 原 三郎, 細川常通: 亜硫酸ガスによるラットの実験的気管支障害に対する S-carboxymethyl-cysteine の治療効果に関する研究. 基礎と臨床 13 : 1974~1988, 1979.
- 9) 間島雄一, 他: 慢性副鼻腔炎鼻汁の研究 IV. S-carboxymethylcysteine の鼻粘膜粘液纖毛輸送機能に及ぼす影響. 耳鼻臨床 76 : 1791~1799, 1983.
- 10) 高坂知節: 中耳・耳管粘膜の機能的形態学. 耳喉 56 : 721~736, 1984.
- 11) Kärjä J, et al : Mucociliary function in children with secretory otitis media. *Acta Otolaryngol (Stockh)* 95 : 544~546, 1983.
- 12) Hughes KB : Management of middle-ear effusions in children. *J Laryngol Otol* 98 : 677~684, 1984.
- 13) Taylor PH and Dareshani N : S-Carboxymethyl-cysteine in secretory otitis media. 29 : 177~180, 1975.
- 14) Edward GF, et al : S-carboxymethylcysteine in the fluidification of sputum and treatment of chronic air way obstruction. *Chest* 70 : 506~513, 1976.
- 15) Aylward M : A between-patient, doubleblind comparison of S-carboxymethylcysteine and bromhexine in chronic obstructive bronchitis. *Curr Med Res Opin* 1 : 219~227, 1973.
- 16) 長岡 滋, 他: S-carboxymethylcysteine の去痰作用に対する検討. 基礎と臨床 14 : 3055~3065, 1980.
- 17) 間島雄一, 他: 気道粘液のレオロジー. 医学のあゆみ 129 : 805~811, 1984.
- 18) 坂倉康夫, 間島雄一: 滲出性中耳炎 (河本和友). 127~140 頁, 医学教育出版社, 東京, 1985.

(原稿採扱: 昭和61年12月3日 急載
別冊請求先: 間島雄一
〒514 三重県津市江戸橋 2-174
三重大学医学部耳鼻咽喉科学教室)