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—

藤田 明彦・高橋 晴雄

林 正彦・本庄 巖

Prostaglandins and Secretory Otitis Media

Akihiko Fujita, Haruo Takahashi,
Masahiko Hayashi and Iwao Honjo
(Kyoto University)

The biochemical characteristics of middle ear effusion reflect the inflammatory changes in the middle ear cavity. In this study, prostaglandins (PGE_2 , TXB_2 , 6-keto- $\text{PGF}_{1\alpha}$) in middle ear effusions of patients with secretory otitis media were measured by radioimmunoassay (RIA).

Fifty samples of middle ear effusion were obtained from 45 patients aged 3 to 76 years who were divided into three groups; 1) children (23 samples; mucoid 19, serous 4), 2) adults (18 samples; mucoid 2, serous 16), and 3) patients with cholesterol granuloma (9 samples).

Middle ear effusions in groups 1 and 3 contained higher concentrations of prostaglandins (PGE_2 , TXB_2) than these in group 2. Even in group 2, however, the concentration of PGE_2 was higher in the middle ear effusions than in the serum.

These results suggest that prostaglandins play an active role in maintaining the inflammatory response in the middle ear, especially in children and in patients with cholesterol granuloma.

Key words: prostaglandins, secretory otitis media, cholesterol granuloma

はじめに

滲出性中耳炎の成立とその遷延化の機序については、耳管機能不全説、感染炎症説など諸説があり、従来から議論の多いところである。最近の免疫生化学の発展は中耳貯留液の詳細な解析を可能とし、各種の chemical mediator¹⁾²⁾、エンドトキシン³⁾⁴⁾などの発見は、中耳局所に炎症が存在することを示すものではあ

るが、本疾患の成因については未だ充分解明されていない。

プロスタグランジンに代表されるアラキドン酸カスケード代謝物は、炎症に係る chemical mediator として注目されており、滲出性中耳炎についても1975年に Jackson⁵⁾、1976年に Bernstein⁶⁾ らが、貯留液中にプロスタグランジンの存在を示した。その後のトロンボキサ

ン, ロイコトリエンなどの新しいアラキドン酸代謝物の発見と相まって, 炎症におけるプロスタグランジンの役割に多くの知見が加えられた。

現在, 炎症局所にアラキドン酸のシクロオキシゲナーゼ産物である PGE_2 や PGI_2 が存在し, 局所の細動脈の拡張や血管透過性の亢進などの炎症反応に関与していることは, 多くの報告により示唆されている⁷⁾⁸⁾。また TXA_2 はやはり炎症局所に存在するが, その薬理作用は PGI_2 とは正反対の陰と陽との関係にあり, 炎症においては治癒機転あるいは慢性炎症との関係について注目されつつある。

今回我々は滲出性中耳炎貯留液中の PGE_2 , TXB_2 (TXA_2 の安定代謝物), および, 6-keto- $\text{PGF}_{1\alpha}$ (PGI_2 の安定代謝物) を測定した結果, 本疾患と炎症との係りを知る上で興味ある知見を得たので報告する。(アラキドン酸カスケードの概要, および PGE_2 , TXA_2 , PGI_2 の薬理作用を図1, 表1に示す)。

対象と方法

試料として, 小児滲出性中耳炎21例23耳(3才~13才, 平均7.1才), 成人滲出性中耳炎16例18耳(25才~76才, 平均61.4才), およびコレステリン中耳炎8例9耳(8才~69才)より得られた中耳貯留液を用いた。

貯留液は Serous type と Mucoïd type に分類し, 各検体をインドメサシン加生理食塩水にて適宜希釈した後, 測定まで凍結保存した。

測定法は PGE_2 は RIA PEG法, TX

表1 PGE_2 , PGI_2 , TXA_2 の主な薬理作用

	PGE_2	PGI_2	TXA_2
末梢血管抵抗	↓	↓	↑
血小板凝集	(↑)	↓	↑
血管透過性	(↑)	(↑)	
気道抵抗	↓		↑
子宮筋収縮	↑		
胃・腸管蠕動	↑	(↑)	↑
胃酸分泌	↓	↓

図1 アラキドン酸カスケードの概要

B₂, 6-keto-PGF₁α については R I A D C C 法で測定した. コントロールには ³H ラベル標準物質を用いた. PGE₂ の検出法の概略を図 2 に示す.

結 果

中耳貯留液の性状は小児例では Mucoid type が 23 耳中 19 耳 (83%) と多数を占めるが, 成人例では逆に 18 耳中 16 耳 (89%) が Serous type であった (表 2).

1) 中耳貯留液中の PGE₂

小児例で 106pg/ml~6375 pg/ml (平均 2139 pg/ml, 標準偏差 1723pg/ml), 成人例で 54 pg/ml~4800pg/ml (平均 626pg/ml, 標準偏

差 1103pg/ml), コレステリン中耳炎では 864 pg/ml~4950pg/ml (平均 2623pg/ml, 標準偏差 1334pg/ml) であり, 小児例とコレステリン中耳炎では成人例に比べて有意に高かった (小児例 $P<0.005$, コレステリン中耳炎 $P<0.001$).

しかし, 成人例でも正常血漿値と比較すると数倍~百数十倍の高値であった (図 3).

表 2 中耳貯留液の性状

	小児例 (23 耳)	成人例 (18 耳)
Mucoid	19 (83%)	2 (11%)
Serous	4 (17%)	16 (89%)

図 2 PGE₂ の検出法

図 3 中耳貯留液中の PGE₂

2) 中耳貯留液中の TXB_2

小児例で $340\text{pg/ml} \sim 30300\text{pg/ml}$ (平均 5802pg/ml , 標準偏差 8044pg/ml), 成人例で $132\text{pg/ml} \sim 936\text{pg/ml}$ (平均 472pg/ml , 標準偏差 259pg/ml), コレステリン中耳炎では $576\text{pg/ml} \sim 6000\text{pg/ml}$ (平均 3387pg/ml , 標準偏差 2002pg/ml) であり, 小児例とコレステリン中耳炎では PGE_2 と同様に成人例に比べて有意に高値であった (小児例, コレステリン中耳炎 $P < 0.005$). また成人例の6耳 (33%) で, 正常血漿値を示した (図4).

3) 中耳貯留液中の $6\text{-keto-PGF}_{1\alpha}$

$6\text{-keto-PGF}_{1\alpha}$ は小児例8耳 (全例 Mucoïd type), 成人例5耳 (全例 Serous type), コレステリン中耳炎5耳について検索した. その結果は, 小児例で $234\text{pg/ml} \sim 1050\text{pg/ml}$ (平

均 437pg/ml), 成人例で $57.6\text{pg/ml} \sim 198\text{pg/ml}$ (平均 139pg/ml), コレステリン中耳炎では $500\text{pg/ml} \sim 2494\text{pg/ml}$ (平均 1489pg/ml) と, コレステリン中耳炎に高い傾向が見られた. また, 各群で TXB_2 値との比 ($6\text{-keto-PGF}_{1\alpha}$ 値/ TXB_2 値) を求めると, 小児例 0.07 , 成人例 0.25 , コレステリン中耳炎 0.54 で, やはりコレステリン中耳炎で高値を示した (図5).

考 按

アラキドン酸代謝物の中には, それ自身に起炎作用を持つもの, あるいは炎症反応を増強するものがあり, 実際の炎症部位でそれらのアラキドン酸代謝物の存在が示されている. これは炎症におけるアラキドン酸カスケードの重要性を示すものであるが, アラキドン酸代謝物が炎

図4 中耳貯留液中の TXB_2 図5 中耳貯留液中の $6\text{-keto-PGF}_{1\alpha}$

症のすべての段階に関与しているか、については現在否定的である⁹⁾。

炎症とは生体に加えられた障害が修復される全過程を示すものであり、模式的には三つの段階、すなわち第一期；滲出期、第二期；白血球遊走期、第三期；肉芽形成・修復期に分けることができる。アラキドン酸代謝物が炎症という舞台上特に重要な役割を演じているのは第一期から第二期にかけてであろうと考えられている。それ故、滲出性中耳炎の貯留液が炎症による滲出液であるとするれば、プロスタグランジンに代表されるアラキドン酸代謝物が存在すると考えられた。

今回の結果から、小児例とコレステリン中耳炎では成人例に比べて中耳貯留液中の $PG E_2$ 、 $TX B_2$ は有意に高いことがわかった。

小児例の83%が **Mucoid type**、成人例では逆に89%が **Serous type** の貯留液であることから、**Mucoid type** で $PG E_2$ 、 $TX B_2$ が高値であると言いかえることができ、**Jackson** ら⁹⁾が示した傾向と一致した。以上から **Mucoid type** およびコレステリン中耳炎では炎症の関与が考えられ、**Serous type** との成因の違いが示唆された。すなわち、 $PG E_2$ による炎症反応の増強とそれに呼応した $TX A_2$ による組織修復への働きが中耳腔に存在すると考えられる。

高橋ら¹⁰⁾の針状鏡による観察では、小児滲出性中耳炎の鼓室粘膜の特徴は発赤・浮腫などの炎症所見であるという。また佐藤ら¹¹⁾によれば、小児滲出性中耳炎ではステロイドと抗生物質による経鼓膜イオン浸透法が有効であり、中耳に達したステロイドがアラキドン酸の合成を抑制した効果とも考えられる。また飯野ら⁴⁾によれば、中耳貯留液中のエンドトキシンは **Mucoid type** で高値であり、その生物活性のひとつにプロスタグランジン産生があることから、**Mucoid type** ではエンドトキシンによるプロスタグランジン産生の可能性もある。

しかし、 $PG E_2$ については **Serous type** で

も正常血漿値の数倍～百数十倍の高値であり、炎症の関与を否定することはできない。**Serous type** の滲出性中耳炎は炎症と無関係に成立するのか、あるいは炎症は存在するのだが、その程度、段階、原因一たとえば物理的刺激（中耳腔の陰圧化）、生物学的刺激（細菌、ウイルス感染）—が異なるのかは、今後の問題である。

Mucoid type とコレステリン中耳炎の貯留液で $PG E_2$ 、 $TX B_2$ がほぼ似かよった値を示すことから、両者の病態には共通点があると考えられた。しかし、強力な血小板凝集抑制作用と血管拡張作用を持つ $PG I_2$ の代謝産物である **6-keto-PGF₁ α** が、コレステリン中耳炎で高値であったことから、コレステリン中耳炎でより活発な炎症反応の存在が考えられる。

以上から滲出性中耳炎、特に小児例とコレステリン中耳炎では中耳に炎症が存在すると考えられた。

滲出性中耳炎においてこの炎症がすみやかに治癒せずに遷延、慢性化する要因の1つに耳管障害が考えられた。炎症の慢性化因子は表3のようであり、中耳に炎症が生じた場合、中耳腔からの起炎物や炎症廃棄物の排泄は耳管に負うところが大きい。しかし滲出性中耳炎ではこの耳管の換気能、排泄能が障害されている¹²⁾ために、炎症が遷延すると考えられる。

すなわち、本来であれば局所に加えられた障害は、プロスタグランジンをはじめとする細胞

表3 炎症の慢性化因子

1	外的因子
a.	原因の処理が困難(ex. シリカ, 菌体脂質)
b.	原因の反復侵入
c.	特殊感染症(ex. 結核, 真菌)
2	内的因子
a.	低栄養
b.	代謝異常(ex. 糖尿病)
c.	免疫異常(ex. Chadiac-Higashi 症候群)
d.	アレルギー
e.	炎症廃棄物が処理困難な部位での炎症

Rat Carrageenin-Induced Pleurisy. Adv Prostaglandin Thromboxane Leukotriene Res 8:1733~1737, 1980.

- 10) 高橋晴雄, 他: 滲出性中耳炎の中耳腔針状鏡所見. 耳鼻臨床 80:1987.
- 11) 佐藤宏昭, 他: イオン浸透法による滲出性中耳炎の治療. 耳喉 59:357~361, 1987.

- 12) 高橋晴雄, 他: 滲出性中耳炎の耳管機能. 耳鼻臨床 79:1589~1597, 1986.

(原稿採択: 昭和62年3月17日
別刷請求先: 藤田明彦
〒710 岡山県倉敷市美和1-1-1
倉敷中央病院耳鼻咽喉科)