滲出性中耳炎中耳貯留液のレオロジー的研究

—Ⅱ. 鼓膜切開と和漢薬（柴苓湯）の併用効果—

間島 雄一・坂倉 康夫・原田 輝彦

竹内 万彦・雨皿 亮・林 秀俊

加藤 昭彦・竹内 理子・服部 雅彦

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

Yuichi Majima, Yasuo Sakakura, Teruhiko Harada,
Kazuhiko Takeuchi, Ryo Amesara, Hidetoshi Hayashi,
Akihiko Kato, Michiko Takeuchi and Masahiko Hattori
(Mie University)

Myringotomy was performed in 37 ears of 21 children with otitis media with effusion, and their middle ear effusions (MEE) were examined. Tsumura-Saireito was administered in a dose of 3 or 6 g/day orally for four weeks following the myringotomy. Fifteen of the 37 ears (40.5%) showed complete or partial recovery on clinical examination.

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' and η' between the MEEs before and after treatment. These results indicate that the combination of myringotomy and Tsumura-Saireito did not change the viscoelastic properties of MEE within 4 weeks.

Key words: viscosity, elasticity, middle ear effusion, otitis media with effusion, Tsumura-Saireito

はじめに

小児滲出性中耳炎の治療として鼓膜切開は本症における聴力障害を即時に改善し、また炎症の遷延化を促進する種々の物質を含む中耳貯留

液（MEE）を容易に除去することができることより、本症の治療にまず施行されるべき有効な手段である。鼓膜切開を長期にわたって繰返した我々の成績では大部分の症例が3年以内に

治癒を示している¹⁾。一方、本症の多くは鼓膜切開による短期間の治療に抵抗して中耳液貯留を繰り返すのも事実である。したがって鼓膜切開に薬物療法を併用し、両者の短期間における効果をみることは本症の治療に対する重要な鍵の一つであろう。

本研究では鼓膜切開に抗炎症、抗アレルギー作用を有するといわれる柴苓湯^{さいれいとう}を併用し、小児滲出性中耳炎に対する効果をみるとともに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

1987年4月より同年9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3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 6.7 ± 2.3 歳であった。全例とも問診により症状が発現して少くとも3ヶ月を経過している、いわゆる慢性OME患者で、このうち11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った。

2. 治療方法

21名37耳にイオントフォレーゼ鼓膜麻酔後、鼓膜切開を行い貯留液の存在を確認するとともにJhun 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)。

鼓膜切開後からツムラ柴苓湯(医療用)を7歳未満の小児については3gr/日、7歳以上には6gr/日を4週間にわたって経口投与した。鼓膜切開後2日間は抗生物質(CCL)を30~40mg/kg/日投与し、その後の投与は行なわなかった。

3. レオロジー検査

MEEのレオロジー的性状は変位設定方式磁気振動球レオメーター²⁾で測定した。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MEE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にセットする。動的粘弾性を測定するには鉄球を正弦振動的に上下に変位させる。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の変位測定装置で観測される(図1)。

動的粘弾性率は測定した磁力の振幅 F_0 (dyn)と鉄球変位の振動 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。

$$\begin{aligned} \text{動的弾性率 } G' &= \frac{F_0}{6\pi r X_0} \cos \delta \\ &+ \frac{2}{9} \rho_s r^2 \omega^2 \text{ (dyn/cm}^2\text{)} \end{aligned}$$

$$\text{動的損失 } G'' = \frac{F_0}{6\pi r X_0} \sin \delta \text{ (dyn/cm}^2\text{)}$$

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

なお、上の式において r は鉄球の半径(cm)、 ρ_s は鉄球の密度(g/cm^3)、 ω は角振動数(rad/

図1 磁気振動球レオメーター

sec)である。測定は25℃の一定温度下に、測定周波数 1 Hz で行なった。

4. 他覚所見

治療開始時と治療 4 週目に純音聴力検査 (3 分法平均), ティンパノメトリー (A, B, C₁, C₂), pneumatic otoscope による鼓膜可動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するとともに MEE の存在の疑われたものには鼓膜切開を施行し MEE を採取した。

表 1 症例別の効果判定基準

		スコア
Audiogram	30dB 以上	2
	15~30dB 未満	1
	15dB 未満	0
Tympanogram	B	2
	C ₁ , C ₂	1
	A	0
貯留液	有	2
	無	0

表 2 所見別の効果判定基準³⁾

Audiogram	10dB 以上の聴力改善	著明改善
	5~9dB //	改善
	1~4dB //	軽度改善
	0	不変
	マイナス	悪化
Tympanogram	B→A	著明改善
	C ₁ , C ₂ →A	} 改善
	B→C ₁ , C ₂	
	C ₂ →C ₁	軽度改善
	変化なし	不変
	C ₁ , C ₂ →B	} 悪化
	A→B	
	A→C ₁ , C ₂	
可動性	やや不良→良	} 改善
	不良→良	
	不良→やや不良	軽度改善
	不良→不良	不変
	良→やや不良	} 悪化
	良→不良	

5. 他覚所見判定方法

1) 各症例の効果判定

表 1 のごとく, 各所見をスコア化して症例の各耳ごとに治療前後の平均スコアを算出し, その差により著効 (1.5 点以上), 有効 (1 点以上 1.5 未満), やや有効 (0 点以上 1 点未満), 不変 (0 点), 悪化 (0 点未満) とした。

2) 各所見別の効果判定

薬剤投与前後の各所見の変化によって, 著明改善, 改善, 軽度改善, 不変, 悪化の 5 項目に分類した³⁾ (表 2)。

結 果

1. 各症例の治療成績

表 3 に各症例の効果判定結果を示した。著効 1 耳 (2.7%), 有効 10 耳 (27.0%), やや有効 8 耳 (21.6%), 不変 14 耳 (37.8%), 悪化 4 耳 (10.8%) で, 著効, 有効を併せた有効率は 29.7% であった。

2. 各所見の治療成績

表 4 に聴力像, ティンパノグラム所見の効果判定結果を示した。「改善」以上は聴力像所見で 57.5%, ティンパノグラム所見で 35.1% であった。

また, 治療開始後 4 週目に MEE が認められないか, あっても極めて少ないと担当医が判定した症例と, 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 37 耳中 15 耳 (40.5%) であった。残りの 22 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。

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 MEE の動的弾性率 (G') と動的粘性率 (η') を測定できたのは 10 耳で治療前後の G' , η' の変化を検討した。

結果は治療開始時と治療 4 週目の G' , η' に有意の変化はみとめられなかった (paired t test) (図 2)。

表 3 各症例の効果判定結果

症例	年齢	性	耳側	ティンパノグラム		聴力レベル		中耳貯留液		平均スコア		効果判定
				前	後	前	後	前	後	前	後	
	6	F	右左	B ₂	C ₂	57 55	30 38	有有	有無	2 2	1.7 1	やや有効 有 効
	3	F	右左	B ₂	C ₂ C ₂	— —	— —	有有	有有	2 2	0.5 0.5	やや有効 やや有効
	7	F	右左	C ₂ B ₂	B ₂ C ₁	38 43	15 12	有有	無無	1.7 2	1 1	やや有効 有 効
	4	M	右	B	B	45	40	有	有	2	2	不 変
	8	F	右左	B ₂	B ₂	40 42	32 32	有有	有有	2 2	2 2	不 変 変 変
	6	M	右左	B ₂	B ₂	30 48	48 48	有有	有有	2 2	2 2	不 変 変 変
	5	F	右左	B ₂ C ₂	B ₂ C ₂	32 20	40 18	有 施行せず	有有	2 1	2 1	不 変 変 変
	5	M	右左	B ₂	B ₂	40 28	33 23	有有	有有	2 1.7	2 1.7	不 変 変 変
	5	F	右左	B ₂	B ₂	40 15	45 47	有 施行せず	有有	2 1	2 2	不 変 変 化
	7	F	右左	B ₂	C ₂ B ₂	25 22	8 8	有有	無有	1.7 1.7	0.3 1.3	有 効 やや有効
	10	M	右左	B ₂	C ₂ C ₂	22 48	25 25	有有	無有	1.7 2	0.7 1.3	有 効 やや有効
	7	M	右	B	A	30	20	有	無	2	0.3	有 効
	4	F	右左	B ₂	B ₂	— —	— —	有有	有有	2 2	2 2	不 変 変 変
	4	M	右左	B ₂	A ₂ A ₂	27 10	20 22	有有	無無	1.7 1.3	0.3 0.3	有 効 有 効
	8	M	右左	B ₂ C ₁	B ₂	38 47	32 47	有有	無有	2 1.7	1.3 2	やや有効 悪 化
	6	M	右左	B ₂	B ₂	25 28	48 41	有有	有有	1.7 1.7	2 2	悪 化 悪 化
	8	M	右	C ₂	C ₂	28	23	有	有	1.3	1.3	不 変
	10	M	左	C ₂	C ₂	33	23	有	無	1.7	0.7	有 効
	11	M	左	C ₂	A	19	17	有	無	1.3	0.3	有 効
	7	M	右左	C ₂ C ₂	B ₂ C ₁	7 5	28 8	有有	無無	1 1	1 0.3	不 変 やや有効
	10	M	右左	C ₂ C ₂	A ₂ C ₂	43 44	13 27	有有	無無	1.7 1.7	0 0.7	著 効 有 効

表 4 所見別効果判定結果

聴力像所見							
効 果	著明改善	改 善	軽度改善	不 変	悪 化	計	
例 数	11	8	2	2	10	33 (耳)	
率	33.3	24.2	6.1	6.1	30.3	100 (%)	

ティンパノグラム所見							
効 果	著明改善	改 善	軽度改善	不 変	悪 化	計	
例 数	3	10	1	20	3	37 (耳)	
率	8.1	27.0	2.7	54.1	8.1	100 (%)	

考 察

気道粘液のレオロジー的性状は多くの慢性疾患で正常値を外れた異常な値をとることが知られている。例えば慢性副鼻腔炎鼻汁の粘弾性的性状は正常鼻汁に比し明らかに高値を示す⁴⁾。また小児OMEのMEEは正常気道粘液より高いかまたは低い粘弾性的性状を示すものが多い¹⁾。本研究においても治療前後のMEEを比較検討した10例のMEEのうち治療前では8例の G' と9例の η' が正常気道粘液より高い値を示した(図2)。慢性疾患が回復し、気道粘膜の修復に伴い異常な気道粘液のレオロジー的性状は正常値に近づくものと想像される。また図2に示した正常気道粘液の粘弾性値にMEEの粘弾性が近づくば中耳腔に貯留したMEEは中耳や耳管の粘液纖毛輸送機能により効果的に排泄され、さらに病態の回復が促進されると予測される¹⁾⁵⁾。慢性疾患であるOMEの原因の一つとして感染、炎症やI, III型アレルギーの関与が指摘されており⁶⁾、本疾患に抗炎症作用、抗アレルギー作用を有するといわれる柴苓湯を投与してMEEの異常なレオロジー的性質の改善が期待されたが今回の検討では治療前後の粘弾性的性状に明らかな改善はみとめられなかった。

本研究で示されたごとく鼓膜切開に柴苓湯を併用した場合、治療4週目にMEEが認められないと診断された耳は40.5%であった。鼓膜切

図2 中耳貯留液の治療前後のレオロジー的性状. 灰色の部分が正常鼻汁の動的弾性率 (G') と動的粘性率 (η')⁴⁾. 灰色の部分より上は異常に高い G' , η' 値をもったMEE. また灰色より下は異常に低い G' , η' 値をもったMEE. 治療前に異常に高い G' , η' を持ったMEEは治療後も有意の改善を示さなかった。

開後に粘液調整剤である S-carboxymethylcysteine (SCMC) を投与した我々の過去の結果では治療 4 週目に MEE が認められなかった耳は 47.2% とほぼ同様の改善率を示した。SCMC は小児 OME に鼓膜切開を施行し、その後 inactive placebo を対照薬とした二重盲検試験において placebo に比して有意に優れた改善率を示している⁸⁾ ことより、SCMC と同様、柴苓湯も小児 OME に有効な治療薬の一つと考えられる。鼓膜切開と柴苓湯の併用療法さらには作用機序の異なる SCMC を併用投与することは現時点における本症の有効な治療方法の一つであろう。

ま と め

小児滲出性中耳炎患者に鼓膜切開を施行し、同時にツムラ柴苓湯を 4 週間経口投与して次の結果を得た。

1. 柴苓湯投与 4 週後では 37 耳中 15 耳 (40.5%) に MEE の存在を認めなかった。
2. 治療成績は著効 1 耳 (2.7%), 有効 10 耳 (27.0%), やや有効 8 耳 (21.6%), 不変 14 耳 (37.8%), 悪化 4 耳 (10.8%) であった。
3. 治療前後の MEE の粘弾性的性状に変化は認められなかった。

参考文献

- 1) Takeuchi K, Majima Y, Hirata K, et al :
Prognosis of secretory otitis media in rela-

tion to viscoelasticity of effusions in children. Ann Otol Rhinol Laryngol 掲載予定.

- 2) Hirata K : Dynamic viscoelasticity of nasal mucus from children with chronic sinusitis. Mie Med J 34 : 205~219, 1985.
- 3) 池田勝久, 渋谷 守, 朴沢孝治, 他 : 滲出性中耳炎の和漢薬 (ツムラ柴苓湯) による治療効果. 耳鼻臨床 79 : 2111~2116, 1986.
- 4) 間島雄一, 坂倉康夫, 平田圭甫, 他 : 慢性副鼻腔炎治療効果の客観的評価. 耳喉 59 : 217~275, 1987.
- 5) Majima Y, Sakakura Y, Matsubara T, et al : Rheological properties of middle ear effusions from children with otitis media with effusion. Ann Otol Rhinol Laryngol 95 Suppl 124 : 1~4, 1986.
- 6) 茂木五郎, 川内秀之 : 滲出性中耳炎 (河本和友). 61~64 頁, 医学教育出版社, 東京, 1985.
- 7) 間島雄一, 坂倉康夫, 竹内万彦, 他 : 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. 耳鼻臨床 80 : 565~570, 1987.
- 8) 熊沢忠躬, 牛呂公一, 海野徳二, 他 : 滲出性中耳炎に対する S-CMC シロップの臨床評価. 二重盲検法による placebo との比較試験. 耳展 30 : 719~735, 1987.

(原稿採択 : 昭和 63 年 5 月 6 日 急載
別刷請求先 : 間島雄一
〒514 三重県津市江戸橋 2
三重大学医学部耳鼻咽喉科学教室)