滲出性中耳炎に対する Tranilast(N-5')の治療効果

—作用機序に関する実験的研究—

荻野 敏・原田 保・松永 亨

富永八千代*

Action Mechanism of Tranilast in Secretory Otitis Media

Satoshi Ogino, Tamotsu Harada and Toru Matsunaga

(Osaka University)

Yachiyo Tominaga

(Fukui Medical School)

We examined the action mechanism of Tranilast (N-5') in secretory otitis media (SOM). Tranilast and the derivatives were detected in middle ear effusion (MEE) of patients treated with Tranilast for 1 to 3 weeks. The levels of C3a and C5a in MEE were significantly high in all cases of SOM, but decreased with the duration of Tranilast treatment. When MEE was incubated with Tranilast at 37°C for 1 hr, the levels of C3a and C5a decreased. These results indicate that C3a and C5a are associated with SOM, and that Tranilast transferred into MEE decreases the levels of C3a and C5a, leading to improvement of SOM.

Key words: secretory otitis media, anaphylatoxin, Tranilast (N-5'), middle ear effusion

はじめに

滲出性中耳炎 (secretory otitis media, 以下 SOM) は鼻アレルギーと同様, 最近増加の著しい疾患¹⁾であり, 特に幼小児ではその傾向が強く, 幼少時期の難聴の面から社会的問題ともなっている. この疾患の病因, 病態に関してはまだ不明な点が多く, 現在もいろいろ研究されている. 最近, アレルギー炎症産物 (endotoxin, 補体など) との関係も検討されてい

る.

治療法²⁾も多岐にわたり, 通気療法や種々の薬物療法などの保存的治療や, 鼓膜穿刺, チュービングなどが行われている. 保存的治療の効果は必ずしも確実ではないが, 最近は何種かの薬剤の効果が検討されてきている. 前回我々³⁾は Tranilast (N-5') を SOM に対し投与し, 鼻アレルギー合併の有無にかかわらずかなりの効果が認められたことを報告した. 今回は, この

大阪大学医学部耳鼻咽喉科学教室

*大阪府立母子医療センター耳鼻咽喉科 (現: 福井医科大学耳鼻咽喉科学教室)

効果の作用機序を種々の面から検討し, 興味ある成績を得たので報告する.

実 験 I

1. 目的

前回, SOM患者に対し **Tranilast** を投与し, 鼻アレルギーの有無にかかわらず同等の効果を認めた. それからすれば, その作用として鼻アレルギーの鼻粘膜への効果による2次的な中耳腔への影響だけでなく, 中耳腔への直接的な作用が考えられる. その検討のため, **Tranilast** の中耳貯留液 (middle ear effusion, 以下MEE) への移行の有無について研究した.

2. 対象および方法

府立母子医療センター耳鼻咽喉科を受診したSOM20例 (22耳) を対象とした. **Tranilast** 投与法は1日量5mg/kgの分3の経口投与を1~3週間行い, 最終午後9時の服用後の翌日午前9~11時の間に, 全麻下に鼓膜切開, チュービングを行いMEEを採取した. 採取したMEEはただちに-20℃に保存し検査当日までその状態を保った. **Tranilast** は, 図1の如く代謝され, MEE中の **Tranilast** およびその代謝物の測定は, キッセイ薬品中央研究所に依頼した. なお **Tranilast** 非投与のSOM4例のMEEも同時に測定した.

3. 成績および考按 (表1)

採取されたMEE量は, 症例により大きく異なり0.32~186.19mgの広い範囲にわたった. しかしその量にかかわらず表1の如く, **Tranilast** 投与症例全例においてMEE中に **Tranilast** およびその代謝物が認められた. 当然のことながら, **Tranilast** 非投与例では認められなかった. この成績は, **Tranilast** の経口投与により, 中耳腔へ移行することが示されたことであり, SOMに対する **Tranilast** の作用機序として, 直接に中耳腔へ移行することにより反応し, 効果を表わす可能性が示されたことになる. しかし今回は投与期間が1~3週と短いこともあり, **Tranilast** のSOMに対する臨

床効果を検討するには十分でなく, MEE中の濃度と臨床効果の関係をみることはできなかった. 血中の **Tranilast** 濃度との関係を含め, 次回検討する予定である.

実 験 II

1. 目的

以前我々は, SOMのMEE中のアナフィラトキシン (C3a, C5a) の濃度を測定し, 鼻アレルギー合併の有無にかかわらず, 極めて高値を示すことを認め, SOMの病態, 遷延化に関係するのではないかと報告⁴⁾した. 実験IIでは, **Tranilast** 投与例において, 1週ごとにMEEを採取し, その中のアナフィラトキシン活性の変動をみることから, **Tranilast** の効果を

図1 **Tranilast** (N-5') の代謝過程

検討した。

2. 対象および方法

大阪大学医学部耳鼻咽喉科を受診したSOM 7名を対象とした。小児4名，成人3名であった。

治療開始前に鼓膜穿刺によりMEEを採取し，翌日より1日量として5mg/kg（成人では100mg カプセル×3）の分3の経口投与を開始した。1週目，2週目にも同様にMEEを集めた。採取した検体は，いずれもただちに-20℃に凍結し，検査当日まで保存した。なお3週目

以降は，ほとんどの例でMEEは認められなくなったため，2週目までのデータとした。

C3a，C5a の測定は，Up John Kit を使用したRIで行い，その方法は，表2，3の如くである。詳細はすでに報告⁴⁾したので今回は省略する。

3. 成績および考按（表4，5）

対象患者7名のMEE中のC3a，C5a量は表4，5の如くである。投与前には，C3a，C5aとも全例，年齢をとわず高値を示していた。これは以前我々が報告⁴⁾した値と同程度であり，

表1 滲出性中耳炎患者の中耳滲出液（MEE）中のTranilast濃度（実験I）

	名 前	採取量（mg） （湿重量）	トラニラスト及びその代謝物濃度 （μg/g）		
			N-5'	N-3	N-3-S
ト ラ ニ ラ ス ト 投 与 群		0.32	74.1	—	42.5
		23.53	7.05	—	6.31
		81.91	27.91	—	2.00
		103.01	14.15	0.43	3.11
		37.44	12.25	—	3.26
		1.11	12.07	—	—
		99.50	10.10	—	1.46
		35.45	9.46	—	1.47
		6.24	9.44	—	5.47
		71.07	7.59	—	2.02
		2.93	7.13	—	6.18
		27.52	4.89	—	—
		17.89	3.62	—	1.60
		12.73	0.97	—	—
		186.19	3.19	0.05	0.51
		87.33	1.93	0.13	0.32
		2.77	1.77	—	—
		11.90	1.11	—	—
非 投 与 群		10.77	0.95	—	—
		4.33	0.67	—	0.51
		35.03	0.39	—	—
		109.48	0.12	—	—
		77.34	—	—	—
		60.00	—	—	—
		20.18	—	—	—
		9.90	—	—	—

*注）採取量10mg以下の測定値は信頼性に欠ける

正常人血中濃度よりも極めて高値であった。その C3a, C5a とも Tranilast 投与により 1 週後, 2 週後には表 4, 5 の如く全例とも低下した。このことは, アナフィラトキシンの低下が, 即, SOM の軽症化, 治癒に結びつくとはいえないまでも, Tranilast の投与により SOM に臨床効果を表わす作用機序のひとつとしてあげることができると思う。

実験 III

1. 目的

以上の実験 I, II より, Tranilast の投与により MEE 中のアナフィラトキシン値が低下することが示され, また Tranilast は MEE 中に移行していることも認められた。実験 III では, Tranilast の直接的作用として, アナフィラトキシン活性がどのように変化するかを検討した。

表 2 C3a 測定法 (Up John RI kit)

検 体 (滲出液, 血清)	5 μ l
↓	
沈殿促進剤	50 μ l 加える
↓	
混和後, インキュベート	5min (室温)
↓	
遠 心	1000rpm $\times$ 15min
↓	
上清を second tube へうつす	50 μ l
↓	
Vial 1 (125 I C3a des Arg)	50 μ l 加える
↓	
Vial 2 (C3a des Arg Antisera)	50 μ l 加える
↓	
インキュベート	30min (室温)
↓	
Vial 3 (second antibody)	50 μ l 加える
↓	
インキュベート	30min (室温)
↓	
生食加える	2ml
↓	
遠 心	1000rpm $\times$ 10min
↓	
カウント	

表 3 C5a 測定法 (Up John RI kit)

検 体 (滲出液, 血清)	5 μ l
↓	
沈殿促進剤	50 μ l 加える
↓	
混和後, インキュベート	5min (室温)
↓	
遠 心	1000rpm $\times$ 15min
↓	
上清を second tube へうつす	50 μ l
↓	
Vial 1 (125 I C5a des Arg)	50 μ l 加える
↓	
Vial 2 (C5a des Arg Antisena)	50 μ l 加える
↓	
インキュベート	3hr (室温)
↓	
Vial 3 (second antibody)	50 μ l 加える
↓	
インキュベート	30min (室温)
↓	
生食加える	2ml
↓	
遠 心	1000rpm $\times$ 10min
↓	
カウント	

表 4 C3a 値の変動 (実験 I)

No.	年齢	性別	投与前	投 与 1 週間後	投 与 2 週間後
1	54	♀	10200	8800	4200
2	62	♂	10800	9800	3600
3	38	♀	9600	10000	5400
4	12	♀	7200	6200	2400
5	7	♀	9800	5400	4800
6	10	♂	8600	6800	3200
7	8	♂	8800	8000	2600
平均 (ng/ml)			9285.7 $\pm$ 1193.6	7857.2 $\pm$ 1787.8	3742.9 $\pm$ 1117.8

表 5 C5a 値の変動 (実験 I)

No.	年齢	性別	投与前	投 与 1 週間後	投 与 2 週間後
1	54	♀	68	38	6
2	62	♂	78	58	8
3	38	♀	42	40	10
4	12	♀	58	30	8
5	7	♀	36	24	12
6	10	♂	72	30	8
7	8	♂	64	18	10
平均 (ng/ml)			59.7 $\pm$ 15.6	34.0 $\pm$ 13.0	8.9 $\pm$ 2.0

2. 対象および方法

この実験はまだ preliminary といえる。2 例の SOM の MEE を使用した。Tranilast 10mg を 1% NaHCO_3 1ml に溶解し、 1×10^{-3} g/ml の Tranilast 溶液を作成した。この溶解液 50 μ l と同量の MEE 液を混和し、37°C にて 1 時間インキュベートした。処理前の MEE (1% NaHCO_3 にて倍量希釈してある)、および Tranilast との混和処理後の MEE 中の C3a, C5a を測定した。C3a, C5a の測定法は実験 II と同様である。

3. 成績および考按

以前の実験により、37°C 1 時間のインキュベーションにより血清中の C3a, C5a 値は上昇を示したことを認めている。今回の 2 例においては図 2 の如く、C3a 値は Tranilast と反応させることにより低下した。C5a も同様の傾向を示した (データ未掲載)。この実験は pre-

liminary ではあるが、Tranilast の直接作用により MEE 中のアナフィラトキシン活性が低下することを示しているといえる。

考 察

SOM の最近の増加は、鼻アレルギーと並び著しい。増加は特に幼小児に多く、幼少時の難聴として社会問題ともなっている。この疾患の病因、病態にはまだ不明な点が多いが、その原因としては①耳管機能の障害、②ウイルスの関与、③急性中耳炎からの移行などが古くからいわれ、最近ではアレルギーとの関係が指摘^{5)~7)}されている。

治療も種々のものがある。難治例には鼓膜切開、チュービングが行われることが多いが、初期や軽症例では、通気療法や種々の薬物投与などの保存的療法が行われる。SOM に対する薬物治療として、最近では多くのものが検討^{8)~10)}されてきている。前回我々は、Tranilast の SOM に対する臨床効果を検討³⁾した。I 型アレルギー (鼻アレルギー) 合併の有無から、合併例、非合併例にわけ効果を検討したところ、有効以上の有効率はそれぞれ 46.2%, 42.1%, やや有効以上では 66.7%, 63.2% の成績を得た。このように Tranilast は I 型アレルギーの有無にかかわらず SOM に対し、かなりの治療効果を認めた。

Tranilast は喘息の予防薬として開発され、広く I 型アレルギー疾患の治療薬として使用されている。本剤の作用機序は、肥満細胞からのケミカルメディエーターの遊離を抑えることによるとされているが、動物実験では、III 型アレルギーに対する作用も有する¹¹⁾という。

以上のことから今回は、Tranilast の SOM に対する作用機序を研究した。今回の成績は、一部まだ preliminary の部分もあるが、得られた成績からすれば、経口投与された Tranilast は MEE 中にも移行し、少なくとも一部はその直接的作用により、MEE 中のアナフィラトキシンの活性を抑え、それにより SOM に対し効果を表わすものと考えられる。鼻アレル

図2 C3a 値の変動 (実験Ⅲ)
Tranilast と MEE (50 μ l) を 37°C 1hr incubate 処理前後の変動をみた。

ギー合併の有無にかかわらず, Tranilast は SOM に対し効果を示し, また MEE 中のアナフィラトキシン活性も I 型アレルギーの有無にかかわらず高値を示すという我々の今までの報告とも, 今回のこの作用機序は一致すると思われる。

今回の研究により, Tranilast の SOM に対する作用機序が, アナフィラトキシンの面からですべて解決したとはいきれないまでも, SOM の病態にアナフィラトキシンが重要な位置を占め, III 型アレルギーの面からの研究が病態解明および治療において必要であることは容易に考えられよう。この面からさらに研究する予定である。

まとめ

1. SOM に対する Tranilast の作用機序解明のために, いくつかの実験を行った。

2. Tranilast の経口投与により, SOM 全例の MEE 中に, Tranilast およびその代謝物が認められた。

3. Tranilast 投与により, MEE 中のアナフィラトキシン (C3a, C5a) 活性は, しだいに低下を示した。

4. Tranilast は, 直接的な反応として, アナフィラトキシンの活性を低下させた。

5. 以上より, Tranilast は MEE 中のアナフィラトキシンに対する直接的な抑制作用により, SOM に対し効果を表わすものと思われる。

文 献

- 1) 河本和友: 滲出性中耳炎の臨床像. 耳喉 56: 713~720, 1984.
- 2) 河本和友: 小児の滲出性中耳炎の治療. 医業ジャ

ーナル 21: 1675~1678, 1985.

- 3) 荻野 敏, 原田 保, 須沢八千代, 他: 滲出性中耳炎に対する Tranilast の治療効果. 耳展 29: 補1; 89~92, 1986.
- 4) Harada T, Ogino S, Suzawa Y, et al: Complement anaphylatoxins activity in middle ear effusion. Auris-Nasus-Larynx (Tokyo) 12: 188~190, 1985.
- 5) De PR: Secretory otitis media and allergic rhinitis. J Laryng Otol 94: 185~189, 1980.
- 6) Bluestone CD: Eustachian tube function; physiology, pathophysiology and role of allergy in pathogenesis of otitis media. J Allergy Clin Immunol 72: 242~251, 1983.
- 7) Borge P: Atopy and secretory otitis media. Immunological studies and responses to topical corticosteroid therapy. J Laryng Otol 97: 117~129, 1983.
- 8) 津田 守, 他: 滲出性中耳炎に対するセファランチン内服療法 (30mg/日) の臨床効果の検討. 基礎と臨床 19: 579~584, 1985.
- 9) Schwarz RH, Schwarz DM and Grundfast KH: Intranasal beclomethasone in the treatment of middle ear effusion; a pilot study. Ann Allergy 45: 284~287, 1980.
- 10) 熊沢忠躬, 他: 滲出性中耳炎に対する S-CME 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.
- 11) Koda A, et al: Inhibition of hypersensitivity reactions by a new drug, N-(3', 4'-dimethoxycinnamoyl) anthranilic acid. J Allergy Clin Immunol 57: 396~407, 1976.

(原稿採扱: 昭和63年3月15日 急載
別刷請求先: 荻野 敏
〒553 大阪市福島区福島 1-1-50
大阪大学医学部耳鼻咽喉科学教室)