滲出性中耳炎に対する柴苓湯の有用性

石山 哲也¹⁾・佐藤 圭司²⁾・深沢 収³⁾
横山 晴樹⁴⁾・赤平 年三⁵⁾・田口喜一郎¹⁾

Clinical Effect of Saireito in the Treatment of Otitis Media with Effusion

Tetsuya Ishiyama and Kiichiro Taguchi
(Shinshu University)

Keiji Sato
(Okaya City Hospital)

Osamu Fukazawa
(Ina Chuo Hospital)

Haruki Yokoyama
(Shouwa Inan Hospital)

Toshizo Akahira
(Toyoshina Red Cross Hospital)

Kanebo Saireito Extract fine granules (EK-114) was administered to 43 patients (total 56 ears) with otitis media with effusion per os. Moderate effects were observed in 80.0% of the patients and general improvement in 82.5%. Since no side effects were noted, such a small dosage was considered fairly safe. Saireito was recognized as an effective medicine for otitis media with effusion.

Key words: otitis media with effusion, Saireito Extract fine granules, conservative therapy

はじめに

滲出性中耳炎は、小児および老人に多くみられる非化膿性中耳炎で、近年、増加の傾向にある。滲出性中耳炎の発症原因には種々の内的および外的要因が報告されているが、いずれも十分な解明がなされているとは言えない。本症の治療法についても薬物による保存的療法と鼓室

内にチューブを挿入して排液をはかる治療法が繁用されているが、感染やチューブ脱落などのため確定的な方法とは言い難い。

そこで今回我々は、多彩な作用を有する漢方製剤の中から柴苓湯に着目し、多施設において治療効果を臨床的に検討した結果、若干の知見を得たので報告する。

1) 信州大学医学部耳鼻咽喉科学教室
3) 伊那市営伊那中央病院耳鼻咽喉科
5) 豊科赤十字病院耳鼻咽喉科

2) 市立岡谷病院耳鼻咽喉科
4) 昭和伊南総合病院耳鼻咽喉科

対象および方法

1. 対 象

平成元年9月から平成2年4月までに信州大学関連5施設の耳鼻咽喉科外来を訪れた滲出性中耳炎の患者の中から、除外基準を設け、それらの何れにも該当しない患者43例(56耳)を無作意に選び対象とした。

2. 除外基準

- ①他の漢方薬を試験開始前2週間以内に投与した患者。
- ②薬効の判定に支障をきたすと考えられる合併症を有する患者。
- ③肝疾患・腎疾患・心疾患などの合併症を有し、試験対象として不適と考えられる患者。
- ④妊婦および妊娠している可能性のある患者。授乳中の患者。
- ⑤その他、医師が不適と判断した患者。

3. 試験方法

1) 試験薬剤および方法

カネボウ柴苓湯エキス細粒®(EK-114)を以下の基準に従って投与した。

成人：1回1包(2.7g)を1日3回毎食前に服用する。

小児：12歳以上で成人量を、5～11歳で成人量の2/3(1回1包を1日2回)を毎食前に服用する。

2) 試験期間

原則として試験薬剤を4週間以上投与し、可能な症例については8週間投与した。

3) 併用療法

併用薬剤は原則として用いないこととした。ただし、症状により止むを得ず新規薬剤投与、増量などを必要とする場合は必要最小限にとどめ、可能ならばその後、減量・中止することとした。

外科的処置は原則として行わないこととしたが、止むを得ず、鼓膜切開・鼓室穿刺などの外科的処置を行った場合、時期・方法を調査票に記入した。

4. 観察項目

1) 自覚症状

難聴、耳閉感、自声強聴、耳鳴について試験開始時および試験終了時に調査し、以下の4段階で重症度を判定した。

3：高度、2：中等度、1：軽度、0：なし。

2) 鼓膜所見

偏位、可動性、混濁について試験開始前および試験終了時に調査し、以下の基準で判定した。

偏位：正常、陥凹。

可動性：良、やや良、不良。

混濁：++、+、-。

3) オーディオグラム

試験開始前および試験終了時に標準純音聴力検査を気導聴力4分法を用いて実施した。使用したオーディオメータはリオン社製AA63BNである。

4) ティンパノグラム

試験開始前および試験終了時に実施した。使用した装置はダナジャパン社製ダナック40である。

5) 臨床検査

下記項目について投与前後に可能な限り実施した。

血液一般検査：赤血球数、白血球数、ヘモグロビン量、血小板数、ヘマトクリット値、白血球分画。

血液生化学検査：総タンパク、GOT、GPT、Al-P、総ビリルビン、総コレステロール、TG、クレアチニン。

血清IgE。

尿検査：蛋白、糖、ウロビリノーゲン、潜血。

血清：Na、K、Cl。

身長、体重。

6) 副作用

副作用が見られた場合には、その症状の内容、程度、発現日、処置、転帰、試験薬剤との関連性について調査票に記載することとした。

5. 効果判定

1) 項目別評価

自覚症状、鼓膜所見、オーディオグラム、ティンパノグラムについて表1の基準に従い、試験開始前と試験終了時とを比較し評価した。

2) 患者自身の印象

試験終了時に試験薬剤を服用した印象を患者が次の5段階で評価した。

1. 大変良くなった, 2. 良くなった,
3. 少し良くなった, 4. 変わらない,
5. 悪くなった.

3) 全般改善度

自覚症状、鼓膜所見、オーディオグラム、ティンパノグラムの各改善度を総合的に判断し、5段階で評価した。

1. 著明改善, 2. 中等度改善,
3. 軽度改善, 4. 不変,
5. 悪化.

4) 概括安全度

臨床検査、副作用などを総合し、次の5段階で評価した。

1. 副作用なし.
2. 副作用があったが、試験薬剤は継続した.
3. 副作用があり、試験薬剤を減量または休薬した.
4. 副作用のため、試験薬剤を中止した.
5. 副作用のため、試験薬剤を中止し、治療

を要した.

5) 有用度

全般改善度および概括安全度とを総合し、次の5段階で評価した。

1. 極めて有用, 2. 有用, 3. やや有用,
4. 特に有用と思われない,
5. 好ましくない.

試験結果の推計学的有意差検定は Wilcoxon signed rank test もしくは paired t-test により行った。

試験結果

1. 患者背景

患者背景は表2に示すとおりである。対象となった患者の年齢は5歳から77歳で、15歳未満(小児)18例、15歳以上(成人)25例であった。

外科処置(鼓膜切開・鼓室穿刺)を行った症例は30例、また、鼻処置を行った症例は24例であった。

なお、途中より来院せず投与期間が2週間に満たない症例が3例存在した。これらの症例については、自覚症状および鼓膜所見の改善度ならびに概括安全度を最終来院時における調査結果から評価し、全般改善度および有用度の評価は行わなかった。

2. 自覚症状

難聴、耳閉感、自声強聴、耳鳴について投与前後のスコアの推移を表3に示す。

表1 評価基準

自覚症状		偏 位		可動性		
3→0	改 善	陥凹→正常	改 善	不良→良	改 善	
3→1		陥凹→陥凹	不 変	不良→やや良	軽度改善	
2→0		正常→陥凹	悪 化	やや不良→良		
3→2	軽度改善	混 濁		不良→不良	不 変	
2→1		→→	改 善	良→やや不良	悪 化	
1→0		→→		良→不良		
3→3	不 変	→→	軽度改善	やや不良→不良		
2→2		→→	不 変	ティンパノグラム		
1→1		→→		B→A		
0→1	悪 化	→→	悪 化	C→A	改 善	
0→2		→→		B→C		
0→3		オーディオグラム		変化なし		不 変
1→2		10 dB以上の聴力改善		著明改善	C→B	
1→3	5~8 dB以上の聴力改善	改 善	A→B	悪 化		
2→3	1~4 dB以上の聴力改善	軽度改善	A→C			
	0	不 変				
	マイナス	悪 化				

各項目について有意な改善が認められ、悪化例はみられなかった。また、各項目の改善度を図1に示す。軽度改善以上について難聴で68.6%、耳閉感67.5%、自声強聴88.9%、耳鳴53.3

%であった。

3. 鼓膜所見

偏位、可動性、混濁について投与前後の状況の推移を表4-1に示す。各項目について有意

表 2 患者背景

項 目	分 類	例数	項 目	分 類	例数
総症例数		43	合 併 症	あ り あ な し	20 23
性 別	男 性 女 性	22 21	治 療 歴	あ り あ な し	13 30
年 齢	<15歳 15~45歳 46≦ 歳	18 9 16	外 科 処 置	あ り あ な し	30 13
	平均 33.2 歳±24.6		併 用 薬 剤	あ り あ な し	4 39
疾患部位	両 側 一 側	13 30	鼻 処 置	あ り あ な し	24 19
既 往 歴	あ り あ な し	7 36	柴苓湯 投与期間	平均49.8日±45.6 最大 225日 最小 7日	
アレルギー体質 薬物過敏症	あ り あ な し	1 42			

表 3 自覚症状

難 聴						耳 閉 感						自声強聴						耳 鳴																	
投 与 後 スコア						検定						投 与 後 スコア						検定						投 与 後 スコア						検定					
3 2 1 0												3 2 1 0												3 2 1 0											
投 与 前 ス コ ア	3	3	1	2	1	P<0.001	3	0	1	1	1	P<0.001	2	0	4	6	7	P<0.01	2	0	0	0	0	P<0.01	2	0	2	1	3	P<0.01					
	2	0	6	4	16		1	0	0	9	11		1	0	0	5	4																		
	1	0	0	7	11		0	0	0	14	0		0	0	8	1	0		0	5	4														
	0	0	0	0	3		0	0	0	0	14		0	0	0	36	0		0	0	0	39

図 1 自覚症状改善度

($P < 0.01$) な改善が認められた。オーディオグラムおよびティンパノグラムについての投与前後の比較を表 4-2 に示す。オーディオグラムについて有意 ($P < 0.001$) な改善が認められ、ティンパノグラムについても16例中14例に改善のパターンが認められた。また、各項目の改善度を図 2 に示す。軽度改善以上について偏位

68.6%，可動性55.2%，混濁46.0%，オーディオグラム79.2%，ティンパノグラム87.5%であった。

4. 患者自身の印象

問診を行えなかった 8 例を除き、35 例を解析対象とした。

患者自身の印象は図 3 に示すように、「良く

表 4-1 鼓膜所見

		偏 位		可 動 性				混 濁			
		投与後		投与後			検定	投与後			検定
		陥凹	正常	不良	やや良	良		++	+	-	
投与 前	陥凹	24	11	5	6	9	$P < 0.01$	12	4	2	$P < 0.01$
	正常	0	19	0	2	7		0	15	17	
				0	0	1		0	0	4	

表 4-2 オーディオグラムおよびティンパノグラム

オーディオグラム (dB)			ティンパノグラム			
投与前	投与後	検定	投与後			投与 前
			A	B	C	
31.5 ± 15.0	25.3 ± 17.8	$P < 0.001$	0	0	0	
			11	1	2	
			1	0	1

図 2 鼓膜所見およびオーディオグラム、ティンパノグラム改善度

なった」以上71.4%,「少し良くなった」以上80.0%であった。

5. 全般改善度

「中等度改善」以上70.0%,「軽度改善」以上82.5%であった(図3)。

6. 概括安全度

「副作用なし」が100%であった(図3)。

7. 有用度

有用度判定は,患者の印象,全般改善度,概括安全度を総合的に評価し判定した。「有用」以上70.0%,「やや有用」以上82.5%であった(図3)。

8. 外科処置有無別評価

外科処置有無別の総合評価を図4に示す。患

者の印象について「少し良くなった」以上で外科処置なし55.5%,あり88.5%であった。全般改善度については「軽度改善」以上で外科処置なし63.6%,あり90.0%であった。概括安全度については両群共に「副作用なし」100%であった。有用度については「やや有用」以上で外科処置なし63.6%,あり89.6%であった。

9. 鼻処置有無別評価

鼻処置有無別の総合評価を図5に示す。患者の印象について「少し良くなった」以上鼻処置なし77.8%,あり83.3%であった。全般改善度については「軽度改善」以上で鼻処置なし82.6%,あり87.0%であった。概括安全度については両群共に「副作用なし」100%であった。有用度

図3 総合評価

図4 総合評価(外科処置有無別)

については、「やや有用」以上で鼻処置なし82.4%，あり87.0%であった。

10. 年齢別評価

年齢別の総合評価を図6に示す。患者の印象について「少し良くなった」以上で小児84.2%，成人77.8%であった。全般改善度について「軽度改善」以上で小児82.4%，成人82.6%であった。概括安全度については両群共に「副作用なし」100%であった。有用度について「やや有用」以上で小児83.3%，成人81.8%であった。

考 察

滲出性中耳炎は、鼓膜に穿孔がなく中耳腔に滲出液の貯留を認め、軽い耳閉感あるいは難聴

を主症状とする中耳炎であり、本症は小児ないし老人に多発するが、その75%が4～7歳の小児であるとの報告がある¹⁾²⁾。一方、本症の成因については耳管機能不全³⁾⁴⁾，感染・炎症説^{5)～8)}，アレルギー説^{9)～11)}などが報告されており、特に近年では発症原因にアレルギーが関与しているとの説が有力である。しかし、いずれも十分なものとはいえないのが現状である。その治療法についてもさまざまな方法の組み合わせが試みられており、一般には薬物による保存的療法と手術療法があるが¹²⁾，症例ごとの適した方法が選択されており、いまだ確立をみていないように思われる。

図5 総合評価(鼻処置有無別)

図6 総合評価(年齢別)

特に薬物療法については種々の薬剤が用いられるようになり、その効果についての報告もかなりみられるようになった^{13)~16)}。しかし、本症が単一の成因に基づく疾患ではないため、画一的な治療が困難であることも考慮されねばならないところである。そこで今回我々は、西洋医学に基づいた薬剤と異なり、生薬成分の持つマイルドで総合的な効果により、重篤な副作用の発生頻度も少ない漢方薬の中から柴苓湯に着目し、その臨床効果を検討した。柴苓湯は抗炎症作用、抗アレルギー作用¹⁷⁾を有する小柴胡湯と利尿作用を有する五苓散の合方剤である。柴苓湯の利尿作用については、原中ら¹⁸⁾は、西洋利尿剤(サイアザイド、アセタゾラミド、フロセミド)に劣らぬ効果を示し、しかも電解質バランスを崩さないとしている。このように多彩な作用を有する柴苓湯について滲出性中耳炎に対する効果を期待し検討を行った。

今回、対象となった43例(56耳)について解析を行ったところ、自覚症状については軽度改善以上で難聴68.6%、耳閉感67.5%、自声強聴88.9%、耳鳴53.3%といずれも高い改善が認められた。鼓膜所見についても偏位68.6%、可動性55.2%、混濁46.0%、オーディオグラム79.2%、ティンパノグラム87.5%であった。患者の印象では「良くなった」以上71.4%、「少し良くなった」以上80.0%であった。全般改善度については「中等度改善」以上70.0%、「軽度改善」以上82.5%であった。概括安全度については試験薬剤に起因すると思われる副作用は認められず、安全性の高い薬剤であると判断できる。有用度については「有用」以上70.0%、「やや有用」以上82.5%であった。また、層別評価について検討を行った結果、外科処置有無別では「やや有用」以上で外科処置なし63.6%、外科処置あり89.6%であった。鼻処置有無別では「やや有用」以上で鼻処置なし82.4%、鼻処置あり87.0%であった。年齢別評価では小児83.3%、成人81.8%と高い有用性を認め、いずれも満足いく結果であったものと考えられた。

滲出性中耳炎の成因、治療法は今後、多方面の検討により解明されるものと思われるが、今回の結果から本症の薬物療法に柴苓湯が有用な薬剤であることが示唆された。

ま と め

滲出性中耳炎患者43例(56耳)に対するカネボウ柴苓湯エキス細粒[®]の有用性の検討を行った。

1) 患者自身の印象では「良くなった」以上71.4%、「少し良くなった」以上80.0%であった。

2) 全般改善度では「中等度改善」以上70.0%、「軽度改善」以上82.5%であった。

3) 試験薬剤に起因すると思われる副作用はなかった。

4) 有用度では「有用」以上70.0%、「やや有用」以上82.5%であった。

以上の結果より滲出性中耳炎に対し柴苓湯が有用であることが示唆された。

文 献

- 1) 澤木修二：小児の滲出性中耳炎。小児科臨床 40 : 1426~1430, 1987.
- 2) 河本和友：滲出性中耳炎。小児科診療 41 : 1352~1355, 1978.
- 3) Holborow C : Eustachian tubal function ; changes throughout childhood and neuromuscular control. J Laryngol Otol 89 : 47~55, 1975.
- 4) Holmquist J and Renwall U : Eustachian tube function in secretory otitis media. Arch Otolaryngol 99 : 59~61, 1974.
- 5) Schutte PK, Beales DL and Dalton R : Secretory otitis media ; a retrospective general practice survey. J Laryngol Otol 95 : 17~22, 1981.
- 6) Grote JJ : Middle ear effusion and upper airway infection. Acta Otorhinolaryngol Belg 37 : 67~71, 1983.
- 7) Fiellau-Nikolajsen M : Tympanometry and secretory otitis media. Acta Otolaryngol Supple 394 : 1~73, 1983.
- 8) Kraemer MJ, Richardson MA, Weiss NS, et al : Risk factors for persistent middle ear effusion.

- ions. JAMA 249 : 1022~1025, 1983.
- 9) Viscomi GJ : Allergic secretory otitis media ; an approach to management. Laryngoscope 85 : 751~758, 1975.
- 10) McGovern JP, Haywood TJ and Fernandez AA : Allergy and secretory otitis media ; an analysis of 512 cases. JAMA 200 : 134~138, 1967.
- 11) Lecks HL : Allergic aspects of serous otitis media in childhood. NY State J Med 61 : 2737~2743, 1961.
- 12) 河本和友 : 小児の滲出性中耳炎の治療. 医薬ジャーナル 21 : 1675~1678, 1985.
- 13) 三輪高喜, 梅田良三, 宮崎為夫, 他 : 小児滲出性中耳炎に対するセファランチン大量内服療法とその効果. 耳展 31 補 5 : 21~26, 1988.
- 14) 原 晃, 池田和久, 鈴木 茂, 他 : 滲出性中耳炎に対するセファランチンの大量内服療法とその効果. 耳展 28 補 3 : 77~81, 1985.
- 15) 熊澤忠躬, 牛呂公一, 海野徳二, 他 : 滲出性中耳炎に於ける S-CMC シロップの臨床評価 — 二重盲検法による Placebo との比較 —. 耳展 30 : 65~81, 1987.
- 16) 荻野 敏, 原田 保, 松永 亨, 他 : 滲出性中耳炎に対する Tranirast (N-5) の治療効果 — 作用機序に関する実験的研究 —. 耳鼻臨床 81 : 1059~1064, 1988.
- 17) 戸田静夫, 木村通郎, 大西基代 : 小柴胡湯のマウス肥満細胞脱顆粒に対する作用の形態学的研究. 和漢医学会誌 3 : 2 : 119~122, 1986.
- 18) 原中瑠璃子, 渡部幸恵, 小橋隆一郎, 他 : 利尿剤の作用機序(五苓散, 猪苓湯, 柴苓湯)第1報 — 成長, 水分代謝, 利尿効果, 腎機能に及ぼす影響について —. Proc Symp WAKAN-YAKU 14 : 105~110, 1981.

(原稿受付 : 平成 4 年 5 月 6 日
原稿採択 : 平成 4 年 5 月 8 日 急載
別刷請求先 : 石山哲也
〒390 松本市旭3-1-1
信州大学医学部耳鼻咽喉科学教室)