滲出性中耳炎に対するアゼプチン®の有用性

川端五十鈴¹⁾・野村 恭也²⁾・菊池 恭三³⁾・神崎 仁⁴⁾
 水野 正浩⁵⁾・牧山 清³⁾・高橋 正紘⁴⁾・山嵜 達也⁵⁾
 喜多村 健⁵⁾・市村 恵一⁶⁾・青木 和博⁷⁾・足川 哲夫⁷⁾
 弘重 光一³⁾・石山 浩一³⁾・原 睦子³⁾・鶴町 昌之³⁾
 藤井まゆみ³⁾・鈴木 康司⁸⁾・杉本 正弘⁸⁾・井上 憲文⁹⁾
 都川 正之¹⁰⁾・大西 俊郎¹¹⁾・小川 浩司¹²⁾・宮川 晃一¹³⁾
 鳥山 稔¹⁴⁾・飯野ゆき子¹⁴⁾・大前 隆¹⁵⁾・河野 久雄¹⁵⁾
 坊野 馨二¹⁶⁾・牛嶋達次郎¹⁶⁾・高橋 博文¹⁷⁾・石井 哲夫¹⁸⁾
 高山 幹子¹⁸⁾・川島 悦子¹⁸⁾・古賀慶次郎¹⁹⁾・飯塚 啓介²⁰⁾
 吉村恵理子²⁰⁾・水野 信一²¹⁾・石田 孝²¹⁾・梶 博幸²¹⁾
 神永 千織²¹⁾・五十嵐丈人²¹⁾・釣巻 周子²¹⁾・田辺 久雄²¹⁾
 小林恵理子²¹⁾・藤本 泰幸²¹⁾・沖田 渉²²⁾・天野 肇²³⁾
 峯田 周幸²⁴⁾

Azeptin®'s Efficacy in Patients with Otitis Media with Effusion

Isuzu Kawabata (Saitama Medical Center),
 Yasuya Nomura (Showa University School of Medicine),
 Kyozo Kikuchi (Nihon University, School of Medicine), et al

The usefulness of the anti allergic agent Azeptin® was evaluated in 182 patients with otitis media with effusion. Azeptin® was administered in a dose of 2 mg twice daily for 4 to 8 weeks patients over 6 years of age and in a dose of 1 mg to those under 5 years of age.

The efficacy of Azeptin® was determined by evaluating the response to treatment of

-
1) 埼玉医科大学総合医療センター耳鼻咽喉科	2) 昭和大学医学部耳鼻咽喉科学教室
3) 日本大学医学部附属駿河台病院耳鼻咽喉科	4) 慶應義塾大学医学部耳鼻咽喉科学教室
5) 東京大学医学部耳鼻咽喉科学教室	6) 東京大学医学部附属病院分院耳鼻咽喉科
7) 東京慈恵会医科大学附属青戸病院耳鼻咽喉科	8) 三榮病院耳鼻咽喉科
9) 都立墨東病院耳鼻咽喉科	10) 東京都老人医療センター耳鼻咽喉科
11) 聖路加国際病院耳鼻咽喉科	12) 北里研究所病院耳鼻咽喉科
13) 虎の門病院耳鼻咽喉科	14) 国立病院医療センター耳鼻咽喉科
15) 東京厚生年金病院耳鼻咽喉科	16) 東京通信病院耳鼻咽喉科
17) 東邦大学医学部耳鼻咽喉科学教室	18) 東京女子医科大学耳鼻咽喉科学教室
19) 国立小児病院耳鼻咽喉科	20) 日赤医療センター耳鼻咽喉科
21) 自治医科大学耳鼻咽喉科学教室	22) 日立総合病院耳鼻咽喉科
23) 磐田市立総合病院耳鼻咽喉科	24) 浜松医科大学耳鼻咽喉科学教室

subjective symptoms such as tinnitus, hearing impairment, and feeling of ear, blockage tympanic findings and hearing acuity.

The final general improvement rate was 39.5% for good to excellent responses and 65.0% for fair to excellent responses.

Notably improved were hearing impairment, feeling of ear blockage and appearance the tympanic membrane and reduced fluid retention.

Side effects were experienced by 2.2% of the patients: drowsiness, gastric discomfort, vomiting and a bitter aftertaste (1 case each).

Key words: Azeptin®, otitis media with effusion, azelastine, anti allergic agent

はじめに

滲出性中耳炎とは鼓膜に穿孔なく、中耳腔に貯留液の存在する非化膿性の中耳炎であり、小児期と高齢者層に発生頻度の高い中耳疾患の一つである。近年、幼小児期に高い頻度で発症することから、いわゆる小児難聴の原因疾患として重視されている。

本疾患の原因として古くから補空水腫説、すなわち耳管通気障害によって中耳腔が陰圧となり、貯留液が滲出するという原因説が提唱されてきた。最近では本疾患の増加に伴い、発症原因の研究も盛んになり、発症メカニズムの解明が行われてきている。その一つに中耳粘膜ならびに貯留液の免疫学的研究からアレルギー説が有力になりつつある。我々はこの学説に共感をおぼえ、臨床的に本疾患の治療を目的として抗アレルギー剤の使用を試みた。今回、この試みに抗アレルギー剤として azelastine (アゼプチン®) を使用した。本剤はロイコトリエン¹⁾、ヒスタミン²⁾³⁾ などに対して優れた遊離抑制作用と拮抗作用を有し、さらに炎症細胞の遊走・浸潤の抑制⁴⁾、活性酸素の遊離抑制など⁵⁾、抗炎症的薬理作用をもっている。我々はこの優れた抗アレルギー剤である azelastine の滲出性中耳炎に対する治療効果について多施設において臨床的に検討したところ、興味ある結果が得られたので、ここに報告する。

方 法

1. 施設および期間

本試験は表 1 に示す、23施設において多施設

共同試験として実施した。実施期間は昭和63年10月から平成2年3月までであった。

2. 対象症例

純音聴力検査とティンパノグラムの測定可能な滲出性中耳炎患者を対象とした。

なお患者に、小児の場合は保護者に、本剤の使用目的について詳細に説明して同意を求めた。

また、下記の項目に該当する患者は対象症例から除外した。

〔除外症例〕

- 1) 試験中に鼓膜切開、鼓室穿刺、チュービング、アデノイド切除を行った患者。
- 2) 肝、腎、心などに重篤な疾患を有する患者。
- 3) 妊婦および妊娠している可能性のある患者。

表 1 施設一覧

東京大学	東京厚生年金病院
東京大学分院	東京通信病院
東京慈恵会医科大学	慶応義塾大学
青戸病院	東邦大学
日本大学駿河台病院	東京女子医科大学
三楽病院	国立小児病院
都立墨東病院	日赤医療センター
東京都	埼玉医科大
老人医療センター	総合医療センター
聖路加国際病院	自治医科大学
北里研究所病院	日立総合病院
虎の門病院	磐田市立総合病院
国立病院医療センター	浜松医科大学

4) その他、医師が対象として不適当と判断した患者。

3. 投薬方法と期間

6歳以上の症例にはアゼプチン® 1日4mgを1日2回、6歳未満の症例にはアゼプチン® 1日2mgを1日2回に分けて経口投与した。

薬剤の投与期間は原則として4週間とし、可能な場合は8週間投与とした。

なお、投与期間中は、薬剤の効果判定に影響を及ぼす可能性のある抗アレルギー剤、抗ヒスタミン剤、非ステロイド性炎症剤、ステロイド剤、漢方薬、抗生物質などの内服およびネブライザーの使用を禁止した。

4. 観察項目と効果判定法

1) 観察項目

(1) 患者背景

下記の項目につき治療開始時に調査し、治療経過表に記載した。

カルテ番号、患者名、年齢(生年月日)、性別、体重、入院・外来の別、発症年月、罹病期間、合併症、既往歴、現在までの治療経過など。

末梢血中好酸球数%, IgE, 鼻汁中好酸球数, RAST などのアレルギー因子については、できるだけ検査を実施し、その結果を記載した。

(2) 自覚症状

①耳鳴、②難聴、③耳閉感の3症状を中心に、本剤投与前および投与後の各観察日ごとにその症状の程度を下記の3段階に分け記載した。

++: 症状が強いもの

+: 症状があるもの

-: 症状のないもの

(3) 他覚所見

①鼓膜所見

内陷、可動性低下、貯留液、発赤の4項目について、本剤の投与前および投与後の各観察日ごとにその程度を下記の3段階に分け記載した。

++: 症状が強いもの

+: 症状があるもの

-: 症状のないもの

②ティンパノグラム

本剤投与前および投与後の各観察日ごとにティンパノグラムを測定し、その所見をA型、B型、C型に分類し、ピーク圧値とともに記載した。

③純音聴力検査

本剤投与前および投与後の各観察日ごとに純音聴力検査を実施し、気導聴力値として250 Hz, 500 Hz, 1 kHz, 2 kHzの聴力レベルをdBで記載した。

(4) 臨床検査

本剤投与前および投与後に、できるだけ血液一般検査、血清生化学検査、尿検査などの臨床検査を実施した。

(5) 副作用

副作用の有・無を随伴症状、臨床検査の成績により検討した。

有の場合には、その種類、発現日時、持続時間、程度、処置および転帰を詳細に記録し、本剤との因果関係について記載した。

2) 効果判定

(1) 自覚症状および他覚所見の効果判定

観察項目のうち、自覚症状および他覚所見については++, +, -をそれぞれ、症状が強い、症状がある、症状がないに分類し、その変化から効果判定した。

ティンパノグラムについては、その型とピーク圧値の変化について著明改善、改善、不変、悪化、評価不能に分類し、表2-1、表2-2の判定基準に従って効果を判定した。

気導聴力のレベルの変化についても同様に表2-3の判定基準に従って著明改善、改善、不変、悪化を判定した。

(2) 患者の印象

患者または小児の場合には保護者の印象を本剤投与後、各観察日ごとに投与前の自覚症状の程度と比較して、下記の5段階にて判定した。

1: 大変よくなった 2: よくなった

3: 少しよくなった 4: わからない

5: 悪くなった

(3) 全般改善度判定

本剤投与後, 各観察日ごとに自覚症状および他覚所見を考慮し, 投与前と比較して主治医が下記の5段階にて判定した.

- 1 : 著明改善 2 : 中等度改善
- 3 : 軽度改善 4 : 不変 5 : 悪化

(4) 最終全般改善度判定

全般改善判定の推移を考慮して, 試験終了時に主治医が下記の5段階にて判定した.

- 1 : 著明改善 2 : 中等度改善
- 3 : 軽度改善 4 : 不変 5 : 悪化

(5) 有用度判定

全般改善度に, 副作用, 臨床検査値などの安

全度を総合的に考慮して, 試験終了時に主治医が下記の5段階にて判定した.

- 1 : 極めて有用 2 : 有用
- 3 : やや有用 4 : 有用とは思われない
- 5 : 好ましくない

(6) 概括安全度

投与期間中に新たに認められた副作用および臨床検査値異常の程度を総合的に判断して, 投与4週後(または試験中止時)に下記の4段階で概括安全度を判定した.

- 1 : 全く安全であった.
- 2 : 副作用があったが処置を要しなかった.
- 3 : 副作用があったが処置により投薬継続が可能であった.
- 4 : 副作用のため投与を中止した.

結 果

滲出性中耳炎患者182例, 耳数285について集計・解析を行った. 182例のうち両側罹患例は103例(56.6%), 耳数206であり, 片側罹患例は79例(43.4%)であった.

1. 患者背景

表3に患者背景を示した. 性別は女性80例に対し, 男性102例と多く, 年齢は3~80歳まで広く分布しているが, 10歳未満が48.9%を占めた. なお平均年齢は25.5歳であった.

罹病期間をみると5, 10年の長い例もあるが, 3年以下が大多数を占めた.

滲出性中耳炎は上気道疾患との関連が強いと言われるが, 今回の試験では合併症は少なかった. 合併症を有するものは29例であり, 主なものは副鼻腔炎11例, 扁桃炎9例であった.

滲出性中耳炎はアレルギー疾患と関連する場合があるが, 今回血中好酸球数について検討した. 施行例が53例と少なかったが, 血中好酸球数5%以上の例は20.8%に認められた.

1日投与量は2mg投与57.1%, 4mg投与42.9%であり, 投与期間は8週間以上の例も16.5%みられるが, 大半は4~8週間の投与であった.

表 2-1 ティンパノグラム(型)

	投与前 → 投与後	
著明改善	B → A	C → A
改 善	B → C	
不 変	B → B	C → C
悪 化	A → C, B	C → B
評価不能	A → A	

表 2-2 ティンパノグラム(ピーク圧値)

		投 与 後		
		-	+	++
投 与 前	++	著 改	改 善	不 変
	+	著 改	不 変	悪 化
	-	不 変	悪 化	悪 化
		< -200……(++)		
		-200 ≤ ≤ -100……(+)		
		-100 < < 50……(-)		

表 2-3 気導聴力レベルの判定基準

著明改善	差が>20 dB のものまたは最終聴力レベル<20 dB (投与前>20 dB)
改 善	差が≤20 dB, >10 dB のもの
不 変	差が≤10, ≥-10 dB のもの
悪 化	差が<-10dB のもの

2. 自覚症状の推移

耳鳴，難聴，耳閉感について投与前および投与後の症状の変動について検討し，結果を図1に示した．いずれも耳数について検討した．

耳鳴については投与前24.4%に症状が認めら

れたが，投与後は週を追うごとに消失し，8週後では7.1%に減少した．

難聴は滲出性中耳炎の重要な症状であり，投与前には75.9%に症状が認められた．投与後の症状の推移をみると段階的に改善し，特に6週

表 3 患者背景

項	目	症例数 (%)
1. 性 別	男 性	102 (56.0)
	女 性	80 (44.0)
2. 年 齢 (歳)	10歳未満	89 (48.9)
	10歳以上	17 (9.3)
	20歳以上	10 (5.5)
	30歳以上	6 (3.3)
	40歳以上	16 (8.8)
	50歳以上	16 (8.8)
	60歳以上	21 (11.5)
	70歳以上	6 (3.3)
	80歳以上	1 (0.5)
	Mean±SD	25.5±24.1
3. 罹病期間	1 カ月以下	24 (16.2)
	3 カ月以下	39 (26.3)
	6 カ月以下	17 (11.5)
	1 年以下	17 (11.5)
	3 年以下	38 (25.7)
	5 年以下	7 (4.7)
	10年以下	5 (3.4)
	11年以上	1 (0.7)
4. 合併症	な し	150 (83.8)
	あ り	29 (16.2)
	副鼻腔炎	11 (35.5)
	扁桃炎	9 (29.0)
5. 血中好酸球数	0 ～ 4 %	42 (79.2)
	5 %以上	11 (20.8)
6. 1 日投与量	～2 mg	100 (56.2)
	～4 mg	78 (43.8)
7. 投与期間	～ 2 週間	8 (4.4)
	～ 4 週間	42 (23.1)
	～ 6 週間	70 (38.5)
	～ 8 週間	32 (17.6)
	8 週間<	30 (16.5)

以降 8 週後で顕著な改善を示し, 17.5%に症状が減少した。

耳閉感も当疾患の重要な症状である。投与前の問診では72.0%に症状が認められたが, 週を追うごとに減少し, 8 週後では18.2%に減少した。

3. 他覚所見の推移

他覚所見として鼓膜所見(内陷, 可動性低下, 貯留液, 発赤)の推移を図2に示した。いずれも耳数について検討した。

内陷, 可動性低下, 貯留液は鼓膜所見の重要な項目であるが, 投与前ではそれぞれ79.9%,

93.5%, 80.5%と高率に症状が認められた。いずれも週を追うごとに減少し, 8 週後では各々28.1%, 34.5%, 29.8%に減少した。

発赤は滲出性中耳炎では比較的少ないとされる。今回の試験においても投与前は23.6%に症状がみられるのみであったが, 8 週後では約半数は消失し, 10.2%に減少した。

4. 自覚症状および他覚所見の改善度

1) 自覚症状の改善度

耳鳴, 難聴, 耳閉感の自覚症状について, 図1に示した症状の推移に基づいて改善度を判定した。その結果を表4に示した。

図1 自覚症状の週別グレード推移

難聴, 耳閉感は軽度改善以上で, 各々45.6%, 50.6%の改善度を示した. 耳鳴の改善は他の症状より劣り, 18.2%であった.

2) 他覚所見の改善度
〈鼓膜所見の改善〉

鼓膜所見として内陷, 可動性低下, 貯留液, 発赤について図2に示した症状の推移から判定

図2 鼓膜所見の週別グレード推移

した改善度を表5に示した.

内陥, 可動性低下, 貯留液はいずれも軽度改善以上で各々42.2%, 42.4%, 49.3%の改善度を示したが, 発赤は20.6%と他症状より劣っていた.

3) ティンパノグラムの推移

ティンパノグラムの型およびピーク圧値の推移を図3に示した. ティンパノグラムA型, C型, B型は各々, 投与前19例(7.4%), 55例(21.4%), 183例(71.2%)であったものが, 8週後は13例(33.3%), 14例(35.9%), 12例(30.8%)と, 投与期間に比例して改善が認められた. ピーク圧値の(-), (+), (++)は各々投与前17例(23.6%), 34例(47.2%), 21例(29.2%)であったものが, 8週後は14例(56.0%), 4例(16.0%), 7例(28.0%)と推移した.

4) 純音レベルの改善度

純音聴力検査を実施し, 気導聴力値として250 Hz, 500 Hz, 1 kHz, 2 kHz ごとに記録し, 表2-3の基準に基づいて評価した.

その結果を表6に示した.

いずれの周波数においても週を追うごとに改善度が上昇し, 特に1 kHzの場合は8週後で改善以上の症例は34.0%であった.

〈気導聴力レベル改善度(主治医判定)〉

気導聴力レベル改善度を表7に示した.

気導聴力レベル改善度は主治医判定では, 250~500 Hz で中等度改善以上が46例20.4%, 1 kHz~2 kHz で中等度改善以上が51例22.4%であり, 軽度改善以上は各々86例38.1%, 83例36.4%であった.

表4 自覚症状の改善度

自覚症状	全般改善症例数(%)					合 計	累積改善率(%)	
	著明改善	中等度改善	軽度改善	不 変	悪 化		中等度改善以上	軽 度改善以上
耳 鳴	11 (7.1)	6 (3.9)	11 (7.1)	124 (80.5)	2 (1.3)	154	17 (11.0)	28 (18.2)
難 聴	22 (13.9)	21 (13.3)	29 (18.4)	83 (52.5)	3 (1.9)	158	43 (27.2)	72 (45.6)
耳閉感	19 (12.0)	31 (19.6)	30 (19.0)	76 (48.1)	2 (1.3)	158	50 (31.6)	80 (50.6)

表5 他覚所見の改善度

鼓膜所見	全般改善症例数(%)					合 計	累積改善率(%)	
	著明改善	中等度改善	軽度改善	不 変	悪 化		中等度改善以上	軽 度改善以上
内 陥	15 (9.3)	19 (11.8)	34 (21.1)	91 (56.5)	2 (1.2)	161	34 (21.1)	68 (42.2)
可動性低下	17 (11.3)	21 (13.9)	26 (17.2)	85 (56.3)	2 (1.3)	151	38 (25.2)	64 (42.4)
貯留液	16 (10.7)	29 (19.3)	29 (19.3)	71 (47.3)	5 (3.3)	150	45 (30.0)	74 (49.3)
発 赤	4 (2.5)	12 (7.5)	17 (10.6)	124 (77.5)	3 (1.9)	160	16 (10.0)	33 (20.6)

5) 最終改善度

善以上の改善度では64.0%および66.2%と差は認められなかった(表8).

(1) 性別と全般改善度

性別, 年齢別と改善度を表8, 表9に示した.

(2) 年齢と全般改善度

性別では中等度以上の改善度は男性44.0%に
対し女性では33.8%とやや劣るものの, 軽度改

年齢別では, 0~9歳が約半数を占め, 60歳
以上が少なく, 中等度改善以上では改善度には

表6 週別気導聴力レベルの改善

(判定基準による判定)

(%)

250 Hz	例 数	著明改善	改 善	不 変	悪 化	改善以上
2 週	115	4 (3.5)	11 (9.6)	93 (80.9)	7 (6.1)	15 (13.0)
4 週	215	16 (7.4)	29 (13.5)	157 (73.0)	13 (6.0)	45 (20.9)
6 週	45	1 (2.2)	10 (22.2)	32 (71.1)	2 (4.4)	11 (24.4)
8 週	43	3 (7.0)	8 (18.6)	30 (69.8)	2 (4.7)	11 (25.6)

500 Hz	例 数	著明改善	改 善	不 変	悪 化	改善以上
2 週	117	3 (2.6)	5 (4.3)	96 (82.1)	13 (11.1)	8 (6.8)
4 週	216	16 (7.4)	29 (13.4)	157 (72.7)	14 (6.5)	45 (20.8)
6 週	50	4 (8.0)	9 (18.0)	33 (66.0)	4 (8.0)	13 (26.0)
8 週	47	5 (10.6)	8 (17.0)	33 (70.2)	1 (2.1)	13 (27.7)

1 kHz	例 数	著明改善	改 善	不 変	悪 化	改善以上
2 週	117	3 (2.6)	12 (10.3)	92 (78.6)	10 (8.5)	15 (12.8)
4 週	216	18 (8.3)	25 (11.6)	161 (74.5)	12 (5.6)	43 (19.9)
6 週	51	3 (5.9)	15 (29.4)	30 (58.8)	3 (5.9)	18 (35.3)
8 週	47	9 (19.1)	7 (14.9)	31 (66.0)	— (0)	16 (34.0)

2 kHz	例 数	著明改善	改 善	不 変	悪 化	改善以上
2 週	117	4 (3.4)	8 (6.8)	98 (83.8)	7 (6.0)	12 (10.3)
4 週	217	18 (8.3)	32 (14.7)	155 (71.4)	12 (5.5)	50 (23.0)
6 週	51	3 (5.9)	12 (23.5)	33 (64.7)	3 (5.9)	15 (29.4)
8 週	46	6 (13.0)	7 (15.2)	33 (71.7)	— (0)	13 (28.3)

年齢による一定の傾向は認められなかった(表9).

(3) 罹病期間と全般改善度

罹病期間は6カ月以下が多く(43.5%), 6カ月以下での中等度改善以上は41.6%, 軽度改善以上の改善度は63.6%であり, 特に罹病期間による一定の傾向はみられなかった(表10).

(4) 最終全般改善度

最終全般改善度を表11, 週別の全般改善度を表12に示した. 最終全般改善度を中等度改善以上でみると, 182例中70例(39.5%), 軽度改善以上では115例(65.0%)であった.

週別改善度では週を追うごとに改善度が上昇し, 8週後では中等度改善以上46.9%, 軽度改善以上75.0%であった.

a. ティンパノグラム(型別) A, B, Cの動き

b. ティンパノグラム(ピーク圧値)ピークの変化

図3 ティンパノグラムの推移

表7 気導聴力レベル改善度(主治医判定)

(%)								
気導聴力レベル	有症例数	著明改善	中等度改善	軽度改善	不 変	悪 化	中等度改善以上	軽 度改善以上
250 Hz	204	19 (9.3)	24 (11.8)	35 (17.2)	101 (49.5)	25 (12.3)	43 (21.1)	78 (38.2)
500 Hz	22	3 (13.6)	— (0)	5 (22.7)	5 (22.7)	9 (40.9)	3 (13.6)	8 (36.4)
1 kHz	226	22 (9.7)	29 (12.8)	32 (14.2)	120 (53.1)	23 (10.2)	51 (22.6)	83 (36.7)
2 kHz	2	— (0)	— (0)	— (0)	— (0)	2 (100.0)	— (0)	— (0)

(5) 患者の印象

表13に示したように、患者の印象も前項と同様に投与期間に比例して改善し、よくなった以上は、2, 4, 6, 8週で各々21.1%, 31.4%, 39.6%, 53.1%であった。

5. 概括安全度

表14に示したように、副作用なしは182例中173例で安全率は97.7%であった。副作用が認められたが処置なしで試験を継続し得たのが2例(1.1%), 副作用のため中止せざるを得なかった例は2例(1.1%)にすぎなかった。副作用

表 8 性別と全般改善度

性 別	全般改善症例数(%)					合 計	累積改善率(%)	
	著明改善	中等度改善	軽度改善	不 変	悪 化		中等度改善以上	軽 度改善以上
男 性	18 (18.0)	26 (26.0)	20 (20.0)	29 (29.0)	7 (7.0)	100 (100.0)	44 (44.0)	64 (64.0)
女 性	9 (11.7)	17 (22.1)	25 (32.5)	23 (29.9)	3 (3.9)	77 (100.0)	26 (33.8)	51 (66.2)
合 計	27 (15.3)	43 (24.3)	45 (25.4)	52 (29.4)	10 (5.6)	177 (100.0)	70 (39.5)	115 (65.0)

表 9 年齢と全般改善度

年 齢	全般改善症例数(%)					合 計	累積改善率(%)	
	著明改善	中等度改善	軽度改善	不 変	悪 化		中等度改善以上	軽 度改善以上
10歳未満	12 (13.6)	17 (19.3)	21 (23.9)	32 (36.4)	6 (6.8)	88 (100.0)	29 (33.0)	50 (56.8)
10歳以上	6 (37.5)	6 (37.5)	1 (6.3)	2 (12.5)	1 (6.3)	16 (100.0)	12 (75.0)	13 (81.3)
20歳以上	1 (10.0)	4 (40.0)	2 (20.0)	2 (20.0)	1 (10.0)	10 (100.0)	5 (50.0)	7 (70.0)
30歳以上	1 (16.7)	2 (33.3)	3 (50.0)	— (—)	— (—)	6 (100.0)	3 (50.0)	6 (100.0)
40歳以上	3 (21.4)	4 (28.6)	1 (7.1)	6 (42.9)	— (—)	14 (100.0)	7 (50.0)	8 (57.1)
50歳以上	3 (18.8)	3 (18.8)	7 (43.8)	3 (18.8)	— (—)	16 (100.0)	6 (37.5)	13 (81.3)
60歳以上	1 (5.0)	4 (20.0)	7 (35.0)	6 (30.0)	2 (10.0)	20 (100.0)	5 (25.0)	12 (60.0)
70歳以上	— (—)	3 (50.0)	2 (33.3)	1 (16.7)	— (—)	6 (100.0)	3 (50.0)	5 (83.3)
80歳以上	— (—)	— (—)	1 (100.0)	— (—)	— (—)	1 (100.0)	— (—)	1 (100.0)
合 計	27 (15.3)	43 (24.3)	45 (25.4)	52 (29.4)	10 (5.6)	177 (100.0)	70 (39.5)	115 (65.0)

(判定不能除く)

の内訳は眠気, 胃部不快感, 嘔吐が各1例, に
がみが3例であった(表15).

特に5〜6歳頃をピークに小児において急増し
ている.

6. 有用度

全般改善度に安全度を加味した有用度は表16
に示したように, 有用以上は68例(38.9%), や
や有用以上の有用度は68.0%であった.

その病態は中耳に漿液性または粘稠度の高い
滲出液の貯留がみられ, 耳閉塞感や伝音難聴を
きたす疾患である. その原因としては上気道感
染, 急性中耳炎, 耳管機能障害などとともに,
アレルギー説も報告されている⁶⁾⁷⁾. アレルギー
を重視する根拠の多くは, 本疾患がアレルギー

考 察

滲出性中耳炎は近年, 急激な増加が認められ,

表10 罹病期間と全般改善度

罹病期間	全般改善症例数(%)					合 計	累積改善率(%)	
	著明改善	中等度改善	軽度改善	不 変	悪 化		中等度改善以上	軽 度改善以上
1 ヲ月以下	4 (17.4)	7 (30.4)	3 (13.0)	7 (30.4)	2 (8.7)	23 (100.0)	11 (47.8)	14 (60.9)
3 ヲ月以下	8 (20.5)	6 (15.4)	11 (28.2)	13 (33.3)	1 (2.6)	39 (100.0)	14 (35.9)	25 (64.1)
6 ヲ月以下	5 (33.3)	2 (13.3)	3 (20.0)	3 (20.0)	2 (13.3)	15 (100.0)	7 (46.7)	10 (66.7)
1 年以下	3 (17.6)	2 (11.8)	6 (35.3)	5 (29.4)	1 (5.9)	17 (100.0)	5 (29.4)	11 (64.7)
3 年以下	5 (13.2)	10 (26.3)	7 (18.4)	13 (34.2)	3 (7.9)	38 (100.0)	15 (39.5)	22 (57.9)
5 年以下	— (—)	2 (33.3)	1 (16.7)	3 (50.0)	— (—)	6 (100.0)	2 (33.3)	3 (50.0)
10 年以下	— (—)	3 (75.0)	— (—)	1 (25.0)	— (—)	4 (100.0)	3 (75.0)	3 (75.0)
11 年以上	— (—)	1 (100.0)	— (—)	— (—)	— (—)	1 (100.0)	1 (100.0)	1 (100.0)
不 明	2 (5.9)	10 (29.4)	14 (41.2)	7 (20.6)	1 (2.9)	34 (100.0)	12 (35.3)	26 (76.5)
合 計	27 (15.3)	43 (24.3)	45 (25.4)	52 (29.4)	10 (5.6)	177 (100.0)	70 (39.5)	115 (65.0)

表11 最終全般改善度

最終全般改善度	著明改善	中等度改善	軽度改善	不 変	悪 化	* 判定不能	合 計
症例数 (%)	27 (15.3)	43 (24.3)	45 (25.4)	52 (29.4)	10 (5.6)	5	182 (100.0)
	70(39.5%)						
	115(65.0%)						

* 中途より来院せず

表12 週別全般改善度

週 別	全般改善症例数(%)					合 計	累積改善率(%)	
	著明改善	中等度改善	軽度改善	不 変	悪 化		中等度改善以上	軽 度改善以上
2 週	6 (5.0)	18 (14.9)	35 (28.9)	58 (47.9)	4 (3.3)	121 (100.0)	24 (19.8)	59 (48.8)
4 週	12 (9.9)	28 (23.1)	30 (24.8)	45 (37.2)	6 (5.0)	121 (100.0)	40 (33.1)	70 (57.9)
6 週	6 (12.2)	12 (24.5)	15 (30.6)	13 (26.5)	3 (6.1)	49 (100.0)	18 (36.7)	33 (67.3)
8 週	3 (9.4)	12 (37.5)	9 (28.1)	7 (21.9)	1 (3.1)	32 (100.0)	15 (46.9)	24 (75.0)

表13 患者の印象

印 象 週 別	全般改善症例数(%)					合 計	累積率	
	大 変 よくなった	よくなった	少 し よくなった	わからない	悪くなった		よくなった 以上	少しよ くなった以上
2 週	7 (5.7)	19 (15.4)	36 (29.3)	58 (47.2)	3 (2.4)	123 (100.0)	26 (21.1)	62 (50.4)
4 週	14 (11.6)	24 (19.8)	37 (30.6)	43 (35.5)	3 (2.5)	121 (100.0)	38 (31.4)	75 (62.0)
6 週	7 (14.6)	12 (25.0)	14 (29.2)	13 (27.1)	2 (4.2)	48 (100.0)	19 (39.6)	33 (68.8)
8 週	5 (15.6)	12 (37.5)	7 (21.9)	8 (25.0)	— (—)	32 (100.0)	17 (53.1)	24 (75.0)

表14 概括安全度

概括安全度	全 く 安全であった	副作用あり 処置不要	副作用あり 要処置	副作用あり 投与中止	* 判定不能
症例数 (%)	173 (97.7)	2 (1.1)	— —	2 (1.1)	5

* 中途より来院せず

表15 副作用一覧

副 作 用	副作用名	件 数	比 率
	眠 気	1	0.5
	胃部不快感	1	0.5
	嘔 吐	1	0.5
	にがみ	3	1.6

表16 有用度

有用度	極めて有用	有用	やや有用	有用とは思わない	好ましくない	* 判定不能
症例数 (%)	23 (13.1)	45 (25.7)	51 (29.1)	54 (30.9)	2 (1.1)	7
	68(38.9%)				* 中途より来院せず	
	119(68.0%)					

性鼻炎等のアレルギー患者に多いこと, また抗ヒスタミン剤や短期間のステロイド剤等を用いたアレルギー治療により, 本疾患が寛解をみることがあるとの臨床的観察によるものである⁸⁾.

I 型アレルギー関与の他にⅢ型アレルギーによっても, 実験的に滲出性中耳炎モデルが作製できるとの報告もある⁹⁾.

我々は今回抗アレルギー剤である azelastine について本疾患に対する有用性を検討する機会を得た. azelastine はロイコトリエン, ヒスタミン等のケミカルメディエーターの遊離抑制, 直接拮抗作用^{1)~3)}, 抗炎症的な作用, さらにはⅢ型アレルギー抑制作用¹⁰⁾を有し, 本疾患の病態に作用して有用性を発揮することが期待された.

総数182例の本疾患患者について有効性を検討し, 最終全般改善度は軽度改善以上で65.0%であった. 本剤は4~8週投与において高い改善度を有することが認められた.

投与期間は原則として4週間, 可能な場合は8週間としたが, 週を追うごとに自覚症状としての耳鳴, 難聴, 耳閉感の改善がみられ, また鼓膜所見として内陷, 可動性低下, 貯留液および発赤の改善が認められた.

さらに, 聴力検査としてティンパノグラム, 純音聴力検査を施行した. その結果, ティンパノグラムの型別の変化, およびピーク圧値にいずれも投与前値に比べて改善が認められた. 純音聴力では20~30%ではあるが改善が認められた.

別報での本剤の小児滲出性中耳炎に対する有効率は66.7%¹¹⁾, 68.2%¹²⁾であり, 今回の成績と近似する結果であった.

また, 抗アレルギー剤の本疾患に関する検討ではトラニラストの成績が報告されている¹³⁾. 有用度は有用以上37.3%, やや有用以上61.4%であり, 今回の azelastine の各々38.9%, 68.0%と近似する成績である.

トラニラストはヒスタミン等のケミカルメディエーターに対する拮抗作用はなく, その遊離抑制により抗アレルギー作用を発揮するとされる. またⅢ型アレルギーに対しても有効と報告されている¹⁴⁾.

azelastine は顕著なケミカルメディエーター拮抗作用を有するが, そのほかにトラニラストと同様のⅢ型アレルギー抑制作用を有している¹⁰⁾. 共通した作用機序により効果を発揮していることも考えられるが, 活性酸素の遊離抑制⁵⁾あるいは炎症細胞の遊走・浸潤抑制作用が関与していることも考えられる.

滲出性中耳炎の治療はまず通気, 鼻咽処置を行い, 1~3ヵ月後位に症状が改善しない場合は鼓膜切開により排液が必要となる. それでも改善しない時はチューブを挿入し, 中耳腔の換気により耳管機能の改善や中耳粘膜病変の改善に努めなければならない. こうした重症例は別として, 軽症から中等症の症例において, 本剤のような内服剤において改善が期待される点では, 大いに有用性があると考えられる.

ま と め

滲出性中耳炎, 182例に対して azelastine(アゼプチン®)の効果を検討し, 次の結果を得た.

1. 最終全般改善度は中等度改善以上39.5%, 軽度改善以上65.0%であった.

2. 有用度は有用以上38.9%, やや有用以上68.0%であった.

3. 副作用は182例中4例(2.2%)に認められ, その内訳は眠気1例, 胃部不快感1例, 嘔吐1例, にがみ3例であった.

4. 患者背景因子別改善度には特に一定の傾向は認められなかった.

5. 自覚症状, 鼓膜所見ともに, 投与期間に比例した改善度の上昇が認められた.

6. ティンパノグラム, 気導聴力レベルにおいても改善が認められた.

7. 以上の結果より, 本剤は滲出性中耳炎に対して有用であると考えられた.

参考文献

- 1) 片山 敏, 佐久間義範, 片山幸一, 他: Azelastine のロイコトリエン産生・遊離抑制作用及びロイコトリエン拮抗作用. *Prog Med* 6 : 1173~1178, 1986.
- 2) Chand N, Diamantis W and Sofia RD : Antagonism of histamine and leukotrienes by azelastine in isolated guinea pig ileum. *Agents Actions* 19(3/4):164~168, 1986.
- 3) Chand N, Pillar J and Diamantis W : Inhibition of calcium ionophore (A23187); stimulated histamine release from rat peritoneal mast cells by azelastine. *Eur J Pharmacol* 96 : 227~233, 1983.
- 4) 折笠悦子: ロイコトリエン B₄ によるヒト好中球遊走反応に対する Azelastine の抑制作用. *Prog Med* 9 : 2272~2279, 1989.
- 5) 谷口勝彦, 浦上美鈴, 高中紘一郎: 抗アレルギー系薬物の多形核白血球に及ぼす作用 —アラキドン酸遊離, スーパーオキシドアニオン産生抑制効果—. *日本薬理学雑誌* 90 : 97~103, 1987.
- 6) 河本和友: 滲出性中耳炎の臨床像. *耳喉* 56 : 713~720, 1984.
- 7) 茂木五郎: 中耳炎の発症機序と臨床. *日本医事新報* 3284 : 30~34, 1987.
- 8) 市村恵一: 滲出性中耳炎の診断と治療. *小児科臨床* 43 : 1990~1993, 1990.
- 9) 朴沢考治: 滲出性中耳炎の病理組織学的研究. *日耳鼻* 91 : 197~203, 1988.
- 10) Tanigawa T, Honda M and Miura K : Effect of azelastine hydrochloride on vascular permeability in hypersensitivity reaction skin site in guinea pig. *Arzneimittel-forsch* 31 (II) : 1212~1215, 1981.
- 11) 高木一平, 小林武弘, 羽柴基之, 他: 小児滲出性中耳炎に対する塩酸アゼラスチン(アゼプチン®)の有効性・安全性に関する検討. *耳展* 33 補5 : 675~682, 1990.
- 12) 森本賢治, 成田慎一郎, 鈴木敏夫, 他: 小児滲出性中耳炎に対する抗アレルギー剤の検討 —塩酸アゼラスチンの有効性について—. *耳展* 35 補5 : 399~407, 1992.
- 13) 寒川高男, 榎本雅夫, 横山道明, 他: 滲出性中耳炎に対する Tranilast の効果. *アレルギーの臨床* 8 : 879~881, 1988.
- 14) Koda A, Nagai H and Watanabe S : Inhibition of hypersensitivity reactions by a new drug, N-(3 : 4'-dimethoxy-cinnamoyl) anthranilic acid (N-5). *J Allergy Clin Immunol* 57 : 396~407, 1976.

(原稿受付: 平成5年2月3日
原稿採択: 平成5年2月5日 急載
別刷請求先: 川端五十鈴
〒350 川崎市鴨田辻道町1981
埼玉医科大学総合医療センター耳鼻咽喉科)