耳管狭窄に対するマクロライドの効果

高桑由紀子¹⁾・高橋 晴雄¹⁾・須藤 正治²⁾・田辺 牧人³⁾

Effect of Low-dose Long-term Treatment with Macrolide for Intractable Eustachian Tube Stenosis

Yukiko Takakuwa and Haruo Takahashi

(Kyoto University)

Masaharu Sudo

(Fukui Red-Cross Hospital)

Makito Tanabe

(Kobe City General Hospital)

The efficacy of low-dose long-term macrolide for treatment of intractable eustachian tube (ET) stenosis in 20 patients (21 ears) with otitis media with effusion or chronic suppurative otitis media was evaluated. A single daily dose (400~500 mg) of erythromycin or clarithromycin was administered for 2~7 months, and ET function was assessed by a modified inflation-deflation test or catheter inflation before and after the course of medication. ET stenosis improved in 10 of the 21 ears (47.6%). The rate of improvement was higher in patients with chronic sinusitis than in those without chronic sinusitis. These results indicate that low-dose long-term macrolide treatment may be useful for treatment of intractable ET stenosis.

Key words : Eustachian tube function, otitis media, macrolide

はじめに

中耳疾患の治療において、耳管の器質的と考えられる難治性の狭窄・閉塞は、長期にわたる中耳の炎症による耳管の骨新生あるいは軟部組織肥厚の結果であると考えられるが、これに対する有効な治療法は現在まで確立されていない^{1)~12)}。

近年衆知のように、びまん性汎細気管支炎や慢性副鼻腔炎等の上気道の慢性炎症に対してマクロライド少量長期投与の有用性が確立されてきている^{13)~16)}。その作用機序は、好中球や単球・リンパ球・NK細胞・線毛細胞・粘液産生細胞等、種々の炎症・免疫担当細胞に働いて

粘液過剰分泌の抑制、線毛運動の活性化をはじめ抗炎症効果をもたらし、細菌の定着、増殖に関する環境を改善する非抗菌作用の可能性が高いといわれている^{17)~19)}。このことから、同様の気道粘膜上皮をもつ耳管粘膜の病変にも本療法が有用である可能性が示唆される。

今回我々は、難治性の耳管狭窄を伴う中耳炎症例に対してマクロライドの少量長期投与を行い良好な成績を得たので予報的に報告する。

対象と方法

対象は、1995年10月より1997年9月までの間に当科を

1) 京都大学医学部附属病院耳鼻咽喉科

2) 福井日本赤十字病院耳鼻咽喉科

3) 神戸市立中央市民病院耳鼻咽喉科

受診した難治性の耳管狭窄・閉塞を伴った中耳炎症例20例21耳で、慢性中耳炎 8 耳、滲出性中耳炎 9 耳、癒着性中耳炎 4 耳である(表1)。

マクロライドは18例でエリスロマイシン、2例でクラリスロマイシンを使用し、1日1回400~500 mgを経口投与とした。投与期間は2カ月から7カ月で平均4.3カ月であった。

耳管狭窄・閉塞の判定は、鼓膜穿孔耳においては加圧・減圧法により受動的耳管開大圧を測定し、その他の症例においてはカテーテル耳管通気により行った。耳管開大圧 800 mmH₂O 以上、もしくはカテーテル耳管通気が不通の症例を耳管狭窄・閉塞とし、マクロライド投与後に再検して、耳管開大圧の低下の見られた症例、あるい

は耳管通気が開通した症例を改善例とした。

また CT あるいは鼻レントゲン写真にて副鼻腔炎の有無を調べ、本治療の効果との相関を調べた。

結 果

まず代表的症例を呈示する。

症例1 46歳、女性。右滲出性中耳炎。

29歳時より右滲出性中耳炎に罹患し、鼓膜チューブ留置を計7回行ったがチューブ脱落の度に再発を繰り返していた。副鼻腔炎の既往はなかった。

耳管機能検査では初診時より右耳管通気不通で、再三の検査で耳管開大圧が 800 mmH₂O 以上を示した。

1996年5月27日よりエリスロマイシン 400 mg を3カ

表1 マクロライド投与前後の耳管機能所見

No.	年齢	性別	疾 患	投与期間 (月)	耳管開大圧 (mmH ₂ O)		副鼻腔炎 の有無
					投与前	投与後	
1	21	女	慢性中耳炎	3	>800	440*	—
2	62	女	慢性中耳炎	3	>800	480*	—
3	51	女	慢性中耳炎	6	LD 狭窄	200*	—
4	53	男	慢性中耳炎	2	LD 閉塞	340*	+
5	44	男	滲出性中耳炎	3	>800	750*	—
6	58	男	滲出性中耳炎	3	>800	500*	—
7	46	女	滲出性中耳炎	3	>800	740*	—
8	28	男	滲出性中耳炎	4	>800	390*	+
9	74	女	滲出性中耳炎	4	LD 閉塞	200*	+
10	69	女	癒着性中耳炎	4	LD 狭窄	580*	—
11	75	男	慢性中耳炎	4	>800	>800	—
12	51	女	慢性中耳炎	6	LD 閉塞	>800	—
13	48	女	慢性中耳炎	5	LD 閉塞	LD 狭窄	—
14	56	女	慢性中耳炎	2	LD 閉塞	LD 閉塞	+
15	23	男	滲出性中耳炎	3	>800	>800	—
16	15	男	滲出性中耳炎	3	>800	>800	—
17	50	男	滲出性中耳炎	7	>800	>800	—
18	50	男	滲出性中耳炎	7	>800	>800	—
19	70	女	癒着性中耳炎	7	>800	>800	—
20	35	女	癒着性中耳炎	4	>800	>800	—
21	45	男	癒着性中耳炎	7	>800	LD 狭窄	—

LD:カテーテル耳管通気

*: 耳管機能の改善が見られた症例

月間経口投与した。投与後の耳管機能検査で耳管開大圧は740 mmH₂Oと改善し、その後は鼓膜留置チューブが自然脱落した後も現在まで約8カ月滲出性中耳炎の再発は見られず、聴力も改善し良好に経過している(図1)。

症例2 63歳、女性、左慢性中耳炎。

幼少時より中耳炎の既往があり、耳漏を年に2、3回繰り返していた。鼓膜には中心性穿孔が認められた。

耳管機能検査では耳管開大圧は800 mmH₂O以上を示し、耳管カテーテル通気でも不通であった。エリスロマイシン400 mgを約3カ月間経口投与した。投与後の耳管機能検査で耳管開大圧は480 mmH₂Oと正常化し、耳管通気も良好となった。初診8カ月後に左鼓膜形成術を施行し、現在術後約8カ月であるが、滲出液の貯留もなく経過良好である。初診時および現時点での聴力図を示す(図2)。

今回対象とした全症例の一覧を表1に示す。本療法によりマクロライド投与前後に耳管狭窄の改善が見られた症例は21耳中10耳で、全体の47.6%を占めた。また、前後に耳管開大圧を定量的に測定できた確実例13例のうちでも6例と、半数弱に有効性が見られた。

また、全症例のうちで、慢性副鼻腔炎を合併していた症例は4例であり、そのなかでは3例に耳管機能の改善が見られた。

なお、マクロライド投与中に重大な副作用の見られた

図1 症例1のエリスロマイシン投与後の聴力

図2 症例2の術前聴力(点線)と術後聴力(実線)

症例はなかった。

考 按

中耳炎に伴う耳管の難治性狭窄・閉塞は、長期にわたる中耳、耳管の炎症の結果であると同時に各種中耳疾患の遷延化、難治化の原因となり得る¹⁾²⁾。これまでその治療に関しては、耳管バイパス術³⁾、耳管内挿管・開放術⁴⁾⁵⁾、耳管咽頭口レーザー開大術⁶⁾等の外科的治療法や、鼻粘膜収縮剤の鼻内投与^{7)~9)}、 β -アゴニスト内服、サーファクタント耳管内注入による効果¹⁰⁾等報告されているが、その有効性は確立されているとはいえない。また、マクロライドについては、守田ら¹¹⁾¹²⁾がロキシスロマイシン(RXM)による効果を報告しているが、今回の観察で我々は改めて難治性の耳管狭窄・閉塞性病変に対するマクロライド投与効果を定量的に確認できた。

今回の症例では、本療法によりマクロライド投与前後に耳管換気機能の著明な改善が見られた症例は全体の約半数の47.6%を占め、また治療前後に耳管機能を定量的に測定できた確実例13例中でも6例と半数程度に有効であり、本治療法が従来確実な治療法がなかった耳管狭窄に対する有効な治療法となりうる可能性が示唆された。

マクロライドの慢性副鼻腔炎に対する有用性は確立されているが^{14)~16)}、副鼻腔炎のある症例に限ってみると4例中3例の耳管狭窄が改善され、鼻疾患のない症例と

比べより耳管機能改善効果が期待できると考えられる。ほかにも慢性副鼻腔炎を合併する滲出性中耳炎症例に対するマクロライドの有用性を認める報告があり²⁰⁾, 鼻粘膜病態の改善はマクロライドの耳管機能改善の作用機序の1つとして考えられるが, 慢性副鼻腔炎を合併していないその他の症例17例中でも7例に耳管機能の改善が見られていることから, それのみではなく耳管粘膜自体にも何らかの直接作用を及ぼしていると考えられる。その作用機序はやはりびまん性肺炎や副鼻腔炎での機序と同様に, 非抗菌作用の可能性がむしろ高い^{17)~19)}。

本療法は中耳や鼻咽腔に侵襲を与えず, 重篤な副作用もないことから適応は広く, 今回対象とした難治例のみでなく軽症例にも初回治療として試みる価値があると考えられる。症例によっては症例1のように難治性の滲出性中耳炎であっても本療法により治癒が期待でき, また症例2のように耳管高度狭窄のある慢性中耳炎でも術前のマクロライド使用により良好な術後経過が期待できるなど, 本療法の意義は大きいと考えられ, 今後もマクロライドの積極的な試用を進めその適応などもさらに分析していきたいと考えている。

ま と め

耳管高度狭窄・閉塞例21耳に対しマクロライドの少量長期投与療法を行い, 約半数で良好な結果を得た。本療法は耳管狭窄・閉塞症例に対し試みる価値のある方法と考えられた。

本論文の要旨は第67回日本耳鼻咽喉科学会京滋合同地方部会において口演した。

参考文献

- 1) Honjo I, Takahashi H, Fujita A, et al : Etiology of otitis media with effusion ; tubal dysfunction or infection. Recent Advances in Otitis Media (ed by Mogi G, Honjo I, Ishii T, et al). pp 49~51, Kugler Publications, Amsterdam/New York, 1994.
- 2) Lamp CB : Chronic secretory otitis media ; etiologic factors and pathologic mechanisms. Laryngoscope **83** : 276~291, 1973.
- 3) Lapidot A and Rubenstein A : Eustachian tube bypass. IMJ Ill Med J **166** : 354~355, 1984.
- 4) Zhu MJ : Eustachian intubation. Recent Advances in Otitis Media (ed by Mogi G, Honjo I, Ishii T, et al). pp 795~797, Kugler Publications, Amsterdam/New York, 1994.
- 5) Zini C, Bacciu S, Scandellari R, et al : Intra-operative management of the osseous eustachian tube. Cholesteatoma and Mastoid Surgery (ed by Tos M, Thomsen J and Peitersen E). pp 533~541, Kugler & Ghedini Publications, Amsterdam/Berkeley/Milano, 1989.
- 6) Honda K, Tanke M and Kumazawa T : Treatment of eustachian tube dysfunction-laser surgery and two therapeutic methods. Recent Advances in Otitis Media (ed by Lim DJ, Bluestone CD, Klein JO, et al). pp 278~280, BC Decker Inc, Tront/Philadelphia, 1987.
- 7) Olen L and Holmquist J : Influence of nasal decongestants on eustachian tube function. Recent Advances in Otitis Media (ed by Lim DJ, Bluestone CD, Klein JO, et al). pp 83~85, Decker Periodicals, Florida, 1993.
- 8) Jensen JH, Leth N and Bonding P : Topical application of decongestant in dysfunction of the eustachian tube ; a randomized, double blind, placebo-controlled trial. Clin Otolaryngol **15** : 197~201, 1990.
- 9) Lildholdt T, Cantekin EI, Bluestone CD, et al : Effect of a topical nasal decongestant on eustachian tube function in children with tympanostomy tubes. Acta Otolaryngol **94** : 93~97, 1982.
- 10) Malm L and White P : Beta-agonist and surfactant in eustachian tube function. Acta Otolaryngol (Stockh) Suppl 493 : 133~136, 1992.
- 11) 守田雅弘, 原田 保, 久保 武 : 滲出性中耳炎の耳管機能とロキシスロマイシン. 耳鼻臨床 補74 : 28, 1994.
- 12) Morita M, Harada T and Kubo T : Tubal function in otitis media with effusion and treatment with roxithromycin. Recent Advances in Otitis Media (ed by Lim DJ, Bluestone CD, Casselbrant M, et al). pp 213~215, BC Decker Inc, Ontario, 1996.
- 13) 工藤翔二, 木村 仁, 植竹健司 : びまん性汎細気管支炎に対するマクロライド系抗生剤の少量長期投与. 日胸疾会誌 **22** 増 : 254, 1984.
- 14) 洲崎春海, 杉田公一, 工藤翔二, 他 : エリスロマイシンはどのような疾患・病態に有効か. びまん性汎気管支炎に併発する慢性副鼻腔炎に対する効果. Therapeutic Research **11** : 961~963, 1990.
- 15) 菊地 茂, 洲崎春海, 青木彰彦, 他 : 副鼻腔炎とエリスロマイシン長期少量投与. 耳鼻臨床 **84** : 41~47, 1991.
- 16) 洲崎春海 : 慢性副鼻腔炎へのマクロライド療法の応用の開始と現状. JOHNS **12** : 213~220, 1996.
- 17) Anderson R : Erythromycin and roxithromycin potentiate human neutrophil locomotion *in vitro* by inhibition of leukoattractant-activated superoxide generation and autooxidation. J Infect Dis **159** : 966~973, 1989.

- 18) Keicho N, Kudoh S, Yotsumoto H, et al : Erythromycin promotes monocyte to macrophage differentiation. J Antibiotics 47 : 80~89, 1994.
- 19) 森 繁人, 斎藤 等, 木村有一, 他 : マクロライド系抗生剤の鼻粘膜纖毛運動に及ぼす影響. 耳展 38 補 3 : 220~227, 1995.
- 20) Kurata K, Takahashi H, Fujita A, et al : Clinical efficacy of clarithromycin treatment of refractory otitis media with

effusion. Recent Advances in Otitis Media (ed by Lim DJ, Bluestone CD, Casselbrant M, et al). pp 236~238, BC Decker Inc, Ontario, 1996.

（原稿受付：平成 9 年10月30日
原稿採択：平成 9 年12月 3 日
別刷請求先：高桑由紀子
〒606-8507 京都市左京区聖護院川原町54
京都大学医学部附属病院耳鼻咽喉科）