滲出性中耳炎に対するオキサトミドの効果

佐藤 成彦・浅井 忠雄・熊谷 陽子・馬場廣太郎

Clinical Evaluation of Oxatomide Administered for Otitis Media with Effusion

Shigehiko Satoh, Tadao Asai, Youko Kumagai and Kohtaro Baba
(Dokkyo University School of Medicine)

We administered Oxatomide to 32 patients (total 54 ears) with otitis media with effusion (OME) for eight weeks, and we investigated respective groups of patients with nasal allergy, sinusitis and adenoid vegetations. The efficacy of oxatomide evaluated by the appearance of the tympanic membrane, audiogram and tympanogram. The nasal allergy group improved by 18.2% and the non-allergy group by 50%. The sinusitis group improved by 33.3%, the non-sinusitis group by 36.6%. The group with adenoid vegetations grade I・II improved by 25.7%, grade III by 80%. Based on these results, Oxatomide was considered effective in the treatment of OME.

Key words: OME, Oxatomide, nasal allergy sinusitis, adenoido

はじめに

滲出性中耳炎(以下 OME と略す)は、近年著しく増加している疾患で、幼小児の難聴の原因として問題になってきている。難治性のものや、合併症として中耳真珠腫症や中耳癒着症に進行する症例も見られるためその診断、治療は重要である。発症の原因として感染説、アレルギー説、耳管機能説など種々のものが考えられており、それに伴い、それぞれの治療法がなされているが、最近、抗アレルギー剤が奏効するという報告が散見されている。

オキサトミド(製品名: Cellecto®)は、benzimidazolone 系の抗アレルギー剤であり、I 型アレルギー反応において細胞内 Ca^{2+} 動員を強力に阻害し、ヒスタミン、ロイコトリエン(以下 LT と略す)等のケミカルメディエーターの

遊離を抑制し¹⁾²⁾ また、遊離されたケミカルメディエーターに対する拮抗作用³⁾ をもつことが知られている薬剤である。

そこで今回我々は、OME に対しオキサトミドを使用し、全体の奏効率や患者の背景因子と治療効果との関係について検討したので、若干の考察を加えて報告する。

対象および方法

I 対象

獨協医科大学病院耳鼻咽喉科にて、OME の診断で加療した男性14名、女性18名の計32名で、一側性のものもあったため54耳を対象とした。年齢は、4歳から10歳までの平均5.9歳であった。

II 方法

オキサトミドドライシロップを1日量として

1 mg/kg 1日2回8週間経口投与した。投与期間中は、他の抗アレルギー剤、抗ヒスタミン剤、塩化リゾチーム等の内服およびステロイドの点鼻は行なわず、原則として単独使用した。また、投与期間中に急性感染症を生じ抗生物質の使用を余儀なくされた場合は、必要最小限とした。来院時の併用療法として、鼻咽頭処置、鼻ネブライザー、耳管通気のみを行ない、鼓膜切開などの外科的処置は行なわなかった。

表1 鼻アレルギー判定基準

1. 鼻アレルギー症状がある
2. RAST スコアが1以上
3. 鼻汁好酸球が(+)以上

表2 重症度の基準

1. 鼓膜所見	
滲出液充満	3点
ニボー	2点
陥凹のみ	1点
正 常	0点
2. 純音聴力検査	
～30 dB	3点
29 dB～20 dB	2点
19 dB～10 dB	1点
9 dB～0 dB	0点
3. ティンパノグラム	
B	3点
C ₂	2点
C ₁	1点
A	0点

Ⅲ 検査項目

〔1〕患者背景

アレルギー性鼻炎、副鼻腔炎、アデノイド肥大の有無を調べ、それぞれの治療効果を群間比較で検討した。アレルギー性鼻炎の判定基準として、アレルギー症状があり、RAST スコア（今回は、HD、スギ、ダニの3項目のみ）が1以上で、鼻中好酸球が(+)以上のもの(表1)とした。副鼻腔炎の有無は、ウォーター法で、アデノイド肥大の有無は、鼻側面X線で判定した。

〔2〕他覚的所見

オキサトミドドライシロップ投与前後に、鼓膜所見、純音聴力検査、ティンパノグラムを行ない、効果判定の基準とした。

Ⅳ 効果判定

他覚的所見3項目の重症度の基準(表2)を決めた。正常を0点とし重症度に応じて3点までそれぞれスコア化した。この各項目のスコアを合計し、投与前後でその変動を調べ、改善度を求めた。治療による改善度は、投与後のスコアおよび投与前後のスコアの差から求めた(表3)。投与後のスコアが0点になったものを治癒とし、著名改善は、投与後のスコアが1～2点、または、投与前後のスコアの差が6点以上のもの、改善は、投与後のスコアが3～4点、または、投与前後のスコアの差が4～5点のもの、やや改善は、投与後のスコアが5～6点、または、投与前後のスコアの差が2～3点のもの、不変は、投与後のスコアが7～9点、または、投与前後のスコアの差が0～1点のものとした。

表3 治療による改善度

改善度	投与後のスコア (点)	投与前後のスコアの差 (点)
治 癒	0	
著明改善	1～2	6～
改 善	3～4	4～5
やや改善	5～6	2～3
不 変	7～9	0～1

結 果

(1) 患者背景(表4)

アレルギー性鼻炎は、32例中13例(40.6%)に合併し、鼻X線を施行した27例中9例(33.3%)に副鼻腔炎を、更に、24例(88.8%)にアデノイド肥大を合併していた。

(2) 全般改善度

他覚的所見3項目の合計スコアについて全症例の平均値で比較すると、投与前7.03から投与後5.50と有意に改善を認めた(図1)。更に、改善度(表3)は、治癒1耳、著名改善8耳、改善11耳、やや改善12耳、不変22耳だった。

奏効率は、改善以上で35.1%、やや改善以上で59.3%とあまり良い結果ではなかった。

(3) 背景因子別スコアの変動

①アレルギー性鼻炎(図2)

アレルギー性鼻炎合併群は、投与前に重症例が多く、投与後においてもスコアの有意の低下は見られなかった。しかし、非アレルギー群において投与前後で有意の差を認め、治療効果が高い傾向にあった。

②副鼻腔炎(図3)

副鼻腔炎合併群は、投与前に重症例が多いにもかかわらず、治療成績は、非合併群よりも良い結果となった。しかし、統計上、投与前後とも両者に有意差はなかった。

③副鼻腔炎+アレルギー性鼻炎(図4)

副鼻腔炎合併例15耳のうち、更にアレルギー性鼻炎を合併している群7耳と、非合併群8耳の投与前後のスコアの変動は、アレルギー性鼻炎を合併している群に重症例が多く、また治

療による効果も認められなかった。

④アデノイド肥大(図5)

アデノイドⅠ度およびⅡ度肥大35耳とⅢ度肥大5耳の投与前後のスコアの変動は、アデノイドⅢ度肥大に投与前重症例が多いにもかかわらず治療成績が良い結果であった。

図1 治療前後におけるスコア変動

図2 治療前後におけるスコア変動

図3 治療前後におけるスコア変動

表4 患者背景

	人数 (耳数)		
	あ る	な し	不 明
アレルギー性鼻炎	13名 (22耳)	19名 (32耳)	
副鼻腔炎	9名 (15耳)	18名 (30耳)	5 名
アデノイド肥大	24名 (40耳)	3名 (6耳)	5 名

(4) 背景因子別奏効率および全体の奏効率

(表 5)

アレルギー性鼻炎合併群の奏効率は、18.3% 非アレルギー群は、50.0%だった。副鼻腔炎合併群の奏効率は、33.3%非合併群は、36.6%だった。アデノイドⅢ度肥大は、80.0%ⅠおよびⅡ度肥大は、25.7%だった。

図 4 副鼻腔炎合併例における治療前後のスコア変動

図 5 治療前後におけるスコア変動

表 5 背景因子別奏効率

	合併あり	合併なし
アレルギー性鼻炎	18.2%	50.0%
副鼻腔炎	33.3%	36.6%
アデノイド肥大	80.0% (Ⅲ度)	25.7% (Ⅰ・Ⅱ度)
奏効率	改善以上 やや改善以上	20/54=37.0% 32/54=59.3%

考 察

小児の OME は、近年明らかな増加傾向を示し、同時に、アレルギー性鼻炎などアレルギー性疾患も明らかに増加傾向を示している。両者の合併率に関して Jordan ら⁴⁾ は123例中の OME のうち91例(74.0%)にアレルギーが、Lecks⁵⁾ は77例(85.0%)にアレルギー性鼻炎が合併していたと報告している。今回我々も、そこまで高率ではないにしろ32例中13例(40.6%)にアレルギー性鼻炎の合併を見た。しかし、抗アレルギー剤であるオキサトミド投与により、アレルギー性鼻炎合併群の奏効率18.2%と、非合併群50%に比べ低い結果を得た。また、トラニラストを OME に使用した臨床効果においてもアレルギー性鼻炎合併群と非合併群に有意差はないという報告⁶⁾もある。さらに、小林ら⁷⁾ はアレルギー性鼻炎合併群の有効率43.8%、非合併群33.3%だったと報告している。今回我々の報告が小林らの報告と異なった結果となった原因として、アレルギー性鼻炎合併群は投与前の重症度が高かったこと、効果判定の方法が異なったことが考えられる。また、Ⅰ型アレルギー反応のみならずⅢ型アレルギー反応⁸⁾が OME 発症の因子となり得る実験報告もある。また、近年 OME の成立や遷延化の過程に LT が役割を果たしているという報告⁹⁾もありオキサトミドによって非合併群に強く作用したものと思われた。更にⅢアレルギー反応は、副鼻腔炎の発症にも深く関与しているという報告¹⁰⁾¹¹⁾もあり、アレルギー性鼻炎、副鼻腔炎、OME は、広義のアレルギー疾患を基礎に持ち、互いに高い合併率を持つものと推測できる。以上のことを考慮するとオキサトミドは、OME に有用と考えられる。しかし、オキサトミドがなぜアレルギー性鼻炎を合併しない OME に有効なのか、今回の結果からだけでははっきりしたことは言えない。しかし、オキサトミドが直接的に中耳貯留液中のケミカルメディエーターに作用した可能性も考えられ、OME でのケミカルメディエーターの果たす役割について今後さらなる解明が必要

であろう。

まとめ

小児滲出性中耳炎症例32名54耳に対し、オキサトミドドライシロップ 1 mg/kg 1日2回8週間経口投与し、アレルギー性鼻炎、副鼻腔炎、アデノイド肥大の背景因子別に検討し以下の結果を得た。

1) アレルギー性鼻炎は、32例中13例22耳(40.6%)に合併が見られた。アレルギー性鼻炎を有する症例では、奏効率18.2%だった。アレルギー性鼻炎を有さない症例では、奏効率50.0%だった。

2) 副鼻腔炎は、27例中9例15耳(33.3%)に合併が見られた。副鼻腔炎を有する症例では、奏効率33.3%だった。副鼻腔炎を有さない症例では、奏効率36.6%だった。

3) アデノイド肥大は、32例中24例40耳(88.8%)に合併がみられた。アデノイドⅢ度肥大の奏効率80.0%, アデノイドⅠおよびⅡ度肥大の奏効率25.7%だった。

参考文献

- 1) Tasaka K, Akagi M, Mio M, et al : Inhibitory effects of oxatomide on intracellular Ca mobilization ; Ca uptake and histamine release ; using rat peritoneal mast cells. *Int Arch Allergy Appl Immunol* **83** : 348~535, 1987.
- 2) Manabe H, Ohmori K, Tomioka H, et al : Oxatomide inhibits the release of chemical mediators from human lung tissues and from granulocytes. *Int Arch Allergy Appl Immunol* **87** : 91~97, 1988.
- 3) 大森健守, 石井秀衛, 二藤真明, 他 : Oxatomide (KW-4354) の薬理作用 —(第7報) 抗chemical mediator 作用—. *日薬理誌* **81** : 399~409, 1983.
- 4) Jorden R : Chronic secretory otitis media. *Laryngoscope* **59** : 1002~1015, 1949.
- 5) Lecks HL : Allergy aspect of serous otitis media in childhood. *NY State J Med* **61** : 2737~2743, 1961.
- 6) 水野正浩, 仙波哲雄, 野村恭也, 他 : 滲出性中耳炎に対するリザペンの効果. *耳展* **32** 補6 : 513~522, 1989.
- 7) 小林一豊, 鈴木敏夫, 竹沢裕之 : 小児滲出性中耳炎に対する Tranilast (リザペン) の使用経験. *耳展* **31** 補1 : 31~35, 1988.
- 8) 朴沢孝治 : 滲出性中耳炎の病理組織学的研究 (第2報) —Ⅲ型アレルギーによる滲出性中耳炎モデル—. *日耳鼻* **91** : 197~203, 1988.
- 9) Jung TTK : Prostaglandins ; leukotrienes and other aracidonic acid metabolites in the pathogenesis of otitis media. *Laryngoscope* **98** : 980~993, 1988.
- 10) 三村幸弘 : 副鼻腔炎における細菌アレルギーに関する実験的研究. *名市大医誌* **24** : 139~158, 1973.
- 11) 石川 哮 : 副鼻腔炎と免疫アレルギー. *耳鼻咽喉科・頭頸部外科 Mook* **1**. 17~22頁, 金原出版, 東京, 1986.

別刷請求先 : 佐藤成彦
〒321-02 栃木県下都賀郡壬生町
大字北小林880
獨協医科大学耳鼻咽喉科学教室