トラニラストの滲出性中耳炎に対する効果

久松 建一・岸保 鉄也・後藤 領
荻野 純・野沢 出・村上 嘉彦

Clinical Efficacy of Tranilast on Otitis Media with Effusion

Ken-ichi Hisamatsu, Tetsuya Ganbo, Rei Goto, Jun Ogino,
Izuru Nozawa and Yoshihiko Murakami

(Yamanashi Medical University)

The efficacy of Tranilast, an anti-allergic drug, in treating otitis media with effusion (OME) was clinically evaluated. One hundred twelve patients (173 ears) were divided into four different treatment groups : Group A was given Tranilast and local treatment (nasal suction and tubal catheterization) ; Group B received Tranilast, myringotomy and local treatment ; Group C only received local treatment (control for Group A) ; Group D received myringotomy and local treatment without Tranilast (control for Group B). The global improvement rating assessed as "moderately improved or better" was 61.7% in Group A, 78.6% in Group B, 43.6% in Group C, and 35.0% in Group D. There was a significant improvement in Group A compared to that in Group C ($p < 0.01$). In subjects with OME for a period of less than 2 months, Tranilast was very useful. In subjects with OME for seven months or longer, Group C showed significantly less improvement than Group A, B or D. These findings suggest that some kind of medication is required for OME management.

Key words : Tranilast, anti-allergic drug, otitis media with effusion

はじめに

滲出性中耳炎は耳鼻咽喉科の日常診療において比較的多い耳疾患の1つである。幼小児と高齢者に多く認められ、慢性に経過して真珠腫を発生する症例や癒着性中耳炎に移行する症例もある。小児では成長に伴い上気道の解剖学的、免疫学的防御機構の完成によって治癒することが多いが、難聴の改善と後遺症の発生の防止のためにも治療が必要である。鼓膜穿刺ないし切開による滲出液の排除は中耳の陰圧状態を改善し、聴力の改善と癒着性中耳炎や真珠腫性中耳炎への移行を阻止するのに効果的な基本的な処置である。しかし、その効果は一時的なことも多く、滲出液の再貯留も少なくない。

換気チューブの装着は長期間中耳を陰圧から開放して

聴力レベルの低下を改善する最も確実で有効な方法であるが、感染、tube周囲の肉芽の発生、鼓膜穿孔、真珠腫の発生などの問題もある。また幼小児に対しては外来での施行の困難な場合が少なくない。従って、滲出性中耳炎の病態の解明と薬物療法の確立が望まれている。今回、我々は肥満細胞からヒスタミン、ロイコトリエンや血小板活性化因子(PAF)などのアレルギーの化学伝達物質の遊離を抑制する抗アレルギー薬の1つであるTranilastの滲出性中耳炎に対する臨床効果の検討を行ったのでその結果を報告する。

研究方法

1. 対象

山梨医科大学医学部付属病院, 石和町立峡東病院, 加納岩総合病院, 飯富病院の耳鼻咽喉科を受診した滲出性中耳炎患者を対象とし, 本人, または家族より同意を得た。

滲出性中耳炎の診断は, 患者自身の自覚症状, 鼓膜所見, 聴力検査およびチンパノメトリーなどによる他覚的所見から総合的に行った。

急性中耳炎の先行した場合は, 発症後1ヵ月以上を経たものを対象とし, 1週間の導入期間を設けた。

2. 試験薬剤の投与方法と投与期間

成人の場合, リザペン1回1カプセル1日3回経口投与(Tranilastとして300 mg/日)した。小児の場合, リザペン細粒0.05 mg/kg (Tranilastとして5 mg/kg)を1日3回に分けて経口投与した。

薬剤の投与は, 6週間以上の連続投与とし, この間に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薬や抗ヒスタミン剤などの他の薬剤の投与を禁止した。

3. 投与方法

滲出性中耳炎患者の次の4群に分けて観察した。

A群: Tranilast投与群

B群: 鼓膜穿刺または切開による滲出液除去後, Tranilast投与群

C群: Tranilast非投与群(A群の対照)。

D群: 鼓膜穿刺または切開による滲出液除去後, Tranilast非投与群(B群の対照)。

外来処置として耳管処置, ネビュライザー療法を施行した。ただし, 検査前は処置を禁じた。

4. 観察項目と効果判定

観察項目は他覚的所見として, (1)鼓膜所見の観察, (2)標準純音聴力検査, (3)チンパノメトリーを試験開始および試験終了時に施行した。効果判定は, 表1に示す各観察項目ごとの改善判定基準にもとづいた。また, 総合評価は, 表2に示す全般改善度判定基準にもとづいた。

表1 判定基準

I. 鼓膜所見の改善

著明改善: 陥凹及び色調のいずれも消失

+++→- ++→- +→-

中等度改善: 陥凹又は色調の一方のみ2段階の改善

+++→- ++→-

軽度改善: 陥凹又は色調の一方のみ1段階の改善

+++→++ ++→+ +→-

不変: 陥凹及び色調のいずれも不変

+++→+++ ++→+++ +→+

悪化: 陥凹及び色調のいずれも悪化

-→+, ++, +++ +→++, +++ ++→+++

陥凹と色調の改善度が異なる場合は良い方の改善度を採用

II. オーディオグラムの改善

500 Hz, 1 kHz, 2 kHzの気導4分法

著明改善: 25 dB以上の改善

改善: 15 dB以上25 dB未満の改善

不変・悪化: 15 dB未満の改善, 悪化

III. チンパノグラムの改善

著明改善: B type→A type

中等度改善: C type→A type B type→C type

軽度改善: compliance または peak 圧値のみの改善

不変: B type→B type C type→C type

A type→A type

悪化: A type→C type, B type

C type→B type

表2 全般改善度判定基準

鼓膜所見, チンパノグラムの改善度のポイント

著明改善: 3点 中等度改善: 2点 軽度改善: 1点

不変: 0点 悪化: -1点

オーディオグラムの改善度のポイント

著明改善: 3点 改善: 2点 不変・悪化: 0点

I. 3項目で判定

著明改善: 合計8~9点

中等度改善: 合計5~7点

軽度改善: 合計2~4点

不変: 合計0~1点

悪化: 合計-1点以下

II. 2項目で判定

著明改善: 合計5~6点

中等度改善: 合計3~4点

軽度改善: 合計1~2点

不変: 合計0点

悪化: 合計-1点以下

各群間の統計学的検討は、DUNN の多重比較検定を行った。

結 果

1. 対 象

対象症例は112例、163耳であった。112例中、両側罹患例は、61例(54.5%)、片側罹患例は51例(45.5%)であった。性別では、男性52例(46.4%)、女性60例(53.6%)であった。また、年齢別では、15歳以下が89例(79.5%)、50歳以上が22例(19.6%)であった。各群の性別および年齢別分布を表3に示す。合併症として副鼻腔炎を有する者は、24例(21.4%)であり、各群に有意差はなく、アレルギー素因者(合併症または既往歴としてのアレルギー疾患を有したり、家族歴のある者)は5例(4.5%)ときわめて少数であった。

2. 観察日数と副作用

Tranilast 平均投与観察日数は、A群53.7日、B群56.8日、観察日数はC群72.8日、D群46.4日であった。最長投与日数はA群112日(16週)、B群126日(18週)、C群182日(26週)、D群112日(16週)であった。しかしながら、これらの試験期間を通じて Tranilast によると思われる副作用は1例も見られなかった。

鼓膜穿刺または切開による滲出液除去後の鼓膜の小穿孔は全例、1週間以内に閉鎖していた。

3. 聴力改善効果

聴力改善の評価基準は15 dB 以上の聴力レベルの改

善を改善、25 dB 以上の改善を著明改善とした。44耳がこの検討の対象になり得た。Tranilast 投与のみのA群では改善以上の改善は47.1%、A群の対照のC群では30.0%が改善以上の聴力改善を示し両群間に有意差は認められなかった。B群では53.8%、D群では25.0%が聴力改善を示したが、有意差は認められなかった(表4)。

表4 オーディオグラム(15 dB 以上)

	耳 数	著明改善	改 善	不 変	改善以上改善率%
A	17	4	4	9	47.1
B	13	2	5	6	53.8
C	10	2	1	7	30.0
D	4	0	1	3	25.0

4. チンパノグラムの改善効果

106耳が検討対象となった。A群では72.5%、C群では44.2%が改善以上の改善を示し両群間の有意差が認められた($p<0.01$)。B群では66.7%、D群では23.1%がチンパノグラムの改善以上の改善を示したが、有意差は認められなかった(表5)。

5. 全般改善度

鼓膜所見、標準純音聴力検査、およびチンパノメトリーの改善度より、表1、2に示す判定基準に従ってA群からD群までの全般改善度を求めた(表6)。各群の中等度

表3 性別及び年齢分布

		A		B		C		D		合 計	
		症例数	耳 数	症例数	耳 数	症例数	耳 数	症例数	耳 数	症例数	耳 数
年 齢	0～5	13	23	4	4	13	22	2	3	32	52
	6～15	22	32	15	16	14	26	6	6	57	80
	16～49	0	0	0	0	0	0	1	2	1	2
	50～	4	5	7	8	4	7	7	9	22	29
性 別	男	20	32	14	15	11	16	7	8	52	71
	女	19	28	12	13	20	39	9	12	60	92
合 計		39	60	26	28	31	55	16	20	112	163
最 長 投与日数		112日 (16週)		126日 (18週)		182日 (26週)		112日 (16週)			
平 均 投与日数		53.7日		56.8日		72.8日		46.4日			

表5 チンパノグラム

	耳数	著明改善	中等度改善	軽度改善	不変	悪化	中等度以上改善率%	軽度以上改善率%	
A	40	13	16	1	10	0	72.5	75.0	** +
B	15	5	5	0	4	1	66.7	66.7	
C	38	4	13	3	14	4	44.7	52.6	
D	13	2	1	0	9	1	23.1	23.1	

表6 全般改善度

	耳数	著明改善	中等度改善	軽度改善	不変	悪化	中等度以上改善率%	
A	60	18	19	12	11	0	61.7	** *
B	28	6	16	2	3	1	78.6	
C	55	10	14	7	20	4	43.6	
D	20	2	5	5	7	1	35.0	

** : $p < 0.01$ * : $p < 0.05$

以上改善率はA群61.7%, B群78.6%, C群43.6%, D群35.0%であった。各群の軽度以上改善率はA群81.7%, B群85.7%, C群56.4%, D群60.0%であった。

各群の中等度以上改善率の比較を表7に示す。鼓膜穿刺または切開を行っていないA群とC群では, Tranilast投与群であるA群の方が, 非投与群であるC群に比較して有意な改善が認められた($p < 0.01$)。また, 鼓膜穿刺または切開による滲出液除去を行っているB群とD群では, Tranilast投与群であるB群の方が非投与群であるD群に比較して有意な改善傾向が認められた($p < 0.05$)。Tranilast投与群のA群とB群の間では有意差は認められなかった。非投与群であるC群とD群間でも改善率に有意差は認められなかった。

次に, A群からD群の4群について, それぞれの罹病期間別における軽度以上改善率の検討を行った。症例は,

罹病期間の比較的短いもの(2カ月以内): S期と罹病期間の長いもの(7カ月以上): L期の2種類に分けた。

各群A群~D群におけるS期とL期間の有効率の検討はA群: 89.2% v.s. 70.0% ($p < 0.05$), B群: 100% v.s. 69.2% ($p < 0.05$), C群: 71.4% v.s. 27.8% ($p < 0.01$), D群: 66.7% v.s. 66.7% (NS)であった。すなわち, A群~C群において, 罹病期間の短い方が改善率が高い傾向が見られた(表8)。罹病期間別(S期とL期)における各群間の有効率の検討は, S期において, A~C群間: 89.2% vs 71.4% ($p < 0.10$), B~D群間: 100% vs 66.7% ($p < 0.05$), A~B群間: 89.2% vs 100% (NS), C~D群間: 71.4% vs 66.7% (NS)であった。すなわち, 罹病期間の比較的短い症例においては, 鼓膜穿刺, 切開の施行の有無を問わず Tranilast投与群のほうが改善率の高い傾向がみられた。また, L期において, A~C群

表7 中程度以上改善率における各群間の比較

	A-C	B-D	A-B	C-D
有意差	**	*	NS	NS

* : $p < 0.05$ ** : $p < 0.01$
NS : 有意差なし

表8 各群の罹病期間別にみた有効率

罹病期間	A群		B群		C群		D群	
	耳数	症例数	耳数	症例数	耳数	症例数	耳数	症例数
S期	37	89.2%	12	100%	28	71.4%	6	66.7%
L期	20	70.0%	13	69.2%	18	27.8%	12	66.7%

間：70.0% vs 27.8% ($p < 0.05$), B～D群間：69.2% vs 66.7% (NS), A～B群間：70.0% vs 69.2% (NS), C～D群間：27.8% vs 66.7% ($p < 0.05$)であった。すなわち、罹病期間の長い症例においては、鼓膜穿刺、切開を施行しない群では Tranilast を投与した方が改善率の高い傾向がみられた。また、Tranilast を投与しない群間では鼓膜穿刺、切開を施行しなければ、改善率は低下する傾向がみられた。

考 察

今回の試験において対象となった患者の年齢層は、7～15歳が50.9%と最も多く、次いで5歳以下の小児が28.6%, 50歳以上のもの19.6%という若年層に傾きのある2峰性を示した。中間年齢層が極端に少なかったのは、本試験に参加した施設が、農村地区に存在しており、その人口構成に起因するとも考えられるが、この疾患の患者の2峰性の分布はこれまでの多くの報告と一致するものである。

滲出性中耳炎の発症に関与する因子として、上気道炎や急性中耳炎のような感染、アデノイド、腫瘍、奇形、放射線などによる耳管の物理的、機能的障害、アレルギー説などが古くから挙げられている。今回の試験の対象となった患者には、アデノイド増殖症、腫瘍や奇形の患者は含まれていない。また、アレルギー素因者は5例(4.5%)と少なく、滲出性中耳炎との関連性は認められなかった。しかしながら、若年層において滲出性中耳炎と診断される以前に上気道炎や急性中耳炎との関連のあった症例が大半をしめていた。レントゲン検査で副鼻腔炎と診断されたものは、21.4%で、経過観察中に滲出性中耳炎が軽快したものは、鼻腔所見も改善してゆく傾向がみられた。これらの結果は滲出性中耳炎と感染との関連性を示唆している。

試験を開始するにあたって、滲出性中耳炎の確定診断には、患者自身の自覚症状のみならず、鼓膜所見、聴力検査およびチンパノメトリーなどによる他覚的所見をそろえ、さらに鼓膜穿刺・切開を施行して滲出液を証明すれば完全と考えられる。しかし、本試験においては、鼓膜穿刺・切開を施行した群(外科的処置群)とそれを行わなかった群(保存的処置群)の2群に分けなければならなかったため、滲出液の証明はおこなわず、鼓膜所見、聴力検査およびチンパノメトリーなどによる他覚的所見より滲出性中耳炎と診断した。また、全般改善度を判定す

るにあたって幼児の場合、聴力検査を受けるだけの能力のない者は鼓膜所見とチンパノメトリーのみで効果判定を行った。さらに、やむをえない事情によって鼓膜所見のみで診断されたものに対しては、鼓膜所見の改善度に比して1ランクずつ降格するというより厳しい判定基準を設けた(表2)。

試験期間中の薬物投与に関しては、滲出性中耳炎の診断時点では原則的に抗生物質の投与は行わなかった。しかし、鼓膜穿刺・切開を施行した患者や、急性上気道炎に罹患した患者には3日間のセフェム系抗生物質の投与が行われた。また、急性中耳炎から移行した症例に関しては、最低1～2週間の抗生物質の投与が滲出性中耳炎と診断される以前に投与されており、鎮痛消炎剤や消炎酵素剤も各症例に応じて投与されていたが、発症より1カ月経過したものを対象としており、さらに、試験開始以前に1週間の薬剤投与禁止を行っているので本試験への影響は少ないと考えられる。

滲出性中耳炎と感染との関連が指摘される様になったのは、中耳貯留液から *Hemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae* などの細菌が比較的高率に検出されるからである。しかしながら、細菌培養を行うと、その数分の1が培養可能にすぎない¹⁾。このようなことからグラム陰性菌由来の不活化菌体成分あるいはエンドトキシンが滲出性中耳炎の発症に関与している可能性が推測されている。事実、中耳粘膜や中耳貯留液中にエンドトキシンが検出され^{2)~4)}、*Hemophilus influenzae* 死菌⁵⁾ やエンドトキシン⁶⁾、lipid A⁷⁾ の中耳への注入によって実験的中耳炎の発症が観察されている。また、滲出液中に免疫複合体も検出され⁸⁾、免疫複合体の中耳への注入による実験的中耳炎も観察されている⁹⁾¹⁰⁾。Bernstein ら²⁾ は滲出性中耳炎の中耳貯留液中に活性化補体の存在を明らかにしⅢ型アレルギーの関与を示唆した¹¹⁾。これらの実験的滲出性中耳炎の成立過程において好中球やマクロファージなどの炎症細胞の浸潤が指摘されており、これら細胞が産生遊離するロイコトリエン¹²⁾ やプロスタグランジン¹³⁾、血小板活性化因子(PAF)¹⁴⁾ などの各種の生物活性物質も検出され滲出性中耳炎の発症、遷延化に関与していることが推測される。

耳管粘膜上皮の80%以上は繊毛細胞からなり、鼻副鼻腔と同様に広義の上気道と考えられる。耳管鼓室口より中耳腔、乳突洞にいたる末梢では繊毛細胞は減少する。耳管鼓室口から鼻腔にいたる耳管の障害では、中耳腔全

体の病変に影響を及ぼすと考えられる。

本庄¹⁵⁾によれば、耳管の機能は；(1)口蓋帆張筋や口蓋帆挙筋などの嚥下による動的機能と(2)耳管の粘液纖毛輸送機構による静的機能に分けて考えられている。前者はアデノイド、腫瘍、奇形などにより物理的機械的障害を受ける。後者の障害は感染を trigger として生じる各種の生物活性物質によって障害を受けると考えられる。筆者らによって炎症細胞より遊離されるロイコトリエン、プロスタグランジンや PAF などの炎症やアレルギーの化学伝達物質が粘液纖毛輸送機構に重大な影響を及ぼす事が示唆されている^{16)~20)}。また、これらの伝達物質は血管の拡張作用や透過性の亢進、腺分泌の亢進作用を有するものが多い。さらに、炎症細胞の走化作用を有する化学伝達物質もあり、炎症の場となる耳管中耳粘膜の複雑な炎症反応過程をへて滲出液が生成されと考えられる。しかしながら、現在、これまでの研究成果を基礎にした薬物療法が確立されているとはいえない状況にある。今回、かかる観点より Tranilast の滲出性中耳炎に対する臨床効果の検討を試みた。Tranilast はアレルギー性気管支喘息²¹⁾、アトピー性皮膚炎²²⁾、アレルギー性鼻炎²³⁾、花粉症²⁴⁾などのアレルギー性疾患の治療に有効な経口抗アレルギー薬で、現在臨床で広く用いられている薬剤である。

Tranilast はヒスタミン²⁵⁾やロイコトリエン²⁶⁾、PAF²⁷⁾などの化学伝達物質に対して特異的な拮抗作用を示さずに、抗原や A23187 の刺激によって種々の細胞や組織からこれらの化学伝達物質の遊離を抑制する。最近、Tranilast のヒト好中球よりの活性酸素の産生抑制作用²⁸⁾、マクロファージや T リンパ球からのインターロイキンの産生遊離抑制作用²⁹⁾³⁰⁾、fibroblast 増殖抑制作用²⁹⁾などからアレルギーのみならず全般的な炎症反応抑制効果が推測されている。

今回の試験の成績は、Tranilast が滲出性中耳炎に有効であり、これは単独投与においても、また、外科的処置による滲出液の排除後に投与した場合にも有用であることを示した。

判定基準が異なることや今回の試験の様に群間比較が行われていないなどの理由で正確な比較は困難であるが、水野ら³¹⁾は204例、366耳を対象に検討して、Tranilast の常用量を4~8週間投与して有用以上の有用度は37.3%であったと報告している。8週間後の聴力検査で10 dB 以上の聴力改善を53.5%に認めている。また、佐々

木ら³²⁾は滲出性中耳炎の5歳以下の小児49例、96耳を対象に Tranilast を投与して有効以上36.7%の全般改善度を、8週間後の聴力検査で10 dB 以上の聴力改善を53.1%に認め、Tranilast の滲出性中耳炎に対する有効性を報告している。

今回の検討では聴力改善の評価基準は15 dB 以上の聴力レベルの改善を改善、25 dB 以上の改善を著明改善とした。Tranilast 投与のみでは改善以上の改善は47.1%、対照群では30.0%が改善以上の聴力改善を示し両群間に有意差が認められなかった。今後症例を増して検討すべき課題であろう。また、滲出性中耳炎の治療開始までの罹病期間と治療効果の検討では、2カ月以内の急性期および亜急性期(S期)の患者群ではA群がC群より改善率の高い傾向が認められた($p < 0.10$)。また、B群がD群より有意に高い改善率を示した($p < 0.05$)。7カ月以上の慢性期(L期)ではA群がC群より有意に高い改善率を示した($p < 0.05$)。また、C群がD群より有意に高い改善率を示した($p < 0.05$)。すなわち、D群がC群より低い改善率を示し、慢性期の滲出性中耳炎に対しては外科的処置のみでは不充分であることを示し、薬物療法の必要性が示唆された。

今後、滲出性中耳炎の発症機序の解明への一層の努力と新しい薬物療法の開発が極めて重要な課題であろう。

まとめ

化学伝達物質の産生遊離抑制作用のある抗アレルギー剤 Tranilast を滲出性中耳炎患者に投与して、外科的処置群と保存的処置群のいずれにおいても改善率は高くなり、とくに、罹病期間の短い症例にその傾向がみられた。また、罹病期間の長い症例に関しては、外科的処置群においては Tranilast の投与の有無では改善率に差が見られなかったが、保存的処置群では Tranilast を投与しなかったC群が最も低い改善率を示した。

この事は、滲出性中耳炎の治療機転における滲出液の除去と化学伝達物質産生遊離抑制投与の重要性を示すものと思われる。

参考文献

- 1) Senturia BH, Gessert CF, Carr CD, et al : Studies concerned with tubotympanitis. Ann Otol Rhinol Laryngol 67 : 440~467, 1958.
- 2) Bernstein JM, Praino MD and Neter E : Detection of en-

- dotoxin in ear specimens from patients with chronic otitis media by means of the limulus amebocyte lysate test. *Can J Microbiol* **26** : 645~648, 1980.
- 3) DeMaria TF, Prior RB, Briggs BR, et al : Endotoxin in middle-ear effusion from patients with chronic otitis media with effusion. *J Clin Microbiol* **20** : 15~17, 1984.
 - 4) Jinnin T, Dake Y, Kusumoto T, et al : Quantitative determination of bacterial endotoxin in middle ear effusions by chromogenic substrate method. *Auris Nasus Larynx (Tokyo)* **12** : suppl 1 : 97~99, 1985.
 - 5) DeMaria TF, Briggs BR, Lim DJ, et al : Experimental otitis media with effusion following middle ear inoculation of nonviable *H influenzae*. *Ann Otol Rhinol Laryngol* **93** : 52~56, 1984.
 - 6) Nonomura N, Nakano Y, Sato Y, et al : Otitis media with effusion following inoculation of *Haemophilus influenzae* type b endotoxin. *Arch Otorhinolaryngol* **243** : 31~35, 1986.
 - 7) Tanimura F, Tachibana M, Morioka H, et al : Experimental otitis media with effusion induced by intratympanic lipid A instillation. *Am J Otolaryngol* **8** : 23~30, 1987.
 - 8) Palva T, Lehtinen T and Rinne J : Immune complexes in middle ear fluid in chronic secretory otitis media. *Ann Otol Rhinol Laryngol* **92** : 42~44, 1983.
 - 9) Mravec J, Lewice DW and Lim DJ : Experimental otitis media ; immune-complex mediated response. *Otolaryngol* **86** : 258~268, 1978.
 - 10) Suzuki M, Kawauchi H and Mogi G : Immune-mediated otitis media with effusion. *Am J Otolaryngol* **9** : 199~209, 1988.
 - 11) Bernstein JM : Biological mediators of inflammation in middle ear effusion. *Ann Otol Rhinol Laryngol* **85** Suppl 25 : 90~96, 1976.
 - 12) Jung TTK and Juhn SK : Prostaglandins and other arachidonic acid metabolites in the middle ear fluids. *Auris Nasus Larynx (Tokyo)* **12** : Suppl 1 : 148~150, 1985.
 - 13) Jackson RT, Waitzman MB, Pickford L, et al : Prostaglandins in human ear effusions. *Prostaglandins* **10** : 365~369, 1975.
 - 14) Furukawa M, Kubo N, Yamasita T, et al : Identification of plateletactivating factor (PAF) in middle ear fluids with OME. *Ear Res Jpn* **19** : 320~321, 1988.
 - 15) 本庄 巖 : 耳管と中耳病態. 13~26頁, 京都大学耳鼻咽喉科学教室, 京都, 1987.
 - 16) 久松建一, 岸保哲也, 村上嘉彦, 他 : 鼻アレルギーにおける鼻粘膜非特異的過敏性発現機序に関する一考察. *耳鼻咽喉科アレルギー免疫* **6** : 55~64, 1988.
 - 17) Ganbo T and Hisamatsu K : Mucosal dysfunction and damage induced by platelet activating factor (PAF). *Acta Otolaryngol (Stockh)* **110** : 427~438, 1990.
 - 18) Hisamatsu K, Ganbo T, Nakazawa T, et al : Platelet activating factor induced respiratory mucosal damage. *Lipids* **26** : 1287~1291, 1991.
 - 19) Ganbo T, Hisamatsu K, Nakazawa T, et al : Platelet activating factor (PAF) effects on human paranasal sinus mucosa in vitro. *Rhinology* **29** : 231~237, 1991.
 - 20) 久松建一, 中澤 勉, 岸保鉄也, 他 : 生理活性物質の中耳, 耳管粘膜に対する影響について 第一報 一血小板活性化因子 PAF のモルモット耳管粘膜に対する影響一. *Ear Res Jpn* **20** : 367~368, 1989.
 - 21) 村山雄一, 川上保雄, 堀内淑彦, 他 : 気管支喘息における N-5' の薬効評価 一多施設二重盲検法による検討一. *医学のあゆみ* **108** : 252~273, 1979.
 - 22) 久保木 淳, 吉田彦太郎, 笹川正二, 他 : アトピー性皮膚炎に対する N-5' の臨床評価 一多施設群間比較二重盲検法による検討一. *西日皮膚* **45** : 621~637, 1983.
 - 23) 奥田 稔, 石川 孝, 斉藤洋三, 他 : 通年性鼻アレルギーに対する N-5' の臨床評価 一多施設群間比較二重盲検法による検討一. *耳展* **26** 補 3 : 211~250, 1983.
 - 24) 奥田 稔, 矢島 洋, 古内一郎, 他 : スギ花粉症に対するトラニラストの季節前投与による予防効果 一多施設群間比較二重盲検法による検討一. *耳展* **30** 補 3 : 219~243, 1987.
 - 25) Nakazawa M, Yoshimura T, Naito J, et al : Pharmacological properties of N-(3',4'-dimethoxy-cinnamoyl) anthranilic acid (N-5'), a new anti-atopic agent (5) Influence of N-5' on the histamine release from peritoneal mast cells. *Folia Pharmacol Japan* **74** : 483~490, 1974.
 - 26) 山村秀樹, 河野茂勝, 大幡勝也, 他 : Tranilast のアナフィラキシー性 Chemical Mediator 遊離抑制作用. *アレルギー* **36** : 937~942, 1987.
 - 27) Tsutsumi N, Hara K, Komatsu H, et al : Inhibitory effect of Tranilast on the release of histamine and on the production of leukotriene (LT) and platelet activating factor (PAF). *Pharmacometrics* **33** : 597~597, 1987.
 - 28) 木原廣美, 永田頌史, 松浦達雄, 他 : Tranilast による好中球 O₂⁻ 産生の抑制 *医学のあゆみ* **142** : 775~776, 1987.
 - 29) 柳 忠道, 渡辺幹生, 福田晋平, 他 : Tranilast のヒト単核球に及ぼす抑制効果炎症 **7** : 169~173, 1987.
 - 30) 森田秀樹, 堀 美佳, 宮本美智子, 他 : アトピー性皮膚炎患者における末梢血 T 細胞の Interleukin 2 産生能 一トラニラスト投与前後の対比一. *アレルギーの臨床* **11** : 298~300, 1991.
 - 31) 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 一関東地区多施設 open trial の結果一. *耳展* **32** 補 6 : 513~522, 1989.
 - 32) 佐々木好久, 阿部博章, 徳永英吉, 他 : 滲出性中耳炎とトラニラスト. *耳展* **33** 補 5 : 683~691, 1990.

(別刷請求先 : 久松建一
〒409-38 山梨県中巨摩郡玉穂町下河東1110)
山梨医科大学医学部耳鼻咽喉科学教室