

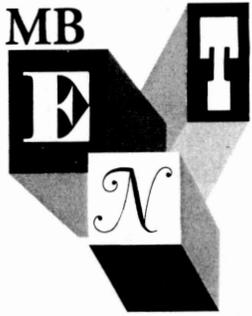
# AMCoR

Asahikawa Medical University Repository <http://amcor.asahikawa-med.ac.jp/>

ENTONI (2006.10) 68号:47～51.

【滲出性中耳炎update】  
小児滲出性中耳炎に対する薬物療法

林 達哉



◆特集・滲出性中耳炎 update

# 小児滲出性中耳炎に対する薬物療法

林 達哉\*

**Abstract** 滲出性中耳炎の成因および遷延化には複数の因子が複雑に絡み合っているため、単一の薬物が常に奏効するとは限らない。また、滲出性中耳炎症例の中には自然治癒が多く予後良好な急性中耳炎の治癒過程が含まれる可能性がある。このような予後良好群を除外するのは難しいため、薬物療法の有効性を示すには高い自然治癒率を上回る治療成績が要求される。この疾患に対する薬物の効果を示すエビデンスが限られているのは以上のような理由による。結果として、エビデンスに基づいて作成された米国の「小児滲出性中耳炎診療ガイドライン(2004年版)」には、推奨できる薬物療法の記載はない。しかし、個々の患者のその時々状態を適切に評価し、その病態に則して行う薬物療法はこれからも十分に価値のある治療であり続けると考えられる。この場合も、薬物療法の限界を理解し、薬物療法と観血的治療との適切なバランスを常に意識しながら治療に当たることが重要である。

**Key words** 滲出性中耳炎(otitis media with effusion), 小児(children), 薬物療法(medication), エビデンスに基づく推奨(evidence-based recommendation)

## はじめに

滲出性中耳炎は日常診療においてもっともよく遭遇する疾患の一つであり、日々の診療においても薬物療法は重要な位置を占めている。しかし、2004年米国で発表された「小児滲出性中耳炎診療ガイドライン」では、薬物療法の有効性を示すエビデンスは存在しないとされた。その意味するところを考えることを通じて、小児急性中耳炎に対する薬物療法を再考したい。

## エビデンスからみた

### 滲出性中耳炎に対する薬物療法

#### 1. 滲出性中耳炎の定義と自然治癒

滲出性中耳炎は鼓室内に滲出液が貯留し、しかも急性炎症所見や急性炎症症状を呈さない病態と定義される<sup>1)</sup>。この場合、急性中耳炎の治癒過程が多く含まれる可能性があるため、3か月以上貯留

した例を慢性滲出性中耳炎と定義して治療法の効果を論じる場合が多い。しかし、発症直後から経過を観察できた例を除き、詳細な問診を経た症例であっても、急性中耳炎の治癒過程を完全に除外することは不可能と考えられる。急性中耳炎では発症1か月で約2/3、3か月で74~90%の症例で貯留液が消失する<sup>2)</sup>。つまり、自然治癒が非常に多い。このことは、ある時点で滲出液が貯留しており、滲出性中耳炎と診断し投薬を行った結果滲出液が消退したのは、急性中耳炎の自然治癒の過程を見ていたに過ぎないと言ったことが起こりうる。薬物療法はこの自然治癒を上回る治療効果が得られて初めて有効であると判定できる。このハードルは決して低いものではない。また、多少の効果が確認できたとしても、副作用などの有害事象が無視できないほど大きなものであれば、その薬物を選択することはできない。期待される治療効果は有害事象を上回る必要がある。

\* Hayashi Tatsuya, 〒078-8510 北海道旭川市緑が丘東2条1-1-1 旭川医科大学耳鼻咽喉科・頭頸部外科学教室, 講師

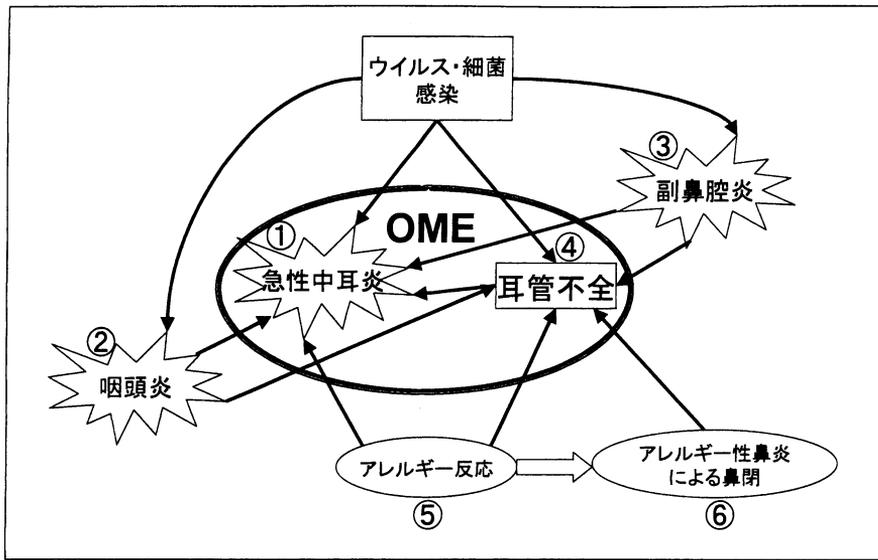


図 1. 滲出性中耳炎の成立と遷延化の因子  
 滲出性中耳炎の成立と遷延化には複数の因子が複雑に絡み合っている。この様な多因子疾患としての側面が滲出性中耳炎の薬物療法を難しくしていると考えられる。個々の患者のその時々病態に応じた治療薬の選択が必要である (OME：滲出性中耳炎)

## 2. 滲出性中耳炎の発症および遷延化に関わる因子

一般的に、薬物は疾患の特定の病態に対する特定の作用により効果を発揮する。問題は滲出性中耳炎の発症および遷延化に関わっている因子が単一ではなく、多くの因子が複雑に絡み合っており (multifactorial condition), その程度にも個々の患者によって差がある点である (図 1)。ただし、様々な因子が絡み合った結果を観察すると、みな中耳腔内の貯留液であって診察結果には一見差がない。言い換えると、一見同じように見える滲出性中耳炎は実は異なる遷延化因子をもっており、効果のある薬剤も異なることは容易に想像ができる。このことが、同一病態の患者を対象として行う必要のある大規模な調査で薬物療法の有効性を示すことを著しく困難にしている。個々の滲出性中耳炎の成立・遷延化に関わっている因子を正確に評価することができて、病態に応じた薬物を的確に選択できれば、滲出性中耳炎に対する薬物療法はより確実な効果を持つことができると考えられる。しかし、現実として滲出性中耳炎に対する薬物の治療効果を示す、いわゆる十分なエビデンスは少なく、このエビデンスに基づいた米国のガイドラインは薬物療法に対してかなり否定的な見解を示している。

### 3. 米国における滲出性中耳炎治療ガイドライン

2004年に改訂出版された米国の「小児滲出性中耳炎診療ガイドライン<sup>3)</sup>(Clinical Practice guideline: otitis media with effusion.)」では、積極的

に推奨すべき薬物療法の記載はない。1994年に発表された最初のガイドラインとの大きな違いは、扱う対象が広がった点である。1994年版は1~3歳を対象とし、また頭蓋顔面異常や神経学的異常を持つ患者は対象外であったが、2004年版では対象年齢が生後2か月~12歳までに拡大され、1994年版に見られるような除外患者もない。以下にガイドラインの中から滲出性中耳炎に対する薬物療法に関わる記述を抜粋して記す。

#### 1) 抗ヒスタミン薬と粘膜収縮薬

これらの薬剤は滲出性中耳炎に対して無効なので治療には推奨しない。抗菌薬とステロイド薬は長期効果がないのでルーチン薬としては推奨しない。

この一項は負の推奨 negative recommendation として記載されており、その根拠として抗ヒスタミン薬や粘膜収縮薬はプラセボと比較して有意な効果を示さなかった無作為化試験による報告をあげている。

#### 2) 抗菌薬

抗菌薬の長期的な効果は証明されていないとされ<sup>4)</sup>, 更に1人の患者に短期間の効果を得るために7人の患者に投薬する必要があり<sup>5)</sup>, 副作用や薬剤耐性菌を増加させ、医療費を押し上げるなどの有害事象を考え合わせると、ガイドラインでは抗菌薬を推奨していない。ただし、抗菌薬単独あるいはステロイドとの併用療法は長期的な効果は期待できないが、いくつかの無作為化試験において短期間の効果は示されているため、治療オプション

の一つにはなりうるとの見方も示している。

### 3) 経口ステロイド薬

経口ステロイド薬単独ではプラセボ薬と比較して有意な治療効果を認めない。また、抗菌薬との併用により抗菌薬単独と比較して、3人の患者のうち1人で短期間の効果を認めたが、2~3週間後にはこの治療効果は有意ではなくなったとする大規模な無作為化試験<sup>9)</sup>の結果を引用している。

### 4) 粘液溶解薬

滲出性中耳炎治療に推奨するに足る十分なデータが示されていないことから推奨されていない。

## 滲出性中耳炎に対する薬物療法の実際

特効薬はない！一病態に則した薬物選択が重要—

先にも述べたが、滲出性中耳炎の疾患としての性格が薬物療法の効果を示すエビデンスを得ることを難しくしている。しかし、このことは薬物療法を全否定しているわけではなく、どんな滲出性中耳炎にも効く「特効薬」が存在しないという意味であると解釈出来る。個々の症例のその時々病態に則した薬物療法の有効性は臨床の現場でも実感されるものである。症例の選択に客観性を持たせることは容易ではないが、今後も客観的なエビデンスを得る努力を続けていくことが重要であり、それに基づいて次回以降のガイドライン中に推奨される薬物療法が記載される可能性もある。現在、我が国で日常的に行われている滲出性中耳炎に対する薬物療法の例を以下に記載する。現状としては、症例個々の病態を正しく評価し、必要な薬剤を選択していくことになるが(図2)、薬物療法の限界も理解し、必要を認めたら外科的治療をためらうべきではない。

### 1. 膿性鼻汁を伴う場合

治療の目的：

1) 耳管周囲の消炎により耳管機能の正常化をはかる。

2) 鼻閉の改善をはかり中耳の陰圧化を防ぐ。

膿性鼻汁の存在は病原細菌の鼻咽腔における増殖を示唆する。これはとりもなおさず、鼻咽腔か

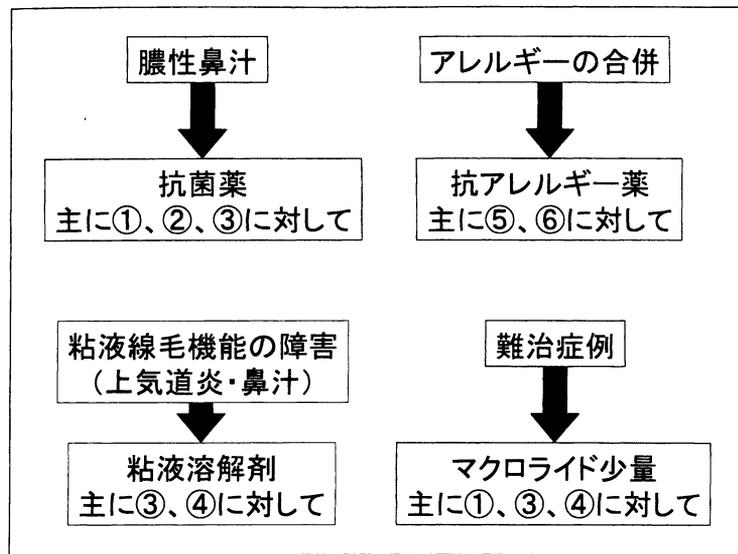


図 2. 小児滲出性中耳炎の薬物選択と主な作用点  
期待される作用点を図1中の番号で示した

ら耳管経由で中耳腔が細菌感染の圧力に曝されていることを意味する。細菌抗原は実験の結果、中耳局所における炎症性サイトカインの産生を促し<sup>7)</sup>、炎症細胞を遊走させ<sup>8)</sup>、更にはムチン産生遺伝子を発現させる<sup>9)</sup>ことにより中耳貯留液の粘性を増し中耳からの排泄を阻害する。この様な一連の反応を防ぐために適切な段階での抗菌薬の果たす役割が重要となる。また、膿性鼻汁の存在と甲介粘膜の腫脹による鼻閉が存在する状況で嚥下運動を行うと、中耳腔の陰圧化を招く現象(Toynbee現象)が知られており、滲出性中耳炎の遷延化因子となりうる。小児に膿性鼻汁を認める場合、多くの場合は成人の慢性副鼻腔炎とは明らかに異なり、急性炎症あるいはその反復である場合が多い。その起炎菌は急性中耳炎と同様、肺炎球菌、インフルエンザ菌、モラクセラ・カタラーリス菌であり、これらの菌に対して適切な時期に適切な抗菌薬を投与することによって鼻・副鼻腔炎の軽減を図ることが、滲出性中耳炎の遷延化を防止するには有効な治療法であると考えられる。

実際の処方：抗菌薬の選択は急性中耳炎に準ずる。特に肺炎球菌およびインフルエンザ菌は耐性化が進行していることも念頭に置き、第一選択抗菌薬としてアモキシシリン(AMPC：サワシリン<sup>®</sup>、パセトシン<sup>®</sup>、ワイドシリン<sup>®</sup>)、2歳以下ではクラブラン酸アモキシシリン(CVA/AMPC：オーグメンチン<sup>®</sup>、クラバモックス<sup>®</sup>)

を選択する。

処方例1：AMPC 40 mg/kg/日，分3

処方例2：CVA/AMPC(オーグメンチン<sup>®</sup>) + AMPC(サワシリン<sup>®</sup> etc)

この時下痢を防ぐためCVAは10 mg/体重10 kgを超えないようにサワシリンなどを加えAMPCの総量を40 mg/kg/日とする。

処方例3：CVA/AMPC(クラバモックス<sup>®</sup>) 96.4 mg/kg/日，分2

## 2. アレルギー性鼻炎を伴う場合

治療の目的：

- 1) 鼻閉の改善をはかり中耳の陰圧化を防ぐ。
- 2) 中耳や耳管粘膜に対する直接のアレルギー反応を防ぐ。

Labadieらはアレルギー抗原や炎症性物質の刺激により耳管粘膜が炎症性変化を起こし、結果として耳管機能が低下する可能性を指摘した<sup>10)</sup>。いくつかの動物実験により中耳腔内でもアレルギー反応が生じることも証明されている。また、ヒト中耳滲出液中にRANTESやeosinophilic cationic proteinなどのアレルギー関連産物が存在することも、中耳の直接のアレルギー反応を疑う根拠となっている<sup>11)</sup>。

また、アレルギー性鼻炎による鼻閉が存在する環境では、嚙下運動により容易に中耳腔内に陰圧を引き起こす現象(トインビー現象)がおこる可能性があり、適切な治療による鼻閉の改善が滲出性中耳炎の改善に有効であると期待される。

実際の処方：

処方例1：オノン・ドライシロップ7 mg/kg/日，2×

処方例2：小児用フルナーゼ点鼻，1日2回

その他、各種抗アレルギー薬の効果が期待される。

## 3. 粘液線毛輸送系の改善を期待して

治療の目的：中耳および耳管の線毛輸送機能を改善し、中耳貯留液の排出を促進する。

多くの上気道炎はウイルス性であり、上気道炎による粘液線毛輸送系の障害は、これが、直接耳

管や中耳に及ぶか否かにかかわらず滲出性中耳炎の遷延化に関わるとされる<sup>12)</sup>。中耳や耳管の粘液線毛輸送系が障害されると中耳貯留液が遷延化しやすい。また、鼻咽腔や鼻副鼻腔の粘液線毛輸送系が障害されると、鼻汁の停滞を惹起し、トインビー現象による中耳の陰圧化を招く可能性が指摘される。この状態からの改善を期待して、日常診療では投薬が行われることが特に我が国においては多い。

実際の処方：カルボシステイン(ムコダイン<sup>®</sup>) が広く用いられているが、効果は限定的とされる<sup>13)</sup>。

処方例1：ムコダイン<sup>®</sup> シロップ0.6 ml/kg/日，分3(滲出性中耳炎に対して)

処方例2：ムコダイン<sup>®</sup> 細粒30 mg/kg/日，分3(副鼻腔炎，上気道炎に対して)

## 4. 難治性滲出性中耳炎に対して

近年、14員環マクロライド薬の少量長期投与が注目され実地臨床の場合においても急速な普及を見た。飯野らは小児滲出性中耳炎95例168耳に対してクラリスロマイシンCAM，5~8 mg/kg/日を2か月以上投与した群は、セフェム系薬剤(常用量)を4日間投与，3日間休薬というスケジュールで2か月以上反復投与した群と比較して、有意に中耳貯留液の消失症例が多かったと報告した<sup>14)</sup>。また、副鼻腔炎を合併する症例では有意に効果が高い一方、2歳以下では有効性が低かった。この滲出性中耳炎に対する効果は副鼻腔炎の改善による二次的効果のみならず、マクロライド薬の持つ抗炎症作用が直接中耳にもたらした効果である可能性も指摘されている<sup>15)</sup>。有望な治療法であり、今後更なるエビデンスの集積が期待される。鼻咽腔の菌交代はなかったとされるが、小児急性中耳炎難治化の大きな要因とされる薬剤耐性菌増加という我が国の現状を考えると、投与する症例は限定するべきであると考えられる。当然、滲出性中耳炎患児の全例に投与すると言う薬物ではない。

実際の処方：CAM(クラリス<sup>®</sup>，クラリシッド<sup>®</sup>)5~8 mg/kg/日，分2，2~3か月間

## おわりに

滲出性中耳炎に対する薬物療法について、エビデンスの考え方を米国のガイドラインを通して述べてきた。滲出性中耳炎に対する薬物療法の効果を示すエビデンスが少ないと言うことは、全てあるいは大部分の滲出性中耳炎に効果を示すような薬物、いわゆる特効薬が存在しないことを意味する。ただしこのことは、個々の患者をよく観察することにより特定の薬剤が大きな効果を発揮する可能性を否定するものではない。我々耳鼻咽喉科医は個々の患者のその時々状態を真摯に評価し、薬物療法と観血的治療との適切なバランスを常に意識しながら治療に当たることが重要である。もちろん必要なら観血的治療を消極的な理由でためらうべきではないし、その代替手段として必要のない薬物は使用されるという状況はできるだけ排除しなければならない。

## 文献

- 1) Fontini-Maria Chantzi, et al : Otitis media with effusion : an effort to understand and clarify the uncertainties. *Expert Rev Anti Infect Ther*, **3** : 117-129, 2005.
- 2) Rosenfeld RM, et al : Natural history of untreated otitis media. *Laryngoscope*, **113** : 1645-1657, 2003.
- 3) Rosenfeld RM, et al : Clinical practice guideline : otitis media with effusion. *Otolaryngol Head Neck Surg*, **130**(5 Suppl) : S 95-118, 2004.  
**Summary** 10年ぶりに改訂された米国の小児滲出性中耳炎の診療ガイドライン。1994年版に比べて対象年齢が拡大された。
- 4) Williams RL, et al : Use of antibiotics in preventing recurrent otitis media and in treating otitis media with effusion. A meta-analytic attempt to resolve the brouhaha. *JAMA*, **270** : 1344-1351, 1993.
- 5) Stool SE, et al : Otitis media with effusion in young children. Clinical practice guideline, Number 12. AHCPR publication No. 94-0622. Rockville, MD : Agency for Health Care

Policy and Research, Public Health Service, US Department of Health and Human Services. 1994.

**Summary** 米国の耳鼻科医、小児科医、家庭医の学会がエビデンスに基づいてまとめた小児滲出性中耳炎の診断と治療に関するガイドライン 1994年版。

- 6) Mandel EM, et al : Systemic steroid for chronic otitis media with effusion in children. *Pediatrics*, **110** : 1071-1080, 2002.
- 7) Bikhazi P, et al : Expression of immunoregulatory cytokines during acute and chronic middle-ear immune response. *Laryngoscope*, **105** : 629-634, 1995.
- 8) Miller MB, et al : Bacterial antigens and neutrophil granule proteins in middle-ear effusions. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*, **116** : 335-337, 1990.
- 9) Kawano H, et al : Induction of mucous cell metaplasia by tumor necrosis factor- $\alpha$  in rat middle ear : the pathological basis for mucin hyperproduction in mucoid otitis media. *Ann Otol Rhinol Laryngol*, **111** : 415-422, 2002.
- 10) Labadie RF, et al : Allergy increases susceptibility to otitis media with effusion in a rat model. Second place resident clinical science award 1998. *Otolaryngol Head Neck Surg*, **121** : 687-692, 1999.
- 11) Jang CH, et al : Demonstration of RANTES and eosinophilic cationic protein in otitis media with effusion with allergy. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*, **67**(5) : 531-533, 2003.
- 12) Winther B, et al : Viral respiratory infection in school children : effects on middle-ear pressure. *Pediatrics*, **109**(5) : 826-832, 2002.
- 13) Pignataro O, et al : S-carboxymethylcysteine and/or its lysine salt : a critical overview. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*, **35** : 231-241, 1996.
- 14) 飯野ゆき子 : 小児滲出性中耳炎に対するマクロライド療法の有効性について. *The Japanese J Antibiotics*, **54**(Suppl. C) : 23-25, 2001.
- 15) 飯野ゆき子ほか : 小児滲出性中耳炎に対するマクロライド療法. *耳展*, **42** : 585-590, 1999.  
**Summary** 小児滲出性中耳炎に対するマクロライド療法の有効性を初めて示した。副鼻腔炎合併例でより有効性が高いことを示した。