

AMCoR

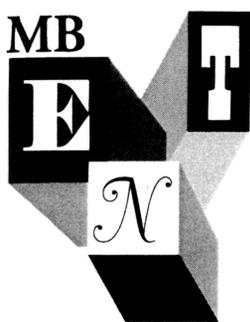
Asahikawa Medical University Repository <http://amcor.asahikawa-med.ac.jp/>

ENTONI (2002.07) 15号:47～58.

【小児の中耳炎対策】

急性中耳炎や滲出性中耳炎におけるアレルギー,副鼻腔炎の関与

原 渕 保 明



◆特集・小児の中耳炎対策

急性中耳炎や滲出性中耳炎におけるアレルギー，副鼻腔炎の関与

原淵保明*

Abstract アレルギー性鼻炎および慢性副鼻腔炎は急性中耳炎や滲出性中耳炎の発症のみならず遷延化，難治化に関連することが疫学的にも，臨床的にも，さらに動物モデルにおいても証明されている。また，その機序としては①上咽頭における中耳炎起炎菌の常在化とそれに関連した細菌に対する特異的免疫応答の低下，②耳管機能障害，さらに③中耳局所におけるI型アレルギー反応が複雑に絡み合っている。現在のところ，慢性副鼻腔炎合併例ではマクロライド少量持続投与が，アレルギー性鼻炎合併例では抗アレルギー療法が有効であると報告されている。今後の急性中耳炎や滲出性中耳炎に対する治療戦略としては，アレルギー性鼻炎および慢性副鼻腔炎の有無のみならず，上咽頭における中耳炎起炎菌の有無を精査し，これらに応じたガイドラインを作成する必要がある。

Key words 急性中耳炎 (acute otitis media)，滲出性中耳炎 (otitis media with effusion)，アレルギー性鼻炎 (allergic rhinitis)，慢性副鼻腔炎 (chronic sinusitis)，上咽頭 (nasopharynx)

はじめに

日常臨床において，急性中耳炎や滲出性中耳炎は耳鼻咽喉科医にとって遭遇する頻度の最も高い疾患のひとつであり，その中にはアレルギー性鼻炎や副鼻腔炎を合併し，治療に抵抗する患児がいるという印象を持っている臨床医がほとんどであると思われる。本項では，急性中耳炎や滲出性中耳炎の発症や遷延化・難治化とアレルギー，副鼻腔炎との関係について疫学的背景，臨床的検討，基礎的検討を行った報告を筆者らの成績を交えて解説する。

疫学的背景

アレルギー性鼻炎や副鼻腔炎と滲出性中耳炎の関連性について疫学的調査が国内外で多く報告されている。Draper¹⁾は540例の疫学的検討を行い，アレルギー患者の滲出性中耳炎罹患率が健常者に比べて2倍以上の52%であったと報告している。

Corey²⁾は滲出性中耳炎患者89例中61%がRAST陽性であり，対照群59例の陽性率41%に比較して有意に高かったと述べている。Alles³⁾はイギリス人滲出性中耳炎患児209例についてアレルギー検査を行った結果，プリックテスト陽性が57%，血中好酸球増加が40%，IgE上昇が28%にみられると報告した。さらに病歴を調査した結果，89%にアレルギー性鼻炎，36%に喘息が合併していたとし，小児全体のアレルギー性鼻炎罹患率20%に比較して極めて高かったとした。Apostolopoulos⁴⁾は6～12歳のギリシャ人5,121名に耳科学的検査した結果，7%が滲出性中耳炎と診断され，アレルギーを有する小児に有意に多かったとしている。Caffarelli⁵⁾はイタリアの172名の滲出性中耳炎患児と200名の対照児についてアンケート調査を行った結果，滲出性中耳炎患児では有意にアレルギー性鼻炎とアトピー性皮膚炎が多いと報告している。

本邦の報告では茂木⁶⁾は，滲出性中耳炎患児259

* Harabuchi Yasuaki, 〒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・頭頸部外科学講座，教授

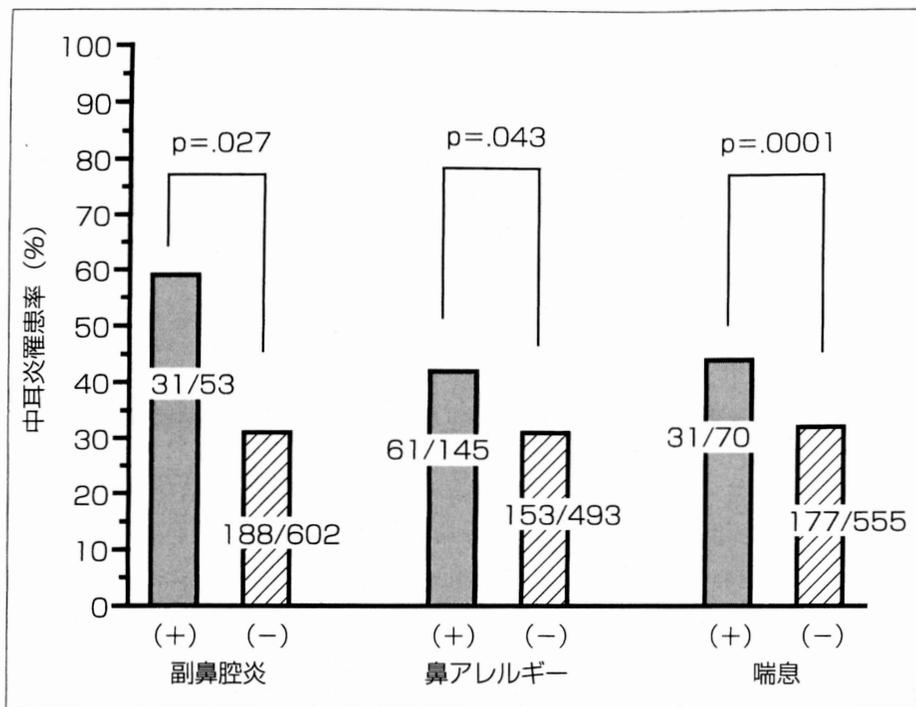


図 1. 学校検診 783 名におけるアレルギー性鼻炎, 喘息, 慢性副鼻腔炎の既往の有無による中耳炎既往の頻度. 中耳炎とアレルギー性鼻炎は現症を有した症例を含む

例中 42% にアレルギー性鼻炎が, 小児アレルギー性鼻炎患者 602 例中 36% に滲出性中耳炎がみられたのに対し, 無作為に抽出した児童 104 名では 6% のみに滲出性中耳炎がみられたとしている. 一方, 副鼻腔炎との関連性について, 古和田⁷⁾は 100 例の滲出性中耳炎のうち年齢別に 35~38% に鼻副鼻腔炎を併発したとしている. また Ishidoya ら⁸⁾は小児滲出性中耳炎患者 154 名では滲出性中耳炎を有しない小児 308 名に比較して前年に慢性副鼻腔炎に罹患した頻度が 2 倍になることを報告した.

筆者らは 2000 年 10 月に北海道根室市の小学 4 年生 355 名, 中学 3 年生 428 名, 計 783 名の学校検診を行い, 中耳炎とアレルギー性鼻炎, 喘息, 慢性副鼻腔炎との関連性について検討した. ティンパノグラムが B または C 型を呈した症例は小学生 8%, 中学生に 2.4% みられた. 加えて中耳炎の既往を有した症例は 37% にみられた. アレルギー性鼻炎の既往または現症を有した症例は 19%, 副鼻腔炎の既往は 6.8%, また喘息の既往は 8.9% にみられた. アレルギー性鼻炎の既往または現症を有した 145 名のうち中耳炎の既往があったのは 61 例 (42%) に対してアレルギー性鼻炎 (-) 症例では 31% で, 有意にアレルギー性鼻炎の既往を有する症例では中耳炎罹患した症例が多かった. 同様に中耳炎の既往は副鼻腔炎既往を有する

群で 59%, 喘息既往を有する群で 44% にみとめられたのに対し, 副鼻腔炎既往 (-) 症例で 31%, 喘息既往 (-) 症例で 32% といずれも有意に高かった (図 1).

また, アレルギーと中耳炎の反復性に関して Hardy ら⁹⁾は 6 歳以下の小児 5,818 名に対し, アンケート調査を行ったところ喘息患児では喘息がない小児の 2.3 倍の危険率で中耳炎をくり返すことを報告した. Lanphear ら¹⁰⁾は 1997 年, アメリカ合衆国における 6 歳未満の反復性中耳炎児の最近の動向を調査した結果, 1981 年では 5,189 児のうち 19% が反復性中耳炎と診断されたのに対し, 1988 年では, 6,209 児のうち 26% が反復性中耳炎と診断され, 反復性中耳炎は増加していることを指摘した. また, 反復性中耳炎の危険因子としてアレルギーと保育所通園が独立した危険因子であることを指摘した. Stenstrom ら¹¹⁾はスウェーデンの 2 歳の反復性中耳炎児 252 名と対照児 252 名について 7 歳まで追跡調査したところ, 反復性中耳炎児では 37% にアレルギー疾患に罹患したのに対し, 対照児では 17% と有意にアレルギー疾患に罹患しやすいことを指摘した.

以上のようにこれまでの報告と筆者らの本邦での疫学的報告を考慮すると, 中耳炎の発症とアレルギー性鼻炎, 副鼻腔炎, および喘息の発症は密接に関連していると思われる. 加えて反復性中耳

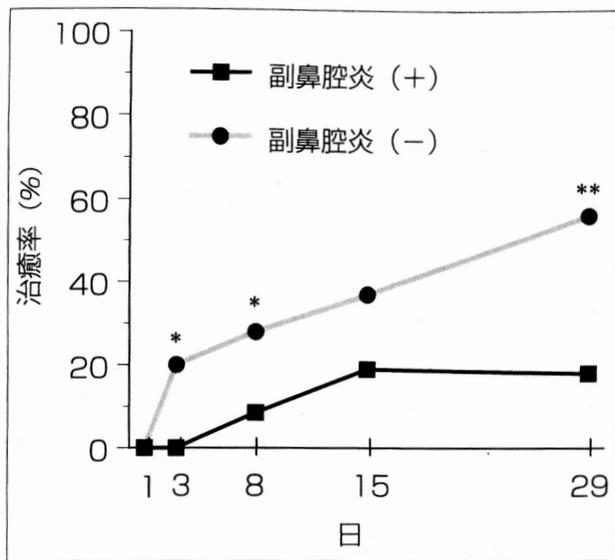


図 2. 副鼻腔炎の合併の有無による急性中耳炎の治癒率の推移. 副鼻腔炎合併例では非合併例に比較して初診時から3日目, 8日目, および29日目の治癒率が有意に悪い
* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$

炎の発症, すなわち中耳炎の反復性についてもアレルギー性鼻炎は関連性があるとする報告が多い. しかしながら, マレーシアやサウジアラビアからの報告のように, 発展途上国では関連性を否定する報告もあり, 地域性や人種による違いも存在すると思われる.

アレルギーや副鼻腔炎を合併した 中耳炎は治りにくい

日常診療においてアレルギーや副鼻腔炎を合併した中耳炎患児は難治化, 遷延化する印象を持っている耳鼻咽喉科医は多いと思われるが, 実際そのことを証明した報告は意外と少ない.

Pukander ら¹²⁾は753例の急性中耳炎(平均1歳)症例を追跡調査したところ, アトピー素因を有する症例81例中18%に2か月以上中耳貯留液が持続したのに対し, アトピー素因(-)の群では642例中5%のみであり, アトピー素因を有する急性中耳炎では有意に治癒が遷延化すると報告した. 筆者らは急性中耳炎と診断した小児(平均4.4歳)88例を1か月間追跡調査した. 治療にはペニシリン系またはセフェム系抗生剤を1週間経口投与し, 中耳炎の重症度は臨床症状と鼓膜所見(発赤, 膨隆, 混濁, 肥厚, 光錐の乱れ)およびティンパノメトリーを視標にスコア化した. 初診時のX線所見から副鼻腔炎合併例48例と非合併例40例

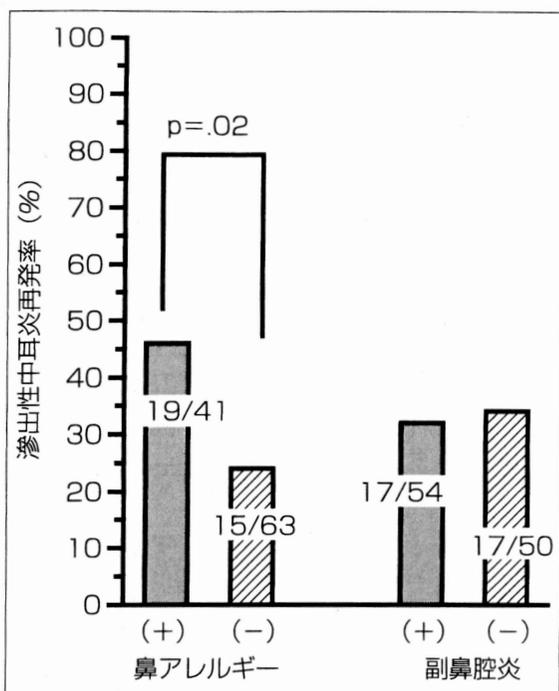


図 3. 鼓膜チューブ留置術を施行した滲出性中耳炎症例におけるアレルギー性鼻炎または副鼻腔炎の合併の有無による再発率. アレルギー性鼻炎を有する症例41例中19例(47%)に再発を認めたのに対し, 非アレルギー群63例では15例(24%)を占めるにすぎず, アレルギー性鼻炎合併群に高率に再発を認めた. 一方, 慢性副鼻腔炎の有無で再発率に有意差を認めなかった

について治癒率(鼓膜所見およびティンパノメトリーが共に正常)を経時的に比較したところ, 副鼻腔炎(-)症例では29日目には56%が治癒したのに対して, 副鼻腔炎合併例で治癒した症例は18%のみで有意に治癒率が悪かった(図2).

さらに筆者らは1987~1996年までの10年間に長期留置型の鼓膜チューブ留置術を施行した滲出性中耳炎症例のうち, チューブ抜去あるいは脱落後1年以上経過観察できた65例(平均5.9歳)117耳について検討した. 65例中40%がアレルギー性鼻炎を, 49%が慢性副鼻腔炎を合併していた. 鼓膜穿孔を残した13耳を除く104耳のうち, チューブ抜去もしくは脱落後に再度中耳貯留液を認めた症例, すなわち再発を認めた症例は34耳(33%)であった. アレルギー性鼻炎を有する症例の47%に再発を認めたのに対し, 非アレルギー群では24%を占めるにすぎず, アレルギー性鼻炎合併群に高率に再発が認められた. 一方, 慢性副鼻腔炎の有無で再発率に有意差を認めなかった(図3). また, 粘液

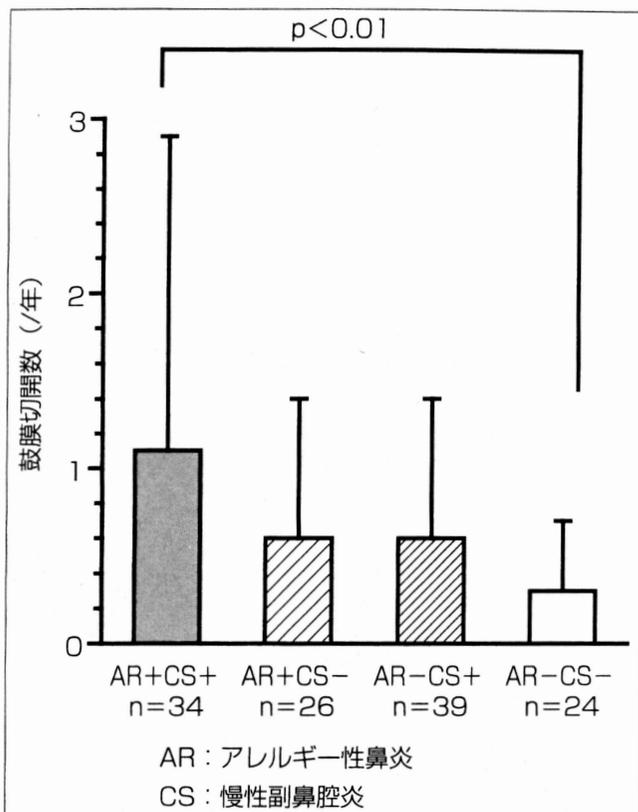


図 4. 薬物療法(マクロライド少量持続投与例は除く)と鼓膜切開術で1年以上経過観察した滲出性中耳炎患児 133 例におけるアレルギー性鼻炎と副鼻腔炎の合併の有無による年間平均鼓膜切開数。バーは SD を示す

融解剤などの薬物療法(マクロライド少量持続投与例は除く)と鼓膜切開術で1年以上経過観察した滲出性中耳炎患児 133 例について、滲出性中耳炎の再発を年間の平均鼓膜切開数を示標に検討したところ、アレルギー性鼻炎と副鼻腔炎の両者を合併した症例(34 例)では両者の合併がなかった症例(24 例)に比較して有意に年間平均鼓膜切開数が多く、アレルギー性鼻炎と副鼻腔炎の合併する滲出性中耳炎では再発しやすいことが示された(図 4)。

中耳炎や副鼻腔炎の遷延化には上咽頭における中耳炎起炎菌の常在化が関連している

急性中耳炎では肺炎球菌(*S. pneumoniae*), nontypeable インフルエンザ菌(*H. influenzae*), およびカタラーリス菌(*M. catarrhalis*)が 3 大起炎菌として報告されている。滲出性中耳炎の中耳貯留液は無菌性のものが多いとされていたが、近年の polymerase chain reaction(PCR)法による

解析の結果、これらの 3 大起炎菌の DNA が 60~80%の症例にされることが判明し¹³⁾、滲出性中耳炎の病態には中耳炎起炎菌が深く関連していることが注目されるようになった。

中耳炎の感染ルートとして従来から経耳管感染が云われていた。実際に中耳貯留液と上咽頭に検出される菌は同一のことが多い。さらに検出された菌の DNA を制限酵素で切断しその電気泳動像から菌株を判定する restriction fragment length polymorphism(RFLP)法によって解析から、中耳貯留液と上咽頭から検出される菌は全く同一の菌株であることが証明されている¹⁴⁾。筆者らは 100 児以上のコホートで生まれてから 2 歳まで上咽頭におけるこれらの中耳炎 3 大起炎菌の検出率を追跡調査した結果、反復性中耳炎患児では上咽頭におけるこれらの中耳炎 3 大起炎菌の検出率が、たとえ非感染期であっても高いことを報告した^{15)~17)}。

一方、小児急性副鼻腔炎や慢性副鼻腔炎の中鼻道からは中耳炎と同様にインフルエンザ菌、肺炎球菌、カタラーリス菌が検出されるが、副鼻腔からはこれらの菌のみならず嫌気性菌やグラム陰性桿菌も検出される。また、中耳炎と異なり、上咽頭に検出される菌は必ずしも同一とは限らない。しかしながら、副鼻腔炎児では、反復性中耳炎と同様に上咽頭におけるインフルエンザ菌や肺炎球菌の検出率が高いことが報告されている。

最近、筆者ら¹⁸⁾は急性中耳炎と診断した小児(平均 4.4 歳)115 例を 1 か月間追跡調査し、初診時の上咽頭に検出された菌と治癒率との関連を検討した。その結果、79%の小児に初診時上咽頭に菌が検出され、うち肺炎球菌が 48%、インフルエンザ菌が 24%、カタラーリス菌が 16%にみられた。中耳炎の重症度は臨床症状と鼓膜所見(発赤、膨隆、混濁、肥厚、光錐の乱れ)およびティンパノメトリーを視標にスコア化し、比較、検討したところ、上咽頭に肺炎球菌が検出された群ではいずれの菌も検出されなかった群に比較して有意に 8、15 および 29 日目の鼓膜スコアーおよびティンパノメ

図 5. 急性中耳炎患児 115 例における上咽頭検出菌による鼓膜スコアとティンパノメトリースコアの推移。上咽頭に肺炎球菌が検出された群ではいずれの菌も検出されなかった群に比較して有意に 8, 15 および 19 日目の鼓膜スコアおよびティンパノメトリースコアが悪い。* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$ (文献 18 より引用)

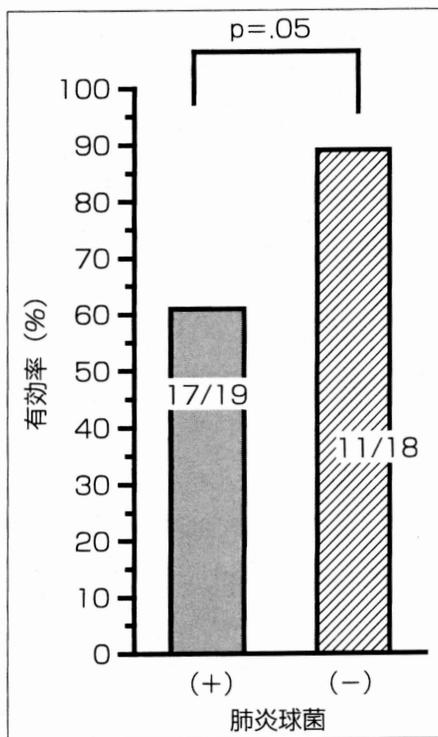
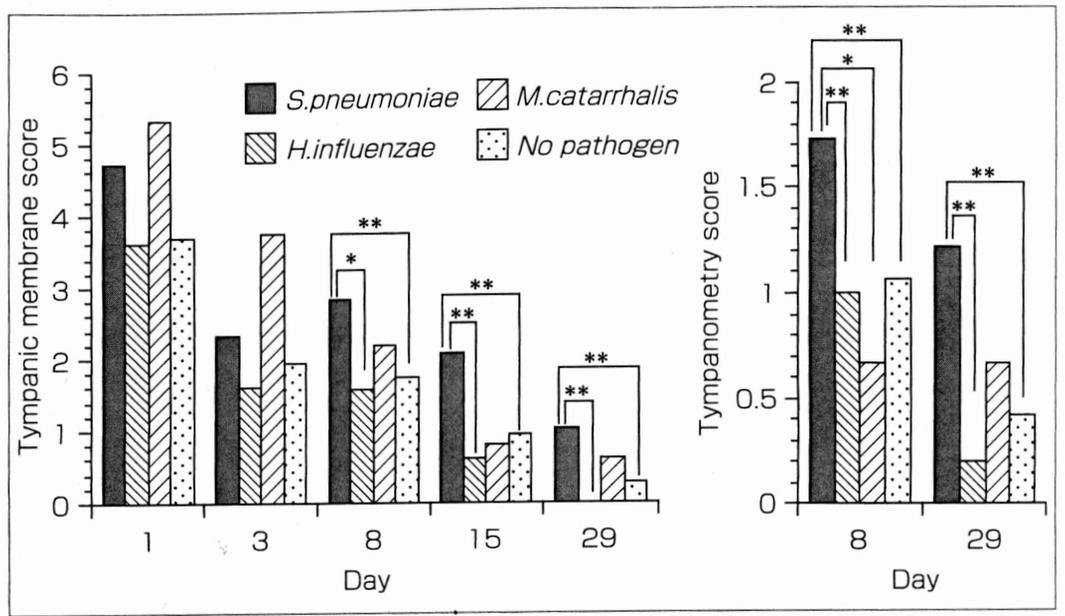


図 6. 上咽頭に肺炎球菌の検出の有無による滲出性中耳炎におけるクラリスロマイシン少量持続投与の有効率

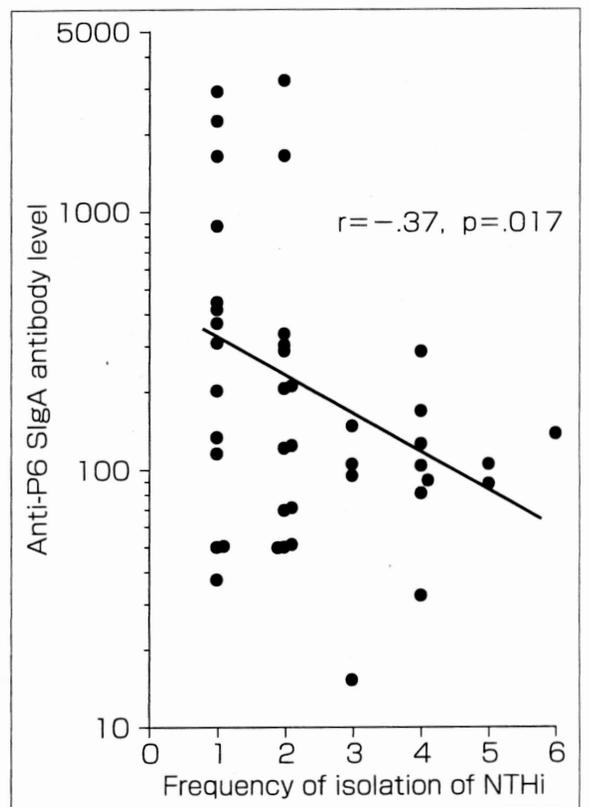


図 7. 上咽頭分泌液中のインフルエンザ菌 P6 蛋白特異的分泌型 IgA 抗体価と上咽頭におけるインフルエンザ菌の検出頻度 (生後 1 年間). P6 蛋白特異的分泌型 IgA 抗体価とインフルエンザ菌の検出頻度には有意な負の相関を認める (文献 15 より引用)

トリースコアが悪く、急性中耳炎の治癒が遷延化することが示された (図 5). また、滲出性中耳炎と上咽頭細菌叢の関連について、クラリスロマイシン少量投与を 3 か月間行った 35 症例 64 耳について検討したところ、クラリスロマイシン投与前に上咽頭に肺炎球菌が検出された群では検出されな

かった群に比較して治癒率が低下していることが示された (図 6).

これまでの筆者らの成績と過去の報告を考慮すると、中耳炎の反復性や副鼻腔炎の遷延化に上咽頭における中耳炎 3 大起炎菌の常在化が密接に関連していることが示唆される。

上咽頭や中耳腔における 中耳炎起炎菌の常在化と宿主の免疫能

以上述べたように中耳炎の遷延化、反復には上咽頭や中耳腔における中耳炎起炎菌の常在化が深く関わっていることが明らかになったが、この中耳炎起炎菌の常在化にはこれらの菌に対する特異的免疫応答能が深く関わっていると考えられる。

筆者ら¹⁵⁾は、乳児期の上咽頭におけるインフルエンザ菌外膜蛋白である P 6 蛋白に対する局所免疫応答を解明するために、生後 1 か月以内の新生児 157 名を対象に 1 歳まで追跡調査を行い、中耳炎罹患頻度、上咽頭におけるインフルエンザ菌の検出頻度、および上咽頭分泌液中の抗 P 6 分泌型 IgA 抗体価の関連性を検討した。その結果、上咽頭分泌液中における P 6 蛋白特異的分泌型 IgA 抗体価と、インフルエンザ菌の検出頻度および中耳炎罹患頻度の間にはおのおの有意な負の相関を認め、反復性中耳炎と判断された乳児では中耳炎に罹患しなかった乳児に比較して有意に P 6 蛋白特異的分泌型 IgA 抗体価が低下していた(図 7)。

また、滲出性中耳炎における特異的免疫応答能について、筆者ら¹⁹⁾は、滲出性中耳炎 53 児の血清および中耳貯留液中のカタラーリス菌外膜蛋白に特

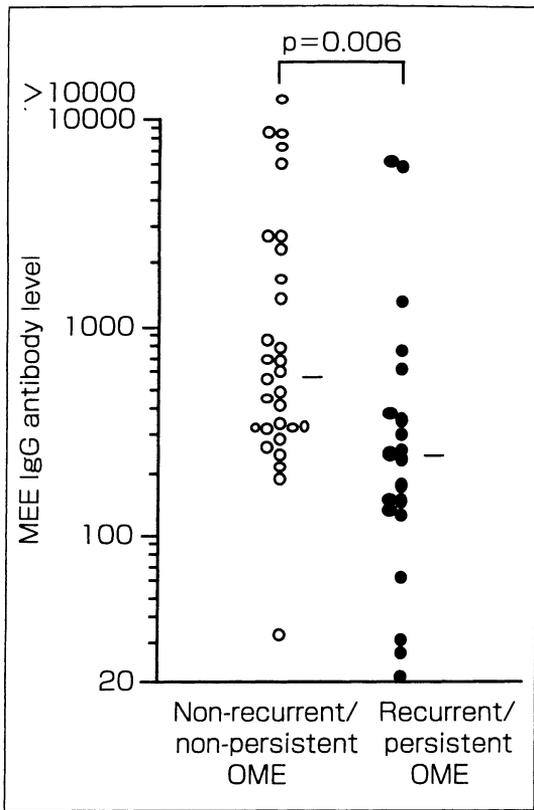
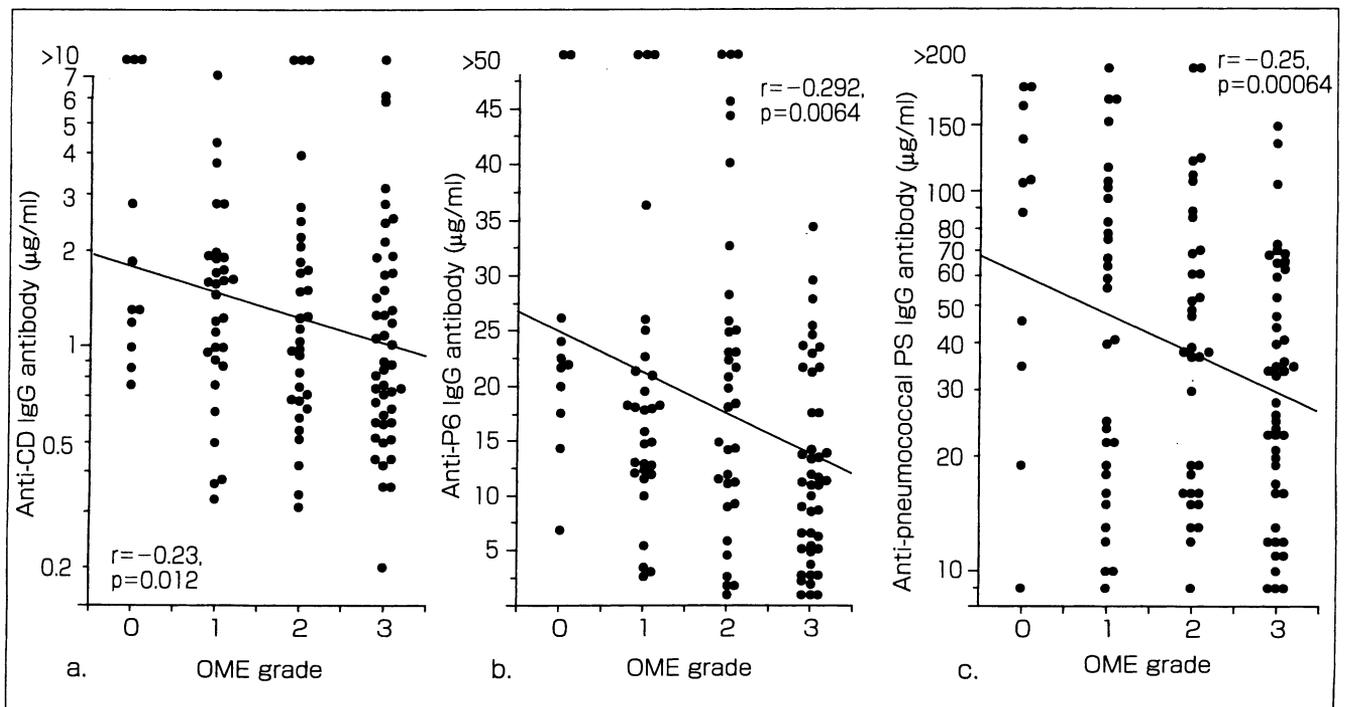


図 8.

滲出性中耳炎患児における中耳貯留液中のカタラーリス菌外膜蛋白特異的 IgG 抗体価。1 年間に 4 回以上の再発または鼓膜チューブ挿入術を施行した難治例 (recurrent/persistent OME) では非難治例 (non-recurrent/persistent OME) に比較して血清のカタラーリス菌外膜蛋白特異的 IgG 抗体価が有意に低下している (文献 19 より引用)

▼図 9.

6 歳以下の滲出性中耳炎患児における重症度と血清中の細菌抗原に対する特異的 IgG 抗体価。カタラーリス菌 CD 蛋白特異的 IgG 抗体価 (a)、インフルエンザ菌 P 6 蛋白特異的 IgG 抗体価 (b) および肺炎球菌莢膜多糖体特異的 IgG 抗体価 (c) のいずれも滲出性中耳炎重症度と有意な負の相関を認める (文献 20 より引用)



異的抗体価を測定した。1年間に4回以上の再発または鼓膜チューブ挿入術を施行した滲出性中耳炎難治例26例では血清並びに中耳貯留液の両者におけるカタラーリス菌外膜蛋白特異的IgG抗体価が非難治例27例に比較して有意に低下していることが示された(図8)。さらに筆者ら²⁰⁾は滲出性中耳炎患児168児における血清中のカタラーリス菌CD蛋白, インフルエンザ菌P6蛋白, および肺炎球菌荚膜多糖体に対する特異的IgG抗体価を測定した。その結果, 6歳以下の小児では滲出性中耳炎の重症度が増すにつれて, いずれの抗体価も低下していることを報告した(図9)。

アレルギー性鼻炎や副鼻腔炎では 耳管機能障害を生じる

アレルギー, 副鼻腔炎による中耳炎の難治化, 遷延化の機序のひとつとして耳管機能障害が考えられている。すなわち, 耳管咽頭口周辺における後鼻漏や炎症, またはI型アレルギー反応が耳管機能障害をもたらす, 急性中耳炎や滲出性中耳炎が遷延化するという機序である。高橋は内視鏡ビデオ画像による上咽頭の観察から, 滲出性中耳炎患者の耳管障害の多くは嚥下時の耳管の絞振であり, この絞振は嚥下時に軟口蓋挙上に伴って耳管咽頭口付近の鼻咽腔の炎症性病変が原因で起こると報告している。

副鼻腔炎による耳管機能障害としては, 後鼻漏に含まれるサイトカインや細菌抗原などの種々の炎症刺激物質によって, 耳管咽頭口の粘膜に浮腫や炎症が起きると考えられている。

一方, アレルギー性鼻炎による耳管機能障害は動物実験や臨床的検討によって証明されている。Tomonagaら²¹⁾は, モルモットのI型アレルギー受動感作モデルを用いて鼻腔に抗原投与を行った場合, 鼻症状が出現し, 耳管咽頭口を含めた鼻咽腔粘膜に好酸球や肥満細胞の浸潤および粘膜浮腫を認め, 抗原投与後1時間まで耳管開放圧が有意に上昇したと述べている。アレルギー性鼻炎患者に鼻誘発を行った試みとしては, Crifoら²²⁾は, 通年性アレルギー性鼻炎患者26例にアレルギー

鼻腔にチャレンジしたところ, 約90%の患者に耳管開放能の低下または耳管の完全閉塞がみられたとしている。O'Connorら²³⁾は, 通年性アレルギー性鼻炎の小児にアレルギーで鼻誘発を行うと速やかに中耳圧が低下するが, 健康児では中耳圧の低下がみられないと報告している。さらにGeorgitisら²⁴⁾は, ブタクサ花粉症の患者にブタクサ花粉で鼻誘発を行うと, 音響耳管機能検査法で耳管の開放能が低下すると述べている。一方, アレルギーの自然暴露に関する報告では, Knightら²⁵⁾が198例の季節性アレルギー性鼻炎患者ではシーズン初期で24%に中耳圧の異常がみられ, シーズンのピークでは48%に増加したと述べている。また, Osurら²⁶⁾は15例のブタクサ花粉小児患者で, シーズン前, 中, 後と耳管機能を検査し, シーズン中に有意に耳管機能障害の率が増加し, 60%にみられたと報告している。

中耳にもI型アレルギー反応は生じる

従来から滲出性中耳炎の発症機序として免疫総合体によるIII型アレルギーの関与が云われてきた。また, 中耳にもI型アレルギー反応が生じる可能性を示唆する動物実験として, Migletsら²⁷⁾はサルの子ブタクサ花粉アレルギー受動感作モデルに耳管咽頭口からブタクサ花粉パウダーを中耳腔に吹き込むと, 中耳貯留液が得られたとしている。また, Yamashitaら²⁸⁾のモルモット感作モデルでも, 蛋白抗原を直接中耳腔に注入した場合に好酸球の中耳粘膜への浸潤を認めている。

さらに, 最近になって滲出性中耳炎患者においても中耳貯留液や耳粘膜にI型アレルギー反応が起きていることを示唆する所見が報告されている。Wrightら²⁹⁾は, 5例のアトピー素因を有する滲出性中耳炎患児の中耳粘膜中には対照群(アブミ骨手術群)に比較してCD3細胞, MBP(major basic protein), およびIL5 mRNAの発現が亢進していると報告した。Hurstら^{30)~32)}はアトピーを合併した滲出性中耳炎患児では非アトピーに比較して中耳貯留液中の好酸球や肥満細胞数が多く, ECP(eosinophil cationic protein), MBP, トリブ

ターゼ濃度も上昇しているとした。しかもそれらは末梢血中の値と相関しないことから、末梢血から中耳腔に漏出したものではなくて、中耳局所に生じたI型アレルギー反応の結果であるとした。

中耳のI型アレルギー反応に関連した 好酸球性中耳炎

最近になって中耳に生じるI型アレルギー反応また好酸球性炎症による難治性の中耳炎として好酸球性中耳炎という疾患概念が提唱されている³³⁾。その特徴として、①ほとんどの症例で先行する臨床的気管支喘息を合併する、②粘膜や鼻茸に著しい好酸球浸潤を伴う慢性副鼻腔とし、中耳炎の特徴としては表1に示すように極めて難治性

であることである。表2に筆者らの自験例10症例を示す。いずれも症例も難治性で抗アレルギー剤、抗生剤や粘膜融解剤など薬物治療のみならず鼓膜チューブ留置術にも抵抗性を示したが、プレドニゾロンの内服によって軽快、治癒している。

本疾患の病態として、Iinoら³⁴⁾は本疾患8例の中耳貯留液と中耳粘膜には活性化好酸球に発現するEG1とEG2陽性細胞が多数分布し、中耳貯留液のECP(eosinophilic cationic protein)も上昇していることから、本疾患の中耳粘膜にはI型アレルギーの遅発相が亢進していることを証明した。

本疾患は主に成人に発症するとされているが、小児滲出性中耳炎の中耳においても好酸球や肥満細胞の浸潤、さらにECPやトプターゼの上昇も

表1.
好酸球中耳炎の特徴

1. 初期には難治の滲出性中耳炎の病態。但し、鼓膜はむしろ混濁・肥厚・膨隆する。鼓膜の後上象限の膨隆と同部に白色塊が透見。進行例で肉芽形成。
2. 貯留液はニワカ状～固体に近く、吸引しにくい。時に鉗子で除去。
3. 基本的に両側性(発症時期程度に左右差あり)。
4. 20～40歳代に発症。幼少時に中耳炎の既往はなく、乳突蜂巣の発育は良好。
5. 中耳貯留液スメアより多数の好酸球が検出。肉芽・中耳粘膜にも好酸球浸潤。
6. 鼻閉改善後(鼻手術後)悪化する事あり。
7. 大多数は成人発症型(非アトピー型)気管支喘息患者。喘息が無くとも、鼻アレルギー・食物アレルギーなど合併。
8. ほとんどが両側鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎を合併。
9. 半数以上で骨導閾値上昇
10. 鼓室形成術は多くの例で無効。

症例	年齢	性	罹病期間	喘息	鼻アレルギー	副鼻腔炎	鼻茸	鼓膜所見	骨導低下	中耳貯留液			血液検査	
										性状	好酸球浸潤	好酸球(%)	総IgE	アレルギー
1	45	女	1年	+	+	+	-	黄色	-	ゼラチン固形	++	未検	257	ダニ
2	65	女	9年	+	+	+	+	黄色	+	ゼラチン固形	++	4.1	106	不明
3	64	女	1年 4か月	+	+	-	-	黄色	-	ニワカ状	++	3.5	37	不明
4	52	女	2年	+	+	術後	術後	膨隆型	-	ニワカ状	++	5.6	91	ヨモギ
5	51	女	1か月	+	+	-	-	黄色	-	ニワカ状	++	24.4	363	不明
6	48	女	不詳	+	+	+	+	不詳	+	不詳	++	未検	未検	未検
7	54	女	1か月	+	-	+	-	厚く黄色	-	ニワカ状	++	19.4	44	なし
8	43	男	6か月	+	+	術後	術後	黄色	-	ニワカ状	++	24.6	569	ダニ, HD
9	49	男	9か月	+	+	+	-	膨隆型	-	ニワカ状	未検	6.2	91	カモガヤ, オオアワガエリ
10	54	女	1か月	+	+	+	+	膨隆型	-	ゼラチン固形	未検	9	60	シラカバ

高頻度にみられること^{29)~32)}を考慮すると、滲出性中耳炎発症に中耳局所におけるI型アレルギー反応が関与していることが推察できる。しかしながら、吸入抗原が中耳腔に到達するか否かは現在議論の多いところであり、モルモットを用いたモデル実験では吸入抗原は耳管経由で到達し難いと云われている²¹⁾。しかしながら、最近注目されている真菌アレルギー性副鼻腔のようにI型アレルギーの原因抗原が吸入抗原以外の真菌や細菌の可能性もあり、今後さらに検討する必要がある。

アレルギー性鼻炎、副鼻腔炎を合併した滲出性中耳炎の治療

従来、慢性副鼻腔炎に対するマクロライド少量長期療法の有効性が確立されてから、滲出性中耳炎に対する本治療法の有効性が検討されるようになった。筆者らは滲出性中耳炎に対するクラリスロマイシン少量長期療法を3か月間行った35症例(平均3歳10か月)64耳の治療効果を検討した。貯留液が消失した治癒例は39耳(61%)、貯留液がほぼ消失した軽快例が3耳(5%)、明らかに貯留液の残存を認める無効例が22耳(34%)であった。副鼻腔炎の合併の有無で治癒と軽快を併せた有効率を検討したところ、副鼻腔炎を認めなかった30耳における有効率は53%であったのに対

し、副鼻腔炎を認めた34耳では76%の有効率を呈し、副鼻腔炎を合併する症例において有効率が高い傾向を示した。一方、副鼻腔炎非合併例30耳のうち、アレルギー性鼻炎が合併した8耳の有効率は38%であり、アレルギー性鼻炎合併例では本治療に抵抗性を示した(図10)。飯野ら³⁵⁾も小児滲出性中耳炎に対しクラリスロマイシン少量投与を55例96耳に行ったところ、全体の治癒率は65.6%であり、副鼻腔炎合併例では有意に高かったと報告し、筆者らの成績と同じであった。

アレルギー性鼻炎を合併した滲出性中耳炎には抗アレルギー療法が滲出性中耳炎に対しても有効であることが報告されている。Viscomi³⁶⁾は通年性アレルギー患者で反復性の滲出性中耳炎を起こしている小児50例に特異的減感作療法を1年間行った結果、鼓膜切開や鼓膜チューブ留置を必要とする例が66%から12%に減少したと報告している。さらにBorge³⁷⁾は、アレルギー性鼻炎のある滲出性中耳炎小児36例に対しステロイド点鼻療法を行ったところ、61%にオーディオグラムおよびティンパノグラムの改善がみられたのに対して、アレルギー性鼻炎のない滲出性中耳炎患者67例では25%で改善がみられたのみであったとしている。また、Suzukiら³⁸⁾は滲出性中耳炎と通年性アレルギー性鼻炎を合併している小児53例に

治 療				臨床経過
ステロイド 点耳	PSL 内服	抗アレルギー 内服	鼓膜 チューブ	
+		+	-	鼓膜チューブの閉塞、その後来院せず
+	+	+	+	PSL内服後改善したが、中止とともに再発し、経過観察中
-		+	-	ステロイド使用せず、抗アレルギー剤で経過観察中
-	+	+	-	抗ア剤ほぼ無効。PSL内服後、治癒。
-		+	-	鼓膜切開2回と抗ア剤で軽快
未治療	未治療	未治療	未治療	
-	+	+	+	チューブとPSL内服著効
-	+	+	+	鼓膜切開繰り返すも無効。PSL内服、チューブ留置が著効
-	+	+	+	鼓膜切開チューブ留置するも無効。PSL内服著効。
+	+	+	-	ステロイド点耳無効。PSL内服著効。

表 2.
好酸球性中耳炎 10 例の臨床像

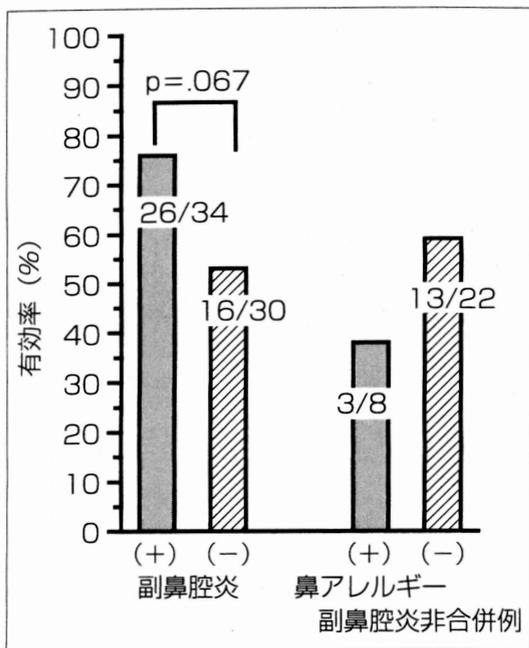
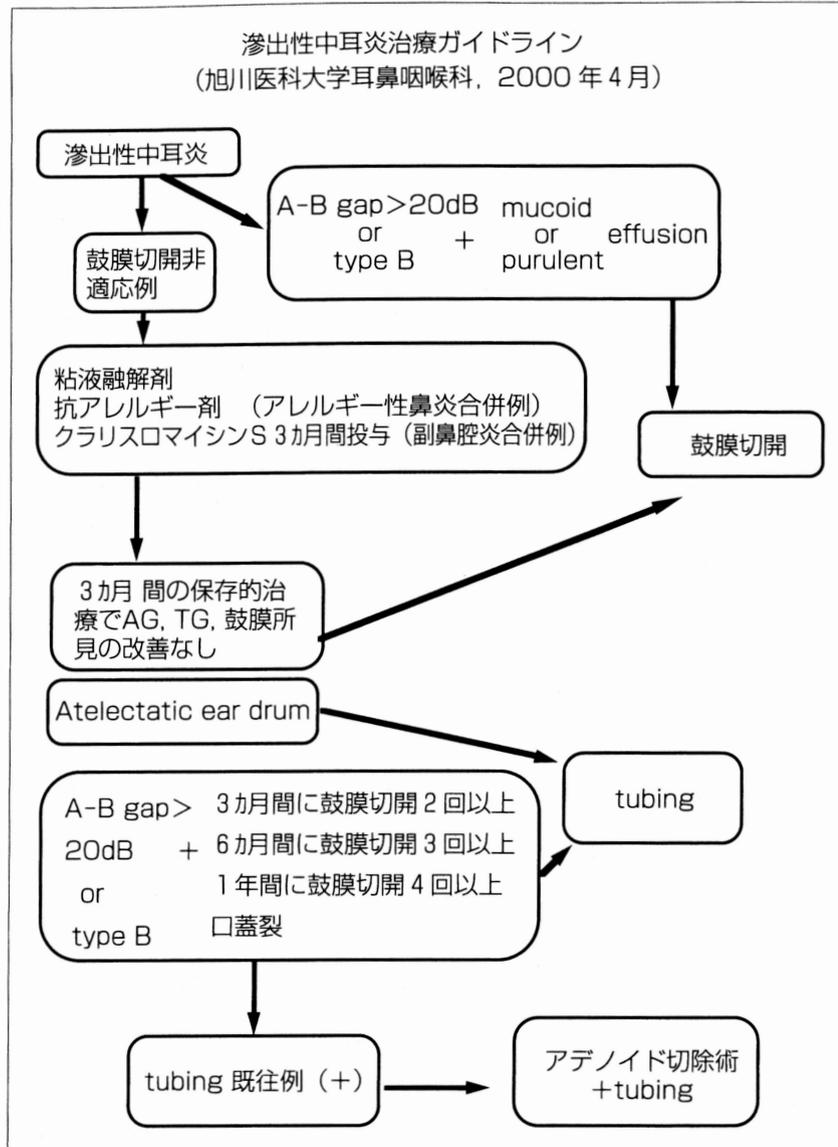


図 10. 副鼻腔炎, アレルギー性鼻炎合併の有無による滲出性中耳炎におけるクラリスロマイシン少量持続投与の有効率. 副鼻腔炎を合併する症例において有効率が高い傾向を示したが, 副鼻腔炎非合併例のうち, アレルギー性鼻炎合併例では本治療に抵抗性を示した

図 11. ▶ 旭川医科大学耳鼻咽喉科における滲出性中耳炎の治療ガイドライン



対してカルボキシメチルシステインと塩酸アゼラスチンの併用した場合にはカルボキシメチルシステイン単独で治療した場合より症状の改善がより多い症例でみられたと報告している。

以上のように現在のところ, 慢性副鼻腔炎合併例ではマクロライド少量持続投与が, アレルギー性鼻炎合併例では抗アレルギー療法が有効であると考えられる。しかし, 抗アレルギー剤の中にはマクロライドの併用は禁忌または注意を要するものがあり, 慢性副鼻腔炎とアレルギー性鼻炎の両者が合併した滲出性中耳炎に両者の併用を行う場合には抗アレルギー剤の選択を慎重に行う必要があると思われる。

おわりに

これまで述べたように, アレルギー性鼻炎およ

び慢性副鼻腔炎は急性中耳炎や滲出性中耳炎の発症のみならず遷延化, 難治化に関連することが疫学的にも, 臨床的にも, さらに動物モデルにおいても証明されている。また, その機序としては①上咽頭における中耳炎起炎菌の常在化とそれに関連した細菌に対する特異的免疫応答の低下, ②耳管機能障害, さらに③中耳局所におけるI型アレルギー反応が複雑に絡み合っていると思われる。したがって, 急性中耳炎や滲出性中耳炎を治療する際には画一的な治療を行うのではなく, アレルギー性鼻炎および慢性副鼻腔炎の有無, 並びに上咽頭における中耳炎起炎菌の有無を精査し, それに応じた治療戦略を練る必要がある。図11に筆者らの施設で行っている滲出性中耳炎の治療ガイドラインを示したが, 診療の一助となれば幸いである。

文 献

- 1) Draper WL : Secretory otitis media in children : a study of 540 children. *Laryngoscope*, **77** : 636-653, 1967.
- 2) Corey JP, Adham RE, Abbass AH, et al : The role of IgE-mediated hypersensitivity in otitis media with effusion. *Am J Otolaryngol*, **15** : 138-144, 1994.
- 3) Alles R, Parikh A, Hawk L, et al : The prevalence of atopic disorders in children with chronic otitis media with effusion. *Pediatr Allergy Immunol*, **12** : 102-106, 2001.
- 4) Apostolopoulos K, Xenelis J, Tzagaroulakis A, et al : The point prevalence of otitis media with effusion among school children in Greece. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*, **44** : 207-214, 1998.
- 5) Caffarelli C, Savini E, Giordano S, et al : Atopy in children with otitis media with effusion. *Clin Exp Allergy*, **28** : 591-596, 1998.
- 6) 茂木五郎 : 中耳炎と免疫—滲出性中耳炎の成因と経口ワクチンによる予防へのアプローチ—, 大分, 1989.
- 7) 古和田 勲 : 小児副鼻腔炎と中耳炎. *耳喉*, **52** : 559-566, 1980.
- 8) Ishidoya M, Takasaka T, Shimizu H : Risk factors for otitis media with effusion. Lim DJ, Bluestone CD, Klein JO, Nelson JD, (edt) : 1-3, Recent advances in otitis media. Proceedings of the fourth international symposium. BC Decker Inc., Toronto, 1988.
- 9) Hardy AM, Fowler MG : Child care arrangements and repeated ear infections in young children. *Am J Public Health*, **83** : 1321-1325, 1993.
- 10) Lanphear BP, Byrd RS, Auinger P, et al : Increasing prevalence of recurrent otitis media among children in the United States. *Pediatrics*, **99** : E 1, 1997.
- 11) Stenstrom C, Ingvarsson L : General illness and need of medical care in otitis prone children. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*, **29** : 23-32., 1994.
- 12) Pukander JS, Karma PH : Persistence of middle ear effusion and its risk factors after acute attack of otitis media with effusion. Lim DJ, Bluestone CD, Klein JO, Nelson JD, (edt) : 8-11, Recent advances in otitis media. Proceedings of the fourth international symposium. BC Decker Inc., Toronto, 1988.
- 13) Post JC, Preston RA, Aul JJ, et al : Molecular analysis of bacterial pathogens in otitis media with effusion. *JAMA*, **273** : 1598-1604, 1995.
- 14) Bernstein JM, Dryja DM, Loos BG, et al : Restriction fragment mapping of nontypable *Haemophilus influenzae* : A new tool to study this middle ear pathogen. *Otolaryngol Head Neck Surg*, **100** : 200-206, 1989.
- 15) Harabuchi Y, Faden H, Yamanaka N, et al : Nasopharyngeal colonization with nontypable *Haemophilus influenzae* and recurrent otitis media. *J Infect Dis*, **170** : 862-866, 1994.
Summary 生後1か月以内の新生児157名を対象に1歳まで追跡調査を行った結果, 上咽頭分泌液中におけるP6蛋白特異的分泌型IgA抗体価と, 上咽頭におけるインフルエンザ菌の検出頻度および中耳炎罹患頻度の間にはおのおの有意な負の相関を認めた.
- 16) Faden H, Harabuchi Y, Yamanaka N, et al : The influence of feeding status on nasopharyngeal colonization and otitis media in infants protective role of breast milk antibody. Mogi G, (edt) : 485-488, Recent advances in otitis media. Proceeding of the second extraordinary international symposium on recent advances in otitis media. Oita, Japan, March 31-April 3. Kugler Publications, Amsterdam, 1994.
- 17) Faden H, Duffy L, Wasielewski R, et al : Relationship between nasopharyngeal colonization and the development of otitis media in children. *J Infect Dis*, **175** : 1440-1445, 1997.
- 18) Harabuchi Y, Kodama H, Faden H : Outcome of acute otitis media in relation to clinical features and nasopharyngeal colonization at the time of diagnosis. *Acta Otolaryngol (Stockh)*, **121** : 908-914, 2001.
Summary 急性中耳炎と診断した小児(平均4.4歳)115例を1か月間追跡調査した結果, 初診時の上咽頭に肺炎球菌が検出された群ではいずれの菌も検出されなかった群に比較して有意に治癒が遷延化することが示された.
- 19) Takada R, Harabuchi Y, Himi T, et al : Antibodies specific to outer membrane antigens of *Moraxella catarrhalis* in sera and

- middle ear effusions from children with otitis media with effusion. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*, **46** : 185-195, 1998.
- 20) Harabuchi Y, Murakata H, Goh M, et al : Serum antibodies specific to CD outer membrane protein of *Moraxella catarrhalis*, P 6 outer membrane protein of non-typeable *Haemophilus influenzae* and capsular polysaccharides of *Streptococcus pneumoniae* in children with otitis media with effusion. *Acta Oto-Laryngologica*, **118** : 826-832, 1998.
- Summary** 滲出性中耳炎患児 168 児における血清中のカタラーリス菌 CD 蛋白, インフルエンザ菌 P 6 蛋白および肺炎球菌莢膜多糖体に対する特異的 IgG 抗体価を測定した結果, 6 歳以下の小児では滲出性中耳炎の重症度が増すにつれて, いずれの抗体価も低下することが判明した.
- 21) Tomonaga K, Chaen T, Kurono Y, et al : Type I allergic reactions of the middle ear and eustachian tube : an experimental study. *Auris Nasus Larynx*, **17** : 121-131, 1990.
- 22) Crifo S, Cittadini S, De Seta E, et al : Eustachian tube permeability during the nasal provocation test. *Rhinology*, **15** : 81-85, 1977.
- 23) O'Connor RD, Ort H, Leong AB, et al : Tympanometric changes following nasal antigen challenge in children with allergic rhinitis. *Ann Allergy*, **53** : 468-471, 1984.
- 24) Georgitis JW, Gold SM, Bernstein JM : Eustachian tube function associated with histamine-induced and ragweed-induced rhinitis. *Ann Allergy*, **61** : 234-238, 1988.
- 25) Knight LC, Eccles R, Morris S : Seasonal allergic rhinitis and its effects on eustachian tube function and middle ear pressure. *Clin Otolaryngol*, **17** : 308-312, 1992.
- 26) Osur SL, Volovitz B, Dickson S, et al : Eustachian tube dysfunction in children with ragweed hayfever during natural pollen exposure. *Allergy Proc*, **10** : 133-139, 1989.
- 27) Miglets AW, Spiegel J, Bronstein HA : Middle ear effusion in experimental hypersensitivity. *Ann Otol Rhinol Laryngol*, **85** : 81-86, 1976.
- 28) Yamashita T, Okazaki N, Kumazawa T : Relation between nasal and middle ear allergy. Experimental study. *Ann Otol Rhinol Laryngol Suppl*, **89** : 147-152, 1980.
- 29) Wright ED, Hurst D, Miotto D, et al : Increased expression of major basic protein (MBP) and interleukin-5 (IL-5) in middle ear biopsy specimens from atopic patients with persistent otitis media with effusion. *Otolaryngol Head Neck Surg*, **123** : 533-538, 2000.
- 30) Hurst DS, Venge P : Evidence of eosinophil, neutrophil, and mast-cell mediators in the effusion of OME patients with and without atopy. *Allergy*, **55** : 435-441, 2000.
- 31) Hurst DS, Weekley M, Ramanarayanan MP : Evidence of possible localized specific immunoglobulin E production in middle ear fluid as demonstrated by ELISA testing. *Otolaryngol Head Neck Surg*, **121** : 224-230, 1999.
- 32) Amin K, Hurst DS, Roomans GM, et al : Eosinophils and neutrophils in biopsies from the middle ear of atopic children with otitis media with effusion. *Inflamm Res*, **48** : 626-631, 1999.
- 33) 松谷幸子. 好酸球性中耳炎. 耳展, **44** : 10-15, 2001.
- 34) Iino Y, Nagamine H, Yabe T, et al : Eosinophils are activated in middle ear mucosa and middle ear effusion of patients with intractable otitis media associated with bronchial asthma. *Clin Exp Allergy*, **31** : 1135-1143, 2001.
- 35) 飯野ゆき子, 今村祐佳子 : 小児滲出性中耳炎に対するマクロライド療法. 耳鼻咽喉科展望, **42** : 585-590, 1999.
- 36) Viscomi GJ : Allergic secretory otitis media : an approach to management. *Laryngoscope*, **85** : 751-758, 1975.
- 37) Borge P : Atopy and secretory otitis media. Immunological studies and responses to topical corticosteroid therapy. *J Laryngol Otol*, **97** : 117-129, 1983.
- 38) Suzuki M, Kawachi H, Mogi G : Clinical efficacy of an antiallergic drug on otitis media with effusion in association with allergic rhinitis. *Auris Nasus Larynx*, **26** : 123-129, 1999.