

29. 飯野ゆき子、林 達哉、名倉三津佳、高橋晴雄：論説 - 小児滲出性中耳炎の治療アルゴリズム - 聴衆参加型セミナー「小児滲出性中耳炎の治療戦略」の結果報告. 耳鼻臨床 102:77-86, 2009
30. 川田晃弘、高橋晴雄：疾患別抗菌薬使用の論点—中耳炎. 総合臨床 58:1410-1414, 2009
31. 高橋晴雄：滲出性中耳炎. J Otolaryngol Head Neck Surg (JOHNS) 27:1316- 1317, 2011
32. 高橋晴雄：滲出性中耳炎. Monthly Book ENTONI 131:25-29, 2011.
33. 稲葉 雄一郎, 戸叶尚史, 吉本亮一, 喜多村 健：取手協同病院における難治性耳漏に対するオフロキサシン点耳液の有効性. 茨城県農村医学会雑誌 22 : 48-51, 2009
34. 喜多村 健：小児急性中耳炎診療ガイドライン 2009年版. 日本耳科学会, 日本小児耳鼻咽喉科学会, 日本耳鼻咽喉科感染症研究会 (編) 東京, 金原出版, 2009
35. 倉田 奈都子, 古宇田 寛子, 喜多村 健：急性中耳炎に合併したS状静脈洞血栓症および脳膿瘍の一例. Otol Jpn 30(3) : 180-185, 2010
36. 喜多村 健：小児急性中耳炎診療ガイドライン. JHONS 26(5) : 679-684, 2010
37. 山田雅人, 喜多村 健：急性中耳炎. 特集・耳鼻咽喉科領域のウイルス・細菌・真菌感染症治療戦略. ENTONI 131:13-9, 2011
38. 喜多村 健：小児急性中耳炎診療ガイドライン2009年版. PTM治療マニュアル. ガイドラインダイジェスト 36, 2011
39. 倉田奈都子, 喜多村 健：中耳炎の合併症. 五十嵐隆, 喜多村健(編)小児科臨床ピクシス27 耳・鼻・のど・いびき:中山書店, 54-6, 2011.
40. 喜多村 健：3. 感染症. 急性中耳炎. 五十嵐隆(編)小児科診療ガイドライン—最新の診療指針—第2版:総合医学社, 120-24, 2011
41. 林 達哉：根室市における小児中耳炎の診療体制と耐性菌の動向. 化学療法の領域 25 : 138-140, 2009.
42. 林 達哉：反復例の治療と管理. 山中 昇編. 急性中耳炎治療のコツ—診療ガイドラインの使い方—, 金原出版 :69-78, 2010. 東京
43. 林 達哉：ランチョンセミナー6 傾向と対策 小児上気道炎感染症 中耳炎ガイドラインを参考にした小児上気道感染症のマネジメント. Otol Jpn 20 : 113-118, 2010.
44. 林 達哉：お母さんへの回答マニュアル耳鼻咽喉科 Q&A 2010:耳編 中耳炎 急性中耳炎で耳が痛いときにどうすればよいでしょうか?また, 休日や夜間に子どもが急に耳が痛いとき泣き出した時はどうしたらよいでしょうか?. JOHNS 26 : 1318-1319, 2010.
45. 林 達哉：【小児の耳鼻咽喉科疾患—私の工夫—】小児反復性中耳炎の外来治療. ENTONI 127 : 17-22, 5.15, 2011.
46. 林 達哉, 吉崎智貴, 國部 勇, 坂東伸幸, 原淵保明：鼓膜換気チューブ留置を要した小児難治性中耳炎の細菌学的検討. 日本耳鼻咽喉科感染症研究会会誌 27 : 123-127, 2009.

47. 林 達哉, 佐々木卓也, 小林祐希, 駒林優樹, 岸部 幹, 原渕保明 : 7価肺炎球菌結合型ワクチン導入前の小児鼻咽腔細菌叢の検討. 日本耳鼻咽喉科感染症研究会会誌 29 : 83-86, 2011.
48. Hayashi T, Yoshizaki T, Ohara K, Yoshida S, Kumai T, Harabuchi Y : Recent changes in nasopharyngeal flora of children in Japan. *Adv Otorhinolaryngol* 72 : 176-178, 2011.

1. 学会発表

1. Ito M, Hatano M, Sugimoto H, Yoshizaki T : Serotype Distribution and Penicillin Resistance of *Streptococcus pneumoniae* Isolates from Nasopharynx in Young Children Attending Day Care in Japan. Politzer meeting 2011, Athena, 2011.
2. Kazuya Kurita, Eriko Shima, Tomokazu Yoshizaki and Makoto Ito: Clonal spread of beta-lactamase-producing, amoxicillin-clavulanate-resistant Strains of Non-typeable *Haemophilus influenzae* (BLPACR) among Young Children Attending a Day Care Center in Japan. 33rd ARO midwinter meeting アナハイム USA Feb 2010.
3. Ito M, Kato R, Yoshizaki T, Maruyama Y. : Effects of Japanese herbal medicine *Juzen-taiho-to* in otitis-prone children. 10th European Society of Pediatric Otolaryngology meeting (ESPO) Pamplona Spain June 2010.
4. Ito M, Kato R, Maruyama Y, Yoshizaki T: Clonal spread of beta-lactamase-producing, amoxicillin-clavulanate-resistant Strains of Non-typeable *Haemophilus influenzae* (BLPACR) among Young Children Attending a Day Care Center in Japan. 7th ISTMB (International Symposium on Tonsils and Mucosal Barriers of the Upper Airways) Asahikawa Japan July 2010. (資料 10)
5. Takahashi H: Round Table on "Outcome of Otitis Media with Effusion (OME)" - Regrowth of mastoid air cells after tympanostomy tube insertion. The 28th Politzer Society Meeting, in Athens, Greece, on September 28, 2011.
6. Kitamura K: Clinical Practice Guideline for Diagnosis and Management of Acute Otitis Media (AOM) in Children. 2nd East Asian Symposium on Otolaryngology. Taipei Taiwan, November 26-28, 2010
7. 伊藤真人: 反復性中耳炎の危険因子とその対応 - 環境因子としての保育園の現状とその対応- 第6回小児耳鼻咽喉科学会総会学術講演会 シンポジウム1、大宮市、2011.

8. 伊藤真人：上気道感染症と咽頭細菌叢 保育園児の上咽頭細菌叢の変遷 第22回日本口腔咽頭科学会 シンポジウム 和歌山市 9月 2009.
9. 伊藤真人：耳鼻咽喉科領域感染症 中耳炎についての最近の話題 第57回西日本化学療法学会 第52回中日本感染症学会合同学会 ワークショップ 11月 2009.
10. 伊藤 真人、保富宗城、山中 昇、波多野 都、吉崎智一：保育園児内 BLPACR インフルエンザ菌の単一クローンアウトブレイク 第110回日本耳鼻咽喉科学会総会，東京，2009
11. 吉本亮一，戸叶尚史，稲葉 雄一郎，喜多村 健：当科における難治性耳漏の管理(1) 難治性耳漏の成因と予後. 第16回御茶の水耳鼻咽喉科・頭頸部外科研究会 2009年7月11日 東京
12. 戸叶尚史，吉本亮一，稲葉 雄一郎，喜多村 健：当科における難治性耳漏の管理(2) 難治性耳漏とレボフロキサシン点耳. 第16回御茶の水耳鼻咽喉科・頭頸部外科研究会 2009年7月11日 東京
13. 倉田 奈都子，古宇田 寛子，喜多村 健：急性中耳炎に合併したS状静脈洞血栓症および脳膿瘍の一例. 第19回日本耳科学会総会・学術講演会 2009年10月10日 横浜
14. 倉田 奈都子，川崎夏子，藤井可絵，喜多村 健：当科における小児反復性中耳炎の現状. 第18回御茶の水耳鼻咽喉科・頭頸部外科研究会 2010年7月17日 東京
15. 丸山裕美子：私の工夫 小児反復性中耳炎 ENTONI 113号 5-11, 2009
16. 丸山裕美子：十全大補湯投与の実際とその成績. ATOMSブック 急性中耳炎治療入門 金原出版第12章 漢方治療の適応と実際 2009
17. 丸山裕美子、伊藤真人：漢方薬のイロハ 小児反復性中耳炎 ENTONI 110号 p. 22-29 2009
18. 丸山裕美子：小児反復性中耳炎に対する漢方補剤の有効性 -感染症における宿主サポートの効果- 東京小児科医会報 視点. 28巻1号 Page71-76 2009
19. 丸山裕美子：中耳炎及び市中気道感染症研究会の疫学調査結果と新規傾向抗菌薬の臨床的位置づけ 都耳鼻会報 vol.130, 52-57 2009
20. 林 達哉：ランチョンセミナー1 難治性中耳炎の取り扱い。-自信を持って診療するためのヒント-。第71回耳鼻咽喉科臨床学会：7.2, 2009, 旭川市.
21. 林 達哉：ランチョンセミナー6 傾向と対策:小児上気道感染症. 第19回日本耳科学会：10.9, 2009, 東京.
22. 林 達哉：『上気道感染症治療の最前線』急性中耳炎、急性鼻副鼻腔炎における抗菌薬の選択基準とバリエーション. 第41回日本耳鼻咽喉科感染症研究会：9.3, 2011, 東京.

(発表誌名巻号・頁・発行年等も記入)

H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む。)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍 なし

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の 編集者名	書 籍 名	出版社名	出版地	出版年	ページ

雑誌 なし

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年

資 料

ORIGINAL ARTICLE

Effects of Japanese herbal medicine, Juzen-taiho-to, in otitis-prone children – a preliminary study

YUMIKO MARUYAMA¹, SHIGERU HOSHIDA¹, MITSURU FURUKAWA² & MAKOTO ITO²¹Kurobe City Hospital, Kurobe and ²Department of Otolaryngology-Head and Neck Surgery, Division of Neuroscience, Kanazawa University Graduate School of Medical Science, Kanazawa, Japan**Abstract**

Conclusion: Juzen-taiho-to (JTT, TJ-48), a Japanese herbal medicine that improves immune function, was found to be effective in otitis-prone in children. **Objective:** To evaluate the efficacy of JTT against intractable and recurrent infections in immature immune systems, we administered JTT to otitis-prone infants and investigated clinical changes before and during JTT administration. **Subjects and methods:** Twenty-four otitis-prone infants were administered JTT at 0.10–0.14 g/kg/day twice a day for 3 months. We compared clinical course, such as frequency of acute otitis media (AOM), duration of fever and antibiotics administration, and hospital visits for the periods before and during JTT administration. **Results:** Medication compliance rate was 87.5%, and administration of JTT led to remission in 95.2% patients. No apparent side effects were observed. The frequency of AOM decreased significantly (Wilcoxon signed rank test, $p=0.000$) with JTT. The duration of fever ($p=0.000$) and administration of antibiotics ($p=0.001$), as well as the number of hospital visits ($p=0.001$) and emergent hospital visits ($p=0.000$) showed significant decreases after JTT administration. After the end of the JTT period, 14 of 21 (66.7%) patients started to take it again, as they experienced purulent otitis media and/or other infections after discontinuation. The frequency of AOM increased significantly after stopping JTT ($p=0.004$) and decreased again with JTT resumption ($p=0.005$).

Keywords: JTT, TJ-48, immune function, drug-resistant bacteria, acute otitis media, immune immaturity**Introduction**

The unique role played by traditional Japanese herbal medicines (Kampo) is gradually attracting worldwide attention. Juzen-taiho-to (JTT, JT-48) is a nourishing agent that is used to improve disturbances and imbalances in homeostasis, and it is known to increase immune function by enhancing phagocytosis [1], cytokine production [2], antibody production [3], and the mitogenic activity of spleen cells [4]. Recent investigations have also reported that JTT has anti-tumor effects, such as suppression of tumor metastasis [5] and prolongation of survival [6], and that it protects against the adverse effects of chemotherapy [7] and radiotherapy [8] by influencing the immune response. JTT has also been reported to have protective effects against *Candida albicans* infection [9].

Acute otitis media (AOM) is one of the most common diseases in early infancy and childhood. However, some children experience more frequent and recurrent bouts of AOM. The increase in the number of otitis-prone infants and the rapid emergence of drug-resistant bacteria associated with AOM are now generating increasing concern [10–12]. Although antibacterial medication is generally effective against bacterial infection, overuse of antibiotics has led to the increased emergence of drug-resistant bacteria. In addition, otitis-prone patients are sometimes unable to recover from intractable inflammation of the middle ear, which can progress to more serious conditions, such as mastoiditis, meningitis, cerebritis, otitis interna, and sigmoid sinus thrombosis.

Onset and progression of infection are determined by the relative balance between the reproductive

Correspondence: Dr Yumiko Maruyama, Department of Otorhinolaryngology, Kurobe City Hospital, 1108-1 Mikkaichi, Kurobe, Toyama 938-8502, Japan. Tel: +81 765 54 2211. Fax: +81 765 54 2962. E-mail: maruyama@med.kurobe.toyama.jp

(Received 8 January 2008; accepted 19 February 2008)

ISSN 0001-6489 print/ISSN 1651-2251 online © 2009 Informa UK Ltd. (Informa Healthcare, Taylor & Francis As)
DOI: 10.1080/00016480801998838

RIGHTS LINK

power of microbes and host defense, and immune immaturity is one of the reasons why the majority of otitis-prone patients are under 3 years of age. It has also been reported that response and development of immune function are poor in otitis-prone children [13–15]. In this study, we investigated the effects of JTT in otitis-prone children.

Subjects and methods

We examined 24 otitis-prone infants who experienced repeated purulent otitis media, despite conventional management. Otitis-prone children were defined as children who had more than three episodes in 6 months, more than four episodes in 1 year, or more than four episodes by the age of 2 years [14]. After obtaining informed consent, JTT at 0.10–0.14 g/kg per day was administered twice a day before milk or food for 3 months. No restrictions were imposed on conventional treatments for otitis media or any other disease while JTT was administered. We investigated the frequency of AOM, duration of fever and antibiotics administration, and number of hospital visits and emergent hospital visits in the periods before and during JTT administration. AOM was diagnosed by otolaryngologists based on examination of general and tympanic findings. Unilateral AOM was counted as a single occurrence, while bilateral AOM simultaneously diagnosed in both ears was counted as two occurrences. Recurrent ear discharge and exacerbation during treatment were regarded as different episodes of AOM. Fever was defined as a body temperature of more than 37.0°C in patients whose normal temperature was under 37.0°C, or as a rise of more than 1°C in patients whose normal temperature was more than 37.0°C. Hospital visits included otolaryngology, pediatrics, and emergency room visits for any reason related to patient conditions. Total hospital visits were counted as ‘hospital visits,’ and unscheduled hospital visits due to unexpected circumstances, such as sudden fever, infectious symptoms or other diseases, were counted as ‘emergent hospital visits.’ The number of days before and during administration of JTT was also counted for each patient, and each parameter was calculated as an average number per 30 days (number per month). The procedures followed were in accordance with the ethical standards of the responsible committee on human experimentation and complied with the Helsinki Declaration of 1975, as revised in 1983.

Statistical parameters were ascertained using SPSS software (13.0J for Windows; SPSS Inc., IL, Chicago, USA). The statistical significance of differences between the groups was determined by

Wilcoxon signed rank test. $p < 0.05$ was considered significant.

Results

JTT was given to 24 otitis-prone infants (15 males, 9 females; median age at the start of JTT administration, 14 months; range 6–33 months). Observational time before starting JTT administration was 20–214 days (mean \pm SD = 86.0 \pm 46.7 days). While three infants were unable to continue taking JTT, 21 infants had no difficulties. The medication compliance rate was 87.5% and no apparent side effects were observed during JTT treatment.

The frequency of AOM decreased significantly (Wilcoxon signed rank test, $p = 0.000$) with oral administration of JTT (Figure 1). Mean and standard deviation of the frequency of AOM before the JTT administration period was 3.41 \pm 2.00 (times/month), which decreased to 0.53 \pm 0.75 (times/month) during the JTT administration period. In the most effective case, a 13-month-old female, the frequency of AOM decreased from 8.28 times/month to 0 times/month. Duration of fever

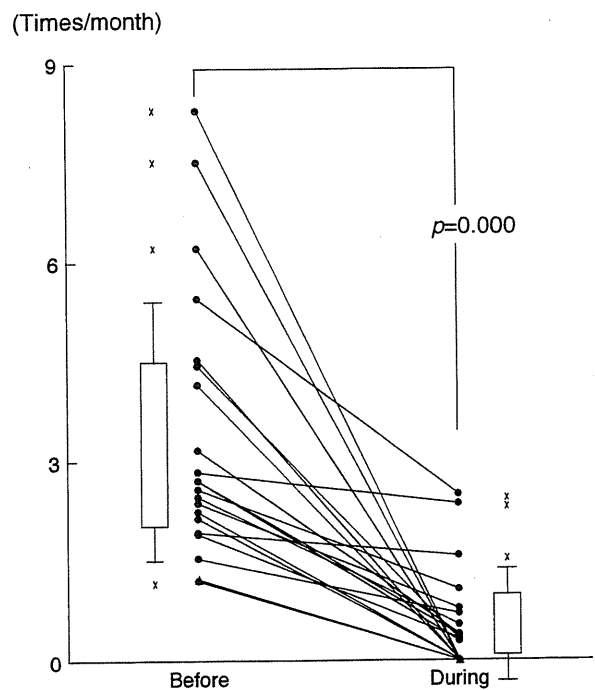


Figure 1. Frequency of AOM before and during JTT administration. Number of occurrences of AOM were counted before and during JTT administration in 21 patients. The average frequency of AOM per month (30 days) was calculated and compared before and during JTT administration. The frequency of AOM decreased significantly with JTT (Wilcoxon signed rank test, $p = 0.000$) (mean \pm SD; before, 3.41 \pm 2.00; during, 0.53 \pm 0.75).

($p=0.000$) (Figure 2) and antibiotics administration ($p=0.001$) (Figure 3), as well as the number of hospital visits ($p=0.001$) (Figure 4) and emergent hospital visits ($p=0.000$) (Figure 5) decreased significantly during the JTT administration period.

Two of three patients who could not continue taking JTT required the surgical insertion of a ventilation tube due to recurrent otitis media. In addition, 1 of the 21 cases (1 of 42 ears) taking JTT also needed this surgery, as recurrence of otitis media continued, albeit at a lower frequency than before JTT administration. The other 20 patients (95.2%) showed remission and had no need of the surgical insertion of a ventilation tube.

After the end of the JTT administration period, 14 of 21 (66.7%) patients started to take JTT again, as they experienced purulent otitis media and/or other infections after discontinuation of JTT, and their parents decided to resume JTT. Intermission times before resumption of JTT in these 14 patients ranged from 4 to 166 days (mean \pm SD = 41.2 \pm 51.3 days). Administration periods of JTT after resumption were decided as part of the patients' clinical course. Twelve of 14 children have already finished JTT due to spontaneous recovery from recurrent AOM. We compared the frequency of AOM among the following periods: first administration, during intermission, and after resumption.

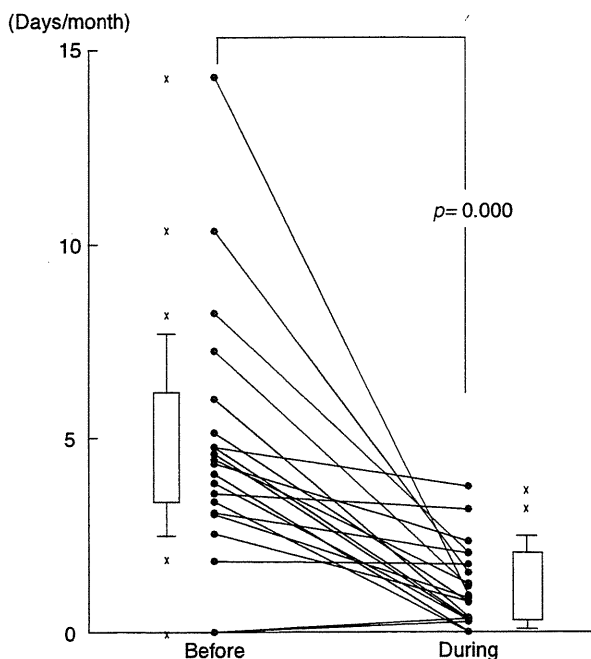


Figure 2. Duration of fever before and during JTT administration. Average duration of fever per month during JTT administration showed a significant decrease vs before JTT administration ($p=0.000$) (mean \pm SD; before, 4.74 \pm 3.25; during, 1.15 \pm 1.04).

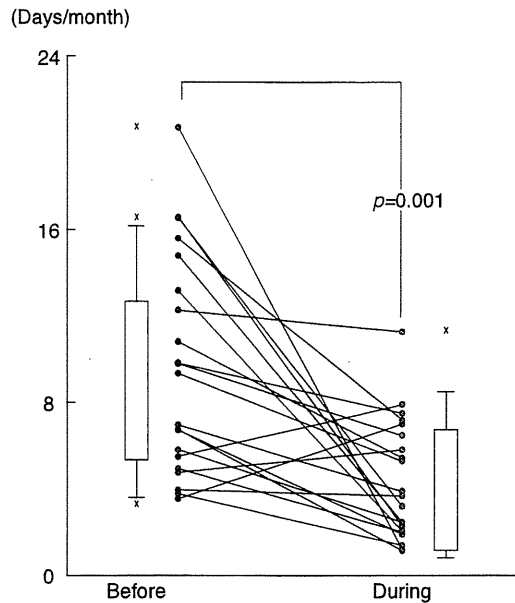


Figure 3. Administration of antibiotics before and during JTT administration. Average number of days of antibiotic administration per month decreased significantly after JTT administration ($p=0.001$) (mean \pm SD; before, 9.62 \pm 5.02; during, 4.36 \pm 2.77).

With regard to patients taking JTT for more than 3 months after resumption, we investigated the frequency of AOM during the 3 months after restart

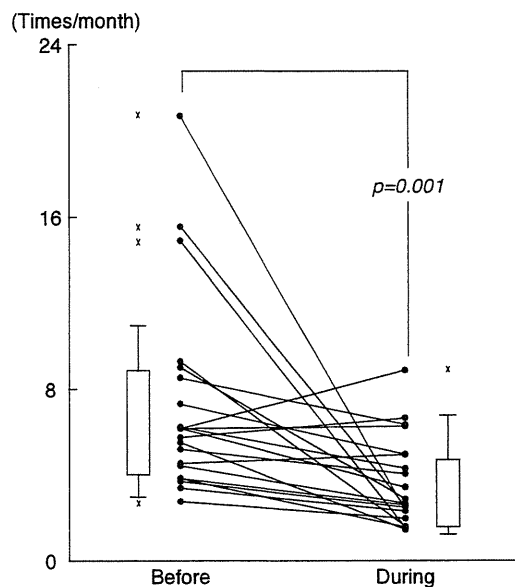


Figure 4. Total hospital visits before and during JTT administration. Total scheduled and unscheduled hospital visits to otolaryngology, pediatrics, and emergency departments for any reasons related to patient condition were counted and calculated as per month (30 days). Significant decreases in number of hospital visits were seen with oral administration of JTT ($p=0.001$) (mean \pm SD; before, 7.28 \pm 4.57; during, 3.59 \pm 2.05).

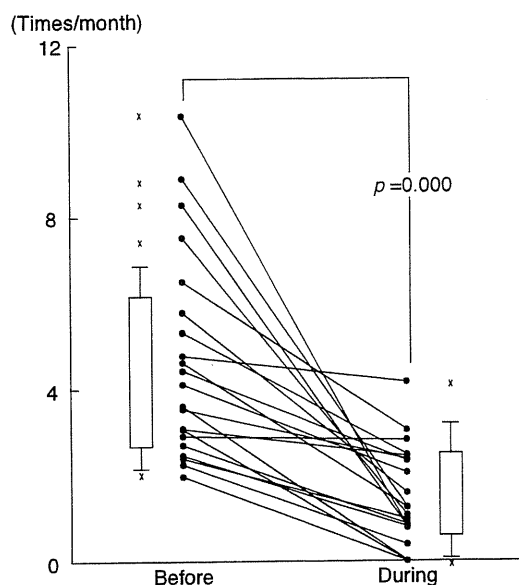


Figure 5. Emergent hospital visits before and during JTT administration. Unscheduled hospital visits due to unexpected circumstances, such as sudden fever, infectious symptoms, and other diseases, were defined as emergent hospital visits. Emergent hospital visits per month decreased significantly with JTT administration ($p=0.000$) (mean \pm SD; before, 4.69 ± 2.39 ; during, 1.49 ± 1.13).

of JTT. The frequency of AOM was significantly higher after stopping JTT ($p=0.004$) and decreased again with JTT resumption ($p=0.005$) (Figure 6).

Discussion

JTT is a traditional Japanese herbal medicine, or Kampo, and has a long history of use among Japanese people for the treatment of disturbances in homeostasis and immune disorders. The Japanese Ministry of Health and Welfare has approved 148 Kampo prescription drugs, including JTT, for reimbursement under the National Health Insurance system. JTT has been widely administered to Japanese with very few side effects. Recently, basic and clinical research has demonstrated the effectiveness of Kampo medicines, thereby justifying their wider use [1-9].

Ohya et al. reported the effectiveness of JTT in infants with fistula-in-ano [16]. Fistula-in-ano has a range of clinical features; it is often intractable, has a high relapse rate, and it usually disappears spontaneously before about 15 months of age as immune function matures. They reported that administration of JTT accelerates the recovery of fistula-in-ano patients, and reduces the size of peri-anal abscesses, leading to remission in 90.9% patients.

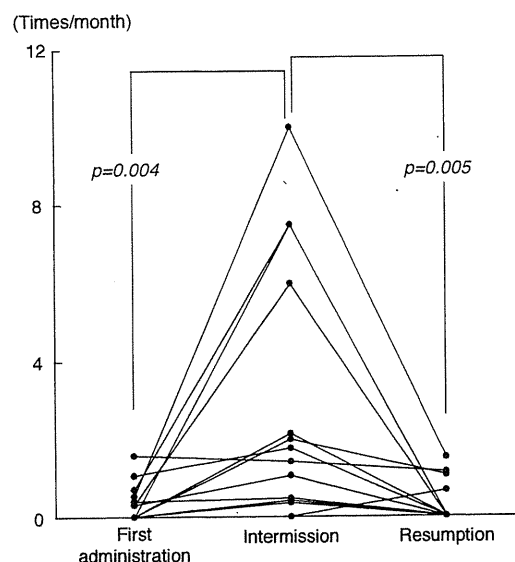


Figure 6. Frequency of AOM in 14 cases resuming JTT; comparison between first administration, during intermission, and resumption. After the 3 month JTT period, 14 of 21 (66.7%) patients resumed JTT administration, as they experienced purulent otitis media and/or other infections after discontinuation. Comparison of the frequency of AOM showed significant increases after stopping JTT ($p=0.004$), followed by decreases after JTT resumption ($p=0.005$) (mean \pm SD; first administration, 0.35 ± 0.48 ; during intermission, 2.90 ± 3.35 ; resumption, 0.31 ± 0.54).

Otitis media is also a unique disease of infancy. It is thought that the immaturity of immune function, such as lower serum IgG2 levels [13,14] and low concentration of serum anti-P6 IgG [15], is the main reason that a majority of otitis-prone patients are under 3 years of age, and it is also reported that response and development of immune function are poor in otitis-prone children [14,15]. Despite the standard treatment for AOM including oral administration of antibiotics and tympanostomy, some patients are unable to recover from intractable infection, and require hospitalization for intravenous administration of antibiotics or immunoglobulin [17]. Intractable inflammation of the middle ear also occasionally leads to serious conditions, such as mastoiditis, meningitis, cerebritis, subperiosteal abscess of mastoid process, and sigmoid sinus thrombophlebitis. Moreover, although otitis-prone infants might initially recover from otitis media, they are susceptible to relapse as upper airway infections and/or purulent otitis media. Surgical insertion of a tympanostomy tube is one of the subsequent treatment options [18], but this procedure is associated with problems, such as the subsequent necessity of tube removal and the possibility of persistent tympanic perforation.

In the present study, we administered JTT to otitis-prone infants in an effort to improve their immune function. The effects of JTT on otitis-prone individuals had not been investigated before. We showed that the frequency of AOM decreased significantly after JTT administration, as compared with before. Significant decreases in the duration of fever and antibiotics administration, and in number of hospital visits and emergent hospital visits were seen with oral administration of JTT. These results suggest that JTT administration to otitis-prone infants also has benefits with regard to medical economics.

Twenty-one of 24 children (87.5%) had no difficulties in taking JTT. No apparent side effects were recognized. Two of three patients who could not take JTT required surgical ventilation tube insertion for recurrent otitis media. Only 1 of the 21 cases (one of 42 ears) taking JTT needed the surgery after recurrence of otitis media, while the other 20 patients (95.2%) showed remission.

Resumption of JTT administration was considered for children who exhibited frequent relapse of otitis media and/or other infections after the first administration period ended. In fact, 14 of 21 (66.7%) patients started to take JTT again. It was also shown that the frequency of AOM increased significantly during the intermission period and again decreased after resumption of JTT.

JTT is thought to be an effective treatment for otitis-prone cases, and avoidance of the overuse of antibiotics will help prevent the emergence of drug-resistant bacteria. With regard to the onset and progression of infection, increased host immune function may be a viable alternative approach for treatment.

This investigation was an open trial and we observed significant therapeutic effects for JTT. However, a randomized, controlled trial is required to further clarify the efficacy of JTT in otitis-prone children.

Declaration of interest: The authors report no conflicts of interest. The authors alone are responsible for the content and writing of the paper.

References

- [1] Maruyama H, Kawamura H, Takemoto N, Komatsu Y, Aburada M, Hosoya E. Effect of Juzentaihoto on phagocytes. *Jpn J Inflamm* 1988;8:461-5 (in Japanese).
- [2] Kubota A, Okamura S, Shimoda N, Haranaka R, Omori F, Niho Y. A traditional Chinese herbal medicine, Juzen-taiho-to, augments the production of granulocyte/macrophage colony-stimulating factor from human peripheral blood mononuclear cells in vitro. *Int J Immunother* 1992;8:191-5.
- [3] Hamada M, Fujii Y, Yamamoto H, Miyazawa Y, Shui SM, Yung YC, et al. Effect of herbal medicine, Zyuzentaihoto, on the immune reactivity of tumor-bearing mice. *J Ethnopharma* 1988;24:311-20.
- [4] Kiyohara H, Takemoto N, Komatsu Y, Kawamura H, Hosoda E, Yamada H. Characterization of mitogenic peptic polysaccharides from kampo (Japanese herbal) medicine "juzen-taiho-to". *Planta Med* 1991;57:254-9.
- [5] Ohnishi Y, Fujii H, Hayakawa Y, Sakukawa R, Yamaura T, Sakamoto T, et al. Oral administration of a kampo (Japanese herbal) medicine Juzen-taiho-to inhibits liver metastasis of colon 26-L5 carcinoma cells. *Jpn J Cancer Res* 1998;89:206-13.
- [6] Takanashi H, Nakazawa S. Antitumour effect of Juzen-taiho-to, a kampo medicine, for transplanted malignant glioma. *Int J Immunother* 1995;11:65-9.
- [7] Sugiyama K, Ueda H, Ichio Y. Protective effect of Juzen-taiho-to against Carboplatin-induced toxic side effects in mice. *Biol Pharm Bull* 1995;18:53-8.
- [8] Ohnishi Y, Yasuzumi R, Fan H, Liu L, Takao-Liu F, Komatsu Y, et al. Effects of Juzen-taiho-toh (TJ-48), a traditional oriental medicine, on hematopoietic recovery from radiation injury in mice. *Exp Hematol* 1990;18:18-22.
- [9] Abe S, Tansho S, Ishibashi H, Inagaki N, Komatsu Y, Yamaguchi H. Protective effect of oral administration of a traditional medicine, Juzen-Taiho-To, and its components on lethal *Candida albicans* infection in immunosuppressed mice. *Immunopharmacol Immunotoxicol* 1998;20:421-31.
- [10] Kempen MJ, Vanechoutte M, Claeys G, Verschraegen GL, Vermeiren J, Dhooze I J. Antibiotic susceptibility of acute otitis media pathogens in otitis-prone Belgian children. *Eur J Pediatr* 2004;163:524-9.
- [11] Sahn DF, Benninger MS, Evangelista AT, Yee YC, Thornsberry C, Brown N P. Antimicrobial resistance trends among sinus isolates of *Streptococcus pneumoniae* in the United States. *Otolaryngol Head Neck Surg* 136 2001;2007:385-9.
- [12] Jones ME, Karlowky JA, Draghi DC, Thornsberry C, Sahn DF, Bradley J S. Rates of antimicrobial resistance among common bacterial pathogens causing respiratory, blood, urine, and skin and soft tissue infections in pediatric patients. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2004;23:445-55.
- [13] Hayashibara H, Tanimoto K, Nagata I, Harada Y, Shiraki K. Normal levels of IgG subclass in childhood determined by a sensitive ELIZ A. *Acta Paediatr Jpn* 1993;35:113-7.
- [14] Hotomi M, Yamanaka N, Saito T, Shimada J, Suzumoto M, Suetake M, et al. Antibody response to the outer membrane protein P6 of non-typeable *Haemophilus influenzae* and pneumococcal capsular polysaccharides in otitis-prone children. *Acta Otolaryngol* 1999;119:703-7.
- [15] Yamanaka N, Faden H. Antibody response to outer membrane protein of non-typeable *Haemophilus influenzae* in otitis prone children. *J Pediatr* 1993;122:212-8.
- [16] Ohya T, Usui Y, Okamoto K, Inoue Y, Arai S, Iwai T. Management for fistula-in-ano with Ginseng and Tang-kuei Ten Combination. *Pediatr Int* 2004;46:72-6.
- [17] Ishizaka A, Sakiyama Y, Otsu M, Ozutsumi K, Matsumoto S. Successful intravenous immunoglobulin therapy for recurrent pneumococcal otitis media in young children. *Eur J Pediatr* 1994;153:174-8.
- [18] Rosenfeld R M. Surgical prevention of otitis media. *Vaccine* 2000;8(Suppl 1):134-9.

小児急性中耳炎 診療ガイドライン

2009年版

編集

日本耳科学会

日本小児耳鼻咽喉科学会

日本耳鼻咽喉科感染症研究会

金原出版株式会社

小児急性中耳炎診療ガイドライン作成委員会

日本耳科学会

喜多村 健 (委員長)	東京医科歯科大学大学院耳鼻咽喉科学
高橋 晴雄	長崎大学大学院耳鼻咽喉・頭頸部外科学
宇野 芳史	宇野耳鼻咽喉科クリニック
上出 洋介	かみで耳鼻咽喉科クリニック
工藤 典代	千葉県立衛生短期大学栄養学科
角田 篤信 (書記)	東京医科歯科大学大学院耳鼻咽喉科学

日本耳科学会推薦

中山 健夫	京都大学大学院健康情報学
-------	--------------

日本小児耳鼻咽喉科学会

飯野ゆき子	自治医科大学さいたま医療センター耳鼻咽喉科
泰地 秀信	国立成育医療センター耳鼻咽喉科

日本耳鼻咽喉科感染症研究会

山中 昇	和歌山県立医科大学耳鼻咽喉科学・頭頸部外科学
鈴木 賢二	藤田保健衛生大学坂文種報徳会病院耳鼻咽喉科学

2009年版序

本書は、“小児急性中耳炎診療ガイドライン”の改訂版で、日本耳科学会、日本小児耳鼻咽喉科学会、日本耳鼻咽喉科感染症研究会が作成いたしました。初版は、急性中耳炎起炎菌の著しい抗菌薬耐性化に対処して、標準的な診療ガイドラインを作成する目的で、2006年に日本耳科学会ならびに日本小児耳鼻咽喉科学会の機関誌ならびに日本耳鼻咽喉科感染症研究会のホームページ上にて発表し、さらに書籍として刊行しました。主な内容は、急性中耳炎の重症度をスコアにて分類し、重症度に応じて推奨される治療法の呈示でした。耳鼻咽喉科医を念頭に置いて作成しましたが、耳鼻咽喉科医のみならず急性中耳炎の診療に携わる多くの医療者から高い評価を受け、日本医療機能評価機構のホームページにも取り上げられています。本ガイドラインの柱となっている抗菌薬の適正使用は、感染症を対象とした他の診療ガイドラインでも強調されており、上気道炎の重要な起炎菌の一つである肺炎球菌の薬剤耐性率の低下に貢献できたと推測されます。

改訂版は、初版発行後の起炎菌の変化、新しいエビデンス(文献)に基づいた更新を目的に、2007年1月に改訂作業を始め、2008年4月までの文献を検索しました。初版と同様にガイドラインの骨子は、中耳炎の重症度をスコアにて分類し、重症度に応じた診療の推奨であります。異なるのは、スコア項目の一部変更および追加に伴う重症度のスコア変更、反復性中耳炎の診療についての提案の加筆、治療の項目に点耳薬を加えた点であります。初版の作業を開始した2003年1月時点は、全く手探りで想像を超える作業に、作成委員全員が悩まされました。改訂作業では、作成のノウハウが多少身についたとは思われますが、本改訂版においてもまだまだ不十分な点が多々あります。小児急性中耳炎を診療される多くの医療者からのご意見を頂戴し、次期改訂にフィードバックしたいと存じます。

最後に、遅々として進まない作業を、温かく見守っていただきましたガイドライン作成当時の日本耳科学会理事長の山本悦生先生、加我君孝先生ならびに文字どおり汗を流して作業されたガイドライン作成委員会委員の皆様方に深謝申し上げます。

2009年1月5日

日本耳科学会理事長
小児急性中耳炎診療ガイドライン委員会委員長
喜多村 健

2006年版序

“小児急性中耳炎診療ガイドライン”は、2002年10月に当時の日本耳科学会の山本悦生理事長の提案により2003年に発足した“小児急性中耳炎診療ガイドライン作成委員会(委員長・喜多村健東京医科歯科大学教授)”が、日本小児耳鼻咽喉科学会並びに日本小児感染症研究会の協力を得て三年以上にわたって取り組んだ成果であり、その努力の結晶であります。本ガイドラインは、日本耳鼻咽喉科学会のガイドライン委員会にEBMの専門家として招かれ二度にわたり診療ガイドラインの作成についての講演を担当された、現在京都大学大学院医学研究科社会健康医学系健康情報学分野の中山健夫教授による“EBMを用いた診療ガイドライン作成・活用ガイド”(金原出版・2004年)に準拠して作成されました。公表に至るまでに日本耳鼻咽喉科学会ガイドライン委員会ならびに理事会、日本耳科学会理事会の皆様から有益な御助言をいただきました。ここに御礼申し上げます。

最後に、喜多村健委員長を初めとして急性中耳炎診療ガイドライン作成委員会に参加された委員の皆様のご熱意と完成への努力に、日本耳科学会を代表し感謝申し上げます。

2006年10月20日

日本耳科学会理事長
加我君孝

目次

2009年版序	3
2006年版序	4
1. 要約	7
2. 作成者	7
3. 資金提供者・スポンサー	7
4. 前書き	8
5. 作成目的ならびに目標	9
6. 利用者	9
7. 対象	9
※付記 反復性中耳炎の診療についての提案	10
1) 反復性中耳炎の定義	10
2) 反復性中耳炎の病態とリスクファクター	10
3) 反復性中耳炎の治療	10
8. 急性中耳炎の定義	12
9. 本邦における小児急性中耳炎症例からの検出菌と抗菌活性	12
(1) 小児急性中耳炎からの検出菌について	12
(2) 各種薬剤の主要検出菌に対する抗菌活性	16
10. エビデンスの収集	21
(1) 使用したデータベース	21
(2) 検索期間	21
(3) 採択基準	21
(4) 採択法	21
11. 推奨度決定基準	23
12. エビデンス統合のための手法	24
13. リリース前のレビュー	25
14. 更新の計画	25
15. 推奨および理由説明	25
16. 患者の希望	25

17. アルゴリズム	25
18. 実施における検討事項	25
19. 診断・検査法	28
CQ 19-1 急性中耳炎は、どのような状態のときに診断されるか	28
CQ 19-2 急性中耳炎の重症度は、どのようにして判定されるか	30
CQ 19-3 急性中耳炎の診断に、チンパノメトリーは有用か	35
CQ 19-4 急性中耳炎の診断に、問診は必要か	36
20. 治療	39
CQ 20-1 軽症の小児急性中耳炎の治療として、抗菌薬非投与は妥当か	39
CQ 20-2 急性中耳炎の鎮痛に抗菌薬は有用か	42
CQ 20-3 急性中耳炎に抗菌薬を使用する場合に何を使用するか	43
CQ 20-4 抗菌薬の投与期間はどのくらいが適切か	48
CQ 20-5 鼓膜切開はどのような症例に適応となるか	50
CQ 20-6 点耳薬はどのような症例に適応となるか	51
CQ 20-7 治療上注意すべき点、抗菌薬、鎮痛薬以外に用いる薬剤、治療法に ついて	52
20-8 小児急性中耳炎症例の治療アルゴリズム	54
Abstract Table	56
索引	74

参考文献

小児急性中耳炎症例の治療アルゴリズム
 鼓膜所見
 急性中耳炎診療スコアシート(2009年版)

JCLS <株>日本著作出版権管理システム委託出版物>

本書の無断複写は著作権法上での例外を除き禁じられています。
 本書の複写権・翻訳権・上映権・譲渡権・公衆送信権(送信可能化権
 を含む)は金原出版株式会社が保有します。

複写される場合は、その都度事前に(株)日本著作出版権管理システム
 (電話 03-3817-5670, FAX 03-3815-8199)の許諾を得てください。

1. 要約

目的：小児急性中耳炎（15歳未満）の診断・検査法を示し，本邦の急性中耳炎症例の起炎菌と薬剤感受性を考慮して，エビデンスに基づきガイドライン作成委員のコンセンサスが得られた治療法を推奨する。方法：本邦における小児急性中耳炎症例の最新の検出菌と抗菌活性を検討し，急性中耳炎の診断，検査法，治療について clinical question を作成し，2000～2004年に発表された文献を検索し，2006年版として報告した。2009年版では，2004～2008年に発表された文献を追加して，同様の検討を行った。結果：急性中耳炎を鼓膜所見と臨床症状から軽症，中等症，重症に分類して，重症度に応じた推奨される治療法を提示した。結論：正確な鼓膜所見の評価が，重症度の判断ならびに治療法の選択に重要である。

2. 作成者

小児急性中耳炎診療ガイドライン作成委員会を別表に記載した（表1）。本委員会は，日本耳科学会，日本耳鼻咽喉科感染症研究会，日本小児耳鼻咽喉科学会の3団体で構成される。2003年1月8日に第1回の委員会が開催され，2006年版を同年3月に日本耳鼻咽喉科感染症研究会ホームページにて発表し，日本耳科学会ならびに日本小児耳鼻咽喉科学会の機関誌と，日本医療機能評価機構のホームページにおいて発表し，書籍として刊行した（Otol Jpn 2006，小児耳 2006，日本医療機能評価機構，金原出版2006）。2006年版の評価を受け，2007年1月7日に第13回委員会にて改訂版の作成を開始した。

3. 資金提供者・スポンサー

本ガイドラインは，日本耳科学会の事業費によって作成された。日本耳科学会は，特定の団体・企業からの支援を受けているものではない。ガイドライン作成期間中に，本ガイドライン作成委員会の構成員に非個人的な金銭利害を提供した団体・企業のリストを示す（別表）。

表1 小児急性中耳炎診療ガイドライン作成委員会

氏名	所属	専門
喜多村 健（委員長）	東京医科歯科大学大学院耳鼻咽喉科学	耳鼻咽喉科学
高橋 晴雄	長崎大学大学院耳鼻咽喉・頭頸部外科学	耳鼻咽喉科学
宇野 芳史	宇野耳鼻咽喉科クリニック	耳鼻咽喉科学
飯野ゆき子	自治医科大学さいたま医療センター耳鼻咽喉科	耳鼻咽喉科学
上出 洋介	かみで耳鼻咽喉科クリニック	耳鼻咽喉科学
泰地 秀信	国立成育医療センター耳鼻咽喉科	耳鼻咽喉科学
工藤 典代	千葉県立衛生短期大学栄養学科	耳鼻咽喉科学
山中 昇	和歌山県立医科大学耳鼻咽喉科学・頭頸部外科学	耳鼻咽喉科学
鈴木 賢二	藤田保健衛生大学坂文種報徳会病院耳鼻咽喉科学	耳鼻咽喉科学
中山 健夫	京都大学大学院健康情報学	健康情報学
角田 篤信（書記）	東京医科歯科大学大学院耳鼻咽喉科学	耳鼻咽喉科学

別表 ガイドライン作成委員に非個人的金銭利害を提供した団体(50音順)

アステラス製薬株式会社	グラクソ・スミスクライン株式会社	武田薬品工業株式会社
アストラゼネカ株式会社	興和新薬株式会社	田辺三菱製薬株式会社
エーザイ株式会社	サノフィ・アベンティス株式会社	中外製薬株式会社
大塚製薬株式会社	塩野義製薬株式会社	日研化学研究所
小野薬品工業株式会社	千寿製薬株式会社	日本新薬株式会社
株式会社 日本ルミナス	第一三共株式会社	日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社
キッセイ薬品工業株式会社	大正富山医薬品株式会社	バイエル薬品株式会社
杏林製薬株式会社	大日本住友製薬株式会社	ファイザー株式会社
協和醗酵キリン株式会社	大鵬薬品工業株式会社	明治製菓株式会社

4. 前書き

急性中耳炎は、高頻度に小児が罹患する代表的な上気道炎で、主として耳鼻咽喉科医が対象とする疾患である。しかし、本邦における急性中耳炎の正確な罹患頻度は不明である。欧米の報告によると、急性中耳炎は、生後1歳までに62%、生後3歳までに83%が少なくとも1回は罹患するとされている(Teele et al. 1989)。Fadenらは、1歳までには75%の小児が罹患すると報告している(Faden et al. 1998)。

急性中耳炎の治療では、欧米から抗菌薬を使用しない報告がなされている。オランダでは、急性中耳炎症例の90%以上に抗菌薬は不要で、発症3、4日は抗菌薬を投与せずに経過観察することが提唱されている(van Buchem et al. 1985, Damoiseaux et al. 2000)。また、Rosenfeldらも観察を治療の選択肢として報告し(Rosenfeld et al. 2003a, b, c)、最近の報告でも、直ちには抗菌薬を投与せずに48あるいは72時間後の症状が改善しないときの抗菌薬投与でも、臨床成績に有意差はないとされている(Spiro et al. 2006, Little et al. 2006)。抗菌薬投与とplaceboのランダム化比較試験のCochrane Reviewでも抗菌薬の小児急性中耳炎に対する効果は乏しいとされている(Glaziou et al. 2004)。また、Amoxicillin (AMPC) と placebo の二重盲検ランダム化比較試験においても、両者に有意ある治療効果の差は認められていない(Le Saux et al. 2005, McCormick et al. 2005)。Dagan (2000, 2001)、Toltzisら(2005)は、総説ならびに症例対照研究により、種々の薬剤の使用は、上咽頭における耐性肺炎球菌の存続を増加し、投与薬剤に耐性の肺炎球菌株が、中耳貯留液に重感染するため、抗菌薬使用を減らすように勧めている。

一方、本邦では、急性中耳炎、急性副鼻腔炎、急性扁桃炎、扁桃周囲膿瘍の起炎菌の全国調査が定期的に施行され、抗菌薬耐性菌の検出頻度が多くなっている現状が報告され(鈴木 2000, 西村ら 2004)、欧米の報告の成績はそのまま適用されない。さらに、従来の臨床評価は用いる項目、評価レベルが欧米においても必ずしも統一されていない(Chan et al. 2001)。そのため、小児急性中耳炎の診断と治療については、本邦の現状に基づいた検討と統一された評価が必要である。上記の観点から、日本耳科学会、日本耳鼻咽喉科感染症研究会、日本小児耳鼻咽喉科学会は、小児急性中耳炎の診療を支援する目的に、根拠に基づく医療(evidence-based medicine: EBM)に準拠して(中山, 2004)、診療ガイドライン2006年版を作成した。

2006年版のガイドラインの認知度は、石川県内の耳鼻咽喉科医、小児科医を対象とした調査から、耳鼻咽喉科医の85%、小児科医の52%であり、この中の耳鼻咽喉科医56%、小児科医49%が実際に使用と報告されている(伊藤ら2008)。また、ガイドラインに準拠した診療による治療成績もおおむね良

好であった(林ら2007, 菅原ら2008)。以上の結果を踏まえて, 日本耳科学会, 日本耳鼻咽喉科感染症研究会, 日本小児耳鼻咽喉科学会は, 2006年版を改訂し, 2009年版として報告することとなった。

本診療ガイドラインはあくまで診療を支援するためのものであり, 診療を拘束するものではない(註1)。これを実際に臨床の現場でどのように患者に用いるかは, 医師の専門的知識と経験をもとに, 患者の意向や価値観を考慮して判断されるものである。有効性を示す高いレベルのエビデンスがないことは, その治療法が無効であること, または行ってはならないことを直接的に意味するものではない。しかし, そのような治療法を用いる場合には, その臨床的有効性の評価, そして患者とのコミュニケーションについて, 一層の配慮が必要とされるものである。診療ガイドラインにおける推奨事項は, 個々の臨床状況で行われるべき医療内容の法的根拠とはならないことを重ねて強調したい(Hurwitz 1999)。本ガイドラインは, 2006年版と同様に公表後, 利用者ならびに患者の意見を反映し, さらに外部評価も受けて定期的に改訂の予定である。

2006年版と2009年版ガイドラインの差は, 重症度分類に用いる症状・所見とスコアによる重症度判定基準の変更である。その他の項目に関しては, 大きな変更点はない。しかし, 2006年版を参照せずに使用可能な診療ガイドラインとするために, 2006年版と重複する事項も記載した。

註1: ガイドラインは次のように位置づけられる。

規制(regulations) > 指令(directive) > 推奨(recommendation) ≥ 指針(guideline)

(J Last 編・日本疫学会訳 第3版疫学辞典(一部追加)による)

5. 作成目的ならびに目標

小児急性中耳炎(15歳未満*参照)の診断・検査法を示し, 本邦の急性中耳炎症例の起炎菌と薬剤感受性を考慮して, エビデンスに基づき, ガイドライン作成委員のコンセンサスが得られ, 推奨される治療法の作成である。このガイドラインが小児急性中耳炎患者の診療にあたり臨床的判断を支援するために活用され, 中耳炎患者の診断・治療に有益となることを目標とする。

*厚生労働省の平成12年12月15日付けの医薬審第1334号「小児集団における医薬品の臨床試験に関するガイダンスについて」では, 小児患者の医薬品の試験デザイン上の年齢区分として, 早産時, 正期産新生児(0から27日), 乳幼児(28日から23カ月), 児童(2歳から11歳), 青少年(12歳から16または18歳)を提唱している。本ガイドラインでは, 一般的な小児の基準である15歳未満を採用した。

6. 利用者

主として正確な鼓膜所見の評価, 鼓膜切開を含む耳処置を施行し得る耳鼻咽喉科医を対象者とする。

7. 対象

15歳未満の小児急性中耳炎で, 発症1カ月前に急性中耳炎ならびに滲出性中耳炎がない症例, 鼓膜チューブが留置されていない症例, 頭蓋・顔面奇形のない症例, 免疫不全のない症例を対象とする。以下は対象としないこととした。すなわち, 顔面神経麻痺・内耳障害などの合併症を呈する急性中耳炎, ならびに急性乳様突起炎に伴う耳介聳立, Gradenigo症候群などがみられる急性中耳炎である。急性中耳炎と鑑別困難な水疱性鼓膜炎があるが, 今回のガイドラインの対象とはしていない。

反復性中耳炎(過去6カ月以内に3回以上, 12カ月以内に4回以上の急性中耳炎に罹患を定義として提