

研究分担者 吉田 尚弘 自治医科大学 教授

研究要旨

好酸球性中耳炎の基本的治療はトリアムシノロンアセトニドの鼓室内投与であるが、合併する好酸球性副鼻腔炎、気管支喘息に対して生物学的製剤が使用されている症例がある。各病態の endotype が指摘され、なかでも Type2 炎症を抑制するデュピルマブ（抗 IL-4/13 受容体抗体）は難治性副鼻腔炎の治療に用いられている。本研究では好酸球性副鼻腔炎に合併した好酸球性中耳炎において、中耳病勢と抗 IL-4/13 受容体抗体の有効性に関する因子について検討した。

A. 研究目的

好酸球性中耳炎は、好酸球性副鼻腔炎に合併する難治性中耳炎である。好酸球性中耳炎に合併する気管支喘息には近年複数の生物学的製剤（抗体治療：オマリズマブ、メポリズマブ、ベンラリズマブ、デュピルマブ）が多く用いられるようになってきた。また、好酸球性副鼻腔炎や気管支喘息に関する基礎的および臨床的研究から、様々な上下気道の炎症カスケードが明らかにされており、病態解明と共に生物学的製剤が臨床応用されている。各病態の endotype が指摘され、その中でも Type2 炎症を抑制する生物学的製剤（抗 IL-4/13 受容体抗体：デュピルマブ）は難治性副鼻腔炎の治療に用いられ、好酸球性中耳炎に対する治療効果に関する報告も散見されている。本研究では好酸球性中耳炎において、中耳病勢と生物学的製剤特に抗 IL-4/13 受容体抗体の有効性に関するターゲットとなるサイトカイン・ケモカインを明らかにすることを目的とした。

B. 研究方法

2020 年 10 月より 2022 年 9 月の間に、自治医科大学附属さいたま医療センターにおいて好酸球性中耳炎の治療経過中に、好酸球性副鼻腔炎および気管支喘息に対して生物学的製剤（抗 IL-4/13 受容体抗体）が導入された 28 人を対象とし、好酸球性中耳炎に対する治療効果を検討した。評価には、好酸球性中耳炎の重症度スコア、すなわち 1)両耳の中耳貯留液または耳漏の量、2)中耳粘膜の病的変化・肥厚度 [Grade 分類:G1~G3]、3)トリアムシノロンアセトニドの鼓室内投与頻度 4)副腎皮質ステロイド、5)抗菌薬の全身投与の頻度の 5 項目を用いた。また、対象症例のうち 19 耳の中耳貯留液を回収し、免疫蛍光分析装置を用

いて生物学的製剤投与前後の中耳貯留液に発現するサイトカイン・ケモカイン（タンパク分子）を比較検討した。

（倫理面への配慮）

倫理委員会の臨床研究承認を得て施行した。

C. 研究結果

抗 IL-4/13 受容体抗体投与 1 年後、重症度スコアは全例で低下した（中央値 -4: -1~-14）。重症度スコアの低下が 4 未満であった 10 例のなかで 4 例は内視鏡下鼻副鼻腔手術が未施行であった。中耳粘膜病変を有する 16 耳のうち、13 耳は中耳粘膜病変が残存した。中耳貯留液の解析において抗 IL-4/13 受容体抗体投与後、発現の低下を認めた分子は IL-1ra・IL-2・IL-4・IL-13・IL-17・IP-10・Eotaxin・FGF basic・G-CSF・GM-CSF・MCP-1・MIP-1 α ・MIP-1 β ・PDGF-bb・RANTES であった。中耳粘膜の病的肥厚に関わる分子として、IL-1ra・IL-4・IL-10・IL-12・IL-17・FGF basic・GM-CSF・MIP-1 α ・MIP-1 β ・IFN- γ ・TNF- α ・RANTES であった。19 耳中、中耳所見の改善の乏しい 10 耳において、IL-1ra・IL-8・IL-9・IL-12・GM-CSF・MIP-1 β が優位に発現していた。

D. 考察

近年、気管支喘息、好酸球性副鼻腔炎の重症例に対して生物学的製剤の使用例が増えている。好酸球性中耳炎の基本的治療は、トリアムシノロンアセトニドの鼓室内投与であり、生物学的製剤の保険適応はないが、合併する好酸球性副鼻腔炎、あるいは気管支喘息に対して生物学的製剤が使用されている症例がある。

好酸球性中耳炎症例において、抗 IL-4/13 受容体抗体は多くの症例で中耳貯留液の減少または性状変化を認めた。IL-4・IL-13 などの Type2 炎症に関わるサイトカインや Eotaxin・MCP-1・MIP-1 α ・MIP-1 β ・RANTES などの好酸球遊走に関わるケモカインは、抗 IL-4/13 受容体抗体投与後、有意な低下を認めていた。しかし、重症例や難治例の中耳貯留液中にはこれらの分子に加え、IL-10・IL-12・IFN- γ や IL-8・IL-9 などの Non-Type2 サイトカインも発現していた。中耳貯留液の網羅的解析によって、好酸球性中耳炎における endotype の多様性とこれらの混在が治療抵抗性に寄与することが示唆された。

E. 結論

生物学的製剤は作用点が明確である点において、病態の機序を検討する上で有用である。好酸球性中耳炎に対して抗 IL-4/13 受容体抗体投与症例を縦断的に評価した。抗 IL-4/13 受容体抗体により好酸球性中耳炎の重症度スコアは投与後 52 週において全例改善傾向(-1~-14)を示したが改善傾向が乏しい症例があり、改善不良難治例や中耳粘膜肥厚病変を有する重症例では non-Type 2 サイトカインの発現がみられ、病態に影響していると考えられた。

個々の症例のサイトカインの発現に則した治療法の選択が今後必要と考えられた。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

1) Yoshida N. Intractable otitis media - Pathogenesis and treatment of Eosinophilic otitis media (EOM) and otitis media with Antineutrophil cytoplasmic antibody (ANCA) - associated vasculitis (OMAAV). *Auris Nasus Larynx*. 50,171-179, 2023.

2) 吉田 尚弘：中耳の慢性炎症性疾患
ENTONI 284, 21-29, 2023.

3) 吉田尚弘：最新ガイドラインに基づく耳鼻咽喉科頭頸部疾患診療方針 1.中耳疾患 好酸球性中耳炎. 総合医学社, 12-16, 2023.

2. 学会発表

1) 江洲欣彦, 澤 允洋, 民井 智, 金沢 弘美, 吉田 尚弘：好酸球性中耳炎に対する生物学的製

剤の治療効果および中耳貯留液の解析. 第 33 回日本耳科学会総会・学術講演会, 2023 年 11 月 1-4 日, 高崎市

2) 吉田尚弘：Type2 炎症疾患と生物学的製剤. 第 33 回日本耳科学会総会・学術講演会, 2023 年 11 月 1-4 日, 高崎市

3) 吉田尚弘：難治性中耳炎の診断と治療. 第 37 回日本耳鼻咽喉科頭頸部外科学会秋季大会, 2023 年 11 月 18-19 日, 横浜市

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

なし