厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）

分担研究報告書

# 好酸球性副鼻腔炎における治療指針作成とその普及に関する研究

研究分担者　吉田　尚弘　自治医科大学附属さいたま医療センター　教授

**研究要旨**

好酸球性副鼻腔炎の長期経過、重症化により好酸球性中耳炎が生じ、感音難聴が進行しQOLの低下を生ずる。好酸球性中耳炎には、にかわ状の貯留液を認める症例から、中耳粘膜腫脹をきたす症例、中耳粘膜肉芽が鼓膜穿孔縁から外耳道に突出する症例など重症度に差がある。中耳粘膜肥厚に着目した3段階の重症度分類（Grade1-3）を用いて、聴力像との関係また粘膜肥厚に対するペリオスチンの関与、重症度に対する治療選択についてさらに症例を増やし検討した。重症症例では、副腎皮質ステロイド内服、鼓室内投与の効果が低く、肉芽の除去および穿孔からの感染防止が有用である可能性が示唆されるが、今後も症例を増やし検討していく必要がある。

## A．研究目的

好酸球性副鼻腔炎に合併する好酸球性中耳炎では経過中に感音難聴が進行することが多い。中耳粘膜肥厚と感音難聴の関連、ペリオスチンの発現、生物学的製剤などの重症度に応じた治療の可能性について検討した。

## B．研究方法

2015年から2019年までの5年間に自治医科大学附属さいたま医療センターにて両側性の好酸球性中耳炎を診断されて治療を受けた68人136耳　男性30人　女性38人　平均年齢32-80才（平均55.7歳）を対象とした。粘膜肥厚による重症度（Grade分類）Grade1：中耳粘膜の肥厚が殆どみられない、Grade2：中耳粘膜がみられるが中鼓室内に限局している、Grade3：中耳粘膜が鼓膜を越え外耳道側へ進展している　と定義した。各粘膜肥厚をGrade別に評価し、臨床的特徴、平均聴力の推移、採取した中耳粘膜のペリオスチン発現、粘膜肥厚との関連を評価し検討を行った。さらに、5つのリスク因子（①感染　②副鼻腔根本術(ESS)の既往　③コントロール不良な気管支喘息(FEV1.0% <70%)の合併　④コントロール不良の糖尿病の合併(Hb A1c >6.5%)⑤喘息治療のために継続的内服副腎皮質ステロイド使用）と粘膜肥厚の進行との関連を検討した。

気導聴力及び骨導聴力のいずれにおいても会話領域3分法(500, 1000, 2000 Hz)を用いた。全症例に対して、トリアムシノロンアセトニドの鼓室内投与を施行し、外来にて観察を行った。治療中、内耳障害が懸念された際は副腎皮質ステロイド、中耳感染を認めた際には抗菌薬の全身投与を施行した。

（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

中耳粘膜肥厚による分類の結果 Grade1 96例, Grade2 22例, Grade3 18例であった。

粘膜肥厚が進行(Grade1→Grade2→Grade3)するにつれて、気導及び骨導聴力いずれの閾値上昇を認めた。会話領域三分法(500, 1000, 2000 Hz)における気導平均聴力±標準偏差はそれぞれ Grade1, Grade2, Grade3 で 31.4 ± 17.3 dB, 41.6 ± 22.4 dB, 70.5 ± 28.4 dB であり、 Grade3 は Grade1 および Grade2 と比較し一元配置分散分析の結果優位に高値を認めた（$p < 0.001$, $p < 0.001$）。骨導聴力についても同様に（500, 1000, 2000 Hz）骨導平均聴力±標準偏差はそれぞれ Grade1, Grade2, Grade3 で 15.8±14.6 dB, 26.2±20.3 dB, 50.9±29.7 dB であり、Grade3 は Grade1 および Grade2 と比較し一元配置分散分析の結果優位に高値を認めた(Grade2 - Grade1, $p=0.043$, Grade3 - Grade1, $p<0.001$, Grade3 - Grade2, $p<0.001$)。

Grade3 の好酸球性中耳炎において、感染及びコントロール不良の糖尿病の合併(HbA1c>6.5%)がロジスティック回帰分析の結果 odds 比4.55倍、3.95倍を示し、高度な粘膜肥厚のリスク因子と考えられた。

ペリオスチンの発現量はペリオスチン ELISA Kit (Human)(SHINO-TEST)を用いて測定した。ペリオスチン発現量 Grade2＝1.96 ng/mL，Grade3＝30.2 ng/mL($p = 0.0031$)であり、Grade2 と比較し Grade3 が優位に多かった。また、中耳粘膜におい

て、粘膜肥厚 Grade の程度にかかわらず、全ての Grade において好酸球浸潤を認めた。ペリオスチンは Grade1 では粘膜基底膜直下に淡く染色像を認め、Grade2 では肥厚した基底膜に、Grade3 では粘膜固有層まで進展した高度な沈着像を認めた。また、Grade3 において粘膜固有層に発現していたペリオスチンは固有層の微小血管周囲によく発現していた。

Grade3 の症例は、副腎皮質ステロイドの全身投与と感染時の抗菌薬の併用が必要であるが、ステロイド投与の有効性が低い場合には経外耳道的肉芽除去術の有用性が示唆された。

## D. 考察

好酸球性副鼻腔炎に合併する好酸球性中耳炎の難治化・重症化因子としてコントロール不良の糖尿病、感染および中耳粘膜肥厚が関与する。中耳粘膜肥厚の強いペリオスチンが発現している重症例では副腎皮質ステロイドに抵抗性の症例が多く、肥厚した肉芽組織に対する切除の有用性がさらに示唆された。また、感染機会の減少のための穿孔閉鎖術、トリアムシノロンの穿刺針を用いた鼓室内投与の必要性が示唆された。

一方で、近年気管支喘息、好酸球性副鼻腔炎に対する生物学的製剤の開発が進んでいる。まだ症例数は少ないが、好酸球性副鼻腔炎に合併する好酸球性中耳炎に対しても効果がみられる症例もあり今後好酸球性中耳炎への効果の検討も必要である。

## E. 結論

好酸球性副鼻腔炎と合併する好酸球性中耳炎においても、粘膜肥厚が著明となる Grade3 への進行を防ぐことが肝要である。Grade 1 、Grade2 と Grade3 は病態が異なる可能性がある。Grade3 に対する治療は難渋するため、いかに Grade3 への進行を防ぐかが重要である。

## F. 健康危険情報

特になし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

1) Esu Y, Masuda M, Yoshida N. : Periostin in middle ear mucosa according to eosinophilic otitis media severity: Middle ear pathology-based treatment. Auris Nasus Larynx. 47(4):527-535、2020.

2) 菊地 さおり, 関根 康寛, 吉田 沙絵子, 飯野 ゆき子:集約的治療を要した好酸球性中耳炎症例の臨床経過. Otol Jpn 30(1):29-35,2020.

3) 吉田尚弘：難治性中耳炎の診断と治療.日本耳鼻咽喉科学会誌 123:423-429,2020.

4)

### 2. 学会発表

1） 江洲欣彦、増田麻里亜、窪田和、吉田尚弘：好酸球性中耳炎の耳漏中に発現するサイトカインの網羅的解析. 第 121 回日本耳鼻咽喉科学会学術講演会、2020 年 10 月 6–7 日、岡山市

2）吉田尚弘：好酸球性中耳炎. 第 30 回日本耳科学会総会、2020 年 11 月 11-14 日、北九州市

## 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