

研究要旨

好酸球性副鼻腔炎の経過中、耳管の開放傾向、重症化等により好酸球性中耳炎が発症する。副腎皮質ステロイドの鼓室内ステロイド投与を基本的治療として、感染時には抗菌薬投与、骨導閾値上昇時には全身投与が行われる。頻回の鼓室内ステロイド投与や炎症増悪により生じた鼓膜穿孔は感染機会を増加させる。鼓膜穿孔閉鎖は、長期的に好酸球性中耳炎の炎症の安定化、感染機会を減少させる。鼓膜穿孔に対する鼓膜穿孔閉鎖術の方法、効果、さらに生物学的製剤による好酸球性中耳炎への効果を検討した。

A. 研究目的

好酸球性中耳炎は、好酸球性副鼻腔炎に合併し炎症が遷延すると経時的に難聴が進行する難治性中耳炎である。穿刺針による副腎皮質ステロイドの鼓室内投与が基本的な治療となるが、炎症をコントロールするため頻回の鼓室内投与はしばしば鼓膜穿孔を残存させる。細菌感染は好酸球性中耳炎を難治化させ、感染耳からの耳漏/中耳貯留液のコントロールを困難にし、感音難聴の進行を引き起こす。本研究では、鼓膜穿孔症例に対する鼓膜穿孔閉鎖術の方法、効果を検討した。また、好酸球性中耳炎に合併する気管支喘息、好酸球性副鼻腔炎には近年複数の生物学的製剤（抗体治療）が多く用いられるようになってきている。これら生物学的製剤（抗体治療）の好酸球性中耳炎への効果を検討した。

B. 研究方法

2012年から2022年までの10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148人296耳を対象とした。そのうち38名に生物学的製剤が使用されていた。患者は1-3か月に1回来院し、使用前後の中耳の状態（白血球分画の測定を含む）、標準純音聴力検査、感染のある場合には細菌培養検査等を行い、副腎皮質ステロイド全身および局所治療の変化を比較し各生物学的製剤の有効性を検討した。

また、2015年から2020年当科初診され2年以上経過観察できた鼓膜穿孔があり感染なく3ヶ月に1回程度の副腎皮質鼓室内投与で中耳貯留液がなく臨床像が落ち着いていた20症例に対して鼓膜穿孔閉鎖術（接着法）、あるいはヒト塩基性線維芽細胞成長因子（basic fibroblast growth factor: bFGF）製剤（リティンパ®）を行い聴力予後について検討した。

（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

気管支喘息、好酸球性副鼻腔炎の診断で生物学的製剤（抗体治療）を使用された患者は計38名（内訳：オマリズマブ11例、メポリズマブ8例、ベンラリズマブ7例、デュピルマブ22例）であった。そのうち、半年以上同一の生物学的製剤が投与されている症例（内訳：オマリズマブ11例、メポリズマブ8例、ベンラリズマブ7例、デュピルマブ15例）について検討した。オマリズマブ投与された症例では副腎皮質ステロイド（ケナコルト®）鼓室内投与は11例中4例で中止、7例で回数の減少できていたが中耳粘膜肥厚は改善に乏しかった。メポリズマブ投与例では副腎皮質ステロイド鼓室内投与は2例で中止、10例で回数の減少していた。ベンラリズマブ投与例では7例が副腎皮質ステロイド鼓室内投与中止、1例が回数の減少、デュピルマブ投与例では8耳で副腎皮質ステロイド鼓室内投与が中止、22例で回数が減少、粘膜肥厚、耳漏ともに減少した。

気導、骨導聴力閾値ともにオマリズマブ、メポリズマブ、ベンラリズマブでは変化無かったがデュピルマブ投与例では有意な気導聴力閾値の改善がみられた。

鼓膜穿孔閉鎖術を行った症例では、行わなかった症例と比べて数ヶ月後以降の重症度スコアが減少する傾向が見られた。

D. 考察

好酸球性中耳炎症例において中耳粘膜の肥厚が骨導閾値上昇のリスクを高めることを既に我々は報告しており、いかに粘膜肥厚を改善させるかが临床上重要である。一方で重症例では頻回に副腎皮質ステロイド鼓室内投与が必要となるため鼓膜穿孔を生じやすい。穿孔のない患者群、穿孔前、穿孔後の各患者群に

において、感染の確率が順次上昇することが観察されている。一方で耳漏、感染が比較的長期間ない症例では低侵襲の鼓膜穿孔閉鎖術は長期的な感染予防、感音難聴進行防止の為に有用と考えられる。20例に行った鼓膜穿孔閉鎖には結合組織、フィブリン製剤を用いたいわゆる接着法に加えてリティンパ®による鼓膜穿孔閉鎖の方法も行ったところ、好酸球性中耳炎に対する穿孔閉鎖と有効性と差のない結果であった。

近年、気管支喘息、好酸球性副鼻腔炎の重症例において生物学的製剤（抗体治療）が使用されるようになった。好酸球性中耳炎を合併した症例について、それら生物学的製剤を使用した効果は下記のようにまとめられる。

1) オマリズマブ 副腎皮質ステロイド鼓室内投与回数は減少した。

2) メポリズマブ 副腎皮質ステロイド鼓室内投与回数は減少したが粘膜肥厚、側頭骨粘膜腫脹のスコアが悪化した例があった。

3) ベンラズマブ 副腎皮質ステロイド鼓室内投与回数は増加した例があった粘膜肥厚の程度、側頭骨粘膜腫脹が全例で維持または改善した。今回の研究では評価人数が少なく、評価人数を増やして評価する必要がある。

4) デュピルマブ 副腎皮質ステロイド鼓室内投与回数は減少、気導聴力閾値、側頭骨粘膜腫脹ともに有意差を認め改善した 粘膜腫脹は全例で維持または改善した。

以上の結果からは耳漏や中耳粘膜肥厚を認める好酸球性中耳炎に対して生物学的製剤の使用は有用である可能性が示唆された。

E. 結論

副腎皮質ステロイドの鼓膜内投与は好酸球性中耳炎の基本的な治療である。細径の穿刺針を用いた鼓室内ステロイド投与でも頻回に投与すると鼓膜穿孔は起こりうるため、投与頻度を確認し、より低侵襲な投与方法を試みる必要がある。鼓膜穿孔のあり感染が比較的長期間みられない症例では鼓膜穿孔閉鎖術は長期的な感染予防、感音難聴進行防止の為に有用である可能性が示唆された。

耳漏や中耳粘膜肥厚を認める好酸球性中耳炎の患者に対して生物学的製剤の使用が有用である可能性がある。今後それぞれの病態に則した生物学的製剤を選択する必要がある。好酸球性中耳炎と類似した臨床像をもつ好酸球性多発血管炎性肉芽腫症もあり、疾患の鑑別と個々の症例に応じた治療法の選択を明らかにしていくことが求められる。

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*. doi: 10.1016/j.anl.2022.07.005. Epub 2022 Aug 5.

2) 増田麻里亜、江洲 欣彦、飯野ゆき子、吉田 尚弘。好酸球性中耳炎における細菌感染のリスク因子 日本耳鼻咽喉科頭頸部外科学会誌 125(12)、1734-1735、2022。

2. 学会発表

1) 江洲欣彦、窪田和、島崎幹夫、高橋英里、民井智、金沢弘美、鈴木政美、吉田尚弘：難治性中耳炎の診断。第123回日本耳鼻咽喉科学会総会・学術講演会、2022年5月25-28日、神戸市

2) 澤 允洋、江洲欣彦、島崎幹夫、関根康寛、高橋英里、金沢弘美、窪田 和、鈴木政美、吉田尚弘：IL-4/13受容体モノクローナル抗体(デュピルマブ)の好酸球性中耳炎に対する臨床効果の検討。第123回日本耳鼻咽喉科学会総会・学術講演会、2022年5月25-28日、神戸市

3) 澤 允洋、江洲欣彦、吉田尚弘：難治性中耳炎における好酸球性中耳炎の診断と分子標的薬の効果 第32回日本耳科学会 2022年10月19-21日、横浜市

4) 金沢弘美、吉田尚弘：難治性中耳炎 up to date：好酸球性中耳炎における臨床上的の問題点について。第32回日本耳科学会総会・学術講演会、2022年10月19-21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