

表 題 小児における atelectatic eardrum、癒着性中耳炎、緊張部型真珠腫の臨床的特徴と、進展の危険因子の検討

論文の区分 論文博士

著 者 名 吉田 沙絵子

所 属 自治医科大学附属さいたま医療センター 耳鼻咽喉・頭頸部外科

2022年10月14日申請の学位論文

紹 介 教 員 地域医療学系 専攻 外科系総合医学 専攻科
吉田 尚弘 教授

目次

1. はじめに	
1-1. 研究の背景	2
1-2. 研究の目的	5
2. 研究1 小児における atelectatic eardrum と癒着性中耳炎の臨床的特徴	
2-1. 対象と方法	5
2-2. 結果	10
2-3. 小括	16
3. 研究2 小児の癒着性中耳炎と緊張部型真珠腫の比較研究	
3-1. 対象と方法	17
3-2. 結果	20
3-3. 小括	25
4. 小児・若年層の癒着性中耳炎・緊張部型真珠腫の術後経過-成人例との比較 検討-	
4-1. 対象と方法	26
4-2. 結果	29
4-3. 小括	39
5. 考察	39
6. 結論	53
7. おわりに	55
6-1. 利益相反	
6-2. 謝辞	
8. 参考文献	55

1. はじめに

1-1. 研究の背景

聴覚器である耳は、外耳、中耳、内耳に分けられる。中耳は鼓膜の内側にある空間で、耳小骨の入っている鼓室と、上咽頭に通じる耳管からなる。鼓膜に伝わった空気の振動を内耳に伝えることが中耳の役割であり、正常な鼓膜は透明で、鼓室内は空気で満たされている。

滲出性中耳炎は、中耳腔に貯留液がたまった状態である。鼓膜が陥凹し、鼓室に貯留液が溜まることにより、鼓膜や耳小骨の振動が内耳にうまく伝わらず、難聴を引き起こす。小児滲出性中耳炎ガイドライン 2015[1]では、「鼓膜に穿孔がなく、中耳腔に貯留液をもたらし難聴の原因となるが、急性炎症症状すなわち耳痛や発熱のない中耳炎」と定義している。滲出性中耳炎は、鼻咽腔の感染を契機に、中耳粘膜障害によるガス換気不全、耳管機能不全による陰圧解除不能などが相まって引き起こされ、通年性アレルギー性鼻炎との関連も指摘されている。一般に、滲出性中耳炎はその殆どが自然治癒に至る。しかし、なかには貯留液が遷延し、鼓膜の菲薄化を来し、atelectatic eardrum に進行する例がある。

Atelectatic eardrum は、鼓膜が菲薄化し、高度に陥凹して耳小骨や鼓室岬角へ接着している状態を指す。あたかも癒着しているように見えるが、バルサルバ操作、通気、鼓膜換気チューブ留置術などで鼓膜が容易に浮きあがる。Atelectatic

eardrum は、長期に渡る中耳の炎症の後遺症であると考えられている[2]。Sade は、鼓膜が正常の位置よりも鼓室岬角に向かって内陥している状態を atelectatic eardrum とし、この成因を換気不十分な耳に生じた炎症の結果であると指摘した。中耳における炎症生産物が、鼓膜の背骨をなしている中間層の膠原線維構造を破壊し、その配列が乱されるため、鼓膜が菲薄化しさらに虚脱すると述べている。Sade と Berco [2] は、atelectatic eardrum を次の4つの段階、ステージ I：わずかに陥凹、ステージ II：キヌタ骨へ高度に陥凹、ステージ III：鼓室岬角とキヌタ骨へ高度に陥凹、ステージ IV：癒着性中耳炎（鼓室岬角および/またはキヌタ骨への癒着）に分類した。さらに、atelectatic eardrum の成人を含む 37 症例 61 耳を検討し、17 耳(28%) で鼓室岬角に癒着していたと報告している(すなわち、ステージ IV)。また、Borgstein ら[3] は、小児における atelectatic eardrum の新しい分類を次のように提案した。ステージ I：鼓膜の萎縮、ステージ II：鼓室岬角に接着、ステージ III：キヌタ骨/アブミ骨に接着、ステージ IV：上鼓室に向かって深い陥凹形成、ステージ V：上鼓室陥凹の真珠腫形成である。さらに彼らは、小児 248 例の atelectatic eardrum を分析し、85 耳(34%) で緊張部型真珠腫の初期段階が認められたと報告している。以上の分類の様に、atelectatic eardrum はこの状態で進行が停止、もしくは改善する症例が多いものの、中には癒着性中耳炎（緊張部型真珠腫 Stage I a）に移行、さらには

緊張部型真珠腫(Stage I b 以降)に進展する症例も認められる[2,3]。

癒着性中耳炎は、鼓膜が陥凹し中耳腔の内側壁と組織学的に癒着した状態で、atelectatic eardrum がさらに進行した状態と考えられている。中耳真珠腫進展度分類 2015 改訂案では、緊張部型真珠腫 Stage I a に該当し、鼓膜の自浄作用は保たれている状態である[4]。本研究では、緊張部型真珠腫 Stage I a を癒着性中耳炎、緊張部型真珠腫 Stage I b 以降を緊張部型真珠腫と表記することとする。

緊張部型真珠腫は、鼓膜緊張部の陥凹から生じる真珠腫で、きぬた骨長脚やアブミ骨上部構造の破壊が早期に起こり易く、聴力低下が初期より顕著である。また、手術時に後鼓室や鼓室洞など視野確保が難しい部位、アブミ骨や正円窓など内耳損傷を生じやすい部位の操作が必要になること、伝音再建ではIV型施行例が多いこと、術後の含気改善が難しいことなどが理由となり、緊張部型真珠腫の術後成績は弛緩部型真珠腫に比べて不良とされており、しばしば手術治療に難渋する。

現状では、滲出性中耳炎から、atelectatic eardrum、癒着性中耳炎、緊張部型真珠腫という悪化の流れは指摘されているものの、どのような症例が、いつ悪化を辿るかは予測が困難であり、またいつ、どの段階で手術介入をするかということも議論の余地がある。幼小児期の中耳環境が発症に關与する atelectatic eardrum、癒着性中耳炎、緊張部型真珠腫の発症、悪化の因子を検討し、また適した手術介

入時期を検討することは、未来ある子供の聴力を温存することに繋がると考え、本研究を計画した。

1-2. 研究の目的

本研究は、atelectatic eardrum、癒着性中耳炎、緊張部型真珠腫の小児の臨床的特徴を分析し、真珠腫への進行の危険因子特定すること、また適した手術時期を検討することを目的とした。

2. 研究 I 小児における atelectatic eardrum と癒着性中耳炎の臨床的特徴

2-1. 対象と方法

2-1-1. 対象

対象は、2015年4月から2020年3月までの間に東京北医療センター耳鼻咽喉科を受診した、初診時15歳以下の、atelectatic eardrum 31例38耳（以下atelectatic eardrum群）、癒着性中耳炎17例19耳（以下癒着性中耳炎群）である。Atelectatic eardrum群は外来で経過を観察し、癒着性中耳炎群は全例鼓室形成術を施行した。ダウン症候群または頭蓋顔面異常のある症例は研究から除外した。またコントロール群として、同時期に当科を受診した先天性真珠腫32例

の健側 32 耳についても同様に検討した。

本研究は、医療記録に基づく後ろ向き研究であり、東京北医療センターの倫理委員会によって承認を得て行われた(No. 239)。

2-1-2. Atelectatic eardrum と癒着性中耳炎の定義

耳内所見は、外来診察時に内視鏡と耳顕微鏡を使用して評価した。Atelectatic eardrum は、鼓膜が陥凹し鼓室内に接着しているが、バルサルバ動作や気密耳鏡により耳内に陰圧をかけると、鼓膜が全て浮くものとし、陰圧時にも鼓膜が鼓室内に癒着し浮いてこないものを癒着性中耳炎とした。Atelectatic eardrum には、鼓膜換気チューブ留置術を除き、鼓室形成術は施行していない。術前に緊張部型真珠腫の診断であっても、鼓室形成術時に上鼓室および鼓室洞への上皮の浸潤が認められず、中耳構造にのみの癒着と判断した場合にも、癒着性中耳炎とした。鼓膜弛緩部陥凹の存在は、内視鏡または耳顕微鏡を使用して評価した。

2-1-3. 既往歴、生活歴

既往歴および生活歴は、初診時に保護者に問診票の記入をしてもらい聴取した。アレルギー性鼻炎の家族歴は、同居の二親等までに I 型アレルギー疾患がある場合に、アレルギーの家族歴ありとした。鼻すすりの有無については、保護者

が観察した結果、一日 10 回以上鼻をすする症例を鼻すすり有りとした。

2-1-4. 関連疾患

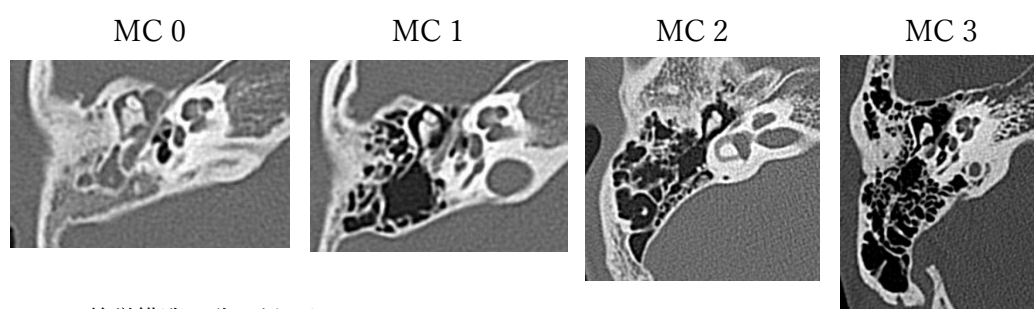
慢性副鼻腔炎の診断は、鼻内内視鏡所見で粘液または膿性鼻汁を認め、鼻症状（鼻閉、後鼻漏）があり、側頭骨 CT（Computed Tomography）施行時の画像所見で副鼻腔に陰影が認められる場合に副鼻腔炎有りとした。

通年性アレルギー性鼻炎の診断は、保護者の観察で、水性鼻汁、くしゃみ、鼻閉などの症状が季節を問わずあり、血清 IgE が高値(> 170 IU/L)または特異的免疫グロブリン E (IgE)が陽性の場合に通年性アレルギー性鼻炎ありと診断した。

アデノイド肥大は、後鼻孔の半分以上がアデノイドで占められている場合をアデノイド肥大ありとした。また、Mackenzie 分類でグレード II 以上を扁桃肥大ありとした。

2-1-5. 画像評価

全例に側頭骨 CT を施行し、乳突蜂巣の発育、側頭骨の含気を評価した。乳突蜂巣の発育の評価は日本耳科学会が提唱した MC 分類を用いた (図 1)。すなわち MC0 : 蜂巣構造が殆ど認められないもの、MC1 : 蜂巣構造が乳突洞周囲に限局しているもの、MC2 : 乳突蜂巣の発育が良好なもの、MC3 : 蜂巣発育が迷路周囲まで及んでいるもの、である (図 1)。側頭骨の含気の評価は、癒着性中耳炎症例では術前と術後に側頭骨 CT を施行し、陰影の程度を評価した。この評価では、副鼻腔炎の CT スコアリング法 (Lund-Mackay 法) に準じて以下のようにスコアリングした (表 1)。側頭骨を骨部耳管、中鼓室、上鼓室、乳突洞、乳突蜂巣の 5 部位にわけ、骨部耳管については 0 点 : 陰影なし、2 点 : 陰影あり、他の 4 部位は 0 点 : 陰影無し、1 点 : 一部陰影、2 点 : 全て陰影、とした。一側は 10 点満点で、点数が高い程含気が不良という評価になる。



MC0 : 蜂巣構造が殆ど認められないもの

MC1 : 蜂巣構造が乳突洞周囲に限局しているもの

MC2 : 乳突蜂巣の発育が良好なもの

MC3 : 蜂巣発育が迷路周囲まで及んでいるもの

図 1. 日本耳科学会が提唱した MC 分類

表 1. 側頭骨 CT スコア (Lund-Mackay スコアに準じて)

側頭骨	術前	術後
中鼓室 (0,1,2)		
上鼓室 (0,1,2)		
乳突洞 (0,1,2)		
乳突蜂巣 (0,1,2)		
耳管 (0,2)		
総合点	0~10	0~10

0：陰影なし 1：一部陰影 2：全て陰影

2-1-6. 聴力の評価

聴力の評価は主に純音聴力検査により行い、幼少の子供には必要に応じ Conditioned Orientation Response audiometry (COR)、Auditory Brain-stem Response (ABR) および聴性定常反応 (ASSR) を用いて評価した。平均聴力レベルは 500、1000、および 2000 Hz の 3 分法を用いた。

2-1-7. 統計解析

統計解析は、スチューデントの t 検定、カイ 2 乗検定、フィッシャーの直接確率検定、Steel-Dwass test、および多変量解析 (Wald のカイ 2 乗検定) を使用した。P < 0.05 を有意差ありとした。

2-2. 結果

2-2-1. 患者背景

両群の臨床的特徴を表 2 に示す。初診時の平均年齢は、atelectatic eardrum 群 5.8 歳 (3-10 歳)、癒着性中耳炎群 10.6 歳 (6-15 歳)、コントロール群 5.6 歳 (1-13 歳)であった。女兒と男児の比は、atelectatic eardrum 群、癒着性中耳炎群、およびコントロール群で、それぞれ 15:16、2:15、および 9:23 であった。癒着性中耳炎は男児に多い傾向があったが、コントロール群と比較して、有意な差は認められなかった。家族のアレルギー性疾患の有病率は、コントロール群よりも癒着性中耳炎群で有意に多かった ($P < 0.05$)。通年性アレルギー性鼻炎は、atelectatic eardrum 群 18 例 (58%)、癒着性中耳炎群 16 例 (94.1%)、コントロール群 13 例 (40.6%) に認められた。癒着性中耳炎群における通年性アレルギー性鼻炎の有病率は、コントロール群と比較して有意に高かった ($P < 0.01$)。

表 2. 患者背景

	Atelectasis 群	p-Value	癒着性中耳炎群	p-Value	コントロール群
症例数 (耳)	31 (38)		17(19)		32 (32)
年齢 (平均)	3-10 (5.8)	NS	6-15 (10.6)	P<0.01	1-13 (5.6)
性別					
女児	15(48.4%)	NS	2(11.8%)	NS	9(28.1%)
男児	16(51.6%)	NS	15(88.2%)	NS	23(71.8%)
患側					
左	17(54.8%)	P<0.05	4(23.5%)	NS	14(43.8%)
右	6(19.3%)	P<0.05	11(64.7%)	NS	18(56.3%)
両	8(25.8%)		2 (11.8%)		0(0%) *
鼻すすり癖	10(32.2%)	NS	4(23.5%)	NS	12(37.5%)
アレルギーの家族歴	22(71%)	NS	14(82.4%)	P<0.05	15(46.9%)
関連疾患					
慢性副鼻腔炎	9(29%)	NS	3(17.6%)	NS	9(28.1%)
通年性アレルギー性鼻炎	18(58%)	NS	16(94.1%)	P<0.01	13(40.6%)
食物アレルギー	7(22.6%)	NS	4(23.5%)	NS	2(6.3%)
アトピー性皮膚炎	1(3.2%)	NS	4(23.5%)	NS	4(12.5)
蕁麻疹	14(45.2%)	P<0.01	6(35.3%)	P<0.05	2(6.3%)
閉塞性睡眠時無呼吸症候群	2(6.5%)	NS	2(11.8%)	NS	0(0%)
気管支喘息	1(3.2%)	NS	1(5.9%)	NS	1(3.1%)
川崎病	2(6.5%)	NS	1(5.9%)	NS	0(0%)
その他	1(3.2%)	NS	5(29.4%)	NS	0(0%)

スチューデントの t 検定、カイ二乗検定、フィッシャーの直接確率検定

NS, not significant.

* コントロール群は先天性真珠腫児

2-2-2. 既往症と関連疾患

反復性中耳炎および 滲出性中耳炎の既往は、atelectatic eardrum 群および癒着

性中耳炎群の全ての症例で認められ、コントロール群と比較して有意に高かった。また、反復性中耳炎、滲出性中耳炎の既往がある症例の中で、保存的治療に抵抗性で、鼓膜換気チューブ留置術の施行を要した症例も、atelectatic eardrum 群、癒着性中耳炎群で多く認められた。

表 3. 反復性中耳炎、滲出性中耳炎の既往とその治療法

	Atelectasis 群 n=31(例)	p-Value	癒着性中耳炎群 n=17(例)	p-Value	コントロール群 n=32(例)
反復性中耳炎または 滲出性中耳炎の既往	31(100%)	P<0.01	17(100%)	P<0.01	11(34.4%)
	n=31(例)		n=17(例)		n=11(例)
保存的治療	14(45.2%)	NS	6(35.3%)	NS	6(54.5%)
鼓膜切開の既往	14(45.2%)	NS	8(47%)	NS	5(45.5%)
鼓膜換気チューブ留置術の既往	12(38.7%)	P<0.5	5(29.4%)	P<0.05	0(0%)

カイ二乗検定、フィッシャーの直接確率検定

NS, not significant.

2-2-3. 聴力

表 4 に、各群の会話域での平均気導聴力レベルを示す。40dB 以上の難聴を認めたのは atelectatic eardrum 群 4 耳、癒着性中耳炎群 2 耳であり、コントロール群の健側耳は全て、40 dB 未満の聴力レベルであった。平均聴力レベルは、コントロール群と比較して両群共に有意に悪かった(<0.01)。

表 4. 平均気導聴力

	Atelectasis 群	p-Value	癒着性中耳炎群	p-Value	コントロール群
	n=36 (耳)		n=19 (耳)		n=32 (耳)
0~<25dB	15(41.7%)	NS	12(63.1%)	NS	17(80%)
25~<40dB	17(47.2%)	NS	5(26.3%)	NS	4(19%)
40dB~	4(11.1%)	NS	2(10.5%)	NS	0(0%)
平均	25.5	<0.01	23.0	<0.01	12.7

フィッシャーの直接確率検定、スチューデントの t 検定

NS, not significant.

2-2-4. 乳突蜂巣の発育と、側頭骨の含気

乳突蜂巣の発育の評価は、前述の MC 分類を使用した。蜂巣構造が殆ど認められない MC0 と、蜂巣構造が乳突洞周囲に局限している MC1 を発育不良とすると、MC0+MC1 の割合は、atelectatic eardrum 群で 19 耳 (50%)、癒着性中耳炎群で 11 耳 (57.9%) であった。対してコントロール群では 2 耳 (6.2%) であり、atelectatic eardrum 群、癒着性中耳炎群共に、コントロール群と比して有意に高い比率であった ($P < 0.01$) (表 5)。

鼓膜弛緩部陥凹は、atelectatic eardrum 群 17 耳 (44.7%)、癒着性中耳炎群 12 耳 (63.2%)、コントロール群 1 耳 (3%) に認められた。鼓膜弛緩部陥凹は、コントロール群と比較して atelectatic eardrum 群、癒着性中耳炎群共に有意に多く認められた ($P < 0.01$) (表 5)。

表 6 に、側頭骨 CT による含気スコアを示す。癒着性中耳炎群では、中鼓室ス

コアの平均は 0.42、合計スコアの平均は 2.32 であった。Atelectatic eardrum 群と癒着性中耳炎群の両群で、コントロール群よりも有意に高いスコアを示し、前者の 2 つの群で中耳貯留液がより高率に存在していたことを示唆しているが、両群間に有意差は認められなかった。

表 5. 側頭骨 CT による乳突蜂巣の発育の程度と鼓膜弛緩部陥凹

	Atelectasis 群	p-value	癒着性中耳炎群	p-value	コントロール群
	n=38 (耳)		n=19 (耳)		n=32 (耳)
乳突蜂巣の発育					
MC: 0	1(2.6%)	NS	2(10.5%)	NS	0(0%)
MC: 1	17(44.7%)	P<0.01	9(47.4%)	P<0.01	2(6.3%)
MC: 2	20(52.6%)	NS	8(42.1%)	P<0.05	24(75%)
MC: 3	0(0%)	P<0.01	0(0%)	P<0.01	6(18.6%)
MC: 0+MC: 1	19(50%)	P<0.01	11(57.9%)	P<0.01	2(6.2%)
鼓膜弛緩部陥凹	17(44.7%)	P<0.01	12(63.2%)	P<0.01	1(3%)

カイ二乗検定、フィッシャーの直接確率検定

CT, computed tomography、 NS, not significant.

表 6. 側頭骨 CT による、含気スコア

	A	B	C	n(耳)	平均	p-value		
						A vs B	A vs C	B vs C
中鼓室スコア (0-2)	A	Atelectasis 群		38	0.66	NS	P<0.01	P<0.05
	B	癒着性中耳炎群		19	0.42			
	C	コントロール群		32	0.06			
合計スコア (0-10)	A	Atelectasis 群		38	3.58	NS	P<0.01	P<0.05
	B	癒着性中耳炎群		19	2.32			
	C	コントロール群		32	0.19			

Steel-Dwass test

2-2-5. Atelectatic eardrum および癒着性中耳炎の発症リスク

Atelectatic eardrum、癒着性中耳炎の発症に、どの因子が最も強く影響しているかを、多変量ロジスティック回帰分析を使用し検討した。表7に atelectatic eardrum 群と癒着性中耳炎群を合計した群と、コントロール群との比較を示す。コントロール群と比較し有意差を示した因子は、通年性アレルギー性鼻炎、蕁麻疹、家族のアレルギー疾患有病率、反復性中耳炎・滲出性中耳炎の既往、鼓膜換気チューブ留置術の既往、乳突蜂巣の発育不良、鼓膜弛緩部陥凹、である。この中から、通年性アレルギー性鼻炎の有無、乳突蜂巣の発育不良、鼓膜弛緩部陥凹の有無の3つを説明変数として選択した。その結果、通年性アレルギー性鼻炎(オッズ比 [OR] 4.319、 $P < 0.05$)、乳突蜂巣の発育不良 (OR 8.457、 $P < 0.05$)、および鼓膜弛緩部陥凹 (OR 20.897、 $P < 0.01$) の全てが、atelectatic eardrum、癒着性中耳炎発症に関する共通危険因子であることが示された。

表 7. 多変量ロジスティック解析による、atelectatic eardrums、癒着性中耳炎の発症リスク
(atelectasis + 癒着性中耳炎群 対 コントロール群の検討)

目的変数	オッズ比	95%CI	p-value
通年性アレルギー性鼻炎	4.319	1.354 - 13.780	$P < 0.05$
乳突蜂巣の発育不良	8.457	1.606 - 44.525	$P < 0.05$
鼓膜弛緩部の陥凹	20.897	2.424 - 180.154	$P < 0.01$

Wald's chi-squared test

R squared 0.3645

2-2-6. 癒着性中耳炎の発症リスク

多変量ロジスティック回帰分析を使用して、atelectatic eardrum 群、癒着性中耳炎群を比較し、癒着性中耳炎を発症する危険因子を検討した(表 8)。Atelectatic eardrum 群の臨床的特徴を癒着性中耳炎群の臨床的特徴と比較したところ、通年性アレルギー性鼻炎の有無が、癒着性中耳炎発症の最も重要な危険要因であることが示された (OR 16.615、 $P < 0.05$)。

表 8. 多変量ロジスティック解析による、atelectatic eardrum から、癒着性中耳炎への進行のリスク

目的変数	オッズ比		95%CI	p- value
通年性アレルギー性鼻炎	16.615	1.853	- 148.996	$P < 0.05$
乳突蜂巣の発育不良	1.563	0.447	- 5.463	NS
鼓膜弛緩部陥凹	2.957	0.833	- 10.496	NS

Wald's chi-squared test
R squared 0.1761

2-3. 小括

通年性アレルギー性鼻炎、乳突蜂巣の発育不良、側頭骨の含気不良、鼓膜弛緩部陥凹を有する小児は、atelectatic eardrum、癒着性中耳炎を発症するリスクが高い。特に、通年性アレルギー性鼻炎は、癒着性中耳炎の発症に関連する最も重要な危険因子である。

研究2 小児の癒着性中耳炎と緊張部型真珠腫の比較研究

3-1. 対象と方法

3-1-1. 対象

対象は、2013年7月から2021年8月までの間に東京北医療センター耳鼻咽喉科、または自治医科大学付属さいたま医療センター外科系診療部耳鼻咽喉・頭頸部外科で、同一術者が手術を施行した、癒着性中耳炎 15 例 17 耳(以下癒着性中耳炎群)、および緊張部型真珠腫 13 例 14 耳(以下緊張部型真珠腫群)である。

本研究は、医療記録に基づく後ろ向き研究あり、東京北医療センターの倫理委員会によって承認を得て行われた(No. 239)。

3-1-2. 癒着性中耳炎と緊張部型真珠腫の診断

耳内所見は、外来診察時の内視鏡と耳顕微鏡所見、鼓室形成術時の手術所見で評価した。癒着性中耳炎の癒着部位は、鼓室岬角、キヌタ骨長脚、キヌタ・アブミ骨関節 (IS 関節)、鼓室洞への癒着を評価した。外来での癒着の診断は、バルサルバ法、または気密耳鏡で外耳道に陰圧をかけた時に鼓膜が鼓室内に癒着し、浮いてこないものとし、鼓室形成術施行時にその部位を確認した。

緊張部型真珠腫は、中耳真珠腫進展度分類 2015 改訂案[3]に沿い、Ib 以降に相当する症例を緊張部型真珠腫と診断した。また、永続的な穿孔のある耳は研究から除外した。

3-1-3. 病歴および生活歴

既往歴および生活歴は、初診時に保護者に問診票の記入をしてもらい聴取した。アレルギー性鼻炎の家族歴は、同居の二親等までに I 型アレルギー疾患がある場合にアレルギーの家族歴ありとした。鼻すすりの有無については、保護者の観察で、一日 10 回以上鼻をすする症例を鼻すすり有りとした。

3-1-4. 関連疾患

慢性副鼻腔炎の診断は、鼻内内視鏡所見で粘液または膿性鼻汁を認め、鼻症状（鼻閉、後鼻漏）があり、側頭骨 CT（Computed Tomography）施行時の画像所見で副鼻腔に陰影が認められる場合に副鼻腔炎有りとした。

アレルギー性鼻炎の診断は、保護者の観察で、水性鼻汁、くしゃみ、鼻閉などの症状があり、また血清 IgE が高値(> 170 IU/L)または特異的免疫グロブリン E (IgE)が陽性の場合にアレルギー性鼻炎ありと診断した。アレルゲンが花粉によるものを季節性アレルギー性鼻炎、季節を問わないものを通年性アレルギー

性鼻炎とした。また両方の抗原が陽性の場合には季節性、通年性共に有りとした。

アデノイド肥大は、後鼻孔の半分以上がアデノイドで占められている場合をアデノイド肥大ありとした。また、Mackenzie 分類でグレード II 以上を扁桃肥大ありとした。

3-1-5. 癒着部位

癒着の程度は、私どもが提唱した以下の 4 段階に分類した (図 2)。Grade 1 : 鼓室岬角のみ癒着、Grade 2 : キヌタ・アブミ関節、鼓室洞周囲のみ癒着、Grade 3 : 鼓室岬角、キヌタ・アブミ関節周囲、鼓室洞に癒着、Grade 4 : 全癒着である。



Grade 1 : 鼓室岬角のみ癒着

Grade 2 : キヌタ・アブミ関節、鼓室洞周囲のみ癒着

Grade 3 : 鼓室岬角、キヌタ・アブミ関節周囲、鼓室洞に癒着

Grade 4 : 全癒着

図 2. 鼓膜癒着の Grade 分類

3-1-6. 画像評価

全例に側頭骨 CT を施行し、乳突蜂巣の発育、側頭骨の含気を評価した。乳突蜂巣の発育の評価は、研究 1 と同様に日本耳科学会が提唱した MC 分類を用いた (図 1)。側頭骨の含気の程度は、術前と術後の側頭骨 CT で陰影の程度を評価し、含気なし、一部含気あり、全て含気あり、に分類した。

3-1-7. 統計解析

統計解析は、スチューデントの t 検定、カイ 2 乗検定、フィッシャーの直接確率検定、および多重回帰分析を使用した。 $P < 0.05$ を有意差ありとした。

3-2. 結果

3-2-1. 患者背景

両群の臨床的特徴を表 9 に示す。初診時の平均年齢は、癒着群 10.6 歳 (6-16 歳)、緊張部型真珠腫群 9.6 歳 (4-16 歳) であった。初診時と鼓室形成術時の平均年齢は、両群で差を認めなかった。多くの症例では、初診から鼓室形成術の前に一定期間の観察期間があった。最長の観察期間は、難聴や耳漏の徴候を示さなかったため、癒着性中耳炎の 1 症例で 9 年間であった。女兒と男児の比は、癒着性中耳炎群 1:4、緊張部型真珠腫群 4:9 であり、両群において男児が多かった。

反復性中耳炎および 滲出性中耳炎の既往は、癒着性中耳炎群、緊張部型真珠腫群共に非常に高かった。緊張部型真珠腫群で、中耳炎の病歴のない1症例は、ダウン症候群の合併症がある症例であった。両群共に鼓膜切開および鼓膜換気チューブ留置術の既往の割合が高いが、両群間で差は認められなかった。

耳漏のエピソードは、緊張部型真珠腫群で多く認められた (P=0.051)。ダウン症候群の合併は癒着性中耳炎群で1例、緊張部型真珠腫群で4例認められた。

また、鼓室形成術前の外耳道からの細菌培養検査では、黄色ブドウ球菌などの病原体が緊張部型真珠腫群でより多く検出された (表 10)。

表 9. 患者背景

	癒着性中耳炎群	緊張部型真珠腫群	p-value
症例数 (耳)	15 (17)	13 (14)	
初診時年齢 (平均)	6-16 (10.6)	4-16 (9.6)	NS
手術時年齢 (平均)	9-17 (12.1)	5-17 (11.0)	NS
男女比 (女児 : 男児)	1:4	4:9	NS
OME/rAOM の既往	15 (100%)	12 (92%)	NS
鼓膜切開の既往	8 (53%)	7 (54%)	NS
鼓膜換気チューブ留置術の既往	5 (33%)	5 (38%)	NS
耳漏の既往	3 (20%)	8 (62%)	NS (P=0.051)
鼻すすり癖	6 (40%)	4 (31%)	NS
ダウン症候群	1 (7%)	4 (31%)	NS

スチューデントの t 検定、カイ二乗検定、フィッシャーの直接確率検定

OME, 滲出性中耳炎 (otitis media with effusion); rAOM, 反復性中耳炎 (recurrent acute otitis media) ; NS, not significant.

表 10. 外耳道からの細菌培養検査結果

	癒着性中耳炎群	緊張部型真珠腫群	
	n=17 (耳)	n=14 (耳)	
病原菌陽性	5	9	NS
<i>Staphylococcus aureus</i>	4	2	NS
MRSA	1	1	NS
<i>Streptococcus hemolyticus</i>	0	1	NS
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	0	1	NS
<i>Acromobacter xylosoxidans</i>	0	1	NS
<i>Candida</i> sp.	0	4	NS
非病原菌陽性	7	3	NS
陰性	5	2	NS

カイ二乗検定、フィッシャーの直接確率検定

MRSA, methicillin resistant *Staphylococcus aureus*.

3-2-2. 関連疾患

季節性アレルギー性鼻炎は、両群ともに高い割合で認められた。各群 1 例ずつ、アレルギーの血液検査を拒否したため評価できなかった。癒着性中耳炎群では、患者の 93%がハウスダスト、ダニ、または真菌に対する通年性アレルギー性鼻炎を有していた (表 11)。通年性アレルギー性鼻炎の有病率は、緊張部型真珠腫群よりも癒着性中耳炎群で有意に高かった ($P<0.01$)。アデノイド肥大の有病率は高くなかったが、各群で 1 例ずつアデノイド扁桃摘出術の既往があった。

表 11. 関連疾患

	癒着性中耳炎群 n = 15 (耳)	緊張部型真珠腫群 n=13 (耳)	p-value
慢性副鼻腔炎	2 (14%)	0 (0%)	NS
季節性アレルギー性鼻炎	15 (100%)	7 (58%)	P<0.01
通年性アレルギー性鼻炎	14 (93%)	5 (38%)	P<0.01
気管支喘息	2 (14%)	3 (23%)	NS
アトピー性皮膚炎	2 (14%)	1 (8%)	NS
食物アレルギー	5 (33%)	0 (0%)	NS
蕁麻疹	7 (47%)	2 (15%)	NS
アデノイド肥大	3 (21%)	4 (31%)	NS
扁桃肥大	2(14%)	6 (46%)	NS

カイ二乗検定、フィッシャーの直接確率検定

NS, not significant.

3-2-3. 鼓膜の癒着グレード

両群の鼓膜の癒着グレードを表 12 に示す。最も多い接着部位は、両群で鼓室洞への接着の有無にかかわらず、鼓室岬角と IS 関節であった (Grade 3)。Grade 4 の全癒着は、癒着性中耳炎群に比して緊張部型真珠腫群に多く認められたが、両群間に有意な差は認められなかった。

表 12. 鼓膜の中耳への癒着グレード

	癒着性中耳炎群 n=17 (耳)	緊張部型真珠腫群 n=14 (耳)	p-value
Grade 1	2	0	NS
Grade 2	4	1	NS
Grade 3	10	8	NS
Grade 4	1	5	NS

フィッシャーの直接確率検定

3-2-4. 乳突蜂巣の発育

表 13 に、両群の鼓室形成術前の側頭骨 CT 画像で評価された乳突蜂巣の発育の程度を示す。蜂巣構造が殆ど認められない MC0 の割合は、癒着性中耳炎群では 17 耳中 2 耳(12%)なのに比較して、緊張部型真珠腫群は 14 耳中 9 耳(64%)で認められ、緊張部型真珠腫群は、乳突蜂巣の発育が有意に悪かった ($P<0.01$)。

表 13. 側頭骨 CT による乳突蜂巣の発育の評価

	癒着性中耳炎群	緊張部型真珠腫群	<i>p</i> -value
	n=17 (耳)	n=14 (耳)	
MC0	2	9	$P<0.01$
MC1	9	4	NS
MC2	6	1	NS
MC3	0	0	NS

フィッシャーの直接確率検定

MC, Mastoid air cell development classification 日本耳科学会提唱

3-2-5. 側頭骨の含気

鼓室形成術前の、側頭骨 CT における側頭骨の含気の程度を表 14 に示す。耳管の鼓室開口部を含む中耳に含気のない症例は、癒着性中耳炎群よりも緊張部型真珠腫群で有意に多かった ($P<0.01$)。側頭骨 CT で含気が認められない症例は、鼓室形成術時に中耳貯留液を認めた。癒着性中耳炎群では半数以上で含気が良好であった ($P<0.01$)。

表 14. 側頭骨 C T による含気の評価

	癒着性中耳炎群	緊張部型真珠腫群	<i>p</i> -value
	n=17 (耳)	n=14 (耳)	
含気なし	1	9	P<0.01
一部含気あり	5	3	NS
全て含気あり	11	2	P<0.01

フィッシャーの直接確率検定

3-2-6. 多変量ロジスティック回帰分析

癒着性中耳炎群と緊張部型真珠腫群を比較して、緊張部型真珠腫の発症にどの因子が最も強く影響しているのかを、多変量ロジスティック回帰分析を使用して解析した。その結果、耳漏のエピソード（オッズ比 [OR]、14.847; 95% 信頼区間 [CI]、0.834–264.184）、全癒着（OR、28.550; 95% CI、0.962–847.508）、および乳突蜂巣の発育不良（OR、19.357; 95% CI、1.022–366.589）が重要な因子であることが示された。

3-3. 小括

乳突蜂巣の発育不良、中耳貯留液の存在、全癒着、および耳漏のエピソードを伴う例は、緊張部型真珠腫を発症する可能性が高い。

4. 研究3 小児・若年層の癒着性中耳炎・緊張部型真珠腫の術後経過

-成人例との比較検討-

4-1. 対象と方法

4-1-1. 対象

対象は、癒着性中耳炎、緊張部型真珠腫の診断で、2012年3月から2021年4月までの間に東京北医療センター耳鼻咽喉科、または自治医科大学付属さいたま医療センター外科系診療部耳鼻咽喉・頭頸部外科で、同一術者が手術を施行した、初診時15歳以下、手術施行時18歳以下の症例30例（以下小児・若年群）、手術施行時19歳以上の成人32例（以下成人群）である。全て一側症例であり、再発例は含んでいない。観察期間は術後1年以上とした。本研究は東京北医療センター倫理委員会の承認を得て行われた（No.239）。

4-1-2. 手術適応

当科における癒着性中耳炎の手術適応は、中等度から高度の伝音難聴を認める症例、保存的治療に抵抗性の耳漏を認める症例、緊張部型真珠腫 Stage I b 以降への進行が懸念される症例である。小児では、耳漏がなく含気がある場合は10歳頃まで嚴重経過観察としている。小児の耳管機能は9～11歳で圧依存型から

成人の嚙下運動型中心に移行するとされており[5,6]、当科では待機可能な症例は耳管機能の成熟を待って手術の方針としている。含気がなく、乳突蜂巣の発育不良例には鼓膜換気チューブ留置術を施行し経過を観察する。しかしその後も鼓膜が浮いてこない症例や、再留置を何度も要する症例には鼓室形成術を検討する。Stage I b 以降に移行した症例は、早期に鼓室形成術を施行する。成人の癒着性中耳炎の場合は、耳漏がなく、自然のⅢ型やⅣ型となり聴力が良好な症例は手術を施行しない。高齢者では特に、乾燥耳で、骨導聴力が低下している場合も手術は施行せず、補聴器装用を勧める。

4-1-3. 手術方法

耳後切開法による鼓室形成術を行った。術式は、病変の広がりにより経外耳道的に上鼓室さらには乳突洞を開放し、真珠腫を含む病変を除去後、軟骨あるいは皮質骨を用いて外耳道を再建する外耳道後壁削除・再建型鼓室形成術である。癒着鼓膜は剥離挙上後、遊離骨膜あるいは側頭筋膜を使用し underlay 法あるいは all inlay 法で鼓膜を形成した。耳小骨連鎖が保たれている症例に関してはできるだけ連鎖を保存しⅠ型とした。手術時鼓室内に貯留液が認められた症例には、鼓膜換気チューブ留置術を併せて施行した。また、ダウン症候群で、対側にすでに鼓膜換気チューブが入っている症例など、換気改善が期待できない症例にも鼓

膜換気チューブを留置した。

4-1-4. 評価方法

各症例の術前あるいは術後の臨床像の評価項目は、癒着部位、含気の有無、乳突蜂巣の発育、進展度、選択術式、聴力成績、再発率である。癒着部位の評価について、術前には耳内内視鏡検査所見、耳顕微鏡所見により評価した。すなわちバルサルバ法、または気密耳鏡下で陰圧をかけた時に、鼓膜が浮かない部位を癒着部位とした。この癒着部位は手術時にさらに確認した。癒着の程度は、研究2と同様に私どもが提唱した癒着 Grade の4段階に分類した (図2)。

側頭骨の含気の程度は、術前と術後の側頭骨 C T で陰影の程度を評価した。評価方法は、研究1と同様に副鼻腔炎の CT スコアリング法(Lund-Mackay 法)に準じてスコアリングした (表1)。この方法を用い、中鼓室のみと合計点数をそれぞれ比較した。

乳突蜂巣の発育の評価は研究1、2と同様に、日本耳科学会が提唱した MC 分類を用いた (図1)。聴力判定は日本耳科学会ガイドライン 2010 年の判定基準、すなわち気骨導差 15 dB 以内、聴力改善 15 dB 以上、聴力レベル 30 dB 以内のいずれか1つ以上を満たすものを成功例とした。段階手術を含め、再手術を施行した症例は、施行後の最終聴力を術後聴力とした。聴力評価は、年齢的または合

併症のために純音聴力検査での正確な評価が不能な症例、または聾の症例は除外した。

4-1-5. 統計解析

統計解析は、スチューデントの t 検定、カイ 2 乗検定、フィッシャーの直接確率検定、Wilcoxon の順位和検定を使用した。 $P < 0.05$ を有意差有りとした。

4-2. 結果

4-2-1. 患者背景と臨床像

表 15 に、小児・若年群と成人群の背景を示す。手術時平均年齢は小児・若年群で 11.26 歳 (4-18 歳)、成人群で 59.6 歳 (19-88 歳)であった。男女比は、小児・若年群で男児が有意に多い結果となった ($P < 0.05$)。患側に差は認められなかった。両群の緊張部型真珠腫 Stage 分類を比較すると、小児・若年群において、Stage I a (癒着性中耳炎) の割合が有意に高かった ($P < 0.05$) (表 16)。

表 15. 小児・若年群、成人群の患者背景

症例	小児・若年層 n=30 (例)	成人 n=32 (例)	p-Value
年齢 (平均)	11.26 (4-18)	59.6 (19-88)	P<0.01
性別			
女	7 (23.3%)	16 (50%)	P<0.05
男	23 (76.7%)	16 (50%)	P<0.05
患側			
左	17 (56.7%)	15 (46.9%)	NS
右	13 (43.3%)	17 (53.1%)	NS

スチューデントの t 検定、カイ二乗検定
NS, not significant.

表 16. 小児・若年群、成人群の真珠腫 Stage 分類

真珠腫の Stage 分類	小児・若年層 n=30 (耳)	成人 n=32 (耳)	p-Value
Stage I a (癒着性中耳炎)	17 (56.7%)	10 (31.3%)	P<0.05
Stage I b	4 (13.3%)	7 (21.9%)	NS
Stage II	8 (26.7%)	9 (28.1%)	NS
Stage III	1 (3.3%)	6 (18.8%)	P<0.05
Stage II + III	9 (30%)	15 (46.9)	NS

カイ二乗検定、フィッシャーの直接確率検定
NS, not significant.

術前の気導、骨導聴力を表 17 に示す。聴力は、小児・若年群 26 耳、成人群 30 耳で評価が可能であり、小児・若年群では 4 耳で年齢や発達の問題で聴力の評価が困難であった。また成人群では 2 耳が聾であった。術前に 25dB 以上の難聴を認めなかった症例は、小児・若年群 16 耳 (43.3%)、成人群 3 耳 (10%)であ

り、有意差を持って小児・若年群の方が多かった (P<0.01)。さらに小児・若年群においては 70dB 以上の高度難聴を示す症例は認められなかった。3 分法による平均聴力は気導、骨導聴力とも小児・若年群の方が有意に良好であった。

表 18 に両群の乳突蜂巣の発育の程度を示す。蜂巣構造が殆ど認められない MC0 と、蜂巣構造が乳突洞周囲に限局している MC1 を発育不良とすると、MC0 のみ、MC0+MC1 共に両群で差を認めなかった。

表 17. 小児・若年群、成人群の術前聴力分布

	小児・若年層 n=26 (耳)	成人 n=30 (耳)	p-Value
術前気導聴力			
0~<25dB	16 (61.5%)	3 (10%)	P<0.01
25~<40dB	6 (23.1%)	5 (16.7%)	NS
40~<70dB	4 (15.4%)	13 (43.3%)	NS
70~<90dB	0 (0%)	4 (13.3%)	NS
90~	0 (0%)	5 (16.7%)	P<0.05
Mean	24.3	56.9	P<0.01
術前骨導聴力			
Mean	9.4	32.2	P<0.01

フィッシャーの直接確率検定、スチューデントの t 検定

表 18. 小児・若年群、成人群の乳突蜂巣の発育（MC 分類）

	小児・若年層 n=30 (耳)	成人 n=32 (耳)	p-Value
乳突蜂巣の発育			
MC: 0	9 (30%)	15 (46.9%)	NS
MC: 1	15 (50%)	10 (31.3%)	NS
MC: 2	6 (20%)	6 (18.8%)	NS
MC: 3	0 (0%)	1 (3.13%)	NS
MC:0+MC:1	24(80%)	25 (78.1%)	NS

フィッシャーの直接確率検定、カイ二乗検定

術式を比較すると、小児・若年群では初回手術で I 型を施行し得た症例が成人群と比較して有意に多かった ($P<0.01$) (表 19)。鼓室形成術に加え、小児・若年群 4 耳、成人群 1 耳で鼓膜換気チューブ留置術を要した。段階手術を含め、真珠腫の再発が疑われるなどの理由で再手術を施行した例は、小児・若年群で 11 耳、成人群で 8 耳であった。そのうち、小児・若年群では 2 次手術時 1 耳 (20%)、最終手術後 4 耳 (16%)、成人群では 2 次手術時 1 耳 (12.5%)、最終手術後 1 耳 (4.1%) に遺残性真珠腫が認められた。小児・若年群の方が再発率は高かったが統計学的には有意差は認められなかった (表 19)。術中合併症は両群共に認められなかった。成人群で 2 耳に蝸牛瘻孔が認められたが、その 2 耳は初診時に聾を確認している症例であった。

表 19. 小児・若年群、成人群の初回手術、再手術の術式

	小児・若年層	成人	p-Value
初回手術術式	n=30 (耳)	n=32 (耳)	
I 型	20 (66.7%)	10 (31.3%)	P<0.01
III型	3 (10%)	9 (28.1%)	NS
IV型	1 (3.3%)	5 (15.6%)	NS
WO 型	5 (16.7%)	8 (25%)	NS
鼓膜形成術	1 (3.3%)	0 (0%)	NS
再手術術式*	n=11 (耳)	n=8 (耳)	NS
I 型	4 (36.3%)	2 (25%)	NS
III型	3 (27.2%)	2 (25%)	NS
IV型	4 (36.3%)	4 (50%)	NS
2次手術時の遺残性再発	1/5(20%)	1/8(12.5%)	NS
一期的手術後の遺残性再発	4/25(16%)	1/24(4.1%)	NS
遺残性再発 合計	5/30 (16.7%)	2/32 (6.3%)	P<0.01

フィッシャーの直接確率検定

表 20 に、各群の癒着部位を示す。Grade3+4 を高度癒着とすると、高度癒着は小児・若年群で 24 耳 (80%)、成人群で 21 耳 (65.5%)であった。この高度癒着例の真珠腫 Stage 分類と、初回術式を検討したところ、小児・若年群では成人群に比較して高度癒着例が多いにもかかわらず、Stage I a (癒着性中耳炎) の割合が有意差を持って高く (P<0.05)、また I 型施行可能例も多かった (P<0.01)。

表 20 小児・若年群、成人群の癒着の程度と、各群の癒着高度症例における真珠腫 Stage 分類

	小児・若年層	成人	p-Value
癒着部位	n=30 (耳)	n=32 (耳)	
Grade 1	2 (6.7%)	4 (12.5%)	NS
Grade 2	4 (13.3%)	7 (21.9%)	NS
Grade 3	18 (60%)	18 (56.2%)	NS
Grade 4	6 (20%)	3 (9.4%)	
	小児・若年層 Grade 3+4 } 24 (80%) 成人 Grade 3+4 } 21 (65.6%)		
真珠腫 Stage	n=24 (耳)	n=21 (耳)	
Stage 1a(癒着性中耳炎)	12 (50%)	3 (14.3%)	P<0.05
Stage 1b	4 (16.7%)	5 (23.8%)	NS
Stage 2	7 (29.2%)	7 (33.3%)	NS
Stage 3	1 (4.2%)	6 (28.6%)	NS
	小児・若年層 Grade 3+4	成人 Grade 3+4	
初回術式	n=24 (耳)	n=21 (耳)	
I 型	17 (70.8%)	3 (14.3%)	P<0.01
III型	1 (4.2%)	6 (28.6%)	NS
IV型	1 (4.2%)	4 (19%)	NS
WO 型	5 (20.8%)	8 (38.1%)	NS

フィッシャーの直接確率検定

4-2-2. 術後評価

手術による側頭骨の再含気化を、側頭骨 CT スコアを用い比較検討した。小児・若年群 26 耳、成人群 27 耳で評価可能であった。術前の中鼓室 CT スコアは、小児・若年群で平均 0.92 点、成人群で平均 0.74 点、術後の中鼓室 CT スコアは、小児・若年群で平均 0.5 点、成人群で平均 0.56 点であり、小児・若年群で有意に改善が認められた ($P < 0.01$) (図 3)。中鼓室スコアの減少率は、小児・若年群で 45.8%、成人群 25%であり、小児・若年群において改善率が高い傾向であったが、両群間での有意差は認められなかった。側頭骨全体の CT スコアでは、術前では小児・若年群で平均 4.19 点、成人群で平均 4.37 点、術後では、小児・若年群で平均 2.69 点、成人群で平均 4.07 点であり、小児・若年群において有意な減少を認めた ($P < 0.05$) (図 4)。含気スコアの合計点の減少率は小児・若年群で 35.8%、成人群は 6.8%であり、こちらも小児・若年群において改善率が高い傾向であったが、有意差は認められなかった。

聴力成績では、小児・若年群では 25 耳 (96.2%)、成人群では 21 耳 (70%)で成功と判定され、小児・若年群が有意差を持って成功率が高かった ($P < 0.05$) (表 21)。側頭骨 CT スコアの合計点 5 点以上を含気不良例とした場合、術前に含気不良であった症例は小児・若年群 14 耳、成人群 21 耳であり、このうち聴力評価可能例は各々 10 耳、19 耳であった。この含気不良群の聴力成功例は、小児・

若年群で9耳(90%)、成人群で11耳(57.9%)であり、特に成人群では術前に含気不良な症例は聴力改善が乏しい傾向にあるという結果であった。また、術前にスコア5点以上で含気が不良あったにもかかわらず、術後に含気が良好(<5点)となった症例は小児・若年群6耳、成人群2耳で、両群ともに聴力成功率は100%であった。

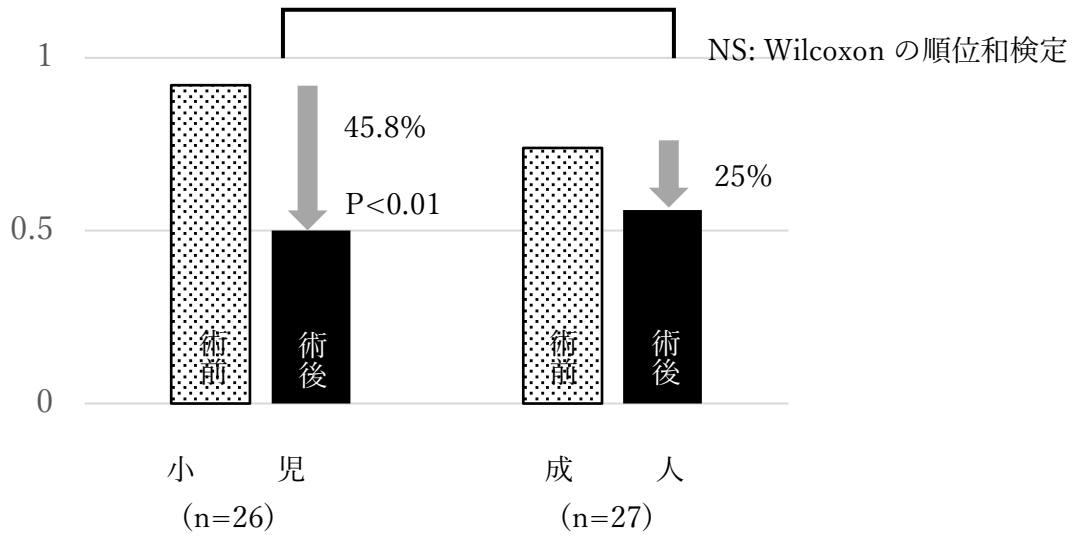


図3 中鼓室含気スコア (0~2点)

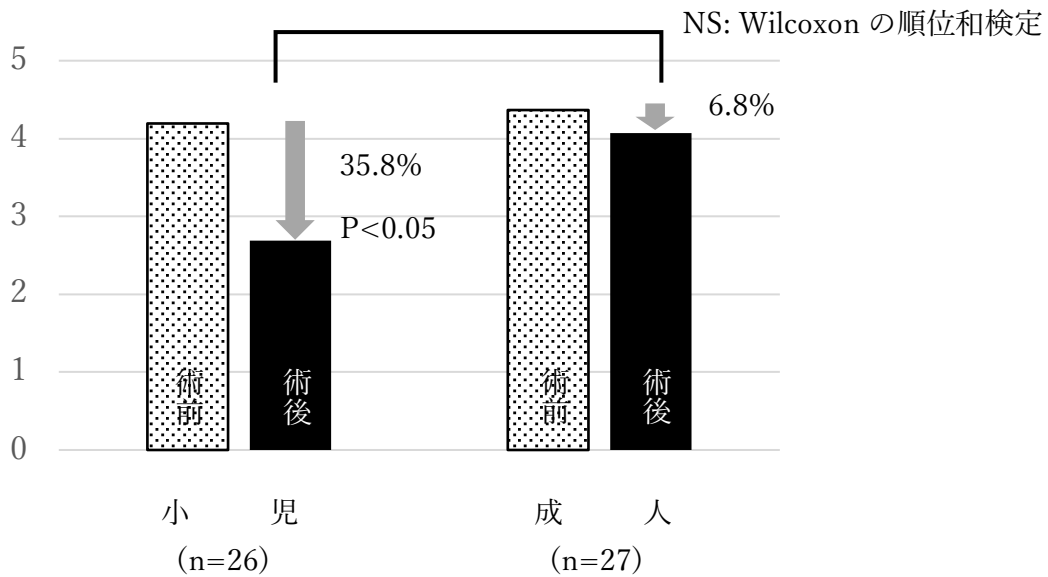


図4 全体含気スコア (0~10点)

表 21 術後の聴力判定と、術前含気不良例、術後含気改善例の聴力判定

	小児・若年層		成人	
聴力評価可能例	n=26 (耳)		n=30 (耳)	
気骨導差 ≤ 15dB	15 (57.7%)	} 重複あり	15 (50%)	} 重複あり
聴力改善 ≥ 15dB	6 (23%)		9 (30%)	
聴力レベル ≤ 30dB	23 (88.4%)		12 (40%)	
成功例	25 (96.2%)		21 (70%)	P-value P<0.05
	小児・若年層 術前含気スコア ≥ 5		成人 術前含気スコア ≥ 5	
	n=10 (耳)		n=19 (耳)	
気骨導差 ≤ 15dB	4 (40%)	} 重複あり	5 (26.3%)	} 重複あり
聴力改善 ≥ 15dB	3 (30%)		8 (42.1%)	
聴力レベル ≤ 30dB	7 (70%)		4 (21%)	
成功例	9 (90%)		11 (57.9%)	P-value P<0.05
	小児・若年層 術後含気改善例		成人 術後含気改善例	
	n=6 (耳)		n=2 (耳)	
気骨導差 ≤ 15dB	2 (33.3%)	} 重複あり	2 (100%)	} 重複あり
聴力改善 ≥ 15dB	2 (33.3%)		0 (0%)	
聴力レベル ≤ 30dB	5 (83.3%)		2 (100%)	
成功例	6 (100%)		2 (100%)	P-value NS

カイ二乗検定、フィッシャーの直接確率検定

4-3. 小括

癒着性中耳炎、緊張部型真珠腫において、小児・若年層では癒着が高度であっても、Stage I a（癒着性中耳炎）である症例が多く、術式も I 型が可能な症例が多い。対して成人では癒着が高度な症例は進行例が多く、耳小骨再建、または段階手術を要する症例が多い傾向にある。

小児・若年層は術前に含気が不良な症例でも術後に良好な再含気化が期待できる場合が多く、聴力改善も期待できる。成人は、再含気化は困難な例が多いが、含気が改善した場合には、聴力改善が期待できる。

小児・若年層の緊張部型真珠腫の術後経過は成人に比較し良好な傾向にある。

5. 考察

Atelectatic eardrum と癒着性中耳炎の成因

滲出性中耳炎は、日常診療でよく目にする病態であり、その殆どが治癒に至る。しかし、中には保存的治療に抵抗性で、atelectatic eardrum からさらには癒着性中耳炎、緊張部型真珠腫へと進行する症例もある[2]。Atelectatic eardrum の根底にあるメカニズムは、固有層の欠如による鼓膜の薄層化であり、その結果中耳圧のわずかな変化に反応し、中耳構造に向かって鼓膜が陥凹

する。鼓膜の粘膜固有層は、外側の放射状線維層と内側の輪状線維層で構成され、コラーゲン繊維とエラスチン繊維でできており、鼓膜のバックボーンを形成している。Sade [7] は、atelectatic eardrum ではコラーゲン層が消失していることを組織学的に示した。炎症によって作り出される中耳滲出液には、好中球によって生成されるコラゲナーゼなどのタンパク質分解酵素 [8] や、さまざまな化学伝達物質 [9] が含まれており、粘膜固有層のコラーゲン繊維は、中耳の持続的な炎症によって破壊されることがある。

癒着性中耳炎は、鼓膜が陥凹し中耳腔の内側壁と組織学的に癒着した状態で、中耳真珠腫進展度分類 2015 改訂案では、緊張部型真珠腫 Stage I a に該当する [4]。鼓膜の自浄作用は保たれている状態であり、感染や中耳貯留液がなければ基本的には無症状である。しかし、一旦緊張部型真珠腫に進行すると、その自浄作用は破綻し、keratin debris の蓄積が起こる。また、アブミ骨上部構造の破壊が早期に起こり易くなり、聴力低下が初期より顕著となる為、直ちに鼓室形成術を施行する必要がある。

滲出性中耳炎から atelectatic eardrum、癒着性中耳炎、緊張部型真珠腫への進行について

Li ら [10] は、滲出性中耳炎に対し鼓膜切開チューブ留置術を施行した 112 人

の小児を長期追跡調査し、鼓膜換気チューブ留置後の atelectatic eardrum の発生率が 8.9% であると報告している。Tos ら [11] は、初診時 3%の小児で鼓膜萎縮とキヌタ・アブミ骨関節への癒着を認め、5年後の最終経過観察時に癒着性中耳炎の割合が5%に増加していたと報告している。さらに、6年間経過観察した10例の癒着性中耳炎患者のうち、1例が緊張型真珠腫に進行したと報告している。Spilsbury ら [12] は、鼓膜換気チューブを複数回挿入した遷延性滲出性中耳炎の小児は、真珠腫性中耳炎を発症するリスクがあると報告している。諸家の報告からも、滲出性中耳炎から atelectatic eardrum、癒着性中耳炎、緊張部型真珠腫への進行は自然な流れであると言える。しかし、滲出性中耳炎の大部分は治癒に至り、全ての症例がこの悪化の道を辿る訳ではない。また、どのタイミングでどの様な治療介入をするべきかという問題も、統一された見解はなかった。本研究では、atelectatic eardrum、癒着性中耳炎、緊張部型真珠腫の小児の臨床的特徴を分析し、緊張部型真珠腫への進行の危険因子特定すること、また適した手術介入時期を検討することを目的とした。

臨床的特徴

Atelectatic eardrum、癒着性中耳炎、緊張部型真珠腫の小児の臨床的特徴についてであるが、女児と男児の比では癒着性中耳炎、緊張部型真珠腫群で男児の割

合が高かった。しかし、研究 1 ではコントロール群と比べて有意差は認められなかった。日本のサーベイランスに関する最近の研究では、先天性真珠腫の有病率が女性よりも男性ではるかに高いことが示されており [13,14]、そのため有意差が出なかった可能性がある。緊張部型真珠腫を含む後天性真珠腫は、小児において高率に急性中耳炎や滲出性中耳炎の反復を伴い、真珠腫形成の要因や合併症になり得る [15,16]とされている。Daly[17]は、男児、集団保育が反復性中耳炎、滲出性中耳炎の遷延に有意に関連していることを報告している。以上より男児は癒着性中耳炎、緊張部型真珠腫のリスクの一つと言えるだろう。

反復性中耳炎の既往、または滲出性中耳炎の既往について、研究 1 では atelectatic eardrum 群、癒着性中耳炎群の全ての症例で、研究 2 では両群の 1 症例を除くすべての症例で認められた。諸家の報告にある様に [2,18,19]、atelectatic eardrum、癒着性中耳炎、緊張部型真珠腫は、反復性中耳炎、滲出性中耳炎の後遺症であることが示された。

Atelectatic eardrum、癒着性中耳炎の発症の危険因子について

Atelectatic eardrum と癒着性中耳炎の発症の危険因子について、研究 1 では多変量ロジスティック回帰分析を使って検討した。その結果、atelectatic eardrum と癒着性中耳炎の発症に関する共通危険因子は、通年性アレルギー性鼻炎、乳突

蜂巣の発達不良、および鼓膜弛緩部陥凹であることが示された。さらに、通年性アレルギー性鼻炎の存在が、癒着性中耳炎を発症する最も重大な危険因子であることが示された。

これらの危険因子の中で乳突蜂巣の発育に関しては、中耳の慢性炎症状態と乳突蜂巣の発育不良、耳管機能不全は相互に関連があると言われている。乳突蜂巣の発育は幼少期中耳の炎症により抑制され、滲出性中耳炎や中耳真珠腫症例では、正常に比べ発育の有意な抑制がみられると報告されている[20,21]。さらに、乳突蜂巣の成長が良好であるほど、滲出性中耳炎を発症する可能性が低くなり、また一旦罹患しても、改善し易いと報告されている [22]。

また、中耳圧も中耳における種々の病態に重要な役割を演じている。中耳圧を調節する主なメカニズムは 3つあると考えられている [23,24]。1) 中耳粘膜を介したガス拡散、2) 乳突蜂巣の圧力緩衝、3) 耳管を介したガス交換、である。中耳貯留液を伴う含気が不良な耳は、中耳に慢性的な炎症があり、中耳粘膜のガス交換が障害されている。Holmquist[25]は乳突蜂巣の発育が抑制された場合は能動的耳管機能が不良となり、特に陰圧平衡能が不良となると述べている。乳突蜂巣の発達が不良であると、緩衝システムとガス交換の役割を担う乳突蜂巣の体積が小さいため、中耳圧の調節が損なわれることで鼓膜に影響が与えられると考えられる。したがって、乳突蜂巣の発育の程度を確認することは、病態生理

の理解と予後の予測に寄与するため、atelectatic eardrum、癒着性中耳炎を発症するリスクの高い児は、滲出性中耳炎が長期間遷延した段階で画像評価を行うことが望ましい。

鼓膜弛緩部陥凹形成に関しては、Wolfman と Holmquist [26,27] は、耳管狭窄や閉塞、耳管機能不全により中耳腔が陰圧になると上鼓室に滲出液が出現し、弛緩部が陥凹すると報告している。すなわち、鼓膜弛緩部陥凹形成の成立には tympanic isthmus や上鼓室の剖学的特殊性に加えて、中耳腔の陰圧も重要な役割を果たしていると言える。Sade [28] は、高度の癒着性中耳炎例は高度の鼓膜弛緩部陥凹を有していると報告している。また、鼓膜弛緩部陥凹がある場合はない場合よりも陰圧が強いと考えられており、前者の場合は耳管機能が著しく低下していると考えられる。小児の場合、耳管機能を他覚的に評価することは難しく、今回の検討でも評価できていない。小児でも評価可能な耳管機能検査法の確立は今後の課題である。

今回の解析で、通年性アレルギー性鼻炎は、癒着性中耳炎発症の最も重要な危険因子であることが示された。通年性アレルギー性鼻炎については、滲出性中耳炎との関係について多くの報告がある。中耳貯留液中の総 IgE と特異的 IgE については、多くの報告で血清と比較していずれも高値でなく、貯留液はアレルギー反応の産物ではないとされている [29-32]。一方、滲出性中耳炎発症の要因

の一つに耳管機能障害があるが、通年性アレルギー性鼻炎患者では、抗原刺激下に耳管機能が障害されたとの報告が散見される[33]。Hurstら[34]は、滲出性中耳炎の小児はアレルギー性鼻炎の有病率が高く、アレルギー性鼻炎の存在が耳管機能障害を引き起こしたと述べている。コペンハーゲンのコホート研究では、アレルギー性鼻炎のない小児と比較して、アレルギー性鼻炎を有する小児が滲出性中耳炎を発症する確率は3倍であることが報告されている[35]。また、通年性アレルギー性鼻炎を合併している滲出性中耳炎患者では、非合併例よりも中耳貯留液が長期間存在するとも報告されている[36]。これらの結果より、通年性アレルギー性鼻炎は滲出性中耳炎の発生因子ではなく、遷延化因子であると考えられる。通年性アレルギー性鼻炎合併例は、抗原に感作される頻度が高く、また季節性もないため、耳管機能が長期に渡り断続的に障害される。このことが、癒着性中耳炎を発症する重要な因子なのではないかと考えられる。遷延性の滲出性中耳炎を認めた場合には、積極的にアレルギー検査を施行し、通年性アレルギー性鼻炎を合併している症例では治療を重点的に行っていくことが必要と考えられた。

緊張部型真珠腫発症の危険因子について

研究 2 では、癒着性中耳炎群と緊張部型真珠腫群を比較し、緊張部型真珠腫を発症する危険因子について、多変量ロジスティック回帰分析を使って検討した。その結果、耳漏のエピソード、全癒着、乳突蜂巣の発育不良が危険因子であると示された。

耳漏のエピソードは癒着性中耳炎と比較して、緊張部型真珠腫で有意差を持って多く認められた。真珠腫中耳炎は通常、鼓膜の陥凹部に keratin debris が蓄積し、細菌感染と肉芽組織の形成を伴い、しばしば耳漏を引き起こす。癒着性中耳炎の場合、肉芽組織を伴う慢性炎症が、鼓膜輪近くの外耳道後壁にしばしば認められる。Sade と Barco [2] は、この肉芽組織を "Herodion" と呼び、鼓室洞の深い死腔との関連を示唆した。このような死腔は、排液、排泄能力がほとんどなく、耳漏を引き起こす可能性があり、これが緊張部型真珠腫の発症を引き起こすと考えられている。

全癒着については、研究 2 で癒着性中耳炎群と比較して有意差はないものの、緊張部型真珠腫群で Grade 4 の重度の癒着が多い傾向にあった。Grade 4 の癒着を伴うほぼ全ての耳は、両群で中耳貯留液を伴い、含気が認められなかった。重度の癒着がある耳は、重度の耳管機能不全がある為、さらなる耳内環境の悪化を引き起こしている可能性がある。

乳突蜂巣の発育不良は、研究 1 において、atelectatic eardrum、癒着性中耳炎の発症の危険因子であることが示されている。したがって、乳突蜂巣の発育不良は atelectatic eardrum、癒着性中耳炎、緊張部型真珠腫の発症の共通した危険因子であると言える。

さらに、乳突蜂巣の発育、耳管機能、中耳圧調節の關係に注目すると、中耳に器質的疾患を有する小児は、通常耳管機能の低下を示すことが知られている。研究 2 では、緊張部型真珠腫群 13 例のうち 4 例にダウン症候群の合併を認めた。Spinner ら [37] は、ダウン症候群の小児とダウン症候群のない小児の真珠腫の相対リスクが 6.97 であることを示している。ダウン症候群の小児は、遷延性滲出性中耳炎のリスクがあり、中耳圧調節の機能不全がある。症例数は小さいが、本研究は、小児における緊張部型真珠腫を発症する危険因子が、中耳圧調節不全と密接に関連していることを示した。

手術加療とその介入時期

研究 3 では、小児・若年層の癒着性中耳炎を含む緊張部型真珠腫の初回手術例について、その臨床像、術後成績に関し、成人例と比較検討した。

小児・若年群において、Stage I a（癒着性中耳炎）の割合が有意差を持って高かった。諸家の報告では、小児は成人と異なり、側頭骨が発育途中で耳管機能が

未熟であり、炎症が遷延、反復しやすいため、早期に真珠腫が形成され進行すると言われている[15,16,38-40]。そのため成人に比べ小児の後天性真珠腫は、発見時にすでに病変が高度で広範囲であり、遺残や再発がみられる症例が多いとされる[15,41]。我々は、研究1、2の結果から、atelectatic eardrum、癒着性中耳炎、緊張部型真珠腫発症のリスクファクターを要する症例は、嚴重に経過観察する方針としている。そして、経過中に癒着性中耳炎に進行し、前述した危険因子を有する症例に関しては、できるだけ早期に手術の方針としている。これらの方針から、Stage I a（癒着性中耳炎）の症例が多かったと思われる。

術前の気導聴力については、小児・若年群で難聴を認めない症例が成人群と比較して有意差を持って多かった。これは真珠腫の Stage 分類で小児・若年群は Stage I a(癒着性中耳炎)の割合が高く耳小骨の破壊がない症例が多かったこと、また成人では耳小骨の破壊が高頻度に見られ、さらに平均年齢が 59.6 歳であることから術前骨導聴力が不良であったためと考えられる。

術式では、小児・若年群で初回手術時 I 型を施行し得た症例が、成人群と比較して有意差を持って多かったが、これは Stage I a（癒着性中耳炎）の症例が多かった為と考えられる。前述のように、諸家の報告では小児では段階手術例や遺残が多いとされるが、今回の検討では成人と比較して WO 症例に有意差を認めなかった。これは、真珠腫の進行例（Stage II,III）の割合に成人群と差がなかつ

たためと考えられる。

癒着部位の程度に関しては、Grade3、Grade4の癒着範囲が広範な症例は小児・若年群80%、成人群65.6%と差は認められなかった。しかし小児・若年群では高度癒着例でもStageIa（癒着性中耳炎）である症例が有意差を持って多く、また術式についてもI型施行可能例が有意差を持って多かった。つまり、小児・若年群は臨床的に癒着が高度であっても、StageIa（癒着性中耳炎）に止まり、手術時には緊張部型真珠腫Ib以降に進行していない例も多いという結果であった。成人群においては、StageIIIの症例は全て高度癒着例であった。

術後成績について

術後成績に関しては、諸家の報告で癒着性中耳炎、緊張部型真珠腫の術後聴力成績は46%-71.6%と報告されており[41-45]、良好な結果とは言い難い。今回の結果では術後聴力成功率は成人群においては70%と同様の結果であった。しかし小児・若年群では成功率96.2%と非常に良好であった。飯野ら[46]も若年者において術後の再含気化が得られ易く、かつ良好な術後成績が得られたと報告している。今回の結果では小児・若年群では術前含気不良例においても、聴力成功率は90%であった。しかし成人の場合、含気不良例ではさらに聴力成功率も不良であった(57.9%)。術前に含気が不良で術後に含気が良好となった症例は、

小児・若年群 6 耳 (60%)、成人群 2 耳 (10.5%) であり、成人においては再含気化が小児・若年層と比較して困難であることを示している。しかし、その含気改善例での聴力成功率は小児・若年群、成人群ともに 100%であった。すなわち、成人においては術後の再含気化は困難であるものの、含気が改善した場合には聴力改善が望めると考えられた。

小児の癒着性中耳炎、緊張部型真珠腫が成人に比較して成績が良好であるのは、術前の含気が良好のためとの報告もあるが[44,47]、今回の検討では、術前に含気が不良であっても、小児・若年層の場合は、術後に含気の改善と聴力改善が期待できるとの結果が得られた。

滲出性中耳炎、atelectatic eardrum、癒着性中耳炎の治療アルゴリズム

図 5 に、本研究で得られた結果から考案した、小児に対する滲出性中耳炎、atelectatic eardrum、癒着性中耳炎の診療アルゴリズムを示す。遷延性の滲出性中耳炎の症例には、鼓膜弛緩部陥凹の有無を評価し、同時にアレルギー性鼻炎の評価、側頭骨 C T を施行する。通年性アレルギー性鼻炎を認めた場合は治療を開始する。鼓膜弛緩部陥凹、通年性アレルギー性鼻炎、側頭骨の含気不良、乳突蜂巣の発育不良のうち一つでも認めた場合には嚴重経過観察とする。その中で atelectatic eardrum へ進行を認めた症例は、癒着の有無、癒着あるいは接着部位

を仔細に確認する。癒着がなく、側頭骨の含気が良好な症例は経過観察とする。

側頭骨の含気が不良、特に中耳貯留液を認める場合には鼓膜換気チューブ留置術を施行する。癒着を認めた場合は、癒着性中耳炎の診断となる。全癒着の症例はその時点で鼓室形成術を検討する。部分的な癒着の場合、含気が良好なものは慎重に経過観察し、10歳以降に鼓室形成術を検討する。側頭骨の含気が不良（中耳貯留液あり）の症例は、乳突蜂巣の発育を確認する。乳突蜂巣の発育が良好な症例には、まず鼓膜換気チューブ留置術を施行し、10歳以降に鼓室形成術を検討する。側頭骨の含気が不良で、かつ乳突蜂巣の発育不良な症例は、直ちに鼓室形成術を施行し、緊張部型真珠腫への進行を防ぐ。この際は鼓膜換気チューブの留置も同時に行う必要がある。どの時点においても、耳漏を確認した際には、鼓室形成術を検討する必要がある。

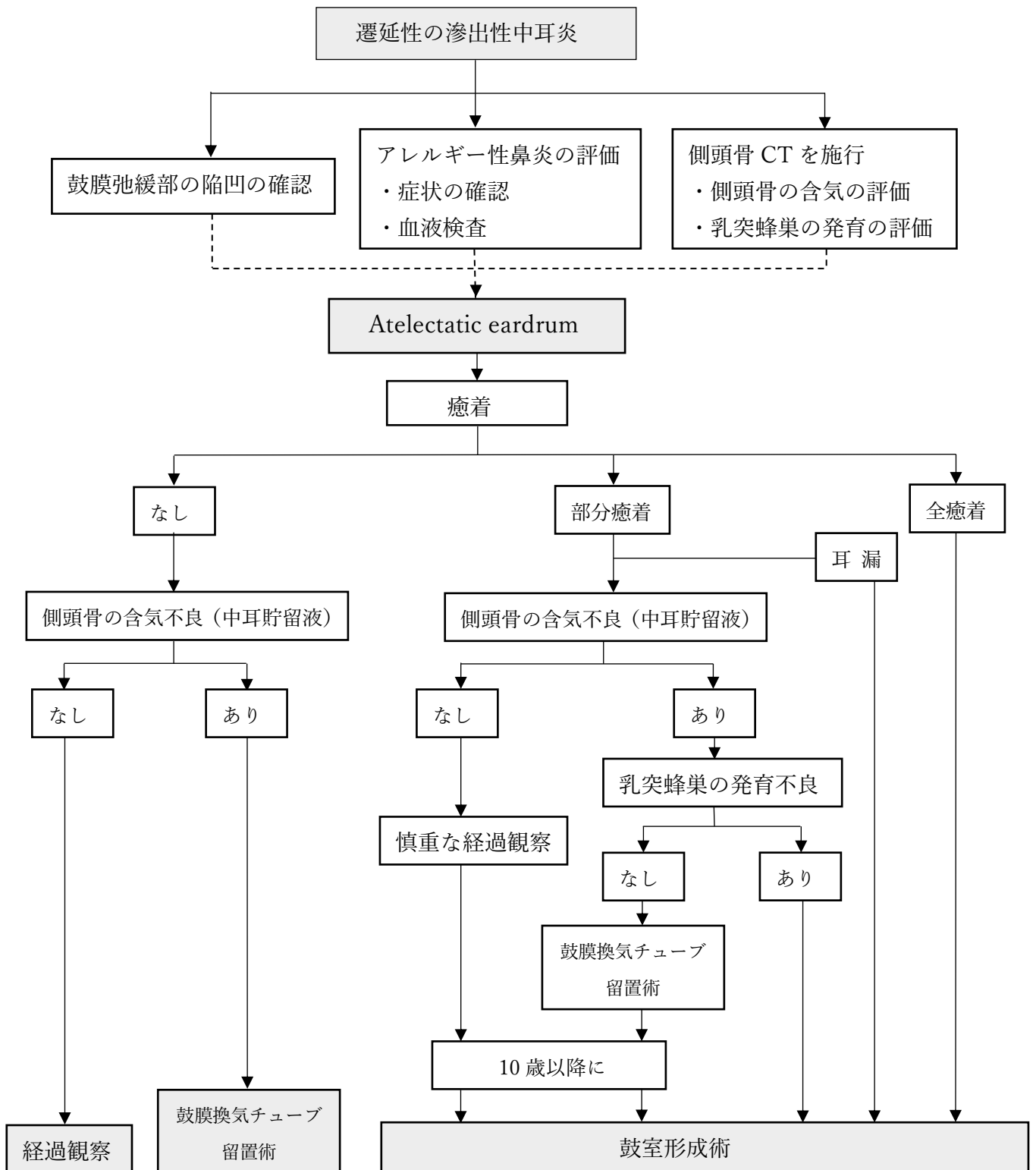


図5 滲出性中耳炎、atelectatic eardrum、癒着性中耳炎の診療アルゴリズム

6. 結論

- Atelectatic eardrum、癒着性中耳炎、緊張部型真珠腫は、反復性中耳炎、滲出性中耳炎の後遺症である。
- Atelectatic eardrum、癒着性中耳炎の発症の危険因子は、通年性アレルギー性鼻炎、乳突蜂巣の発育不良、側頭骨の含気不良、鼓膜弛緩部陥凹である。特に乳突蜂巣の発育不良は、緊張部型真珠腫の発症の共通危険因子でもある。
- 乳突蜂巣の発育の程度を確認することは、病態生理の理解と予後の予測に寄与するため、atelectatic eardrum、癒着性中耳炎を発症するリスクの高い患者は、長期にわたり滲出性中耳炎が遷延化した段階で側頭骨 CT を撮ることを考慮する。
- 癒着性中耳炎の発症に関連する重要な危険因子は、通年性アレルギー性鼻炎である。通年性アレルギー性鼻炎は、鼻腔だけでなく耳管にも影響を及ぼし、永続的な中耳機能障害を引き起こす可能性がある。したがって、病状の進行を防ぐために時間をかけて治療する必要がある。
- 緊張部型真珠腫の発症の危険因子は、乳突蜂巣の発育不良に加え、中耳貯留液、全癒着、および耳漏のエピソード、である。これらの危険因子を有する癒着性中耳炎の小児には、緊張部型真珠腫への進行を防ぐために、鼓室形成

術を考慮する必要がある。

- ・ 小児・若年層では癒着の程度が高度であっても、Stage I a（癒着性中耳炎）である症例が多く、手術時に I 型施行可能例が多い。
- ・ 小児・若年層は術前に含気が不良な症例でも術後に良好な再含気化が期待できる場合が多く、聴力改善も期待できる。
- ・ 小児・若年層の癒着性中耳炎、緊張部型真珠腫の術後経過は成人に比較し良好な傾向にあり、早期に診断し積極的に手術をすべきであると考えられる。

7. おわりに

7-1 利益相反

この研究における研究助成金の支援はありません。また、この研究内容に関する利益相反はありません。

7-2. 謝辞

本研究を行うにあたり、御指導御鞭撻を賜った、自治医科大学医学部 飯野ゆき子名誉教授・客員教授に心より感謝申し上げます。

また、本研究の推進にご尽力いただきました、自治医科大学附属さいたま医療センター耳鼻咽喉・頭頸部外科 吉田尚弘教授に深く感謝申し上げます。

8. 参考文献

1. 日本耳科学会, 日本小児耳鼻咽喉科学会 編. 小児滲出性中耳炎診療ガイドライン 2015 版. 金原出版,2015.
2. Sade J, E. Berco. Ateletasis and secretory otitis media. *Ann Otol Rhinol Laryngol*.85 (2, Suppl 25 Pt2) :66-72,1976.

3. Borgstein J, Gerritsma TV, Wieringa MH, Bruce IA. The Erasmus atelectasis classification: proposal of a new classification for atelectasis of the middle ear. *Laryngoscope*. 117:1255-9, 2007.
4. 東野哲也, 橋本 省, 阪上雅史, 小島博己, 羽藤直人, 山本 裕, 小森 学, 松田圭三. 中耳真珠腫進展度分類 2015 改訂案. *Otol Jpn*.25(5):845-850,2015.
5. 大久保仁, 渡辺 勇, 石川紀彦, 渋沢 三伸, 枝松 秀雄, 石田 博義, 大柿 徹, 寺邑 公子. 音響耳管機能検査法に於ける active opening, passive opening 換気能検査について. *耳鼻咽喉科臨床*. 78:2299-2312,1985.
6. 山口 隆, 隈上秀伯. 耳管機能の年齢変化と滲出性中耳炎の発症年齢について. *耳鼻と臨床* 42:1-6,1996.
7. Sade J. Atelectatic tympanic membrane: Histologic study. *Ann Otol Rhinol Laryngol* .102: 712-6,1993.
8. Granstrom G, J Holmquist, Jarlstedt J, Renvall U. Collagenase activity in middle ear effusion. *Acta Otolaryngol* .100: 405-13,1985.
9. Yellon RF, Doyle WJ, Whiteside TL, Diven WF, March AR, Fireman P. Cytokines, immunoglobulins, and bacterial pathogens in middle ear effusions. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 121(8): 865-9,1995.
10. Li Y, Hunter L, Margolis RH, Levine SC, Lindgren B, Daly K, Giebink GS.

- Prospective study of tympanic membrane retraction, hearing loss and multifrequency tympanometry. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 121:514-22,1999.
11. Tos M, Stangerup S, Larsen P. Dynamics of eardrum changes following secretory otitis. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 113: 380-5,1987.
 12. Spilsbury K, Miller I, Semmens JB, Lannigan FJ. Factors associated with developing cholesteatoma: a study of 45,980 children with middle ear disease. *Laryngoscope.* 120(3): 625-30,2010.
 13. Morita Y, Tono T, Sakagami M, Yamamoto Y, Matsuda K, Komori M, Hato N, Hashimoto S, Takahashi H, Kojima H. Nationwide survey of congenital cholesteatoma using staging and classification criteria for middle ear cholesteatoma proposed by the Japan Otological Society. *Auris Nasus Larynx.* 46(3): 346-352,2019.
 14. Komori M, Morita Y, Tono T, Matsuda K, Yamamoto Y, Sakagami M, Hato N, Takahashi H. Nationwide survey of middle ear cholesteatoma surgery cases in Japan: results from the Japan Otological society registry using the JOS staging and classification system. *Auris Nasus Larynx.* 48(4): 555-564,2021.
 15. 浦野正美. 手術成績からみた小児真珠腫の病態. *日耳鼻.* 97:1250-1259,1994.

16. 鈴木正志, 茂木五郎. 小児中耳真珠腫の問題点とその対応. *頭頸部外科* 9:19-25,1999.
17. Daly KA, Rich SS, Levine S, Margolis RH, Le CT, Lindgren B, Giebink GS. The family study of otitis media. *Genet Epidemiol* . 13: 451-68,1996.
18. Ojala L. pathogenesis and histopathology of chronic adhesive otitis. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* .57:378-401,1953.
19. Zechner G. Adhesive otitis media. *J Laryngol Otol*. 109 (Supp 8):59-62,1983.
20. Rubensohn G. Mastoid pneumatization in children at various ages. *Acuta Otolaryngol* . 60:11-14,1965.
21. 今井昭雄, 中野雄一, 高橋 姿. 側頭骨含気蜂巢-炎症による影響-. *耳喉*. 50:633-640,1978.
22. Aoki A, Esaki S, Honda Y. Effect of middle ear infection upon the pneumatization of the mastoid. *Laryngoscope*. 96: 430-437,1986.
23. Danner CJ. Middle ear atelectasis: What causes it and how is it corrected. *Otolaryngol Clin N Am*. 39:1211-9,2006.
24. Ars B. Tympanic membrane retraction. Retraction pocket. *Acta Otorhinolaryngol Bel*. 49: 163-71.1995.
25. Holmpuist J. Size of mastoid air cell system in relation to hearing after myringoplasty

- and to eustachian tube function. *Acta Otolaryngol* . 69:89-93,1970.
26. Wolfman DE, Chole RA. Experimental retraction pocket cholesteatoma. *Ann Otol Laryngol*. 95:639-644,1986.
 27. Holmquist J, Renvall U, Svenden P. Eustachian tube function and retraction of the tympanic membrane. *Ann Otol Rhinol Laryngol Suppl*. 89:65-66,1980.
 28. Sade J, Avraham S, Brown M. Atelectasis, retraction pocket and cholesteatoma. *Acta Otolaryngol*. 92:501-512,1981.
 29. Bernstein JM, Reisman R. The role of acute hyper- sensitivity in secretory otitis media. *Trans Am Acad Ophthalmol Otolaryngol*. 78:120-127,1974.
 30. Mogi G, Honjo S, Maeda S, Yoshida T, Watanabe N. Immunoglobulin E (IgE) in middle ear effusions. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 83: 393-398,1974.
 31. Boedts D, Groote DG, Vuchelen JV. Atopic allergy and otitis media with effusion. *Acta Otolaryngol suppl*. 414 :108-114,1984.
 32. Palva T, Lehtinen T, Halmepuro L. Immunoglobulin E in mucoid secretory otitis-media . *ORL*. 47: 220-223,1985.
 33. Crifo S, Cittadini S, De Seta E, Andriani G. Eustachian tube permeability during the nasal provocation test. *Rhinology*. 15: 81-85,1977.
 34. Hurst DS, Denne CM. The role of allergy to eustachian tube dysfunction and

- subsequent need for insertion of pressure equalization tubes. *Ear Nose Throat J.* 99: (1-Suppl): 39S-47S,2020.
35. Busgaard H. The Copenhagen prospective study on asthma in childhood (COPSAC). Design rationale, and baseline data from a longitudinal birth cohort study. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 93:381-9,2004.
36. Pukander J, Karma PH. Persistence of middle ear effusion and its risk factors after an acute attack of otitis media with effusion. *Recent Advances in Otitis Media* (ed by Lim DJ, Bluestone CD, Klein JO, et al). pp 8-11, BC Decker Inc, Toronto, Philadelphia,1988.
37. Spinner A, Munjuluru A, Wootten CT. Prevalence of cholesteatoma in children with Down syndrome receiving treatment at pediatric health care facilities. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg.* 146:864-865,2020.
38. 柿崎景子, 佐々木佑佳子, 飯野ゆき子, 小寺一興. 小児中耳真珠腫症における鼓室形成術後の再含気化について. *Otol Jpn* .13:204-208,2003.
39. 森山 寛, 本多芳雄. 後天性真珠腫の要因、鼓膜所見、病態. *耳鼻咽喉科・頭頸部外科*. MOOK 16:33-45,1990.
40. 中野雄一. 中耳真珠腫-成因と治療をめぐる諸問題-. *耳喉*. 59:771-774,1987.

41. 赤池徹哉, 大谷 巖, 小川 洋, 相変 通, 安齋友博. 小児中耳真珠腫に対する鼓室形成術 1 2 年間の統計観察. *耳鼻臨床*. 補 21:120-127,1989.
42. 森山 寛. 聴力改善困難な手術 癒着性中耳炎. *Otol Jpn* . 5:578-581,1995.
43. 牧野浩二, 稲葉順子, 東野哲也, 森満 保. 癒着性中耳炎手術成績の検討.
Otol Jpn. 5:26-31,1995.
44. 松田 圭二. 癒着性中耳炎の治療. *Otol Jpn*. 27(1):49-52,2017.
45. 和田忠彦, 岩永迪孝, 白馬伸洋, 吉田尚生, 藤田明彦, 平塚康之, 隈部洋平.
緊張部型真珠腫に対する進展度分類と聴力成績の検討.*Otol Jpn*. 23(2):105-
112,2013.
46. 飯野ゆき子. 癒着性中耳炎の治療－外耳道再建型鼓室形成術の手術成績－.
Otol Jpn. 16: 13-16,2006.
47. 小林俊光, 池田怜吉. 癒着性中耳炎. *金原出版*, pp.142-145,2009.