

表 題 好酸球性中耳炎病態の解明(発症・重症化因子の解析)

論文の区分 論文博士

著者名 金沢弘美

所 属 自治医科大学さいたま医療センター耳鼻咽喉科

2015年 2月 13日 申請の学位論文

担当指導教員 地域医療学系 専攻 外科系総合医学

飯野ゆき子教授

目 次

I . はじめに	3
II . 好酸球性中耳炎の臨床的特徴	7
III . 方法	10
1. 中耳貯留液中の抗原特異的 IgE 抗体の測定	11
2. 喘息を合併する慢性副鼻腔炎患者における耳管機能評価	15
3. 重症化因子の検索	17
IV . 結果	18
1. 中耳貯留液中の抗原特異的 IgE 抗体の測定	18
2. 喘息を合併する慢性副鼻腔炎患者における耳管機能評価	23
3. 重症化因子の検索	25
V . 考察	28
1. 真菌や黄色ブドウ球菌のエンテロトキシンの関与	29
2. 耳管機能と EOM 発症について	33
3. 重症例について	36
VI . 鑑別疾患	39
VII . まとめ	40
VIII . 謝 辞	40
IX . 引用文献	41

I. はじめに

好酸球性中耳炎(Eosinophilic Otitis Media, 以下 EOM と略す) は 1992 年富岡らによって気管支喘息に合併する難治性中耳炎として発表され¹⁾²⁾、2011 年に診断基準(表 1)が日本から提唱された比較的新しい概念の疾患である³⁾。通常の滲出性中耳炎と異なり、鼓膜切開や鼓膜チューブ留置といった治療だけでは不十分で、適切な治療が行われない場合、伝音難聴のみならず感音難聴まで出現し聾に至ることもある¹⁾。治療の原則はトリアムシノロンアセトニド(以下トリアムシノロンと略)鼓室内注入であるとの報告がある^{4,5)}。しかし、進行した症例ではこの治療に抵抗性であり、細菌感染をきたし膿性耳漏が持続し、コントロールが非常に困難となる。

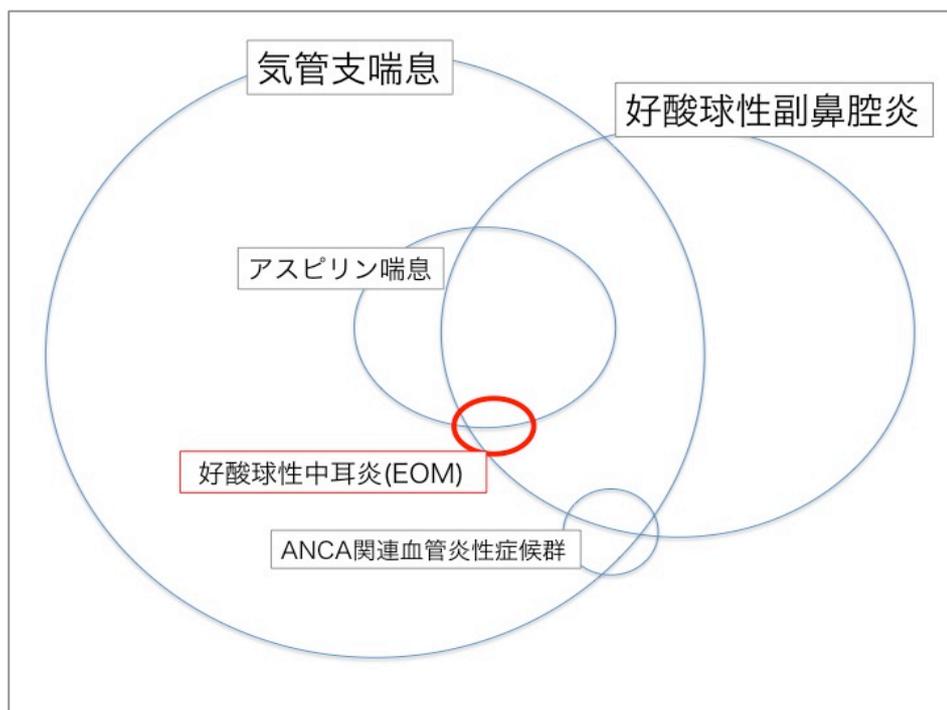
表1 好酸球性中耳炎診断基準¹⁾

大項目	好酸球優位な中耳貯留液が存在する滲出性中耳炎／慢性中耳炎
小項目	1) 膠(ニカワ)状の中耳貯留液 2) 中耳炎に対する従来の治療に抵抗 3) 気管支喘息の合併 4) 鼻茸の合併
確実例	大項目の他に、2つ以上の小項目を満たすもの
除外診断:	Churg-Straus 症候群* 好酸球増多症候群(hypereosinophilic syndrome)

*好酸球性多発血管炎性肉芽腫症

一方気管支喘息の合併症として、上気道領域においては好酸球性副鼻腔炎が知られている⁶⁾⁻⁸⁾。通常の化膿性副鼻腔炎は上顎洞優位の炎症であるのに対し、これは篩骨洞優位であり、末梢血において好酸球増多がみられる⁶⁾。嗅覚障害の程度も強い。現在では、これらは慢性気道炎症の1つ”one airway, one disease”として認知されるようになっている⁷⁾⁸⁾。アレルギー性鼻炎も気管支喘息と合併する頻度が高いことで知られているが、これらによる鼻閉や後鼻漏により気管支喘息も悪化し、局所粘膜の病理学的な変化も共通している点が多い⁹⁾。

図1にこれらの疾患概念を示す。気管支喘息はEOM診断基準の



小項目の1つであり、ほぼ全例に合併している。一方好酸球性副鼻腔炎における気管支喘息の合併頻度は、64~85%である⁵⁾⁷⁾。

気管支喘息に対する治療は大幅に進歩し、ここ15~20年で喘息死は減少した。それに対して合併症の1つであるEOMは、その頃から存在が明らかになってきている。実際にEOMや好酸球性副鼻腔炎が明らかになってきた理由として、気管支喘息の治療指針が1995年に変更されたことがある^{8,10)}。治療の主流が経口ステロイドから吸入ステロイドにシフトしたため、鼻・副鼻腔や中耳の炎症に対してはステロイドの効果が及ばなくなり、それまで押さえられていたEOMや好酸球性副鼻腔炎が顕在化してきたと考えられる。近年までこの疾患自体が広く認知されていなかったため、適切な治療が施されずに現在に至り、そのまま重症化した症例が存在するようになった。

138例を解析したEOM研究グループの調査によれば、骨導閾値の上昇は約6割、聾は約6%と報告されている³⁾。また適切な治療が行わなければ、難聴の進行は通常慢性中耳炎に比べて約10倍であるとの報告もある¹¹⁾。

私どもの施設では積極的にEOMに対する情報を発信していることもあり、外来診療には80人程度の同疾患患者が通院している。こ

の数は他施設より圧倒的に多い。多くの症例を経験する中で、我々はこの疾患の病態に対して以下の3つの問題を考えた。

1. なぜ好酸球が中耳に集積するのか、I型アレルギーの関与はあるのか、あるとしたらその原因物質は何か。
2. その原因物質はなぜ中耳に入るのか、副鼻腔炎を合併した喘息患者で発症するものと発症しないものの差は何か。
3. 基本治療であるトリアムシノロン鼓室内注入の有効性に影響を与える因子は何か。

これらに対する研究として、まず研究1では、中耳貯留液中の総IgE抗体値、抗原特異的IgE抗体値を測定した。原因物質の検索として、ダニの他、喘息の重症化因子としても知られている各真菌属、黄色ブドウ球菌に対するEnterotoxinに対する特異的IgE抗体も調べた。研究2では鼻腔と中耳腔を繋ぐ耳管に着目し、喘息を合併している好酸球性副鼻腔炎患者における耳管機能を音響耳管法にて測定し、EOM合併群と合併なし群で比較した。研究3では、重症化因子を調べるために重症度指数を設定し、重症化に関係すると思われる因子(独立変数)を用いて多変量解析を行い、その影響の大きさについて検討した。EOMの臨床的特徴をまとめた上で、各研究方法、結果について述べる。

Ⅱ．好酸球性中耳炎(EOM)の臨床的特徴¹²⁾¹³⁾

EOM の特徴は非常に粘稠な中耳貯留液で、半固形状、ニカワ状である。抗菌薬治療や慢性気道炎症に有効性の高いマクロライド療法

は無効である。ほとんどの症例で成人

発症の気管支喘息を合併する。女性に

多く好発年齢は 50 歳前後と言われて

おり、小児にはみられない⁸⁾。当院外

来における内訳においても、EOM 患

者 71 人(2014 年 4 月現在、男性 33 人、

女性 38 人)の初診時の平均年齢は 52±

11.9 歳であった(図 2)。全員気管支喘

息を合併しており、気管支喘息発症か

ら当院初診までの期間は平均 16.1 年、アスピリン喘息の確認がとれ

たのは 19 人であった。耳漏や耳閉などの症状が出現してから当院初

診までに平均約 5.2 年経過していた。好酸球性副鼻腔炎の合併は 71

人中 59 人と約 83%にみられた。このうち 25 人は過去において内視

鏡下副鼻腔手術(全身麻酔、局所麻酔含む)の経験を認めた。

初診時に採血による血清所見がとれた 66 人の好酸球(%)の平均値

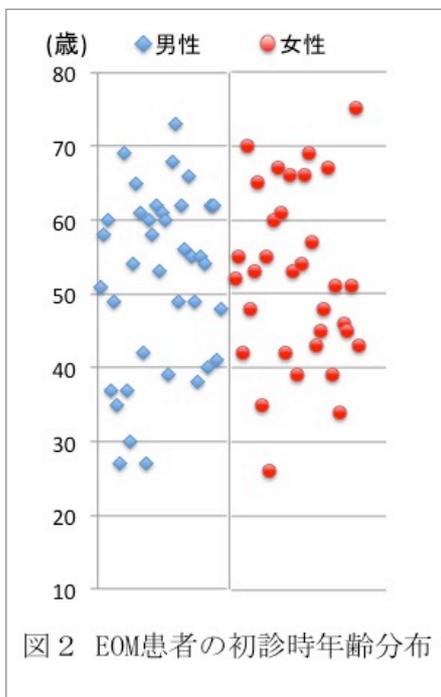


図 2 EOM患者の初診時年齢分布

は $10.7 \pm 5.9\%$ (当院における正常値 $< 7.5\%$)、総 IgE 値の平均は 548.3 ± 667 IU/ml (当院における正常値 < 173 IU/ml) であり、正常域より高値であった。

EOM の診断基準は表 1 に示したごとくであり、粘稠な貯留液中に病理学的に好酸球が確認され、小項目を 2 項目以上満たせば診断は確定する。加えて、当院では鼓膜の穿孔の有無に関係なく中耳粘膜肥厚の程度を Grade 化し、病状を評価している (表 2、図 3) ¹⁴⁻¹⁶⁾。EOM の病態は 2 型に分類される。滲出性中耳炎型 (鼓膜穿孔がなく中耳貯留液を認める場合) は、鼓膜切開を施行し中耳貯留液を吸引すると、その多くは Grade 1 (G1) である。慢性穿孔性中耳炎型で中耳粘膜が過剰に肥厚し肉芽を形成し、鼓膜を超えて外耳道側へ伸展する症例は治療に難渋する傾向があり、Grade 3 (G3) に分類している。

実際の当院外来通院患者の初診時 Grade (G) 分類別内訳を図 4 に示す (全 71 人、142 耳、2014 年 7 月現在)。約 7 割は G1 であった。

表2 中耳粘膜のGrade分類

Grade 1	中耳粘膜の肥厚がほとんどみられない
2	中耳粘膜がみられるが中鼓室内に限局している
3	中耳粘膜が鼓膜を越え外耳道側へ張り出している

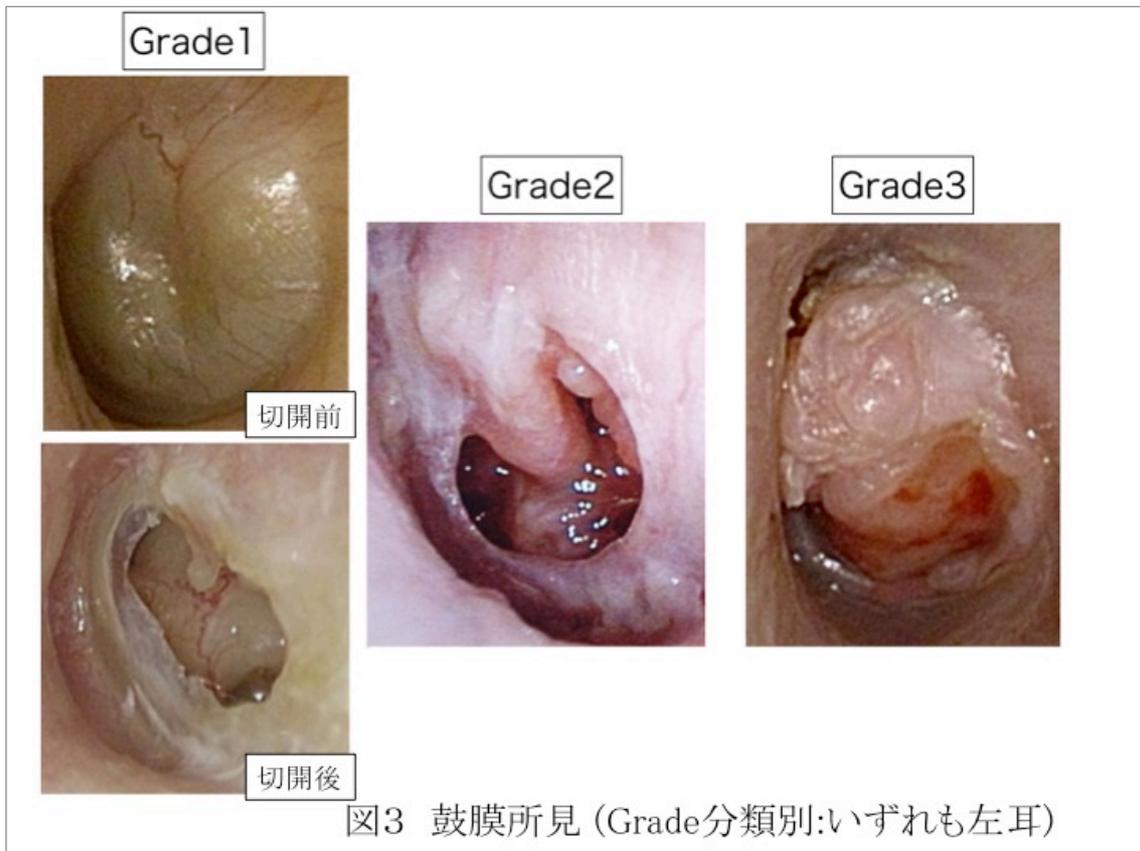


図3 鼓膜所見 (Grade分類別:いずれも左耳)

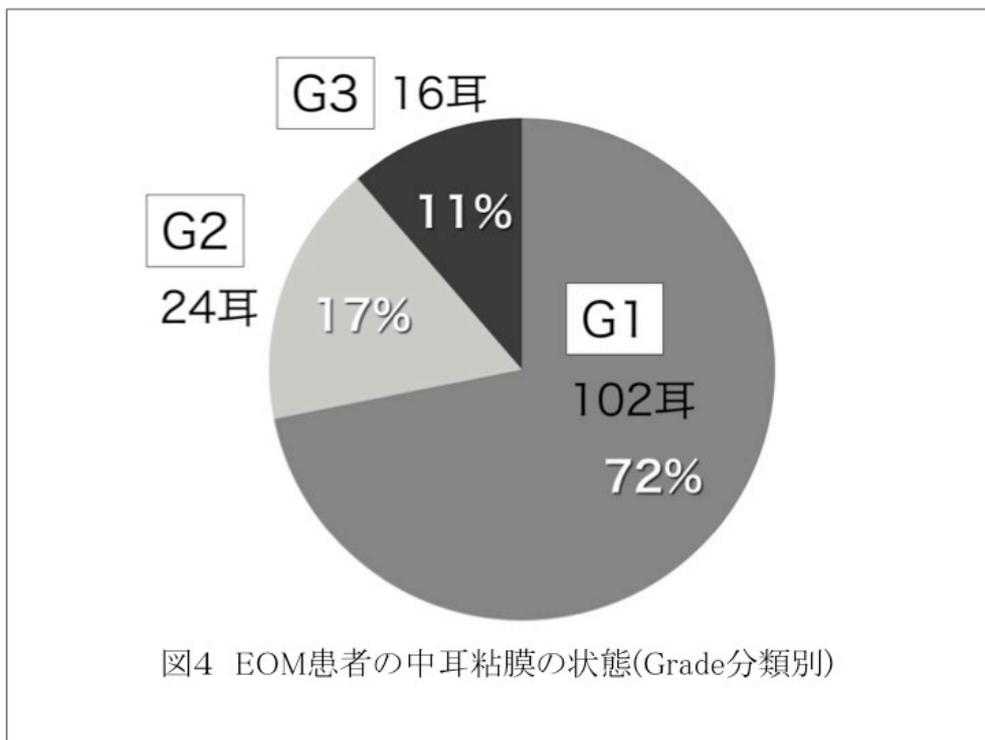


図4 EOM患者の中耳粘膜の状態(Grade分類別)

Ⅲ. 方 法

研究は3つに分かれており以下にそれぞれ示す。対象は自治医科大学さいたま医療センター耳鼻咽喉科に外来通院中の気管支喘息を合併している好酸球性副鼻腔炎患者、もしくはEOM患者である。研究の概要は自治医科大学倫理委員会(第臨13-49)にて承認を得た。対象者からは、事前に外来受診時にデータを学術研究に利用する旨の書面による同意を得た。

1. 中耳貯留液中における抗原特異的 IgE 抗体の測定¹⁶⁾

対象は無作為に抽出した EOM 患者 26 人(男性 13 人、女性 13 人)である。対象者の中耳貯留液と末梢血を採取し、それぞれ総 IgE 抗体値、抗原特異的 IgE 抗体値を測定した。同時に中耳貯留液の細菌・真菌培養を提出し、また我々が定義した EOM 重症度指数(後述、表 3)と比較した。コントロール群として、アレルギー疾患の既往がない 9 例の滲出性中耳炎患者をおいた。これらの患者は、問診だけでなく下気道・鼻内・皮膚の所見を診察し、気管支喘息・好酸球性副鼻腔炎・アレルギー性鼻炎・アトピー性皮膚炎などのアレルギー疾患がないかどうか予め確認した。更に中耳貯留液中の細胞診を提出し、好酸球が検出されないことを予め確認した。

EOM 群については、EOM や気管支喘息の治療が既になされているものも含めた。鼓室内トリアムシノロン注入は基本治療として施行し、中耳貯留液は少なくともトリアムシノロン鼓室内注入後 1 ヶ月以上経過してから採取した。もし細菌感染により細胞診の結果が好酸球よりも好中球が多くみられた場合には、感染制御後に再度採取した。

血清中の抗原特異的 IgE 抗体は、マルチアレルゲン スクリーニング テスト(Phadia, Uppsala, Sweden)を使用し、これには MAST 33 (通

年性アレルゲン 10 種：ハウスダスト、ダニ、アスペルギルス、アルテルナリア、カンジダ、ムコール、ペニシリウム、クラドスポリウム、ネコ皮屑、犬皮屑．季節性アレルゲン 9 種：ヒノキ、樺、シラカンバ他．食物アレルゲン 14 種：卵、小麦、蟹他) を含めた。一方黄色ブドウ球菌のエンテロトキシン A,B に対する抗原特異的 IgE 抗体は含めなかった。実際の対象患者背景を表 4 に示す。血清中の抗原特異的 IgE 抗体は 26 例中 20 例で検出された。季節性抗体の有無に係らず通年性抗体は 16 例で検出され、4 例はヒノキなどの季節性抗体のみであった。最も多く検出された通年性抗体はダニ(11 例)であり、ハウスダスト(9 例)が続いた。抗真菌抗体はカンジダのみ 2 例認められた。

表 4. 対象患者背景

	EOM 群	コントロール群
患者 (人)	26	9
性別 (女性:男性)	13:13	5:4
年齢 (歳)※	54.3 (34-78)	67.6 (29-93)
(血清) 総 IgE 値(IU/mL)※	454 (26-1590)	
(特異的 IgE 抗体)		
通年性 (+季節性)	16 (8)	
季節性のみ	4	
陰性	6	

※ : 平均 (範囲) *: p<0.05

中耳貯留液の調整

中耳貯留液の採取は Juhn Tym-Tap 中耳貯留液採取器 (Xomed, Jacksonville, Florida) を使用した。粘稠度が強くこの器具による吸引採取が難しい場合には、直接鉗子を用いて採取した。採取した貯留液は 1ml の生理食塩水を加え、合計 50~100mg のサンプル液とし、希釈率を計算した上で、室温でホモジナイズした。次に 60~120 分置き、10 分間遠心機にかけた (1000~1350g)。その後その上清を集め、測定するまで -80 度下で保存した。中耳貯留液の抗原特異的 IgE 抗体は、ダニ、アスペルギルス、アルテルナリア、カンジダ、ムコール、ペニシリウム、クラドスポリウム、黄色ブドウ球菌のエンテロトキシン A・B を蛍光酵素免疫測定法 (fluorescence enzyme immunoassay (Phadia)) にて測定した。スギ、動物、食物については提出しなかった。統計的解析は χ^2 検定、t テスト、Kendall rank 相関係数を用い、 $P < 0.05$ を統計学的に有意とした。

EOM 重症度指数(表 3)の設定について

EOM 重症度指数は、3 ヶ月間における 5 項目(中耳貯留液もしくは耳漏の量、中耳粘膜肥厚の程度、トリアムシノロン鼓室内注入回数、ステロイドの全身投与回数、抗菌薬の全身投与回数)に対して、0~2

点で評価した¹⁴⁾。前3項目については左右別々に評価した。抗菌薬や経口ステロイド投与については、気管支喘息をはじめとする他疾患に対する投与も含めた。

表3 好酸球性中耳炎重症度指数

1~3については左右それぞれで計算する。合計最大16点となる

1. 中耳貯留液もしくは耳漏の量 (左・右)	
(鼓膜穿孔がない場合)	
スコア 0	なし
スコア 1	中耳貯留液あるが、中鼓室内の一部に含気がみられる
スコア 2	中耳貯留液により中鼓室内が充満している
(鼓膜穿孔を伴う場合)	
スコア 0	なし
スコア 1	耳漏が中鼓室内に限局している
スコア 2	耳漏が外耳道側へ排出されている
2. 中耳粘膜の状態 (中耳粘膜 Grade 分類) (左・右)	
スコア 0	(G1) ほとんど正常もしくは浮腫が軽度のみられる
スコア 1	(G2) 浮腫状もしくは肥厚している
スコア 2	(G3) 強く肥厚し肉芽になり、外耳道側へ張り出している。
3. 副腎皮質ステロイドの鼓室内投与回数 (左・右)	
スコア 0	過去3ヶ月間に0回
スコア 1	過去3ヶ月間に1回
スコア 2	過去3ヶ月間に2回以上
4. 副腎皮質ステロイドの全身投与回数	
スコア 0	過去3ヶ月間になし
スコア 1	過去3ヶ月間に7日以下
スコア 2	過去3ヶ月間に8日以上
5. 抗菌薬の全身投与回数	
スコア 0	過去3ヶ月間になし
スコア 1	過去3ヶ月間に7日以下
スコア 2	過去3ヶ月間に8日以上

2. 喘息を合併する好酸球性副鼻腔炎患者の耳管機能評価¹⁷⁾

対象患者は気管支喘息を合併している 47 人の好酸球性副鼻腔炎患者である。これらを EOM 合併群(31 人)、合併なし群(16 人)の 2 群に分けた。また 12 人の健常人コントロールを加えた。副鼻腔炎による症状は、国際的に使用されている SNOT-20 (Sino Nasal Outcome Test) を使用し、耳症状に関しては通常の間診以外に耳管開放に関する症状を加え確認することとし、全員に書面によるアンケート形式で行った。各疾患の発症年齢も同時に聴取した。副鼻腔炎の他覚的評価としては、副鼻腔 CT 画像から算出する Lund-Mackay スコアを使用し、両側合計 0 ~ 24 点満点で評価した¹⁸⁾。

耳管機能の評価は音響耳管法 (JK-05;RION Co, Ltd., Tokyo, Japan) を使用し、耳管開放時間を測定した。EOM 合併群においては、中鼓室内に貯留液や耳漏がある場合は、必要に応じて鼓膜切開を施行し吸引除去後に測定した。空嚥下を複数回行い、再現性を確認した上で測定した。統計学的解析は t テストもしくは χ^2 検定を行い、 $p < 0.05$ を統計学的に有意とした。

3 群の臨床的背景を表 5 に示す。EOM 合併群では合併なし群に比べ、気管支喘息・好酸球性副鼻腔炎共に有意に早く発症していた ($p < 0.05$)。また気管支喘息もしくは好酸球性副鼻腔炎の発症後 10 年

近く経過してから EOM が発症していた。発症するまでの平均期間は 16.4 年であった。

表5 3群の臨床的背景

	慢性副鼻腔炎(気管支喘息合併)		コントロール群
	EOM(+)	EOM(-)	
患者数(耳)	31(62)	16(32)	12(24)
性別(男/女)	10/21	7/9	5/7
年齢 ^a	53.0±11.0(32-75)	58.0±12.0(29-72)	44.5±17.7(30-77)
AIA陽性例	7	3	
CTスコア(LMscore) ^a	18.1±4.0(4-30)	14.0±6.0(1-24)	
末梢血好酸球数(%) ^a	7.0±5.2(0-15.4)	10.4±5.2(5-17.5)	
血清中IgE値 ^a	685.1±849.7 (13.6-4160)	367.9-268.5 (20-921)	
過去のFESS既往	19(61.3%)	14(87.5%)	
鼻洗浄の既往	13	13	
(発症年齢、歳)			
気管支喘息	34.1±12.0*	43.0±12.9	
好酸球性副鼻腔炎	35.3±12.9*	44.6±12.0	
EOM	46.3±11.3		

^a, 平均±標準偏差(範囲); AIA, Aspirin Intolerance Asthma; LM score, Lund-Mackay score; *, p<0.05;

3. 重症化因子の検索¹⁵⁾

対象患者は当院外来に1年以上通院している26人のEOM患者である。対象患者に対して、2011年10月～2012年11月の1年間における3ヶ月毎の重症度指数(表3)の変化を追った。抗菌薬やステロイドの全身投与については、気管支喘息をはじめとする他疾患に対して施行された場合も含めている。また中耳貯留液(耳漏)の細菌培養結果より、病原菌の検出陽性/陰性例による重症度指数も比較した。また重症度に関与すると思われる因子について可能な限り列举し、これを独立変数として多重解析を行った。この際に耳管鼓室口の前後径も側頭骨CT軸位断より測定した(図5)。乳突蜂巣の発育は3段階で評価し、左右の平均とした(1:不良(蜂巣の発育がほとんどみられない)、2:中等度(S状静脈洞を超えないレベル、蜂巣の発育が軽度みられる)、3:良好(S状静脈洞を超え、蜂巣が大きく発育している))。



IV. 結 果

1. 中耳貯留液中における抗原特異的 IgE 抗体の測定

中耳貯留液中の総 IgE 抗体値は、EOM 群 2577 (134-12829) IU/mL、コントロール群 31 (5 以下-107) IU/mL であり、前者において有意に高値を示した ($p<0.05$)。

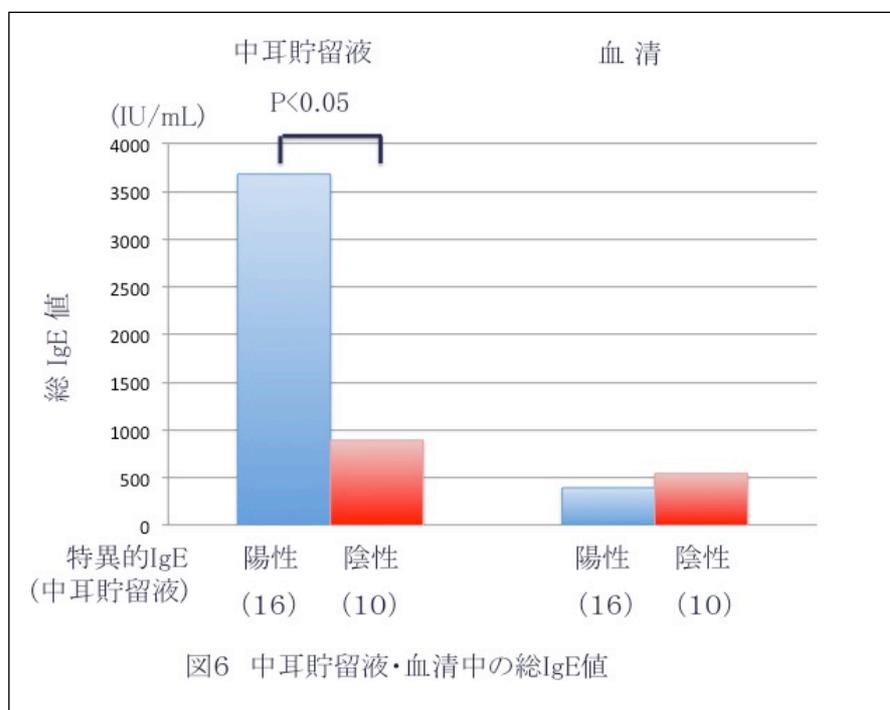
中耳貯留液中の抗原特異的 IgE 抗体をコントロール群と比較した結果を表 6 に示す。EOM 群 26 例のうち、16 例(62%)において、中耳貯留液中に抗原特異的 IgE 抗体が検出された。一方コントロール群 9 例においては、1 例(11%)からのみ黄色ブドウ球菌のエンテロトキシン B に対する特異的 IgE 抗体が検出された。コントロール群に比較して、EOM 群で高頻度に検出されることが分かった(** $p<0.01$)。

表 6. 中耳貯留液中 抗原特異的 IgE 抗体

	EOM 群 (n=26)	コントロール群 (n=9)
陽 性 (1 つもしくはそれ以上)	16 (62%) **	1
ダニ	13	0
アスペルギルス	9	0
アルテルナリア	9	0
カンジダ	11	0
ムコール	8	0
ペニシリウム	7	0
クラドスポリウム	8	0
黄色ブドウ球菌		
Enterotoxin A	7	0
Enterotoxin B	5	1
陰 性	10	8

** $P<0.01$

次に中耳貯留液及び血清それぞれにおける総 IgE 抗体値を、中耳貯留液中の抗原特異的 IgE 抗体陽性群(16 例)と陰性群(10 例)で比較した(図 6)。中耳貯留液中の総 IgE 抗体値は、抗原特異的 IgE 抗体陽性群が陰性群に対し有意に上昇していた($p<0.05$)。一方で血清中の総 IgE 抗体値においては、両者間に有意差は認められなかった。



中耳貯留液中に抗原特異的 IgE 抗体が検出された 16 例において、血清及び中耳貯留液中における抗原特異的 IgE 抗体と細菌・真菌培養の比較を表 7 に示す。通年性であるダニに対する抗原特異的 IgE 抗体は、中耳貯留液及び血清の両方で検出される症例が多かった。抗真菌抗体は、中耳貯留液中で検出された症例全て、血清中からは全く検出されなかった。真菌培養で 1 例のみカンジダが陽性にすぎ

これらは中耳貯留液においては、カンジダを含め全ての抗原特異的 IgE 抗体が陰性であった。

	中耳貯留液 (n=25)	鼻咽腔 (n=22)
病原菌	12	7
黄色ブドウ球菌 (MRSA*)	10 (2)	1 0
緑膿菌	3	2
インフルエンザ桿菌	0	3
肺炎球菌	1	0
カンジダ	1	2
非病原菌のみ	8	11
陰性	5	4

*MRSA, Mechicillin-resistance Staphylococcus aureus

図 7 に EOM 重症度指数と中耳貯留液中総 IgE 抗体の関係を示す。当科で定義した EOM 重症度指数と中耳貯留液中総 IgE 抗体値は有意な相関を示しており、重症化に局所 IgE 抗体が関与していることが考えられた。この重症度指数は抗原特異的 IgE 抗体陽性群(16 人)と陰性(10 人)群で比較しても、陽性群が有意に高く重症度に関与していると考えられた (表 9、 $p<0.05$)。

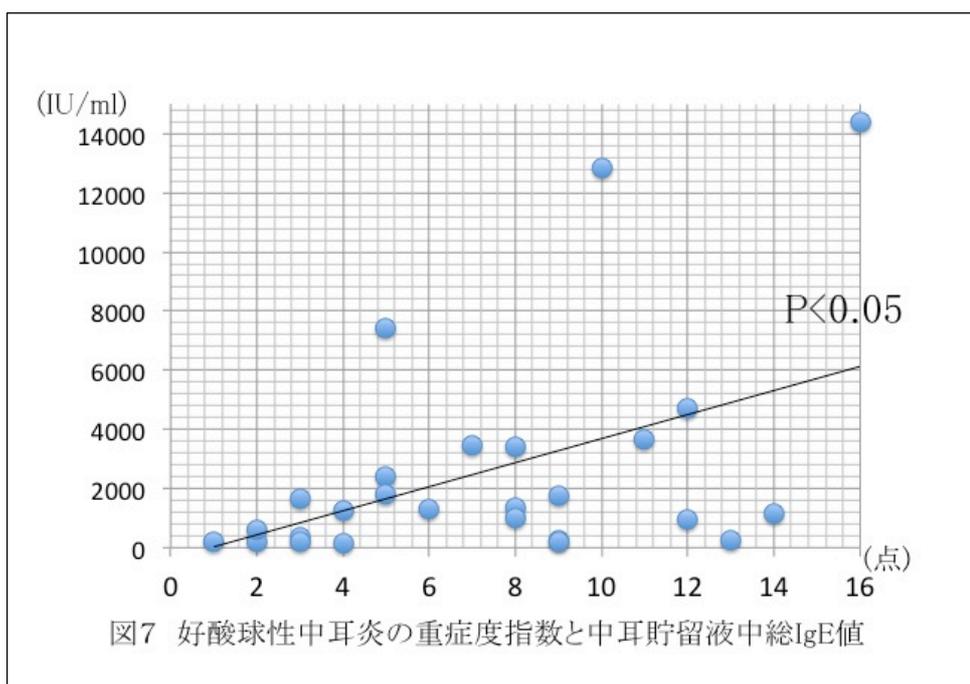


表9. EOM 重症度指数と中耳貯留液中抗原特異的 IgE 抗体

	重症度指数
抗原特異的 IgE 陽性例 (16)	8.8 ± 3.7* (*p<0.05)
〃 陰性例 (10)	4.9 ± 3.8

2. 喘息を合併する好酸球性副鼻腔炎患者における耳管機能

表10に耳・鼻症状に対するアンケート結果を示す。周囲の反響音 ($p=0.005^{**}$) / 耳閉感 ($p=0.003^{**}$) / 習慣的な鼻すすり ($p=0.01^*$) / 自声強聴 ($p=0.02^*$) など、耳管開放時にみられる症状が EOM 合併群において有意にみられた。耳管開放時間は EOM 合併群、EOM 合併なし群ともに正常に比べて有意に延長していた(図8)。しかしこの両者間に有意差はみられなかったものの、EOM 合併群の p 値は、EOM 合併なし群に比べてより小さいことから、前者の耳管閉鎖が後者に比較し、より不十分であることが予想された ($p=0.009$ vs $p=0.035$)。

表10 耳・鼻症状に関するアンケート結果

症 状	回答数(%)		p 値 (χ^2 テスト)
	喘息合併 EOM(+) 群 31 例	好酸球性副鼻腔炎 EOM(-) 群 16 例	
鼻 汁	27 (87.1)	11 (68.8)	0.13
習慣的な鼻すすり	20 (64.5)	4 (25.0)	0.01*
周囲の反響音	29 (61.3)	2 (12.5)	0.005**
呼吸音の聴取	12 (38.7)	2 (12.5)	0.06
自声強聴	17 (54.8)	3 (18.8)	0.02*
耳閉感	23 (74.2)	5 (33.3)	0.003**

Statistically significant (* $p<0.05$, ** $p<0.01$)

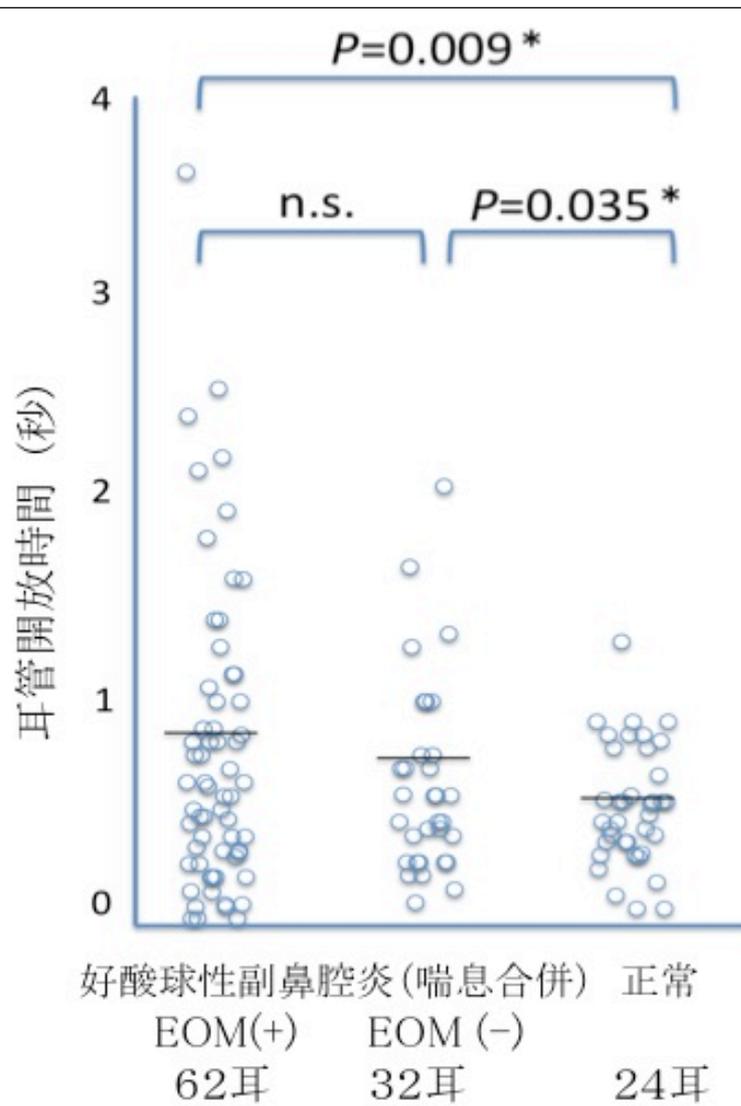


図8 3群における耳管開放時間

3.重症化因子の検索

対象患者の臨床的背景を表 1 1 に示す。平均年齢は前研究と同様に 40 代を超えており、喘息発症から当院受診に至るまで、平均約 16 年経過していた。

表 1 1 対象患者の臨床的背景

患者数 (人)	26 (13 men and 13 women)
年齢(歳)	49.8 ± 13.3 (26–75)
末梢血好酸球数 (%) (<7%)*	11.4 ± 8.1 (0–36)
総 IgE 数(IU/ml) (<173IU/ml)**	653.3 ± 913.6 (53.1–4160)
BMI (kg/m ²)	23.7 ± 4.1(16.0–35.3)
気管支喘息罹患年数 (年)	16.0 ± 12.9 (0–54)
EOM 罹患年数 (年)	6.2 ± 6.5
耳管鼓室口骨部直径 (mm)	3.6 ± 0.6 (2.4–4.4)
合併疾患	
アスピリン喘息 (+/-)	11/15
アレルギー性鼻炎 (MAST : なし/季節性/通年性/両方)	8/6/5/7
各スコア値(範囲)	
Lund–Mackay スコア	16.1 ± 6.8 (1–24)
乳突蜂巣発育状態(両側平均)	2.3 (1–3)
好酸球性中耳炎重症度指数	6.6 ± 3.8

中耳貯留液(耳漏)の細菌培養結果を表 1 2 に示す。MRSA や緑膿菌などの病原菌陽性率が 18 例(69.2%)と多くみられた。非病原菌としては、コアグララーゼ陰性ブドウ球菌が 1 例検出された。7 例が培養陰性であった。この病原菌陽性群 18 例とそれ以外(非病原菌、陰性)8 例の重症度指数を比較したところ、前者の指数が後者に比べ有意に高値であった($p<0.05^*$)。

病原菌	18	(69.2%)
黄色ブドウ球菌	12	
(MRSA*)	(4)	
緑膿菌	5	
肺炎球菌	1	
インフルエンザ桿菌	0	
カンジダ	0	
非病原菌のみ	1	(3.8%)
陰 性	7	(26.9%)

*MRSA: Mehicillin-resistant Staphylococcus aureus

また、重症度指数の季節間の差を調べるために、暖期(4~6 月、7~9 月)と寒期(10~12 月、1~3 月)それぞれ 2 期間の重症度指数の合計値を算出し、ウィルコクソンの有意差検定にて比較したが、有意差は見られなかった(図 9)。重症度指数との関係を調べた多変量解析の結果では、重相関係数 $r=0.759$ ($r^2=0.58$)、 $p=0.00065^*$ で、Body Mass Index > 喘息の罹患期間 > Lund-Mackay スコア(負) > アスピリン喘

息の存在の順に強い関係がみられることが判明した(表 1 3)。

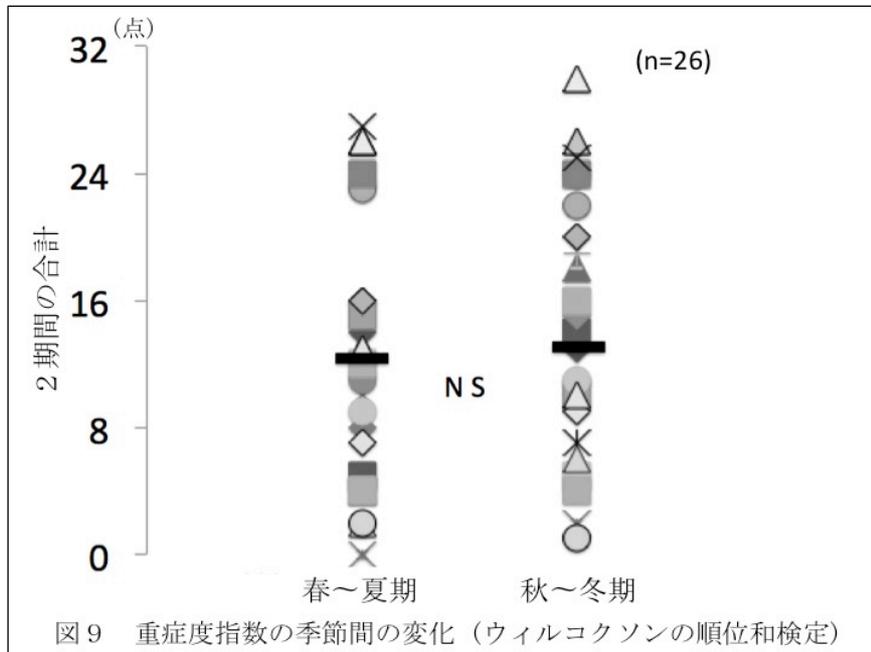


表13 好酸球性中耳炎の重症化因子(多変量解析)

	P値	判定	偏相関係数
BMI	0.02	**	0.58
喘息罹患期間	0.03	**	0.55
Lund-Macky score	0.05	*	-0.49
アスピリン喘息	0.07	*	0.46
性別	0.12		0.40
アレルギー性鼻炎	0.13		0.39
耳管鼓室口骨部直径	0.16		0.37
年齢	0.22		-0.33
末梢血IgE値	0.50		0.18
末梢血好酸球値	0.68		-0.11
乳突蜂巣発育	0.81		0.07
重相関係数 $r=0.759$ ($r^2=0.58$)			$P=0.00065^*$

II. 考 察

今回 3 つの研究を行い、EOM の発症・重症化因子について、多方向から検討を行った。研究 1 では、中耳貯留液の中に真菌や黄色ブドウ球菌のエンテロトキシンに対する抗原特異的 IgE 抗体が確認され、それぞれに対する局所感作の可能性が考えられた。研究 2 では、喘息を合併している好酸球性副鼻腔炎の耳管閉鎖は不安定で、中でも EOM 合併群は合併なし群に比べてより耳管閉鎖が不十分であり、これが EOM 発症と関連する可能性を考えた。また EOM 合併群では、鼻すすりの習慣や耳閉症状など耳管開放症で見られる症状を訴える症例が有意に多いことが分かった。一方研究 3 では、BMI 値、気管支喘息の罹患年数、副鼻腔炎のスコア(負)、アスピリン喘息の存在、の順に重症化との関係が強いことが判明した。この 3 つの研究から、はじめに提起した問題に立ち返り、EOM の発症、治療に影響を与える因子について考察を行った。

1. 真菌や黄色ブドウ球菌の関与について

研究1では、EOM患者においてアトピー素因に係らず血清中より中耳貯留液中のIgE値が有意に高く、これらが重症度と関連するということが判明した。EOMの中耳粘膜では、形質細胞のみならず肥満細胞の表面においてもIgEが発現しており、活性化された多数の好酸球浸潤がみられる。中耳貯留液中にはIgEやIL-5、eotaxin、ECPが検出される^{19) 20)}。この病態は好酸球性副鼻腔炎の病態と基本的には類似している^{7) 8)}。今回、中耳貯留液から真菌に対する特異的IgE抗体が検出されたが、好酸球性副鼻腔炎患者の鼻粘膜からも同様に真菌に対する抗体が検出されている²¹⁻²³⁾。鼻茸細胞からの分離細胞は、アスペルギルス、アルテルナリア、カンジダ抗原刺激でIL-5やIL-13を産生し、通常のT細胞活性を制御する²⁴⁾。また大気中に浮遊する真菌からも生体内でTh2応答は誘導される^{25,26)}。一方下気道においては、アルテルナリアやクラドスポリウム属の存在は気管支喘息の重症度に関連していること、特にアスペルギルスの感作は重症喘息に認められることも確認されている²⁷⁾。実際アスペルギルスに対する特異的IgE抗体がみられる症例は、好中球性の気道炎症がみられ肺機能が低下している²⁸⁾。

抗真菌薬による治療はアレルギー気管支肺アスペルギルス症や真

菌に感受性のある重症喘息に対して既に試みられているが、ステロイドとの併用が必要であり、投与量などについてはまだまだ議論が多い²⁹⁾³⁰⁾。しかし今回の中耳における局在に対する疑問点として、真菌そのものは実際の中耳貯留液の検鏡や真菌培養から同定されていない(表7,8)。アレルギー気管支肺アスペルギルス症や真菌性アレルギー副鼻腔炎は、EOMと異なり検鏡や真菌培養にて真菌そのものが容易に同定され、病原体自体も局所炎症に強く関与している³¹⁾。側頭骨の複雑な形状から採取が制限されているのか、耳管経由で鼻副鼻腔粘膜の感作が影響しているのか、評価はできていないのが現状である。

もう1つの重要な因子は黄色ブドウ球菌におけるエンテロトキシンの存在である。当研究においても、合計7名の中耳貯留液から黄色ブドウ球菌のエンテロトキシンの対する特異的IgE抗体が検出されているが、一方でコントロール群9名のうち1名からも検出されている。この黄色ブドウ球菌のスーパー抗原活性をもつエンテロトキシンは、アトピー性・非アトピー性炎症両方に関して重要であることが近年分かってきている³²⁾。これまで血清上の結果から非アトピー性と言われていた喘息が、実は局所でエンテロトキシンの対する特異的IgE抗体が上昇しており、これが気管支喘息の重症度に関

与していることがわかってきた³³⁾。一方でスギ、ダニ、ハウスダストに対する特異的 IgE は重症度に関与していない。エンテロトキシンはステロイドに対する反応性を低下させることが分かっており、これも影響していると指摘されている³⁴⁾。黄色ブドウ球菌が気道粘膜上皮細胞表面でコロニーを作り、局所でエンテロトキシンが産生されると、気道において B 細胞が誘導され、その結果気道においてポリクローナルに特異的 IgE 抗体が産生される³²⁾。正常と比べ喘息患者においては、このエンテロトキシンによる感作の割合が高く、これが陽性の場合には有意に喘息発症のリスクが高くなる³³⁾。

黄色ブドウ球菌は鼻粘膜や鼻茸において検出率が高い菌の 1 つであり、好酸球性に限らず一般的な慢性副鼻腔炎を含めてもその検出頻度は 60% と言われている。そのうちの 87% が気管支喘息を合併しており、その 33% がアスピリン過敏性を持つ。更に、黄色ブドウ球菌のエンテロトキシンに対する特異的 IgE 抗体は、一般的な慢性副鼻腔炎の鼻茸からは、約 28% において検出されるのに対して、アスピリン喘息に合併した副鼻腔炎から採取した鼻茸からは 80% 近く検出される³²⁾。

一方でアレルギー性真菌性副鼻腔炎の副鼻腔粘膜上皮表面において、真菌に対する特異的 IgE 抗体と黄色ブドウ球菌のエンテロトキシン

に対する特異的 IgE 抗体の相互作用により、Th2 応答が発生することが近年報告された³⁵⁾。副鼻腔や中耳といった臓器内における黄色ブドウ球菌とアスペルギルスの共存が、好酸球性上気道疾患の重要な原因の可能性がでてきた。今回の研究では、エンテロトキシンに対する血清中の特異的 IgE 抗体は測定しておらず、中耳貯留液との関係についても評価していないが、中耳における黄色ブドウ球菌の感作が真菌感作とともに EOM の発症に関連している可能性がある。

実際聴力における骨導閾値の上昇は、中耳貯留液中の総 IgE 値や細菌感染の存在、男性であること、EOM 罹患期間、中耳粘膜の肥厚の程度などが強く影響していることを以前我々は報告している³⁶⁾。よって EOM の治療として、特に黄色ブドウ球菌を中心とした細菌感染の制御が非常に大切であるといえる。気管支喘息患者における吸入抗原もしくは細菌抗原は、耳管経由で中耳粘膜における IgE 産生に至る可能性があるが、鼓膜穿孔が遷延する場合は、抗原は外耳道からも中耳に侵入し炎症が加速する可能性も考えられる。このため鼓膜穿孔閉鎖も治療の 1 つかもしれない。

なお、治療として抗 IgE 抗体(Omalizumab)の使用がある程度有効であると報告されている¹⁴⁾。しかし投与量や期間、コストの面における問題は多く、今後検討が必要である。

2. 耳管機能と EOM 発症について

EOM 症例では鼻をかんだ後に耳が聴こえなくなった,あるいは鼻をかむとすぐに耳に抜ける等、耳管開放症あるいは閉鎖不全症を疑う症状の訴えが多い傾向にある³⁷⁾。この耳管が不安定な状態が EOM 発症病態と深く関与している可能性がある。気管支喘息患者を代表するような Th2 優位な個体において,開放気味の耳管が存在すれば,容易に好酸球性炎症を惹起するような異物が中耳腔内に侵入可能となる³⁸⁾。その結果、耳管～中耳粘膜上皮において T 細胞の活性化により Interleukin5(IL-5)の産生が起こり、好酸球が粘膜へ遊走、浸潤、増加する²⁰⁾。好酸球はムチンの産生を促し,さらに好酸球由来の細胞障害性蛋白は上皮細胞を障害する。よって好酸球等の浸潤細胞や上皮細胞の cell debris と過剰に産生されたムチンが混在し、粘稠な貯留液を生じると考えられる³⁸⁾。実際今回の研究結果から、副鼻腔炎と喘息の平均発症年齢は相前後するが、EOM はその後 10 年近く経過してから発症していることが分かったが、これは石戸谷の報告でも同様の結果である⁷⁾⁸⁾。耳管を介し中耳に粘膜病変が至るまでに一定の期間を要することから、私どもは、気道、特に上気道における慢性好酸球性炎症の終末期像ではないかと考えている¹⁵⁾。

症例によっては内視鏡下鼻内副鼻腔手術後に発症する場合もある

39)40)。術後に発症する EOM については、鼻副鼻腔粘膜が耳管粘膜を介して中耳粘膜に連続しているため、耳管粘膜も手術そのものや薬剤などにより様々な影響を受け、通常より耳管機能が不安定になっている可能性がある¹⁵⁾。ここで圧をあげた鼻洗浄の使用や強い擤鼻により、炎症自体が中耳腔内に波及し中耳炎を発症する¹²⁾。そのため当院では、術前に音響耳管法で耳管開放時間を確認し、特に耳管開放気味の症例に関しては術後慎重にフォローとし、術後の自宅での鼻洗浄の水圧を下げるよう指示する場合や、鼻洗浄を中止し頻回の鼻処置・ネブライザー吸入のみとするケースもある。万が一発症してしまった場合も、通常に加療を早期に行うことで十分治癒可能である。加えて日頃より習慣となっている鼻すすりや強い擤鼻を中止するよう徹底した指導を行うことで、再燃を防ぐことができると考えている。

中耳粘膜肥厚が Grade 2 (G2) の一例を図 10 に示す。耳管鼓室口付近から粘膜が肥厚している(←部)。トリアムシノロンを鼓室内から経耳管的に鼻腔側へ逆通気することで、粘膜肥厚が限局している場合には、進行を抑えることができるが、逆に耳管機能自体はやや開放気味になるため、再燃を予防するため上記のような指導が必要になる。



図 1 0 EOM(G2)における CT 軸位断画像

(← : 耳管鼓室口付近にて中耳粘膜が限局して肥厚している)

3. 重症例について

中耳粘膜の肥厚程度が G2,3 症例の中で、耳小骨周囲～乳突洞へかけて肥厚した粘膜を正常化させることは困難である。特に G3 症例に関しては、現行加療を行い一旦 G2 の状態まで改善しても再燃(感染増悪)するケースが非常に多く、治療抵抗性である。この G3 症例にみられる肉芽はほとんどが好中球を中心とした炎症であり、炎症を繰り返しながら次第に線維化組織となる。中耳炎自体が小児期より持続したものではなく成人発症例がほとんどのため、研究 3 の結果からも分かるように乳突蜂巣の発育はむしろ良好な例が多い。進行した症例における粘膜の状態を改善させることは、側頭骨の複雑な構造上の点からも困難である。2004 年における好酸球性中耳炎全国調査の報告では、鼓室形成術を受けた群で聾の率が高く、主に術後の骨導閾値の上昇の要因とされた。乳突削開術を始めとする外科的手術も勧められず、むしろ禁忌となっている⁴¹⁾⁴²⁾。気管支喘息をはじめとする慢性好酸球性炎症性疾患の中で粘膜自体が肥厚するものではなく、EOM に特異的な所見であるが、この機序についてはまだ分かっていない。

研究 3 では、重症度に影響を及ぼす種々の臨床因子を解析した。今回設定した重症度指数は、重症気管支喘息の定義を参考にしてい

る。具体的には The Severe Asthma Research Program study (SARP)⁴³⁾ や The European Network For Understanding Mechanism of Severe Asthma (ENFUMOSA)⁴⁴⁾、The Epidemiology and Natural History of Asthma: Outcomes and Treatment Regimens (TENOR)⁴⁵⁾ など異なったものが存在するが、一定の期間における症状の状態や治療効果などを評価しているという点ではどれも似ている。今回評価期間を3ヶ月と設定したのは、安定している場合も含め、通常1～3ヶ月間で通院していることが多いためである。実際重症な場合には、更に通院回数が増える。は、BMI、喘息の罹病期間、Lund-Mackay (LM) スコア(負の相関)、アスピリン喘息の存在の順に影響の強いことが分かった。

BMIの関与については、気管支喘息自体が肥満をリスク因子として持つことが近年分かってきている⁴⁶⁻⁵⁰⁾。日本人成人女性の中でも、アスピリン喘息、BMI $\geq 30\text{kg}/\text{m}^2$ 、非アトピー型の気管支喘息は治療抵抗性といわれている⁴⁹⁾。気管支喘息の多様性を分類したフェノタイプ解析の研究が進み、成人発症で中高年の肥満者(ほとんど女性)で非アトピー性の特徴を有するフェノタイプは、重症喘息の10%を占め、副鼻腔炎の合併頻度も高い⁴³⁾。ここでは、性別、発症年齢、呼吸機能、アトピーの有無、BMI増悪の頻度、経口ステロイド薬の

内服回数などの項目を基準に、類似した症例をクラスター分類（5つに分類）で識別している。肥満により増加する脂肪細胞と脂肪組織に浸潤するマクロファージから、レプチンなどのアディポカインや炎症性サイトカイン(TNF α 、IL-6、他)が産生される⁴³⁾。肥満喘息患者における血清レプチン濃度は、末梢血好酸球数や喀痰好酸球数と正の相関が認められ、肥満喘息の好酸球性気道炎症への関与が疑われている⁵¹⁾。一方で、中耳における肥満やレプチンとの関係についてはまだ不明である。今後この点について明らかにしていきたい。

LM スコアとのマイナスの相関は、副腎皮質ステロイドの内服が今回の重症度指数の中に加えられており、この影響を考えている。副腎皮質ステロイドは好酸球性副鼻腔炎の再燃時にも効果があるといわれており⁷⁾⁸⁾、今回の結果より、EOM より効果的に副腎皮質ステロイドが作用すると推察される¹⁵⁾。両者の重症度において関連性はないと考える。

一方感染も重症化に関係する大きな問題である。中耳貯留液の細菌培養結果では、高頻度に MRSA や緑膿菌などが検出されている。今回の重症度指数では抗菌薬の使用回数を評価項目に加えているが、これら耐性菌の検出が、原因か結果かについては明らかではない。

しかし気管支喘息の罹患年数が重症度に強く関係しているように、診断に至るまで、耳漏に対して様々な治療が施されていることは事実で、重症化した EOM に対しては、より一層治療の選択が困難となる。

VI. 鑑別疾患

難治性中耳炎の 1 つとして、近年 ANCA 関連血管炎に伴う中耳炎 (ANCA 関連血管炎性中耳炎 : Otitis media with ANCA associated vasculitis, OMAAV) が重要視されている^{52,53)}。中でも好酸球浸潤を来す好酸球性多発血管炎性肉芽腫症 (Eosinophilic Granulomatosis with Polyangitis, EGPA⁵⁴⁾) の初期が EOM と鑑別困難である。同様に EGPA と好酸球性副鼻腔炎もオーバーラップしており、診断を一層難しくしている⁵⁵⁾。成人発症の気管支喘息やアレルギー性鼻炎、副鼻腔炎が先行することが多く、EOM として診断後、その治療途中から急激な急性進行性感音難聴や顔面神経麻痺が出現した場合には注意を要する。耳以外の上気道病変、肺病変、腎病変、肥厚性硬膜炎、多発性単神経炎、くも膜下出血などの全身症状が続発することがあり、これらは ANCA 関連血管性中耳炎の診断基準(案) の参考所見に含まれている⁵³⁾。EOM の確実な診断後も、特に重症例については、漫然と治療せずに MPO-ANCA や PR3-ANCA や血中好酸球値の確認

を定期的にチェックし、常に念頭におく必要がある。

Ⅶ. まとめ

好酸球性中耳炎は、日本から発信した疾患であり、近年ようやく他国においても認知されるようになってきた^{42) 56)}。早期に診断し治療を開始することで、多くの症例は、安定した状態を維持することができるが、発症からある程度時間が経過している重症例については、現治療法だけでは不十分なのが現状である。耳鼻咽喉科医のみならず、喘息にかかわる医療従事者が、この疾患の存在について認知することを望む。

Ⅷ. 謝 辞

本研究を行うにあたり終始ご指導いただきました自治医科大学総合医学第2講座の飯野ゆき子教授に厚くお礼を申し上げます。

引用文献

1) Tomioka S, Kobayashi T, Takasaka T. Intractable otitis media in patients with bronchial asthma (eosinophilic otitis media) . *Cholesteatoma and Mastoid Surgery. Rome: CIC Edizioni Internazionale, Rome* : 851–853, 1997.

2) Tomioka S, Yuasa R, Iino Y. Intractable otitis media in cases with bronchial asthma. Recent advances in otitis media, Proceedings of the second extraordinary international symposium on recent advances in otitis media. *Kugler publications*, Amsterdam/New York : 183–186, 1993.

3) Iino Y, Tomioka-Matsutani S, Matsubara A, Nakagawa T, Nonaka M. Diagnostic criteria of eosinophilic otitis media, a newly recognized middle ear disease. *ANL*. 38:456–61, 2011.

4) Iino Y, Nagamine H, Kakizaki K, Komiya T, Katano H, Saruya S, Kodera K. Effectiveness of instillation of triamcinolone acetate into the middle ear for eosinophilic otitis media associated with bronchial asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 97:761–6, 2006.

- 5) 吉田尚弘、飯野ゆき子. 好酸球性中耳炎の診断と治療 -特に局所ステロイドの使い方-. *ENT*, 139:44-48, 2012.
- 6) Sakuma Y, Ishitoya J, Komatsu M, Shiono O, Hirama M, Yamashita Y, Kaneko T, Morita S, Tsukuda M. New clinical diagnostic criteria for eosinophilic chronic rhinosinusitis. *ANL*;38:583-8, 2011.
- 7) 石戸谷淳一. 好酸球性副鼻腔炎・好酸球性中耳炎. *臨床免疫・アレルギー科*, 51:277-282, 2009.
- 8) 石戸谷淳一. 好酸球性副鼻腔炎・好酸球性中耳炎. *アレルギーの臨床*, 31:43-48, 2011.
- 9) 牧野荘平監：喘息予防・管理グローバルストラテジー. *Global Initiative for Asthma, GINA, NHLBI/WHO*. 東京, 国際医学出版, 1995.
- 10) 岡野光博. 成人気管支喘息の難治化要因とその対策. II. 各論 3. 鼻炎や副鼻腔炎の合併. *アレルギー・免疫*, 20:38-46, 2013.
- 11) Nakagawa T, Matsubara A, Siratsuchi H, Kakazu Y, Nakashima T, Koike K, Umezaki T, Komune S. Intractable otitis media with eosinophilis: Importance of diagnosis and validity of treatment for hearing preservation. *ORL*. 68:118-122, 2006.

- 12) 松原 篤. 好酸球性中耳炎. *ENT*, 157:7-10, 2013.
- 13) Nagamine H, Iino Y, Kojima C, Miyazawa T, Iida T. Clinical characteristics of so called eosinophilic otitis media. *ANL*. 29:19-28, 2002.
- 14) Iino Y, Hara M, Hasegawa M, Matsuzawa S, Shinnabe A, Kanazawa H, Yoshida N. Clinical efficacy of anti-IgE therapy for eosinophilic otitis media. *Otol Neurotol* 33:1218-24, 2012.
- 15) Kanazawa H, Yamamoto H, Hara M, Hasegawa M, Matsuzawa S, Shinnabe A, Yoshida N, Iino Y. Risk factors associated with the severity of eosinophilic otitis media. *ANL* 41:513-517, 2014.
- 16) Kanazawa H, Shinnabe A, Yoshida N, Iino Y. Antigen-specific IgE in middle ear effusion of patients with eosinophilic otitis media. *Ann Allerg Asthma & Immunol*. 113:88-92, 2014.
- 17) Kanazawa H, Yoshida N, Hara M, Hasegawa M, Matsuzawa S, Shinnabe A, Iino Y. Risk factors for Eosinophilic otitis media in patients with eosinophilic chronic rhinosinusitis. *Int Adv Otol*, 9:353-358, 2013.

- 18) Lund VJ, Mackay IS. Staging in rhinosinusitis. *Rhinology*. 31:183-184, 1993.
- 19) Iino Y, Kakizaki K, Katano H, Saigusa H, Kanegasaki S. Eosinophil chemoattractants in the middle ear of patients with eosinophilic otitis media. *Clin & Exp Allergy*. 35: 1370-1376, 2005.
- 20) Iino Y. Role of IgE in eosinophilic otitis media. *Allergol Int*. 59:233-8, 2010.
- 21) Matsuwaki Y, Uno K, Okushi T, Otori N, Moriyama H. Total and antigen- (fungi, mites and staphylococcal enterotoxins) specific IgEs in nasal polyps is related to local eosinophilic inflammation. *Int Arch Allergy Immunol*. 161 Suppl 2:147-53, 2013.
- 22) Ponicaud JU, Sherris DA, Kern EB, Homburger HA, Frigas E, Gaffey TA, Roberts GD. The diagnosis and incidence of allergic fungal sinusitis. *Mayo Clin Proc* 74: 877-84, 1999.
- 23) Braun H, Buzina W, Greudenshuss K, Beham A, Stammberger H. Eosinophilic fungal rhinosinusitis: a common disorder in Europe? *Laryngoscope*. 113: 264-9, 2003.

24) Okano M, Fujiwara T, Haruna T, Kariya S, Makihara S, Higaki T, Nishizaki K. Role of fungal antigens in eosinophilia-associated cellular responses in nasal polyps: a comparison with enterotoxin. *Clin Exp Allergy*. 41: 171-8, 2011.

25) Yamashita Y, Okano M, Yoshino T, Hattori H, Yamamoto T, Watanabe T, Takishita T, Akagi T, Nishizaki K. Carbohydrate expressed on *Aspergillus fumigatus* induce in vivo allergic Th2-type response. *Clin Exp Allergy*. 113: 264-9, 2002.

26) Inoue Y, Matsuzaki Y, Shin SH, Ponikau JU, Kita H. Nonpathogenic, environmental fungi induce activation and degranulation of human eosinophils. *J Immunol*. 175: 5439-47, 2005.

27) Fairs A, Agbetile J, Hargadon B, Bourne M, Monteiro WR, Brightling CE, Bradding P, Green RH, Mutalithas K, Desai D, Pavord ID, Wardlaw AJ, Pashley CH. IgE sensitization to *Aspergillus fumigatus* is associated with reduced lung function in asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 182:1362-8, 2010.

28) Knutsen AP, Bush RK, Demain JG, Denning DW, Dixit A, Fairs A, Greenberger PA, Kariuki B, Kita H, Kurup VP, Moss RB, Niven RM, Pashley CH, Slavin RG, Vijay HM, Wardlaw AJ. Fungi and allergic lower respiratory tract diseases: *J Allergy Clin Immunol* 129: 280-91, 2012.

29) Pasoualotto AC, Powell G, Niven R, Denning DW. The effects of antifungal therapy on severe asthma with fungal sensitization and allergic bronchopulmonary aspergillosis. *Respirology*. 14: 1121-7, 2009.

30) 松瀬厚人、河野 茂. ピットフォール アレルギー性気管支肺アスペルギルス症(解説). *呼吸*. 32:1188-1193, 2013.

31) 松脇由典. 鼻茸中の真菌アレルギー特異的 IgE 抗体の役割について. *日本職業・環境アレルギー学会雑誌*. 20:31-36, 2013.

32) Song WJ, Jo EJ, Kang HR, Cho SH, Min KU, Chang YS. Staphylococcal enterotoxin specific IgE and asthma: systematic review and met-analysis. *Asia Pac Allergy*. 3:120-126, 2013.

33) Bachert C, van SK, Zhang N, Holtappels G, Cattaert T, Maus B, Buhl R, Taube C, Korn S, Kowaiski M, Bousquet J, Howarth P. Specific IgE against Staphylococcus aureus enterotoxins: an

independent risk factor for asthma. *J Allergy Clin*

Immunol. 130:376-381, 2012.

34) Barnes PJ. Intrinsic asthma: not so different from allergic asthma but driven by superantigens? *Clin Exp Allergy*

39:1145-51, 2009.

35) Dutre T, Dousary SAI, Zhang N, Bachert C. Allergic fungal rhinosinusitis: more than a fungal disease? *J Allergy Clin*

Immunol. 132:487-489, 2013.

36) Iino Y, Usubuchi H, Kodama K, Kanazawa H, Takizawa K, Kanazawa T, Ohta Y. Eosinophilic inflammation in the middle ear induces deterioration of bone-conduction hearing level in patients with eosinophilic otitis media. *Otol Neurotol.*

31:100-4, 2010.

37) Iino Y, Kakizaki k, Saruya S, Katano H, Komiya T, Koder K, Ohta K. Eustachian Tube Function in Patients with eosinophilic otitis media associated with bronchial asthma evaluated by sonotubometry. *Arch Otolaryngol H&N Surg.* 132:1109-1114,

2006.

- 38) 飯野ゆき子. 好酸球性中耳炎の臨床と病態. *耳鼻免疫アレルギー*. 27(1):11-17, 2009.
- 39) 松谷幸子. 好酸球性中耳炎. *耳展* 44:10-15, 2001.
- 40) 松谷幸子. 鼻・副鼻腔手術後に発症した好酸球性中耳炎. *アレルギーの臨床* 23: 78-81, 2003.
- 41) 鈴木秀明、松谷幸子、川瀬哲明、飯野ゆき子、川内秀之、暁 清文、黒野祐一、新川秀一、高橋 姿、福田 論、森山 寛、山下敏夫、小林俊光. 好酸球性中耳炎全国疫学調査. *Otol Jpn* 14, 112-117, 2004.
- 42) Chung WJ, Lee JH, Lim HK, Yoon TH, Cho KJ, Baek JH. Eosinophilic otitis media: CT and MRI findings and literature review. *Korean J Radiol.* 13:363-7, 2012.
- 43) Moore WC, Meters DA, Wenzel SE *et al*; National Heart, Lung, and Blood Institute' s Severe Asthma Research Program: Identification of asthma phenotypes using cluster analysis in

the Severe Asthma Research Program. *Am J Respir Crit Care Med*. 181:315-23, 2010.

44) The ENFUMOSA cross-sectional European multicenter study of the clinical phenotype of chronic severe asthma. European Network for Understanding Mechanisms of Severe Asthma Study Group: *Eur Respir J* 22:470-7, 2003.

45) Dolan CM, Fraher KE, Bleecker ER, Borish L, Chipps B, Hayden ML, Weiss S, Zheng B, Johnson C, Wenzel S; TENOR Study Group. Design and baseline characteristics of the epidemiology and natural history of asthma: Outcomes and Treatment Regimens (TENOR) study: a large cohort of patients with severe or difficult-to-treat asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol* 92:32-9, 2004.

46) Boulet LP. Influence of comorbid conditions on asthma. *Eur Respir J* 33:897-906, 2009.

47) Beuther DA, Weiss ST, Sutherland ER. Obesity and asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 174:112-9, 2006.

48) Celedon JC, Palmer LJ, Litonjua AA, Weiss ST, Wang B, Fang Z, Xu X. Body mass index and asthma in adults in families of

subjects with asthma in Anqing, China. *Am J Respir Crit Care Med* 164:1835-40, 2001.

49) Fukutomi Y, Tamoguchi M, Tsuburai T, Tanimoto H, Oshikata C, Ono E, Sekiya K, Higasyi N, Mori A, Hasegawa M, Nakamura H, Akiyama K. Obesity and aspirin intolerance are risk factors for difficult-to-treat asthma in Japanese non-atopic women. *Clin Exp Allergy* 42:738-46, 2011.

50) Youkou A, Hasegawa T, Suzuki K *et al*; Influence of obesity on control in asthmatic Japanese patients defined by the Japanese definition of obesity. *Intern Med.* 50:1911-6, 2001.

51) 石井成伸、玉置 淳. 肥満とアレルギー. II. 臨床 2. 肥満と喘息 4) 成人の肥満と喘息～喘息治療への反映～. *アレルギー・免疫*. 20:14-21, 2013.

52) Yoshida N, Hara M, Hasegawa M, Matsuzawa S, Shinnabe A, Kanazawa H, Iino Y. Reversible cochlear function with ANCA-associated vasculitis initially diagnosed by otologic symptoms. *Otol Neurotol.* 35:114-20, 2014.

53) 原渕保明. 全身性疾患と関連する耳鼻咽喉科疾患-ANCA 関連血管炎性中耳炎 (OMAAV)-. *日耳鼻*. 117(9):1222-1225, 2014.

- 54) 服部知洋、権 寧博、橋本 修. 気管支喘息の合併症. *日呼吸誌*. 3(2):194-200. 2014.
- 55) 下田真史、小出 卓、瀧澤 始. 好酸球性肉芽腫性血管炎(EGPA)と好酸球性副鼻腔炎. *アレルギー・免疫*. 22(1):88-94, 2015.
- 56) Childers AL, Gruen J, Sayeed S, Powers CN, Coelho DH. Eosinophilic otitis media. *Otol Neurotol*. 35:206-207, 2014.