

氏名	かなざわ ひろみ 金沢 弘美
学位の種類	博士 (医学)
学位記番号	乙第 702号
学位授与年月日	平成 27年 6月 22日
学位授与の要件	自治医科大学学位規定第4条第3項該当
学位論文名	好酸球性中耳炎病態の解明(発症・重症化因子の解析)
論文審査委員	(委員長) 教授 伊藤 真人 (委員) 教授 石川 鎮清 講師 下村 裕史

## 論文内容の要旨

### 1 研究目的

気管支喘息に合併する難治性中耳炎である好酸球性中耳炎は、2011年に診断基準が提唱された比較的新しい概念の疾患である。病態については不明な点が多く、治療に難渋する症例も存在する。骨導閾値の上昇が約6割でみられ、聾も約6%と報告されている。適切な治療が行なわれなければ、難聴の進行は通常慢性中耳炎に比べて約10倍といわれている。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を調べるために研究1として、中耳貯留液中の抗原特異的IgE抗体の測定を行った。そしてなぜその原因物質は中耳に入るのか、副鼻腔炎を合併した気管支喘息患者で、発症するものとししないものの差を調べるために研究2として、好酸球性副鼻腔炎患者における耳管機能を好酸球性中耳炎合併群と合併なし群で比較を行った。また、基本的治療であるトリアムシノロンアセトニド鼓室内注入の有効性に影響を与える因子を調べるために、研究3として重症化因子の多変量解析を行った。このように好酸球性中耳炎の病態、治療や予防を探る手段として、発症因子、重症化因子について多方向から検討を行った。

### 2 研究方法

3つの研究を行った。

#### 研究1：中耳貯留液中の抗原特異的IgE抗体の測定

対象は無作為に抽出した好酸球性中耳炎患者26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、我々が定義したEOM重症度指数と比較した。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。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)にて測定した。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。

#### 研究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

対象患者は無作為に抽出した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、12 人の健常人コントロールを加え、鼻腔と中耳腔を繋ぐ耳管機能を測定した。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。

### 研究 3 : 重症化因子の検索

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の変化を追った。また、重症化に関係すると思われる因子を列挙し、多変量分析を行った。

## 3 研究成果

研究 1 : 血清中総 IgE 抗体が上昇しなくとも、中耳貯留液中の真菌抗原や黄色ブドウ球菌のスーパー抗原であるエンテロトキシンに対する特異的 IgE 抗体の上昇がみられ、血清からの移行ではなく中耳で産生された可能性を考えた。また、総 IgE 抗体値は抗原特異的 IgE 抗体陽性群が陰性群に対して有意に上昇していた。また総 IgE 抗体値は重症度指数と相関し、抗原特異的 IgE 抗体陽性群の重症度指数は陰性群に比べて有意に高く、発症だけでなく重症化にも関係することが判明した。

研究 2 : 気管支喘息合併の好酸球性副鼻腔炎患者において、耳管開放時間が正常群と比較して有意に延長していた。更に P 値は好酸球性中耳炎を合併している群は合併なし群に比べてより小さく、耳管閉鎖がより不十分であることが考えられた。実際鼻すすりの習慣や耳閉感などの耳管開放症状を訴える症例が多くみられた。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、好酸球性中耳炎が発症していた。発症するまでの平均期間は 16.4 年であった。

研究 3 : 暖期と寒期の季節間で重症化指数の有意差は認めなかった。中耳貯留液中の細菌培養は、病原菌が検出されているものは検出されていないものに比べ、重症度指数は高値であった。重症化因子としては、BMI>気管支喘息の罹病期間(気管支喘息発症～当科初診までの期間)>Lund-Mackay score(負)>アスピリン喘息の存在の順に、重症度指数と関連が強いことが判明した。

## 4 考察

好酸球性副鼻腔炎と同様に、局所感作により好酸球性炎症が引き起こされている可能性を考えた。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、耳管粘膜も副鼻腔手術や薬剤など様々な影響を受け、正常より耳管機能が不安定になる。ここに鼻すすりなどの習慣や、黄色ブドウ球菌や真菌の感作が影響し、中耳腔内で好酸球性炎症が発生する。平均発症年齢は好酸球性副鼻腔炎と気管支喘息は相前後するが、好酸球性中耳炎はその後 10 年近く経過してから発症する場合が多く、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、気道、特に上気道における慢性好酸球性炎症の終末期像と考えられる。軽度の場合はステロイド鼓室内投与で改善するが、適切な治療が開始されない状態が続くと、中耳粘膜が肥厚し感染の制御が難しくなり重症化する。これには肥満傾向や気管支喘息の罹病期間の長さ、アスピリン喘息の存在が重症化因子として挙げられる。肥満傾向の日本人女性の中で、これらを持つ非アトピー型の成人発症の気管支喘息も治療抵抗性と言われており、同様の因子が中耳炎においても影響している可

能性がある。

## 5 結論

好酸球性中耳炎病態の解明として3つの研究を行い、考察を加えた。中耳腔内で局所感作により好酸球性炎症が引き起こされている可能性がある。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。発症因子や重症化因子を理解することで、今後予防や治療の発展につながることを期待している。

## 論文審査の結果の要旨

金沢氏の学位論文は、氏が筆頭著者である下記の3編の英文論文

**Risk factors associated with severity of eosinophilic otitis media (2014),**

**Antigen-specific IgE in middle ear effusion of patients with eosinophilic otitis media (2014),**

**Risk factors for eosinophilic otitis media in patients with eosinophilic chronic rhinosinusitis (2013)**

の内容を合わせたものであり大変内容豊富な学位論文である。特に **Risk factors associated with severity of eosinophilic otitis media (2014)** は平成 26 年度の国際耳鼻咽喉科学振興会による SPIO Award を受賞した論文であり、高い評価を受けている。

内容は、2011年に初めて診断基準が提唱された我が国発信の新しい疾患である「好酸球性中耳炎」の、発症因子や重症化因子についての臨床疫学的研究である。本疾患は、これまでその病態が不明な点が多く、治療に難渋する症例も存在するものであり、本研究結果の意義は大きいものと考えられる。

具体的には、本疾患の重症度が細菌や真菌感染との関係があるとともに、耳管機能不全の関与があること、さらに重症化因子として肥満傾向や気管支喘息の罹病期間の長さ、アスピリン不耐が関係することが示されている。

## 試問の結果の要旨

試問におけるプレゼンテーションはわかりやすく構成されており、3つの論文の内容をうまく一つの研究の流れの中で説明されていた。各審査委員の質問に対しても、現状でわかっていることと、まだはっきりとわかっていないことを整理して回答しており、申請者の知識、コミュニケーション力、態度ともに学位に値するものとする。

委員からは今後の研究に対する幾つかのアドバイスが提供されたので、今後益々研究に励んでいただきたいと考える。