

令和 5 年 6 月 22 日現在

機関番号：32202

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2022

課題番号：17K11342

研究課題名(和文) 小児滲出性中耳炎の外科治療の適正化のために：難治例診断と新しい外科治療法の検討

研究課題名(英文) For proper surgical treatment of otitis media exudative in children: diagnosis of refractory cases and new surgical treatment methods

研究代表者

伊藤 真人 (Ito, Makoto)

自治医科大学・医学部・教授

研究者番号：50283106

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,600,000円

研究成果の概要(和文)：小児滲出性中耳炎の難治・遷延例の鑑別診断法を確立し、外科治療の適応基準を明らかにするとともに、難治例に対するより低侵襲で後遺症の少ない治療法を検証することを目的に研究を行なった。小児滲出性中耳炎症例について、鼓膜の光干渉断層撮影(OCT)を含む各種検査の有用性を検討した。OCTを用いて検討を行った。OCTでは鼓膜の肥厚の程度や中耳腔裏面のバイオフィーム形成などについての情報が得られることから、急性中耳炎と慢性滲出性中耳炎の鑑別だけでなく、滲出性中耳炎の難治・遷延例の鑑別診断、さらには先天性真珠腫生中耳炎、コレステリン中耳炎などの鑑別が可能となることがわかった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

小児難聴の最大の原因である、滲出性中耳炎の治療適正化を考える上で、実際の臨床において求められているのは、鼓膜チューブ留置術などの外科治療が真に必要な症例を、発症後の比較的早期に鑑別することである。ところが、発症後3カ月～半年以内にそのような難治・遷延例を推定する試みはなされてこなかった。これまでは、各種治療を行なっても最終的に予後不良な症例を選別して手術症例を選択してきたが、難治例を早期に鑑別可能となれば、積極的な外科治療によって生育期の難聴を改善すべき症例を鑑別することが可能となる。

研究成果の概要(英文)：The purpose of this study was to establish a differential diagnostic method for refractory cases of pediatric exudative otitis media, to clarify the indication criteria for surgical treatment, and to validate a minimally invasive treatment method with fewer sequelae. We investigated the usefulness of various examinations including optical coherence tomography (OCT) of the tympanic membrane in children with otitis media exudative, and since OCT can now be imported, it can provide information on the degree of thickening of the tympanic membrane and biofilm formation on the back surface of the middle ear cavity. OCT provides information on the degree of thickening of the tympanic membrane and biofilm formation on the back surface of the middle ear cavity, making it possible to differentiate not only between acute and chronic otitis media, but also between refractory and prolonged cases of otitis media, congenital otitis media with pearloma, cholesterol otitis media, and other conditions.

研究分野：耳鼻咽喉科学

キーワード：滲出性中耳炎 急性中耳炎 光干渉断層撮影

1. 研究開始当初の背景

従来の診断法では、小児滲出性中耳炎と急性中耳炎の鑑別診断はしばしば困難であった。「抗菌薬適正使用」の観点から、抗菌薬治療が必要となりうる急性中耳炎を早期に診断することは重要である。さらに外科治療の対象となる難治症例や、その他の中耳病変を、早い段階で確定診断可能となれば、長期にわたり小児の難聴が放置されることがなくなるばかりではなく、不必要な外科治療を防ぐことができる。これまで見ることでできなかった鼓膜断面や中耳状態の可視化技術である光コヒーレンストモグラフィー(OCT)や、その他の新しい診断技術を融合することで、小児滲出性中耳炎や急性中耳炎、その他の中耳病変の、全く次元の異なる鑑別診断法を確立することができる。

滲出性中耳炎は、耳痛や発熱などの急性炎症症状のない中耳炎”と定義されるが、小児滲出性中耳炎と急性中耳炎は、従来の鼓膜所見に準拠した診断法では区別が難しいこともあり(図)、耳痛や発熱などの急性症状出現後48時間以内に受診した場合を急性中耳炎としている。しかし滲出性中耳炎と急性中耳炎では治療法が異なり、特に「抗菌薬治療が必要となりうる急性中耳炎を早期に鑑別診断」することは、「抗菌薬適正使用」の観点からも重要である。昨今、家庭医が初療を担当することが多い諸外国においては、「抗菌薬適正使用のために、滲出性中耳炎と急性中耳炎を理学的初見からどのように鑑別診断するか」が大きなテーマとなっている。これまで、CO2レーザーを用いた鼓膜開窓によって鼓室内を直接観察する試みは行われており、鼓室内の粘膜腫脹や先天性真珠腫の同定、鼓膜の肥厚・バイオフィーム形成の有無についての知見が得られているものの、定量的な判断材料とはならなかった。さらに、採取した中耳貯留液の細菌学的・生化学的検討によっても、これらの鑑別診断は困難であることが知られている。光コヒーレンストモグラフィー(OCT)は、非侵襲的な深度分解光学イメージングモダリティであり、臨床的に生体組織の高解像度の断面イメージングを可能にする光学的画像検査法である(図)。現在、眼科領域では網膜診断に欠かせない機器であり、さらに消化器科、皮膚科、心臓病科(血管OCT)、腫瘍科など、さまざまな医療用途で臨床的に実証されてきている。これは近赤外線による光の干渉性を利用して、生体内部の断層画像を高分解能・高速で撮像する技術であり、非接触・非侵襲で断層撮像できるので、被爆の心配もない。分解能に優れ、CT等の既存の装置では判別困難であった、鼓膜裏面のバイオフィーム形成の状態などを撮影可能である。現在、鼓膜断面像と中耳腔内の可視化診断を行うためのシステムが開発されてきている。

2. 研究の目的

小児難聴の最大の原因である、滲出性中耳炎の治療適正化を考える上で、実際の臨床において求められているのは、鼓膜チューブ留置術などの外科治療が真に必要な症例を、発症後の比較的早期に鑑別することである。ところが、発症後3カ月～半年以内にそのような難治・遷延例を推定する試みはなされてこなかった。これまで、各種治療を行なっても最終的に予後不良な症例を選別して手術症例を選択してきたが、難治例を早期に鑑別可能となれば、積極的な外科治療によって生育期の難聴を改善すべき症例を鑑別することが可能となる。

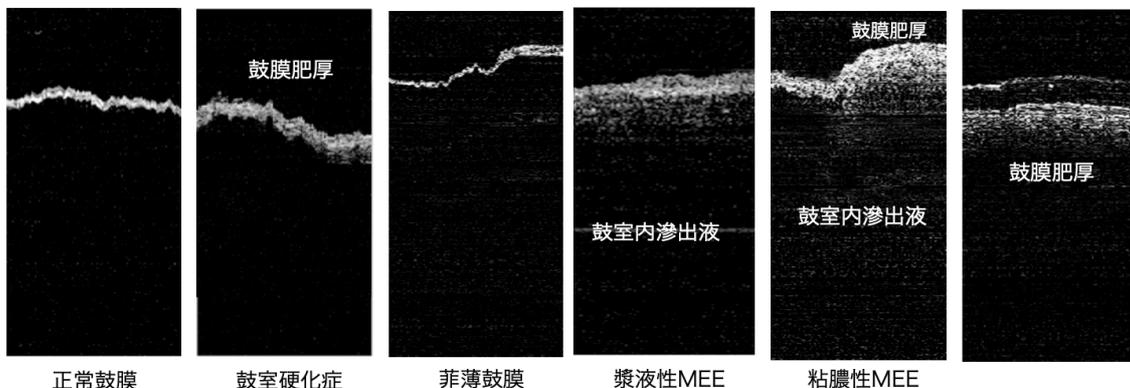
3. 研究の方法

小児滲出性中耳炎症例に対して、単純レントゲン撮影、ワイドバンド・ティンパノメトリ、耳管機能検査、細菌学的検査などの現在実臨床において使用されている各種の臨床検査法に加えて、鼓膜光コヒーレンストモグラフィー(OCT)検査を施行した。また、探索的臨床試験において「レーザー鼓膜開窓＋ステロイド鼓室内投与」の有効性を検証する予定であったが、COVID-19感染拡大の影響で小児滲出性中耳炎難治例が激減したため、この探索的研究は施行できなかった。

4. 研究成果

中耳観察用OCT機器であるOtosightのプロトタイプ機は、米国FDAが認可して現在世界で数十台稼働している段階であるため、実際の臨床に使用可能であるかどうかを検討した。鼓膜のOCT測定は現状機種では点での測定であり、一方で表示される計測結果の横軸は時間軸であることから、鼓膜面を横断する線を測定するためには、プローブ先端を滑らかに一方向に動かしながら計測する必要がある。プローブ先端から計測のための最適距離があるが、これにはある程度のゆとりがあるものの、実際の測定においては外耳道径の小さな乳幼児では、十分な深さまでプローブ先端を挿入困難な場合もあるため、ある程度外耳道が形成された3～4歳以降が最適であることが判明した。正常鼓膜をOCTで観察すると、ある程度の厚みを持った高輝度の面として描出され、正常の気相で満たされた中耳には陰影は存在しない。鼓膜が石灰沈着などで肥厚した鼓室硬化症では、高輝度の厚みが増すが、鼓室内には陰影は存在しない。一方菲薄な鼓膜では、高輝度面は薄くなり、プローブ先端を動かすことで、厚みを持った正常鼓膜部分と菲薄鼓膜部分の定量的識別が可能となる。通常、鼓膜所見では光の透過性の違いや鼓室深部構造の透視性の違いから鼓膜の厚さを類推しているが、OCTでは鼓膜の厚さや凹凸が客観視

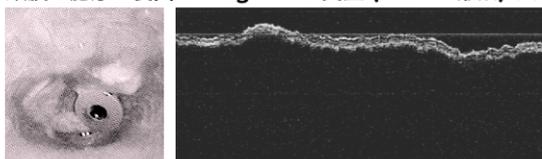
可能である。滲出性中耳炎においては、鼓膜の肥厚と鼓膜裏面のイレギュラーな高輝度陰影を認めており、バイオフィルムを観察できたものと考えられた。鼓膜の肥厚の程度は様々であるが、単なる鼓膜肥厚(鼓室硬化症や肥厚性鼓膜炎)とは異なり、急性中耳炎などの中耳炎症産物(バイオフィルム)による鼓膜裏面の不整陰影が特徴的である。この所見は、従来では鼓膜をレーザー開窓して直接鼓室内を観察しなければ見えなかった所見であり、非侵襲的に鼓膜内部の状態を観察可能であることが示された。鼓室内の貯留液は淡い陰影として描出されるが、漿液性の貯留液と粘性の高い貯留液による描出程度の違いが示唆された。



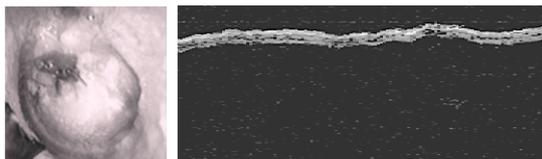
急性中耳炎 (AOM) と滲出性中耳炎 (OME) は、鼓膜所見から鑑別が難しい

これまで中耳-鼓膜OCT検査は、先天性真珠腫や腫瘍、コレステリン中耳炎などの、その他の中耳病変の鑑別診断への応用はなされていなかった。図は、上が急性中耳炎治癒後、下がコレステリン中耳炎であり、急性中耳炎治癒後では鼓膜裏面のバイオフィルム形成が確認できるのに対して、先天性真珠腫では鼓膜裏面はスムーズであり、真珠腫内部は淡い陰影として描出された。

鼓膜の肥厚と裏面はIrregularで炎症 (Biofilm形成)あり



鼓膜の軽度肥厚を認めるが裏面はSmoothで炎症病変なし



先天性真珠腫、その他の中耳病変の診断にも有用か？

2020年に始まったCOVID-19感染症パンデミックによって、多くの人々がマスクや手洗いなどの感染予防を行うことが日常となった結果、インフルエンザ発症がほとんど見られなかった。耳鼻咽喉科領域においても急性中耳炎や副鼻腔炎などの市井感染症罹患者が激減し、それと呼応して小児滲出性中耳炎や睡眠時無呼吸症が軽症化したと考えられている。当科においても、2019年以前に比べて、COVID-19感染症パンデミック下の2020年度では、小児滲出性中耳炎に対する鼓膜チューブ留置術の手術件数が1/2~1/3に減少した。このことは、これまで滲出性中耳炎遷延例として外科手術を行っていた症例の1/2~2/3が、上気道ウイルス感染症や急性中耳炎、副鼻腔炎等の周辺器官の炎症が難治化の要因であることを示すばかりではなく、滲出性中耳炎遷延例の中には相当数の遷延・反復する急性中耳炎が含まれていた可能性を示唆している。小児急性中耳炎と小児滲出性中耳炎とは相互に移行する関係にあり、その境界を厳密に分けることが難しく、1急性中耳炎と滲出性中耳炎の鑑別は、我々耳鼻咽喉科医にとってもしばしば困難であることから、確定診断のためには全く新しい診断法が必要である。また、2外科治療が必要な難治性・遷延性症例の早期鑑別診断については、実際の臨床において求められているのは、鼓膜チューブ留置術などの外科治療が真に必要な症例を、発症後の比較的早期に鑑別することである。ところがこれまで、発症後3カ月~半年以内にそのような難治・遷延例を鑑別する試みはない。過去の研究では最終的な非治癒群と治癒群とを比較したものが多く、こ

のような長期的な予後(治癒するかしないか)をエンドポイントとした過去の研究は、実際の臨床の問題点とは解離したものであった。実臨床で必要となるのは、どのような治療を施しても完治しない最終的な非治癒症例を鑑別することではなく、すみやかに外科治療によって病態を改善すべき、外科的介入が必要な症例を早期に鑑別することにある。本邦では申請者が作成委員長として、2015年に「小児滲出性中耳炎診療ガイドライン初版」が発刊されたが、外科治療の適応やその時期については不確定な部分が多く残っている。中耳観察用OCT機器であるOtosightのプロトタイプ機は、米国FDAが認可して現在世界で数十台が稼働している段階であるが、これまでなされた臨床的な検討は、中耳炎の鼓室断層OCTで同定された鼓室内貯留液が、実際にあるか否かを実証するというレベルであり、急性中耳炎と滲出性中耳炎の鑑別診断や、滲出性中耳炎の難治度の判定、その他の中耳疾患の鑑別診断への応用は全くなされてこなかった。OCTは当初は動物例による中耳OCT画像が解析され、次いで臨床例に進展した。現在、OCT画像の耳科領域での研究は鼓膜・中耳病態の解明であり、鼓膜に関するリアルタイムOCT画像の臨床報告が相次いでいる。正常鼓膜、急性中耳炎鼓膜、さらに慢性中耳炎鼓膜の断層撮像による厚さ計測、鼓膜裏面のBiofilm像や中耳貯留液が描出され、精度の高い中耳炎診断に貢献できるとしている。さらに外科的介入(鼓膜チューブ留置)前後の鼓膜と鼓膜裏面のBiofilmの評価を行う事も可能と考えられた。

今後の課題としては、次の点が挙げられた。

(1) 小児滲出性中耳炎と急性中耳炎の鑑別診断

従来の診断法である、鼓膜所見、インピーダンス・オージオメトリ検査、側頭骨レントゲン検査などに加えて、新しい診断法である、・光コヒーレンストモグラフィー(OCT)・マルチフリースクエンシーティンパノメトリー(MFT)・鼓膜画像所見(含NBI)・鼓膜サーモグラフィー技術などの各種診断技術で得られた所見をOpenCVを用いたAI診断技術を用いて統合することで、小児滲出性中耳炎と急性中耳炎の鑑別診断が可能かどうかを検証する。

(2) 外科治療が必要な難治性・遷延性症例の早期鑑別診断

難治化リスクファクターを明らかとし、鑑別診断法を確立するために、上記1の各種検査法に加えて、次の外科的介入時の検討を行う。

(3) その他の中耳病変(先天性真珠腫や腫瘍など)の鑑別診断

外科的介入時に、OCTやMFT、鼓膜所見(含NBI)、鼓膜サーモグラフィー所見と鼓室内病態の比較検討を行う。鼓膜チューブ留置術施行時にはレーザー鼓膜開窓により全く出血のない状態で中耳貯留液を採取し、好中球浸潤、ウイルスや細菌のPCR法による検出、サイトカイン(IL-2, 6, 8など)、マクロファージ遊走阻止因子(MIF)、血管内皮細胞増殖因子(VEGF)などを測定する。さらに鼓室形成術では鼓室内組織の病理学的検討を行うとともに、外科的介入前後での鼓膜と鼓膜裏面のBiofilmの評価を行う。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計10件（うち査読付論文 9件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 2件）

1. 著者名 Ryoukichi Ikeda, HiroshiHidaka, MakotoIto, YosukeKamide, HaruoKuroki, AtsukoNakano, HaruoYoshida, HaruoTakahashih, Yukikolinoi, YasuakiHarabuchi, HitomeKobayashik: Pharmacotherapy focusing on for the management of otitis media with effusion in chil	4. 巻 電子版
2. 論文標題 Pharmacotherapy focusing on for the management of otitis media with effusion in children: Systematic review and meta-analysis.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Auris Nusus Larynx	6. 最初と最後の頁 電子版
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.anl.2022.03.017.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Kase K, Ito M, Hatano M, Sugimoto H, Shimada M, Yoshizaki T.	4. 巻 140
2. 論文標題 Modified meatotympanoplasty for external auditory canal stenosis and lateralized tympanic membrane: a preliminary study	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Acta Otolaryngol	6. 最初と最後の頁 327-332
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/00016489.2020.1714723	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Takaso Y, Noda M, Hattori T, Roboon J, Hatano M, Sugimoto H, Brenner C, Yamamoto Y, Okamoto H, Higashida H, Ito M, Yoshizaki T, Hori O.	4. 巻 10
2. 論文標題 Deletion of CD38 and supplementation of NAD + attenuate axon degeneration in a mouse facial nerve axotomy model	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Sci Rep	6. 最初と最後の頁 17795
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-020-73984-3	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -
1. 著者名 Masao Noda, Miyako Hatan, Tsuyoshi Hattori, Mika Takarada-Iemata, Tomohiro Shinozaki, Hisashi Sugimoto, Makoto It, Tomokazu Yoshizaki, Osamu Hori	4. 巻 46 (5)
2. 論文標題 Microglial Activation in the Cochlear Nucleus After Early Hearing Loss in Rats	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Auris Nasus Larynx	6. 最初と最後の頁 716-723
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.anl.2019.02.006	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 手塚綾乃、島田茉莉、伊藤真人	4. 巻 32 (1)
2. 論文標題 より安全な口蓋扁桃手術の検討 - 当地におけるPowered Tonsillectomy -	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 口腔・咽頭科	6. 最初と最後の頁 15-18
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 伊藤真人	4. 巻 32 (2)
2. 論文標題 明視下パワーデバイスによるアデノイド・口蓋扁桃切除術—安全確実な手術を目指して—	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 口腔・咽頭科	6. 最初と最後の頁 91-96
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 伊藤真人	4. 巻 123
2. 論文標題 小児滲出性中耳炎の治療とそのエビデンス—目的を意識した小児滲出性中耳炎の診断—	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 日本耳鼻咽喉科学会会報	6. 最初と最後の頁 123-126
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Noda M, Hatano M, Hattori T, Takarada-Iemata M, Shinozaki T, Sugimoto H, Ito M, Yoshizaki T, Hori O.	4. 巻 印刷中
2. 論文標題 Microglial activation in the cochlear nucleus after early hearing loss in rats.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Auris Nasus Larynx.	6. 最初と最後の頁 印刷中
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.anl.2019.02.006.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Nakamura K, Dias MS, Sasaki T, Sugimoto H, Hatano M, Ito M.	4. 巻 45
2. 論文標題 Usefulness of reconstructed 3D images for cochlear implantation in a case with a facial nerve anomaly.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Auris Nasus Larynx.	6. 最初と最後の頁 1103-1106
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.anl.2018.02.002.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Yumiko Hamano, Kina Kase, Ayano Tetsuka, Mari Dias, Kenichi Nakamura1 Toru Sasaki and Makoto Ito	4. 巻 -
2. 論文標題 Surgical Indication of Inner Ear Malformation associated with Bacterial Meningitis	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Clinics in Surgery	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

[学会発表] 計3件 (うち招待講演 3件 / うち国際学会 0件)

1. 発表者名 伊藤真人
2. 発表標題 乳幼児急性中耳炎の現状と対応
3. 学会等名 第121回日本耳鼻咽喉科学会総会 (招待講演)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 伊藤真人
2. 発表標題 小児急性中耳炎・滲出性中耳炎診療の変遷
3. 学会等名 日本耳科学会 (招待講演)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 伊藤 真人
2. 発表標題 急性中耳炎との関係を重視した、小児滲出性中耳炎の治療
3. 学会等名 第119回日本耳鼻咽喉科学会（招待講演）
4. 発表年 2018年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------