

機関番号：37111

研究種目：基盤研究（C）

研究期間：2008～2010

課題番号：20591995

研究課題名（和文）好酸球性中耳炎の病態解明による難治性中耳炎に対する治療戦略

研究課題名（英文）Treatment strategy for intractable otitis media to elucidate an etiology of eosinophilic otitis media

研究代表者

中川 尚志（NAKAGAWA TAKASHI）

福岡大学・医学部・教授

研究者番号：70274470

研究成果の概要（和文）：

好酸球性中耳炎の病態が明らかになった。好酸球性中耳炎は中耳腔内でTh2細胞関連炎症が優位な状態にある。発作が生じ、耳漏が増加するとTh1細胞関連炎症も生じる。また自然免疫系が通常の中耳炎に比べ、より活性化される。他施設と協力して診断基準を決めた。耳漏中の好酸球を証明することを必須の大項目とし、4つの特徴を小項目とし、小項目2つ以上で確定とした。この診断基準で集積した症例の99%が含まれる。

研究成果の概要（英文）：

Etiology of eosinophilic otitis media (EOM) was elucidated. Th2-related inflammation is dominant in middle ear cavity of EOM patient. When otorrhea increases, Th1-related reaction accompanies. Innate immune reaction is activated more than that of chronic otitis media. Diagnostic criteria was determined by a cooperation with other facilities.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2008年度	2,100,000	630,000	2,730,000
2009年度	500,000	150,000	650,000
2010年度	500,000	150,000	650,000
年度			
年度			
総計	3,100,000	930,000	4,030,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：外科系臨床医学・耳鼻咽喉科学

キーワード：耳科学、免疫学、好酸球性中耳炎

1. 研究開始当初の背景

(1) 治療に難渋する中耳炎として、にかわ状の耳漏に好酸球が多数含まれ、気管支喘息を合併することが多い、好酸球性中耳炎が注目を集めていた。しかし、疾患概念はまだ確定していなかった。

(2) 臨床的に最も問題である点は治療せ

ずに放置しておく通常の細菌によってひきおこされる中耳炎に比べて、急速に内耳性障害が進行することが挙げられる。内耳障害は非可逆性でおこってしまっから治療できない。このため、その予防つまり活動性の炎症をコントロールすることが重要である。このため、病態の解明が不可欠、かつ急務であった。

2. 研究の目的

(1) 好酸球性中耳炎は診断方法が確立していなかった。好酸球性中耳炎の特徴は、慢性化膿性中耳炎と異なり、耳漏中に好酸球がみられることである。典型的な症例で耳漏が非常に粘稠な場合に鑑別診断にあがるが、診断が難しい症例に遭遇することもある。このことは日常診療で遭遇する難治性中耳炎に好酸球性中耳炎が含まれていて急速に進行する非可逆性の内耳障害が生じる可能性があることを示唆している。内耳障害を予防する上で大切なことは診断をつけることであり、診断方法の確立を目指した。

(2) 予備的実験で耳漏中の IL-5 の上昇と好酸球浸潤が認められていることより、その病態に獲得免疫である Th2 細胞関連炎症の関与が予想される。炎症に伴ってみられるサイトカインおよびケモカインを測定することでこの炎症が、Th1 細胞関連炎症か Th2 細胞関連炎症もしくは自然免疫系のどれが炎症の主体であるのかを確認する。それによって、好酸球性中耳炎の局所炎症の本態を明らかにすることができる。

3. 研究の方法

(1) 耳漏好酸球を病理検査で確認し、好酸球性中耳炎と診断された症例および対照として1カ月以上耳漏が持続している慢性化膿性中耳炎症例の耳漏を採取する。検体の耳漏に含まれる細胞成分と上澄み液を分離し、細胞成分に含まれる好酸球数および好中球数を測定した。炎症が増悪すると総細胞数が増えるため、総細胞数をカウントすることによって炎症の程度を評価した。後日、それぞれの検体より保存した上澄み液に含まれるサイトカインを、ELISA法を用いて、検出、測定する。

(2) 診断基準を確立するために、好酸球性中耳炎の症例を多数有している他施設と協力して、診断基準を検討した。

4. 研究成果

(1) 好酸球性中耳炎の局所炎症反応は当初、Th2細胞関連炎症によるものと考えられていた。しかし、Th2細胞性炎症のmain playerである好酸球に加えて、自然免疫、Th1細胞性炎症の主体である好中球の増加がみられた。しかも、その増加はTh2細胞性炎症を示す好酸球を上回っていた。しかし、耳漏の量が増加したときの炎症細胞を数えてみると、相対的にTh1細胞性炎症の割合が増えるが、Th2細胞の絶対数も増大していた。

(2) 耳漏中の炎症性サイトカインの測定を行った。当初予定していた蛍光マイクロビーズアレイシステムでは感受性が高くないケースがあり、一部の検体を従来のELISAを用いて、確認せねばならなかった。

(3) Th2細胞関連炎症によってでてくるIL-5とIL-13の増加がみられた。IL-5は全例で増加しており、感受性は100%で、少量の耳漏でも検出することができた。しかし、好酸球性中耳炎でないアレルギー性鼻炎を合併する慢性中耳炎症例において、耳漏からIL5が検出され、偽陽性になることも数例あり、特異性は100%でなかった。IL-5に次ぐものはIL13であったが、感受性が70%と劣っていた。この結果、臨床像のみで診断ができないものでもIL5の測定で診断できることが明らかになった。しかし、IL5陽性例でも臨床像を考慮したうえで診断しなくてはならないことも示唆する結果であった。

(4) Th2関連サイトカインとして化膿性慢性中耳炎に比べてIL5とIL13が有意に増加して

いた。しかし、耳漏が増加する発作時にIL5の濃度は有意に相関、増加したが、IL13では有意な相関はみられなかった。Th1関連サイトカインとしてIL2、TNF- α 、IP-10、MIGを調べたが、化膿性慢性中耳炎と好酸球性中耳炎で反応の差は認めなかった。自然免疫に関係するサイトカインであるGM-CSF、IL-6、MCP-1の3種類について化膿性慢性中耳炎に比較して、好酸球性中耳炎で増加がみられた。しかし、IL-8、IL-1 β は増加していなかった。

(5)以上の結果より、本研究によって明らかになった好酸球性中耳炎の病態は以下の通りである。好酸球性中耳炎罹患患者の中耳腔内においてはTh2炎症が優位な状態にある。発作が生じ、耳漏が増加すると耳漏中の好中球の割合が増加し、Th1細胞関連炎症に関係するサイトカインも放出される。しかし、化膿性中耳炎と差はみられない。発作時には同時に好酸球の絶対数も増える。このことは、Th2細胞関連炎症も発作に関与していることを示唆する。一方、自然免疫系は好酸球性中耳炎で化膿性慢性中耳炎に比べ、より活性化されていた。この結果は2011年9月にベルギーで開催されるコレギウム学会で発表予定であり、2012年に英文誌であるActa Otolaryngologicaに掲載予定である。

(6)他施設と協力して診断基準の試案を作成した。その上で、症例をもちより、診断基準の特異度を検証した。協力した施設は福岡大学病院と自治医科大学さいたま医療センター、仙台赤十字病院、弘前大学医学部附属病院、日本医科大学多摩永山病院である。診断基準の試案に該当した症例は138例あった。また自治医科大学さいたま医療センターで通院加療を行う慢性化膿性中耳炎134例を対象とした。その結果、必須である大項目として、好酸球

優位な中耳貯留液が存在する滲出性中耳炎または慢性中耳炎が挙げられる。小項目は、①膠状の中耳貯留液、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鼻茸の合併を選んだ。大項目+小項目2つ以上を確実例とした。Churg-Strauss 症候群とHypereosinophilic症候群を除外する。この診断基準で集積した症例の99%が含まれた。この診断基準は英文誌であるAuris Nasus Larynxに掲載され、好酸球性中耳炎の診断基準として提案した。今後、他の施設でこの診断基準を用いることにより、診断基準の妥当性の検証およびより適切なものに磨かれていくことが期待される。

5. 主な発表論文等

[雑誌論文] (計1件)

①Iino Y, Tomioka-Matsutani S, Matsubara A, Nakagawa T, Nonaka M. Diagnostic criteria of eosinophilic otitis media, a newly recognized middle ear disease. Auris Nasus Larynx、査読有、38巻、2011、456-461

[学会発表] (計3件)

- ① 松原篤、飯野ゆき子、松谷幸子、中川尚志、野中学、新川秀一、気管支喘息の有無における好酸球性中耳炎臨床像の比較検討、第20回日本耳科学会総会学術講演会、2010年10月7日、松山
- ② 飯野ゆき子、松谷幸子、松原篤、中川尚志、野中学、好酸球性中耳炎診断基準2009の検証、第28回日本耳鼻咽喉科免疫アレルギー学会、2010年2月18日、福井
- ③ 中川尚志、好酸球性中耳炎における聴力障害、第54回日本聴覚医学会総会・学術講演会、2009年10月23日、横浜

[図書] (計3件)

- ① 中川尚志、小宗静男．国際医学出版、症例から見る難治性疾患の診断と治療－耳科領域編－、2011、1-14
- ② 中川尚志、中外医学社、EBM 耳鼻咽喉科・頭頸部外科の治療 2010-2011、2010、131-2
- ③ 中川尚志、医学書院、今日の耳鼻咽喉科・頭頸部外科治療指針 第3版、2008、163

[産業財産権]

○出願状況 (計 0 件)

該当なし

○取得状況 (計 0 件)

該当なし

[その他]

特になし

6. 研究組織

(1) 研究代表者

中川 尚志 (NAKAGAWA TAKASHI)

福岡大学・医学部・教授

研究者番号：70274470

(2) 研究分担者

該当なし

(3) 連携研究者

廣松 賢治 (HIROMATSU KENJI)

福岡大学・医学部・教授

研究者番号：80252237