

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成25年7月31日現在

機関番号：32202

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2010～2012

課題番号：22591889

研究課題名（和文）好酸球性中耳炎に対するオマリズマブの効果に関する臨床研究

研究課題名（英文）Clinical study on efficacy of omalizumab for eosinophilic otitis media

研究代表者

飯野 ゆき子 (IINO, Yukiko)

自治医科大学・医学部・教授

研究者番号：30108534

研究成果の概要（和文）：好酸球性中耳炎の貯留液からは高濃度の IgE が検出される。そこで抗 IgE 抗体（omalizumab）の好酸球性中耳炎に対する有効性を検討した。対象は気管支喘息を合併する好酸球性中耳炎 17 例で、8 例に対し omalizumab をこれまでの治療に加え投与した。また 9 例を対照例とした。効果は質問表による自覚症状スコア、臨床症状スコア、血中と貯留液中の surrogate marker を治療前後で調べた。投与群では 1 年後に baseline に比較して自覚症状スコア、臨床症状スコアの改善をみた。特に 1 年以上投与を継続した 5 例では改善度が良く、貯留液の消失をみた。また 3 カ月後の血清中の IgE 値は投与群において有意な上昇をみた。骨導閾値の上昇は投与群に比べ対照群で高頻度に認められた。以上から omalizumab は好酸球性中耳炎の臨床症状を軽減し、かつ骨導レベルを保つ結果が得られ、中耳における好酸球性炎症を制御すると考えられた。

研究成果の概要（英文）：Eosinophilic otitis media (EOM) is an intractable otitis media and high levels of IgE are detected in the middle ear effusion (MEE). We carried out a study to determine whether anti-IgE therapy is efficacious in the treatment of EOM. Eight patients with EOM received the anti-IgE agent omalizumab for at least 3 months, in addition to ordinary treatments for EOM. They were evaluated by a questionnaire for ear and respiratory symptoms, clinical scores, surrogate markers in the blood, and hearing acuity before and after the anti-IgE therapy. Nine EOM patients without anti-IgE therapy were included as controls. The ear symptom scores and clinical scores gradually decreased during the therapy. In particular, five patients who were treated for more than 1 year showed improvement of their clinical scores with resolution of the MEE. The total serum IgE level was significantly elevated after 3 months of therapy. Deterioration of the bone conduction hearing levels was more frequently found in the control group than in the omalizumab group. This study provides new evidence establishing that 1) long-term anti-IgE therapy improved the clinical ear symptoms of EOM and 2) bone conduction hearing levels were mostly preserved. Therefore, long-term anti-IgE therapy can be effective for EOM to inhibit eosinophilic inflammation in the middle ear.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
平成 22 年度	2,400,000	720,000	3,120,000
平成 23 年度	1,000,000	300,000	1,300,000
平成 24 年度	100,000	30,000	130,000
平成 年度			
平成 年度			
総計	3,500,000	1,050,000	4,550,000

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：好酸球性中耳炎、好酸球性副鼻腔炎、気管支喘息、抗 IgE 抗体、オマリズマブ、中耳貯留液

1. 研究開始当初の背景

好酸球性中耳炎は好酸球を含む非常に粘稠な貯留液を有する難治性中耳炎である。気管支喘息を合併する事が多く、従来の中耳炎の治療に抵抗を示す。また徐々に、あるいは突然骨導閾値の上昇を来すという側面も持つ。現在のところ副腎皮質ステロイド薬(以下ステロイドと略)の内服あるいは中耳内局所投与が最も有効であるが、有効性が低い症例も数多く存在する。私どもは中耳貯留液中に高濃度の IgE の存在を証明し報告した。一方近年、中等症から重症気管支喘息に対する抗 IgE 抗体 (omalizumab) の有効性が証明され、実際の臨床現場での使用が認可されている。

2. 研究の目的

気管支喘息に合併した好酸球性中耳炎の患者に対し、omalizumab を用いた抗 IgE 抗体療法を施行し、気管支喘息のみならず、合併する好酸球性中耳炎の有効性を調べることである。

3. 研究の方法

対象：気管支喘息を合併した好酸球性中耳

炎 8 症例 (女性 6 例、男性 2 例) に対し、omalizumab を体重と血清総 IgE 値から換算した投与量に準じて 2 週おきまたは 4 週おきに投与した。なお投与前に行っていた内服治療、中耳炎に対するステロイドの鼓室内注入はそのまま必要に応じて継続した。3 例は 3 カ月で投与を中止し、5 例は 1 年以上投与を継続した。対照として、omalizumab の投与をおこなわない気管支喘息を合併した好酸球性中耳炎 9 症例 (女性 6 例、男性 3 例) を同様に検討した。

評価方法：自覚症状スコアは耳症状に関する質問票を用い算出した。また気管支喘息に対する効果は Asthma Control Test (ACT) で調査した。これらは投与前、投与後 3 カ月、6 カ月、1 年に評価した。また中耳炎に対する効果は臨床症状スコアとし、以下の 5 項目に関して過去 3 ヶ月の所見を 0, 1, 2 の 3 段階に評価した。中耳貯留液の量 (0 : なし、1 : 鼓室内にとどまっている量、2 : 外耳道まであふれる量)、中耳粘膜肥厚 (0 : ほぼ正常、1 : 鼓室内の腫脹、2 : 鼓膜のレベル以上の腫脹)、過去 3 ヶ月の副腎皮質ステロイド鼓室内投与回数 (0 : なし、1 : 1 回、2 : 2 回以上)、過去 3 ヶ月の副腎皮質ステロイド

の全身投与回数（0：なし、1：7日以内、2：8日以上）、過去3ヶ月の抗菌薬の全身投与回数（0：なし、1：7日以内、2：8日以上）。前3項目に関しては左右の耳を別々に評価した。これらはOmalizumab投与前、初回投与後3カ月、6カ月、12カ月に評価した。また血中好酸球数、血清IgE値、ECP値、及び貯留液中IgE値、ECP値を定量した。

骨導聴力：純音聴力検査にて骨導閾値と気導閾値を調べた。測定限界以上の場合は各周波数における測定限界聴力レベル+5dBで表した。

統計解析：統計学的な解析にはt検定、カイ二乗検定を用い、p value 0.05未満を有意差ありとした。

倫理：本研究を行うにあたっては、あらかじめ個人情報守られる事を明記した説明文書を作成の上、同意を得たものに関するのみ施行された。この研究は、自治医科大学の倫理審査委員会に諮り許可を得た。

4. 研究成果

自覚症状スコア：Omalizumabの投与による質問表による自覚症状の変化をFig.1に示す。投与群では6カ月でbaselineに比較してスコアの改善傾向が認められた（P=0.093）。しかし3カ月で投与を中止した群では12カ月でまた投与前のレベルにもどった。対照群では有意な変化は認められなかった。

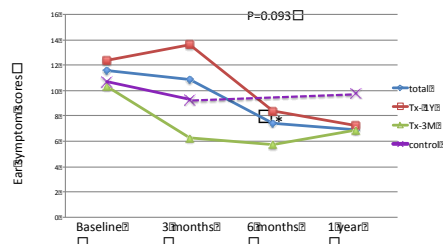


Fig. 1 Changes in the Ear Symptom scores evaluated by questionnaire of patients treated with Omalizumab.

ACTスコア：ACTスコアの変化をFig.2に示す。ACTスコアでは20点以上がコントロール良好であり、20点未満ではコントロール不良とされる。治療前は投与群の4例が20点未満であったが、投与後には7例が20点以上のコントロール良好となった。しかしbaselineからの有意な差はみとめられなかった。

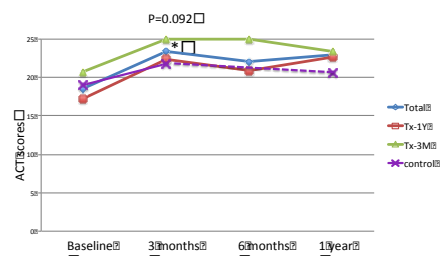


Fig. 2 Changes in ACT scores of patients treated with Omalizumab.

臨床症状スコア：臨床症状スコアは投与群では投与3カ月と1年後でbaselineに比較して有意な減少をみた。特に12カ月以上投与した群では投与1年で平均スコアは2となり、ほとんどの症例で貯留液の長期の消失をみた。一方対照群では有意な臨床スコアの変化は認められなかった（Fig.3）。評価項目の中では貯留液の消失程度、副腎皮質ステロイドの全身投与頻度が著明に改善した。

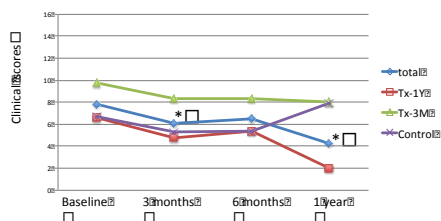


Fig. 3 Changes in the clinical scores of patients with eosinophilic otitis media. $P < 0.05$

Surrogate marker の変化：血中の各種マーカーの変化を Fig. 4 に示す。血中好酸球数は投与3カ月で減少傾向が認められた ($P=0.096$)。また血中総 IgE 値は投与3カ月で有意な上昇を認めた。一方 ECP は変化は認められなかった。対照群ではすべてにおいて有意な変化は認められなかった。

中耳貯留液中の ECP は投与群において投与3カ月で有意な減少をみた ($P < 0.05$)。しかし IgE 値は有意な変化はみられなかった。対照群では ECP, IgE とも3カ月で有意差は認められなかった。

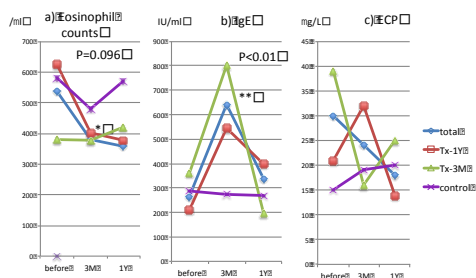


Fig. 4 Change in the peripheral blood eosinophil counts, serum IgE and serum ECP in patients treated with omalizumab.

骨導閾値の変化：投与群、対照群とも平均骨導閾値 (0.5, 1, 2kHz の平均) および 4 kHz の骨導閾値に関して、投与前と1年後の有意な変化は認められなかった。しかし平均骨導閾値あるいは 4 kHz 骨導閾値のいずれかが 15dB 以上上昇したものは投与群で1例2耳、対照群で4例7耳あり、対照群のほうが高頻度で

ある傾向が認められた ($P=0.081$)。

結論：以上の結果から好酸球性中耳炎に対しても自覚症状スコア、臨床症状スコアとも omalizumab の投与によって有意な改善がみられ、特に1年以上投与した長期投与群においてその効果が良好であった。また骨導閾値も投与群でより保たれていた。surrogate marker の解析からも血中好酸球の減少、中耳貯留液中の ECP 濃度の減少が認められ、omalizumab の投与により好酸球性炎症が制御されていることが示唆された。

Omalizumab を用いた抗 IgE 抗体療法は好酸球性中耳炎に対しても有用である。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計8件)

- (1) Iino Y. et al: Diagnostic criteria of eosinophilic otitis media, a newly recognized middle ear disease. *Auris Nasus Larynx* 38: 456-461, 2011.
- (2) Iino Y.: Clinical practice guidelines for the diagnosis and management of acute otitis media (AOM) in children in Japan. *Auris Nasus Larynx*. Epub 2011 Dec 23.
- (3) Yoshida N, Kanazawa H, Shinnabe A., Iino Y.: Powered endoscopic dacryocystorhinostomy with radio wave instruments: surgical outcome according to obstruction level. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 270(2): 579-84, 2013.
- (4) Shinnabe A., Hara M, Hasegawa M,

- Matsuzawa S, Kanazawa H, Kanaza T, Yoshida N, Iino Y: Differences in middle ear ventilation disorders between pars flaccida and pars yensa cholesteatoma in sonotubometry and patterns of tympanic and mastoid pneumatization. Otol Neurotol, 33(5):765-8, 2012.
- (5) Shinnabe A, Hara M, Hasegawa M, Matsuzawa S, Kanazawa H, Yoshida N, Iino Y: Clinical Characteristics and Surgical Benefits and Problems of Chronic Otitis Media and Middle Ear Cholesteatoma on Elderly Patients Older Than 70 Years. Otolology & Neurotology 33(7): 1213-1217, 2012.
- (6) Iino Y, Hara M, Hasegawa M, Matsuzawa S, Shinnabe A, Kanazawa H, Yoshida N: Clinical Efficacy of Anti-IgE Therapy for Eosinophilic Otitis Media. Otolology & Neurotology 33(7):1218-1224, 2012.
- (7) 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-. Monthly Book ENTONI, 139:44-48, 2012.
- (8) Shinnabe A, Hara M, Hasegawa M, Matsuzawa S, Kanazawa H, Yoshida N, Iino Y: A Comparison of patterns of Disease Extension in Keratosis Obturans and External Auditory Canal Cholesteatoma. Otol Neurotol, 34(1):91-94, 2013.
- [学会発表] (計 11 件)
- (1) Iino Y: Effectiveness of Macrolide Therapy for Chronic Rhinosinusitis. IRS & ISIAN 2011, Japan, Sep. 20-23.
- (2) 飯野ゆき子: 好酸球性中耳炎の診断と治療. 第 21 回日本耳科学会総会 学術講演会ランチョンセミナー4, 2011 年 11 月 25 日, 沖縄. otol Jpn21(4):353, 2011.
- (3) Iino Y, Yoshida N, Kanazawa H: Role of IgE in Eosinophilic Otitis Media. 11th Japan-Taiwan Conference on Otolaryngology-Head and Neck Surgery, Symposium11-4, pp125. 2011, Japan, Dec. 8-9.
- (4) 飯野ゆき子: 「好酸球性中耳炎の外来診療」. 第 30 回日本耳鼻咽喉科免疫アレルギー学会 ランチョンセミナー 1, 2012 年 2 月 16-17 日, pp57, 滋賀.
- (5) 飯野ゆき子, 金沢弘美, 新鍋晶浩, 吉田尚弘: 好酸球性中耳炎に対する抗 IgE 抗体療法 of 臨床効果. 第 113 回日本耳鼻咽喉科学会総会・学術講演会, 2012 年 5 月 9-12 日, pp512, 新潟.
- (6) Iino Y, Kanazawa H, Yoshida N: Anti-IgE Therapy for Eosinophilic Otitis Media. The First Asian Otolology Meeting & The 3rd East Asian Symposium on Otolology, Nagasaki, June 2-3, 2012. pp44.
- (7) Kanazawa H, Shinnabe A, Yoshida N,

Iino, Y.: Clinical Characteristics of the Secondary Cholesteatoma of the Middle Ear. The First Asian Otolaryngology Meeting & The 3rd East Asian Symposium on Otolaryngology, June 2-3, 2012. pp62.

(8) Iino Y.: Eosinophilic Otitis Media. The 9th international Conference on Cholesteatoma and Ear Surgery, Panel Discussion 11, Moderator, Nagasaki, June 3-7, 2012. pp44.

(9) 飯野ゆき子: シンポジウム 14. 難治性アレルギー性疾患に対するアプローチ. 好酸球性中耳炎の診断と治療. 第 62 回日本アレルギー学会秋季学術大会, 2012 年 11 月 29 日-12 月 1 日, 大阪市. (プログラム p. 1343)

(10) 飯野ゆき子: 基調講演「上気道における好酸球性炎症性疾患のエビデンスと今後の展望」第 31 回日本耳鼻咽喉科免疫アレルギー学会, 2013 年 2 月 7-9 日, pp69, 倉敷.

(11) 金沢弘美, 吉田尚弘, 飯野ゆき子: 好酸球性中耳炎における憎悪因子について. 第 31 回日本耳鼻咽喉科免疫アレルギー学会, 2013 年 2 月 7-9 日, pp142, 倉敷.

[その他]
ホームページ
<http://www.jichi.ac.jp/saitama-jibika/index.html> に研究業績を公表

6. 研究組織

(1) 研究代表者

飯野 ゆき子 (IINO, Yukiko)
自治医科大学・医学部・教授
研究者番号 : 30108534

(2) 研究分担者

新鍋 晶浩 (SHINNABE, Akihiro)
自治医科大学・医学部・助教
研究者番号 : 40365367

