

201024263A

厚生労働科学研究費補助金

難治性疾患克服研究事業

好酸球性副鼻腔炎の疫学、
診断基準作成等に関する研究

平成22年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 藤枝 重治

平成23(2011)年5月

目 次

I. 研究組織	1
II. 総括研究報告	
好酸球性副鼻腔炎の疫学、診断基準作成等に関する研究	
藤枝 重治	3
(資料) 好酸球性副鼻腔炎のアンケート調査用紙	
III. 分担研究報告	
1. 好酸球性副鼻腔炎関連遺伝子の研究	
玉利 真由美	15
2. 慢性副鼻腔炎の鼻茸由来の線維芽細胞におけるIL-17Aの作用に関する研究	
池田 勝久	21
3. 重症好酸球性副鼻腔炎における抗IgE抗体治療	
飯野 ゆき子	25
4. 好酸球性副鼻腔炎の診断基準作成に関する研究	
石戸谷 淳一	27
5. 日本における慢性副鼻腔炎の実態調査に関する研究	
河田 了	29
6. 慢性副鼻腔炎術後における鼻噴霧ステロイド薬とロイコトリエン拮抗薬との併用についての探索的研究	
春名 眞一	31
7. 慢性好酸球性炎症疾患の遺伝子解析と蛋白解析に関する研究	
平川 勝洋	35
8. アレルギー性鼻炎を合併した副鼻腔炎に関する研究	
川内 秀之	39
9. 慢性難治性副鼻腔炎に関する疫学調査	
氷見 徹夫	45
10. 鼻茸分離細胞の真菌抗原およびブドウ球菌エンテロトキシンに対する好酸球性炎症関連サイトカイン産生に関する研究	
岡野 光博	49
11. 慢性副鼻腔炎手術症例の予後に関する研究	
吉川 衛	53
12. 好酸球性副鼻腔炎の疫学解析	
浦島 充佳	57
IV. 研究成果の刊行に関する一覧表	61

I . 研究組織

研究代表者

藤 枝 重 治 福井大学医学部耳鼻咽喉科・頭頸部外科学・教授

研究分担者

玉利 真由美	理化学研究所ゲノム医科学研究センター・チームリーダー
池田 勝久	順天堂大学医学部・耳鼻咽喉科・教授
飯野 ゆき子	自治医科大学附属さいたま医療センター・耳鼻咽喉科・教授
石戸谷 淳一	横浜市立大学 附属市民総合医療センター・耳鼻咽喉科・教授
河田 了	大阪医科大学・耳鼻咽喉科・教授
春名 眞一	獨協医科大学・耳鼻咽喉・頭頸部外科・教授
平川 勝洋	広島大学大学院医歯薬学総合研究科 耳鼻咽喉科学・頭頸部外科学・教授
川内 秀之	島根大学医学部・耳鼻咽喉科・教授
氷見 徹夫	札幌医科大学・耳鼻咽喉科・教授
岡野 光博	岡山大学大学院医歯薬学総合研究科・耳鼻咽喉・頭頸部外科・准教授
浦島 充佳	東京慈恵会医科大学・分子疫学・准教授
野口 恵美子	筑波大学人間総合科学研究科社会環境医学専攻遺伝医学分野・人類遺伝学・准教授
吉川 衛	東京慈恵会医科大学・耳鼻咽喉科・講師
坂下 雅文	福井大学医学部・耳鼻咽喉科・頭頸部外科学・助教

研究協力者

池田 浩己	日本赤十字社和歌山医療センター・耳鼻咽喉科
広田 朝光	理化学研究所ゲノム医科学研究センター
村田 潤子	順天堂大学医学部・耳鼻咽喉科
神谷 和作	順天堂大学医学部・耳鼻咽喉科
本間 博友	順天堂大学医学部・耳鼻咽喉科
吉田 尚弘	自治医科大学附属さいたま医療センター・耳鼻咽喉科
佐久間康徳	横浜市立大学 附属市民総合医療センター・耳鼻咽喉科
塩野 理	横浜市立大学 附属市民総合医療センター・耳鼻咽喉科
吉村 勝弘	大阪医科大学・耳鼻咽喉科
月舘 利治	獨協医科大学・耳鼻咽喉・頭頸部外科
竹野 幸夫	広島大学大学院医歯薬学総合研究科・耳鼻咽喉科学・頭頸部外科学

石野 岳志	広島大学病院 耳鼻咽喉科・頭頸部外科
野田 礼彰	広島大学病院 耳鼻咽喉科・頭頸部外科
福入 隆史	広島大学病院 耳鼻咽喉科・頭頸部外科
青井 典明	島根大学医学部・耳鼻咽喉科
森倉 一朗	島根大学医学部・耳鼻咽喉科
清水 保彦	島根大学医学部・耳鼻咽喉科
清水 香奈子	島根大学医学部・耳鼻咽喉科
淵脇 貴史	島根大学医学部・耳鼻咽喉科
関 伸彦	札幌医科大学・耳鼻咽喉科
檜垣 貴哉	岡山大学病院・耳鼻咽喉科
鴻 信義	東京慈恵会医科大学・耳鼻咽喉科
松脇 由典	東京慈恵会医科大学・耳鼻咽喉科
浅香 大也	東京慈恵会医科大学・耳鼻咽喉科
大櫛 哲史	東京慈恵会医科大学・耳鼻咽喉科
富田かおり	福井大学医学部・耳鼻咽喉科
徳永 貴広	福井大学医学部・耳鼻咽喉科
二之宮貴裕	福井大学医学部・耳鼻咽喉科
森川 太洋	福井大学医学部・耳鼻咽喉科

Ⅱ．総括研究報告

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）
総合研究報告書

好酸球性副鼻腔炎の疫学、診断基準作成等に関する研究

研究代表者 藤枝 重治 福井大学医学部耳鼻咽喉科・頭頸部外科学 教授

研究要旨：

本邦では好中球浸潤を主体とする慢性副鼻腔炎、慢性中耳炎が特徴であったが、最近好酸球浸潤を主体としながら欧米型とも異なり、成人発症で気管支喘息を伴い、嗅覚脱失に至るステロイドにしか反応しない好酸球性副鼻腔炎が増加してきた。さらに進行すると中耳にまで進展し、黄色で非常に粘調な貯留液を有する好酸球性中耳炎を起こす。この中耳炎では、これまでの慢性中耳炎とは異なり難聴が進行し聾に至る。このような難治性の疾患は、本邦でのみ報告されており、他のアジアでもほとんど認められない。本研究では、平成 19 年 1 月 1 日から平成 21 年 12 月 31 日までの 3 年間、11 施設およびその関連施設で行った副鼻腔炎手術症例を抽出し、データシートを作成した。その結果、3014 例が集まり、うち好酸球副鼻腔炎は主治医の診断をしたもので 832 例（27.6%）、好酸球性中耳炎は 38 例であった。病理組織と臨床データで好酸副鼻腔炎を確定させ（822 例）、データシートを解析した結果、術前診断基準として、年齢 15 歳未満：－3 点、70 歳以上：－1 点、両側病変あり：＋1 点、鼻茸あり：＋1 点、嗅裂閉鎖あり：＋1 点、薬物アレルギーあり：＋1 点、篩骨洞陰性優位：＋1 点、血中好酸球率が 3-5%：＋2 点、5-8%：＋3 点、8%以上：＋4 点のスコアをつけることで判定可能となった。スコア 5 で区切ると、感度 76%（95%CI 73-79%）、特異度 72%（95%CI 70-73%）、Positive predictive value 53%（95%CI 51-56%）、Negative predictive value 88%（95%CI 86-89%）が得られた。822 例の好酸球性副鼻腔炎と診断した症例の中、1 視野あたり 100 個以上の好酸球浸潤を認める症例は 571 例（全体の 18.9%）であった。今後、571 例に絞った解析、前向き研究において術前診断基準案の再検、スコアをどこで区切るか検討するとともに、好酸球浸潤と予後との関連を検討する必要性が判明した。

A. 研究目的

本邦における鼻副鼻腔・中耳疾患は、ウイルス感染とそれに続発する細菌感染による好中球浸潤を主体とする炎症病変が中心であった。対策として抗菌薬の開発とマクロライド少量

長期投与によって、治癒率が有意に向上しえた。

その一方で、アレルギー疾患の増加とともに難治性の好酸球浸潤を主体とする疾患が増えてきた。森山・春名は、篩骨洞病変が主体、嗅覚障害が主訴、鼻茸の存在、鼻粘膜・血中好酸球

増加を伴う好酸球性副鼻腔炎の疾患概念を提唱した(春名眞一, 他. 耳展 44(3):195-201, 2001)。この疾患は、成人発症であり気管支喘息の合併率が高く、難治性でありかつ感覚神経障害(嗅覚神経)を伴う特徴があった。

さらに病変が進行すると、副鼻腔に留まらず中耳にまで進展し、中耳炎を併発する。飯野らは、多数の好酸球浸潤を見る黄色で非常に粘調な貯留液を有する中耳炎、好酸球性中耳炎として報告した(Iino Y et al. Curr Allergy Asthma Rep. 8:525-30, 2008)。好酸球性中耳炎症例では、ほとんど好酸球性副鼻腔炎を合併している。この二つの好酸球性疾患に対して、唯一治療効果があるのはステロイド内服である。しかし本疾患が致死性疾患でないため、副作用を考慮し長期の服用は行えず、休薬中に炎症が悪化してしまう。一方で感覚神経障害(嗅覚神経・聴神経)が必発なため通院が終わることはなく、費やされる医療費は膨大なものである。現在これらの疾患治療に悩む患者、臨床医の数は徐々に増加しているが、これまで大規模調査などは行われておらず、有病率、気管支喘息合併率などははっきりしたことは全くわかっていない。

また病態自体の医師への啓蒙が進んでいないため、おそらく耳鼻咽喉科、呼吸器科、アレルギー科において多くの潜在的患者が通院していると思われる。そのためにもこの疾患概念を確立し啓蒙することが重要である。

この疾患は欧米における副鼻腔炎、中耳炎とは確実に異なるため、アジア人もしくは日本人特有の疾患である可能性もある。その点は、遺伝子多型頻度の人種差を比較することで判明すると思われる。

さらに重要な点は、本疾患が成人発症であることである。高齢化社会が叫ばれる中、確実に本

疾患は増えていくと思われる。病因を解明し、青少年期からの予防といった早急の対策が厚生労働行政には必要である。

そこで本研究では、好酸球副鼻腔炎とその進行した好酸球中耳炎の臨床的特徴から診断基準を確立し、罹患率、他のアレルギー疾患合併率の確定を目的とする。

B. 研究方法

B-1) 症例の登録

臨床データ構築のため、症例の多い都会を中心に11施設での共同研究とした。平成19年1月1日から平成21年12月31日までの3年間で行った副鼻腔炎手術症例を抽出し、表1に示すデータシートを作成した。データシートは、個人を特定できる情報を削り、代わりに新しく符号を付けて作成した。症例の抽出は、鼻茸もしくは鼻粘膜の病理組織があるものとした。病理組織を福井大学に集め、同一医師により浸潤している好酸球数を400倍視野で計測した。1症例あたり3ヵ所測定し、その平均値をとった。病理組織を運びだせない施設には、福井大学から同一医師を派遣した。広島大学、札幌大学の2施設は、測定する医師1名に十分スライドで説明し、自大学で測定した。各施設担当者に症例ごとの診断を記載させた。各施設の診断基準は、篩骨洞病変が主体、嗅覚障害があり、鼻茸あり、血中好酸球率6%以上もしくは粘膜組織中好酸球浸潤が多いとしていた。

B-2) 症例解析

データシートはすべて福井大学に集め、コンピュータ入力した。好酸球性副鼻腔炎の最終診断は、主治医の診断を参考に、臨床データと組織中好酸球数、血中好酸球率を照らし合わせ

822 例を好酸球性副鼻腔炎と決定した。

すべての入力終了した段階で、慈恵会医科大学・浦島医師に送り、解析を行った。解析は、各項目陽性症例数と陰性症例数、もしくは3～4段階を付け、好酸球性副鼻腔炎の診断に一致するか単ロジスティック解析した。欠損値は陰性症例に含めた。その後、多変量解析し、stepwise 法により変数を絞り込み ROC カーブを書き (AUC =0.8)、臨床上使いやすいように重み付けを整数として、有意な変数のみを残した。

B-3) 遺伝子多型・発現研究

好酸球性副鼻腔炎患者 300 例、通常の慢性副鼻腔炎患者 300 例、健康成人 300 例、慢性中耳炎 200 例、好酸球性中耳炎 200 例の末梢血を集め、GWAS (genome wide association study) を行う。手術で鼻茸、中耳液の収集を各群 50 例入手し、マイクロアレーによる遺伝発現検索を行う。

B-4) 好酸球性副鼻腔炎の基礎的研究

好酸球性副鼻腔炎の病因、病態を解明するため Super Th1 細胞、IL-33、Th17 産生 CD4 陽性細胞、IL-17RB (IL-17E/IL-25 受容体) 陽性 NKT 細胞、ケモカイン産生の検討を行う。

C. 研究結果

全国 11 施設および関連病院で平成 19 年 1 月 1 日～平成 21 年 12 月 31 日までの 3 年間にを行った、病理組織がある慢性副鼻腔炎手術症例を抽出し、表 1 に示すデータシートを作成した。データシートは 3014 例集まり、解析した。症例数は札幌医大：185 例、獨協医大：200 例、自治医科大学附属大宮医療センター：122 例、慈恵会医大：654 例、順天堂大学：151 例、横

浜市大：150 例、大阪医大：126 例、岡山大学：667 例、和歌山日赤：217 例、広島大学：224 例、島根医大：32 例、福井大学：286 例であった。

平均年齢 51.9 ± 16.0 歳、5 歳から 93 歳まで幅広い分布であった。主治医が好酸球性副鼻腔炎の診断をした症例は 832 例 (27.6%)、好酸球性中耳炎は 38 例であった。

鼻茸及び粘膜組織における好酸球浸潤は 400 倍顕微鏡下で 1 視野あたり 116.3 ± 184.1 個 (平均±標準偏差) であった。1 視野あたり 120 個以上の症例数は 903 例 (30%)、150 個以上は 797 例 (26%)、200 個以上は 606 例 (20%)、300 個以上は 368 例 (12%) であった。

各項目の全体における陽性率は以下のごとくである。両側 69%、術前ステロイド使用 8.5%、術前抗菌薬反応 8.5%、術前鼻噴霧用ステロイド反応 30%、術前ステロイド反応 33%、鼻茸有 78%、粘調鼻汁 64%、後鼻漏 54%、顔面痛 25%、嗅覚障害 48%、嗅裂閉鎖 42%、耳症状 16%、骨導閾値上昇 22%、喫煙率 28%、採血時ステロイド使用 3.7%、RAST における 1 項目以上陽性 42%、レントゲン陰性 (上顎洞優位 32%、篩骨洞優位 37%)、好酸球性中耳炎 1.3%、慢性中耳炎 1.3%、アスピリン喘息 3.6%、アレルギー性鼻炎 34%、気管支喘息 18%、アトピー性皮膚炎 1.2%、食物アレルギー 1.7%、薬物アレルギー 5.2% の結果であった。

これを好酸球性副鼻腔炎と一般的慢性副鼻腔炎に分類し統計処理を行うと、表 2 のようになる。有意に異なるのは、両側病変、鼻茸あり、粘調鼻汁あり、嗅覚障害、嗅覚閉鎖、血中個酸球率、レントゲン陰影率、病理組織中好酸球数、合併症の率として好酸球性中耳炎、アスピリン喘息、アレルギー性鼻炎、気管支喘息、薬物ア

レルギーであった。

これらのデータを単ロジスティック解析した。血中好酸球率は 3%以上-5%未満、5%以上-8%未満、8%以上に分類すると好酸球性副鼻腔炎であるリスクは、0%以上-3%未満に比較して 3.7 倍、6.9 倍、11.6 倍増える。両側病変あり 5.2 倍、鼻茸あり 3.4 倍、粘調鼻汁あり 4.3 倍、嗅裂閉鎖 3.5 倍、各種項目 RAST 陽性 1.4 倍から 1.9 倍、アスピリン喘息合併 4.6 倍、アレルギー性鼻炎 1.7 倍、気管支喘息 2.8 倍、薬物アレルギー 2.5 倍、篩骨洞陰性優位 6.1 倍であり、多変量解析後、step wise 法により変数を絞り込み ROC カーブを書き (AUC =0.8)、臨床上使いやすいように重み付けを整数として有意な変数のみを残した。

その結果次のような診断基準が作成された

年齢 15 歳未満：-3 点、70 歳以上：-1 点
両側疾患あり：+1 点、鼻茸あり：+1 点、嗅裂閉鎖あり：+1 点、薬物アレルギーあり：+1 点、篩骨洞陰性優位：+1 点

血中好酸球率において 3%以上-5%未満：+2 点、5%以上-8%未満：+3 点、8%以上：+4 点

この基準でスコアを付ける。

たとえば 50 歳男性、両側副鼻腔炎あり、薬物アレルギーあり、血中好酸球率 9%ならば、スコア 6 点となる。

スコア 4 点で区切り、4 点以上を好酸球性副鼻腔炎の可能性ありとすると感度 86%・特異度 59%となる。スコア 5 点だと感度 76%・特異度 72%、スコア 6 点だと感度 61%・特異度 81%、スコア 7 点だと感度 41%・特異度 90%

となった。スコア 5 点の区切りではと感度 76% (95%CI 73-79%)、特異度 72% (95%CI 70-73%) であるとともに、Positive predictive value 53% (95%CI 51-56%)、Negative predictive value 88% (95%CI 86-89%) であった。

さらに組織中の好酸球数を好酸球性副鼻腔炎 822 例に絞って検討してみると 400 倍顕微鏡下 1 視野あたり好酸球浸潤 300 個以上:30.0%、200~300 個:17.3%、100~200 個:23.1%であった。

遺伝子多型・発現解析のサンプル収集のための倫理委員会申請はすべての施設で終了し、一部を除き承認を得た。平成 23 年 1 月 1 日から行う手術症例で開始する。

D. 考察

今回、3000 例以上の手術症例が集まった。これまでの研究では、500-700 例の外来通院中の副鼻腔炎症例を集めるにとどまっていたので、今回の研究はかなりの疫学的価値があると考えている。手術症例が多く、鼻科学を専門にしている大学を共同研究施設にしたのが良かったのだと思われる。

表 2 で示したようにこれまで好酸球性副鼻腔炎に特徴的であった症状、所見はやはり同様に有意であった。ただ嗅覚障害が 42.3%、気管支喘息合併が 41.6%と印象よりも低値であった。ただ本研究が、後ろ向き研究なのでどうしても欠損値が存在し、完全記載ではなかったという問題点が残る。

約 3000 例の慢性副鼻腔炎手術症例中、主治医の診断で 832 例 (27.6%) の好酸球性副鼻腔炎が存在した。これは研究施設が大学病院であるので、一般病院に比べて重症かつ難治性の慢

性副鼻腔炎患者が多いので比較的高い比率になっている可能性もあると思われる。これまで臨床的に 10%から 15%程度が予後不良の副鼻腔炎である印象を持っていたので、やや多く感じた。これは、今回の好酸球性副鼻腔炎の診断が、組織中の好酸球浸潤が 100 個以上なくとも臨床像と血中好酸球率が高いと診断可にしていたためである。好酸球性副鼻腔炎診断症例中組織好酸球数が 100 個以上ありは 18.9%、200 個以上は 12.6%、300 個以上は 7.9%なので、好酸球性副鼻腔炎の組織学的定義は、これまでの 100 個よりも多くすべきかも知れない。この定義に関しては、好酸球浸潤の程度と予後に関する検討を行う必要性がある。2 年後の H24 年 12 月 31 日までに 3014 例の経過、特に再発の有無について可能な限り追跡調査をし、その結果にて、再度本研究でのデータシート解析をするとより確実かつ正確な好酸球性副鼻腔炎の診断基準が作成できると考える。

もう一つの重要な点として全国の好酸球性副鼻腔炎の罹患率を求めることがあげられる。今回の研究方法では、明確な答えを出すことができないが、福井県、岡山県、広島県の全県下での副鼻腔炎手術数を計算し、外来患者を推測することで、ある程度の罹患率を求めることができている。現在、3 県の各病院に問合わせ中である。

一方で今回作成した診断基準案においても、どれだけ正確に診断できるか検討することが大切である。どの程度のスコアで区切ると適切なのか、現在の段階では、確実にはわからないが、感度と特異度の値のバランスからは、今のところ 5 点が区切りであると考えている。この区切りを検討するために、慢性副鼻腔炎手術症例の前向き研究で、完全な臨床データを作成し、

感度、特異度を求める。この前向き研究によって別の面からのより確実な診断基準が確立できかつ確認できると考える。

確実な予後を知ること重要であるが、この前向き研究で予後についても検討する。術前診断の情報は、予後にも必ず貢献するはずである。手術後の治療法に関する情報も集め、今回の予後と治療法の変化から、治療ガイドラインに掲載できる治療法の確立も可能となってくる。

好酸球性副鼻腔炎が進行した病型として好酸球性中耳炎を考えているが、今回の研究では 38 例と少数であった。そのため詳細な検討は不可能であった。そのため好酸球性中耳炎に関しては、各大学で現在外来通院治療している患者から採血、サンプリングを行う必要がある。

これまで提唱されていた好酸球性副鼻腔炎は、成人発症、両側性、CT にて篩骨洞陰影が優位、嗅覚障害あり、鼻茸あり、血中好酸球率 6%以上あるいは 400 倍 1 視野 100 個以上であった。概ね今回の診断基準案と项目的には、違いがないが、今回の特徴はスコア化したことで専門外の医師でも診断可能としたことである。しかし最も興味深かったのは、「薬物アレルギーあり」が診断基準の中で含まれたことである。アスピリン喘息は薬物アレルギーに含まれるが、薬物アレルギーの 29%がアスピリン喘息陽性になっていたが、71%はアスピリン喘息陽性ではなく、違う薬物に対するアレルギーであった。多くは抗菌薬であろうと推測される。このことは、薬物アレルギーがあるから好酸球性副鼻腔炎になるのか、それとも好酸球性副鼻腔炎があるので薬物に対してアレルギーが存在するのか 2 通りの解釈があるが、現在のところどちらか不明である。もし仮に薬物の投与で薬物アレルギーを発症し、それに伴い好酸球性副

鼻腔炎が発症してくるのであれば、大問題である。薬物アレルギー陽性例に関しては、もう一度原因薬剤を照会する。

E. 結論

約 28%の好酸球性副鼻腔炎患者を含む慢性副鼻腔炎約 3000 例の臨床検討を行った。ロジスティック解析、多変量解析、step wise 法により変数を絞り込み ROC カーブを書き (AUC = 0.8)、臨床上使いやすいように重み付けを整数として、有意な変数のみを残した。その結果、上述の術前診断基準が作成できた。今後この診断基準を使用してどのスコアで区切った場合、感度・特異度の点で優れるのか、前向き研究で検討する必要がある。さらに予後との比較を行い、本当に予後不良で、難治性の副鼻腔炎の好酸球浸潤レベルを同定する必要性がある。

F. 研究発表

1. 論文発表

1) Makino Y, Noguchi E, et al.:
Apolipoprotein A-IV is a candidate target molecule for the treatment of seasonal allergic rhinitis. J Allergy Clin Immunol. 2010, 126(6): 1163-1169

2) Imoto Y, Enomoto H, et al.: S2554X mutation in the filaggrin gene is associated with allergen sensitization in the Japanese population. J Allergy Clin Immunol. 2010, 125(9):498-500.

3) Yamada T, Lizhong S, et al.: Poly(I:C) induces BLYS-expression of airway fibroblasts through phosphatidylinositol 3-kinase. Cytokine. 2010, 50(2):163-169.

4) Sakashita M, Hirota T, et al.: Prevalence of allergic rhinitis sensitization to common aeroallergens in a Japanese population. Int Arch Allergy Immunol. 2010, 151(3):255-261.

5) Kimura Y, Sugimoto C, et al.: Bax-gene transfer enhances apoptosis by steroid treatment in human Nasal fibroblasts. Eur Arch Otorhinolaryngol. 2010, 267(1):61-66.

6) Takabayashi T, Xie MJ, et al.: LL5beta directs the translocation of filamin A and SHIP2 to sites of phosphatidylinositol 3,4,5-triphosphate (PtdIns(3,4,5)P3) accumulation, and PtdIns(3,4,5)P3 localization is mutually modified by co-recruited SHIP2. J Biol Chem. 2010, 285(21):16155-16165.

7) Yamamoto H, Yamada T, et al.: Platelet derived endothelial cell growth

- factor/Thymidine phosphorylase enhanced human IgE production. *Allergol Int.* 2010, 60(1): 79-85.
- 8) Matsumoto Y, Noguchi E, et al : Upregulation of IL17RB during natural allergen exposure in patients with seasonal allergic rhinitis. *Allergol Int.* 2011, 60(1):87-92.
- 9) Yamamoto H, Yamada T, et al.: Efficacy of oral olopatadine hydrochloride for the treatment of seasonal allergic rhinitis: A randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Allergy Asthma Proc.* 2010, 31(4):296-303.
- 10) Yonekura S, Okamoto Y, et al.: A randomized, double-blind, placebo-controlled study of Ten-Cha (*Rubus suavissimus*) on house dust mite allergic rhinitis. *Auris Nasus Larynx.* 2011, 38(5):600-607.
- 11) Harada M, Hirota T, et al: TSLP Promoter Polymorphisms are Associated with Susceptibility to Bronchial Asthma. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 2010 Jul 23. [Epub ahead of print]
- 12) Undarmaa S, Mashimo Y, et al.: Replication of genetic association studies in asthma and related phenotypes. *J Hum Genet.* 2010, 55(6):342-349.
- 13) Isada A, Konno S, et al.: A functional polymorphism (-603A --> G) in the tissue factor gene promoter is associated with adult-onset asthma. *J Hum Genet.* 2010, 55(3):167-174.
- 14) Haruyama T, Furukawa M, et al.: Expression of IL-17 and its role in bone destruction in human middle ear cholesteatoma. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec.* 2010, 72(6):325-331.
- 15) Inoshita A, Yokoi H, et al.: A randomized prospective study of oral levofloxacin vs intravenous flomoxef prophylaxis in postoperative infection after endoscopic sinus surgery. *Am J Otolaryngol.* 2010, 31(5):360-363.

- 16) Saitoh T, Kusunoki T, et al.: Role of interleukin-17A in the eosinophil accumulation and mucosal remodeling in chronic rhinosinusitis with nasal polyps associated with asthma. *Int Arch Allergy Immunol.* 2010, 151(1):8-16.
- 17) Shinnabe A, Hara M, et al.: External Ear Canal Stenosis Caused by a Postaural Schwannoma: A Case Report. *Otol Neurotol.* 2010 Jul 22. [Epub ahead of print]
- 18) Iino Y: Role of IgE in eosinophilic otitis media. *Allergol Int.* 2010. 59(3):233-238.
- 19) Iino Y, Usubuchi H, et al.: Eosinophilic inflammation in the middle ear induces deterioration of bone-conduction hearing level in patients with eosinophilic otitis media. *Otol Neurotol.* 2010. 31(1):100-104.
- 20) Ishitoya J, Sakuma Y, et al.: Eosinophilic chronic rhinosinusitis in Japan. *Allergol Int.* 2010. 59(3):239-245.
- 21) Sakuma Y, Ishitoya J, et al.: New diagnostic clinical criterion for eosinophilic chronic rhinosinusitis. *Auris Nasus Larynx.* 2011, 38(5):583-588.
- 22) Ishitoya J, Sakuma Y, et al.: Eosinophilic chronic rhinosinusitis in Japan. *Allergol Int.* 2010, 59(3):239-245.
- 23) Ito K, Terada T, et al.: Preliminary study of a challenge test to the patients with Japanese cedar pollinosis using an environmental exposure unit. *Auris Nasus Larynx.* 2010. 37(6):694-699.
- 24) Majima Y, Kurono Y, et al.: Reliability and validity assessments of a Japanese version of QOL 20-Item Sino-Nasal Outcome Test for chronic rhinosinusitis. *Auris Nasus Larynx.* 2010. 37(4):443-448.
- 25) Takeno S, Hirakawa K, et al.: Pathological mechanisms and clinical features of eosinophilic chronic rhinosinusitis in the Japanese population. *Allergol Int.* 2010. 59(3):247-256.

- 26) Takeda K, Takeno S, et al.: Expression and distribution of glucocorticoid receptor isoforms in eosinophilic chronic rhinosinusitis. *Auris Nasus Larynx*. 2010. 37(6):700-707.
- 27) Go K, Ishino T, et al.: Analysis of syndecan-1 and TGF-beta expression in the nasal mucosa and nasal polyps. *Auris Nasus Larynx*. 2010. 37(4):427-435.
- 28) Prokopakis EP, Hellings PW, et al.: From ancient Greek medicine to EPOS. *Rhinology*. 2010. 48(3):265-272.
- 29) Tominaga T, Kawaguchi K, et al.: Suppression of type-I allergic responses by oral administration of grape marc fermented with *Lactobacillus plantarum*. *Immunopharmacol Immunotoxicol*. 2010. 32(4):593-599.
- 30) Ogasawara N, Kojima T, et al.: Epithelial barrier and antigen uptake in lymphoepithelium of human adenoids. *Acta Otolaryngol*. 2011, 131(2): 116-123.
- 31) Ohkuni T, Kojima T, et al.: Poly(I:C) reduces expression of JAM-A and induces secretion of IL-8 and TNF- α via distinct NF- κ B pathways in human nasal epithelial cells. *Toxicol Appl Pharmacol*. 2011. 250(1):29-38.
- 32) Kojima T, Fuchimoto J, et al.: c-Jun N-terminal kinase is largely involved in the regulation of tricellular tight junctions via tricellulin in human pancreatic duct epithelial cells. *J Cell Physiol*. 2010. 225(3):720-733.
- 33) Ogasawara N, Kojima T, et al.: Shikonin directly inhibits nitric oxide synthases: possible targets that affect thoracic aorta relaxation response and nitric oxide release from RAW 264.7 macrophages. *J Pharmacol Sci*. 2010. 112(3):343-351.
- 34) Kamekura R, Kojima T, et al.: Thymic stromal lymphopoietin induces tight junction protein claudin-7 via NF-kappaB in dendritic cells. *Histochem Cell Biol*. 2010. 133(3):339-348.

35) Okano M, Fujiwara T, et al.: Role of fungal antigens in eosinophilia-associated cellular responses in nasal polyps: a comparison with enterotoxin. Clin Exp Allergy. 2011.41:171-178.

36) Makihara S, Okano M, et al.: Regulation and characterization of IL-17A expression in patients with chronic rhinosinusitis and its relationship with eosinophilic inflammation.: Chronic rhinosinusitis and its relationship eosinophilic inflammation. J Allergy Clin Immunol. 2010. 126:397-400.

G. 知的財産権の取得状況（予定を含む）

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

表1 データーシート

(施設番号)-(整理番号)

前向きは整理番号の頭に「E」をつけて下さい

性別 (M F) 年齢

才

この症例は、

☐ 疫学調査 ☐ 前向き研究

(福井大学への郵送用)

この症例の診断は、(各施設での基準で診断)

☐ 慢性副鼻腔炎 ☐ 好酸球性副鼻腔炎

☐ 慢性中耳炎 ☐ 好酸球性中耳炎

前向き研究参加 (可 不可)

発症年齢 ☐ <20 ☐ 20~40 ☐ 40≤

病変 ☐ 片側 ☐ 両側

術前状況

術前、2週以内の内服ステロイド使用

(あり なし 不明)

抗菌薬への反応 (あり なし 不明)

ステロイドへの反応

点鼻 (あり なし 不明)

内服 (あり なし 不明)

身体所見について

鼻茸 (あり なし 不明)

粘稠な鼻汁 (あり なし 不明)

後鼻漏 (あり なし 不明)

顔面痛 (あり なし 不明)

嗅覚障害 (脱失、あり なし 不明)

嗅裂閉塞 (あり なし 不明)

耳症状 (あり なし 不明)

骨導閾値上昇(1周波数でも 30dB 以上)

(あり なし 不明)

喫煙について

☐ 不明 ☐ 今まで吸ったことがない

☐ 以前ある (本/日、 年間)

☐ 現在ある (本/日、 年間)

室内ペット(受診時) (あり なし 不明)

検査データについて

末梢血 ☐ 不明

採血時、2週以内の内服ステロイド使用

(あり なし)

WBC _____個/ul

好酸球 _____%

好塩基球 _____%(0.1 の桁まで)

好中球 _____%

RAST (スコア2≤陽性)

☐ 未測定 ☐ すべて陰性

☐ コナダニ(1) ☐ ヤケダニ(2)

☐ スギ ☐ ブタクサ ☐ カモガヤ

☐ カンジダ ☐ アスペルギルス

☐ アルテルナリア ☐ その他

☐ その他 ☐ その他

上顎洞と篩骨洞の陰影濃度

☐ 上顎>篩骨 ☐ 上顎 = 篩骨

☐ 上顎<篩骨 ☐ 不明

標本所見について ☐ 不明

好酸球数(x400、一視野あたり)

① _____個、② _____個、③ _____個

3回の平均数 _____個

合併症について

好酸球性中耳炎 (あり なし 不明)

慢性中耳炎 (あり なし 不明)

アスピリン喘息 (あり なし 不明)

アレルギー性鼻炎 (あり なし 不明)

気管支喘息 (あり なし 不明)

アトピー性皮膚炎 (あり なし 不明)

食物アレルギー (あり なし 不明)

蕁麻疹、薬剤アレルギー (あり なし 不明)

Churg-Strauss syndrome (あり なし 不明)

表2 好酸球性副鼻腔炎と一般的慢性副鼻腔炎の違い

	好酸球性副鼻腔炎	慢性副鼻腔炎（一般）
症例数	822	2192
年齢	51.0 ± 13.8	51.6 ± 16.8
両側病変	96.8%	59.6%
症状		
鼻茸	92.6%	72.2%
粘調鼻汁	70.4%	52.2%
後鼻漏	51.8%	39.9%
顔面痛	23.2%	22.3%
嗅覚障害	42.3%	23.6%
嗅覚閉鎖	69.0%	23.6%
耳症状	16.4%	10.9%
骨導閾値上昇	3.8%	3.3%
血中好酸球率	8.56 ± 5.68	3.85 ± 3.94
レントゲン陰影濃度		
上顎<篩骨	61.4%	27.1%
上顎=篩骨	30.9%	29.3%
上顎>篩骨	6.6%	40.9%
病理組織中好酸球数	244.1 ± 235.7	66.7 ± 13.0
合併症		
好酸球性中耳炎	2.9%	0.2%
慢性中耳炎	1.0%	0.9%
アスピリン喘息	10.3%	0.9%
アレルギー性鼻炎	53.8%	27.4%
気管支喘息	41.6%	8.9%
アトピー性皮膚炎	1.8%	0.9%
食物アレルギー	2.1%	1.6%
薬物アレルギー	9.1%	3.4%
Churg strauss syndrome	0%	0%

Ⅲ. 分担研究報告

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）
分担研究報告書

好酸球性副鼻腔炎関連遺伝子の研究

研究分担者 玉利 真由美 理化学研究所ゲノム医科学研究センター チームリーダー

研究協力者 広田 朝光 理化学研究所ゲノム医科学研究センター リサーチアソシエイト

研究要旨：

本研究は遺伝子解析を用いて好酸球性副鼻腔炎関連遺伝子群を同定し、病態の科学的な解明を通してより良い予防法、治療法を確立することを目的とする。临床上の特徴として、好酸球性副鼻腔炎はしばしば重症気管支喘息を合併し、感冒をきっかけに両方の疾患が増悪する。また最近、上気道の好酸球性炎症に真菌抗原が関与することが報告されている。我々は正常ヒト鼻粘膜上皮細胞、気管支上皮細胞を培養し、ウイルス感染疑似物質（polyI:C）、アルテルナリア菌体成分を培養上清に添加し、上皮細胞におけるサイトカインmRNA発現の変化を検討した。鼻粘膜上皮、気管支上皮細胞ともに polyI:C により、TSLP、IL-6、IL-8が強く誘導され、アルテルナリアが共存すると IL-6、IL-8の発現誘導が増強した。

A. 研究目的

好酸球性副鼻腔炎はしばしば重症気管支喘息を合併し、临床上の特徴として、感冒をきっかけに両方の疾患が増悪する。ウイルス感染は気道上皮細胞より様々なサイトカインの産生を誘導し、アレルギー炎症の増悪に関与することが知られている。アルテルナリアはクーラーのカビや黄砂に含まれる環境真菌であり、アレルギー炎症の増悪要因として注目されてきている。本研究では鼻粘膜上皮細胞、気管支上皮細胞において、polyI:C、アルテルナリア刺激によるサイトカインの誘導について検討を行った。

B. 研究方法

正常ヒト気管支上皮細胞はCambrex社のものを、正常ヒト鼻粘膜上皮細胞はPromoCell社のものを用いた。polyI:C（10・g/ml）

（InvivoGen）、アルテルナリア（25・g/ml）

（Greer社）にて刺激を行い、3時間後にmRNAを抽出し、cDNAを合成した。SYBR Premix Ex Taq（TAKARA）によるRT-PCR法を用い、GAPDHをコントロールとしてmRNA定量解析を行なった。TSLP、IL-6、IL-8、IL-33、上皮細胞におけるproteinaseの受容体である Proteinase-activated receptor 2（PAR2）のmRNA発現について検討した。

（倫理面への配慮）

本研究は三省合同「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」に準拠して行い、当該実施機関の倫理委員会の承認を受け研究を行っている。

C. 研究結果

鼻粘膜上皮細胞において、polyI:C刺激によ