

201128236A

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診断基準作成と
網羅的解析に関する研究

平成23年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 藤枝 重治

平成24(2012)年5月

目 次

I. 研究組織	-----	1
II. 総括研究報告		
1. 好酸球性副鼻腔炎の診断基準作成と網羅的解析に関する研究 好酸球性副鼻腔炎大規模疫学調査：好酸球浸潤数による層別解析 藤枝 重治	-----	3
2. 好酸球性副鼻腔炎疫学前向き研究 坂下 雅文	-----	11
III. 分担研究報告		
1. 好酸球性副鼻腔炎の疫学、診断基準作成等に関する研究 飯野 ゆき子	-----	17
2. 鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎病態の細分類に関する研究 池田 勝久	-----	21
3. 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	-----	23
4. リポ多糖（LPS）による副鼻腔炎の病態制御に関する研究 岡野 光博	-----	27
5. 好酸球性副鼻腔炎の診断基準作成と網羅的解析に関する研究 川内 秀之	-----	31
6. 慢性副鼻腔炎の疫学に関する研究 河田 了	-----	35
7. 好酸球性副鼻腔炎に関連する遺伝子発現についての研究 玉利 真由美	-----	37
8. 好酸球性副鼻腔炎の術後経過からみた重症度分類に関する研究 春名 眞一	-----	43
9. 慢性副鼻腔炎患者における細胞障害に対する研究 氷見 徹夫	-----	47
10. 慢性好酸球性炎症疾患の遺伝子解析と蛋白質解析に関する研究 平川 勝洋	-----	51
11. 慢性副鼻腔炎の術後管理と予後に関する研究 吉川 衛	-----	57
IV. 研究成果の刊行に関する一覧表	-----	63

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

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
池田 勝久 順天堂大学医学部・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
浦島 充佳 東京慈恵会医科大学・分子疫学・准教授
岡野 光博 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科・耳鼻咽喉・頭頸部外科学
・准教授
川内 秀之 島根大学医学部・耳鼻咽喉科・教授
河田 了 大阪医科大学・耳鼻咽喉科・教授
玉利 真由美 理化学研究所ゲノム医科学研究センター 呼吸器疾患研究チーム
・チームリーダー
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
春名 眞一 獨協医科大学医学部・耳鼻咽喉・頭頸部外科・教授
氷見 徹夫 札幌医科大学・耳鼻咽喉科・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
吉川 衛 東京慈恵会医科大学・耳鼻咽喉科・講師
坂下 雅文 福井大学医学部附属病院・耳鼻咽喉科・頭頸部外科・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
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
村田 潤子 順天堂大学医学部・耳鼻咽喉科
佐久間 康德 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
檜垣 貴哉 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科・耳鼻咽喉・頭頸部外科学
牧野 靖一郎 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科・耳鼻咽喉・頭頸部外科学
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
田村 優希江	島根大学医学部・耳鼻咽喉科
寺田 哲也	大阪医科大学・耳鼻咽喉科
乾 崇樹	大阪医科大学・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 呼吸器疾患研究チーム
中山 元次	獨協医科大学・耳鼻咽喉・頭頸部外科
関 伸彦	札幌医科大学・耳鼻咽喉科
小幡 和史	札幌医科大学・耳鼻咽喉科
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 耳鼻咽喉科学・頭頸部外科
野田 礼彰	広島大学病院 耳鼻咽喉科学・頭頸部外科
福入 隆史	広島大学病院 耳鼻咽喉科学・頭頸部外科
樽谷 貴之	広島大学病院 耳鼻咽喉科学・頭頸部外科
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
大籾 哲史	東京慈恵会医科大学・耳鼻咽喉科
意元 義政	福井大学医学部附属病院耳鼻咽喉科・頭頸部外科
富田かおり	福井大学医学部附属病院耳鼻咽喉科・頭頸部外科
徳永 貴広	福井大学医学部耳鼻咽喉科・頭頸部外科学
二之宮貴裕	福井大学医学部耳鼻咽喉科・頭頸部外科学
森川 太洋	福井大学医学部耳鼻咽喉科・頭頸部外科学

Ⅱ. 総括研究報告

好酸球性副鼻腔炎大規模疫学調査：好酸球浸潤数による層別解析

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	坂下 雅文	福井大学医学部附属病院耳鼻咽喉科・頭頸部外科	助教
	意元 義政	福井大学医学部附属病院耳鼻咽喉科・頭頸部外科	医員
	富田かおり	福井大学医学部附属病院耳鼻咽喉科・頭頸部外科	医員
	徳永 貴広	福井大学医学部耳鼻咽喉科・頭頸部外科学	
	森川 太洋	福井大学医学部耳鼻咽喉科・頭頸部外科学	
	二之宮貴裕	福井大学医学部耳鼻咽喉科・頭頸部外科学	

研究要旨

好酸球性副鼻腔炎は、成人発症であり、嗅覚障害、鼻茸、易再発性、難治性、気管支喘息・アスピリン喘息の高頻度の合併を認める疾患であり、これまでのアジア人特有の好中球浸潤優位慢性副鼻腔炎と明確に異なる疾患である。現在まで摘出された鼻茸や鼻粘膜の病理組織像から、適当な基準で好酸球性副鼻腔炎の診断がなされてきた。そのため、本邦の鼻科学においては、誰でも使えかつ極めて臨床的価値のある好酸球性副鼻腔炎の診断基準作成が急務とされてきた。その一つの解決法として、全国規模の大規模疫学調査を行った。平成19年1月1日からの3年間に全国12か所の施設及び関連病院において副鼻腔炎手術を行なった3014症例を解析した。各施設の診断では、好酸球性副鼻腔炎832例（27.6%）、慢性副鼻腔炎2192例（72.3%）であった。

好酸球性副鼻腔炎症例における鼻茸中好酸球浸潤数は400倍1視野あたり平均244個、慢性副鼻腔炎症例で67個であった。これまで好酸球性副鼻腔炎の診断基準として、400倍1視野あたり80個から200個の好酸球浸潤が提唱されてきた。そこで今回は、3014症例を好酸球浸潤数で層別解析を行った。層別は、好酸球浸潤数が80個以上、120個以上、200個以上とした。その結果、好酸球浸潤の数が上昇するにつれ、好酸球性副鼻腔炎の特徴的所見である両側病変、鼻茸、嗅裂閉鎖の発現率と血中好酸球率、アスピリン喘息と薬物アレルギーの合併率が有意に上昇した。しかし各症例の鼻茸再発率の情報がないため、肝心のエンドポイントに影響を及ぼす因子の同定には至っていない。現在各症例の再発について照会中である。

また年間の好酸球性副鼻腔炎の手術件数を知ることも医療経済上、重要な点である。年間の慢性副鼻腔炎手術件数が、完全に把握されている福井県、岡山県、広島県で調べると10万人あたり3県において15名、23名、15名であり、全国では全副鼻腔炎手術件数の27%が好酸球性副鼻腔炎と仮定して、年間の好酸球性副鼻腔炎手術件数は、10万人あたり5.8人、全国で7,540人と計算された。

平成23年度から好酸球性副鼻腔炎の前向き研究を開始し、再発の有無を含めた欠損値のない臨床データを構築し、さらに正確な診断基準構築を行う予定である。

A. 研究目的

副鼻腔は、上顎洞、篩骨洞、蝶形洞、前頭洞からなり、狭い自然口によって固有鼻腔と連続している。このような副鼻腔に感冒などのウイルス感染やそれに引き続く細菌感染による炎症反応が起こると粘膜に浮腫が生じ、自然口は閉鎖する。洞内では、炎症反応によって副鼻腔粘膜から粘液分泌が亢進するとともに、排出障害によって分泌物の貯留が起こる。治癒の遷延化や新たな感染が加わり、一旦生じた炎症反応は消失せず更なる炎症の増悪を繰り返し、慢性的な経過をたどり、慢性副鼻腔炎となる。慢性副鼻腔炎の症状は、粘性や膿性鼻汁、鼻閉、頬部痛、歯痛、頭重感、嗅覚障害、後鼻漏などを示す。これまで本邦では、炎症反応の中心が好中球であり、膿性鼻汁中には多くの好中球を認めていた。好中球浸潤優位の慢性副鼻腔炎では、マクロライド少量長期投与が有効である。さらに鼻茸を有している場合には、内視鏡下副鼻腔手術を行い、術後にマクロライドを投与すると、かなりの根治が望めるようになった。

その一方で、内視鏡下副鼻腔手術を行い、術後にマクロライド投与を行っても、すぐに鼻茸が再発し、制御不可能になる難治例が多くなった。森山・春名は、病変が篩骨洞主体、嗅覚障害を主訴とし、鼻茸が存在し、鼻粘膜および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。この疾患は、これまでの炎症性疾患とは異なり、成人発症であり気管支喘息の合併率が高く、難治性かつ感覚神経障害（嗅覚神経）を伴う特徴があった。さらに副鼻腔粘膜や鼻茸組織中では、好中球浸潤ではなく著明な好酸球浸潤を認める特徴があった。

本研究の前段階である平成 22 年度厚生労働省難治疾患克服事業「好酸球性副鼻腔炎の疫学、診断基準作成等に関する研究」（研究代表者：藤枝重治）では、札幌医大、獨協医大、自治医科大学附属さいたま医療センター、慈恵会医大、順天堂大学、横浜市大、大阪医大、岡山大学、和歌山日赤、広島大学、島根大、福井大学の 12 施設および関連病院において、平成 19 年

1 月 1 日～平成 21 年 12 月 31 日の 3 年間に行った病理組織が確実にある慢性副鼻腔炎手術症例を抽出し、臨床データを解析した。合計 3014 例が集り、うち好酸球性副鼻腔炎は 822 例（27.6%）であった。これまで本邦での慢性副鼻腔炎手術症例中、約 30%程度が好酸球性副鼻腔炎と言われていたが、ほぼ一致した結果であった。この好酸球性副鼻腔炎の診断は、各施設の研究分担者に任せた。

3014 例のデータの単ロジスティック解析では、血中好酸球率を 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%未満に比較してそれぞれ 3.7 倍、6.9 倍、11.6 倍増加した。臨床像では、両側病変ありが 5.2 倍、鼻茸あり 3.4 倍、粘調鼻汁あり 4.3 倍、嗅裂閉鎖あり 3.5 倍、篩骨洞陰性優位 6.1 倍、アスピリン喘息合併 4.6 倍、薬物アレルギー合併 2.5 倍、気管支喘息合併 2.8 倍が有意であったが、各種項目 RAST 陽性は 1.4 倍から 1.9 倍、アレルギー性鼻炎合併 1.7 倍であり、有意差は認めなかった。

現在、好酸球性副鼻腔炎の診断は、副鼻腔粘膜の好酸球浸潤の程度を 400 倍視野で好酸球数を計測することによりに診断されることが多い。そこで本年度は、3014 例の副鼻腔・鼻茸粘膜中の好酸球数の層別解析を行い、症状の出現率をに違いを認めるかどうか検討した。

さらに全国における好酸球性副鼻腔炎の年間手術件数を導きだした。

B. 研究方法

3 人の医師により、3014 例の副鼻腔・鼻茸粘膜中に浸潤する好酸球数を 400 倍視野で 3 ヶ所カウントし、3 人の 1 視野あたりの平均好酸球数を計算した。3014 例の臨床データベースに入力し、好酸球数による層別解析を行った。

好酸球性副鼻腔炎の年間手術件数は、県内すべての内視鏡下副鼻腔手術の件数が判明する 3 県（福井県、岡山県、広島県）において計算し、人口の比から全国

での年間手術件数を推測した。

C. 研究結果

好酸球による層別は、顕微鏡 400 倍 1 視野あたり 80 個以上、120 個以上、200 個以上とした。これはこれまでの好酸球性副鼻腔炎診断に用いられた浸潤好酸球数である。症例数は、それぞれ 1096 例、903 例、606 例であった。表 1 に症状の出現頻度を示す。浸潤している好酸球数が多くなるにつれて割合が増加するのは、両側病変、鼻茸、嗅裂閉鎖、血中好酸球率となっていた。さらに合併症では、アスピリン喘息、薬物アレルギーであった。いずれの項目も好酸球性副鼻腔炎の症状、合併症に特徴的なものであった。

3 県の年間手術件数、人口、10 人あたりの慢性副鼻腔炎手術件数は、福井県 (207 件、806,314 人、15 人)、岡山県 (455 件、1,945,276 人、23 人)、広島県 (430 件、2,860,750 人、15 人) であった。その結果 3 県の 10 万人あたりの慢性副鼻腔炎手術症例は、21 人であった。ここで、すべての県において好酸球性副鼻腔炎や一般的慢性副鼻腔炎の罹患率が一定だと仮定すると、好酸球性副鼻腔炎の割合が、全副鼻腔炎手術件数の 27% であるので、年間の好酸球性副鼻腔炎手術件数は、10 万人あたり 5.8 人、全国で 7,540 人と計算された。

D. 考察

組織中好酸球数の層別解析によって、組織中好酸球数が 200 個以上の高値になればなるほど、好酸球性副鼻腔炎の臨床的特徴の項目における陽性率が上昇した。これまで、組織中好酸球数が 200 個ないしは 400 個以上になると予後不良因子であるとの報告もある。今回の 3014 例の検討では、副鼻腔炎の再発という大切な予後が含まれていないため、これに言及できない。現在、この 3014 例において再発の有無に関し、各施設に照会をかけている最中である。

臨床的立場からは、好酸球性副鼻腔炎を単純型と複

合型の 2 つに分類し、複合型からさらに難治性タイプを分けている。好酸球炎症が鼻副鼻腔に局限しているものが単純型であり、気管支喘息を合併していない群に該当する。気管支喘息あるいは好酸球性中耳炎の合併を認めるか血中好酸球分画が 10% 以上のものを複合型としている。すなわち通常気管支喘息を合併する群である。とりわけ難治性としてアスピリン喘息、Churg-Strauss 症候群の合併をあげている。このような分類を行うと、単純型からより難治の複合型になるにつれて組織中好酸球数が上昇するのもかも知れない。合併症ごとの組織中好酸球数をさらに検討する予定である。

本研究の目的は、好酸球性副鼻腔炎の診断基準作製であるが、もうひとつとして本当に難治である好酸球性副鼻腔炎の同定と治療開発も挙げられる。組織中の好酸球浸潤と末梢血中の好酸球数は、互いに相関するとも言われているが、より詳細なデータ解析が必要である。また平成 23 年度から好酸球性副鼻腔炎の前向き研究も開始されており、欠損のデータのないデータシートによって、正確な報告ができるものと確信している。

E. 結論

好酸球性副鼻腔炎の診断において組織中の好酸球数は、きわめて大切であるが、手術治療後の予後因子の可能性も示唆された。また末梢血中の好酸球比率も同様に重要であり、診断基準の重要な項目であるとともに、予後因子の可能性も高いと思われる。平成 22 年度の 822 症例の好酸球性副鼻腔炎の鼻茸再発情報を収集することで、かなり大きな情報が得られる可能性がある。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Takabayashi T, Kato A, Peters AT, Suh LA, Carter R, Norton J, Grammer LC, Tan BK, Chandra RK, Conley DB, Kern RC, Fujieda S, Schleimer RP: Glandular mast cells with distinct phenotype are highly elevated in chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *J Allergy Clin Immunol*. 2012 Apr 23. [Epub ahead of print]
- 2) Haenuki Y, Matsushita K, Futatsugi-Yumikura S, Ishii KJ, Kawagoe T, Imoto Y, Fujieda S, Yasuda M, Hisa Y, Akira S, Nakanishi K, Yoshimoto T.: A critical role of IL-33 in experimental allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2012 Mar 27. [Epub ahead of print]
- 3) Fujieda S, Kurono Y, Okubo K, Ichimura K, Enomoto T, Kawauchi H, Masuyama K, Goto M, Suzaki H, Okamoto Y, Takenaka H.: Examination, diagnosis and classification for Japanese allergic rhinitis: Japanese guideline. *Auris Nasus Larynx*. 2012 Mar 6. [Epub ahead of print]
- 4) Chang WC, Lee CH, Hirota T, Wang LF, Doi S, Miyatake A, Enomoto T, Tomita K, Sakashita M, Yamada T, Fujieda S, Ebe K, Saeki H, Takeuchi S, Furue M, Chen WC, Chiu YC, Chang WP, Hong CH, Hsi E, Juo SH, Yu HS, Nakamura Y, Tamari M: ORAI1 genetic polymorphisms associated with the susceptibility of atopic dermatitis in Japanese and Taiwanese populations. *PLoS One*. 2012;7(1): e29387.
- 5) Osawa Y, Suzuki D, Ito Y, Narita N, Ohshima Y, Ishihara Y, Ishihara Y, Tsuchida S, Fujieda S. Prevalence of inhaled antigen sensitization and nasal eosinophils in Japanese children under two years old. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2012;76(2):189-93.
- 6) Hirota T, Saeki H, Tomita K, Tanaka S, Ebe K, Sakashita M, Yamada T, Fujieda S, Miyatake A, Doi S, Enomoto T, Hizawa N, Sakamoto T, Masuko H, Sasaki T, Ebihara T, Amagai M, Esaki H, Takeuchi S, Furue M, Noguchi E, Kamatani N, Nakamura Y, Kubo M, Tamari M.: Variants of C-C motif chemokine 22 (CCL22) are associated with susceptibility to atopic dermatitis: case-control studies. *PLoS One*. 2011;6(11):e26987
- 7) Yamada T, Jiang X, Kubo S, Sakashita M, Narita N, Yamamoto H, Sunaga H, Fujieda S.: B type CpG-DNA suppresses poly(I:C)-induced BlyS expression and production in human tonsillar fibroblasts. *Clin Immunol*. 2011;141(3):365-71.
- 8) Noguchi E, Sakamoto H, Hirota T, Ochiai K, Imoto Y, Sakashita M, Kurosaka F, Akasawa A, Yoshihara S, Kanno N, Yamada Y, Shimojo N, Kohno Y, Suzuki Y, Kang MJ, Kwon JW, Hong SJ, Inoue K, Goto Y, Yamashita F, Asada T, Hirose H, Saito I, Fujieda S, Hizawa N, Sakamoto T, Masuko H, Nakamura Y, Nomura I, Tamari M, Arinami T, Yoshida T, Saito H,

Matsumoto K.: Genome-wide association study identifies HLA-DP as a susceptibility gene for pediatric asthma in Asian populations. *PLoS Genet.* 2011;7(7):e1002170

9) Okubo K, Kurono Y, Fujieda S, Ogino S, Uchio E, Odajima H, Takenaka H, Baba K; Japanese Society of Allergology.: Japanese guideline for allergic rhinitis. Japanese guideline for allergic rhinitis. *Allergol Int.* 2011;60(2):171-89.

10) Higashino M, Takabayashi T, Takahashi N, Okamoto M, Narita N, Kojima A, Hyo S, Kawata R, Takenaka H, Fujieda S.: Interleukin-19 downregulates interleukin-4-induced eotaxin production in human nasal fibroblasts. *Allergol Int.* 2011;60(4):449-57

11) Matsumoto Y, Noguchi E, Imoto Y, Nanatsue K, Takeshita K, Shibasaki M, Arinami T, Fujieda S.: Upregulation of IL17RB during natural allergen exposure in patients with seasonal allergic rhinitis. *Allergol Int.* 2011;60(1):87-92.

12) 藤枝重治、鈴木弟、扇和弘：副鼻腔炎と合併する気管支喘息の病態と治療戦略を探る。抗体治療時代の気管支喘息治療の新たなストラテジー、大田 健（編）先端医学社、pp86-93、2011

13) 藤枝重治：鼻副鼻腔炎。今日の治療指針。2012 山口徹、他（編）医学書院、pp1258、2011

2. 学会発表

1) 坂下雅文, 岡野光博, 吉川 衛, 平川勝洋, 池田浩己, 春名眞一, 氷見徹夫, 池田勝久, 石戸谷淳一, 河田了, 飯野ゆき子, 川内秀之, 浦島充佳, 藤枝重治: 好酸球性副鼻腔炎の診断および評価基準作成の試み. 全国 12 施設 (3015 例) の副鼻腔手術から解析した好酸球性副鼻腔炎の術前診断. 第 40 回鼻科学臨床問題懇話会, 岡山市, 2011 年 12 月

2) Sakashita M, Okano M, Yoshikawa M, Hirakawa K, Ikeda H, Haruna S, Himi T, Ikeda K, Ishitoya J, Kawata R, Iino Y, Kawauchi H, Urashima M, Fujieda S.: Epidemiological analysis of eosinophilic chronic rhinosinusitis in Japan. 11th Japan-Taiwan Conference on Otolaryngology-Head and Neck Surgery, Hyogo, Dec 2011

3) 鈴木弟、田中幸枝、月舘利治、伊藤有未、能美希、児玉悟、鈴木正志、山田武千代、出原賢治、春名眞一、藤枝重治：鼻茸組織におけるアスピリン不耐症特異的蛋白の検索。アスピリン不耐症・難治性喘息研究会 2011.11. 東京

4) 鈴木弟、田中幸枝、月舘利治、伊藤有未、能美希、児玉悟、鈴木正志、山田武千代、出原賢治、春名眞一、藤枝重治：アスピリン不耐症と慢性副鼻腔炎における鼻茸の相違。第 50 回日本鼻科学会学術講演会 2011.12. 岡山

5) Fujieda S, Sakashita M, Hirota T, Osawa Y, Harada M, Yoshimoto T, Tamari M: Association between genetic variant of interleukin-33 and seasonal

allergic rhinitis in the Japanese population.
Collegium Oro-Rhio- Laryngologygicum Amicitiae
Sacrum 2011.9. Bruges, Belgium

6) Fujieda S: New clinical marker for allergic
rhinitis. 14th International Rhinology Society &
30th International Symposium on Infection and
Allergy of the Nose 2011.9. Tokyo, Japan

7) Fujieda S: New therapeutic strategy for allergic
rhinitis. 11th Japan-Taiwan Conference on
Otolaryngology-Head and Neck Surgery 2011. 12. Kobe,
Japan

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)

1. 特許取得

アスピリン喘息における分子標的治療

(出願予定)

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

表1 組織中に浸潤している好酸球数による層別解析

	慢性副鼻腔炎	好酸球性	>80 個	>120 個	>200 個
症例数	2192	822	1096	903	606
年齢	51	51	52	53	53
両側病変	60%	97%	88%	90%	92%
症状					
鼻茸	72%	93%	91%	91%	93%
粘調鼻汁	52%	70%	60%	61%	60%
後鼻漏	40%	52%	42%	42%	39%
顔面痛	22%	23%	20%	21%	18%
嗅覚障害	24%	42%	35%	36%	35%
嗅裂閉鎖	24%	69%	55%	57%	59%
耳症状	11%	16%	14%	14%	13%
骨導閾値上昇	3%	4%	4%	4%	4%
血中好酸球率	3.9	8.7	7.2	7.4	7.7
レントゲン陰影濃度					
上顎<篩骨	27%	61%	56%	59%	58%
上顎=篩骨	29%	31%	28%	27%	30%
上顎>篩骨	4%	7%	14%	13%	11%
病理組織中好酸球数	67	244	288	329	412
合併症					
好酸球性中耳炎	0%	3%	2%	2%	2%
慢性中耳炎	1%	1%	1%	2%	2%
アスピリン喘息	1%	10%	7%	8%	9%
アレルギー性鼻炎	27%	54%	43%	43%	42%
気管支喘息	9%	42%	30%	30%	33%
アトピー性皮膚炎	1%	2%	2%	2%	2%
食物アレルギー	2%	2%	2%	2%	2%
薬物アレルギー	3%	9%	8%	9%	10%

好酸球性副鼻腔炎疫学前向き研究

研究分担者 坂下 雅文 福井大学医学部附属病院耳鼻咽喉科 助教

研究要旨

好酸球性副鼻腔炎の診断は、いくつかの特徴的な臨床症状を有すため、それぞれの施設が独自に判断しているのが現状である。しかし共通の基準で正確な診断を行うことは当然必要であり、そのためには、大規模疫学データによる共通した概念確立や診断基準作製が急務とされていた。そこで平成 22 年度、国内 12 施設とその関連病院で大規模な調査を行い、好酸球性副鼻腔炎の疫学、診断基準作成を検討した。

平成 19 年 1 月 1 日からの 3 年間に全施設において副鼻腔炎手術を行なった症例 3014 名が集まった。各施設の診断では、好酸球性副鼻腔炎は 832 例（27.6%）、慢性副鼻腔炎は 2192 例（72.3%）であった。これらの 2 群において、臨床症状や検査値にどのような特徴や差があるか検討し、多くの医師が簡単に活用できるように、スコア化した好酸球性副鼻腔炎の診断基準（案）を作成した。しかしこれが実際の臨床の場で用いるのに適しているか、またスコアが何点以上を好酸球性副鼻腔炎として良いのかを再検討する必要性があった。そこで平成 23 年 6 月から平成 24 年 12 月までの 2 年間に行う新規の慢性副鼻腔炎手術症例について、前向き研究を行うこととした。手術症例もしくは、鼻茸などの病理組織が得られる症例とし、病理検査の前にケースカードを作成し診断するとともに病理組織の最終診断と一致率を求める。平成 23 年度は、291 例の登録があった。

A. 研究目的

本邦における従来からの好中球浸潤を主体とする慢性副鼻腔炎は、近年好酸球浸潤を主体とする病型に移行しつつある。成人発症で気管支喘息を伴い、嗅覚脱失にいたるステロイドにしか反応しない好酸球性副鼻腔炎である。この疾患は、いくつかの特徴的な臨床症状があるため、それぞれの施設が独自に診断していることが多い。そのため大規模疫学データを基にした共通概念確立や診断基準が必要とされていた。そこで平成 22 年度、国内 12 施設とその関連施設で大規模な調査を行った。平成 19 年 1 月 1 日からの 3 年間に全施設において副鼻腔炎手術を行なった症例 3014 名を解析し、各施設の診断では、好酸球性副鼻腔炎は 832 例（27.6%）、慢性副鼻腔炎は 2192 例（72.3%）

であった。これらの 2 群を用いて、臨床症状や検査値に差がないかどうか検討した。その結果で、多くの医師が簡単に活用できるように、スコア化した好酸球性副鼻腔炎の診断基準（案）を作成した（表 1）。しかしこれが実際の臨床の場で用いるのに適しているか、またスコアが何点以上を好酸球性副鼻腔炎として良いのか、これまで行われていた好酸球性副鼻腔炎の診断とどの程度一致するのかを検討する必要性がある。そこで平成 23 年 6 月から平成 24 年 12 月までの 2 年間に行う新規の慢性副鼻腔炎手術症例について、前向き研究を行うこととした。

B. 研究方法

B-1) 症例の登録

平成 23 年 6 月からの 2 年間に手術を受ける症例、もしくは外来通院を行いながら鼻茸などの病理組織を検討する症例を対象とする前向き研究とした。対象疾患は好酸球性副鼻腔炎、慢性副鼻腔炎、好酸球性中耳炎、慢性中耳炎の症例で、予定症例数は各疾患 300 症例とした。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。手術にて、もしくは外来での生検などで得られた鼻茸もしくは鼻粘膜の病理組織切片を福井大学に集め、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 ヶ所測定し、その平均値をとった。病理組織切片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、計測した。各施設担当者は、ケースカードに症例ごとの診断を記載した。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に好酸球浸潤が多いものとした。

B-2) ケースカードの改訂

前回の研究は、後ろ向きであったため、どうしてもカルテ記載不備から情報を収集することができないことが多く、各項目の調査結果に「不明」と記入されることが散見された。そのため、多くの欠損値から解析できなかった項目もあった。そこで今回は、前向き研究とし、ケースカード記入は、患者から直接聴取して行うこととし、不明の記載を禁止した。

改訂を行った内容として、好酸球性副鼻腔炎の副鼻腔陰影には特徴があるため、その点を反映できる様な項目を付け加えた。慢性副鼻腔炎では、上顎洞優位な副鼻腔陰影が見られるが、好酸球性副鼻腔炎では、篩骨洞優位であることが特徴である。平成 23 年度の後ろ向き研究では、レントゲンの陰影濃度が篩骨洞優位であるものは、好酸球性副鼻腔炎では 61.4%、慢性副鼻腔炎では、27.1%であった。最近の報告では、さらに、後部篩骨洞に陰影が優位であることが好酸球性副鼻腔炎の特徴である (*Allergology International*.

2010;59:239-245) ことを、共同研究者の石戸谷らが発表している。この様に、4 つある副鼻腔の中から好酸球性副鼻腔炎に特徴的に障害される洞があるなら、その客観的評価をすることが必要になる。そのため、副鼻腔陰影をより客観的に評価するために、多くの論文に用いられている CT による Lund-Mackay Score 評価 (Staging in rhinosinusitis. Lund VJ, Mackay IS. *Rhinology*. 1993 Dec;31(4):183-4.) を採用した。これは、副鼻腔内の占拠する陰影を 0, 1, 2 の 3 段階で評価するものであり、F: 前頭洞、AE: 前篩骨洞、PE: 後篩骨洞、M: 上顎洞、S: 蝶形洞、OMC: ostiomeatal complex OC: 嗅裂別に数字化した。すべての症例は、手術を考慮されているので、CT は通常診療で施行されている。さらに本研究は好酸球浸潤を伴う、難治性副鼻腔炎を対象としているが、慢性好酸球炎症は副鼻腔に限らず、他の臓器にも生じる。他臓器の好酸球性疾患との関連を検討するため、好酸球性筋膜炎、好酸球性食道炎、好酸球性胃腸炎、好酸球性肺炎、好酸球性膿疱性毛包炎の有無もケースカードに加えた。

B-3) 症例解析

データシートはすべて福井大学に集め、コンピューター入力した。好酸球性副鼻腔炎の診断基準 (案) によるスコア、臨床データ、組織中好酸球数、血中好酸球率好酸球性は重要項目とした。副鼻腔炎の最終診断は、主治医の診断を参考に決定し、別途に入力した。すべての入力終了した段階で、スコア化した好酸球性副鼻腔炎の診断基準 (案) による診断と各施設による診断結果とを比較してその整合性を検討する。

C. 研究結果

平成 22 年 6 月からは、新しいケースカードを用いて新規登録者を各施設において募った。その結果、平成 23 年 3 月までの収集状況は、福井大学 (76 名)、

自治医科大学附属大宮医療センター（47名）、慈恵医大（36名）、岡山大学（35名）、横浜市立大学（31名）、獨協医科大学（22名）、札幌医科大学（16名）、日本赤十字社和歌山医療センター（16名）、広島大学（11名）、島根大学（1名）、合計 291名の登録があった。福井大学における症例は、慢性副鼻腔炎（40.4%）、好酸球性副鼻腔炎（19.1%）、慢性中耳炎（34.0%）、好酸球性中耳炎（6.4%）であった。この症例を好酸球性副鼻腔炎の診断基準（表1）によってスコア化し、5点以上を好酸球性副鼻腔炎として解析すると、診断基準の感度は78%、特異度は53%であった。これは、平成22年度の結果（感度76%、特異度72%）と比較すると感度は同等であるが、特異度は低かった。

D. 考察

今回、前年度の診断基準案を検討するために、新しい前向き研究を平成23年度から開始した。対象が、組織標本が得られ、ステロイドなどの内服を生検2週間前には行っていない症例としているので、症例の回収がやや遅れているが、各施設で精力的に動いている。今回の長所は、前回に課題となっていた欠損値を排除することができるため、嗅覚障害の頻度や気管支喘息合併の頻度がより実際に近いものになると考えている。また、新規に登録した症例から前回に作成した好酸球性副鼻腔炎の診断基準によるスコア化が現実の好酸球性副鼻腔炎の診断に取って妥当かどうかということは大変興味深い点である。

一方でこの診断基準作製の症例自体が、各施設において好酸球性副鼻腔炎と診断しているため、好酸球性副鼻腔炎の病態を総合的よりは、ある一面からとらえた段階での評価に過ぎないとの指摘もある。つまり、この好酸球性副鼻腔炎診断の重要な点は再発を繰り返す、難治性疾患であるということである。再発を起こさないが、組織中にはある程度の好酸球浸潤があるため、好酸球性副鼻腔炎と診断されている場合もある。そのため、今回の診断基準との一致以外にも、再発の

有無をエンドポイントとして好酸球性副鼻腔炎を診断し、その結果に基づいて診断基準とスコア化をするという方法も必要かも知れない。そのため、前回の3014例のデータの内、再発に関する項目を再度各施設から収集している。

E. 結論

好酸球性副鼻腔炎疫学前向き研究を平成23年度から開始しており、現在途中経過であるが、291名の症例が集まっている。この症例については、改訂したケースカードによりデータを収集し、欠損値がないように工夫されている。現段階における症例の評価を好酸球性副鼻腔炎の診断基準により行った結果、感度は78%、特異度は53%であった。これは、平成22年度の結果（感度76%、特異度72%）と比較すると感度は同等であるが、特異度は低かった。これは全施設からの収集が終了した段階であらためて解析する。現在、術後の再発データを収集している段階であり、終了後に診断基準を再度作成する。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 坂下雅文、藤枝重治：V. アレルギー性鼻炎のゲノム解析の現況. アレルギー・免疫, Vol. 18, No. 9, 38-46, 2011
- 2) 坂下雅文、藤枝重治：花粉症の遺伝～子供に花粉症は遺伝するのか？～. チャイルドヘルス, Vol. 15, No. 2, 8-12, 2011

2. 学会発表

1) 坂下雅文, 岡野光博, 吉川 衛, 平川勝洋, 池田浩己, 春名眞一, 氷見徹夫, 池田勝久, 石戸谷淳一, 河田 了, 飯野ゆき子, 川内秀之, 浦島充佳, 藤枝重治: 好酸球性副鼻腔炎の診断および評価基準作成の試み. 全国 12 施設 (3015 例) の副鼻腔手術から解析した好酸球性副鼻腔炎の術前診断. 第 40 回鼻科学臨床問題懇話会, 岡山市, 2011 年 12 月

2) Sakashita M, Okano M, Yoshikawa M, Hirakawa K, Ikeda H, Haruna S, Himi T, Ikeda K, Ishitoya J, Kawata R, Iino Y, Kawauchi H, Urashima M, Fujieda S.: Epidemiological analysis of eosinophilic chronic rhinosinusitis in Japan. 11th Japan-Taiwan Conference on Otolaryngology-Head and Neck Surgery, Hyogo, Dec 2011

H. 知的財産権の出願・登録状況(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 好酸球性副鼻腔炎の診断基準 (H22 年度案)

- 1) 年齢 15歳未満：-3点、70歳以上：-1点
 - 2) 症状 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
 - 3) 血中好酸球率が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。

表1 改訂データシート

ケースカード:慢性好酸球性炎症疾患

(施設番号) E (整理番号)

性別(M F) 年齢 ___才 生年月日 _____

H22 疫学参加あり、前回番号()-()

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

記入時状況 手術前 外来管理

採血について

採血日 _____ 手術前 外来管理

発症年齢

<10 10-19 20-39

40-49 50-59 60<

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(増悪時屯用含む) なし)

抗菌薬への反応 (ありなし 使用なし)

ステロイドへの反応

点鼻 (ありなし 使用なし)

内服 (ありなし 使用なし)

身体所見について

鼻茸 (ありなし)

粘稠な鼻汁 (ありなし)

後鼻漏 (ありなし)

顔面痛 (ありなし)

嗅覚障害 (脱失、ありなし)

嗅裂閉塞 (ありなし)

滲出性中耳炎 (ありなし)

ニカワ状中耳貯留液 (ありなし)

骨導閾値上昇(1周波数でも 30dB 以上)
(ありなし 未測定)

術後再発傾向について (ありなし)

鼻茸 粘稠な鼻汁 後鼻漏 顔面痛 嗅覚障害
嗅裂閉塞 滲出性中耳炎 ニカワ状中耳貯留液
骨導閾値上昇 (複数回答可)

喫煙について

今まで喫煙歴なし 以前ある(本/日、年間)

現在ある(本/日、年間)

室内ペット飼育 (受診時あり 以前ありなし)

この症例の診断は、(各施設での基準で診断)

採血時、2週以内の内服ステロイド使用
(ありなし)

呼吸機能検査について 手術前 外来管理

FVC 実測 _____ml 予想の _____%

FEV1.0 実測 _____ml 予想の _____%

上顎洞と篩骨洞の陰影濃度(Lund-Mackay: 0, 1, 2)

	F	AE	PE	M	S	OMC	OC
Rt							
Lt							

標本所見について 好酸球数(x400、一視野あたり)

① _____個 ② _____個 ③ _____個 平均 _____個

術中ステロイド使用 (ありなし)

合併症について

好酸球性中耳炎 (+ -)

好酸球性筋膜炎 (+ -)

好酸球性食道炎 (+ -)

好酸球性胃腸炎 (+ -)

好酸球性肺炎 (+ -)

好酸球性膿疱性毛包炎 (+ -)

慢性中耳炎 (+ -)

アスピリン喘息 (+ -)

アレルギー性鼻炎 (+ -)

気管支喘息 (+ -)

アトピー性皮膚炎 (+ -)

食物アレルギー (+ -)

蕁麻疹、薬剤アレルギー (+ -)

(薬剤名 _____)

Churg-Strauss syndrome (+ -)

Ⅲ. 分担研究報告