

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
研究協力者 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 准教授

研究要旨

抗 IgE 抗体 (omalizumab) の重症好酸球性中耳炎及び合併する好酸球性副鼻腔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 omalizumab の投与を行なわなかった 9 例を対照例とした。1 年後に投与群では baseline に比較して好酸球性中耳炎における自覚症状、臨床症状の改善をみた。また 3 カ月後の血清中の IgE は投与群において有意な上昇をみた。また全ての症例で気管支喘息症状、副鼻腔炎症状の改善を認めた。Omalizumab は気管支喘息のみならず、合併する好酸球性中耳炎、副鼻腔炎に対しても有効であると考えられた。

A. 研究目的

好酸球性副鼻腔炎は治療に抵抗する副鼻腔炎であり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)の内服あるいは局所噴霧の有効性が報告されているが、有効性が低い症例も数多く存在する。近年、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。そこでこの omalizumab の重症好酸球性中耳炎及び合併する好酸球性副鼻腔炎に対する有効性を検討した。

B. 研究方法

気管支喘息、好酸球性副鼻腔炎、好酸球性中耳炎を合併した 8 症例 (女性 6 例、男性 2 例) に対し、omalizumab を正規の投与方法に準じて 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、鼻洗浄、ステロイドの鼻噴霧、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、好酸球性副鼻腔炎、好酸球性中耳炎を合併した 9 症例 (女性 6 例、男性 3 例) を同様に検討した。中耳炎、副鼻腔炎に対する臨床効果は質問票を用いた。また気管支喘息に対する効果は Asthma Control Test (ACT) で調査した。は初回投与後 1 カ月、3 カ月、6 カ月に以下の指標によって評価した。自覚症状 (Sino-nasal outcome test: SNOT による)、内視鏡による鼻内所見及び鼻副鼻腔 CT 所見である。また中耳炎に対する効果は中耳貯留液の量、性状、粘膜の性状、聴力によって評価した。また Omalizumab 投与前、初回投与後 1 カ月、3 カ月、6 カ月において、血清中及び鼻汁中、中耳貯留液中の surrogate maker である ECP, IgE 及び種々のサイトカインを定量した。

本研究を行うにあたっては、あらかじめ個人

情報は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してのみ施行された。この件に関しては、自治医科大学の倫理審査委員会に計り許可を得た。

C. 研究結果

Omalizumab の投与により、SNOT による自覚症状の改善が認められた。しかし鼻内内視鏡所見での有意な改善は認められなかった。好酸球性中耳炎に関しては6例中2例に貯留液の消失が認められたが、4例では投与前と変化は見られなかった。一方気管支喘息に関しては全例において症状の改善、ピークフローの改善が認められた。

血清、鼻中、貯留液における種々の surrogate maker に関しては現在定量中である。

D. 考察

好酸球性副鼻腔炎の鼻茸あるいは鼻汁中には高濃度の IgE が検出される事が報告されている。また私どものこれまでの研究成果でも、中耳粘膜中には多数の IgE 陽性細胞があり、また中耳貯留液にも高濃度の IgE が存在する。また IgE 高値の症例ほど骨導閾値上昇を来し、難治例が多いこともすでに報告済みである。これらのことから好酸球性中耳炎の治療として IgE 抗体を用いた治療の有効性が予想される。一方このような好酸球性副鼻腔炎や好酸球性中耳炎に対して抗 IgE 抗体である omalizumab を用いた臨床研究の報告はない。現在6例の症例に対して omalizumab を投与したが、全例とも副鼻腔炎症状の改善をみた。一方中耳炎に対する有効性は顕著なものではなかった。同様の上気道における好酸球性炎症である好酸球性副鼻腔炎と好酸球性中耳炎とで omalizumab

に対する臨床効果が異なることは非常に興味深い。さらに種々の surrogate maker の結果ともあわせ、どのような変化があるのかを検討したい。

E. 結論

好酸球性副鼻腔炎及び好酸球性中耳炎に対する抗 IgE 抗体、omalizumab の有効性を検討した。投与した6例では全ての症例で副鼻腔炎症状の改善を認めた。しかし内視鏡下の鼻内所見では有意な変化は認められなかった。また好酸球性中耳炎に対しては有意な改善はみとめられなかった。さらに鼻汁及び中耳貯留液中の種々の surrogate maker の変化を調べる予定である。

F. 研究発表

1. 論文発表

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.

2. 学会発表

1) 飯野ゆき子: 「喘息の修飾因子をめぐって」合併症(1)副鼻腔炎/中耳炎. 第31回六甲カンファレンス, 2011年7月30日, 神戸.

2) Iino, Y.: Effectiveness of Macrolide Therapy for Chronic Rhinosinusitis.

IRS & ISIAN 2011, Japan, Sep. 20-23.

3) 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 Jpn
21(4):353, 2011.

4) 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, pp. 125.
2011, Japan, Dec. 8-9.

5) 飯野ゆき子：好酸球性中耳炎治療 -最新の話
題- 第 29 回呼吸器・免疫シンポジウム, 2011 年
10 月 1 日, 東京.

6) 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.

鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎病態の細分類に関する研究

研究分担者 池田 勝久 順天堂大学耳鼻咽喉科 教授
研究協力者 村田 潤子 順天堂大学耳鼻咽喉科 准教授

研究要旨

当院で内視鏡下副鼻腔手術を施行した慢性副鼻腔炎症例に関して臨床像と組織の好酸球、好中球浸潤の程度、免疫染色の結果に注目して検討した結果、鼻茸の病態の細分類として ①好酸球性ムチンを伴う好酸球性、②好酸球性ムチンを伴わない好酸球性、③アスピリン不耐性の好酸球性、④非好酸球性を提唱する。

A. 研究目的

国際的なコンセンサスのある鼻副鼻腔炎の臨床的分類は①急性化膿性鼻副鼻腔炎、②鼻茸を伴わない慢性鼻副鼻腔炎、③鼻茸を伴う慢性鼻副鼻腔炎、④アレルギー性真菌性鼻副鼻腔炎である。一方、副鼻腔粘膜の病理組織学所見から、好酸球型と非好酸球型に区別することで慢性鼻副鼻腔炎の亜分類を試みたことから、好酸球性副鼻腔炎の概念が生まれた。今回、鼻茸を伴う慢性鼻副鼻腔炎の細分類を試み、臨床像や病理像を検討した。

B. 研究方法

2007年4月から2010年3月までの3年間に、当院で内視鏡下副鼻腔手術を施行した鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎の患者13～80歳の130症例を対象とし、臨床像と組織の好酸球・好中球に注目した。

（倫理面への配慮）

本研究に関しては順天堂大学附属順天堂医院病院倫理委員会での承認を受けて施行された。

C. 研究結果

術前の症状スコア、CTスコア、血中好酸球数、血中IgE値において、組織中の好酸球と好酸球性ムチンの存在は有意に高値であった。術後再発は好酸球性ムチンの存在やアスピリン不耐性で高かった。免疫組織学的には好酸球群でMBP、IL-17A、eotaxinの陽性細胞数が有意に高かったが、IL-8陽性細胞数は好酸球・好中球の群で有意差を認めなかった。

D. 考察

好酸球浸潤が優位な慢性副鼻腔炎は免疫阻止学的に非好酸球性群と免疫組織学の結果より明らかな差異が認められたが、その中でも好酸球性ムチンを伴う症例は術後再発を生じやすく、この点ではアスピリン不耐性の好酸球性副鼻腔炎との共通点が認められた。

E. 結論

鼻茸の病態の細分類として ①好酸球性ムチンを伴う好酸球性、②好酸球性ムチンを伴わない好酸球性、③アスピリン不耐性の好酸球性、④非好

酸球性を提唱する。

Nasus Larynx. 2011 Aug;38(4):469-73. Epub
2011 Jan 8.

F. 健康危険情報

報告すべき情報を特に認めなかった。

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)

G. 研究発表

1. 論文発表

1) Kawano K, Kusunoki T, Ono N, Yao T, Saito T, Yokoi H, Ikeda K: Heme oxygenase-1 expression in chronic rhinosinusitis with eosinophilic infiltration. Auris Nasus Larynx. 2011 Nov 9. [Epub ahead of print]

2) Ikeda K, Ono N, Iizuka T, Kase K, Minekawa A, Inoshita A, Kusunoki T: Bacteriologic evaluation of sinus aspirates taken by balloon catheter devices in chronic rhinosinusitis: preliminary study. ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec. 2011;73(5):271-4. Epub 2011 Aug 24.

3) Hirotsu M, Kikuchi K, Kusunoki T, Kase K, Ono N, Ikeda K: Comparison of bacterial examinations between eosinophilic and neutrophilic chronic rhinosinusitis with nasal polyps. Acta Otolaryngol. 2011 Sep;131(9):997-1001. Epub 2011 May 25.

4) Ikeda K, Yokoi H, Kusunoki T, Saitoh T, Yao T, Kase K, Minekawa A, Inoshita A, Kawano K: Bacteriology of recurrent exacerbation of postoperative course in chronic rhinosinusitis in relation to asthma. Auris

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

好酸球性副鼻腔炎の診断基準作成に関する研究

研究分担者	石戸谷 淳一	横浜市大 市民総合医療センター耳鼻咽喉科	教授
研究協力者	佐久間 康德	横浜市大 市民総合医療センター耳鼻咽喉科	講師
	塩野 理	横浜市大 市民総合医療センター耳鼻咽喉科	助教

研究要旨

好酸球性副鼻腔炎の診断基準はいまだ確立されていない。これまで術前段階で容易に施行できる臨床的な診断指標を提唱した。その指標を追加検討したところ副鼻腔合計スコアを追加することで、診断能の向上が期待できる結果であった。さらに、新たな指標を用いて前向き検討を行い、感度 73.3%、特異度 87.5%と臨床的な有用であった。また、鼻茸の再発の有無で組織中好酸球数を検討すると、好酸球数が 300 個/視野（400 倍）では再発率が高かった。

A. 研究目的

好酸球性副鼻腔炎の診断には組織中好酸球浸潤が重要であるが、術前の段階ではその評価は簡便ではない。しかし、従来型の慢性副鼻腔炎とは治療方法が全く異なるため、手術前後の適切な治療には手術前の早い段階で診断を行うのが望ましい。そこでこれまでに臨床検査や経過などの項目の統計学的処理を行い、好酸球性副鼻腔炎の臨床的診断指標を作成し提唱してきた。今回さらに追加検討を行い、診断指標の改定をおこなった。さらにその診断指標を用いてプロスペクティブな検討し、診断能を評価する。

B. 研究方法

当科で内視鏡下副鼻腔手術をした両側鼻茸を有する慢性副鼻腔炎症例を対象とした。まず、治療経過などから総合的に好酸球性副鼻腔炎の臨床診断を行った。また、これまで提唱してきた診断指標を用いて好酸球性副鼻腔炎を診断した結果を比較し、偽陽性例、偽陰性例を抽出した。そ

れらの症例を再検討し、診断指標の改定を試みた。また、新たな指標を用いた前向き検討診断能の評価を行い、その精度を算出した。また、鼻茸再発症例の鼻茸組織中好酸球数をカウントし、再発と好酸球数の関連を検討した。

（倫理面への配慮）

対象者には本研究の目的を文書で説明し、同意を得ている。また、個人情報は匿名化し厳重に保管しており、対象者に不利益や危険が生じないよう対応している。

C. 研究結果

これまで好酸球性副鼻腔炎の診断指標として用いてきた末梢血好酸球 $\geq 6\%$ 、CT 所見（Lund-Mackay staging system）の後部篩骨洞スコア ≥ 1 、嗅裂スコア ≥ 1 の 3 項目に加え、全副鼻腔スコア ≥ 10 を追加すると、擬陽性症例を除外することができた。さらに、新たな診断指標を用いた前向き検討をおこない、感度 73.3%、特異

度 87.5%であった。また、鼻茸組織中好酸球数が 300 個/視野(400 倍)以上では、再発率が高く、カットオフ値を 300 個/視野(400 倍)に設定すると、感度 87.0%、特異度 86.7%であった。

D. 考察

好酸球性副鼻腔炎は従来の慢性副鼻腔炎とは病態や治療が異なり、早期に診断し、適切な治療を行うことが重要である。今回の検討によって、術前段階でも好酸球性副鼻腔炎のスクリーニングが可能であることが示された。

また、「鼻茸組織中好酸球数 \geq 300 個/視野(400 倍)」をカットオフ値に設定すると、高率に鼻茸・副鼻腔炎の再発を予測できることが示唆された。

現在、好酸球性副鼻腔炎の診断基準は確立されていないが、これらの臨床的な解析を基に早期の診断基準の作成に貢献できると考えられた。

E. 結論

好酸球性副鼻腔炎の臨床的特徴を統計学的に解析し、その診断に有用な臨床項目を同定できた。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 石戸谷淳一、塩野理：慢性炎症の概念と病態炎症巣のリモデリング - JOHNS 27: 1713-1717, 2011
- 2) 石戸谷淳一、佐久間康徳：専門医のためのアレルギー学講座 好酸球増多を主徴とする疾患

好酸球性副鼻腔炎と好酸球性中耳炎 - アレルギー 60: 535-546, 2011

3) 石戸谷淳一、佐久間康徳、塩野理、小松正規、佃守：好酸球性副鼻腔炎の病態 - 臨床免疫・アレルギー科 55: 429-434, 2011

4) 石戸谷淳一、塩野理、佐久間康徳：好酸球性副鼻腔炎のCT画像 - アレルギー・免疫 19: 印刷中, 2012

2. 学会発表

- 1) 石戸谷淳一：好酸球性副鼻腔炎・好酸球性中耳炎と喘息 第 51 回日本呼吸器病学会・シンポジウム「気腔～肺胞までの粘膜病態：one airway, one disease」(東京、2011 年 4 月)
- 2) 石戸谷淳一：好酸球をターゲットとした治療および副鼻腔炎合併症への対応 第 23 回日本アレルギー学会春期臨床大会・教育セミナー 3「難治性アレルギー性鼻炎の治療戦略」(千葉、2011 年 5 月)
- 3) 石戸谷淳一：好酸球性副鼻腔炎における診断基準の論点 - 第 50 回日本鼻科学会・鼻科学臨床問題懇話会「好酸球性副鼻腔炎の診断と評価基準作成の試み」(岡山、2011 年 12 月)
- 4) 佐久間康徳、石戸谷淳一、平間真理子、塩野理、山下ゆき子、島田翔子、高田顕太郎、堀井千裕、佃守：好酸球性副鼻腔炎の臨床的診断基準とその問題点. 第 112 回日本耳鼻咽喉科学会総会, 京都, 2011. 5

5) Sakuma Y, Ishitoya J, Shiono O, Hirama M, Tsukuda M: New Clinical Criteria for Chronic Eosinophilic Rhinosinusitis In Japan. 14th International Rhinologic Society — 30th International Symposium On Infection and Allergy of the Nose, Tokyo, Japan, 2011, Sept.

6) 佐久間康徳、石戸谷淳一、平間真理子、河野敏朗、佃守：好酸球性中耳炎の局所 IgE に関する検討. 第 21 回日本耳科学会，沖縄，2011. 11

7) 佐久間康徳、石戸谷淳一、平間真理子、塩野理、山下ゆき子、佃守：好酸球性副鼻腔炎の臨床的診断基準とその問題点. 第 50 回日本鼻科学会，岡山，2011. 12

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

特記すべきことなし

リポ多糖（LPS）による副鼻腔炎の病態制御に関する研究

研究分担者 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
研究協力者 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 医員
牧原 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 医員

研究要旨

慢性副鼻腔炎の病態における微生物曝露の影響については不明な点が多い。今回我々はリポ多糖（LPS）に注目し、慢性副鼻腔炎における LPS の病態制御作用について鼻茸分離細胞（DNPCs）を用い解析した。LPS による前処置は黄色ブドウ球菌エンテロトキシン B（SEB）刺激に対する IL-5、IL-13、IFN- γ 、IL-17A 産生を有意に抑制した。DNPCs を COX 阻害薬である DIC で処置した場合には、LPS 前処置によるサイトカイン産生の抑制効果はみられず、逆に IL-5、IL-13、IL-17A 産生に関しては有意な増強がみられた。さらに DIC 添加によるサイトカイン産生増強は PGE₂ の添加によりキャンセルされた。以上の結果より、LPS は慢性副鼻腔炎の病態に対して防御的な作用と起炎的な作用の二面性を有するが、LPS により誘導される PGE₂ がその病態制御作用に中心的に働く可能性が示唆された。

A. 研究目的

慢性副鼻腔炎は、細菌やウイルスになどの感染を契機に増悪することが知られている。一方、衛生仮説に代表されるように微生物の曝露は気道炎症に対して防御的に作用することも報告されており、微生物曝露による慢性副鼻腔炎の病態制御メカニズムについては不明な点が多い。

今回我々は、グラム陰性細菌の細胞壁に普遍的に存在し、TLR4 のリガンドとなるリポ多糖（Lipopolysaccharide: LPS）に注目し、慢性副鼻腔炎における LPS の病態制御作用について鼻茸分離細胞（Dispersed nasal polyp cells: DNPCs）による Ex vivo モデルを用いて解析した。

B. 研究方法

手術時に得られた鼻茸を酵素処理し、DNPCs を分離した。DNPCs を LPS にて処置し、黄色

ブドウ球菌エンテロトキシン B（SEB）にて刺激した。培養上清中の IL-5、IL-13、IFN- γ 、IL-17A を ELISA にて測定した。サイトカイン産生に及ぼすアラキドン酸代謝の関与を検討するために、DNPCs を COX 阻害薬であるジクロフェナック（Diclofenac: DIC）にて前処置し、同様の検討を行った。

（倫理面への配慮）

副鼻腔炎患者からの検体（鼻茸粘膜）採取に関しては、学術的な意義について十分な説明を行い、同意・協力が得られた上で採取保存する。本研究は岡山大学大学院医歯薬学総合研究科・倫理委員会による審査を受け（課題名：慢性副鼻腔炎およびアレルギー性鼻炎患者の鼻腔・副鼻腔内におけるアラキドン酸代謝関連酵素に関する研究、受付番号 372）、承認されている。

C. 研究結果

DNPCs は SEB 刺激に対して、有意な IL-5、IL-13、IFN- γ 、IL-17A を示した。LPS による前処置は SEB 刺激に対する IL-5、IL-13、IFN- γ 、IL-17A 産生を有意に抑制した。一方、SEB 刺激後に LPS を投与しても、IL-5、IL-13、IFN- γ 、IL-17A 産生の有意な変動はみられなかった。DNPCs を DIC で処置した場合には LPS 前処置によるサイトカイン産生の抑制効果はみられず、逆に IL-5、IL-13、IL-17A 産生に関しては有意な増強がみられた。さらに DIC 添加によるサイトカイン産生増強は PGE₂ の添加によりキャンセルされた。LPS は DNPC からの COX-2 および PGE₂ 合成酵素 (m-PGES-1) 発現を有意に増強した。

D. 考察

今回の検討では、LPS は慢性副鼻腔炎の病態に対して、防御的な作用と起炎的な作用の二面性を有していることが示された。LPS の防御作用は SEB 曝露後での添加ではみられないことから、曝露のタイミングが重要であることも明らかとなり、衛生仮説と矛盾しない結果となった。さらに COX 阻害を行った検討からは、LPS の防御作用には LPS によって誘導される PGE₂ の産生が重要であることが示唆された。すなわち、LPS による慢性副鼻腔炎の増悪メカニズムのひとつとして、NSAIDs など COX 阻害薬使用などによる内因性 PGE₂ の合成能低下が関与する可能性が考えられた。

E. 結論

LPS は慢性副鼻腔炎の病態に対して、防御的な作用と起炎的な作用の二面性を有する。LPS によ

り誘導される PGE₂ が LPS の病態制御作用に中心的に働く可能性が示唆された。臨床的には不用意かつ漫然とした NSAIDs 使用は慢性副鼻腔炎の病態を悪化させる可能性が考えられた。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1) Okano M, Fujiwara T, Haruna T, Kariya S, Makihara S, Higaki T, Nishizaki K: Role of fungal antigens in eosinophilia-associated cellular responses in nasal polyps: comparison with enterotoxin. *Clinical and Experimental Allergy* 41: 171-178, 2011.

2) Okano M, Fujiwara T, Higaki T, Makihara S, Haruna T, Noda Y, Kanai K, Kariya S, Yasueda H, Nishizaki K: Characterization of pollen antigen-induced IL-31 production by peripheral blood mononuclear cells in allergic rhinitis. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 127: 277-279, 2011.

3) Eguchi M, Kariya S, Okano M, Higaki T, Makihara S, Fujiwara T, Nagata K, Hirai H, Narumiya S, Nakamura M, Nishizaki K: Lipopolysaccharide induces pro-inflammatory cytokines and chemokines in experimental otitis media through the prostaglandin D₂ receptor (DP)-dependent pathway. *Clinical and Experimental Immunology* 163: 260-269, 2011

- 4) Hosoya K, Satoh T, Yamamoto Y, Saeki K, Igawa K, Okano M, Moriya T, Imamura O, Nemoto Y, Yokozeki H: Gene silencing of STAT6 with siRNA ameliorates contact hypersensitivity and allergic rhinitis. *Allergy* 66: 124-31, 2011.
- 5) Makihara S, Okano M, Fujiwara T, Kimura M, Higaki T, Haruna T, Noda Y, Kanai K, Kariya S, Nishizaki K: Early interventional treatment with intranasal mometasone furoate in Japanese cedar/cypress pollinosis: a randomized placebo-controlled trial. *Allergol Int* (in press).
- 6) Higaki T, Okano M, Fujiwara T, Makihara S, Kariya S, Noda Y, Haruna T, Nishizaki K: COX/PGE₂ axis critically regulates effects of LPS on eosinophilia-associated cytokine production in nasal polyps. *Clinical and Experimental Allergy* (in press).
- 7) 岡野光博: アレルギー性副鼻腔真菌症に対する治療. *JOHNS* 27: 901-908, 2011.
- 8) 岡野光博: 耳鼻科における皮下アレルギー免疫療法. *アレルギー・免疫* 18: 21-31, 2011.
- 9) 岡野光博: 疾患と病態生理:アレルギー性鼻炎. *JOHNS* 27: 1227-1233, 2011.
- 10) 岡野光博: 上気道慢性炎症における真菌の役割. *臨床免疫・アレルギー科* 56: 58-64, 2011.
- 11) 岡野光博: 脂質メディエーターと PPAR. *JOHNS* 27: 1745-1750, 2011.
- 12) 岡野光博: アレルギー性真菌性副鼻腔炎と呼吸器疾患. *アレルギー・免疫* 18: 1644-1650, 2011.
2. 学会発表
- 1) 岡野光博: 免疫療法の有用性と限界-スギ花粉症治療の救世主となれるか-. 第 23 回日本アレルギー学会春季臨床大会. 千葉. 2011 年 (シンポジウム) .
- 2) 岡野光博: 小児アレルギー性鼻炎における治療のポイント. 第 23 回日本アレルギー学会春季臨床大会. 千葉. 2011 年.
- 3) 檜垣貴哉、岡野光博、西崎和則: 難治化因子としての黄色ブドウ球菌外毒素とサイトカイン産生機構の解析. 第 50 回日本鼻科学会. 岡山. 2011 年 (シンポジウム)
- 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

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

研究分担者	川内 秀之	島根大学医学部医学科	教授
研究協力者	青井 典明	島根大学医学部医学科	講師
	森倉 一朗	島根大学医学部医学科	助教
	清水 保彦	島根大学医学部医学科	助教
	清水 香奈子	島根大学医学部医学科	助教
	淵脇 貴史	島根大学医学部医学科	助教
	田村 優希江	島根大学医学部医学科	助教

研究要旨

組織学的に好酸球優位の細胞浸潤を示す鼻副鼻腔炎は、粘液調整作用を有するシステイン系の薬剤とマクロライド系抗菌薬の併用治療では、治療に抵抗性であることを我々は報告してきた。今回は、内視鏡鼻内手術の前後に、ステロイド薬（内服あるいは鼻噴霧）、Th2 反応の抑制作用を有するトシル酸スプラタスト（IPD）、ロイコトリエン受容体拮抗薬を併用し、その有用性について検討した。その結果、鼻茸の有無や好酸球浸潤の観点から個々の症例に対応した治療指針の作成が必要であると結論された。

A. 研究目的

慢性副鼻腔炎は副鼻腔の慢性感染性炎症であり、保存的治療としてシステイン系薬剤とマクロライド系抗菌薬の少量長期投与が有効とされている。組織学的に好酸球優位の細胞浸潤を示す鼻副鼻腔炎は、本治療に抵抗性であることを我々は確認しており、手術的治療の前後に他の薬剤の併用や変更を行い、その治療効果を検討した。

B. 研究方法

鼻茸の有無やアレルギー性鼻炎の合併の有無、さらには組織学的な好酸球浸潤の程度を識別化して、鼻内視鏡手術前後での薬理効果の異なる薬剤の併用効果について、その有効性を臨床症状（自覚症状・他覚所見）と病理標本の組織所見から、短期的あるいは長期的に検討した。

（倫理面への配慮）

研究内容の公表などにあたり、患者の個人情報
が保護されていること、サンプル提供に対して事
前の説明を行っていることの配慮がなされてい
る。（本学付属病院倫理委員会で承認済）

C. 研究結果

鼻茸に好酸球優位の細胞浸潤を伴う副鼻腔炎
症例に対する IPD とマクロライド系抗菌薬の併
用投与は、鼻茸の無い症例では、高い臨床効果
を示したが、鼻茸を有する症例では 50%程度であ
った。周術期ことに術後の鼻粘膜の正常化ある
いは再発の有無における本治療の効果は、鼻
茸中の好酸球の浸潤の程度により異なること
が示唆された。術後の病態の遷延化症例にお
いては、喘息や難治性中耳炎を合併する好酸
球性副鼻腔炎と同様に、周術期の治療にお
いて、ステロイド薬の内服や点鼻さらにはロ
イコトリエン受容体拮抗薬

の併用を行うことにより、鼻粘膜の正常化や再発を防ぐ手段になりうることが示唆された。

D. 考察

好酸球優位の浸潤を認める副鼻腔炎症例において、IPD とマクロライド系抗菌薬の併用の有用性が示されたが、鼻茸を有する症例では有用性が低かった。IPD には *in vitro* で肥満細胞からの IL-5 産生の抑制効果があること、投与前後での鼻汁中の IL-5 濃度が低下するなどの免疫薬理作用を有するデータを得ているが、鼻茸を有する症例では、罹患洞の自然孔が鼻茸で閉塞しており、排泄がつきにくく、炎症の悪循環が改善されない点で薬物療法が奏功しない可能性がある。術後の検討では、鼻茸中の好酸球の浸潤の程度により、本治療法の効果が異なることが判明したが、遷延化や難治化の原因と考えられる好酸球性炎症のバイアスを抑制するための治療薬の併用が必要であることが示された。その候補として、ステロイド薬とロイコトリエン受容体拮抗薬の併用を行っているが、臨床的有用性には個人差があった。

E. 結論

好酸球優位の細胞浸潤を伴う副鼻腔炎症例においては、外来での薬物療法や周術期の治療において、いわゆるアレルギー治療薬の併用が有効であり、各症例の病態に応じたテーラーメイドの薬物療法が選択される必要があると結論された。喘息や難治性中耳炎を合併するいわゆる好酸球性副鼻腔炎の病態は、今回の研究対象とは異なるものであり、その病態や治療については異なる治療戦略の構築が必要であろう。

F. 健康危険情報

報告すべき情報は無い。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 木下芳一, 川内秀之, 天野祐二編集: 経鼻内視鏡検査の為のアトラス-鼻, 咽・喉頭, 食道の病変で困ったら. 南江堂, 131p, 2011年4月10日
- 2) 川内秀之: 4. 抗真菌薬の使い方. 耳鼻咽喉科・頭頸部外科 Vol.85, No. 5 31-39, 2011
- 3) Yuichi Majima, Yuichi Kurono, Katsuhiko Hirakawa, Keiichi Ichimura, Shinichi Haruna, Harumi Suzaki, Hideyuki Kawauchi, Kazuhiko Takeuchi, Kensei Naito, Yasuhiro Kase, Tamotsu Harada, Hiroshi Moriyama: Efficacy of combined treatment with S-carboxymethylcysteine (carbocysteine) and clarithromycin in chronic rhinosinusitis patients without nasal polyp or with small nasal polyp. *Auris Nasus Larynx*, 39(1), 38-47, 2011
- 4) Takafumi Fuchiwaki, Xun Sun, Kenjiro Fujimura, Hisakata Yamada, Kensuke Shibata, Hiromi Muta, Eckhard R. Podack, Hideyuki Kawauchi, Yasunobu Yoshikai: The central role of CD30L/CD30 interactions in allergic rhinitis pathogenesis in mice. *European Journal of Immunology*, 41, 2947-2954, 2011

- 5) 川内秀之: 季節性アレルギー性鼻炎 (花粉症) 治療におけるフェキソフェナジン塩酸塩の有用性. 診療と新薬, 48(9), 9(841)-15(847), 2011
- 6) 川内秀之: アレルギー性鼻炎 (花粉症を含む). 診断と治療, 100 巻増刊号, 437-443, 2012
2. 学会発表
- 1) 川内秀之, 青井典明, 清水香奈子, 兵行儀, 原田保, 荻野敏: プランルカストによるスギ花粉症初期療法の有用性. 第 23 回日本アレルギー学会春季臨床大会, 千葉市, 5 月 14 日
- 2) Ichiro Morikura, Noriaki Aoi, Yasuhiko Shimizu, Kanako Shimizu, Takafumi Fuchiwaki, Qu Yinfei, Hideyuki Kawauchi: Clinicopathological Features and Treatment Strategy of Invasive Type of Paranasal Sinus Aspergillosis. IRS & ISIAN 2011, Tokyo, 2011.9.20
- 3) Hideyuki Kawauchi: Mucosal Immunity of Nasopharynx and its Clinical Application for AR & Infections Disease. IRS & ISIAN 2011, Tokyo, 2011.9.21
- 4) Kota Wada, Hiroshi Moriyama, Yuichi Kurono, Katsuhiko Hirakawa, Keiichi Ichimura, Shinichi Haruna, Harumi Suzaki, Hideyuki Kawauchi, Kazuhiko Takeuchi, Kensei Naito, Yasuhiro Kase, Tamotsu Harada, Yuichi Majima: Factors Influencing Clinical Effects in Chronic Patients (Sub-Analysis of GETS Study). IRS&ISIAN 2011, Tokyo, 2011.9.21
- 5) Aoi Noriaki: Role of TLRs in Upper Respiratory Tract Inflammation. IRS & ISIAN 2011, Tokyo, 2011.9.22
- 6) Hideyuki Kawauchi: Nasal Mucosal Immunology and its Clinical Impact -Experimental Skills for Rhinologists-. IRS & ISIAN 2011, Tokyo, 2011.9.22
- 7) Yasuhiko Shimizu, Noriaki Aoi, Ichiro Morikura, Takafumi Fuchiwaki, Yukie Tamura, Qu Yinfei, Hideyuki Kawauchi: Clinical Outcome of Patients with Inverted Papilloma in Nasal Cavity and Paranasal Sinuses. IRS&ISIAN 2011, Tokyo, 2011.9.22
- 8) Hideyuki Kawauchi: The Role of Toll-like Receptors in the Sinonasal Allergic and Infective Inflammation. 6th International Consensus Conference on Nasal Polyposis, Kiev, 2011.9.26
- 9) Hideyuki Kawauchi: Eosinophilic Rhinosinusitis in Japan. 6th International Consensus Conference on Nasal Polyposis, Kiev, 2011.9.26
- 10) 清水香奈子, 青井典明, 清水保彦, 川内秀之: 肥満細胞の脱顆粒とサイトカイン産生に及ぼす H₁ 受容体拮抗薬の作用. 第 15 回ヒスタミン学会, 盛岡市, 2011 年 10 月 22 日

11) 青井典明：抗ヒスタミン薬の現状と未来. 第 50 回日本鼻科学会総会・学術講演会, 岡山市, 2011 年 12 月 1 日

3.その他

なし

12) 清水保彦, 淵脇貴史, 梅原毅, 青井典明, 清水香奈子, 森倉一郎, 川内秀之: 当科における鼻・副鼻腔反性乳頭腫症例の検討. 第 50 回日本鼻科学会総会・学術講演会, 岡山市, 2011 年 12 月 3 日

13) 川内秀之, 青井典明, 清水保彦, 森倉一郎, 片岡真吾: 鼻副鼻腔内反性乳頭腫症例の臨床的検討. 第 22 回日本頭頸部外科学会総会ならびに学術講演会, 福島市, 2012 年 1 月 26 日

14) 清水香奈子, 青井典明, 清水保彦, 川内秀之: 肥満細胞の脱顆粒とサイトカイン産生に及ぼす H1 受容体拮抗薬の作用. 第 30 回日本耳鼻咽喉科免疫アレルギー学会, 大津市, 2012 年 2 月 18 日

15) 梅原毅, Kim K. Chul, 川内秀之: Prevention of lung injuries by Muc1 mucin in a mouse model of repetitive Pseudomonas infection. 第 30 回日本耳鼻咽喉科免疫アレルギー学会, 大津市, 2012 年 2 月 18 日

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

慢性副鼻腔炎の疫学に関する研究

研究分担者	河田 了	大阪医科大学	耳鼻咽喉科	教授
研究協力者	寺田 哲也	大阪医科大学	耳鼻咽喉科	講師
	乾 崇樹	大阪医科大学	耳鼻咽喉科	助教

研究要旨

難治性疾患のひとつと考えられる好酸球性副鼻腔炎の臨床的特徴を疫学的に解析し下気道炎症性疾患や嗅覚障害との関連性を検討することで、現在、曖昧になっている好酸球性副鼻腔炎の診断基準作成の一助となることを目的とした。今回の検討により好酸球性副鼻腔炎は上気道局所の炎症性疾患ではなく、上気道～下気道にかけての気道炎症性疾患であることが推察され、診断基準作成にあたり嗅覚障害や下気道炎症性疾患合併の有無の重要性が示唆された。

A. 研究目的

上気道炎症性疾患である慢性副鼻腔炎と下気道炎症性疾患である喘息との関連性を疫学的に検討し、今回の研究課題である好酸球性副鼻腔炎診断基準作成の一助にすることを目的とした。

B. 研究方法

慢性副鼻腔炎と下気道炎症性疾患との関連性を臨床的、疫学的観点から調査するために6施設（大学附属病院）における慢性副鼻腔炎患者553名を対象とした。鼻茸（鼻茸中好酸球浸潤）、嗅覚障害、下気道疾患の関連性について統計学的検討を加えた。

（倫理面への配慮）

各施設の倫理委員会における承認を受け、また、対象患者からは文書を用いての説明と同意を得た。患者の特定に至らぬよう匿名化に配慮した。

C. 研究結果

慢性副鼻腔炎症例の中で約26%の患者が、何ら

かの下気道疾患を合併していた。鼻茸を有する慢性副鼻腔炎は鼻茸を有しない慢性副鼻腔炎に比較し、嗅覚障害を来す割合が高く、特に鼻茸中の好酸球浸潤を伴う場合は効率に嗅覚障害を来していることが分かった。

D. 考察

近年、OMC閉塞による細菌性の慢性副鼻腔炎症例が減少傾向にある。また内視鏡下副鼻腔手術、マクロライド療法などによる治療成績が向上した反面、難治性の慢性副鼻腔炎がクローズアップされ、その主体が好酸球性副鼻腔炎であることが明らかになってきた。今回は治療成績に関する検討は行っていないが、下気道疾患を合併する慢性副鼻腔炎、特に鼻茸も伴う慢性副鼻腔炎に嗅覚障害の合併率が高く、その主要因は局所浸潤した好酸球であることがわかった。これのことより、難治性といわれる好酸球性副鼻腔炎は上気道局所の炎症性疾患ではなく、下気道—上気道にかけ

での気道炎症性疾患としてとらえる必要がある
と考えられた。

E. 結論

今後、好酸球性副鼻腔炎の診断基準作成にあたり下気道炎症性疾患との関連、嗅覚障害との関連性を考慮する必要性が示唆された。

F. 健康危険情報

無し

G. 研究発表

1. 論文発表

Yoshimura K, Kawata R, Haruna S, Moriyama H, Hirakawa K, Fujieda S, Masuyama K, Takenaka H.: Clinical Epidemiological Study of 553 Patients with Chronic Rhinosinusitis in Japan Allergology International. 2011; 60: 491-496

2. 学会発表

無し

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)

1. 特許取得

無し

2. 実用新案登録

無し

3. その他

特記すべきこと無し

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

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 呼吸器疾患研究チーム
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 呼吸器疾患研究チーム
研究員

研究要旨

好酸球性副鼻腔炎の一部は難治再発性であり、しばしば重症喘息を合併することからその病態解明が待たれている。本研究は病態に関連する遺伝子群を同定し、好酸球性副鼻腔炎の病態を科学的に解明することを目的とする。現在 IL-6R 抗体、IL-13 抗体は喘息治療への使用が検討されているが、抗 IL-13 抗体の効果の指標として血清 periostin 濃度が注目されている。またゲノムワイド関連解析により喘息の遺伝的要因として IL6R 遺伝子を含む領域が同定され、それらの遺伝子型の IL-6R 抗体の効果への関連が示唆されている。本年は IL-6、periostin に注目し好酸球性副鼻腔炎ポリープ、及び非好酸球性副鼻腔炎ポリープ、正常鼻粘膜における遺伝子発現の検討を行なった。IL-6、periostin 共に好酸球性副鼻腔炎組織において高い mRNA の発現を認めた。

A. 研究目的

好酸球性副鼻腔炎の一部は易再発性であり、しばしば重症喘息を合併することから、その科学的な病態解明が待たれている。好酸球性副鼻腔炎の鼻茸、副鼻腔粘膜では好酸球浸潤が多数みられ、基底膜の肥厚や上皮での杯細胞の増生が見られ、その組織所見は気管支喘息のリモデリングに類似している。

Periostin (POSTN)はマイクロアレイを用いた網羅的解析により同定された IL-4/IL-13 により誘導される遺伝子であり、気管支喘息における線維化リモデリングの構成成分である。また近年、吸入ステロイド療法にてコントロール不良の喘息に対する抗 IL-13 療法の応答性が、血清 POSTN 高値の症例ほど効果が高いことが報告され、注目されている。一方、IL-6 は多彩な生理活性を持つ炎症性サイトカインである。2011 年にゲノムワイド関連

解析により喘息の遺伝的要因として IL6R 遺伝子を含む領域が同定され、その遺伝子型の IL-6R 抗体に対する効果への関連が示唆されている。我々はポリープ病変部、及び正常鼻粘膜における IL-6、periostin の遺伝子発現について検討を行なった。

B. 研究方法

手術にて摘出された好酸球性副鼻腔炎組織 2 例、非好酸球性副鼻腔炎組織 2 例、正常鼻粘膜組織 3 例より mRNA を抽出し cDNA を合成した。2 つの遺伝子発現については TaqMan を用いた RT-PCR 法を用い、GAPDH mRNA 発現量との相对比较にて各群間での発現量の差を検討した

(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たうえで研究を行っている。

C. 研究結果

IL-6、POSTN 共に非好酸球性副鼻腔炎組織と正常鼻粘膜組織において発現量の差は認めなかったが、これらに対し、IL-6 でコントロールと比較し約 5 倍、非好酸球性副鼻腔炎と比較して約 9 倍、POSTN でコントロールと比較し約 11 倍、非好酸球性副鼻腔炎と比較して約 7 倍、好酸球性副鼻腔炎組織において高い mRNA の発現を認めた。

D. 考察

近年、POSTN はアレルギー性肺炎症、アレルギー性食道炎において好酸球の組織浸潤を促進することが報告されている。好酸球性食道炎組織では正常対照群と比し、POSTN の発現が高いことが報告されている。また IL-6 は TGF β とともに Th17 への分化誘導に働き、Th17 細胞は Th2 細胞による気道好酸球性炎症を増悪する事も報告されている。今後、IL-6 および POSTN についてはバイオマーカーとして好酸球性副鼻腔炎の診断や活動性評価への活用が可能かどうか血清を用いて検討する必要がある。現在これらの血清は収集中である。

E. 結論

好酸球性副鼻腔炎組織、非好酸球性副鼻腔炎組織、正常鼻粘膜組織を用いて、IL-6、POSTN の遺伝子発現について検討した。非好酸球性副鼻腔炎組織と正常鼻粘膜組織において発現量の差は認めなかったが、これらに対し、好酸球性副鼻腔炎組織において IL-6、POSTN の高い mRNA の発現を認めた。今後、サンプル数を増

やして結果の検証を重ねる予定である。これらの遺伝子以外にも好酸球性副鼻腔炎に特異的に発現量の高い遺伝子を同定するため、現在マイクロアレイ解析を行っている。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1) Harada M, Hirota T, Jodo AI, Hitomi Y, Sakashita M, Tsunoda T, Miyagawa T, Doi S, Kameda M, Fujita K, Miyatake A, Enomoto T, Noguchi E, Masuko H, Sakamoto T, Hizawa N, Suzuki Y, Yoshihara S, Adachi M, Ebisawa M, Saito H, Matsumoto K, Nakajima T, Mathias RA, Rafaels N, Barnes KC, Himes BE, Duan QL, Tantisira KG, Weiss ST, Nakamura Y, Ziegler SF, Tamari M : TSLP promoter polymorphisms are associated with susceptibility to bronchial asthma. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 2011;44:787-93.

2) Tamari M, Tomita K, Hirota T : Genome-Wide Association Studies of Asthma. *Allergol Int.* 2011; 60(3):247-52.

3) Masuko H, Sakamoto T, Kaneko Y, Iijima H, Naito T, Noguchi E, Hirota T, Tamari M, Hizawa N : Lower FEV(1) in non-COPD, nonasthmatic subjects: association with smoking, annual decline in FEV(1), total IgE levels, and TSLP genotypes. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2011;6:181-9.

- 4) Okada Y, Hirota T, Kamatani Y, Takahashi A, Ohmiya H, Kumasaka N, Higasa K, Yamaguchi-Kabata Y, Hosono N, Nalls MA, Chen MH, van Rooij FJ, Smith AV, Tanaka T, Couper DJ, Zakai NA, Ferrucci L, Longo DL, Hernandez DG, Witteman JCM, Harris TB, O'Donnell CJ, Santhi K, Ganesh SK, Koichi Matsuda K, Tsunoda T, Tanaka T, Kubo M, Nakamura Y, Tamari M, Yamamoto K, Kamatani N: Identification of nine novel loci associated with white blood cell subtypes in a Japanese population. *PLoS Genet* 2011;7(6):e1002067.
- 5) Tantisira KG, Lasky-Su J, Harada M, Murphy A, Litonjua AA, Himes BE, Lange C, Lazarus R, Sylvia J, Klanderman B, Duan QL, Qiu W, Hirota T, Martinez FD, Mauger D, Sorkness C, Szeffler S, Lazarus SC, Lemanske RF, Peters SP, Lima JJ, Nakamura Y, Tamari M, Weiss ST: Genome-wide association of GLCCI1 with asthma steroid treatment response. *N Engl J Med* 2011;365:1173-1183
- 6) Noguchi E, Sakamoto H, Hirota T, Ochiai TK, Imoto Y, Sakashita M, Kurosaka F, Akasawa A, Yoshihara S, Kanno N, Yamada Y, Shimojo N, Kohno Y, Suzuki Y, Kang MJ, Kwon JW, Soo-Jong Hong SJ, Inoue K, Goto Y, Yamashita F, Asada T, Iwai N, Tomoike H, 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 Jul;7(7):e1002170.
- 7) Hirota T, Takahashi A, Kubo M, Tsunoda T, Tomita K, Doi S, Fujita K, Miyatake A, Enomoto T, Miyagawa T, Adachi M, Tanaka H, Niimi A, Matsumoto H, Ito I, Masuko H, Sakamoto T, Hizawa N, Taniguchi M, Lima JJ, C. G. Irvin, S. P. Peters, B. E. Himes, Litonjua AA, Tantisira KG, Weiss ST, Kamatani N, Nakamura Y, Tamari M: Genome-wide association study identifies five susceptibility loci for adult asthma in the Japanese population. *Nature Genetics* 2011;43(9):893-6.
- 8) Masuko H, Sakamoto T, Kaneko Y, Iijima H, Naito T, Noguchi E, Hirota T, Tamari M, Hizawa N: An interaction between Nrf2 polymorphisms and smoking status affects annual decline in FEV1: a longitudinal retrospective cohort study. *BMC Med Genet*. 2011;12(1):97.
- 9) Kinose D, Ogawa E, Hirota T, Ito I, Kudo M, Haruna A, Marumo S, Hoshino Y, Muro S, Hirai T, Sakai H, Date H, Tamari M, Mishima M: NOD2 Gene Polymorphism was associated with prevalence and severity in Japanese COPD patients. *Respirology* 2012;17:164-71.
- 10) 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,