

厚生労働科学研究費補助金
(難治性疾患等克服研究事業 (難治性疾患克服研究事業))
分担研究報告書

好酸球性炎副鼻腔炎の病態形成における肥満細胞の役割に関する研究

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
研究協力者 高林哲司 福井大学医学部耳鼻咽喉科・頭頸部外科学 助教

研究要旨

過度の Th2 炎症による組織への好酸球浸潤の制御は好酸球性副鼻腔炎の治療法確立にとって極めて重要なテーマである。肥満細胞は生体が外界に接する至る所に存在し生体防御機構の中心的な役割を担っている。肥満細胞の活性化は Th2 炎症を蜂起することが知られているが、その存在部位によってサブタイプが異なり、発現するプロテアーゼを初め産生するサイトカイン、脂質代謝産物、更には薬剤に関する反応性も異なることから、病変における肥満細胞のサブタイプを明らかにすることは非常に重要である。我々は鼻内内視鏡手術症例 203 例から得られたサンプルをコントロール群、鼻茸を伴わない慢性副鼻腔炎群、鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎群の鈎状突起粘膜、および鼻茸組織の 4 群に分け、肥満細胞の分布を検討した。その結果、鼻茸組織においてその上皮と腺上皮で肥満細胞数が著明に増加していた。上皮における肥満細胞はそのプロテアーゼの発現パターンが tryptase(+), Chymase(-), CPA3(+) の従来の分類法である組織型と粘膜型のいずれにも当てはまらないタイプであった。また鼻茸の腺上皮に集積が見られた肥満細胞は 3 つのプロテアーゼ全て陽性のいわゆる組織型肥満細胞であった。

A. 研究目的

肥満細胞は抗原特異的 IgE のクロスリンクによって脱顆粒し、ヒスタミンを初めとしたケミカルメディエーターを放出することによってアレルギー反応の即時相に関与することが古くから知られている。一方、マウスモデルを用いた検討において肥満細胞を欠損させることによって組織への好酸球の浸潤が著しく阻害されることが報告されている。さらに T, B cell を活性化することによって獲得免疫にも関与し、特に T cell に対しては OX40L を介して抗原提示を行い、Th2 炎症を誘導することも知られている。肥満細胞が放出

するサイトカインやケモカインは、Th2 誘導性のものが多いことから、肥満細胞は好酸球性副鼻腔炎における Th2 環境の形成に大きく関与していることが予想される。また臨床試験において好酸球の分化、生存に必須の IL-5 の分子標的治療薬である Mepolizumab を患者に投与することによって、鼻茸が著しく縮小したという報告もあることから、好酸球性副鼻腔炎において肥満細胞を起点とした Th2 炎症の誘導から鼻粘膜への過剰な好酸球浸潤に至るまでのメカニズムを解明することは、現在ステロイドの全身投与が治療の中心である本疾患に対する根本的な治療法の確立に

非常に有益であると考えられる。

肥満細胞は生体が外界と接する至るところに存在するが、その存在部位によってサブタイプが異なっている。それらは含有するプロテアーゼの表現形から粘膜型(MC-T)、組織型(MC-TC)に分類され、産生する脂質代謝産物、サイトカインや補対に対する反応性、IgE レセプターの発現量、更にはステロイドを含めた薬剤に対する反応も異なっている。実際にアレルギー性の気管支喘息や花粉症では粘膜型が多く、重症の気管支喘息や関節リウマチ、アトピー性皮膚炎では組織型が優位であると言われている。これらの事から病変における肥満細胞のサブタイプを明らかにすることは病態メカニズムの解明に有効であり、特に Th2 炎症主体の好酸球性副鼻腔炎において、炎症の起点となる肥満細胞の動態や性状を検討することは本疾患の病態の解明、治療戦略の確立において極めて重要である。しかし、慢性副鼻腔炎における肥満細胞の検討は系統立てて行われたものが少なく、その検討もほとんどが免疫組織化学によるもので定量性に乏しい事は否めない。また鼻茸組織は中鼻道周辺の粘膜に限局して発生するにも関わらず、多くの検討ではコントロールとして下甲介粘膜が使われていることも結果を複雑にしている原因のひとつである。今回の検討では鼻茸の有無で分類した慢性副鼻腔炎の鼻粘膜における肥満細胞の定量、および部位による肥満細胞のサブタイプを明らかにし肥満細胞を起点とした好酸球性副鼻腔炎の病態形成メカニズムの解明を目的とした。

B. 研究方法

脳外科において経鼻的に行われた手術症例で

鼻副鼻腔疾患無しのコントロール 42 例、また耳鼻咽喉科医による鼻内内視鏡手術症例で鼻茸を伴わない慢性副鼻腔炎 70 例、好酸球性で鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎 91 例を対象とした。

以上の様に分類した症例から鼻腔洗浄液、鼻粘膜擦過による粘膜上皮、および鼻内内視鏡手術時に鈎状突起、鼻茸組織を採取した。これらのサンプルを用いて real time PCR にて遺伝子の発現量の測定、ELISA による蛋白の定量、肥満細胞のプロテアーゼに対する抗体を用いて免疫組織化学、および蛍光二重染色による各種プロテアーゼの共局在判定を行った。

(倫理面への配慮)

全ての対象者には本研究の目的を口頭、文書両方で説明し、同意を得ている。また本研究は大学倫理委員会の認可を得ている。サンプルから患者を同定できないようにサンプルをランダムに番号化して検討を行った。

C. 研究結果

Tryptase を肥満細胞のマーカーとして用いて検討を行った。鼻粘膜における tryptase と好酸球活性化のマーカーである eosinophil cationic protein (ECP)の蛋白発現レベルは有意に正の相関を示したことから、肥満細胞は鼻粘膜組織における好酸球浸潤に関与することが示唆された。組織全体、および上皮における tryptase 遺伝子の発現が鼻茸において有意に増加していた。また組織、および鼻腔洗浄液を用いた ELISA による検討でも同様に鼻茸において tryptase 発現の優位な増加が認められた。免疫組織化学で肥満細胞が、鼻茸の主上皮および腺上皮に有意に集積数が増

加していることが分かった。

肥満細胞のプロテアーゼのひとつである chymase 遺伝子の発現は、組織全体および上皮のいずれにおいても3群に分類した慢性副鼻腔炎において有意な違いは無かった。ただし免疫組織化学で、鼻茸の腺上皮に chymase 陽性の肥満細胞の集積増加を認めた。さらに肥満細胞のプロテアーゼである carboxypeptidase A3 (CPA3) 遺伝子の発現は、鼻茸において組織全体および上皮で有意に増加していた。また免疫組織化学では、CPA3 陽性の肥満細胞が鼻茸の主に上皮および腺上皮に有意に集積数が増加していた。

蛍光二重染色による検討にて鼻茸の上皮に集積していた肥満細胞は、プロテアーゼの発現タイプが tryptase+, chymase-, CPA3+ であり、これまでの分類には当てはまらないユニークなタイプであることがわかった。また腺上皮に集積していた肥満細胞は、tryptase+, chymase+, CPA3+ の組織型であることも判明した。

D. 考察

本検討では、慢性副鼻腔炎の鼻粘膜組織における肥満細胞の分布、サブタイプについて詳細な検討を行った。好酸球性副鼻腔炎の鼻茸において、肥満細胞数が有意に増加すること、またその増加は鼻粘膜上皮と腺上皮において著明であることが分かった。鼻粘膜上皮に肥満細胞が集積するメカニズムは良く分かっていないが、今回の検討で鼻粘膜において stem cell factor (SCF) と tryptase の発現が有意に正に相関することを発見し、さらに eotaxin-1,2,3 それぞれの発現も同様に tryptase と有意に正の相関を示した。一般に肥満細胞は eotaxin のレ

セプターである CCR3 を発現していると言われていたので、好酸球性副鼻腔炎における Th2 優位の環境が上皮からの eotaxin の産生を誘導し、これが肥満細胞の上皮への集積に関与していると考えられる。また SCF は肥満細胞の分化、増殖、生存に必須であり、Th2 環境下では上皮における発現が亢進することが知られている。鼻粘膜に集積した肥満細胞は、SCF によって更に分化、増殖し、Th2 環境の positive feedback loop を形成すると考えられる。

鼻茸組織の鼻粘膜上皮に集積する肥満細胞のプロテアーゼの発現が tryptase+, chymase-, CPA3+ とこれまでの分類にあてはまらないユニークなものであった。最近他の Th2 炎症性疾患でも同様の報告がなされたが、なぜ上皮に集積した肥満細胞がこの様な表現系を示し、そして疾患の病態形成にどう関与するのかという事はよく分かっていない。Real time PCR のデータでは、鼻茸上皮における tryptase の発現量は組織全体のものと比べて10倍以上多い事から、単に肥満細胞数が増加しているだけではなく tryptase の発現自体も増加しているものと予想される。近年カビやいくつかの抗原のプロテアーゼが、気道上皮に発現している protease activated receptor-2 (PAR-2) を刺激することによって、組織における Th2 炎症に重要な役割を果たしていると報告されている。Tryptase もまたそのプロテアーゼによって PAR-2 を活性化し、鼻茸上皮における tryptase の発現量の増加は PAR-2 を介した Th2 環境形成に深く関与していると考えられる。また血管内皮細胞にも PAR-2 が発現しており、tryptase の刺激によって血管透過性が亢進し、鼻茸における血漿蛋白の異常沈着による過度な浮腫を形成すると思われる。肥満細胞が

組織内の繊維化を促すことは古くから知られているが、繊維化の低形成は好酸球性副鼻腔炎の鼻茸の病理学的な特徴のひとつである。肥満細胞が著しく増加しているにもかかわらず、組織における繊維化が起きない理由として、chymase の発現減少が原因のひとつではないかと考えている。

Chymase は TGF- β の発現および活性化を誘導し、組織の繊維化を促す働きがある。鼻茸上皮に増加していた肥満細胞は、chymase の発現が少ないため繊維化の形成が起きにくい可能性がある。また chymase は Th2 サイトカインを分解し炎症を収束させる事も知られており、chymase の低下が Th2 炎症の遷延化にも関与しているだろう。

今回の検討で発見した鼻茸の腺上皮における肥満細胞の浸潤が増加しており、その肥満細胞が組織型のサブタイプを示していたことは最も重要な所見の一つである。好酸球性副鼻腔炎の臨床症状の一つに粘調性分泌液の貯留があげられるが、これは本疾患を患う患者にとって極めて不愉快な症状である。更に粘液貯留は、様々な治療に抵抗し、本疾患の治療法を考える上で、非常に重要なものであると思われる。組織型肥満細胞は、シクロオキシゲナーゼ経路を介したプロスタグランジン D2 (PGD2) を産生し、これが MAC5B を誘導するとともに腺組織による粘液産生に関与している。また chymase 自身も腺組織における粘液産生を促す働きがあるという報告もあり、鼻茸腺組織に集積した組織型の肥満細胞が、好酸球性副鼻腔炎における粘調性分泌液の貯留亢進に関与している可能性が高い。

E. 結論

好酸球性副鼻腔炎における鼻茸において上皮と

腺組織に肥満細胞の浸潤が多く見られ。それぞれ発現するプロテアーゼが異なっていた。組織における肥満細胞のサブタイプの違いは好酸球性副鼻腔炎に特徴的な病理組織や臨床症状の形成に深く関与していることが予想された。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1) Tetsuji Takabayashi, Atsushi Kato, Anju Peters, Kathryn E. Hulse, Lydia A. Suh, Roderick Carter, James Norton, Leslie C. Grammer, Seong H. Cho, Bruce K. Tan, Rakesh K. Chandra, David B. Conley, Robert C. Kern, Shigeharu Fijieda, and Robert P. Schleimer: Glandular mast cells with distinct phenotype are highly elevated in chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *J Allergy Clin Immunol*, 130(2) 410-25, 2012.

2. 学会発表

1) Tetsuji Takabayashi, Atsushi Kato, Anju Peters, Kathryn E. Hulse, Lydia A. Suh, Roderick Carter, James Norton, Leslie C. Grammer, Seong H. Cho, Bruce K. Tan, Rakesh K. Chandra, David B. Conley, Robert C. Kern, Shigeharu Fijieda, and Robert P. Schleimer: Mast cells with a unique phenotype are highly elevated in chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *The American Academy of Allergy, Asthma & Immunology (AAAAI)*, Orlando, 2012,3.

2) 高林哲司. 好酸球性副鼻腔炎の病態形成にお

ける肥満細胞の役割. 第 25 回日本アレルギー学会春季臨床大会 シンポジウム, 横浜, 2013. 5.

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

厚生労働科学研究費補助金
(難治性疾患等克服研究事業 (難治性疾患克服研究事業))
分担研究報告書

RNA-Seq を用いた好酸球性副鼻腔炎関連遺伝子の同定に関する研究

研究分担者	野口 恵美子	筑波大学遺伝医学	准教授
研究協力者	徳永 貴広	福井大学耳鼻咽喉科	大学院生

研究要旨

好酸球性副鼻腔炎は難治性の副鼻腔疾患であるが、その病態についてはいまだ不明な点が多い。本研究では次世代シーケンサーを使用した RNA-Seq を好酸球性副鼻腔炎、慢性副鼻腔炎患者の鼻茸から抽出した RNA を用いて行った。好酸球性副鼻腔炎患者において有意に発現が上昇・低下している複数の遺伝子が同定された。また、慢性副鼻腔炎患者の発現解析パターンは2つにわかれ、同じ慢性副鼻腔炎患者の中にもサブタイプに分かれる可能性が示唆された。

A. 研究目的

好酸球性副鼻腔炎は難治性の副鼻腔疾患であるが、その病態についてはいまだ不明な点が多い。本研究では新しい手法である RNA-Seq を用いて、好酸球性副鼻腔炎と関連する遺伝子を同定し、病態解明にせまることを目的とする。

(倫理面への配慮)

患者に対して研究に対する説明を行い、研究参加に対するインフォームドコンセントを取得した。本研究は福井大学および筑波大学の倫理委員会の承認を得て行われた。

B. 研究方法

手術時に採取された好酸球性副鼻腔炎または慢性副鼻腔炎の鼻茸から RNA を抽出し、リボゾーマル RNA の除去後、SOLiD™ Total RNA-Seq Kit を用いてライブラリの作成を行った。SOLiD5500(Life Technologies)を使用してシーケンシングを行い、得られたデータを SOLiD に付属している LifeScope version 2.5(Life Technologies)を用いてマッピングした。得られた Bam ファイルを使用して Avadis NGS (Agilent)による二次解析を行った。

C. 研究結果

慢性副鼻腔炎と比較して、好酸球性副鼻腔炎の鼻茸に有意に高く発現している 3 遺伝子を同定した。正常鼻上皮細胞との比較では、好酸球性副鼻腔炎で有意に高く発現しているが、末梢血好酸球では発現していない遺伝子は、784 存在していた。慢性副鼻腔炎と分類された 4 サンプルの中で、RNA-Seq において発現プロファイルの異なる 2 群が認められた。その 2 群間で発現の異なる遺伝子は、線毛や線毛軸糸に関連する遺伝子群であった。

D. 考察

発現差が認められた遺伝子について、今後別の手法を用いてバリデーションを行う予定である。慢性副鼻腔炎と分類された患者の中で、線毛の構造や機能が異なる2群が存在することが示された。しかし、上記2群間で、症状や診断基準スコアに違いは認められなかった。

線毛に関連した遺伝子の発現が異なる原因としては、以下の可能性がある

- ① 生来発現が異なり、発症に影響を与えている。
- ② 発症するまでの、感染や抗原暴露が発現に影響を与えている。
- ③ 鼻茸形成過程において、発現が変化する。

今後はさらにサンプルサイズを増やして検討する予定である。

E. 結論

慢性副鼻腔炎と比較して、好酸球性副鼻腔炎の鼻茸に有意に高く発現している3遺伝子を同定した。

慢性副鼻腔炎と分類された4サンプルの中でRNA-Seqにおいて発現プロファイルの違う2群が認められた。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1) Hirota T, Takahashi A, Kubo M, Tsunoda T, Tomita K, Sakashita M, Yamada T, Fujieda S, Tanaka S, Doi S, Miyatake A, Enomoto T, Nishiyama C, Nakano N, Maeda K, Okumura

K, Ogawa H, Ikeda S, Noguchi E, Sakamoto T, Hizawa N, Ebe K, Saeki H, Sasaki T, Ebihara T, Amagai M, Takeuchi S, Furue M, Nakamura Y, Tamari M: Genome-wide association study identifies eight new susceptibility loci for atopic dermatitis in the Japanese population. *Nat Genet*, 44:1222-6, 2012.

2) Iijima H, Kaneko Y, Yamada H, Yatagai Y, Masuko H, Sakamoto T, Naito T, Hirota T, Tamari M, Konno S, Nishimura M, Noguchi E, Hizawa N: A Distinct Sensitization Pattern Associated with Asthma and the Thymic Stromal Lymphopoietin (TSLP) Genotype. *Allergol Int*, 2012.

3) Kaneko Y, Masuko H, Sakamoto T, Iijima H, Naito T, Yatagai Y, Yamada H, Konno S, Nishimura M, Noguchi E, Hizawa N: Asthma Phenotypes in Japanese Adults - Their Associations with the CCL5 and ADRB2 Genotypes. *Allergol Int*, 2012.

4) Ono M, Hamada Y, Horiuchi Y, Matsuo-Takasaki M, Imoto Y, Satomi K, Arinami T, Hasegawa M, Fujioka T, Nakamura Y, Noguchi E: Generation of induced pluripotent stem cells from human nasal epithelial cells using a Sendai virus vector. *PLoS One*, 7:e42855, 2012.

5) Saito M, Kamoda T, Nishimura K,

Miyazono Y, Kanai Y, Kato Y, Iwabuchi A, Fukushima H, Hamada H, Arinami T, Sumazaki R, Noguchi E: Association of adiponectin polymorphism with cord blood adiponectin concentrations and intrauterine growth. J Hum Genet, 57:109-14, 2012.

カー 特許第 5176229 号

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

2. 学会発表

1) 意元義政, 野口恵美子, 徳永貴広, 山田武千代, 藤枝重治: 鼻粘膜におけるスギ花粉症発症関連遺伝子の解析. 第 62 回日本アレルギー学会秋季学術大会, 大阪, 2012,11.

2) 谷田貝洋平, 増子裕典, 山田英恵, 金子美子, 透坂, 飯島弘晃, 内藤隆志, 野口恵美子, 藤枝重治, 坂下雅文, 意元義政, 広田朝光, 玉利真由美, 哲今, 西村正治, 檜澤伸之: 日本人血清総 IgE 値のゲノムワイド関連解析. 第 62 回日本アレルギー学会秋季学術大会, 大阪, 2012,11.

3) 徳永貴広, 意元義政, 野口恵美子, 有波忠雄, 藤枝重治: 次世代シーケンサーを用いた Whole Transcriptome 解析によるスギ花粉症関連遺伝子の同定. 第 62 回日本アレルギー学会秋季学術大会, 大阪, 2012,11.

4) 野口恵美子: 次世代シーケンサーのアレルギー疾患研究への応用. 第 24 回日本アレルギー学会春季臨床大会, 大阪, 2012,5.

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)

1. 特許取得

アレルギー疾患の治療薬且つ治療効果のマー

厚生労働科学研究費補助金
(難治性疾患等克服研究事業 (難治性疾患克服研究事業))
分担研究報告書

好酸球性副鼻腔炎の診断基準作成と網羅的解析に関する研究

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

本研究は好酸球性副鼻腔炎の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。今回、我々は鼻ポリープのマイクロアレイ解析を行い、正常鼻粘膜組織、非好酸球性副鼻腔炎ポリープと好酸球性副鼻腔炎ポリープとで発現量に差異のある遺伝子群の同定を行った。その結果、POSTN, EGR1, FOS, SGK1遺伝子の発現が正常鼻粘膜組織と比し、鼻ポリープ組織で増加していた。また、CCL18, CST1(cystatin), CCL26遺伝子の発現が非好酸球性鼻ポリープと比し、好酸球性鼻ポリープ組織で増加していた。今後、独立に収集したサンプルで結果を検証し、バイオマーカーとしての有用性などの検討を行なっていく。

A. 研究目的

好酸球性副鼻腔炎は原因不明の鼻粘膜に多数の好酸球浸潤をきたす疾患で、嗅覚障害を主訴とし、気管支喘息を伴い、鼻茸のための鼻閉と粘調な鼻汁を示す副鼻腔炎である。難治再発例が多く、しばしば社会生活に影響をおよぼすことからその科学的な病態解明が待たれている。一方、アジア人において鼻ポリープを伴う慢性副鼻腔炎のうち、好酸球浸潤を伴わないもの（非好酸球性副鼻腔炎）が存在することが知られている。これらの症例はポリープの切除後に再発が少ないことも特徴である。近年、DNA マイクロアレイの手法が確立され、病変部位で重要な役割を果たす遺伝子群の同定が進んでいる。本研究は DNA マイクロアレイの手法を用いて好酸球性副鼻腔炎の関連遺伝子を同定し、病態の科学的な解明を通じ、良い予防法、治療法を確立することを目的とする。

B. 研究方法

手術にて摘出された好酸球性副鼻腔炎ポリープ組織 4 例、非好酸球性副鼻腔炎ポリープ組織 5 例、正常鼻粘膜組織 3 例より mRNA を抽出し、それらを等量ずつ混合し、3'IVT Express kit を用い cDNA を合成した。マイクロアレイ (Human U133 Plus2.0 Chip) により発現量を比較検討した。

(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

好酸球性副鼻腔炎で高い発現が認められたのは POSTN (periostin), EGR1 (early growth response 1), FOS (FBJ murine osteosarcoma viral oncogene homolog), SGK1 (serum/glucocorticoid regulated

kinase 1)であった。それぞれコントロールと比較し約 5.0 倍、3.5 倍、4.4 倍、3.1 倍の mRNA の発現増加が認められた。さらに非好酸球性副鼻腔炎との比較では、それぞれ約 2.3 倍、2.6 倍、2.2 倍、2.0 倍高い発現を認めた。

また鼻ポリープ組織において、CCL18, CST1(cystatin), CCL26 の発現が非好酸球性に比し、好酸球性副鼻腔炎の鼻ポリープで高い発現を認めた。(それぞれ 80 倍、67 倍、50 倍)

D. 考察

好酸球性、非好酸球性ポリープで発現が増加している遺伝子群はポリープ形成に、また非好酸球性に比し、好酸球性ポリープで発現が増加している遺伝子群は好酸球浸潤に関連している可能性が高い。ペリオスチンは近年、アレルギー炎症の増幅・遷延化を引き起こす分子として注目されている。EGR1 は転写因子であり、EGFR を介した気道過敏性やリモデリングを抑制することが報告されている。

2012 年に慢性副鼻腔炎ポリープにおいて CCL18 の発現増加していることが報告され、主に M2 macrophage がその産生源であることが報告された。CCL18 は今回の実験系でも、非好酸球性と比し、好酸球性副鼻腔炎ポリープで強く発現していることが確認された。また CCL26 は肺の血管内皮細胞において IL-4 刺激により発現が誘導されるケモカインである。好酸球性副鼻腔炎ポリープはステロイド内服が著効することが多い。内皮細胞における好酸球遊走促進ケモカイン発現の増加は内服治療が著効する一つの要因である可能性が示唆された。

今後、独立に収集したサンプル群において、マイクロアレイの結果の検証、そしてそれらの蛋白産物が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に活用が可能かどうか血清を用いて検討していく。現在これらの血清は収集中である。

E. 結論

好酸球性副鼻腔炎ポリープ組織、非好酸球性副鼻腔炎ポリープ組織、正常鼻粘膜組織における遺伝子発現について DNA マイクロアレイ法を用いて検討した。その結果、POSTN, EGR1, FOS, SGK1 遺伝子の発現が正常鼻粘膜組織と比し、鼻ポリープ組織で増加していた。また、CCL18, CST1(cystatin), CCL26 遺伝子の発現が非好酸球性鼻ポリープと比し、好酸球性鼻ポリープ組織で増加していた。今後、独立に収集したサンプルで結果を検証し、バイオマーカーとしての有用性を含め、重症気管支喘息におけるこれらの役割など、詳細な検討を行なっていく予定である。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1) Hirota T, Takahashi A, Kubo M, Tsunoda T, Tomita K, Sakashita M, Yamada T, Fujieda S, Tanaka S, Doi S, Miyatake A, Enomoto T, Nishiyama C, Nakano N, Maeda K, Okumura K, Ogawa H, Ikeda S, Noguchi E, Sakamoto T, Hizawa N, Ebe 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: A NOD2 gene polymorphism is associated with the prevalence and severity of chronic obstructive pulmonary disease in a Japanese population. *Respirology*, 17:164-171,2012

2) 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, Ezaki H, Takeuchi S, Furue M, 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*, 6:e26987, 2011.
- 3) 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, His E, Hank 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*, 7:e29387, 2012.
- 4) Himes BE, Jiang X, Hu R, Wu AC, Lasky-Su JA, Klanderman BJ, Ziniti J, Senter-Sylvia J, Lima JJ, Irvin CG, Peters SP, Meyers DA, Bleecker ER, Kubo M, Tamari M, Nakamura Y, Szeffler SJ, Lemanske RF Jr, Zeiger RS, Strunk RC, Martinez FD, Hanrahan JP, Koppelman GH, Postma DS, Nieuwenhuis MA, Vonk JM, Panettieri RA Jr, Markezich A, Israel E, Carey VJ, Tantisira KG, Litonjua AA, Lu Q, Weiss ST: Genome-wide association analysis in asthma subjects identifies SPATS2L as a novel bronchodilator response gene. *PLoS Genet*, 8:e1002824, 2012
- 5) Yamaide F, Undarmaa S, Mashimo Y, Shimojo N, Arima T, Morita Y, Hirota T, Fujita K, Miyatake A, Doi S, Sato K, Suzuki S, Nishimuta T, Watanabe H, Hoshioka A, Tomiita M, Yamaide A, Watanabe M, Okamoto Y, Kohno Y, Tamari M, Hata A, Suzuki Y: Association Study of Matrix Metalloproteinase-12 Gene Polymorphisms and Asthma in a Japanese Population. *Int Arch Allergy Immunol*, 160:287-296, 2012.
- 6) Kumasaka N, Aoki M, Okada Y, Takahashi A, Ozaki K, Mushiroda T, Hirota T, Tamari M, Tanaka T, Nakamura Y, Kamatani N, Kubo M: Haplotypes with Copy Number and Single Nucleotide Polymorphisms in CYP2A6 Locus Are Associated with Smoking Quantity in a Japanese Population. *PLoS One*, 7:e44507, 2012.
- 7) K, Saeki H, Sasaki T, Ebihara T, Amagai M, Takeuchi S, Furue M, Nakamura Y, Tamari M: Genome-wide association study identifies eight new susceptibility loci for atopic dermatitis in the Japanese population. *Nat Genet*, 44:1222-1226, 2012.
- 8) Tomita K, Sakashita M, Hirota T, Tanaka S, Masuyama K, Yamada T, Fujieda S, Miyatake A, Hizawa N, Kubo M, Nakamura Y, Tamari M: Variants in the 17q21 asthma susceptibility locus are associated with allergic rhinitis in the Japanese population. *Allergy*, 68:92-100, 2013
- 9) Iijima H, Kaneko Y, Yamada H, Yatagai Y, Masuko H, Sakamoto T, Naito T, Hirota T,

Tamari M, Konno S, Nishimura M, Noguchi E, Hizawa N: A distinct sensitization pattern associated with asthma and the thymic stromal lymphopoietin genotype. *Allergol Int*, 2013 in press.

10) 田中翔太,富田かおり,広田朝光,玉利真由美: 特集 呼吸器病学 TOPICS 2012 2.アレルギー・免疫・炎症. 呼吸器疾患と自然免疫, 16:34-36, 2012.

11) 広田朝光,富田かおり,田中翔太,玉利真由美: 遺伝・ゲノム学 日本人成人気管支喘息のゲノムワイド関連解析. 医学のあゆみ, 240:535-537, 2012.

12) 玉利真由美,広田朝光: 遺伝子解析から考えるアレルギー疾患の治療戦略—アレルギー疾患は克服できるか? 日本医事新報, 4592:81-85, 2012.

13) 広田朝光,田中翔太,玉利真由美: 解説(基礎) GWASによる疾患遺伝子の解明. 呼吸, 31(7):605-611, 2012.

14) 玉利真由美,田中翔太,広田朝光: 特集 多遺伝子疾患 呼吸器疾患のゲノムワイド関連解析. *BioClinica*, 27 (11) :1044-1048, 2012.

2. 学会発表

1) 玉利真由美:アレルギー疾患のゲノムワイド関連解析. 第85回日本薬理学会年会, シンポジウム, アレルギー疾患の分子機構の新展開, 京都,2012.

2) Tamari M: Recent progress in the Pathogenesis and treatment of asthma Genetic factors for

adult asthma and asthma severity. 第52回日本呼吸器学会学術講演会, International symposium 3, 兵庫, 2012.

3) 玉利真由美: 呼吸器疾患のゲノムワイド関連解析. 第40回箱根呼吸討論会, 呼吸器病学における新しいパラダイム New paradigm in the study of respiratory medicine, 滋賀, 2012.

4) 玉利真由美: 好塩基球と皮膚アレルギー疾患ゲノムワイド関連解析(GWAS)によるアレルギー関連遺伝子の同定と好塩基球. 第42回日本皮膚アレルギー・接触性皮膚炎学会総会学術大会, 長野, 2012.

5) Tamari M: Genetic and Environmental Factors in Allergic Disorders Genome wide association study of aspirin-intolerant asthma in the Japanese population. 29th Symposium of the Collegium Internationale Allergologicum, 韓国濟州島, 2012.

6) 玉利真由美: アレルギーの病態解析の現況—気管支喘息とアトピー性皮膚炎を中心に—, 東大医科研勉強会, 東京, 2012.

H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)

1. 特許取得

—塩基多型に基づくアトピー性皮膚炎の検査方法 (アトピー性皮膚炎の罹患リスク検査方法)

玉利真由美、広田朝光、久保充明: 理化学研究所

特願2012-192247 2013. 8. 31

2. 実用新案登録
なし

3. その他
なし

厚生労働科学研究費補助金
(難治性疾患等克服研究事業 (難治性疾患克服研究事業))
分担研究報告書

好酸球性副鼻腔炎の診断基準作成と網羅的解析に関する研究 (I)

研究分担者 池田 勝久 順天堂大学 耳鼻咽喉科 教授

研究要旨

好酸球性鼻茸は血中好酸球の増多、重症、予後不良の病態が確認され、好酸球性、好中球性、非好酸球・非好中球性の細分類は種々の病態生理を反映していることが分かった。

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。鼻茸を伴う慢性鼻副鼻腔炎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。近年、アジア人種の鼻茸には白色人種とは異なる生物学的な特徴が示唆されてきている。今回、日本人における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

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 症例を対象とした。鼻茸組織の好酸球・好中球数と鼻茸再発の予後によって、好酸球性を 400 倍視野で 100 個、好中球性を 20 個以上として、それ以下を非好酸球・非好中球性と再分類した。

(倫理面への配慮)

検体の採取と研究の施行にあたっては説明ご承諾を頂き、その他本学倫理委員会の指示に沿って研究をすすめている。

C. 研究結果

好酸球性は 42 例、好中球性 27 例、非好酸球・非好中球性 61 例に分類できた。血中好酸球数と再発率は好酸球性で他の 2 群よりも有意に高かった。血中 IgE 値は好酸球性、非好酸球・非好中球性、好中球性の順に高かった。症状スコアと CT スコアは好酸球性が有意に好中球性より高かった。免疫組織学的には好酸球群で eotaxin、IL-17A、MUC5AC、CD68 の発現が他の 2 群よりも高かった。

D. 考察

E. 結論

好酸球性鼻茸は血中好酸球の増多、重症、予後不良の病態が確認され、好酸球性、好中球性、非好酸球・非好中球性の細分類は種々の病態生理を反映していることが分かった。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1) Ikeda K, Shiozawa A, Ono N, Kusunoki T, Hirotsu M, Honma H, Saitoh T, Murata J: Subclassification of chronic rhinosinusitis with nasal polyp based on eosinophilic and neutrophilic infiltration. Laryngoscope, 2013 in press.

2. 学会発表

池田勝久,塩沢晃人,小野倫嗣,楠威志,村田潤子:
鼻茸を伴う好酸球、好中球、非好酸球非好中球鼻
副鼻腔炎の臨床と病理像. 第 31 回日本耳鼻咽喉
科免疫アレルギー学会 2013.2, 倉敷

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

厚生労働科学研究費補助金
(難治性疾患等克服研究事業 (難治性疾患克服研究事業))
分担研究報告書

好酸球性副鼻腔炎の診断基準作成と網羅的解析に関する研究 (II)

研究分担者 池田 勝久 順天堂大学 耳鼻咽喉科 教授

研究要旨

アスピリン喘息を合併する慢性副鼻腔炎患者で手術治療を予定された方のうち、減感作療法併用を希望された7名について呼吸器内科と兼科の上術後アスピリン減感作療法を施行した。嗅覚を含め著しく症状が改善し予後良好であった症例がある一方腹部症状などのためにアスピリン (バファリン錠) 内服中断を余儀なくされた症例もあり、今後慎重に症例を増やしていくことでこのような予後の差異に関与する因子についても検討していきたいと考えている。

A. 研究目的

アスピリン喘息を合併する慢性副鼻腔炎患者に対する手術後の減感作療法の効果について検討する。

を余儀なくされた症例もあった。

B. 研究方法

アスピリン喘息患者の ESS 予定の方で術後減感作療法を希望された7名の方に ESS 後入院下にアスピリン減感作を施行し、その臨床経過について検討した。

D. 考察

E. 結論

今後は患者背景 (性別、年齢、喘息発症からの期間) のうち予後に関連する因子について症例を増やして検討予定である。

(倫理面への配慮)

減感作の施行にあたっては説明ご承諾を頂き、その他本学倫理委員会の指示に沿って研究をすすめている。

F. 健康危険情報

G. 研究発表

1. 論文発表

2. 学会発表

1) 村田潤子, 斉藤達矢, 本間博友, 沖崎貴子, 池田勝久: アスピリン喘息合併慢性副鼻腔炎に対しての内視鏡下鼻副鼻腔手術後のアスピリン減感作療法による治療の試み. 第51回鼻科学会 2012.9, 幕張

C. 研究結果

まだ症例が少ないが嗅覚を含めて著しい症状の改善が認められ良好な状態が継続している症例がある一方、腹部症状などのために中断

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

厚生労働科学研究費補助金
(難治性疾患等克服研究事業 (難治性疾患克服研究事業))
分担研究報告書

好酸球性副鼻腔炎の診断基準作成と網羅的解析に関する研究 (Ⅲ)

研究分担者 池田 勝久 順天堂大学 耳鼻咽喉科 教授

研究要旨

本研究により、好酸球性副鼻腔炎の増悪因子として、好酸球のほか、マクロファージとそのマクロファージから産生される IL-17A (好酸球炎症を誘導する) が関与することが示唆された。さらに、マクロファージ、IL-17A、ムチン産生に関与する MUC5AC 遺伝子を抑制因子として、抗酸化剤である HO-1 (Hemoxygenase-1)、SOD (Superoxide dismutase) が考えられる可能性を導き出した。

A. 研究目的

好酸球性副鼻腔炎の増悪因子(マクロファージ、IL-17A、MUC5AC 遺伝子)と抑制因子(HO-1、SOD (Superoxide dismutase)) について検討した。

B. 研究方法

当科にて内視鏡下副鼻腔手術を施行し採取した鼻茸 21 症例、その内訳は、好酸球性副鼻腔炎 12 例、非好酸球性副鼻腔炎 9 例である。尚、対照群として、下垂体腫瘍手術時に採取した蝶形骨洞粘膜 5 症例を使用した。以上の組織からパラフィン切片 (3.5 μ m) を作成し HE 染色のほか、マクロファージ (CD68)、好中球エラスターゼ、MUC5AC、IL-17A、IL-8、Cu,Zn-SOD、HO-1 について免疫染色および m-RNA にて検討した。

C. 研究結果

マクロファージ、IL-17A、MUC5AC は、非好酸球性副鼻腔炎鼻茸より好酸球性副鼻腔炎鼻

茸に有意に多く発現を認め、さらに IL-17A は、マクロファージと MUC5AC とに有意に正の相関関係を示した。しかし IL-8、好中球については、好酸球性副鼻腔炎鼻茸と非好酸球性副鼻腔炎鼻茸の間には有意差は認めなかった。

Cu,Zn-SOD,HO-1 については、逆に非好酸球性副鼻腔炎鼻茸の方が好酸球性副鼻腔炎鼻茸に有意に多く発現を認めた。また、Cu,Zn-SOD とマクロファージ、IL-17A、MUC5AC とに有意な負の相関関係を示した。

D. 考察

E. 結論

本研究により、抗酸化剤である Cu,Zn-SOD は、好酸球性副鼻腔炎の促進因子であるマクロファージ、IL-17A、MUC5AC を抑制する可能性を示唆された。

F. 健康危険情報

なし

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*, 39:387-392, 2012.

2) Ono N, Kusunoki T, Ikeda K: Relationships between IL-17A and macrophages or MUC5AC in pathological processes of eosinophilic chronic rhinosinusitis. *Allergy & Rhinology*, 3:1-5, 2012.

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

厚生労働科学研究費補助金
(難治性疾患等克服研究事業 (難治性疾患克服研究事業))
分担研究報告書

好酸球性副鼻腔炎患者の好酸球性中耳炎発症のリスク因子の解析

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
	金沢 弘美	自治医科大学附属さいたま医療センター	耳鼻咽喉科	臨床助教

研究要旨

気管支喘息を合併した好酸球性副鼻腔炎症例 47 例を対象に好酸球性中耳炎発症の危険因子を調べた。これらの症例を好酸球性中耳炎(EOM)合併例 31 例と非合併例 16 例の 2 群にわけ、臨床像を比較検討した。その結果、EOM 合併例と非合併例では年齢、副鼻腔炎の CT スコア、末梢血好酸球%、血清 IgE 値で有意差を認めなかった。一方両群とも対照群 (健常人) に比較して耳管開放時間が有意に延長しており EOM 群でそれが顕著であった。質問表においても耳管開放症状が EOM 群で有意に多く認められた。よって好酸球性副鼻腔炎症例における好酸球性中耳炎発症の危険因子として耳管の閉鎖不全が重要な役割を演じていると考えられた。

A. 研究目的

好酸球性副鼻腔炎患者では好酸球性中耳炎 (EOM) を合併することがある。本研究班の集計ではその頻度は約 3% と報告された。一方好酸球性中耳炎患者における鼻茸を伴う副鼻腔炎の合併率は 62% であり、組織学的には好酸球優位の鼻茸で、好酸球性副鼻腔炎と考えられる。このように両疾患は非常に密接な関連性を有する。しかし好酸球性副鼻腔炎症例においてどのような機序で中耳炎を発症するのかはいまだ解明されていない。本研究ではその発症の危険因子に関し検討を加えた。

B. 研究方法

対象: 47 症例の気管支喘息を合併した好酸球性副鼻腔炎の患者 47 症例を対象とした。これらの好酸球性中耳炎合併の 31 症例 (EOM 合併群: 男

性 10 例、女性 21 例) と合併しない 16 例 (EOM 非合併例: 男性 7 例、女性 9 例) の 2 群に分けた。なお Churg-Strauss 症候群の症例は除外した。

方法: これらの症例に関し、副鼻腔 CT スコア (Lund-Mackay score)、末梢血好酸球%、血清総 IgE 値を調べた。また音響耳管法による耳管開放時間を測定した。対照として健常人 12 例 (男性 5 例、女性 7 例) に対しても耳管開放時間を測定した。さらに質問表により、気管支喘息、鼻副鼻腔炎、中耳炎の発症時期、および耳、鼻症状の有無、鼻手術の既往、鼻洗浄の実施状況を調べた。

統計学的な解析には t 検定、カイ二乗検定をもちい、*p* value 0.05 未満を有意差ありとした。

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、同意を得たものに対してのみ行われた。この件に関しては自治医科大学附属さいたま医療センタ

一の臨床研究倫理委員会に計り、許可を得た。

C. 研究結果

EOM 合併群と EOM 非合併群の 2 群間で性別、年齢、副鼻腔 CT スコア、末梢血好酸球%、血清 IgE 値に有意な差は認めなかった。

音響耳管法を用いて測定した耳管開放時間は EOM 合併群は対照群に比較して有意な延長を認めした ($P=0.009$)。また EOM 非合併群においても対照群に比較して有意に延長していた ($P=0.03$)。EOM 合併例と非合併例の 2 群間においての有意差は認められないものの、*p* value からより耳管の閉鎖不全が前者において顕著であると考えられた。

質問表による各疾患の発症時期は、気管支喘息と鼻副鼻腔炎がほぼ同時期に前後して発症し、その後約 10 年後に好酸球性中耳炎が発症すると考えられた。また質問表による耳管開放症状は EOM 合併例で有意に多く認められた。さらに鼻洗浄は EOM 合併群、非合併群とも 13 症例で実施されていたが、前者では 10 例において鼻洗浄後に耳症状が悪化、あるいは中耳炎が再燃したため中止していた。一方非合併例では全例が鼻洗浄を継続していた。

D. 考察

気管支喘息を合併する好酸球性副鼻腔炎症例では約 10 年後に好酸球性中耳炎が起こりうる可能性が示された。今回の研究ではその発症の危険因子を検討したが、副鼻腔炎の程度、好酸球性炎症の程度には相関が認められなかった。一方好酸球性中耳炎合併例では耳管開放時間が延長している症例が多く、また質問表による結果でも耳管

の閉鎖不全が存在する可能性が示唆された。このような耳管閉鎖不全状態は程度は軽いものの、非合併例でも証明されたことから好酸球性副鼻腔炎症例では常に好酸球性中耳炎を発症する可能性があると考えられる。耳管閉鎖不全状態では鼻咽腔に存在する好酸球性炎症を惹起する何らかの物質が中耳に到達しやすいものと考えられる。特に鼻副鼻腔手術後の鼻洗浄を契機に発症した症例もあり、耳管の閉鎖不全には十分注意する必要がある。

E. 結論

気管支喘息を合併した好酸球性副鼻腔炎症例において耳管の閉鎖不全状態が好酸球性中耳炎の発症の危険因子と考えられた。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1) Yoshida N, Kanazawa H, Shinnabe A, Iino Y: Powered endoscopic dacryocysto rhinostomy with radiowave instruments: surgical outcome according to obstruction level. *Eur Arch Otorhinolaryngol*, 270(2): 579-84, 2013.

2) Shinnabe A, Hara M, Hasegawa M, Matsuzawa S, Kanazawa H, Kanazawa 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.

3) Shinnabe A, Hara M, Hasetawa 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. *Otology & Neurotology*, 33(7):1213-1217, 2012.

4) Iino Y, Hara M, Hasegawa M, Matsuzawa S, Shinnabe A, Kanazawa H, Yoshida N: Clinical Efficacy of Anti-IgE Therapy for Eosinophilic Otitis Media. *Otology & Neurotology*, 33(7):1218-1224, 2012.

5) 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.

6) Shinnabe A, Hara M, Hasegawa M, Matsuzawa S, Kanazawa H, Yoshida N, and Iino Y : A Comparison of patterns of Disease Extension in Keratosis Obturans and External Auditory Canal Cholesteatoma. *Otol Neurotol*, 34(1):91-94, 2013.

2.学会発表

1) 飯野ゆき子 : 特別講演 2「中耳炎に関する最近の話題」クラリス発売 20 周年記念講演会 IN 米子, 2012 年 1 月 20 日,鳥取.

2) 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.

3)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 抗体療法の臨床効果. 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,新潟.

4) Iino Y, Kanazawa H, Yoshida N: Anti-IgE Therapy for Eosinophilic Otitis Media. The First Asian Otology Meeting & The 3rd East Asian Symposium on Otology, Nagasaki, June2-3, 2012.

5) Kanazawa H, Shinnabe A, Yoshida N, Iino Y: Clinical Characteristics of the Secondary Cholesteatoma of the Middle Ear. The First Asian Otology Meeting & The 3rd East Asian Symposium on Otology, Nagasaki, June 2-3, 2012.

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

7) Yoshida N: Patulous Eustachian Tube Develops the Eosinophilic Otitis Media Followed by Chronic Rhinosinusitis. The 9thinternational

Conference on Cholesteatoma and Ear Surgery, Panel Discussion11,Panellets, Nagasaki, June 3-7, 2012.	なし 2. 実用新案登録 なし
8) 飯野ゆき子 : one air,one disease からみたア レルギー診療 -耳鼻科領域の立場から-. 第69回 臨床アレルギー研究会, 東京, 2012,6.	3. その他 なし
9) 飯野ゆき子 : 難治性中耳炎の臨床. 川口医師会 耳鼻科部会学術講演会, 川口市, 2012,7.	
10) 飯野ゆき子 : 成人の難治性中耳炎の臨床. 千葉県耳鼻咽喉科医会講演会, 千葉市, 2012,9.	
11) 飯野ゆき子 : 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, 大阪, 2012,11.	
12) 飯野ゆき子 : 気管支喘息に合併する難治性副 鼻腔炎・中耳炎. 第 39 回北陸アレルギー研究会, 金沢市, 2012,12.	
13) 飯野ゆき子 : 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, 倉敷, 2013,2.	
14) 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, 倉敷, 2013,2.	

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)

1. 特許取得

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

好酸球性副鼻腔炎はその治療法や予後が従来型の慢性副鼻腔炎とは異なるので、外来診療の初期に的確に診断されなければならない。臨床的には早期からの嗅覚障害と両側多発性鼻茸を呈することが特徴である。それらの所見を反映する CT 画像所見は、“篩骨洞優位な高度の副鼻腔陰影”に加えて、“特に後部篩骨洞と嗅裂陰影が高度”である。これらの CT 画像所見と末梢血好酸球増多所見は好酸球性副鼻腔炎の臨床診断に有用である。

A. 研究目的

好酸球性副鼻腔炎はマクロライド療法や内視鏡下副鼻腔手術を用いても易再発性の難治性副鼻腔炎として臨床的に確立されてきた疾患概念であるが、いまだに日本鼻科学会や日本耳鼻咽喉科学会としての好酸球性副鼻腔炎の定義や診断基準は定められてはいない。一方、好酸球性副鼻腔炎の臨床的特徴や診断・治療に関してはコンセンサスが得られつつあり、特に鼻内所見や副鼻腔の CT 画像所見は特徴的であり臨床診断に重要である。

本研究では、かつては慢性化膿性副鼻腔炎などと呼ばれていた従来型の慢性副鼻腔炎（非好酸球性副鼻腔炎）と好酸球性副鼻腔炎の鑑別診断に重要な CT 画像所見の特徴を比較検討する。

B. 研究方法

当科で内視鏡下副鼻腔手術を施行した両側鼻茸を有する慢性副鼻腔炎症例を対象とし、以下のようにサブタイプに分類した。すなわち、昨年度の

分担研究で報告した好酸球性副鼻腔炎の診断基準によって好酸球性副鼻腔炎 (Eosinophilic chronic rhinosinusitis; ECRS) を診断した。好酸球性副鼻腔炎以外の症例は非好酸球性副鼻腔炎 (non-Eosinophilic chronic rhinosinusitis; non-ECRS) とし、さらに通年性アレルギー性鼻炎を合併する症例を非好酸球性副鼻腔炎アレルギー性鼻炎合併例(non-ECRS w/AR)、通年性アレルギー性鼻炎を合併しない症例は非好酸球性副鼻腔炎アレルギー性鼻炎非合併例 (non-ECRS w/o AR)とした。そして 3 群の症例の副鼻腔 CT 画像を Lund-Mackay grading system (Lund-Mackey 分類) を用いて評価した。さらに、3 群の各副鼻腔陰影スコアをロジスティック回帰分析を用いて比較検討し、それぞれの群の副鼻腔陰影の特徴を調べた。

(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

CT 画像による副鼻腔陰影の評価には一般的に Lund-Mackey 分類が用いられているが、好酸球性副鼻腔炎では嗅裂病変が特徴の一つであることから、我々は Lund-Mackey 分類にさらに嗅裂陰影の評価を加えた独自の評価法 (Lund-Mackey 分類の変法) を用いた。ECRS と non-ECRS では上顎洞以外の篩骨洞、前頭洞、蝶形骨洞の CT スコアで有意差が見られ、ECRS の陰影が高度であった。また、嗅裂陰影も有意に ECRS が高度であった。これら有意差がみられた各副鼻腔陰影の中で、オッズ比が特に高かったのは後部篩骨洞、総篩骨洞 (前・後篩骨洞の和) と嗅裂陰影であった。また、ECRS と似た“篩骨洞優位”な副鼻腔陰影を呈する non-ECRS w/AR の場合には、前篩骨洞陰影が高度であっても後篩骨洞陰影や嗅裂陰影は軽度であった。

D. 考察

好酸球性副鼻腔炎の CT 画像所見の特徴は“篩骨洞優位な高度な副鼻腔陰影”に加え“後部篩骨洞と嗅裂にも高度な陰影”が見られることであり、この結果は好酸球性副鼻腔炎の病態をよく反映していると考えられる。好酸球性副鼻腔炎では鼻茸が中鼻道の内・外側に多発性に生じるが、これは上顎洞や前篩骨洞に加えて後篩骨洞や嗅裂にも病変を生じている事を意味し、上記の特徴的な CT 画像所見を一致する。

一方、ECRS と似た“篩骨洞優位”な副鼻腔陰影を示す non-ECRS w/AR は、前篩骨洞陰影が高度

であっても後篩骨洞陰影や嗅裂陰影は軽度であり、CT 画像所見画像所見上でも ECRS と鑑別される。

このような画像所見の違いは、サブタイプに分類された各慢性副鼻腔炎の罹患しやすい副鼻腔が異なることを示しており、単に phenotype の相違ではなく病態に関連した endotype の相違であることを示唆している。

E. 結論

好酸球性副鼻腔炎の CT 画像所見の特徴は、単に“篩骨洞優位な陰影”ではなく、後篩骨洞と嗅裂の高度な陰影を特徴としており、これらは好酸球性副鼻腔炎の病態に関連した endotype の特徴でもある。

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、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: 830-837, 2012
- 2) 石戸谷淳一、佐久間康徳、塩野理：好酸球性副鼻腔炎における診断基準の論点. 日鼻誌, 51: 41-44, 2012
- 3) 石戸谷淳一:免疫系の仕組みと基礎 細胞内シグナル伝達経路. JOHNS, 29:347-352, 2013
- 4) 石戸谷淳一：好酸球性副鼻腔炎と喘息

infoAllergy 62, 印刷中, 2013

特記すべきことなし

5) 石戸谷淳一、佐久間康德、塩野理：好酸球性副鼻腔炎の病態. JOHNS, 29, 印刷中, 2013

6) 佐久間康德、石戸谷淳一：見落としやすい耳鼻咽喉科疾患 好酸球性副鼻腔炎. MB ENT, 印刷中, 2013

7) 佐久間康德、石戸谷淳一、平間真理子：オマリズマブ（抗 IgE モノクローナル抗体）が効果を示した好酸球性中耳炎の一例. Otol Jpn, 印刷中, 2013

2.学会発表

1) 石戸谷淳一：好酸球性副鼻腔炎の病態と臨床. 第 24 回日本アレルギー学会・教育講演, 大阪, 2012, 5.

2) 石戸谷淳一、佐久間康德、平間真理子、塩野理、山下ゆき子：篩骨洞優位を示す副鼻腔陰影の多様性と慢性副鼻腔炎の細分類. 第 51 回日本鼻科学会, 千葉, 2012, 9.

3) 石戸谷淳一：喘息と副鼻腔炎. 第 31 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, 倉敷, 2013, 3

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