

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	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
	鈴木 倫雄	大阪医科大学	耳鼻咽喉科	大学院生

研究要旨

鼻噴霧用ステロイド薬が慢性副鼻腔炎における鼻茸に及ぼす影響を検討し、鼻茸の成因について研究した。手術前1週間鼻噴霧用ステロイド薬を使用した鼻腔の鼻茸と噴霧していない鼻腔の鼻茸を比較検討した。iNOS および PGD2 産生抑制が示され、鼻茸および好酸球性副鼻腔炎の成因のひとつとして好酸球に発現する iNOS を介した NO または PGD2 の関与が示唆された。
の関与が考えられた。

A. 研究目的

鼻噴霧用ステロイド薬が慢性副鼻腔炎における鼻茸に及ぼす影響を検討し、慢性副鼻腔炎の発
生機序を解明することを目的とした

B. 研究方法

慢性副鼻腔炎手術予定の被験者に手術直前の1
週間に片方の鼻腔(広い方)にのみ鼻噴霧用ステ
ロイド薬を噴霧していただいた。両側の鼻茸を摘
出し左右を(噴霧側、非噴霧側を)比較検討した。

免疫組織化学で COX1、COX2、iNOS、H-PGDS
についての染色、qPCR で COX1、COX2、iNOS
を定量、ELISA で PGD2 の定量を施行し解析を
行なった。

(倫理面への配慮)

取得した検体の匿名化に配慮した。また、研究
対象者には手術前1週間に片側だけの鼻噴霧用
ステロイド薬を使用することによる不利益に関

し説明と同意を行い配慮した。

C. 研究結果

COX1 については、免疫組織化学で組織全体に
びまん性に発現していたが、qPCR では点鼻側が
抑制される傾向を認めた。COX2 については、免
疫組織化学では十分な免疫反応を得られず、
qPCR では COX1 同様に点鼻側が抑制される傾向
を認めた。有意差は認めなかった。iNOS は好酸
球を中心に発現しており、点鼻側で有意に抑制さ
れた。qPCR でも点鼻側で有意に抑制される結果
が得られた。H-PGDS については、免疫組織化学
を行い今後解析を行う段階である。PGD2 につい
ては、ELISA で定量を行い点鼻側で有意に抑制さ
れた。

D. 考察

鼻噴霧用ステロイド薬の作用機序として、
iNOS を介する NO 産生抑制、COX を介する

PGD2 産生抑制の可能性が示唆された。

なし

E. 結論

鼻茸および好酸球性副鼻腔炎の成因のひとつとして好酸球に発現する iNOS を介した NO または PGD2 の関与が考えられた。

F. 健康危険情報

特に無し

G. 研究発表

1. 論文発表

無し

2. 学会発表

1) 鈴木倫雄, 寺田哲也, 西角 章, 櫛原新平, 乾 崇樹, 河田 了: 鼻噴霧用ステロイド薬の効果発現機序についての検討. 第 51 回日本鼻科学会総会, 千葉, 2012,9.

2) 鈴木倫雄, 寺田哲也, 櫛原新平, 乾 崇樹, 河田 了: 鼻噴霧用ステロイド薬の効果発現機序についての検討. 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

無し

2. 実用新案登録

無し

3. その他

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

重症好酸球性副鼻腔炎の臨床的研究

研究分担者 春名 眞一 獨協医科大学耳鼻咽喉・頭頸部外科 教授
研究協力者 中山 元次 獨協医科大学耳鼻咽喉・頭頸部外科 講師

研究要旨

好酸球性副鼻腔炎の術後に長期間観察し、重症例の臨床的検討を行うことを目的とした。術後2年以上の観察で、約3割の症例がステロイド依存性あるいは再手術例となっていた。その中でアスピリン喘息の占める割合が高かった。術後経過不良例での鼻ポリープ中に好酸球のみでなく好中球浸潤の割合が高く好酸球性炎症の重症化に関与することが想定され、また FeNO 測定は内視鏡所見の良悪との相関はなかったが副鼻腔サッカリン時間との相関があり、難治化に関与すると考えられた。

A. 研究目的

好酸球性副鼻腔炎 (ES) は副鼻腔粘膜に多数の活性好酸球浸潤を認め、従来の副鼻腔炎とは異なる臨床的と特徴を有すると定義される (春名眞一、好酸球性副鼻腔炎.耳展 44:195-201,2001.)。すなわち、成人発症で、血中および組織中著明な好酸球浸潤を示し、両側性病変、CT にて篩骨洞優位な副鼻腔陰影、早期から嗅覚障害を呈し、経ロステロイド薬に反応する。また、内視鏡下副鼻腔手術にて、従来の副鼻腔炎に比べ予後不良とされる。ES では、ノンアトピー型気管支喘息やアスピリン喘息する人が多い。しかし、術後の経過を観察すると必ずしもすべてが予後不良ではなく、経過良好例も少なくない。喘息においては、重症喘息では、気管支粘膜に好酸球のみでなく好中球浸潤を多数認めたとの報告 (Nakagome K et al. Neutrophilic inflammation in severe asthma. Int Arch Allergy Immunol 102:96-102,2012.) される。

しかし、実際に手術にてどの程度の改善率があり、また経過良好例と不良例の差異がどこにあるかについて報告は少ない。本研究では、術後長期間の観察で上記の臨床的検討することにある。

B. 研究方法

好酸球性副鼻腔炎 185 例 (喘息合併例 112 例、アスピリン喘息 46 例、eosinophilia 27 例) を対象とした。すべての症例は汎副鼻腔炎で両側多発性ポリープを認めた。

術後経ロステロイドを約1ヶ月内服させ、上皮化が良好になった状態で、点鼻ステロイド、抗LT薬と自宅での生食の鼻洗浄に切りかえ、長期間の経過観察を行う。当初は点鼻ステロイドを倍量使用するようにしている。良好な経過が維持できる場合には、点鼻ステロイドと洗浄に変更し、さらに悪化しない場合には洗浄のみで経過をみる。但し、経過中に感冒などで悪化が認められた場合には短期間の経ロステロイド投与を行い、改善した

場合に再度点鼻ステロイド、抗 LT 薬と自宅での生食の鼻洗浄に切りかえて経過を観察する。実際の診療において、患者に十分に再燃の可能性について説明し、経口ステロイド薬を常備させ、悪化した場合には本人の判断で内服を勧めている。悪化すると嗅覚障害が出現するケースが多く、改善すると嗅覚障害の改善を認めることでおよそその鼻内の状態を本人も認識できる。

経過良好例の鼻ポリープ中の好酸球数および好中球数を比較した。また IL-8, IL-17, TNF- α の免疫組織学的検討をおこなった。また術後に呼気 NO 濃度を nasalFeNO と oralFeNO を測定し、同時に線毛機能を評価するために上顎洞内サッカリンテストを計測した。

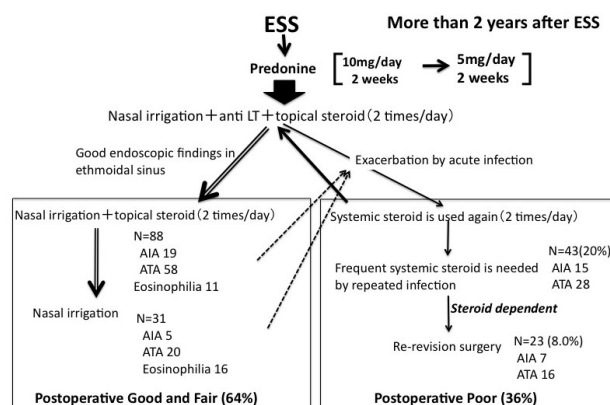
(倫理面への配慮)

1. 本研究は大学倫理委員会の認可を得ている。
2. 患者には以下の内容を説明し、同意書を得る。
 - ①組織採取は手術時に切除すべき組織材料であり、患者への不利益はない。
 - ②研究用試料の遺伝子の状態や発現等の遺伝子についての測定ではなく、家系的に遺伝する遺伝子の特徴を見ることもない。
 - ③NO 測定は非侵襲性であり、患者の負担は少ない。
 - ④協力に同意されなくても今後の治療や経過観察において、不利益になることはない。

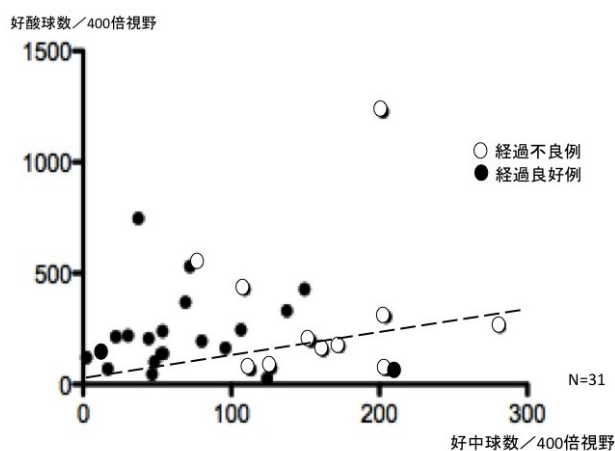
C. 研究結果

術後 2 年以上経過した状態で、内視鏡所見で経過良好例は約 64%、経過不良例は 36% を呈した (下図)。術後不良はすべて喘息合併例で、とくにアスピリン喘息合併例は約半数を呈した。全

体の 8% に再手術を施行した。



経過良好例と不良例での好酸球数と好中球数を比較すると、経過不良例では好酸球数が高いとともに好中球浸潤も高い傾向が認められた (下図)。同時に好中球浸潤例には IL-8, IL-17, TNF- α の発現が認められた。



ES の術後経過と好酸球数および好中球数との比較

経過良好例と不良例での oralFeNO では有意差が認められたが、nasalFeNO では差を示さなかった。また内視鏡所見と nasalFeNO との差も認めなかった。但し、nasalFeNO と上顎洞サッカリン時間との間には相関関係が認められた。重症例では nasalFeNO 上昇と上顎洞サッカリン時間との延長が認められた。

D. 考察

好酸球性副鼻腔炎は難治性副鼻腔炎であるとされるが、どの程度の割合であるかの長期間のデータはない。今回の検討から以前より言われるように約3割が明らかに不良であり、ステロイド依存あるいは再手術になっている。その中には、アスピリン喘息合併例の比率が高い。アスピリン喘息合併副鼻腔炎では、ロイコトリエンの効果はなく、手術をしても不良であるとされる (Fokkens WJ, Lund VJ, Mullol J, Bachert C, et al. European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2012. *Rhinol Suppl.* 1-298, 2012.)

経過不良例と良好例での好酸球浸潤と好中球浸潤を比較すると、経過不良例には好中球浸潤の割合が高かった。Nakagomeらは重症喘息においては、好中球浸潤が高く、好酸球を誘導していると報告している。鼻組織中に好中球を誘導する L-8, IL-17, TNF- α の発現が多く認められ、副鼻腔においても重症化に寄与している可能性が高いと考えられた。

nasalFeNO と内視鏡所見による重症度の関連は認めなかったが、サッカリン時間との相関を認め、FeNO は難治化に関与していると想定された。

E. 結論

好酸球性副鼻腔炎は従来の慢性化膿性副鼻腔炎に比べ、難治性ある割合が高く、その因子に好中球浸潤や NO の関与することが示された。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1) 春名眞一: 慢性副鼻腔炎再手術症例に対する検討. *耳鼻臨床*, 105:899-909, 2012.

2) Tsukidate T, Haruna S, Fukami S, Nakajima I, Konno W, Moriyama H : Long-term evaluation after endoscopic sinus surgery for chronic pediatric sinusitis with polyps. *ANL*, 39: 583-587, 2012.

2. 学会発表

1) Haruna S: Revision surgery treatment of Eosinophilic sinusitis. 5th World Congress for endoscopic surgery of the brain, skull base & spine combined the first global update on FESS, the sinuses & the nose, Vienna, 2012, 3.

2) Haruna S: Clinical evidence for macrolide therapy in chronic sinusitis and SOM. APAC, Seoul, 2012, 4.

3) Haruna S: Workshop: Endoscopic sinus surgery including eosinophilic sinusitis or revision sinusitis. 31th International Symposium of Infection & Allergy of the Nose, 24th Congress of the European Rhinologic Society, Toulouse, 2012, 6.

4) 春名眞一: 好酸球性副鼻腔炎のマネージメント. 第 55 回北北海道耳鼻咽喉科懇話会, 旭川, 2012, 6.

5) 春名眞一: 慢性副鼻腔炎と下気道疾患との関連. 第 13 回 Tochigi Airway Conference, 宇都宮, 2012.10.

6) 春名眞一: 小児副鼻腔炎の診断のポイント. Allergic rhinitis forum, 横浜, 2012.11.

7) 春名眞一: 好酸球性副鼻腔炎の up to date. 第 18 回石川県鼻アレルギー研究会, 金沢, 2013.1.

8) 中山次久, 春名眞一, 他: 慢性副鼻腔炎における鼻呼気 NO 濃度測定の意義, 第 32 回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

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

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

研究分担者	平川 勝洋	広島大学大学院医歯薬保健学研究院 耳鼻咽喉科学・頭頸部外科学 教授
研究協力者	竹野 幸夫	広島大学大学院医歯薬保健学研究院 耳鼻咽喉科学・頭頸部外科学 准教授
	石野 岳志	広島大学病院 耳鼻咽喉科・頭頸部外科 助教
	野田 礼彰	広島大学病院 耳鼻咽喉科・頭頸部外科 医科診療医
	福入 隆史	広島大学病院 耳鼻咽喉科・頭頸部外科 医科診療医
	樽谷 貴之	広島大学病院 耳鼻咽喉科・頭頸部外科 医科診療医

研究要旨

前年度より継続して慢性副鼻腔炎症例のデータ収集を行ない、提唱した診断基準の妥当性について実地臨床にて評価した。好酸球性副鼻腔炎（ECRS）の年齢分布割合は、現役世代（1）で20%、同（2）で31.8%、高齢者世代で37.2%、後期高齢者世代で22.2%であった。副鼻腔CT画像による重症度はECRSで高スコアであったが、世代間では差異を認めなかった。また副鼻腔手術（ESS）の手術時間に関してCTのスコアと手術時間の間には正の相関関係が認められた。一方、基礎研究であるFeNO測定とNO産生代謝機構に関しては以下の結果が得られた。ECRS群のoral FeNO値は、non-ECRS群、正常群に比較して高値であり、non-ECRS群のnasal FeNO値は有意に低値であった。副鼻腔粘膜の解析では、ECRS群で篩骨洞粘膜におけるiNOS、IL-5 mRNA発現亢進と、粘膜下の好酸球に一致して、nitrotyrosineの沈着を多く認めた。ESS術後の継続的なFeNO値の測定結果からも、ECRSにおけるNO産生と代謝機構はnon-ECRSのそれと異なっており、FeNOのモニタリングは本疾患の診断と治療評価を行う上で有用な指標となると考えられた。またアレルギー性ムチンにおける培養真菌の検討では、培養同定された真菌は、好酸球性炎症と関連する真菌が多く、その病原性と抗原性を考慮すると、これら真菌が難治性副鼻腔炎の病態惹起を引き起こしている可能性が高いことが解明された。

A. 研究目的

近年、好酸球性副鼻腔炎（ECRS）と好酸球性中耳炎（EOM）の疾患概念が提唱され、耳鼻咽喉科領域において非常に注目されている。臨床的に極めて難治であるこれらの疾患はその概念が提唱されて後、まだ研究すべきことは多く、臨床データの集積も十分ではない。また局所粘膜への好酸球浸潤機序についても基礎的研究が必要で

ある。本年度も引き続き慢性副鼻腔炎症例のデータ収集を行ない、今回の研究で提唱された診断基準の妥当性について実地臨床にて検証した。また基礎的研究として上気道における一酸化窒素（NO）の産生・代謝機構に注目して、副鼻腔炎病態においてNO濃度を指標とした新たな診断法の確立を目的としたデータ収集と解析を行った。さらに日本人における難治性副鼻腔炎に合併す

るアレルギー性ムチン産生における真菌の関与の研究も行ない、同定された真菌の好酸球性副鼻腔炎への病態形成の可能性について考察した。

B. 研究方法

前年度に引き続き、副鼻腔炎患者に対して、現在の疾患の症状や過去の既往歴、生活歴に対する調査を行った。同時に副鼻腔粘膜における好酸球浸潤の程度、臨床背景（年齢と性別、臨床検査、鼻アレルギー合併、術前画像スコア）、術後経過などについてもデータを収集し、新たに提唱された診断基準との合致性を解析した。

1) 臨床研究：当科で過去 6 年間に慢性副鼻腔炎の診断で手術を施行した症例（約 250 例）について、1) 世代間：現役世代（1）（18 歳～44 歳）、現役世代（2）（45 歳～64 歳）、高齢者世代（65 歳～74 歳）、後期高齢者世代（75 歳～）における臨床像の特徴、2) 好酸球性副鼻腔炎と非好酸球性（化膿性）副鼻腔炎における相違、について検討した。

2) NO 濃度測定と NO 産生代謝機構の解析：臨床研究に同意を頂いた患者さんについては、呼気中 NO 濃度の測定と手術時に採取した副鼻腔炎粘膜の分子生物学的解析を行った。すなわち実地臨床における口呼気 NO（oral FeNO）と鼻呼気 NO（nasal FeNO）といった新たな炎症状態を評価可能なパラメータの確立。FeNO 値と副鼻腔炎病態との関連性。好酸球性副鼻腔炎症例に対する内視鏡下副鼻腔手術の治療効果判定への応用。さらには副鼻腔粘膜における NOS 合成酵素と酸化代謝産物の発現・産生に関する分子生物学的解析、などの研究を行った。

3) アレルギー性ムチンを用いた真菌培養：

①Ponikau らの方法に準じ sputolysin 溶液で溶解し上清液を培地に播種。②直接培地に塗布。③EDTA、Collagenase、Tween80 添加 PBS 溶液に懸濁し、上清液を培地に播種。最大 4 週間まで培養を行った。真菌は千葉大学真菌医学研究センターに送付し、菌種同定を行った。

（倫理面への配慮）

本研究計画の骨子についての倫理的内容については、広島大学医学部倫理委員会にて「慢性副鼻腔炎・気管支喘息に関する実態調査並びに病態の研究」（通知番号 第 459 号）、「アレルギー性鼻炎と副鼻腔炎症例における鼻腔由来の一酸化窒素（NO）濃度の測定と、手術症例で採取した粘膜組織における NO 合成酵素の発現の研究」（通知番号 第・臨 181 号）、「慢性好酸球性疾患の遺伝子解析と蛋白質解析に関する研究」（通知番号 第 ヒ-50 号）にて承諾が得られている。これらの指針に従い、研究対象となる患者様に対しては、あらかじめ説明文書と同意文書にて、本研究の目的と趣旨を説明し、インフォームドコンセントを得た。

C. 研究結果

前年度に引き続いての臨床症例の調査では、好酸球性副鼻腔炎と診断した割合は、現役世代（1）で 20%、同（2）で 31.8%、高齢者世代で 37.2%、後期高齢者世代で 22.2%であった。これは本研究の基準項目案に合致（15 歳～70 歳に多い）していた。症状発現から手術に至るまでの期間は、後期高齢者世代で有意に長かった。術前副鼻腔 CT 画像による陰影重症度は好酸球性副鼻腔炎で有意に高スコアであったが、世代間では差異を認めな

かった。また副鼻腔手術 (ESS) の手術時間に関しても、片側例、両側例ともに世代間では有意といえる差異を認めなかった。これに対して、副鼻腔 CT 陰影のスコアと手術時間の間には、片側例、両側例ともに有意な正の相関関係が認められた。

基礎研究である FeNO 測定と NO 産生代謝機構に関しては以下の結果が得られた。

1) 携帯型 NO 濃度測定モニタによる実地臨床における口呼気 NO (oral FeNO) と鼻呼気 NO (nasal FeNO) といった新しい炎症状態を評価可能な指標の確立。

2) ECRS 群と non-ECRS 群間の比較：臨床背景の比較では、気管支喘息の合併率 (0% vs. 54.5%)、末梢血の好酸球分画比率 (2.7% vs. 8.5%)、CT 画像スコア (10.3 vs. 15.3, Lund and Mackay) のいずれも ECRS 群で高値であった。

治療前の FeNO の比較では、ECRS 群の oral FeNO 値は、non-ECRS 群、正常群に比較して有意に高値であった (47.6、13.5、15.3 ppb)。また、non-ECRS 群の nasal FeNO 値は ECRS 群、正常群に比較して有意に低値であった (30.5、53.9、45.5 ppb)。採取粘膜の PCR 解析では、ECRS 群で篩骨洞粘膜における iNOS、IL-5 mRNA 発現の有意な亢進を認めた。また ECRS 群では粘膜下の好酸球に一致して、nitrotyrosine (NT) の沈着を多く認めた。粘膜下における NT 陽性細胞の分布密度の測定でも、ECRS 群で有意に高値であった (57.8 vs. 17.7 cells/HPF)。

3) 好酸球性副鼻腔炎における治療効果：保存療法群 (局所ステロイドと LT 受容体拮抗剤による薬物療法) と手術療法群にわけ、継時的に FeNO 測定を行った。その結果、加療により口呼気 FeNO 値は低下、一方の鼻呼気 FeNO 値は上昇する傾向

が認められた。特に手術療法群ではこの変化が著明であり、術後 6 ヶ月後には oral FeNO 値で約 20% 弱の低下 (50.9 ppb vs. 36.8 ppb)、鼻呼気 FeNO 値で約 80% 強の増加 (50.6 ppb vs. 93.6 ppb) と、いずれも有意な変化を示した。

アレルギー性ムチンの検討については、同定された菌種は 14 種で、アスペルギルス属が多数を占めた。また病原性についてはその多く (12/14 : 85.7%) が多部位での感染症に関与することが認められた。さらにアレルギー性気管支肺真菌症 (ABPM) で報告された真菌が 7 種、アレルゲンとして認められている真菌が 6 種認められ。また産生されるプロテアーゼ、フィターゼがアレルゲンとして認められている真菌は 4 種であった。

D. 考察

我が国においても、好酸球性副鼻腔炎という新しい疾患概念の登場・確立 (森山、春名, 2001) してから 10 年以上が経過しており、その診断基準の確立が急がれている。本研究による一連の疫学調査をもとに日本人における好酸球性副鼻腔炎の発症率の推定値や臨床所見を基にした診断基準項目案が確立することとなった。また急速にすすむ社会の高齢化にともない、種々の基礎疾患を伴う高齢者の慢性副鼻腔炎を加療する機会も増加している。一方で、低侵襲手術の開発や麻酔管理の進歩により、高齢者でも手術加療を選択しやすい環境が広く普及してきている。さらに、内視鏡下鼻副鼻腔手術 (ESS) に関しても、手技の標準化と治療効果の客観的指標の確立の重要性が関連学会でも提唱されている。本検討では現在の医療環境では、高齢者においても現役世代と概ね同様の手術的加療が可能であり、手術の侵襲度

には年齢よりむしろ副鼻腔炎自体の病態（好酸球性 vs. 化膿性）と重症度（CT 画像スコア）などの因子を考慮すべきと考えられた。

好酸球性副鼻腔炎では保存的な薬物療法単独では中長期的に安定した寛解状態を維持するのが困難な場合も多く、手術療法が選択される場合も多い。ESS 術式については現在、副鼻腔炎手術技術評価委員会より副鼻腔単洞手術、選択的（複数洞）副鼻腔手術、汎副鼻腔手術、などの術式分類試案が提言されているが、今回の臨床研究の結果はこれらの内容を支持するものと考えられた。また、術後における薬物療法の併用は病状の再燃防止に重要であり、これらの治療により概ね 70% 台の改善効果の維持が期待できることが一連の検討からも明らかとなった。今後は患者負担が少なく効率的な治療プロトコルの確立が望まれている。

また一酸化窒素(NO)は、ヒトにおいて種々の重要な生理機能、並びに炎症の修飾と制御に深く関与している内因性調節因子である。呼気中 NO 濃度 (FeNO) の測定は、国際的な測定方法の標準化も進められている。しかしながら鼻副鼻腔における NO 濃度測定に関しては、骨壁に囲まれた副鼻腔の複雑な解剖学的構造、副鼻腔自然口を通じた生理的換気の影響因子、鼻漏や組織中に NO 自体が早期に吸収されてしまう、などの問題により、測定方法と基準値の標準化にはいたっていない。一方でヒト副鼻腔では生理的に重要な NO 産生現場であることより、種々の鼻副鼻腔疾患においても NO は、その濃度を継続的にモニタリングすることにより、病態診断や治療効果判定に役立つ新たな鼻腔機能検査法となる可能性を秘めている。

また今回の検討で ECRS における NO 産生と代

謝機構は non-ECRS のそれと異なっており、これらを背景とした FeNO のモニタリングは本疾患の診断と治療評価を行う上で有用な指標となる可能性が示唆された。

過去の報告でも慢性副鼻腔炎では罹患洞において NO 濃度の低下が認められている。この現象は粘液線毛輸送機能の低下による排泄機能障害の存在を反映しているものと考えられている。本研究でも ECRS 症例に対する ESS 施行により、粘膜線毛上皮の再生と自然口を介した副鼻腔よりの排泄機能が回復することが推察される。そしてこのような FeNO 値の変動には、ECRS 自体が有する気道粘膜の過敏性と粘液線毛輸送機能の回復のプロセスが密接に関与している可能性が考えられた。

また好酸球性副鼻腔炎を病状増悪を惹起する原因として真菌の関与が指摘されている。今回の検討では、同定された 14 種中 12 種 (85.7%) が真菌症の起炎菌であることが判明し、多くが病原性を有していることが確認された。この結果からアレルギー性ムチンから培養される真菌は、必ずしも空气中に普遍的に認められる真菌であるとはいえず、むしろある種の病原性を有したものがアレルギー性ムチン内に定着したのか、あるいは、これら真菌が病原性を有するために難治性副鼻腔炎を引き起こした可能性が考えられた。

E. 結論

本年度の一連の研究では、疫学的な副鼻腔炎症例のデータ収集と、基礎的研究として好酸球浸潤性疾患の病態成立の鍵となる諸問題の解明を行った。これらの成果は、現在大きくその病態が変貌しつつある副鼻腔炎に対する低侵襲で効果的

な手術療法と、同時に臨床的に有用な術後の薬物治療法の開発に有用と考えられる EBM の集積に貢献するものと思われる。

F. 研究発表

1.論文発表

1) Takeno S, Taruya T, Ueda T, Noda N, Hirakawa K: Increased exhaled nitric oxide and its oxidation metabolism in eosinophilic chronic rhinosinusitis. *Auris Nasus Larynx*, Available online 13 March 2013.

2) Noda N, Takeno S, Fukuiri T, Hirakawa K: Monitoring of oral and nasal exhaled nitric oxide in eosinophilic chronic rhinosinusitis: A prospective study. *Am J Rhinol Allergy*, 26: 255-259, 2012.

3) 石野岳志、竹野幸夫、平川勝洋：難治性副鼻腔炎におけるアレルギー性ムチンより検出された真菌菌種の検討。日本耳鼻咽喉科感染症研究会会誌，30, 41-46, 2012.

4) 竹野幸夫、久保田和法：器官別機能と老化による病態 鼻腔機能。特集 高齢化社会と耳鼻咽喉科。JOHNS, 28: 1300-1305, 2012.

5) 竹野幸夫、樽谷貴之：喘息に伴う慢性副鼻腔炎の病態と治療。特集：副鼻腔気管支症候群と喘息の違いは。Monthly Book ENTONI, 143: 45-53, 2012.

6) 竹野幸夫、野田礼彰、樽谷智之、石野岳志、

平川勝洋：慢性鼻副鼻腔炎の治療における一酸化窒素 (NO) 濃度のモニタリングの有用性。耳鼻免疫アレルギー (JJIAO), 30: 112-113, 2012.

2.学会発表

1) 竹野幸夫：一酸化窒素 (NO) のモニタリングと産生代謝からみた副鼻腔炎病態の比較。第 31 回日本耳鼻咽喉科免疫アレルギー学会ミニシンポジウム，倉敷，2013,2.

2) 樽谷貴之，竹野幸夫，平川勝洋：鼻副鼻腔粘膜における NO 代謝と Asymmetric dimethylarginine (ADMA) についての検討。第 113 回日本耳鼻咽喉科学会総会・学術講演会，新潟，2012,5.

3) 野田礼彰，竹野幸夫，樽谷貴之，福入隆史，石野岳志，平川勝洋：好酸球性副鼻腔炎における一酸化窒素 (NO) 濃度のモニタリングについて。第 113 回日本耳鼻咽喉科学会総会・学術講演会，新潟，2012,5.

4) 福入隆史，樽谷貴之，宮里麻鈴，石野岳志，竹野幸夫，平川勝洋：年齢・世代と好酸球浸潤からみた当科における副鼻腔炎手術統計。第 51 回日本鼻科学会，千葉，2012,9.

5) 竹野幸夫：鼻副鼻腔における局所炎症の制御とエアロゾル療法。第 36 回日本医用エアロゾル研究会 ランチョンセミナー，下関，2012,9.

6) 竹野幸夫：鼻副鼻腔のアレルギー・炎症の

病態と治療 副鼻腔炎編. 第 51 回日本鼻科
学会 ランチョンセミナー, 千葉, 2012,9.

G. 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

再発性副鼻腔炎に関する研究

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

鼻茸を有する鼻副鼻腔炎はマクロライド系抗菌薬の併用治療により改善することも多いが、治療に抵抗性であるものが存在する。今回は、内視鏡鼻内手術の前後に、血中好酸球や組織中の好酸球を測定し再発の有無を検討した。また、再発した際にはステロイド薬（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、再発する鼻茸には様々な要因が関連しているため単純な指標を用いた評価は困難であり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チ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。しかし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が知られている。手術的治療の後に再発を示す副鼻腔炎の好酸球やその他の因子を検討し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

術前の鼻茸の有無や血液中の好酸球、組織学的な好酸球浸潤の程度を識別化して、再発の有無との関係を確認した。さらに再発症例に対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

鼻茸を有する副鼻腔炎は一部で難治性であることが分かっており好酸球浸潤を伴うものが数多く報告されている。今回我々の検討で3か月以内に明らかに再発を示した副鼻腔炎症例は2割程

度であった。これらの症例の多くは術前の血液中の好酸球の割合が高いものであった。しかし、血液中の好酸球は変動しており経過を追うと正常値を示すこともあった。手術によって摘出した鼻茸の病理標本でも再発を示した症例の鼻茸の好酸球浸潤の程度はまちまちで必ずしも好酸球浸潤の有無のみで予後が規定されるわけではないと考えられた。

また、再発症例にステロイド薬（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たところ、鼻茸の消失に至った症例はなかったが症状の緩和や鼻茸の抑制には効果があると考えられた。

D. 考察

鼻茸を有する鼻副鼻腔炎について再発に関連する因子は好酸球浸潤の有無は非常に重要である。ただしリウマチなどの合併症により免疫抑制剤やステロイドを投与されていたりアレルギー合併例やアスピリン喘息の症例も含まれているため評価が困難であった。血液中の好酸球の割合も常に変動しており再発性副鼻腔炎でも経過の中で血中好酸球が変動している症例が存在した。

副鼻腔炎は良性疾患であり手術をすれば治ると考えがちであるため術後経過を長期に観察することは困難で術後経過を他院に依頼した症例の中には再発している症例もあるかもしれない。

E. 結論

鼻茸を有する鼻副鼻腔炎について再発を予測する因子として好酸球が重要であるが現時点ではステロイド薬（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など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。術後再発をした副鼻腔炎の病態や治療については新たな治療戦略が必要であろう。

F. 健康危険情報

報告すべき情報はない。

G. 研究発表

1. 論文発表

1) Fujieda S, Kuroono 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*, 39:553-556, 2012.

2) 川内秀之：IRS（第14回国際鼻科学会）、ISIAN（第30回国際シンポジウム「鼻に関する感染とアレルギー」）。*感染炎症免疫*, 42(2), 2012年7月25日

3) 青井典明, 川内秀之：化学伝達物質遊離抑制薬．アレルギーの臨床, 32(4):(331)39-(335)43, 2012.

4) 荻野敏, 川内秀之, 原田保：スギ花粉症に対するプラナルカスト（オノン®）の有効性に関する検討-3年間の比較. *アレルギー・免疫*, 19(10), 2012,9.

5) 佐藤紀男：2012年のスギ花粉前線. 日本花粉学会会誌, 58(1):2012,6.

6) Nasal Physiology. Macrophage,2013

7) Kawauchi H: Nasal Physiology. Nasal defensive proteins.

8) 川内秀之：花粉症治療における初期療法の基本的な考え方. ALL-Ex, 特別号, 2013,1.

9) 川内秀之：特集 花粉症患者治療の実際と今後の方向性-特集に寄せて-. アレルギーの臨床, 33(1), 16, 2012,12.

2.学会発表

1) 淵脇貴史, 孫遜, 吉開泰信, 川内秀之：アレルギー性鼻炎におけるCD30 ligandの役割. 第113回日本耳鼻咽喉科学会総会・学術講演会, 新潟市, 2012,5.

2) 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24回日本アレルギー学会春季臨床大会, 大阪市, 2012,5.

3) Kawauchi H: Mucosa immunity of nasopharynx and its clinical impact. 15th ASIAN RESEARCH SYMPOSIUM IN RHINOLOGY, Singapore, 2012,5.

4) Kanako Shimizu, Noriaki Aoi, Yasuhiko Shimizu, Hideyuki Kawauchi: In Vitro Mast

Cell Regulation with H1 Receptor Antagonists. 15th ASIAN RESEARCH SYMPOSIUM IN RHINOLOGY, Singapore, 2012,5.

5) Aoi N, Morikura I, Shimizu Y, Shimizu K, Tamura Y, Kawauchi H, Ogino S, Harada T: The efficacy of pretreatment using pranlukast for cedar pollinosis impact on impairment of work productivity and sleepiness in the daytime. 24th ERS – 31st

6) H. Kawauchi: Pharmacological effect of 14-ring membered Macrolide series of antibiotics and its clinical usage. 24th ERS – 31st ISIAN, Toulouse, France, 19 June, 2012

7) Kawauchi H: Mucosal immunity of the nasopharynx and its clinical application for downregulating allergic rhinitis. 24th ERS – 31st ISIAN, Toulouse, France, 2012,6.

8) Kawauchi H: Sublingual immunotherapy with a rice-based edible vaccine expressing cedar pollen multiple T cell epitopes attenuates the nasal symptoms in murine allergic rhinitis model with pollinosis. 24th ERS – 31st ISIAN, Toulouse, France, 2012,6.

9) Kawauchi, H, Yamada T, Tongu M, Aoi, N, Takagi H, Takaiwa F: Sublingual immunotherapy with a rice-based edible vaccine expressing cedar pollen multiple T

cell epitopes attenuates the nasal symptoms in murine allergic rhinitis model with pollinosis. European Academy of Allergy and Clinical Immunology Congress 2012 Geneva, Switzerland, 2012,6.

10) 清水香奈子, 青井典明, 清水保彦, Qu Yin Fei, 田村優希江, 川内秀之: スギ花粉症患者の薬物療法における抗ヒスタミン薬の位置づけ-臨床効果から見たその有用性と臨床薬理学的考察-. 第 16 回日本ヒスタミン学会, 岡山市, 2012,10.

11) 清水保彦, 青井典明, 清水香奈子, 淵脇貴史, 森倉一郎, 川内秀之: リポプロテイン刺激による上皮細胞からの IL-8 産生における抗ヒスタミン薬の抑制効果と臨床的意義. 第 16 回日本ヒスタミン学会, 岡山市, 2012,10.

12) Yin Fei Qu, Miki Tongu, Yukie Tamura, Takaya Yamada, Noriaki Aoi, Ichiro Morikura, Takafumi Fuchiwaki, Hideyuki Kawauchi : Sublingual immunotherapy induces regulatory function of IL-10 expressing CD4⁺ CD25⁺ Foxp3⁺ T cells of cervical lymph nodes and actually attenuates nasal symptoms upon allergen exposure in murine allergic rhinitis model. 第 31 回日本耳鼻咽喉科免疫アレルギー学会, 倉敷市, 2013,2.

13) 青井典明, 荻野敏, 原田保, 兵行儀, 川内秀之: スギ花粉症に対するプラナルカストによ

る初期療法の有用性-患者満足度調査を含めて (2012 年の検討). 第 31 回日本耳鼻咽喉科免疫アレルギー学会, 倉敷市, 2013,2.

14) 川内秀之, 青井典明, 清水保彦, 森倉一郎: 季節性アレルギー鼻炎患者に対するモメタゾンフランカルボン酸エステル水和物点鼻液の投与時期の違いによる有用性の検討. 第 31 回日本耳鼻咽喉科免疫アレルギー学会, 倉敷, 2013,2.

15) 青井典明: 作用機序から考えた第 2 世代抗ヒスタミン薬による初期療法の有用性. シンポジウム 23 スギ花粉症治療の最前線, 第 24 回日本アレルギー学会春季臨床大会, 大阪市, 2012,5.

16) AOI N: Toll-like receptors and its role in the pathogenesis of inflammation in sinonasal mucosa. 24th ERS – 31st ISIAN, Toulouse, France, 2012,6.

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

鼻茸における好酸球性炎症の歴史的変遷に関する研究

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 春名 威範 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
野山 和廉 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（鼻茸）における好酸球性炎症の頻度や程度は増加傾向にあると思われるが、経時的な変遷については不明な点が多い。そこで今回我々は、1960年代からの鼻茸（n=198）を対象として鼻茸浸潤好酸球数に関する歴史的コホート研究を行った。1960年代、1970年代、1980年代の間では浸潤好酸球数に有意な差を認めなかった。一方、2012年の浸潤好酸球数は1960年代、1970年代、1980年代のいずれと比較しても有意に高かった。2012年の標本のうち22.7%が一視野あたり100個以上の浸潤好酸球を認めたが、1980年代以前の標本ではそのような浸潤好酸球を認めたものはなかった。この要因として、衛生仮説、マクロライド療法の普及、喘息有病率の増加などが考えられた。以上の結果より、慢性副鼻腔炎（鼻茸）における好酸球性炎症は頻度も程度も増加している可能性が示唆された。

A. 研究目的

好酸球性副鼻腔炎の概念は森山らにより2002年に提唱された、比較的新しいものである。従って慢性副鼻腔炎（鼻茸）における好酸球性炎症の頻度や程度は増加傾向にあると思われるが、経時（歴史）的な変遷については不明な点が多い。そこで今回我々は、1960年代からの鼻茸を対象として、鼻茸浸潤好酸球数に関する歴史的コホート研究を行った。

B. 研究方法

岡山大学附属病院もしくは岡山済生会総合病院にて副鼻腔根本術あるいは内視鏡下鼻内副鼻腔手術を行った成人で、病理組織診断名に「鼻茸」と記載のある患者から得られた鼻茸スライド（n=198）を対象とした。ステロイド全身投与を行っている患者は除外した。400倍にて検鏡し、細胞浸潤が最も多くみられた5視野

の平均浸潤好酸球数を計測した。内訳は、1960年代が16例、1970年代が29例、1980年代が56例、2012年が97例であった。統計計算にはMann-WhitneyのU検定を用い、5%未満の危険率を有意とした。

（倫理面への配慮）

2012年の対象に関しては、学術的な意義について十分な説明を行い、同意・協力が得られた患者からの標本のみを使用した。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

1960年代の標本での平均浸潤好酸球数は6.4+/-3.9、1970年代の標本での平均浸潤好酸

球数は 11.8+/-10.8、1980 年代の標本での平均浸潤好酸球数は 10.1+/-12.3 であった。1960 年代、1970 年代、1980 年代の間では有意な差を認めなかった。一方、2012 年の標本での平均浸潤好酸球数は 61.8+/-65.2 であった。2012 年の平均浸潤好酸球数は 1960 年代、1970 年代、1980 年代のいずれと比較しても有意 ($p < 0.001$) に高かった。2012 年の標本のうち 22 例 (22.7%) が一視野あたり 100 個以上の浸潤好酸球を認めたが、1980 年代以前の標本では一視野あたり 100 個以上の浸潤好酸球を認めたものはなかった。

D. 考察

今回の結果では、近年になり鼻茸の好酸球性炎症が増加していることが示された。特に 1980 年代以前では著明な好酸球浸潤（一視野あたり 100 個以上）を示す標本がみられなかったことから、いわゆる好酸球性副鼻腔炎は新しい疾患であることが示唆された。

近年になり好酸球性炎症が顕著となった背景としてはいくつかの要因が考えられる。ひとつには、アレルギー性鼻炎の増加と同様に衛生仮説 (hygiene hypothesis) が挙げられる。すなわち微生物への曝露の減少が Th2 型のアレルギーや好酸球性炎症を誘導するというものである。我々は、好酸球性副鼻腔炎における衛生仮説のエビデンスとして、グラム陰性菌の菌体成分であるリポ多糖 (LPS) の前曝露は鼻茸分離細胞による IL-5 の産生を有意に抑制することを最近報告した (Higaki T, Okano M, et al. COX/PGE₂ axis critically regulates effects of LPS on eosinophilia-associated cytokine production in nasal polyps. *Clinical and Experimental Allergy* 42: 1217-1226, 2012.)。特に本邦では、副鼻腔炎はかつて“蓄

膿症 (empyema)”と呼ばれていたように 1980 年代以前の副鼻腔炎では高菌量の細菌曝露により好酸球性炎症が抑制されていた可能性が考えられる。

1980 年代後半からの副鼻腔炎に対するマクロライド療法の普及も好酸球性副鼻腔炎の病態に關与する可能性が考えられる。マクロライド療法は IL-8 の産生抑制作用やバイオフィルム形成抑制作用などを介して好中球性の炎症や細菌の感染や定着を抑制する作用を有している。その結果として、前述した衛生仮説などを介して好酸球性炎症を誘導あるいは増悪させる可能性も示唆される。また好酸球性副鼻腔炎には喘息が合併する頻度が高いことも知られている。喘息の有病率の増加が好酸球性副鼻腔炎の増加に連鎖する可能性も否定できない。

一方、今回の検討では解釈の限界も指摘できる。例えば 1980 年代以前の症例では標本以外の診療情報を入手することが困難であった。標本作製がどのような副鼻腔炎患者を対象に行われていたか不明であり、選択バイアスを生じている可能性は否定できない。今後も好酸球性副鼻腔炎の頻度や程度について、プロスペクティブな疫学研究を進めることが望まれる。

E. 結論

鼻茸の好酸球性炎症は頻度も程度も増加している可能性が示唆された。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 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. *Allergology International*, 61: 295-304, 2012.
- 2) Higaki T, Okano M, Fujiwara T, Makihara S, Kariya S, Noda Y, Haruna T, Nishizaki K
- 3) COX/PGE2 axis critically regulates effects of LPS on eosinophilia-associated cytokine production in nasal polyps. *Clinical and Experimental Allergy*, 42: 1217-1226, 2012.
- 4) Ohta N, Makihara S, Okano M, Kurakami K, Ishida A, Furukawa T, Suzuki Y, Watanabe T, Kakehata S, Aoyagi M: Roles of IL-17, Th1, and Tc1 cells in patients with IgG4-related sclerosing sialadenitis. *Laryngoscope*, 122: 2169-2174, 2012.
- 5) Okno M, Fujiwara T, Makihara S, Fujiwara R, Higaki T, Kariya S, Noda Y, Haruna T, Nishizaki K: Characterization of IL-18 expression and release in the pathogenesis of chronic rhinosinusitis. *International Archives of Allergy and Immunology*, 160: 275-286, 2012.
- 6) Higaki T, Okano M, Makihara S, Fujiwara T, Haruna T, Noda Y, Kariya S, Nishizaki K: Early interventional treatment with intranasal corticosteroids is superior to post-onset treatment in pollinosis. *Annals of Allergy Asthma and Immunology*, 109: 458-464, 2012.
- 7) Kariya S, Okano M, Higaki T, Makihara S, Haruna T, Eguchi M, Nishizaki K. Neutralizing antibody against granulocyte/macrophage colony-stimulating factor inhibits inflammatory response in experimental otitis media. *Laryngoscope*, 2012 (doi: 10.1002/lary.23795).
- 8) 岡野光博: 代替医療として有効なものに何かがあるか? *JOHNS*, 28: 85-88, 2012.
- 9) 岡野光博: ヒノキ花粉症についての知見. *アレルギー・免疫*, 19: 28-35, 2012.
- 10) 岡野光博: こどものアレルギー性鼻炎. *耳鼻咽喉・頭頸部外科*, 84: 23-28, 2012.
- 11) 岡野光博: Q29.アレルギー性鼻炎の診断. *小児科学レクチャー*, 2: 643-649, 2012.
- 12) 岡野光博: 抗 PGD2・TXA2 薬. *アレルギーの臨床*, 32: 319-324, 2012.
- 13) 岡野光博: アレルギー性鼻炎. *日本胸部臨床*, 71: S112-8, 2012.
- 14) 岡野光博: 序～真菌とアレルギー・炎症～. *アレルギー・免疫*, 19: 1041-1042, 2012.
- 15) 岡野光博: 慢性副鼻腔炎における真菌の関与. *アレルギー・免疫*, 19: 1080-1087, 2012.
- 16) 岡野光博: アレルギー性鼻炎における治

験の問題点. アレルギー・免疫, 19:
1693-1700, 2012.

17) 岡野光博: スギ・ヒノキ花粉症に対する
免疫療法. 臨床免疫・アレルギー科, 58:
689-696, 2012

18) 岡野光博: 好酸球性副鼻腔炎の病態と治
療. 日医雑誌, 141: 2191-2194, 2013.

19) 岡野光博: 鼻噴霧用ステロイド薬の新た
な位置付け. アレルギーの臨床, 33: 37-41,
2013

20) 岡野光博: 鼻噴霧用ステロイド薬の初期
治療としての可能性. 医薬ジャーナル, 49:
75-82, 2013.

2. 学会発表

1) 岡野光博ほか: 慢性副鼻腔炎における黄
色ブドウ球菌 α トキシンによる免疫制御作用.
第 113 回日本耳鼻咽喉科学会総会, 新潟,
2012.

2) 野山和廉、岡野光博ほか: 慢性副鼻腔炎に
おける Th22 関連分子の発現とその意義. 第
51 回日本鼻科学会学術講演会, 千葉, 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

慢性副鼻腔炎における緑膿菌の感染経路に関する研究

研究分担者 氷見 徹夫 札幌医科大学耳鼻咽喉科 教授
研究協力者 関 伸彦 札幌医科大学耳鼻咽喉科 助教

研究要旨

緑膿菌はさまざまな耳鼻咽喉科疾患で検出され、慢性中耳炎、喀痰、慢性副鼻腔炎の順に多く認められるが、緑膿菌が鼻・副鼻腔粘膜に感染するメカニズムや経路に関しては、不明な点が多い。今回われわれは、ヒト鼻粘膜上皮細胞における緑膿菌による鼻・副鼻腔粘膜バリア機能への影響の検討を行ったのでここに報告する。

A. 研究目的

緑膿菌は弱毒菌であるため健常者に感染を引き起こすことはほとんどないが、免疫不全など全身的、あるいは慢性呼吸器感染症など局所的な感染防御機構が低下した場合に原因菌となることがある。耳鼻咽喉科領域では、さまざまな疾患で緑膿菌を検出することがあるが率は低く、慢性中耳炎、喀痰、副鼻腔炎の順に多く認められる。

緑膿菌は、色素やムコイド、外毒素など、本菌特有の多種類の物質を産生するが、これらの中でもエラスターゼは、菌が宿主細胞に侵入し定着する際に作用すると考えられており、蛋白質を分解するプロテアーゼの一つである。

緑膿菌が産生するエラスターゼは、ヒト気管上皮細胞において、タイト結合の破壊および細胞骨格の再構成により上皮細胞間隙の透過性を増加させ、上皮バリア機能の低下を導くと考えられているが、ヒト鼻粘膜上皮細胞ではその影響及び機序は不明である。

今回われわれは、緑膿菌が鼻副鼻腔に感染する機序を明らかにする目的に、ヒト鼻粘膜上皮細胞のタイト結合におけるエラスターゼによるバリア機能への影響の検討を行った。

B. 研究方法

慢性副鼻腔炎にて手術を行った患者より採取した鼻粘膜を用い、ヒト鼻粘膜上皮細胞を培養した。緑膿菌が産生するエラスターゼで処置し、タイト結合分子 (Claudin, Occludin, Tricellulin など)、上皮バリア機能の維持に重要な S100A7 (psoriasin) の発現の変化を観察した。

- ① 緑膿菌エラスターゼ投与後の経上皮電気抵抗を測定し、タイト結合機能の評価を行った。
- ② 緑膿菌エラスターゼ投与後の種々のタイト結合蛋白の変化を見た。
- ③ 緑膿菌エラスターゼ投与後の Occludin の局在の変化を免疫染色を行って観察した。
- ④ PAR2 を介したシグナル伝達経路の解明をす

るため、各種シグナル伝達経路阻害剤を用いた。

(倫理面への配慮)

本研究は自主臨床研究として札幌医科大学附属病院に認可されており、所定の説明書を用いて説明した後、同意の得られた患者から同意書を取得して行われた。

C. 研究結果

① 緑膿菌産生エラスターゼ投与後一時的に経上皮電気抵抗の低下を認めタイト結合の破綻が起こっていると考えられるが、数時間後には回復している。

② Claudin-1, 4, Occludin, Tricellulin の蛋白において 30 分、1 時間で発現の低下がみられるが、4 時間までに回復している。PAR-2, S100A7 ではタイト結合蛋白と同様に 30 分、1 時間で発現の低下がみられ、4 時間までに回復している。PAR-1, S100A8/9, SPINK5 では変化を認めない。

③ 処置 1 時間後、一部の膜から occludin 蛋白の消失がみられ、その後時間経過とともに回復が認められる。

④ 緑膿菌産生エラスターゼによるタイト結合蛋白の変化は、いくつかのシグナル伝達経路を介していることが示唆された。

D. 考察

緑膿菌から産生されたエラスターゼは PAR2 を活性化し、PKC, MAPK, PI3K, JNK を介して核

内移行シグナルである NF κ B を介し核内に入る。タイト結合に作用する経路、あるいは、エラスターゼが直接的にタイト結合に作用する経路の二つの経路で、タイト結合の破壊をもたらすのではないかと考えられる。

緑膿菌などによりタイト結合機能が一時的に低下した時に細菌やカビが体内に侵入し、二次的感染がおこるのではないかと考えられた。

E. 結論

緑膿菌が原因の慢性副鼻腔炎ではエラスターゼにより一過性に一部のタイト結合蛋白の低下がみられ、その調節機構は分子間で異なる可能性が考えられた。緑膿菌エラスターゼ処置ヒト鼻粘膜上皮細胞において、タイト結合への直接的な作用の他に PAR2 を介した作用があると考えられた。緑膿菌産生エラスターゼによるタイト結合蛋白の変化は、いくつかのシグナル伝達経路を介していることが示唆された。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1) Nomura K, Kojima T, et al. : Regulation of interleukin-33 and thymic stromal lymphopoietin in human nasal fibroblasts by proinflammatory cytokines. Laryngoscope, 122(6):1185-92, 2012,6.

2) Shirasaki H, Kanaizumi E, Seki N, et al.: Localization and upregulation of the nasal

histamine H1 receptor in perennial allergic rhinitis. *Mediators Inflamm*, 2012. 951316, 2012.

3) Kamekura R, Kojima T, Go M, et al.: The role of IL-33 and its receptor ST2 in human nasal epithelium with allergic rhinitis. *Clin Exp Allergy*, 42: 218-28, 2012.

4) Shirasaki H, Kanaizumi E, Seki N, et al.: Correlation of local FOXP3-expressing T cells and Th1-Th2 balance in perennial allergic nasal mucosa. *Int J Otolaryngol*, 259867, 2011.

2. 学会発表

1) 野村一顕, 小島隆, 小幡和史, 平川賢史, 宮田遼, 計良宗, 郷充, 近藤敦, 黒瀬誠, 高野賢一, 大國毅, 澤田典均, 氷見徹夫: Elastase によるヒト鼻粘膜上皮バリア機能への影響. 第101回日本病理学会総会, 東京, 2012, 4.

2) 野村一顕, 小島隆, 小幡和史, 平川賢史, 宮田遼, 計良宗, 郷充, 近藤敦, 黒瀬誠, 高野賢一, 大國毅, 澤田典均, 氷見徹夫: Elastase によるヒト鼻粘膜上皮バリア機能への影響. 第33回日本再生・炎症学会総会, 福岡, 2012, 7.

3) 野村一顕, 小島隆, 小幡和史, 平川賢史, 宮田遼, 計良宗, 郷充, 近藤敦, 黒瀬誠, 高野賢一, 大國毅, 澤田典均, 氷見徹夫: Elastase によるヒト鼻粘膜上皮バリア機能への影響. 第51回日本鼻科学会総会・学術講演会, 千葉,

2012, 9.

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

慢性副鼻腔炎の術後管理と予後に関する研究

研究分担者	吉川 衛	東邦大学医学部耳鼻咽喉科 准教授
研究分担者	鴻 信義	東京慈恵会医科大学耳鼻咽喉科 准教授
研究協力者	松脇 由典	東京慈恵会医科大学耳鼻咽喉科 講師
	浅香 大也	東京慈恵会医科大学耳鼻咽喉科 助教
	大櫛 哲史	東京慈恵会医科大学耳鼻咽喉科 助教

研究要旨

慢性副鼻腔炎に対する手術治療のガイドラインを作成することを目的に、東京慈恵会医科大学附属病院および東邦大学医療センター大橋病院で手術を受けた患者を対象として、内視鏡下鼻内副鼻腔手術の予後について前向き検討を行い、術中副損傷および術後合併症の発生頻度とそれらに関わる因子について検討した。さらに、慢性副鼻腔炎患者 425 例の phenotype についてクラスタリング解析を行った結果、慢性副鼻腔炎患者の病態を分類する項目としては、欧米で一般的な鼻腔ポリープの有無だけでなく、副鼻腔粘膜組織中の好酸球浸潤も重要であることが示唆された。

A. 研究目的

慢性副鼻腔炎に対する内視鏡下鼻内副鼻腔手術のガイドラインを作成するためのデータの収集を主な目的として、最終的には慢性副鼻腔炎の術後の予後に関する要素の解明を行う。

スパイロ、アリナミンテスト、T&T（施設により）を施行した。術前、検査前の内服中止の規定については、抗菌薬、ステロイド、抗ヒスタミン薬はできるだけ 2 週間前に中止とした。ただし、使用する場合は量、期間などを記載する。

術前に検討する項目は、

B. 研究方法

東京慈恵会医科大学付属病院および東邦大学医療センター大橋病院で内視鏡下鼻内副鼻腔手術を行った慢性副鼻腔炎患者を対象としてとした。

術後経過観察については、1 年後まで含めて 70%以上の症例を検討できるよう目指し、定期的受診させ、術後早期（1～3 ヶ月後）、術後晚期（6～18 ヶ月後）に、鼻内所見の画像も含めたデータ収集を行った。また、経過良好例では 6 ヶ月以降に必ず症状、内視鏡所見、術後副鼻腔 CT、

1. ID、名前（イニシャル）など
2. 術前診断
3. 症状アンケート
4. 問診（既往歴、アレルギー歴）
5. 内視鏡所見
6. CT 所見
7. 血液検査（好酸球数、RIST、RAST）
8. スパイロ
9. アリナミンテスト
10. T&T
11. 皮内テスト

12. 術直前のステロイド、抗菌薬、抗ヒスタミン薬の使用についての記載とした。

また、術中副鼻腔所見は、各副鼻腔の開放の有無を必ず記載し、嗅裂に関しては術中に処置していなくても、ポリープの評価と結肥の有無とともに必ず記載した。開放した副鼻腔では粘膜の評価を記載した。嗅裂に関してはポリープの評価と結肥の有無を必ず記載し、ポリープの評価が1以上の場合にはそれを認める部位についてそれぞれ「あり」「なし」を記載する。前頭洞を開放した場合は、前頭洞自然孔のポリープや鼻汁の状態や骨狭窄、閉鎖についての欄も記載する。開放した副鼻腔の分泌物の評価も記載する。分泌物に関しては分泌物の有無および性状についての評価を行い、量の評価は行わない。術中コメント欄に下記の内容など数値化できない内容に関して記入した。術中検体は、基本的に主病変と考えられる部位のポリープを採取する事とする。ポリープのない場合は篩骨洞や上顎洞の粘膜を採取し、必ずひとつは組織を採取し、ホルマリンにて病理に提出した。好酸球浸潤に関してはポリープや粘膜の上皮下で好酸球の最も多く認められる部位を探し、400倍視野にて好酸球数および総細胞浸潤数をカウントした。これを3回行い平均値をとった。細胞診については、基本的に主病変と考えられる部位の分泌物を採取しスメアを行った。分泌地物を認めた場合の採取法については、ムチンや膿汁を採取しスメアを行った。採取部位に関しては特定の部位ではなく最も疑わしい鼻汁を採取するので良い。採取する際は綿棒ではなく、鉗子類や吸引で採取するムチンはできれば組織としてもホルマリン固定で提出した。

分泌物を認めた症例に細菌培養と真菌培養を行った。培養は副鼻腔内より採取し、採取部位は病態の中心とした。

退院後通院中に記入する項目は、

1. 各検査結果考察、術後診断
 2. 術後診察、
 3. 術後治療について
 4. 術後症状
 5. 術後内視鏡所見
 6. 術後CT所見
 7. 術後スパイロ（早期、晩期）
 8. 術後アリナミンテスト（早期、晩期）
 9. 術後T&T
- とした。

（倫理面への配慮）

当研究課題に関しては東京慈恵会医科大学倫理委員会および東邦大学医療センター大橋病院倫理委員会で十分審議され承認を得た。また、患者に対して、術後にも通常の医療行為の一環として血液検査やCT検査を行なう必要があることと、得られた臨床データを解析に用いる旨を手術承諾書に記載し説明した上で、承諾を得て研究を遂行した。

また、患者の個人情報保護のため、臨床データはパスワードで厳重に保護された外部と接続されていないコンピュータで管理した。

C. 研究結果

術中副損傷および術後合併症の発生頻度とそれらに関わる因子について検討したところ、術中副損傷あるいは術後合併症を起こした症例が5.8%あり、過去の報告と同様に眼窩内側壁損傷

の頻度が一番高かった。副損傷/合併症群と非副損傷/合併症群とを比較すると性別、麻酔方法、糖尿病の既往の有無で有意差を認めた。また、多重ロジスティック回帰分析では、患者が男性であること ($p=0.003$, オッズ比 2.50, 95%信頼区間 1.35-4.55)、全身麻酔下での手術 ($p=0.014$, オッズ比 3.21, 95%信頼区間 1.27-8.12) が副損傷/合併症に関わる因子であった。

また、慢性副鼻腔炎患者 425 例の phenotype についてクラスタリング解析を行ったところ、4 つのクラスターに分類された。クラスター1 (180 例) は、血中好酸球数および組織中好酸球浸潤がともに少なく、ポリープスコアも低い群、クラスター2 (129 例) は、血中好酸球数および組織中好酸球浸潤がともに少なく、クラスター1 よりもポリープスコアが高い群、クラスター3 (50 例) は、組織中好酸球浸潤が多いが、ポリープ及び自覚症状スコアが低い群、クラスター4 (66 例) は、ポリープスコアが非常に高い群であった。その結果、病態の phenotype についてクラスタリング解析を行う上では、ポリープスコアと組織中好酸球浸潤が最も重要な因子であることが判明した。

D. 考察

慢性副鼻腔炎の病態は、大別すると本邦においては好酸球性と非好酸球性に分類されるが、欧米においては鼻腔ポリープの有無での分類が広くコンセンサスを得ている。今回の結果から、本邦においては鼻腔ポリープだけではなく、組織中好酸球浸潤の程度も加味して慢性副鼻腔炎を分類するのが適当であると考えた。このよう

な欧米の診断基準との乖離の要因としては、欧米人の鼻腔ポリープの多くは好酸球浸潤が主体であるのに対して、日本人の鼻腔ポリープでは必ずしも好酸球増多が認められるわけではない点にある。

しかし、組織中好酸球増多を認める患者群においても、予後良好な症例も一部存在するため、好酸球増多だけがすべての患者の術後の予後を決定しているわけではなく、術後の予後の予測精度を上げるためには、他の予後不良因子の検索がさらに必要と考える。

E. 結論

今回の検討によって、慢性副鼻腔炎の重症度を評価する上で、鼻腔ポリープの有無だけでなく組織中の好酸球浸潤も重要であることが示唆された。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

1) Nakayama T, Asaka D, Yoshikawa M, Okushi T, Matsuwaki Y, Moriyama H, Otori N: Identification of chronic rhinosinusitis phenotypes using cluster analysis. *Am J Rhinol Allergy*, 26(3):172-6, 2012.

2) Asaka D, Nakayama T, Hama T, Okushi T, Matsuwaki Y, Yoshikawa M, Yanagi K, Moriyama H, Otori N: Risk factors for complications of endoscopic sinus surgery

for chronic rhinosinusitis. *Am J Rhinol Allergy*, 26(1):61-4, 2012.

3) Asaka D, Yoshikawa M, Nakayama T, Yoshimura T, Moriyama H, Otori N: Elevated levels of interleukin-33 in the nasal secretions of patients with allergic rhinitis. *Int Arch Allergy Immunol*, 158 Suppl 1:47-50, 2012.

4) Asaka D, Nakayama T, Hama T, Okushi T, Matsuwaki Y, Yoshikawa M, Yanagi K, Moriyama H, Otori N: Risk factors for complications of endoscopic sinus surgery for chronic rhinosinusitis. *Am J Rhinol Allergy*, 26(1):61-4, 2012.

5) Nakayama T, Asaka D, Okushi T, Yoshikawa M, Moriyama H, Otori N: Endoscopic medial maxillectomy with preservation of inferior turbinate and nasolacrimal duct. *Am J Rhinol Allergy*, 26(5):405-8, 2012.

6) 吉川 衛: 臨床医のための網羅的遺伝子発現解析 臨床サンプルを用いた解析の展望. *耳展*, 55(5): 274-78, 2012.

7) 鴻 信義: 鼻副鼻腔の臨床解剖 より安全な手術・より高度な手術を目指して. *日耳鼻*, 115(5): 530-533, 2012.

8) 重田泰史, 大櫛哲史, 吉川衛, 飯田誠,

中山次久, 浅香大也, 濱孝憲, 森恵莉, 小島純也, 吉田拓人, 飯村慈朗, 和田弘太, 松脇由典, 柳清, 森山寛, 鴻信義: 内視鏡下鼻内手術における術中副損傷および術後合併症の検討. *日耳鼻*, 115(1): 22-8, 2012.

2. 学会発表

1) Yoshikawa M, Yoshimura T, Asaka D, Moriyama H: CXCL10 expression in nasal fibroblasts derived from patients with chronic rhinosinusitis. 24th ERS & 31th ISIAN. June. 2012.

2) Otori N: Endoscopic frontal surgery. 24th ERS & 31th ISIAN. June. 2012.

3) Otori N: Revision surgery for CRS pearls & pitfalls. 24th ERS & 31th ISIAN. June. 2012.

4) Asaka D, Nakayama T, Okushi T, Matsuwaki Y, Yoshikawa M, Otori N, Yanagi K, Moriyama H: Risk factors for complications of endoscopic sinus surgery for chronic rhinosinusitis. 24th ERS & 31th ISIAN. June. 2012.

5) Okushi T, Otori N, Yoshikawa M, Matsuwaki Y, Asaka D, Yoshida T, Moriyama H, Nakayama T: Endoscopic endonasal surgery of postoperative maxillary cysts using mucoperiosteal flap

technique. 24th ERS & 31th ISIAN. June. 2012.

6) Nakayama T Haruna S, Okushi T, Asaka D, Yoshikawa M, Moriyama H, Otori N: Endoscopic modified medial maxillectomy for the odontogenic maxillary cysts and tumors. 24th ERS & 31th ISIAN. June. 2012.

7) 吉川 衛, 和田弘太, 浅香大也, 吉村 剛, 森山 寛: 喘息を合併した慢性副鼻腔炎患者由来の線維芽細胞における IP-10/CXCL10 の発現について. 第 62 回日本アレルギー学会秋季学術大会, 2012, 11.

8) 鴻 信義: 安全な内視鏡下鼻内手術を行うために 副損傷の回避と起こった際の対処 頭蓋底損傷. 第 51 回日本鼻科学会総会・学術講演会, 2012, 9.

9) 大櫛哲史, 大村和弘, 中山次久, 吉田拓人, 浅香大也, 松脇由典, 宮脇剛司, 鴻 信義, 森山 寛: 前彎を伴った鼻中隔彎曲症に対する手術工夫について. 第 51 回日本鼻科学会総会・学術講演会, 2012, 9.

10) 浅香大也, 中山次久, 吉田拓人, 大櫛哲史, 松脇由典, 鴻 信義, 森山 寛: Frontal recess における前篩骨神経管の走行と Suprabullar cell の新規分類の試み. 第 51 回日本鼻科学会総会・学術講演会, 2012, 9.

11) 吉田拓人, 浅香大也, 大櫛哲史, 鴻 信義, 森山 寛: 片側性副鼻腔炎の自覚症状についての検討. 第 51 回日本鼻科学会総会・学術講演会, 2012, 9.

12) 浅香大也, 中山次久, 吉村剛, 大櫛哲史, 松脇由典, 吉川衛, 鴻信義, 森山寛: Frontal recess に対する内視鏡下鼻内手術 Building Block Concept と Area Management. 第 113 回日本耳鼻咽喉科学会総会・学術講演会, 2012, 5.

13) 大櫛哲史, 中山次久, 浅香大也, 松脇由典, 吉川衛, 鴻信義, 森山寛. 術後性上顎嚢胞に対する粘膜弁の応用について. 第 113 回日本耳鼻咽喉科学会総会・学術講演会, 2012, 5.

14) 中山次久, 大櫛哲史, 浅香大也, 松脇由典, 吉川衛, 鴻信義, 森山寛: 歯原性嚢胞・腫瘍に対する Endoscopic modified medial maxillectomy. 第 113 回日本耳鼻咽喉科学会総会・学術講演会, 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

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

好酸球性鼻茸病態における IDO (Indoleamine 2, 3-dioxygenase) と各種サイトカインの関与

研究分担者	谷口正実	国立病院機構相模原病院臨床研究センター病態総合研究部	部長
研究協力者	東憲孝	国立病院機構相模原病院臨床研究センター病態総合研究部	特別研究員
	三田晴久	国立病院機構相模原病院臨床研究センター病態総合研究部	特別研究員
	石井豊太	国立病院機構相模原病院	耳鼻科医長
	梶原景一	国立病院機構相模原病院臨床研究センター病態総合研究部	研究員
	三井千尋	国立病院機構相模原病院臨床研究センター病態総合研究部	流動研究員
	伊藤潤	国立病院機構相模原病院アレルギー科	医師
	渡井健太郎	国立病院機構相模原病院アレルギー科	医師
	南崇史	国立病院機構相模原病院アレルギー科	医師
	林浩昭	国立病院機構相模原病院アレルギー科	医師
	伊藤伊津子	国立病院機構相模原病院臨床研究センター病態総合研究部	研究員

研究要旨

IDO は種々の炎症性サイトカイン等やウイルス感染により誘導され、制御性 T 細胞の誘導など免疫抑制作用(免疫寛容)の成立に非常に重要な役割を果たしている酵素である。今回、好酸球性鼻茸、特にアスピリン喘息の鼻茸において、Th2 サイトカイン濃度の増加だけでなく、IDO 活性の有意な増加を初めて確認した。IDO 増加の機序は不明であるが、好酸球性炎症、IL5、IL10 濃度と有意な強い関連を示したことから、アスピリン喘息や好酸球性鼻茸の基本的病態に関係している可能性がある。

A. 研究目的

インドールアミン-2,3-ジオキシゲナーゼ (indoleamine 2,3-dioxygenase、IDO) は、トリプトファン代謝酵素の一つで、トリプトファン + $O_2 \rightleftharpoons N$ -ホルミル・キヌレニン を触媒する酸化還元酵素である。IDO は種々の炎症性サイトカイン等により酵素誘導され、抗原提示細胞 (マクロファージや樹状細胞等) をはじめ種々の上皮細胞や腫瘍細胞において強発現することで知られている。この酵素 (IDO) は制御性 T 細胞の誘導など免疫抑制作用(免疫寛容)の成立において非常に重要な役割を果たしており、多くの癌では IDO の高発現が認められ、がん細胞はその免疫抑制作用を巧みに利用して宿主の免疫監視機構を回避しつつ増殖していることが判明している。また近

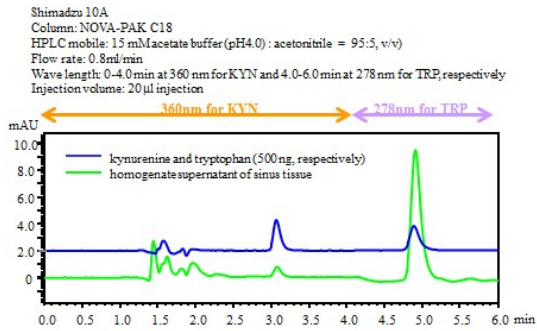
年ではウイルス感染での発現亢進、制御性 T 細胞の強力な調整作用の報告も増えている。今回我々は、IDO 活性が、好酸球性鼻茸病態へいかに関与しているかを、各種サイトカイン濃度との関連も含めて検討した。

B. 研究方法

副鼻腔手術を施行した 31 例 (AIA n=9, 非 AIA n=7, 非喘息 n=15) による前向き研究。ホモジネートした組織抽出物を Bioplex で測定し、局所蛋白濃度で補正した。IDO 活性は、HPLC にて、kynurenine/tryptophan の濃度比より算出した。可能な限り左右の鼻茸を別々に分けて検討を行い、合計サンプル数は 53 検体であった。

図1は IDO 酵素活性の測定方法を示した。鼻茸組織を生理食塩水を加えてホモジネート後、超遠心した上清を用いて、HPLC で測定した。測定波長は Kyn は、360nm, Trp は 278nm を用いた。

図1: IDO活性測定法



(倫理面への配慮)

- ・倫理委員会の審査了解を得るのはもちろん、十分な倫理的配慮と個人情報の保護に努める。
- ・患者へは十分な説明をした上で、文書同意を得る。

C. 研究結果

表1:対象症例の背景

	AIA	ATA	non-BA
Subjects, female: male, n	4:5	4:3	6:9
Sample, n	16	14	23
Age	49.2 (15.2)	56.6 (12.8)	59.2 (13.1)
Periph. eosinophil, ml	740 (380-780)*	340 (305-395)	200 (180-305)
CRSwNP:CRSsNP	14:2	10:4	20:3
Eosinophilic vs noneosinophilic severe eosinophilic, n (%)	14:2 (75.0)*	3 (21.4)	2 (8.7)

図2: サイトカイン局所産生の比較 - AIA vs ATA vs non-BA -

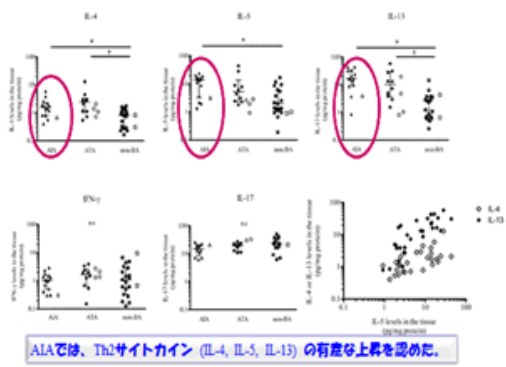
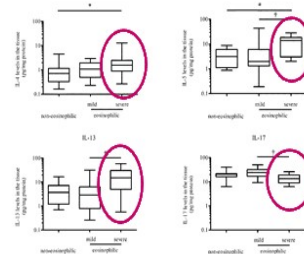


図2に示すように、サイトカインの局所濃度を

左から、AIA、非 AIA、非喘息群の順にプロットすると、(すべての濃度は 組織中の蛋白濃度で補正済み)、上段の Th2 サイトカイン濃度において AIA では有意な上昇を認め、更に非 AIA 群においても 非喘息群と比較して IL-4 と IL-13 では有意な上昇も認めた。これら Th2 サイトカインは 有意な相関関係も認めた。

一方、IFN-g, TNF-a では 3 群間では有意差は認めなかった。

図3: サイトカイン局所産生の比較 eosinophilic vs non-eosinophilic



CRSwNP重症例では、Th2サイトカイン濃度の有意な上昇と同時に、IL-17局所濃度の有意な低下を認めた。

図3は好酸球性炎症（好酸球浸潤の程度）と各種サイトカイン濃度の関連を見ているが、Th 2 サイトカイン濃度は好酸球性炎症が強度な鼻茸ほど高濃度であり、Th17はその逆に低下していた。

図4: IDO (Indoleamine 2,3-dioxygenase)

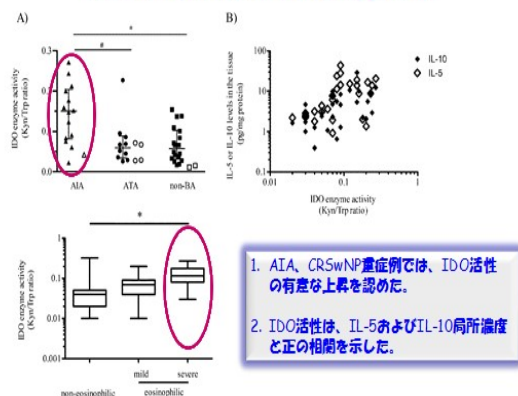


図4は IDO 活性と AIA、非 AIA、非喘息鼻茸の関連を示した。AIA 群では 非 AIA 群と比較し

て有意な上昇を認めた。また IDO 活性と IL5、IL10 濃度とは有意な正の相関を示した。

D. 考察

従来の報告どおり、好酸球性鼻茸、とりわけアスピリンの鼻茸では Th2 サイトカイン濃度の増加を確認した。さらに、今回初めて IDO 活性が、アスピリン喘息鼻茸や好酸球性炎症が強度の鼻茸で上昇していることが初めて判明した。IDO 活性は、好酸球浸潤が高度の鼻茸で有意に高く、また IL-5 とも正の相関を示すことから、IDO と好酸球性炎症が関連していることが示唆された。また同じく Th2 サイトカイン IL-10 局所濃度の増加に伴い、IDO 活性も正の相関をもって活性亢進を示した。この結果は、IDO 活性が、アスピリン喘息や好酸球性鼻茸の主病態に深く関係していることを示している。近年の研究において、IDO が免疫寛容に深く関係していること、ウイルス感染が IDO の発現亢進させることから、アスピリン喘息や好酸球性鼻茸の機序に、それらが強く関係している可能性が示された。

E. 結論

好酸球性鼻茸、特にアスピリン喘息の鼻茸では、Th2 サイトカイン濃度の増加だけでなく、IDO 活性の増加を認めた。今後、さらなる検討が必要である。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1) Higashi N, Taniguchi M, Mita H, Yamaguchi H, Ono E, Akiyama K:

Aspirin-Intolerant Asthma (AIA) Assessment Using the Urinary Biomarkers, Leukotriene E(4) (LTE(4)) and Prostaglandin D(2) (PGD(2)) Metabolites. *Allergol Int*, 61(3):393-403, 2012.

2) Fukutomi Y, Taniguchi M, Tsuburai T, Tanimoto H, Oshikata C, Ono E, Sekiya K, Higashi N, Mori A, Hasegawa M, Nakamura H and Akiyama K: Obesity and aspirin intolerance are risk factors for difficult-to-treat asthma in Japanese non-atopic women. *Clinical & Experimental Allergy*, 42(5): 738-46, 2012.

3) 谷口正実, 東憲孝, 小野恵美子, 三井千尋, 山口裕礼, 石井豊太, 三田晴久, 秋山一男: 気管支喘息に合併する病態. 鼻茸・アスピリン喘息. *喘息*(0914-7683)25(1): 45-53, 2012.

4) 谷口正実, 三井千尋, 東憲孝, 小野恵美子: I. アレルギー アスピリン喘息 (AIA, NSAIDs 過敏喘息). 足立満他 (編集) *アレルギー・リウマチ膠原病診療 最新ガイドライン 第 1 版*. 総合医学社 (東京), 24-30, 2012.

5) 三井千尋, 山口裕礼, 東憲孝, 三田晴久, 谷口正実: 難治性喘息研究の新展開 アスピリン喘息 病態解明と治療戦略. *呼吸器内科*(1884-2887)21(1): 24-30, 2012.

6) 谷口正実, 東憲孝, 小野恵美子, 三井千尋, 福富友馬, 谷本英則, 関谷潔史, 山口裕礼, 三田晴久, 秋山一男: NSAIDs 不耐症の病態、診断治療. *呼吸*(0286-9314)31(3): 209-218, 2012.

7) 谷口正実, 福富友馬: 高齢者の重症喘息の

特徴と悪化要因. 日本医事新報 (0385-9215)4595: 52-53, 2012.

8) 谷口正実, 東憲孝, 小野恵美子, 三井千尋, 山口裕礼, 石井豊太, 梶原景一, 三田晴久, 秋山一男: 特異的なアレルギーの発症機序: 最近の知見 アスピリン喘息の発症機序-最近の知見から. 臨床免疫・アレルギー科, 56(6):621-629, 2012.

9) Yamaguchi H, Higashi N, Mita H, Ono E, Komase Y, Nakagawa T, Miyazawa T, Akiyama K and Taniguchi M: Urinary concentrations of 15-epimer of lipoxin A4 are lower in patients with aspirin-intolerant compared with aspirin-tolerant asthma. *Clinical & Experimental Allergy*, 41(12): 1711-8, 2012.

10) Ono E, Taniguchi M, Higashi N, Mita H, Yamaguchi H, Tatsuno S, Fukutomi Y, Tanimoto H, Sekiya K, Oshikata C, Tsuburai T, Tsurikisawa N, Otomo M, Maeda Y, Hasegawa M, Miyazaki E, Kumamoto T, Akiyama K : Increase in salivary cysteinyl-leukotriene concentration in patients with aspirin-intolerant asthma. *Allergol Int*, 60(1): 37-43, 2011.

11) 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, Irvin CG, Peters SP, Himes BE, Litonjua AA, Tantisira KG, Weiss ST, Kamatani N, Nakamura Y, Tamari M: Genome-wide

association study identifies three new susceptibility loci for adult asthma in the Japanese population. *Nat Genet*, 43(9): 893-6, 2011.

12) Higashi N, Mita H, Yamaguchi H, Fukutomi Y, Akiyama K, Taniguchi M: ARTICLE IN PRESS Letter to the Editor Urinary tetranor-PGDM concentrations in aspirin-intolerant asthma and anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol*, 2011.

13) 谷口正実, 東憲孝, 三田晴久: アスピリン喘息 (NSAIDs 過敏喘息) の病態とその治療戦略を探る. 編集 大田健 ~抗体治療時代の~気管支喘息治療の新たなストラテジー, 78-85, 2011.

14) Taniguchi M, Ono E, Tsuburai T, Higashi N, Mita H, Akiyama K.: Current research for exhaled breath condensate in relation to asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Airway Secretion Research*. Vol.XIII: 29-40, 2011.

15) 谷口正実, 東憲孝, 石井豊太, 三田晴久, 秋山一男: Review 2 好酸球性副鼻腔炎と喘息. *Allergy From the Nose to the Lung*9(1): 8-13, 2011.

16) 谷口正実, 東憲孝, 三井千尋, 福富友馬, 谷本英則, 関谷潔史, 秋山一男: 気管支喘息の病態、診断と治療;最近の進歩 アスピリン喘息 (NSAIDs 過敏喘息) の病態と救急対応. 救急医学 (0385-8162) 35(5): 562-566, 2011.

17) 谷口正実, 東 憲孝, 小野恵美子, 梶原景

- 一, 山口裕礼, 三田晴久, 秋山一男: 気管支喘息治療の最前線 成人喘息におけるロイコトリエンの関与-NSAIDs 過敏喘息も含めて-. 東京都医師会雑誌, 64(6): 13-20, 2011.
- 18) 谷口正実: 今月のことば 413 臨床の現場から, 世界へ情報発信する. アレルギーの臨床, 31(11): 13, 2011.
- 19) 谷口正実: 研究の周辺から 難治性病態を臨床現場から追求する. 呼吸, 30(10): 851-852, 2011 .
- 20) 谷口正実, 東憲孝, 小野恵美子, 山口裕礼, 三井千尋, 梶原景一, 三田晴久, 秋山一男: アレルギー疾患の病態, 脂質メディエーターの新展開-炎症性メディエーターと抗炎症性メディエーター-. 小児内科, 43(11): 1834-1838, 2011 .
- 21) 高橋健太郎, 谷口正実, 三田晴久, 美濃口健治, 秋山一男: 【脂質メディエーター最前線】脂質メディエーターと喘息病態 喘息増悪と脂質メディエーター. 喘息, (0914-7683)24(2): 179-186, 2011.
- 22) Higashi N, Mita H, Ono E, Fukutomi Y, Yamaguchi H, Kajiwara K, Tanimoto H, Sekiya K, Akiyama K, Taniguchi M: Profile of eicosanoid generation in aspirin-intolerant asthma and anaphylaxis assessed by new biomarkers. *J Allergy Clin Immunol*, 125(5): 1084-1091, 2010.
- 23) Ono E, Taniguchi M, Higashi N, Mita H, Kajiwara K, Yamaguchi H, Tatsuno S, Fukutomi Y, Tanimoto H, Sekiya K, Oshikata C, Tsuburai T, Tsurikisawa N, Otomo M, Maeda Y, Hasegawa M, Miyazaki E, Kumamoto T, Akiyama K: CD203c expression on human basophils is associated with asthma exacerbation. *J Allergy Clin Immunol*, 125(2): 483-489.e3, 2010.
- 24) 福富友馬, 谷口正実, 粒来崇博, 岡田千春, 下田照文, 尾仲章男, 坂英雄, 定金敦子, 中村好一, 秋山一男: 本邦における病院通院成人喘息患者の実態調査 国立病院機構ネットワーク共同研究. アレルギー, (0021-4884)59(1): 37-46, 2010.
- 25) 谷口正実: 薬物過敏症 drug hypersensitivity. 総編集 山口徹 他 今日の治療指針 私はこう治療している, 713-715, 2010.
- 26) 谷口正実, 東憲孝, 三田晴久, 秋山一男: 第 1 章アレルギー性疾患②アスピリン喘息. 編集: 永倉俊和, 森田寛, 足立満 アレルギー疾患イラストレイテッド第 2 版, 28-35, 2010.
- 27) 谷口正実: 第 3 章喘息の診断はどうする? -喘息に合併してくる病気と似ている病気 NSAIDs 過敏喘息 (アスピリン喘息) 診療のコツは? 長坂行雄(編集) いきなり名医! その咳と喘鳴、本当に喘息ですか?, 38-44, 2010.
- 28) 谷口正実, 東憲孝, 石井豊太, 三田晴久, 山本一博, 秋山一男: 病診・診診連携 アスピリン喘息における副鼻腔術後の変化 -耳鼻咽喉科と内科連携, 内科医からのメッセージ. 鼻アレルギーフロンティア 10(1): 46-49, 2010.

29) 谷口正実, 東憲孝, 三田晴久, 秋山一男: 解説 アスピリン喘息 (NSAIDs 過敏喘息) の病態と治療管理. 呼吸器内科, 18 (5) : 473-478, 2010.

30) 谷口正実: 特集 増加するアレルギー疾患—内科医にとっての最良のアプローチとは— <Editorial>増加するアレルギー疾患—変化する臨床像. 内科, Vol. 105 No.4 : 556-558, 2010.

31) 谷口正実, 東憲孝, 小野恵美子, 福富友馬, 谷本英則, 関谷潔史, 山口裕礼, 三田晴久, 秋山一男: 気管支喘息のフェノタイプについて, トリガーとなる因子から 喘息フェノタイプとしてみたアスピリン喘息 (NSAIDs 過敏喘息). 喘息, (0914-7683)23(2): 173-178, 2010 .

32) 谷口正実, 東憲孝, 小野恵美子, 梶原景一, 山口裕礼, 三田晴久, 秋山一男: ロイコトリエン、リポキシシン ヒトアレルギー・炎症病態とのかかわり. 臨床免疫・アレルギー科, (1881-1930)54(2): 263-270, 2010.

33) 谷口正実, 東憲孝, 小野恵美子, 三田晴久, 秋山一男: 喘息発作を抑え込む, 喘息発作の治療 薬剤誘発喘息 特に NSAIDs 過敏喘息について. Mebio, (0910-0474)27 (9) : 72-78, 2010.

34) 谷口正実: 内科疾患の診断基準 病型分類・重症度, 呼吸器 気管支喘息. 内科, (0022-1961)105 (6) : 943-947, 2010.

35) 谷口正実, 龍野清香, 福富友馬, 谷本英則, 関谷潔史, 粒来崇博, 小野恵美子, 東憲孝, 前田裕二, 安枝浩, 石井豊太, 長谷川真紀, 秋山一男: One airway、one disease, アレルゲン感

作からみた One airway、one disease. 喘息, (0914-7683)23(1): 25-32, 2010.

36) 福富友馬, 谷口正実, 東憲孝, 石井豊太, 龍野清香, 谷本英則, 押方智也子, 小野恵美子, 関谷潔史, 粒来崇博, 釣木澤尚実, 中澤卓也, 大友守, 前田裕二, 森晶夫, 長谷川真紀, 秋山一男: 成人喘息患者における持続的気流閉塞臨床的見地から. 呼吸, (0286-9314)29(5) : 535-537, 2010.

37) 谷口正実, 福富友馬, 秋山一男: 2. 成人喘息の長期予後, 治癒の可能性. 編集: 秋山一男, 森川昭廣, 足立満, 大田健, 東田有智 2010 年における気管支喘息のすべて The 30th ROKKO CONFERENCE, 155-163, 2010.

2. 学会発表

なし

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