

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 GJIC 阻害剤の投与により, Claudin-1, 4, 7, Occludin, Tricellulin, JAM-A のタンパクの発現が低下し, IMの投与により Claudin-1, 4, JAM-A のタンパクおよび mRNA の発現が上昇した. また, GJIC 阻害剤と IM の同時投与では, IM のタイト結合タンパクの発現上昇効果が消失した.
- ② IM 投与により, 経上皮電気抵抗が上昇した.
- ③ polyI:C 投与により低下した JAM-A のタンパク発現は, IM の同時投与により回復した. また, polyI:C 投与による炎症性サイトカイン IL-8, TNF- α の上昇は, IM の投与では変化は認められなかった.

D. 考察

IM によるタイト結合タンパクの発現上昇, およびバリア機能の亢進は, GJIC 阻害剤との併用で効果が消失したことから, GJIC を介した調節によるものと考えられた. しかし, GJIC の活性化によりタイト結合の遺伝子発現が上昇する経路は不明である.

E. 結論

IM は GJIC の活性化により, ヒト鼻粘膜上皮細胞のタイト結合タンパクを転写レベルで増加させ, 上皮バリア機能を亢進することができた. IM は TLR3 刺激によるタイト結合タンパク JAM-A の発現低下を抑制した. 以上のことは, IM は点

鼻薬として投与することで, ヒト鼻粘膜の上皮バリア機能の亢進を介して, 感染および抗原の侵入を防ぐ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) Fuchimoto J, Kojima T, Okabayashi T, et al.: Humulone suppresses replication of respiratory syncytial virus and release of IL-8 and RANTES in normal human nasal epithelial cells. *Med Mol Morphol.* 2013 Dec;46(4):203-9.
- 2) Kojima T, Go M, Takano K, et al.: Regulation of tight junctions in upper airway epithelium. *Biomed Res Int.* 2013;2013:947072.
- 3) Shirasaki H, Kanaizumi E, Seki N, et al.: Localization and up-regulation of cysteinyl leukotriene-2 receptor in human allergic nasal mucosa. *Allergol Int.* 2013 Jun;62(2):223-8.
- 4) Shirasaki H, Kanaizumi E, Seki N, et al.: Expression and localization of purinergic P2Y(12) receptor in human nasal mucosa. *Allergol Int.* 2013 Jun;62(2):239-44.
- 5) Hirakawa S, Kojima T, Masaki T, et al.: Marked induction of matrix metalloproteinase-10 by respiratory syncytial virus infection in human nasal epithelial cells. *J Med Virol.* 2013

Dec;85(12):2141-50.

- 6) Obata K, Kojima T, Masaki T, et al.: Curcumin prevents replication of respiratory syncytial virus and the epithelial responses to it in human nasal epithelial cells. PLoS One. 2013 Sep 18;8(9):e70225.
- 7) Nomura K, Obata K, Keira T, et al.: Pseudomonas aeruginosa elastase causes transient disruption of tight junctions and downregulation of PAR-2 in human nasal epithelial cells. Respir Res. 2014 Feb 18;15(1):21

2. 学会発表

- 1) 野村一顕, 小島 隆, 小幡和史, 計良 宗, 宮田 遼, 澤田典均, 氷見徹夫: エラスターゼによるヒト鼻粘膜上皮バリアへの影響
第 31 回日本耳鼻咽喉科免疫アレルギー学会
平成 25 年 2 月 7-9 日, 倉敷
- 2) 第 65 回日本細胞生物学会 平成 25 年 6 月 19-21 日, 名古屋
- 3) 第 34 回日本炎症・再生学会 平成 25 年 7 月 2-3 日, 京都
- 4) 第 45 回日本臨床分子形態学会 平成 25 年 9 月 13-14 日, 福岡
- 5) 第 52 回日本鼻科学会総会 平成 25 年 9 月 26-28 日, 福井
- 6) 小幡和史, 小島 隆, 正木智之, 野村一顕, 平川賢史, 横田伸一, 澤田典均, 氷見徹夫: クルクミンはヒト鼻粘膜上皮細胞において RS ウイルスの複製とその細胞反応を防ぐ.

第 114 回日本耳鼻咽喉科学会総会 平成 25 年 5 月 15-18 日, 札幌

- 7) 宮田 遼, 小島 隆, 野村一顕, 計良 宗, 澤田典均, 氷見徹夫: イルソグラジンマレイン酸によるヒト鼻粘膜上皮バリア機能の亢進. 第 34 回日本炎症・再生学会 平成 25 年 7 月 2-3 日, 京都
- 8) 第 52 回日本鼻科学会総会 平成 25 年 9 月 26-28 日, 福井
- 9) 第 32 回日本耳鼻咽喉科免疫・アレルギー学会 平成 26 年 2 月 6-8 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
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

TLR3 を介した好酸球性副鼻腔炎の制御作用に関する研究

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 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 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 医員

研究要旨

TLR3 を介するシグナルが、好酸球性副鼻腔炎における好酸球性炎症関連サイトカイン (IL-5、IL-13) の産生に関与するか、鼻茸細胞を用いて検討した。TLR3 アゴニストである Poly-IC の前曝露はエンテロトキシンによって誘導される鼻茸細胞からの IL-5 および IL-13 産生を有意に抑制した。この抑制は COX 阻害および抗 IL-10 抗体の添加により解除された。以上の結果より、TLR3 を介するシグナルは好酸球性副鼻腔炎の病態に COX および IL-10 産生を介して制御的に作用する可能性が示唆された。

A. 研究目的

衛生仮説で示されるように自然免疫、特に TLR (Toll-like receptor) を介するシグナルが好酸球性炎症を制御する可能性が示唆されている。我々はこれまでに TLR4 を介するシグナルが時間および用量依存性に鼻茸細胞からの IL-5 および IL-13 産生を抑制し、このメカニズムとして TLR4 シグナルによる PGE₂ 産生の誘導作用が寄与することを報告した (Higaki T, Okano M, et al. Clin Exp Allergy 2012)。他の TLR シグナルによる好酸球性副鼻腔炎の制御作用については未明な点が多い。今回我々は、ウイルスの dsRNA を認識する TLR である TLR3 の鼻茸細胞からのサイトカイン産生制御作用について検討した。

B. 研究方法

手術時に得られた鼻茸を酵素処理し、鼻茸細胞を単離した。TLR3 アゴニストとして Poly-IC を用いた。鼻茸細胞を Poly-IC にて刺激し、培養上清中の IL-5、IL-13 および IL-10 を ELISA にて

測定した。さらに鼻茸細胞を黄色ブドウ球菌エンテロトキシン B (SEB) にて刺激する前後に Poly-IC を曝露させ、SEB により誘導されるサイトカイン産生に Poly-IC 曝露が影響を与えるか検討した。シクロオキシゲナーゼ (COX) の関与を検討するために、鼻茸細胞をジクロフェナック (Diclofenac: DIC) にて前処置し、同様の刺激を行った。さらに IL-10 の関与を解析するために、抗ヒト IL-10 抗体あるいは対照抗体を本実験系に添加し、サイトカイン産生の変動を観察した。鼻茸細胞を Poly-IC した場合の PGE₂ 産生についても測定した。

(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

鼻茸細胞を Poly-IC にて単独で刺激すると、有意な IL-5 および IL-13 の産生は誘導されなかった。一方、IL-10 は有意に産生された。Poly-IC の前曝露は、SEB によって誘導される IL-5 および IL-13 の産生を濃度依存性に抑制した。Poly-IC の後曝露では前曝露ほどの抑制作用は認めなかった。DIC にて鼻茸細胞の COX 代謝を阻害すると、SEB 誘導 IL-5 および IL-13 産生に対する Poly-IC 前曝露の抑制効果は解除された。さらに抗 IL-10 抗体の添加によっても、SEB 誘導 IL-5 および IL-13 産生に対する Poly-IC 前曝露の抑制効果は解除された。鼻茸細胞を Poly-IC にて刺激すると刺激 12 時間後では有意な PGE₂ 産生がみられた。

D. 考察

TLR3 シグナルにより IL-10 産生が誘導されることはいくつかの報告がある。例えばヒト表皮ランゲルハンス細胞は Poly-IC 刺激により、IFN- γ /IL-10 産生 CD4 陽性細胞の分化を誘導する (Furio L ら J Invest Dermatol 2009)。またマウスマクロファージは TRIF 依存性に Poly-IC 刺激に対して IL-10 を産生する (Boonstra A ら J Immunol 2006)。今回の結果からはヒト鼻茸細胞においても TLR3 シグナルは IL-10 産生を誘導し、エンテロトキシンによって誘導される好酸球性炎症関連サイトカイン (IL-5、IL-13) を抑制する可能性が示唆された。さらに TLR3 シグナルは TLR4 シグナルと同様に PGE₂ 産生を介して好酸球性炎症を制御しうる可能性が示唆された。また Poly-IC の後曝露ではエンテロトキシンによって

誘導される IL-5 および IL-13 産生の抑制が十分にみられなかったことは、衛生仮説を支持する結果となった。

E. 結論

TLR3 を介するシグナルは好酸球性副鼻腔炎の病態に、濃度および時間依存性に制御効果を示し、そのメカニズムとして PGE₂ 産生および IL-10 産生の誘導作用が寄与す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) Higaki T, Okano M, Kariya S, Fujiwara T, Haruna T, Hirai H, Murai A, Gotoh M, Okubo K, Yonekura S, Okamoto Y, Nishizaki K. Determining minimal clinically important differences in Japanese cedar/cypress pollinosis. Allergolgy International 62: 487-493, 2013.
- 2) Gotoh M, Yuta A, Okano M, Ohta N, Matsubara A, Okubo K. Severity assessment of Japanese cedar pollinosis using the practical guideline for the management of allergic rhinitis in Japan and the allergic rhinitis and its impact of asthma guideline. Allergolgy International 62: 181-189, 2013.
- 3) Hirai H, Kariya S, Okano M, Fukushima K, Kataoka Y, Maeda Y, Nishizaki K. Expression of toll-like receptors in chronic otitis media and cholesteatoma.

International Journal of Pediatric
Otorhinolaryngology 77: 674-676, 2013.

3. その他
なし

4) Kariya S, Okano M, Nishizaki K. An association between Helicobacter polori and upper respiratory tract disease: fact or fiction? World Journal of Gastroenterology 20: 1470-1480, 2014.

5) Kariya S, Okano M, Oto T, Higaki T, Makihara S, Haruna T, Nishizaki K. Pulmonary function in patients with chronic rhinosinusitis and allergic rhinitis. Journal of Laryngology and Otology 128:255-262, 2014.

2. 学会発表

1) 岡野光博. アレルギー性鼻炎の治療-点鼻ステロイドの利点. 第 25 回日本アレルギー学会春季臨床大会. 横浜. 2013 年 (シンポジウム) .

2) 岡野光博. アレルギー性鼻炎における Minimal Persistent Inflammation. 第 63 回日本アレルギー学会秋季学術大会. 東京. 2013 年 (教育講演) .

3) 岡野光博. Th2 サイトカイン阻害薬の可能性. 第 63 回日本アレルギー学会秋季学術大会. 東京. 2013 年 (教育セミナー) .

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

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

喘息を合併する慢性副鼻腔炎の難治化因子に関する研究

研究分担者 吉川 衛 東邦大学医学部耳鼻咽喉科 准教授

研究要旨

慢性副鼻腔炎の難治症例では喘息を合併している症例が多く、鼻粘膜、鼻腔ポリープに著しい好酸球浸潤を認める。また、喘息ではウイルス感染時の IP-10/CXCL10 の発現が病態の増悪に関与していると報告されている。そこで、慢性副鼻腔炎患者においても鼻茸由来の線維芽細胞をもちいて検討を行った。その結果、喘息を合併した慢性副鼻腔炎患者においては、鼻茸中の線維芽細胞からの IP-10/CXCL10 の発現増強を介した Th1 細胞浸潤が、難治化の一つの要因となっている可能性が示唆された。

A. 研究目的

治癒寛解が困難な病態をもつ慢性副鼻腔炎患者の多くには鼻腔ポリープが認められ、手術を行っても再発を繰り返すことが多い。このような難治症例の臨床的な背景を検討したところ、アスピリン喘息(Aspirin Intolerant Asthma; AIA)を含めた非アトピー性喘息を合併している症例が多く、末梢血中の好酸球増多や鼻粘膜、鼻腔ポリープに著しい好酸球浸潤があることがわかってきた。現在、そのような病態は本邦では好酸球性副鼻腔炎と呼ばれている。また、東京慈恵会医科大学付属病院にて内視鏡下鼻内手術を行った慢性副鼻腔炎患者 223 例を対象としたコホート研究によって、欧米の診断基準において重要視される鼻腔ポリープの有無よりも、粘膜の好酸球浸潤の方が統計学的に術後の予後との相関があることを報告されている。そのため新規治療法を考える場合、重要な標的となるのは著明な好酸球浸潤を制御している因子である。すなわち、予後良好な症例とは異なる難治症例特有の微小環境を制御して

いる因子を解明することによって、著明な好酸球浸潤を認める病態の根本的な治療が可能になると考える。

一方、喘息患者の血清中ではウイルス感染による急性増悪時に IP-10/CXCL10 の発現が有意に増強しており、*in vitro* においてはウイルス感染時に呼吸上皮細胞から発現する IP-10/CXCL10 は、低濃度のデキサメサゾンでは抑制できないと報告されている。そこで今回は、ウイルス感染による局所炎症の増悪への線維芽細胞の関与を検討するため、poly I:C 刺激時の IP-10/CXCL10 発現について解析を行った。

B. 研究方法

慢性副鼻腔炎患者を、喘息を合併しない群 (CRS 群)、喘息を合併する群 (Aspirin Tolerant Asthma; ATA 群)、アスピリン喘息を合併する群 (AIA 群) に分類し、倫理委員会の承認のもと患者の同意を得たうえで、手術時に採取した鼻組織より線維芽細胞を培養した。ウイルス由来二重

鎖 RNA (poly I:C) を認識する TLR3 を介した IP-10/CXCL10 の発現について検討を行った。解析は Quantitative real-time PCR (qRT-PCR) および Enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) で行った。さらに poly I:C だけでなく IFN- β , IFN γ , TNF α による刺激を行い, Poly I:C が IP-10/CXCL10 を誘導するシグナル伝達経路のうちどこに変化が生じているかについて検討した。また, IP-10/CXCL10 が遊走する細胞のうち Th1 細胞の組織中への浸潤について検討を行うため, 鼻茸組織中の CD3 の発現と, Th1 細胞に特異的な転写因子である T-bet および Th2 細胞に特異的な転写因子である GATA3 の発現について免疫染色を行った。

C. 研究結果

その結果, 喘息を合併した慢性副鼻腔炎患者由来の線維芽細胞(ATA 群, AIA 群)では, qRT-PCR, ELISA による解析において, poly I:C 刺激による IP-10/CXCL10 の発現が有意に増強していた。また, ATA 群では, 主に NF κ B を介する TNF α 刺激で, AIA 群では TNF α 刺激だけでなく IRF3 や IRF7 を介する IFN- β 刺激でも同様な増強効果が認められた。免疫染色において, 喘息を合併した慢性副鼻腔炎患者の鼻茸組織においては, 既に報告されている CD3(+)/GATA3(+)細胞すなわち Th2 細胞の浸潤が増強しているだけでなく, CD3(+)/T-bet(+)細胞すなわち Th1 細胞の浸潤も増強していた。特にこの傾向は AIA 群に顕著であった。

D. 考察

喘息を合併した慢性副鼻腔炎患者由来の線維

芽細胞において poly I:C 刺激による IP-10/CXCL10 の発現が有意に増強していたことから, 何等かの線維芽細胞の表現型の変化が生じている可能性があるが, このメカニズムの解明のためにはさらなるエピジェネティクス解析などが必要である。また, この現象は ATA 群と AIA 群の線維芽細胞において異なる部位の変化で生じている可能性が示唆されたことも興味深い。

E. 結論

これらの結果から, 喘息を合併した慢性副鼻腔炎患者においては, 副鼻腔粘膜局所の線維芽細胞からの IP-10/CXCL10 の発現増強を介した Th1 細胞浸潤が, 慢性副鼻腔炎の難治化の一つの要因となっている可能性が示唆された。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Yoshikawa M, Wada K, Yoshimura T, Asaka D, Okada N, Matsumoto K, Moriyama H. Increased CXCL10 expression in nasal fibroblasts from patients with refractory chronic rhinosinusitis and asthma. *Allergology International*. 2013; 62(4): 495-502.
- 2) Yoshikawa M, Kojima H, Yaguchi Y, Okada N, Saito H, Moriyama H. Cholesteatoma fibroblasts promote epithelial cell proliferation through

overexpression of epiregulin. PLoS One. 2013; 8(6): e66725.

- 3) Okushi T, Nakayama T, Morimoto S, Arai C, Omura K, Asaka D, Matsuwaki Y, Yoshikawa M, Moriyama H, Otori N. A modified Lund-Mackay system for radiological evaluation of chronic rhinosinusitis. Auris Nasus Larynx. 2013; 40(6): 548-53.
- 4) Nomura K, Asaka D, Nakayama T, Okushi T, Matsuwaki Y, Yoshimura T, Yoshikawa M, Otori N, Kobayashi T, Moriyama H. Sinus fungus ball in the Japanese population: clinical and imaging characteristics of 104 cases. International Journal of Otolaryngology. 2013; 731640.
- 5) 吉川 衛, 柳原 健一, 久保田 俊輝, 石井 祥子, 大久保 はるか, 山口 宗太, 大木 幹文, 大越 俊夫. 上顎洞含歯性嚢胞に対する Endoscopic Modified Medial Maxillectomy の有用性. 耳鼻咽喉科展望 2013; 56(2): 59-64.

2. 学会発表

- 1) Yoshikawa M, Wada K, Yoshimura T, Asaka D, Moriyama H: Increased CXCL10 expression in nasal fibroblasts from patients with refractory chronic rhinosinusitis and asthma. European Academy of Allergy and Clinical

Immunology & World Allergy Organization World Allergy & Asthma Congress 2013, Milan, Italy, 2013. 6

- 2) Okada N, Yoshikawa M, Asaka D, Matsuda A, Saito H, Matsumoto K: Possible involvement of thymic stromal lymphopoietin and IL-13/periostin in development of asthma in patients with chronic rhinosinusitis. European Academy of Allergy and Clinical Immunology & World Allergy Organization World Allergy & Asthma Congress 2013, Milan, Italy, 2013. 6
- 3) 石井 祥子, 吉川 衛, 久保田 俊輝, 大久保 はるか, 山口 宗太, 大木 幹文, 大越 俊夫. 内視鏡下に摘出しえた歯根嚢胞の1例. 第75回耳鼻咽喉科臨床学会, 神戸, 2013.7.
- 4) 大木 幹文, 吉川 衛, 山口 宗太, 大久保 はるか, 石井 祥子, 久保田 俊輝, 柳原 健一, 大越 俊夫. 小児用プローブを用いた Acoustic Rhinometry による小児における鼻閉の評価の試み. 第114回日本耳鼻咽喉科学会総会, 札幌, 2013年5月.

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)

1. 特許取得
特になし
2. 実用新案登録
特になし

3. その他

特になし

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

好酸球性副鼻腔炎に対する手術術式に関する研究

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
	大櫛 哲史	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	講師

研究要旨

好酸球性副鼻腔炎はしばしば鼻ポリープを伴い、局所治療がしにくく、慢性副鼻腔炎において薬物治療の中心であるマクロライド療法の効果も弱いため、内視鏡下鼻内手術（以下 ESS とする）を必要とする症例が多い。実際に ESS を行うと、鼻閉や鼻漏などの自覚症状、また睡眠や思考力など日常生活の QOL が劇的に改善する。しかし好酸球性副鼻腔炎の手術症例は、再手術例が比較的多く、高度病変で出血が多い事もしばしばだ。すなわち好酸球性副鼻腔炎に対する治療方針として、まず ESS で病変を清掃し、ネブライザーや鼻洗浄など局所処置が行いやすい環境にする必要があるが、既往の手術による形態の変貌、癒着、線維化、骨増生、また術野の出血などの理由で ESS 自体が難しい症例が多い。そこで、好酸球性副鼻腔炎に対する ESS をより安全かつより有効に施行するための術式を検討し、1) 副鼻腔解剖（マクロ、内視鏡下の解剖、画像での解剖）を正確に理解する、2) 内視鏡と手術鉗子を適切に選択し使用する、3) マイクロデブリッダーを適切に活用する、4) 手術教育、遠隔指導などのトレーニングシステムの構築、5) ナビゲーションシステムの積極的な利用、などがキーワードであると考えた。

A. 研究目的

慢性副鼻腔炎の治療方法としては、自然口開大処置や洗浄またネブライザーなどの局所治療、マクロライド少量長期投与を中心とする薬物療法、そして手術療法（内視鏡下鼻内手術、以下 ESS とする）がある。ESS の主な適応は、局所治療と薬物療法が無効な例、および中鼻道にポリープを認め副鼻腔の換気排泄路が閉塞している症例である。この点で、好酸球性副鼻腔炎はしばしば鼻ポリープを伴い、局所治療がしにくく、薬部治療の中心であるマクロライド療法の効果も弱いため、ESS を必要とする症例が多い。実際に ESS を行う

と、鼻閉や鼻漏などの自覚症状、また睡眠や思考力など日常生活の QOL が劇的に改善する。

一方、好酸球性副鼻腔炎は症状が改善していても局所的には粘膜ポリープ病変が再発しやすく、難治性の副鼻腔炎とされている。このため、手術後は生食による鼻洗浄、ステロイド噴霧や抗ロイコトリエン薬投与など、継続的なケアが欠かせない。また同時に、手術時の徹底的な病変除去も重要である。しかし好酸球性副鼻腔炎の手術症例は、再手術例が比較的多く、高度病変で出血が多い事もしばしばだ。すなわち好酸球性副鼻腔炎に対する治療方針として、まず ESS で病変を清掃し、ネ

ブライザーや鼻洗浄など局所処置が行いやすい環境にする必要があるが、既往の手術による形態の変貌、癒着、線維化、骨増生、また術野の出血などの理由でESS自体が難しい症例が多い。もともとESSには、眼窩損傷や頭蓋損傷といった手術時副損傷のリスクがあり、とくに眼窩損傷の発生頻度や重症度のレベルは近年見過ごすことが出来ない状況となっている。したがって好酸球性副鼻腔炎に対するESSは、通常のESSよりも副損傷のリスクが高い可能性がある。

本研究では、ESSを安全かつ有効に施行し好酸球性副鼻腔炎の治療成績を向上させるための手術術式検討を目的とする。

B. 研究方法

当院において好酸球性副鼻腔炎の診断でESSを施行した症例に関し、1) 手術前の各所見（内視鏡、CT画像、自覚症状スコア、嗅覚検査）、2) 手術時副鼻腔内視鏡所見（粘膜、貯留物、骨病変など）、3) 周辺臓器の所見、4) 手術時の出血状況や使用した鉗子・器具・支援機器類の状況、5) 合併症の有無、などを手術録として記録し、術後経過と比較検討した。

（倫理面への配慮）

本研究は、東京慈恵会医科大学倫理委員会の承認を得ている

C. 研究結果

今回の検討においては、大きな有害事象は見られなかった。また術後経過に関してはこれまでの報告と大きな変わりがなかった。

ESSを安全かつ適切に行うためのキーワードと

して、以下の事項が考えられた。

1) 副鼻腔解剖（マクロ、内視鏡下の解剖、画像での解剖）を正確に理解する

ESSの基本は篩骨洞手術であり、篩骨蜂巢とくに前頭窩の複雑な蜂巢構造および周囲臓器との位置関係を正しく認識する。

2) 内視鏡と手術鉗子を適切に選択し使用する

直視鏡および前方斜視鏡ともに、術野と鉗子の先端を画面の中心でしっかりと捉える。内視鏡は鉗子操作の邪魔にならないよう挿入し、また術野に近づけたり離れたりを繰り返す、全体のオリエンテーションを誤らないようにする。

ESSで頻用される鉗子は、鋭匙鉗子、截除鉗子、スタンツェである¹⁴⁾。鋭匙鉗子と截除鉗子にはそれぞれ直と上向き、また弱彎と強彎など先端と胴中の形状にバリエーションがある。著者の施設では、眼窩紙様板と天蓋の損傷を避けるため、また粘膜温存手術を行うため、鋭匙よりも截除鉗子（とくに上向き）を多用する。スタンツェは骨切除のための鉗子であり、篩骨蜂巢の骨壁切除や、蝶形骨洞前壁骨の切除などに有効に使える。

3) マイクロデブリッダーを適切に活用する

吸引と切除を同時に行えるため、病変の清掃が迅速に行える半面、使用方法を間違えると、眼窩損傷や頭蓋損傷に直結する。このため、適切な回転数（通常は交互回転で3000回転/分）を守り、ブレードの先端を用いて切除するが、眼窩壁や天蓋は直接ブレードで触らず、また切除の方向は後方から前方、内側から外側である。

4) 手術教育

手術教育は、ESSの標準化や全体のレベル向上には欠かせない。指導医が若手医師を実際の手術室で懇切丁寧に理論的に指導する事が基本だが、これからはwebなどを利用した遠隔指導・手術支援が重要となってくると考える。遠隔指導であれば、国内はもちろん、アジア周辺の国々とも連携が可能になると考える。

5) ナビゲーションシステム

術野の位置や鉗子操作の方向を3次元的に表示するナビゲーションシステムは、1990年代よりESSに応用されてきた。術野に挿入したプローブの位置が、水平断、前額断および矢状断に再構築されたCTやMRI画像上に表示される。術者は、術野と周囲組織との位置関係を認識できるため、手術操作が安全で円滑にすすめられる。

D. 考察

ESSに限らず手術療法が目指すものは、徹底的な病変の除去による術後治癒と、安全な鉗子操作を遵守し副損傷を生じないことで、ともすれば相反する事項であるが、両立させる必要がある。今我々が好酸球性副鼻腔炎に対してESSを施行するにあたり考えるべきことは、いかに安全かつ有効に手術を施行し副鼻腔炎の治療成績を向上させるかである。今回の検討結果などを踏まえ、ESSの標準化を国内外に向けて推し進めていくことも必要だ。

E. 結論

好酸球性副鼻腔炎に対する理想的な手術術式を行うため、副鼻腔解剖の理解、内視鏡と手術鉗子、マイクロデブリッターの適切な選択・使用、

手術教育、遠隔指導などの構築、ナビゲーションシステムの利用が肝要である。

F. 健康危険情報

とくになし

G. 研究発表

1.論文発表

- 1) Nomura K, Asaka D, Okushi T, Nakayama T, Otori N. Laterally attached turbinate associated with opacification of the sphenoid sinus. *Auris Nasus Larynx* 40, 194-198, 2013.
- 2) Matsuwaki Y, Uno K, Okushi T, Otori N, Moriyama H. Total and antigen- (Fungi, Mites and Staphylococcal Enterotoxins) specific IgEs in nasal polyps is related to local eosinophilic inflammation. *Int Arch Allergy Immunol* 161 (Supple2), 147-153, 2013.
- 3) Okushi T, Nakayama T, Morimoto S, Arai C, Omura K, Asaka D, Matsuwaki Y, Yoshikawa M, Moriyama H, Otori N. A modified Lund-Mackay system for radiological evaluation of chronic rhinosinusitis. *Auris Nasus Larynx* 40, 548-553, 2013.
- 4) Yoshida T, Matsuwaki Y, Asaka D, Hama T, Otori N, Moriyama H. The expression of protease-activated receptors in chronic

- rhinosinusitis. Int Arch Allergy Immunol 161(Suppl 2), 138-146, 2013.
- 5) 鴻 信義. 鼻噴霧用ステロイド薬の官能的特徴に対するインターネットを用いた患者調査. 新薬と臨床 62, 298-303, 2013.
- 6) 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. 日鼻誌 52, 82-84, 2013.
- 7) 鴻 信義: 鼻副鼻腔内視鏡手術の基本術式と考え方. 日耳鼻 117, 2014; 58-61, 2013.
- 8) 鴻 信義: 内視鏡でどこまでわかるか「鼻疾患は何処まで診断できるか?」. JOHNS 30, 187-190, 2013.
- 9) 鴻 信義: 内視鏡下鼻内手術における前頭洞開放の要点. 日耳鼻専門医通信 116, 1250-1251, 2013.
- 10) 鴻 信義: 鼻副鼻腔炎に対する内視鏡下鼻内手術より安全で有効な術式と考え方. 耳展 56, 96-103, 2013.
- 11) 鴻 信義: 鼻科領域におけるナビゲーション手術の現状と今後の展望. 日耳鼻 116, 329-330, 2013.
- 12) 鴻 信義: 治療に伴う有害事象の予防 ESS におけるシェーバーの安全な使い方. 日耳鼻 1116, 651-653, 2013.
- 13) 宇野匡祐, 小松クラリサルミ, 大櫛哲史, 鴻 信義, 松脇由典. 日鼻誌 52, 56-57, 2013.
- 14) 森野常太郎, 杉本直基, 山本和央, 森脇宏人, 鴻 信義, 小島博巳. 硬膜下膿瘍をきたした急性副鼻腔炎の1例. 耳展 56, 111-119, 2013.
- 2.学会発表
- 1) 飯村慈朗, 千葉伸太郎, 山本耕司, 太田史一, 鴻 信義. 慢性副鼻腔炎に対する保存的治療の検討 CT 評価における治療効果. 第 114 回日耳鼻, 札幌市, 2013.
- 2) 大村和弘, 大櫛哲史, 浅香大也, 松脇由典, 鴻 信義. 当院における浸潤型真菌症の臨床的検討に関して. 第 114 回日耳鼻, 札幌市, 2013.
- 3) 吉田拓人, 浅香大也, 大櫛哲史, 鴻 信義, 森山 寛. 片側性副鼻腔炎における自覚症状の検討. 第 114 回日耳鼻, 札幌市, 2013.
- 4) 浅香大也, 山田裕子, 中山次久, 吉田拓人, 鴻 信義. 内視鏡下鼻内手術における中鼻甲介基板および前篩骨動脈同定の手法について. 第 114 回日耳鼻, 札幌市, 2013.
- 5) 鴻 信義. 鼻副鼻腔内視鏡手術と術後治療の最前線. 第 15 回 FTO 研究会. 名古屋市. 2013.
- 6) 鴻 信義. 鼻副鼻腔内視鏡手術. 耳鼻咽喉科・頭頸部外科教育セミナー. 横浜市,

2013.

7) Otori N. Endoscopic frontal sinus surgery
-ley points for safe and proper operation-.
2nd meeteing of European Academy of
ORL-HNS and CE ORL-HNS. Nice
(France). May, 2013.

8) 鴻 信義. 鼻科領域におけるナビゲーション
手術の現状と今後の展望. 第 114 回日耳鼻,
札幌市, 2013.

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

重症好酸球性副鼻腔炎の診断基準作成と治療法確立に関する研究

研究分担者 三輪 高喜 金沢医科大学耳鼻咽喉科 教授
研究協力者 寺口 (山田) 奏子 金沢医科大学耳鼻咽喉科 助教

研究要旨

好酸球性副鼻腔炎の嗅覚障害について、手術による治療成績を検討した。その結果、好酸球性副鼻腔炎では手術により70%の患者で嗅覚の改善を得た。その後の観察で半数近くは再発するが、副腎皮質ステロイドの使用でその大多数は改善した。また、短期観察後に改善しなかった症例でも、その後の治療で改善する症例があることがわかった。好酸球性副鼻腔炎の嗅覚障害には、鼻内視鏡手術とともに、副腎皮質ステロイドによる治療も重要であることが判明した。

A. 研究目的

好酸球性副鼻腔炎では早期に嗅覚障害が出現するが、その病態及び予後については十分に解明されていない。本疾患の治療として、副腎皮質ステロイドの有効性が知られているが、効果が不十分な症例、病変が高度な例、容易に再発する例に対しては、鼻副鼻腔内視鏡手術が行われる。本研究では、保存的治療に抵抗し、内視鏡手術を施行した好酸球性副鼻腔炎例の嗅覚改善度について、非好酸球性副鼻腔炎を対照として比較検討することを目的とした。

B. 研究方法

対象は平成21年6月から平成25年9月までに、嗅覚障害を有し、保存的治療に抵抗し鼻副鼻腔内視鏡手術を施行した慢性副鼻腔炎症例である。術前の基準嗅力検査 (T&T オルファクトメ

トリー) にて平均認知域値が2以上、あるいは平均認知域値が1以上2未満で、嗅覚低下を自覚する症例を対象とした。本研究において作成された好酸球性副鼻腔炎診断基準案により、スコア11点を好酸球性副鼻腔炎 (以下 ERS) とし、その術前後の嗅覚改善度を非好酸球性副鼻腔炎 (以下 NERS) を対照として比較検討した。嗅覚機能の評価には基準嗅力検査の他、日常のにおいアンケート、visual analogue scale、嗅覚同定能検査 (Open Essence) を用いた。術前後の各指標の差を検定するとともに、嗅覚改善度に関しては、日本鼻科学会嗅覚検査検討委員会で定めた、基準嗅力検査による改善度基準により、治癒、軽快、不変、悪化に分類した。

対象患者には、事前に個人情報の守秘を遵守した上で、得られる検査結果を臨床試験に用いることを説明し、同意を得られた患者のみ被検者とし

た。

C. 研究結果

対象は ERS 6 1 例, NERS 2 2 例であった。患者背景因子として, 男性の比率, 平均年齢は NERS 群が有意に高く, 喘息合併率, アレルギー性鼻炎合併率, 平均 CT スコア (Lund-Mackey スコア) は ERS 群が有意に高かった。術前の嗅覚検査結果については, 平均検知域値, 平均認知域値, VAS, 日常のにおいアンケート, Open Essence については, 両群で差を認めなかった。術前静脈性嗅覚検査では, ERS で反応ありの割合が有意に高かった。

術後 3 か月での治癒と軽快を合わせた改善率は ERS 群 7 2 %, NERS 群 5 9 % と ERS 群の方が高かったが, 両群間に有意差を認めなかった。術後平均認知域値, VAS 値, 術前と術後の平均認知域値の差について, ERS 群が NERS 群よりも有意に良好な結果を示した。術前に静脈性嗅覚検査で反応があった症例の嗅覚改善度が 7 8 % であったのに対して, 反応を認めなかった症例の改善度は 3 1 % と低く, 両者に有意差を認めた。

長期経過に関して, ERS 群では, 術後 3 か月で改善を認めた症例の半数近くが嗅覚の再低下を認めたが, それらの症例も副腎皮質ステロイドの使用により回復した。また, 術後 3 か月で改善を認めなかった症例でも, その後の治療により 3 5 % で嗅覚の改善を認めた。一方, NERS 群では, 術後 3 か月で改善を認めた症例の再悪化はほとんどなく, 非改善例が長期経過後に改善することはなかった。ERS 群で, 再発に関する因子を検討

したところ, 再発群では喘息合併例が非再発群と比べて多かった。

D. 考察

ERS の嗅覚低下の病態としては, 静脈性嗅覚検査を施行した 5 6 例中 5 0 例 (8 9 %) に嗅感の発来を認めており, 嗅細胞の変性が起こっていない呼吸性嗅覚障害が大多数を占めることが示唆された。従って, 治療により鼻茸の縮小を図り, 嗅裂への気流を確保することにより嗅覚の改善を得ることが可能であると思われた。一方, NERS では平均年齢が高く, 静脈性嗅覚検査でスケールアウト例の比率が高く, 嗅覚の改善度も低いことから, 嗅粘膜性嗅覚障害を合併する混合性嗅覚障害例が多くなるものと思われた。

ERS では手術により一旦改善した後も, 再悪化する症例が多かったものの, そのような症例も, 副腎皮質ステロイドの使用により嗅覚は改善した。また, 術後 3 か月で改善しなかった症例の中にも, その後の治療により嗅覚が改善する症例を少なからず認めることから, ERS に対しては, 手術のみならず, 副腎皮質ステロイドを用いる治療も合わせて, 総合的に長期に及ぶ観察が必要である。また, 再発例に関しては, 気管支喘息合併率が高く, 実際に喘息発作の出現により嗅覚が低下する症例も多く認めた。従って, 気管支喘息の治療と同様, 副腎皮質ステロイドの使用が治療の成功の鍵を握ることが示唆された。

E. 結論

好酸球性副鼻腔炎の嗅覚障害について, 手術に

よる治療成績を検討した。その結果，好酸球性副鼻腔炎では手術により70%の患者で嗅覚の改善を得た。その後の観察で半数近くは再発するが，副腎皮質ステロイドの使用でその大多数は改善した。また，短期観察後に改善しなかった症例でも，その後の治療で改善する症例があることがわかった。好酸球性副鼻腔炎の嗅覚障害には，鼻内視鏡手術とともに，副腎皮質ステロイドによる治療も重要であることが判明した。

F. 健康危険情報

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

1) 山田奏子，山本純平，志賀英明，三輪高喜：慢性副鼻腔炎による嗅覚障害改善のための術中，術後処理の工夫．第24回日本頭頸部外科学会，2014年1月30日，31日，高松市．

2) 山田奏子，能田拓也，山田健太郎，山本純平，志賀英明，三輪高喜：好酸球性副鼻腔炎における嗅覚障害の術後成績．2014年2月6日～8日，徳島市．

H. 知的財産権の出願・登録状況

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

重症好酸球性副鼻腔炎の診断基準作成と治療法確立に関する研究

研究分担者 小林 正佳 三重大学医学部耳鼻咽喉・頭頸部外科 准教授
研究協力者 坂井田 寛 三重大学医学部耳鼻咽喉・頭頸部外科 助教

研究要旨

本邦では好中球浸潤を主体とする慢性副鼻腔炎、慢性中耳炎が特徴であったが、最近好酸球浸潤を主体としながら欧米型とも異なり、成人発症で気管支喘息を伴い、嗅覚脱失に至るステロイドにしか反応しない好酸球性副鼻腔炎 (ERCS) が増加してきた。これまで3年間の本研究事業によって、疾患概念は耳鼻咽喉科、呼吸器科、アレルギー科でかなり浸透してきた。しかし治療に関しては明らかに暗中模索でありそこで、今回、ERCS症例が多く嗅覚研究を精力的に行っている3施設が追加され、そのうちの1施設として、ERCS患者例収集と嗅覚障害解析について、研究分担を担当した。

当施設からは105例の患者データを提供し、他施設のデータと合わせて統計解析を施行した。

合計1716を対象に統計解析した結果、好酸球性副鼻腔炎例は好中球主体の慢性副鼻腔炎よりも嗅裂閉鎖所見を有する例が有意に多かった。また、治療として鼻内手術を施行したあとの鼻茸再発について、単変量Cox比例ハザードモデルで解析した結果、嗅覚障害、嗅覚脱失、嗅裂閉鎖が再発のハザード比は1よりも大きかった。一方、多変量Cox比例ハザードモデルで解析した結果、嗅覚障害、嗅覚脱失、嗅裂閉鎖が再発のハザード比は1未満であった。

術後処置や内服などを行っても調査期間中に鼻茸の再発が改善しないという難治性に関して、単変量Cox比例ハザードモデルで解析した結果、嗅覚障害、嗅覚脱失、嗅裂閉鎖が再発のハザード比は1よりも大きかった。一方、多変量Cox比例ハザードモデルで解析した結果、嗅覚障害、嗅覚脱失、嗅裂閉鎖が再発のハザード比は1未満であった。

A. 研究目的

本邦では好中球浸潤を主体とする慢性副鼻腔炎、慢性中耳炎が特徴であったが、最近好酸球浸潤を主体としながら欧米型とも異なり、成人発症で気管支喘息を伴い、嗅覚脱失に至るステロイドにしか反応しない好酸球性副鼻腔炎 (ERCS) が増加してきた。これまで3年間の本研究事業によって、疾患概念は耳鼻咽喉科、呼吸器科、アレルギー科でかなり浸透してきた。しかし治療に関し

ては明らかに暗中模索でありそこで、今回、ERCS症例が多く嗅覚研究を精力的に行っている3施設が追加され、そのうちの1施設として、ERCS患者例収集と嗅覚障害解析について、研究分担を請け負った。

B. 研究方法

当施設からは105例の患者データを提供し、他施設のデータと合わせて、単変量解析、多変量解

析等の統計解析を施行した。

(倫理面への配慮)

患者の個人情報個人が特定できないように配慮して、データ収集、解析処理を施行した。

C. 研究結果

合計1716を対象に統計解析した結果、好酸球性副鼻腔炎例は好中球主体の慢性副鼻腔炎よりも嗅裂閉鎖所見を有する例が有意に多かった。また、治療として鼻内手術を施行したあとの鼻茸再発について、単変量Cox比例ハザードモデルで解析した結果、嗅覚障害、嗅覚脱失、嗅裂閉鎖が再発のハザード比は1よりも大きかった。一方、多変量Cox比例ハザードモデルで解析した結果、嗅覚障害、嗅覚脱失、嗅裂閉鎖が再発のハザード比は1未満であった。

術後処置や内服などを行っても調査期間中に鼻茸の再発が改善しないという難治性に関して、単変量Cox比例ハザードモデルで解析した結果、嗅覚障害、嗅覚脱失、嗅裂閉鎖が再発のハザード比は1よりも大きかった。一方、多変量Cox比例ハザードモデルで解析した結果、嗅覚障害、嗅覚脱失、嗅裂閉鎖が再発のハザード比は1未満であった。

D. 考察

単変量解析に基づけば、嗅覚障害は術後の鼻茸再発と難治性のハザード因子といえるが、多変量解析に基づけば、ハザード因子としてはその寄与が小さくなる。

E. 結論

嗅覚障害は、術後再発と難治性のリスク因子としては高くないと考えられる。

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表

1. 論文発表
なし
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

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

好酸球性副鼻腔炎における IL-33 及びその受容体 ST2 の発現に関する研究

研究分担者	近藤 健二	東京大学耳鼻咽喉科	講師
研究協力者	馬場 信太郎	東京大学耳鼻咽喉科	助教
	鈴川 佳吾	東京大学耳鼻咽喉科	助教
	平野 真希子	東京大学耳鼻咽喉科	特任臨床医

研究要旨

好酸球性副鼻腔炎症例のポリープにおいて IL-33 の受容体である ST2 が蛋白レベル、mRNA レベルともに上昇しており、ST2 陽性好酸球も増多していた。IL-33 と ST2 が好酸球性副鼻腔炎の病態形成に重要な役割を果たしていることが示唆された。

A. 研究目的

IL-33 は、気道上皮細胞、血管内皮細胞、線維芽細胞や平滑筋細胞で産生される IL-1 ファミリーのサイトカインであり、受容体は ST2 である。IL-33 はヘルパー T (Th) 2 型のアレルギー性炎症の誘導・増悪に関与することが知られており、近年 IL-33 は Th2 に関連した好酸球性炎症に重要な役割を果たしているという報告や、IL-33、ST2 の polymorphism と喘息の発症が相関するという報告がなされている。ポリープを伴う慢性副鼻腔炎 (CRSwNP) においても鼻粘膜の培養細胞に IL-33 の発現が確認されている。最近の研究では Shaw らが、CRSwNP の症例より採取した篩骨洞粘膜で IL-33 のレセプターである ST2 の発現がポリープを伴わない副鼻腔炎、コントロールと比較して亢進していることを報告しており、IL-33 は病的鼻粘膜内の innate lymphoid cell から IL-13 分泌亢進を促すことを示している。今回我々は、好酸球性副鼻腔炎の病態形成における IL-33、ST2 の関与を検討するため、好酸球性副

鼻腔炎、非好酸球性副鼻腔炎の鼻粘膜における IL-33、ST2 の発現とその分布を検討した。

B. 研究方法

1. 対象

東京大学医学部附属病院で慢性副鼻腔炎と診断され手術が施行された症例を解析対象とした。好酸球性副鼻腔炎の診断は病理組織学的に行い、ポリープの粘膜下組織において好酸球数が 400 倍 1 視野あたり 50 個以上を好酸球性副鼻腔炎とし、これに該当しないポリープを伴う慢性副鼻腔炎を非好酸球性副鼻腔炎とした。また非副鼻腔炎症例 (前頭洞のう胞 2 例、上顎洞腫瘍 4 例) の鉤状突起を採取し、コントロール群とした。

2. 検体の採取

鼻ポリープおよびコントロールの鼻粘膜は内視鏡下鼻副鼻腔手術時に採取した。一部は 10%ホルマリン液で固定し、パラフィン包埋後、厚さ 4 μ m にスライスし、MAS コートスライドグラス