

副鼻腔炎の概略

副鼻腔炎は、日本人において一般的な疾患であり、その罹患患者数は年間 100 万人から 200 万人と言われている。一般市民には蓄膿症の方が理解されやすい。副鼻腔は上顎洞、篩骨洞、蝶形洞、前頭洞からなり、それぞれが狭い自然口によって固有鼻腔と連続している。それぞれの洞内は薄い粘膜で覆われており、空洞になっている。呼吸によって肺に入る空気には、適度な加温と加湿が必要である。その加温と加湿を行っているのが、鼻副鼻腔である。しかし鼻副鼻腔に、ウイルス、細菌、真菌などの感染が起こると、粘膜に炎症反応が惹起される。炎症によって粘膜固有層から、粘液が分泌されるとともに粘膜自体の浮腫が生じる。自然口付近では、浮腫により自然口が狭小化もしくは閉鎖してくる。洞内ではさらに粘液分泌が亢進するとともに、排出障害によって分泌物の貯留が起こる。低酸素状態、酸化ストレスによって、一旦生じた炎症は更なる炎症の増悪を繰り返

すことで治癒の遷延化を起し、慢性的な経過となる。これが副鼻腔炎である。

副鼻腔炎には急性と慢性が存在する。症状発症後 4 週間以内を急性副鼻腔炎¹⁾、8 週以上を慢性副鼻腔炎という。急性副鼻腔炎は、感染により発症するが、慢性副鼻腔炎は、感染以外にいくつかの病因が組み合わさって発症する²⁾。

慢性副鼻腔炎の症状は、粘性や膿性鼻汁、鼻閉、頬部痛、歯痛、頭重感、嗅覚障害、後鼻漏などである。診断は十分な問診後、鼻副鼻腔内視鏡検査にて、鼻腔における鼻茸（ポリープ）の有無、鼻汁の存在と性状、鼻汁流出経路を把握する。さらに副鼻腔エックス線単純撮影にて、上顎洞、篩骨洞、前頭洞の状態を調べる。更なる精査が必要な時には、副鼻腔単純 Computer tomography (CT) や磁気共鳴画像 (MRI) を行う。これらにより各洞内の貯留液や粘膜の肥厚の状態、貯留液の性状、腫瘍との鑑別、上顎骨を含む上顎洞の様子、篩骨洞、前頭洞、蝶形洞の状態、洞内石灰化の存在などがほぼ把握できる。図 1 には左慢性副鼻腔炎の

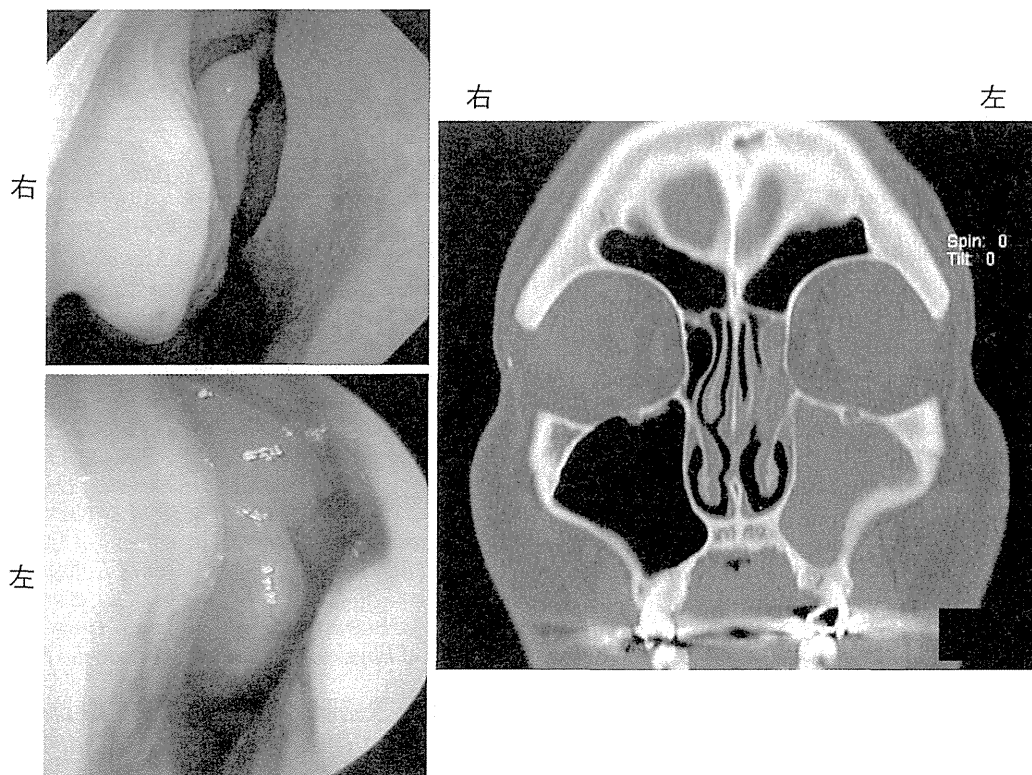


図 1. 左慢性副鼻腔炎の鼻内所見と CT 像。

右は正常。左には中鼻道に鼻茸を認める。CT において左上顎洞および篩骨洞に陰影を認める。両側の嗅裂は開大している。

表 1 好酸球性副鼻腔炎と一般的慢性副鼻腔炎の対比

	好酸球性副鼻腔炎	一般的慢性副鼻腔炎
好発年齢	成人以降	全年代で起こりうる
ポリープ	中鼻道，嗅裂 両側，多発性	中鼻道 片側，単発
主要症状	嗅覚障害が多い	鼻閉，鼻漏，頭痛
鼻汁の性状	ニカワ状，粘稠	粘液性，膿性
病変部位	篩骨洞優位	上顎洞優位
細胞浸潤	末梢血および組織中好酸球優位	組織中好中球優位
合併症	気管支喘息 アスピリン喘息 薬剤アレルギー	びまん性細気管支炎

CT 像と鼻内所見を示す（図 1）。

好酸球性副鼻腔炎の出現

これまで日本など東アジアでは，鼻茸や鼻粘膜組織中に，好中球の浸潤しているタイプが多いとされてきた．このタイプは，感受性のある抗菌薬によく反応するとともに，鼻茸を認める場合も内視鏡下鼻副鼻腔手術（Endoscopic sinus surgery：ESS）を行い，術後マクロライド少量長期療法を行うとかなりの治癒率を認めるようになってきた³⁾．しかし 1990 年代後半ごろから，鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎に対し，ESS 後すぐに再発をし，最終的に根治できない副鼻腔炎が増加してきた．この疾患の特徴は，成人発症，両側副鼻腔病変，CT 所見で上顎洞よりも篩骨洞の陰影が優位，主訴のなかに嗅覚障害がある，内視鏡所見で鼻茸を認める，末梢血において好酸球増多を認めるであった．さらに鼻茸を組織学的に調べると好酸球浸潤が著しかったので，春名・森山らは，このような副鼻腔炎を「好酸球性副鼻腔炎」と命名した⁴⁾．一般的副鼻腔炎との違いを表 1 に示すとともに，好酸球性副鼻腔炎の CT 像を示す（図 2）。

JESREC Study の立ち上げ

これまで好酸球性副鼻腔炎の診断基準としては，表 2⁴⁾，表 3⁵⁾の内容が使用されていた．しかし使いやすい明確な診断基準は決まっておらず，全

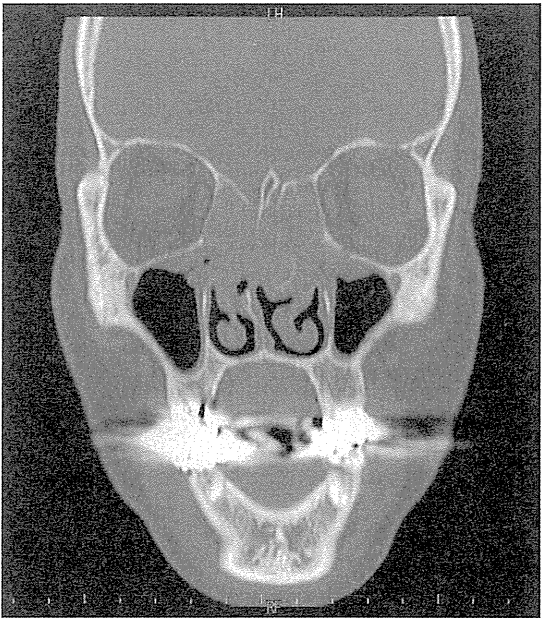


図 2. 好酸球性副鼻腔炎の CT 像.
CT において上顎洞は粘膜肥厚が認められるが，篩骨洞は完全に軟部陰影で充満し，嗅裂も完全に閉塞している．

国規模での好酸球性副鼻腔炎に関する疫学調査は未だ一度も行われていなかった．そこで，ガイドライン作成を考慮に入れ，平成 22 年，厚生労働省難治疾患克服事業として「好酸球性副鼻腔炎の疫学，診断基準作成等に関する研究」(研究代表者：藤枝重治)を立ち上げた．それが多施設共同大規模疫学研究：Japanese Epidemiological Survey of Refractory Eosinophilic Chronic Rhinosinusitis

表2 春名らによる好酸球性副鼻腔炎の診断基準⁴⁾

<u>絶対条件</u>
1) 成人発症
2) 両側性副鼻腔病変
3) CT 所見で上顎洞よりも篩骨洞の陰影が優位
4) 主訴のなかに嗅覚障害がある
5) 内視鏡所見で鼻ポリープを認める
6) 血中好酸球 6% (300 個/mL) 以上もしくは副鼻腔組織中好酸球 100 個以上で好酸球優位
<u>付帯条件</u>
1) ステロイド薬, 特に経口ステロイド薬が臨床所見の改善に有効
2) 気管支喘息, アスピリン喘息を合併する
3) 内視鏡下鼻内副鼻腔手術後に経過不良を呈する
4) マクロライド療法の効果は不明
5) 粘稠性分泌物が認められる

表3 石戸谷らによる好酸球性副鼻腔炎の診断基準⁵⁾

1) 血中好酸球 6% 以上
2) CT 所見 (嗅裂陰影スコア 1 以上, 後部篩骨洞陰影スコア 1 以上)
3) 気管支喘息合併の有無

Study (JESREC Study) である。参加施設は、札幌医大、獨協医大、自治医科大学附属さいたま医療センター、慈恵会医大、順天堂大学、横浜市大、大阪医大、岡山大学、和歌山日赤、広島大学、島根医大、福井大学の 12 施設およびそれらの関連病院、そこに東京大学、三重大学、金沢医大が途中から加わった⁶⁾。

平成 19 年 1 月 1 日～平成 21 年 12 月 31 日の 3 年間に行った病理組織がある慢性副鼻腔炎手術症例 (ESS 症例) を抽出し、各種臨床データを解析した。計 3251 例の解析データシートが集まった。平均年齢 52 歳、5 歳から 93 歳まで幅広い分布であった。主治医が好酸球性副鼻腔炎の診断をした症例は 28% であった。各施設の診断基準は、篩骨洞病変が主体、嗅覚障害があり、鼻茸あり、血中好酸球率 6% 以上もしくは粘膜組織中好酸球浸潤が多いとの病理医のコメントがあった場合、好酸球性副鼻腔炎としていた。全症例において、病理組織中の好酸球数を顕微鏡 400 倍視野で測定し

た。3 カ所を数え、平均値をとった。

再発性・難治性に関する項目

好酸球性副鼻腔炎は、易再発性で難治性であると定めているので^{4)~6)}、ESS 後再発をした症例を再発性あり、最終診察日に治癒していなかった症例 (症状が存在していた症例) を難治性ありと定義し、検討した。上記の症例において、最低 3 年、最長 6 年の予後調査を行った。解析にあたり、コルチコステロイドの内服や点鼻は、好酸球浸潤を減少させるので、術前にステロイド内服があったり、不明だったりした症例は除外した。また再発調査が不可能あったり、観察期間が 28 日未満だったりした症例も除外した。最終的に 1716 例が解析対象症例となった。カプランマイヤー法による検討では、72 カ月で 50% が再発することが判明した。最初の 1 年で 20% が再発し、次の 1 年で 10%、その後各年に 5% ずつの再発率であった。再発に関連する因子を単変量 Cox 比例ハザード

表 4 再発性に関する多変量 Cox 比例ハザードモデル

項目	ハザード比	95% 信頼区間	p 値
アスピリン不耐症	3.25	1.60-6.55	0.001
NSAIDs アレルギー	2.20	1.04-4.62	0.039
気管支喘息	1.43	1.12-1.82	0.004
末梢血好酸球 >10%	1.52	1.04-2.25	0.032
篩骨洞陰影/上顎洞陰影 ≥1	2.06	1.50-2.84	<0.001

表 5 難治性に関する多変量 Cox 比例ハザードモデル

項目	ハザード比	95% 信頼区間	p 値
末梢血好酸球 ≤2%	1.00		
2< ≤5%	1.72	0.95-3.10	0.072
5< ≤10%	1.86	1.49-3.32	0.036
10% <	2.21	2.66-4.06	0.024
篩骨洞陰影/上顎洞陰影 ≥1	2.15	1.22-3.79	0.008

モデルで解析すると、両側性、鼻茸、粘稠な鼻汁、嗅覚障害、嗅裂閉鎖、末梢血好酸球比率、篩骨洞優位の陰影、ダニ・スギアレルギー、アスピリン喘息、アレルギー性鼻炎、気管支喘息、蕁麻疹、NSAID アレルギー、アスピリン不耐症が有意な項目であった。次に多変量 Cox 比例ハザードモデルで解析すると、表 4 に示す 5 項目が再発に関し有意な項目であった⁷⁾⁸⁾。

難治性に関する因子も同様に単変量 Cox 比例ハザードモデル、多変量 Cox 比例ハザードモデルの順で解析した。その結果、表 5 のようになり、5% 以上の末梢血好酸球比率と CT における篩骨洞優位の陰影が有意な因子となった^{6)~8)}。

組織中好酸球数による再発率の違いも検討した。まず 1716 例を症例数で 5 等分すると各群 342 から 345 症例で、組織中好酸球数は、① 0 個～3.3 個、② 3.3 個～19 個、③ 19 個～66 個、④ 66 個～211 個、⑤ 211 個以上の群ができた。これをカプランマイヤー法で無再発率を計算すると、①②③群と④⑤群の二つで有意な差を認めた。そこで組織中好酸球 66 個付近で再度計算すると、70 個が最も有意差がつくカットオフ値であることが判明した (図 3)^{6)~8)}。

臨床スコアの決定

本研究の目標は、ESS 施行前に生検などを行わずして、好酸球性副鼻腔炎の診断をつけることである。好酸球性副鼻腔炎の確定診断は、組織中好酸球数 70 個以上と決め、1716 症例を好酸球性副鼻腔炎の群と非好酸球性副鼻腔炎の群に分け、単ロジスティック解析し、好酸球性副鼻腔炎であるリスクを算出した。さらに多変量解析し、step wise 法により変数を絞り込むとともに Receiver operating characteristic カーブを書き (AUC = 0.8)、臨床上使いやすいように重み付けを整数化した。その結果、表 6 のようになった。この 4 項目からなる診断基準によって、各症例の臨床スコアを計算した。その結果、11 点以上の臨床スコアを有する症例を好酸球性副鼻腔炎と決定した。このカットオフ値で、感度 83%、特異度 66%、陽性的中率 62%、陰性的中率 85% であった。本診断基準は、陰性的中率を高くし、好酸球性副鼻腔炎のスクリーニングにしたいと考えていたので、11 点以上でよいと判断した^{6)~8)}。

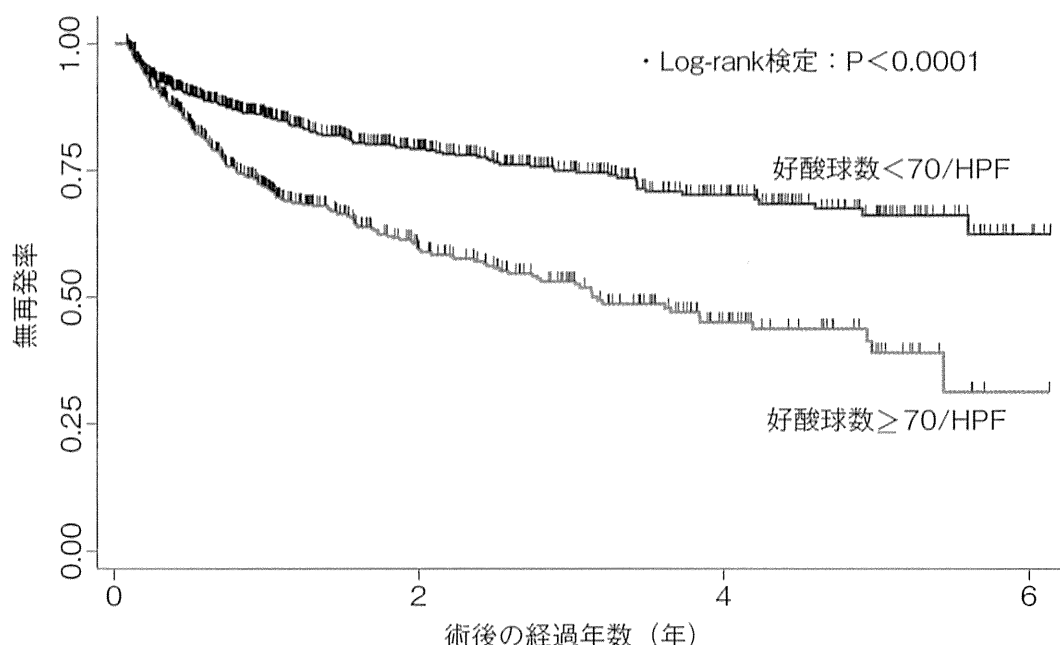


図 3. 組織中好酸球数による無再発率の検討.

カプランマイヤー法による計算を行った. 顕微鏡 400 倍視野において, 組織中好酸球数 70 個以上の群は, 70 個未満の群に比べて有意に再発を認めていた.

表 6 好酸球性副鼻腔炎診断基準項目 (JESREC Study)

項目	スコア
病側: 両側	3 点
鼻茸あり	2 点
篩骨洞陰影/上顎洞陰影 ≥ 1	2 点
血中好酸球 (%)	
2 < $\leq 5\%$	4 点
5 < $\leq 10\%$	8 点
10% <	10 点

スコアの合計: 11 点以上を好酸球性副鼻腔炎とする.

確定診断は, 組織中好酸球数: 70 個以上.

好酸球性副鼻腔炎の重症度分類

組織中好酸球数が多くとも, 一般的慢性副鼻腔炎のように ESS にて再発なく治癒する症例もあり, 好酸球性副鼻腔炎の中にも重症度が存在することに JESREC Study の班員は気付いていた. そこで重症度を反映する因子として, 難治性因子を用いた. すなわち末梢好酸球 5% 以上と CT にて

篩骨洞優位を因子 A として, 両方を認めれば 1 点とした. 1 項目のみは 0 点とした. 因子 B として気管支喘息の合併・既往, アスピリン不耐症の合併, NSAID アレルギーの合併のいずれかがあれば 1 点とした. 臨床スコア 11 点以上で, 因子 A と因子 B の合計が, 0 点を軽症, 1 点を中等症, 2 点を重症とした. その結果, 非好酸球性副鼻腔炎, 好酸球性副鼻腔炎軽症, 好酸球性副鼻腔炎中等症, 好酸球性副鼻腔炎重症の 4 つのグループに分けられた (図 4). それぞれの再発率は, 非好酸球性副鼻腔炎: 12.7%, 軽症: 23.4%, 中等症: 31.1%, 重症: 51.8% と 4 群間で有意な差を認めた ($p < 0.01$, 図 5). さらに難治率を計算すると, 非好酸球性副鼻腔炎: 3.3%, 軽症: 11.7%, 中等症: 16.6%, 重症: 29.4% とこれも 4 群間とも有意な差を認めた ($p < 0.01$)⁶⁻⁸⁾.

好酸球性副鼻腔炎が増加したのはどうか.

1990 年代後半ごろから好酸球性副鼻腔炎が増加してきたのは, どうしてであろうか. 明確な答えはないが, 気管支喘息の治療が変化してきたこ

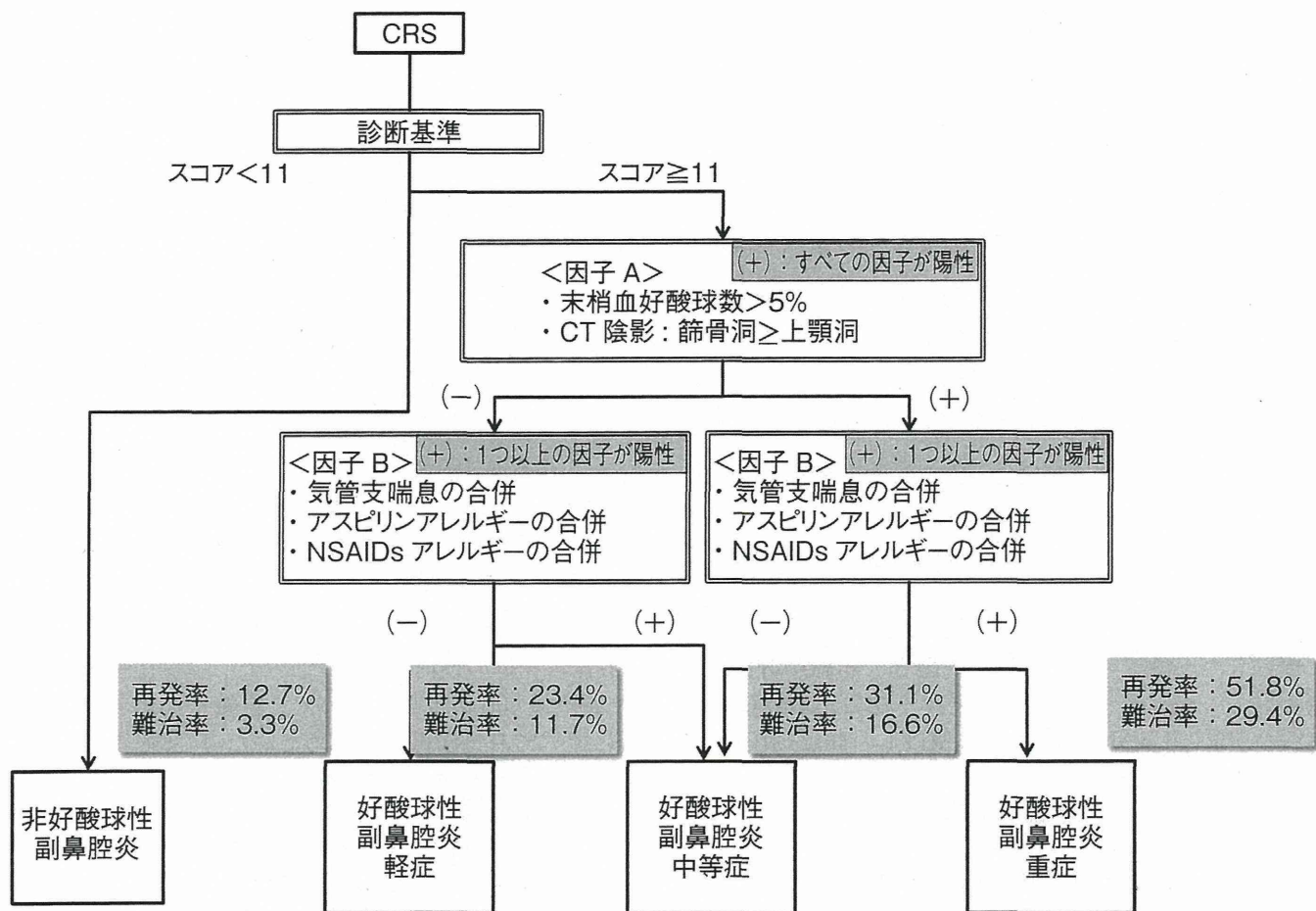


図 4. 慢性副鼻腔炎の診断・分類アルゴリズム.

臨床スコア 11 点未満もしくは以上で、非好酸球性副鼻腔炎か好酸球性副鼻腔炎かに分類し、因子 A と因子 B における項目の陽性数で、軽症、中等症、重症に分ける。

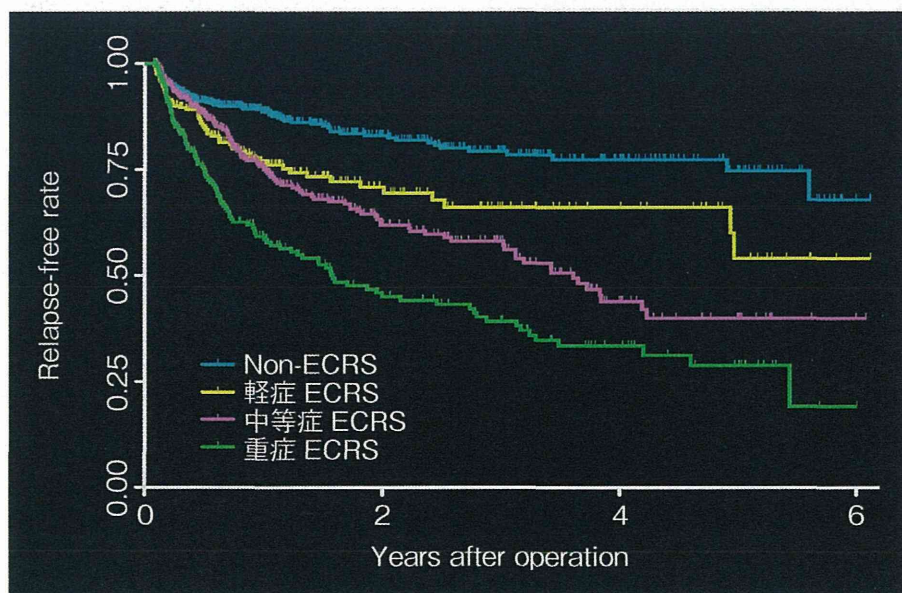


図 5. 重症度分類による無再発率.

カプランマイヤー法にて計算した。4 群間に有意な差を認める ($p<0.01$)。

とによると、筆者は考えている。以前の中等症、重症気管支喘息の治療は、経口ステロイドを用いられることが多かった。1993年に日本アレルギー学会から喘息予防・管理ガイドラインが発刊され、学会あげてその普及を行った。その効果として、経口ステロイドの使用と喘息死が有意に減少し、代わって吸入ステロイドの使用が有意に増加した⁹⁾。それとともに好酸球性副鼻腔炎患者が増加した。好酸球性副鼻腔炎患者は、アスピリン喘息を含め気管支喘息合併例が多いこと、経口ステロイドのみが唯一有効な治療手段であることを考えると、納得できるのではないか。

それ以外には、好酸球性副鼻腔炎は、副鼻腔局所の疾患ではなく、全身性もしくは上気道・下気道含めた呼吸器疾患の可能性が高い。生活環境、食生活、使用薬剤の変化などが複雑に絡み合って発症に関与している可能性もある。

今後の課題

好酸球性副鼻腔炎の診断はほぼ可能となった。また予後に相関する重症度分類も出来上がった。しかし肝心の有効な治療法は、経口ステロイドのみである。今後、ステロイド以外の有効な治療手段の開発が急務である。我々は、好酸球性副鼻腔炎の鼻茸形成に、組織プラスミノゲンや13因子が関与し、凝固系の亢進と線溶系の抑制が起こっていることを報告した¹⁰⁾¹¹⁾。現在、この現象に着目し、新治療法の開発に着手している。

利益相反 (conflict of interest) に関する開示：著者全員
は本論文の研究内容について他者との利害関係を有しません。

文 献

- 1) Yamanaka N, Iino Y, Uno Y, Kudo F, Kurono Y, Suzuki K, et al. Practical guideline for management of acute rhinosinusitis in Japan. *Auris Nasus Larynx* 2014 Jul 17. [Epub ahead of print].

- 2) Akdis CA, Bachert C, Cingi C, Dykewicz MS, Hellings PW, Naclerio RM, et al. Endotypes and phenotypes of chronic rhinosinusitis: a PRACTALL document of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology and the American Academy of Allergy, Asthma & Immunology. *J Allergy Clin Immunol* 2013; 131: 1479-90.
- 3) Ikeda K, Shiozawa A, Ono N, Kusunoki T, Hirotsu M, Homma H, et al. Subclassification of chronic rhinosinusitis with nasal polyp based on eosinophil and neutrophil. *Laryngoscope* 2013; 123: E1-9.
- 4) 春名眞一, 鴻信義, 柳清, 森山寛. 好酸球性副鼻腔炎. 耳展 2001; 44: 195-201.
- 5) Ishitoya J, Sakuma Y, Tsukuda M. Eosinophilic chronic rhinosinusitis in Japan. *Allergol Int* 2010; 59: 239-45.
- 6) 藤枝重治, 坂下雅文, 徳永貴広, 岡野光博, 春名威範, 吉川衛, 他. 好酸球性副鼻腔炎の診断基準: JESREC Study. 日鼻誌 2014; 53: 75-6.
- 7) 藤枝重治. 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. 平成25年度厚生労働省科学研究費補助金 難治疾患克服事業 総括・分担報告書. 2014. 5.
- 8) Tokunaga T, Sakashita M, Haruna T, Asaka D, Takeno S, Ikeda H, et al. Risk factor for refractory eosinophilic chronic rhinosinusitis: The cross-sectional epidemiological analysis in multicenter (JESREC Study). Submitted.
- 9) Makino S, Miyamoto T, Nakajima S, Kabe J, Baba M, Mikawa H, et al. Survey of recognition and utilization of guidelines for the diagnosis and management of bronchial asthma in Japan. *Allergy* 2000; 55: 135-40.
- 10) Takabayashi T, Kato A, Peters AT, Hulse KE, Suh LA, Carter R, et al. Increased expression of factor XIII-A in patients with chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *J Allergy Clin Immunol* 2013; 132: 584-92.
- 11) Takabayashi T, Kato A, Peters AT, Hulse KE, Suh LA, Carter R, et al. Excessive fibrin deposition in nasal polyps caused by fibrinolytic impairment through reduction of tissue plasminogen activator expression. *Am J Respir Crit Care Med* 2013; 187: 49-57.

序 ～好酸球性副鼻腔炎は 日本独自の疾患概念なのだろうか？～

Fujieda Shigeharu

藤枝 重治

福井大学医学部耳鼻咽喉科・頭頸部外科学教授

Summary

1990年代後半から、成人発症、高度な嗅覚障害、両側鼻茸、篩骨洞優位の陰影、好酸球浸潤優位の鼻茸、高い末梢好酸球率を示し、気管支喘息、アスピリン過敏症を合併する慢性副鼻腔炎が増加してきた。この疾患は、鼻茸が再発しやすく、難治性である問題点を有する。さらにこの疾患は、吸入ステロイドに気管支喘息治療が変化してきたことに比例して増加してきた。好酸球浸潤の多い慢性副鼻腔炎に関しては、欧米においてもその概念は存在している。診断、重症度分類は確立できつつあるが、ステロイド以外の治療法の確立が急務である。

Key Words

好酸球性副鼻腔炎／分類／JESREC Study／フェノタイプ／エンドタイプ

I. 好酸球性副鼻腔炎に対する外来の現状

膿性の鼻汁が出る患者に対して単純副鼻腔レントゲンおよび鼻副鼻腔内視鏡での観察を行い、「あなたは、副鼻腔炎ですね」と話をすると、かなりの患者は、「それ何？」という反応をする。しかし「蓄膿症になっていますね」というと、ほとんどの患者が「やっぱり。怖れていた通りだ」と納得する。このように「副鼻腔炎」よりも「蓄膿症」の呼び名の方が一般的によく知られている。しかし「沢山の好酸球という細胞が悪さをしている蓄膿症です」と説明しても、全くチンプンカンプンとなる。こんな時は、「好酸球性副鼻腔炎という病気です」

と切り出し、順次説明していく。「治るのですか？」と聞かれると「なかなか難しいですが、頑張りましょう」と正直に話すしかない。患者が段々不安そうになっていくのが、非常に残念であり、早く新しい治療を開発できないかと歯がゆくなる。

診断の稿で述べられているが、好酸球性副鼻腔炎の的確な診断はできるようになってきた。しかし経口ステロイド以外、まだ有効な治療手段がないのが現状である。

II. 慢性副鼻腔炎の概念

副鼻腔炎は、その罹患期間によって急性と慢性に分かれている。8週間以上症状を有する場合は

表1 本邦における慢性副鼻腔炎の分類

慢性副鼻腔炎	—— 鼻茸なし	—— 非好酸球性副鼻腔炎
	—— 鼻茸あり	—— 好酸球性副鼻腔炎
		軽症
		中等症
		重症

慢性副鼻腔炎は、まず鼻茸の有無で分けられる。鼻茸がある場合、好酸球性と非好酸球性に分けられる。

(筆者作成)

慢性副鼻腔炎、4週間以内のものを急性副鼻腔炎とされている¹⁾。風邪をひいた後など、膿性の鼻汁がしばらく継続するものは、ほとんど急性副鼻腔炎ということになる。

副鼻腔は、上顎洞、篩骨洞、蝶形洞、前頭洞からなり、それぞれが狭い自然口によって固有鼻腔と連続している。それぞれの洞内は薄い粘膜で覆われており、空洞になっている。これは肺に入る空気に適度な加温と加湿を加えるためである。しかし鼻・副鼻腔に、ウイルス、細菌、真菌などの感染が起こると、粘膜に炎症反応が惹起される。炎症によって粘膜固有層から、粘液が洞内に分泌されるとともに粘膜自体の浮腫が生じる。自然口付近では、浮腫により自然口が狭小化もしくは閉鎖してくる。洞内ではさらに粘液分泌が亢進するとともに、排出障害によって分泌物の貯留が起こる。低酸素状態とそれに伴う酸化ストレスによって、一旦生じた炎症は更なる炎症の増悪を繰り返す、副鼻腔炎に発展する。これまで急性副鼻腔炎は、このような反応が片側性で起こることが多く、その反応がTh1型の要素が強いとされていた。急性副鼻腔炎の鼻腔内には、鼻茸などは存在せず、膿性の鼻汁、顔面痛、鼻閉などが主症状である。

一方、慢性副鼻腔炎の場合には、その機序は不

明であるが、鼻腔内に鼻茸が存在し、様々な病態が入り混じっているとされている。

III. 慢性副鼻腔炎の分類

本邦において、我々は表1のような分類を考えている。まずは鼻茸なし、ありに分類する。これまで日本を含めた東アジアでは、好中球浸潤が優位な鼻茸を有する慢性副鼻腔炎が多かった。これが非好酸球性副鼻腔炎である。しかし徐々に好酸球浸潤が優位な鼻茸を有する副鼻腔炎が増加してきた。好酸球性副鼻腔炎は、computer tomographyの所見、末梢血中好酸球率、合併症(気管支喘息、アスピリン過敏症、薬剤アレルギー)により重症度分類を行う²⁾。本邦では、急性副鼻腔炎から、炎症の慢性化・遷延化が起こり何らかの機序で鼻茸が形成され、慢性副鼻腔炎に移行していくと考えられていた。鼻茸形成に関しては多因子によって多角的かつ多次元に形成される多因子・多元説(multi-factor multi-variant hypothesis)を我々は提唱してきた³⁾。これは①病原体による粘膜感染と上皮の欠損、②鼻粘膜構成細胞、免疫担当細胞からのサイトカイン・ケモカイン産生、③微小血管の増生、接着因子の増加、血流の増加、④炎症細胞の浸潤増加、⑤治癒機転の異常、⑥凝固系と線溶系の異常からなる。しかし、どれが重要な

表2 欧米における慢性副鼻腔炎の分類

鼻茸あり	——	chronic rhinosinusitis with nasal polyp (CRSwNP)
鼻茸なし	——	chronic rhinosinusitis without nasal polyps (CRSSNP)

欧米での分類は鼻茸の有無のみで単純に分けられる。

(文献4より)

因子であるのかについては、全くわかっていないのが現状である。

一方で欧米では表2に示すように鼻茸の有無により chronic rhinosinusitis with nasal polyp (CRSwNP) と chronic rhinosinusitis without nasal polyps (CRSSNP) と単純に分けられているのみである⁴⁾。CRSwNP は好酸球浸潤が優位であり、CRSSNP は好中球浸潤が優位とされている。CRSSNP はウイルス感染と細菌感染の関与が重要で、局所的な Th1 型反応として副鼻腔炎が起こっている。一方で、CRSwNP は全身性の疾患の影響が強く、単にウイルス感染と細菌感染に引き続く局所的な疾患とは異なる Th2 型の反応とされている。しかしこの分類以前にも、慢性副鼻腔炎を特定の要因で2つに分け、炎症マーカーの比較や組織学的な検討がなされている。気管支喘息あり vs なし、アトピーあり vs なし、アスピリン過敏性あり vs なし、組織中好酸球浸潤多数 vs 少数などである。それぞれ2群間での違いがそれぞれ数編の論文で述べられている⁵⁾。結局、現在では CRSwNP vs CRSSNP が最も有用かつ簡便なので汎用されている。

IV. 慢性副鼻腔炎のフェノタイプとエンドタイプ

最近、多くの疾患でフェノタイプとエンドタイ

プの概念が発展してきた。これは多くの疾患が、多様な分子病態から構成される症候群であるとの考え方からである。フェノタイプとは、臨床像の違いから分類される病型のことである。ただ同じフェノタイプが必ずしも同じ病因や分子病態というわけではない。一方で、異なった分子機序が同じような臨床型をとったりする場合もある。同じ分子病態によって分けられた疾患の病型をエンドタイプという。同じ分子病態であるため、それに対応する治療をすると同じような効果が得られやすい。治療からの分類に該当するとも言える。

慢性副鼻腔炎のフェノタイプとしては、① 通常治療に反応する型、② 増悪型、③ 重症型、④ 再発性鼻茸型が提唱されている。エンドタイプとしては、組織中に好酸球浸潤が優位なタイプでは、① Th2 炎症型、② 抗 IL (interleukin)-5 抗体反応型、③ 抗 IgE (immunoglobulin E) 抗体反応型、④ アスピリン過敏症型、⑤ allergic fungal sinusitis 型、⑥ IL-32 高値型、組織中に好中球浸潤が優位なタイプでは、① 非 Th2 炎症型、② 線維型、③ TGF- β (transforming growth factor- β) 過剰型、④ 慢性真菌感染型が提唱されている⁶⁾。すなわち欧米においても、好酸球浸潤は重要な因子であり、好酸球性副鼻腔炎の概念は存在するというを示している。

CRSwNP (chronic rhinosinusitis with nasal polyp)
IL (interleukin)
TGF- β (transforming growth factor- β)

CRSSNP (chronic rhinosinusitis without nasal polyps)
IgE (immunoglobulin E)

V. 日本での好酸球性副鼻腔炎の概念

これまでの本邦における慢性副鼻腔炎は、好中球浸潤優位とされてきた。鼻茸を伴う場合、鼻副鼻腔内視鏡手術 (ESS) の進歩とマクロライド少量長期投与によって、治療成績は飛躍的に改善した。しかし 1990 年代後半から、この治療法に抵抗性で、ESS を行ってもすぐに鼻茸が再発し、根治できない症例が増えてきた。この疾患は、成人発症で篩骨洞病変が主体であり、嗅覚障害を主訴とし、両側に多発性の鼻茸を有していた。さらに気管支喘息、アスピリン喘息の合併頻度が高かった。鼻茸や副鼻腔粘膜には、好中球ではなく著しい好酸球浸潤を認めた。そしてこのような副鼻腔炎に対し、森山・春名らは、好酸球性副鼻腔炎と、命名した⁷⁾。

好酸球性副鼻腔炎の概念は、上述のごとく欧米でも存在し、好中球浸潤優位の CRSwNP との比較から、粘膜固有層の腺組織増生、浸潤細胞の増加、NKT (natural killer T) 細胞浸潤増加、IgE、Eotaxin, IL-5, IL-10, GATA-3, CCR3, CCR5, TNF α (tumor necrosis factor- α), CysLT (システイニルロイコトリエン) の亢進が報告されている^{8)~13)}。ただ欧米では、日本の好酸球性副鼻腔炎の特徴的臨床所見については、言及されていない。

本邦においては、有意な好酸球浸潤を 400 倍視野で、70 個以上¹⁴⁾、100 個以上¹⁵⁾、120 個以上¹⁶⁾などと定めている。すなわち、少なくとも顕微鏡の 1 視野で 70 個以上の好酸球が認められた場合に、好酸球浸潤優位との定義付けである。一方、欧米では、5 個ないしは 10 個をカットオフ値にしている^{17), 18)}。アジアでの好酸球浸潤優位

の鼻茸は 50%程度で、欧米では 80%以上と報告されているが、このように実際の好酸球浸潤数の設定・基準値自体、大きな違いが存在する。好酸球浸潤が多いとされる欧米で、カットオフ値が極めて低い。10 個をカットオフ値した場合、もちろん東アジアでの好酸球浸潤優位の鼻茸率は、極めて高くなる。好酸球性副鼻腔炎の診断の稿で徳永が記載している JEEREC Study を対象者にするると 10 個以上で 68.7%が好酸球浸潤優位鼻茸となり、70 個以上での 39.1%に比べ有意に高い。

VI. 好酸球性副鼻腔炎が提唱されるようになった理由

好酸球性副鼻腔炎が提唱されるのには、この疾患患者が増加したことによる。どうして増加したのであろうか。以前中等症、重症気管支喘息の治療は、経口ステロイドを用いられることが多かった。1993 年に日本アレルギー学会から喘息予防・管理ガイドラインが発刊され、学会をあげてその普及を行った。その効果として、経口ステロイドの使用と喘息死が有意に減少し、代わって吸入ステロイドの使用が有意に増加した¹⁹⁾。それとともに好酸球性副鼻腔炎患者が増加した。好酸球性副鼻腔炎患者は、アスピリン喘息を含め気管支喘息合併例が多いこと、経口ステロイドのみが唯一有効な治療手段であることを考えると、納得できると思われる。

VII. 今後の課題

好酸球性副鼻腔炎の診断はほぼ可能となった。また予後に相関する重症度分類も出来上がった²⁾。しかし有効な治療法は、経口ステロイドのみである。我々は、好酸球性副鼻腔炎の鼻茸形成に、組

ESS (鼻副鼻腔内視鏡手術)
TNF α tumor necrosis factor- α)

NKT (natural killer T)
CysLT (システイニルロイコトリエン)

織プラスミノゲンや 13 因子が関与し、凝固系の亢進と線溶系の抑制を報告している^{20), 21)}。現在、この現象に着目し、新治療法の開発に着手している。

文 献

- 1) Yamanaka N, Iino Y, Uno Y et al : Practical guideline for management of acute rhinosinusitis in Japan. *Auris Nasus Larynx*. 2014 Jul 17. [Epub ahead of print].
- 2) 藤枝重治, 坂下雅文, 徳永貴広ほか : 好酸球性副鼻腔炎の診断基準, JESREC Study. *日鼻誌* **53** : 75-76, 2014.
- 3) 藤枝重治, 坂下雅文, 鈴木 弟ほか : 鼻茸. *JOHNS* **28** : 1105-1110, 2012.
- 4) Fokkens WJ, Lund VJ, Mullol J et al : European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2012. *Rhinol Suppl*. 2012 Mar ; (23) : 3 p preceding table of contents, 1-298.
- 5) Jiang N, Kern RC, Altman KW : Histopathological evaluation of chronic rhinosinusitis : a critical review. *Am J Rhinol Allergy* **27** : 396-402, 2013.
- 6) Akdis CA, Bachert C, Cingi C et al : Endotypes and phenotypes of chronic rhinosinusitis : a PRACTALL document of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology and the American Academy of Allergy, Asthma & Immunology. *J Allergy Clin Immunol* **131** : 1479-1490, 2013.
- 7) 春名眞一, 鴻 信義, 柳 清ほか : 好酸球性副鼻腔炎. *耳展* **44** : 195-201, 2001.
- 8) Cao P-P, Li H-B, Wang B-F et al : Distinct immunopathologic characteristics of various types of chronic rhinosinusitis in adult Chinese. *J Allergy Clin Immunol* **124** : 478-484, 2009.
- 9) Kim SJ, Lee KH, Kim SW et al : Changes in histological features of nasal polyps in a Korean population over a 17-year period. *Otolaryngol Head Neck Surg* **149** : 431-437, 2013.
- 10) Rostkowska-Nadolska B, Kapral M, Mazurek U et al : Quantification of the mRNA encoding Tumor Necrosis Factor alpha (TNFalpha) and its receptors in human nasal polyps. *Adv Med Sci* **53** : 263-269, 2008.
- 11) Steinke JW, Bradley D, Arango P et al : Cysteinyl leukotriene expression in chronic hyperplastic sinusitis-nasal polyposis : importance to eosinophilia and asthma. *J Allergy Clin Immunol* **111** : 342-349, 2003.
- 12) Yao T, Kojima Y, Koyanagi A et al : Eotaxin-1, -2, and -3 immunoreactivity and protein concentration in the nasal polyps of eosinophilic chronic rhinosinusitis patients. *Laryngoscope* **119** : 1053-1059, 2009.
- 13) Zhang N, Van Zele T, Perez-Novoa C et al : Different types of T-effector cells orchestrate mucosal inflammation in chronic sinus disease. *J Allergy Clin Immunol* **122** : 961-968, 2008.
- 14) Nakayama T, Yoshikawa M, Asaka D et al : Mucosal eosinophilia and recurrence of nasal polyps - new classification of chronic rhinosinusitis. *Rhinology* **49** : 392-396, 2011.
- 15) Ikeda K, Shiozawa A, Ono N et al : Subclassification of chronic rhinosinusitis with nasal polyp based on eosinophil and neutrophil. *Laryngoscope* **123** : E1-9, 2013.
- 16) Matsuwaki Y, Ookushi T, Asaka D et al : Chronic rhinosinusitis : risk factors for the recurrence of chronic rhinosinusitis based on 5-year follow-up after endoscopic sinus surgery. *Int Arch Allergy Immunol* **146** Suppl 1 : 77-81, 2008.
- 17) Kountakis SE, Arango P, Bradley D et al : Molecular and cellular staging for the severity of chronic rhinosinusitis. *Laryngoscope* **114** : 1895-1905, 2004.
- 18) Soler ZM, Sauer DA, Mace JC et al : Ethmoid histopathology does not predict olfactory outcomes after endoscopic sinus surgery. *Am J Rhinol Allergy* **24** : 281-285, 2010.
- 19) Makino S, Miyamoto T, Nakajima S et al : Survey of recognition and utilization of guidelines for the diagnosis and management of bronchial asthma in Japan. *Allergy* **55** : 135-140, 2000.
- 20) Takabayashi T, Kato A, Peters AT et al : Increased expression of factor XIII-A in patients with chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *J Allergy Clin Immunol* **132** : 584-592, 2013.
- 21) Takabayashi T, Kato A, Peters AT et al : Excessive fibrin deposition in nasal polyps caused by fibrinolytic impairment through reduction of tissue plasminogen activator expression. *Am J Respir Crit Care Med* **187** : 49-57, 2013.

Ⅱ．好酸球性副鼻腔炎の診断基準

Tokunaga Takahiro

徳永 貴広*

Tomita Kaori

冨田かおり**

Sakashita Masafumi

坂下 雅文*

Morikawa Taiyo

森川 太洋*

Ninomiya Takahiro

二之宮貴裕*

Fujieda Shigeharu

藤枝 重治*¹⁾

Imoto Yoshimasa

意元 義政*

*福井大学医学部耳鼻咽喉科・頭頸部外科学 1) 教授

**公立丹南病院耳鼻咽喉科 科長

Summary

好酸球性副鼻腔炎は、マクロライド少量療法や内視鏡下鼻副鼻腔手術 (ESS) に抵抗性の再発性・難治性副鼻腔炎として注目されており、近年増加傾向にある。好酸球性副鼻腔炎は「副鼻腔粘膜へ好酸球が著明に浸潤した副鼻腔炎」と定義されているが、その診断基準は確定していない。我々は、全国 15 施設とその関連病院を対象として、全国大規模疫学調査 (JESREC Study) を行い、好酸球性副鼻腔炎と再発性・難治性を加味した重症度を術前に評価することができる診断基準を作成した。

Key Words

好酸球性副鼻腔炎／診断基準／難治性副鼻腔炎

はじめに

慢性副鼻腔炎は、マクロライド少量療法や内視鏡下鼻副鼻腔手術 (ESS) などの治療法が確立したことによって、治癒率が向上した。しかし近年、これらの治療に抵抗性を示し、易再発性かつ難治性の副鼻腔炎である好酸球性副鼻腔炎が注目されてきた。従来の慢性副鼻腔炎は、鼻茸組織中に好中球が有意に浸潤しており、中鼻道自然口の閉塞による感染性病変で発症するとされるが、好酸球性副鼻腔炎は、鼻茸中に好酸球が有意に浸潤して

おり、病態が異なるものと考えられている。

好酸球性副鼻腔炎という概念は、春名・森山らが 2001 年に「副鼻腔粘膜へ好酸球が著明に浸潤した副鼻腔炎」と提唱してから認知されるようになったが¹⁾、明確な疾患概念はいまだ確立されていない。欧米では慢性副鼻腔炎を、鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎 (chronic rhinosinusitis with nasal polyps : CRSwNP) と、鼻茸を伴わない慢性副鼻腔炎 (chronic rhinosinusitis without nasal polyps : CRSsNP) の 2 つに大別し²⁾、鼻茸に好酸球浸潤を認める CRSwNP は、内服治療や手術治療

ESS (内視鏡下鼻副鼻腔手術)

CRSwNP (chronic rhinosinusitis with nasal polyps : 鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎)

CRSsNP (chronic rhinosinusitis without nasal polyps : 鼻茸を伴わない慢性副鼻腔炎)

に抵抗性であるとされている³⁾。この分類法は鼻茸の有無で分けるという簡便な方法であるが、これをそのまま日本や東アジアの慢性副鼻腔炎に適用することは難しい。なぜなら、東アジアにおいては、本来好中球浸潤が有意であり、最近になって鼻茸に好酸球浸潤を認める症例が増加してきたが、まだその割合は欧米より低く、治療に対する抵抗性にも差が認められるからである^{4)~6)}。よって、本邦においては、欧米とは別の慢性副鼻腔炎の分類が必要であり、日本人の疫学をもとに好酸球性副鼻腔炎診断基準の確立が必要である。さらに作成した診断基準を用いて、術前に再発性・難治性であるかどうかを評価できれば、術式および術後の治療戦略を十分吟味することができる。そこで、我々は術前に難治性である重症好酸球性副鼻腔炎を診断できることを考慮し、その診断アルゴリズムを作成した。

I. JESREC Study の内容

本研究は、厚生労働科学研究難治性疾患克服研究事業「好酸球性副鼻腔炎の診断基準作成と網羅的解析に関する研究」による、全国 15 施設とその関連病院における多施設後向き疫学研究である⁷⁾。研究名を JESREC Study (Japan Epidemiological Survey of Refractory Eosinophilic Chronic rhinosinusitis) とした。本研究はすべての JESREC Study 参加施設倫理委員会の承認を得ている。

2007 年 1 月から 2009 年 12 月までの 3 年間に参加施設で ESS を施行された慢性副鼻腔炎患者 3,241 例を対象とした (表 1)。エントリーされた 3,241 例のうち、術前にステロイドを内服していた例、28 日以上経過を追えなかった例、

表 1 JESREC Study 参加施設

施設名	症例数
岡山大学	667
東京慈恵会医科大学	655
福井大学	276
広島大学	253
日本赤十字社和歌山医療センター	218
獨協医科大学	200
札幌医科大学	185
順天堂大学	151
横浜市立大学附属市民総合医療センター	149
自治医科大学附属さいたま医療センター	122
大阪大学	109
三重大学	105
東京大学	100
島根大学	33
金沢医科大学	18
合 計	3,241

上記 15 施設および関連病院において多施設後向き疫学研究を行った。

(文献 7 より)

白血球数が $10,000/\mu\text{L}$ 以上の例、鼻茸の病理標本が得られなかった例を除外し、計 1,716 例を解析対象とした。

慢性副鼻腔炎の診断は、病歴、診察所見、鼻咽腔ファイバー検査所見、CT 所見から、The guidelines of the European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps に従い診断した²⁾。「再発例」は「術後に鼻茸が再発した症例」と定義し、一方「難治例」は「外来での鼻処置や内服・点鼻などの薬物治療を施しても最終受診日までに改善しなかった再発例」と定義した。

再発性・難治性の因子解析のために用いた説明変数は、性別、年齢、発症年齢、薬剤への反応、喫煙歴、アレルギー疾患の合併症、薬剤アレルギー

JESREC (Japan Epidemiological Survey of Refractory Eosinophilic Chronic rhinosinusitis)

表2 多変量 Cox 比例ハザードモデル：術後の再発性

	ハザード比	P 値
アスピリンアレルギー	3.25 (1.60-6.55)	0.001 **
NSAID アレルギー	2.20 (1.04-4.62)	0.039 *
末梢血好酸球 > 10%	1.52 (1.04-2.25)	0.032 *
CT 陰影：篩骨洞≥上顎洞	2.06 (1.50-2.84)	< 0.001 ***
気管支喘息の既往・合併	1.43 (1.12-1.82)	0.004 **

括弧内は 95%信頼区間. *P < 0.05, **P < 0.01, ***P < 0.001

NSAID：非ステロイド性抗炎症薬

術後再発性に関与する有意な因子は上記5つであった.

(文献7より)

ギー、症状および診察所見（鼻茸、粘稠鼻汁、後鼻漏、顔面痛、嗅覚障害、嗅裂の閉鎖）、採血結果（末梢血好酸球数、特異的 IgE [immunoglobulin E] 値）、CT 所見、鼻茸組織中の好酸球数とした。

鼻茸組織中の好酸球数は以下のような方法で計測した。手術で得られた鼻茸組織あるいは篩骨洞ポリープ様病変で、好酸球を Hematoxylin-Eosin 染色し、強拡大 400 倍 (high-power field：HPF) で浸潤細胞が最も多い3カ所を選び、好酸球数を計測し、その平均を求めた。計測は4名の医師が全ての症例について行った。

II. JESREC Study の結果

対象症例は、男性が1,163名、女性が529名であった。経過観察期間は平均 22.6 カ月であった。対象症例のうち、306 例 (17.8%) に喘息の既往があり、57 例 (3.3%) にアスピリン喘息の既往があり、120 例 (7.0%) に薬剤アレルギーの既往があった。

1. 再発性・難治性因子の解析

1,716 例中、396 例 (23.1%) が再発例であり、190 例 (11.1%) が難治例であった。Kaplan-

Meier 法によると、約 2 割の症例が1年以内に再発し、次の1年でさらに約 1 割が再発した。

多変量 Cox 比例ハザードモデルによる解析の結果、術後再発性に関与する有意な因子は、① アスピリンアレルギーの既往、② NSAID (非ステロイド性抗炎症薬) アレルギーの既往、③ 末梢血好酸球 > 10%、④ CT 陰影が篩骨洞優位、⑤ 気管支喘息の既往の5つであった (表2)。また、難治性に関与する有意な因子は、① 末梢血好酸球> 5%、② CT 陰影が篩骨洞優位の2つであった (表3)。再発性においても難治性においても、自覚症状や他覚的診察所見、喫煙歴は有意な因子とはならなかった。

2. 鼻茸好酸球数と再発性との関連

全症例を鼻茸好酸球数によって5等分した五分位階級に分けると、第1五分位は0～3.3 個 / HPF、第2五分位は3.3～19.0 個 / HPF、第3五分位は19.0～66.2 個 / HPF、第4五分位は66.2～211.9 個 / HPF、第5五分位は211.9 個 / HPF 以上となった。この5群で Kaplan-Meier 曲線を描くと、第4・5五分位がそれ以外に比べて有意に再発のリスクが高いことが分かった (カッ

IgE (immunoglobulin E)

NSAID (非ステロイド性抗炎症薬)

HPF (high-power field)

	ハザード比	P 値
末梢血好酸球数		
≤ 2%	1	
2 < ≤ 5%	1.72 (0.95-3.10)	0.072
5 < ≤ 10%	1.86 (1.49-3.32)	0.036 *
> 10%	2.12 (2.66-4.06)	0.024 *
CT 陰影：篩骨洞≥上顎洞	2.15 (1.22-3.79)	0.008 **

(文献7より)

そこで、我々は鼻茸好酸球数が70個/HPF以上の症例を「好酸球性副鼻腔炎」と定義した。この定義を適応すると、本研究の1,716例中、672例(39.2%)が好酸球性副鼻腔炎となり、1,044例(60.8%)が非好酸球性副鼻腔炎となった。

術前に好酸球性副鼻腔炎を診断できる診断基準作成するために、多重ロジスティック回帰分析有意な因子を抽出した。その因子を重み付けし作成した診断基準のスコアは、病側が両側であれば3点、鼻茸を認めれば2点、CTの篩骨洞陰影が上顎洞陰影と同等かそれ以上であれば2点、梢血好酸球が2～5%なら4点、5～10%なら8点、10%より多ければ10点となった。

項 目	点数
病側：両側	3
鼻茸あり	2
CT 陰影：篩骨洞 $\geq$ 上顎洞	2
末梢血好酸球	
2 < $\leq$ 5%	4
5 < $\leq$ 10%	8
> 10%	10

11点以上であれば好酸球性副鼻腔炎と診断することとした(表4)。この診断基準の感度と特異度は、それぞれ83%、66%であった。この診断基準はスクリーニングを目的としているため、感度が大きくなるように設定した。

作成された診断基準を用いて、診断のアルゴリズムを作成した。診断基準はあくまで好酸球性副鼻腔炎をスクリーニングするためのものであるため、表2、3の再発性・難治性因子を加味し、好酸球性副鼻腔炎を再発性・難治性の度合いによつ

— 116 —

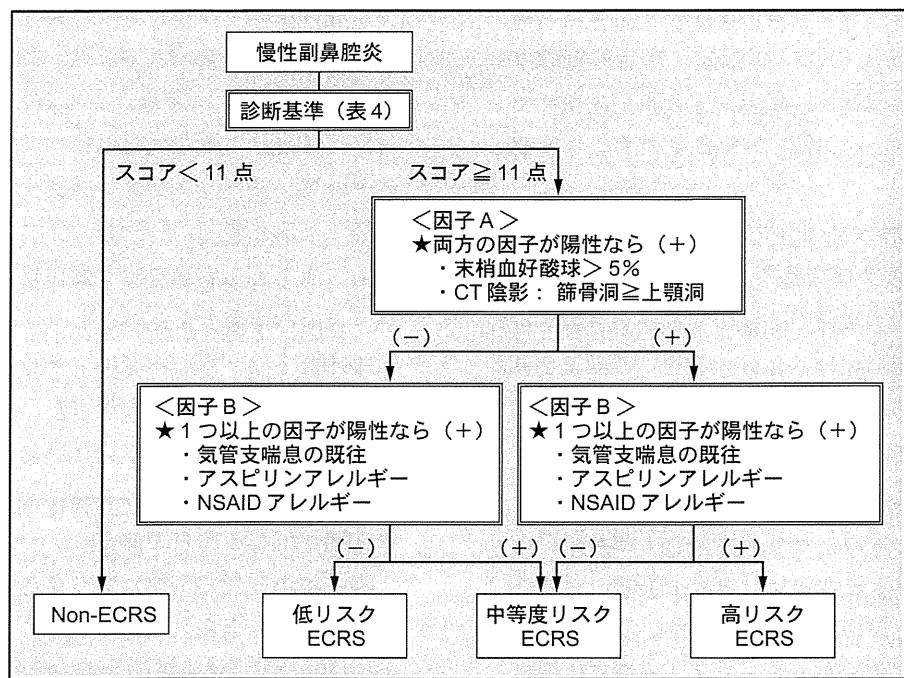


図1 好酸球性副鼻腔炎 (ECRS) の診断アルゴリズム

表4の診断基準より Non-ECRS か ECRS かを診断し、ECRS と診断されたものについては再発性・難治性因子 (表2, 表3) を加味して低リスク群, 中等度リスク群の3群に分類する。

て3群 (低リスク群, 中等度リスク群, 高リスク群) に分類した (図1)。まず, 表4の診断基準に従って, 非好酸球性副鼻腔炎 (Non-ECRS) と好酸球性副鼻腔炎 (ECRS) とに分類する。ECRS と診断された例を, 因子A (末梢血好酸球数, CT 陰影), 因子B (気管支喘息, アスピリンアレルギー, NSAID アレルギーの既往) によって3群に分類する。

このアルゴリズムによって, 本研究に参加した症例を分類すると, 各群の再発率は, Non-ECRS: 12.7%, 低リスク ECRS: 23.4%, 中等度リスク ECRS: 31.1%, 高リスク ECRS: 51.8%であった。また, 難治率は, Non-ECRS: 3.3%,

低リスク ECRS: 11.7%, 中等度リスク ECRS: 16.6%, 高リスク ECRS: 29.4%であった。

III. 考察

難治性の副鼻腔炎において, 好酸球性炎症がその難治性に関与しているということは, 以前から報告されている^{5), 8)}。本研究でも鼻茸中の好酸球数が70個/HPFより多いと再発性が有意に高くなることが示され, それを好酸球性副鼻腔炎と定義した。しかし, 好酸球性副鼻腔炎の中でもESS術後に再発した例と再発しなかった例とがあり, 鼻茸組織中の好酸球数だけで再発・難治性を予測することはできなかった。

Non-ECRS (非好酸球性副鼻腔炎)

ECRS (好酸球性副鼻腔炎)

慢性副鼻腔炎の再発・難治性に関与する因子は多数あり、本研究では、CT 陰影、末梢血好酸球数、気管支喘息の既往、アスピリンアレルギーや NSAID アレルギーの既往が有意な因子として挙げられた。

術前の CT 陰影の範囲が広範であるほど、ESS 術後の再発リスクは高く⁹⁾、CT スコアや鼻茸スコアは術後に内服加療が必要になるかを予測する強い因子であると報告されている¹⁰⁾。このように CT 陰影の範囲も重要な要素であるが、その局在はもっと重要であり、篩骨洞陰影の程度が再発・難治性に関与していることが分かった。好酸球性副鼻腔炎においては、篩骨洞陰影が上顎洞陰影よりも優位であり、またそれは有意な再発・難治性因子であることが本研究で示された。Sakuma らも後部篩骨洞や嗅裂の CT スコアが好酸球性副鼻腔炎の診断予測因子となることを報告しており、今回の結果と一致している¹¹⁾。

Newman ら¹²⁾ が 1994 年に報告して以来、末梢血好酸球の増多と高度な副鼻腔病変が関連することが報告されており、末梢血好酸球数が、520 個/ μ L 以上の症例で再発しやすいということが報告されている。また、組織中の好酸球浸潤が再手術の必要性和直接的な相関があるとされている¹³⁾。好酸球は副鼻腔炎が存在するために必ずしも必要ではないが、重症で難治化するかどうかをはかるバイオマーカーになると思われる。一方で、組織中の好酸球浸潤の程度と、アレルギー性鼻炎の罹患とは独立していることも今回の研究で分かった。このことから、好酸球性副鼻腔炎とアレルギー性鼻炎の病態は重複する部分もあるが、独立した病態であることが示唆された¹⁴⁾。

アスピリン過敏症を合併する慢性副鼻腔炎患者は、粘膜肥厚や鼻茸の形成が著明であり、非アスピリン過敏症の人と比べると CT 所見上の粘膜肥

厚の範囲が広いと言われている¹⁵⁾。アスピリン過敏症の副鼻腔炎患者では ESS 後の予後が不良であることはすでに報告されており^{16), 17)}、再発率は非アスピリン過敏症群と比べて有意に高いと報告されている（リスクオッズ比：2.7, 95%信頼区間：1.5-3.2； $p < 0.01$ ）¹⁸⁾。このような症例にも、もちろん手術を行う価値はあるが、非アスピリン過敏症患者と比べるとその恩恵は少ない。

本研究では、術前術後のステロイド使用については、解析因子に含めなかった。なぜなら、主治医は経験的に再発しやすいと判断した症例にステロイドを投与する傾向にあるため、そこに選択バイアスが生じるからである。

慢性副鼻腔炎の病態はスペクトラムであり、画一的に分類できるものではない。このことが、難治性好酸球性副鼻腔炎の診断を困難にさせている。診断基準作成時に、その ROC 曲線の AUC が 0.9 以上であれば高い正確性を持った診断基準であるといえるが、今回の好酸球性副鼻腔炎診断基準の AUC は約 0.8 であった。よって、この診断基準だけでは不確定な診断しかできない。この不確定性を解消するために、診断アルゴリズムを作成した。この診断アルゴリズムは、本研究で見いだされた再発性・難治性の因子を用いて、ECRS を再発性・難治性によって3段階に分類している。このアルゴリズムを用いることによって、術前に患者の術後の予後を評価することができる。もちろん、術後には、得られた鼻茸組織の好酸球数を計測することによって、好酸球性副鼻腔炎かどうかを組織学的に確定する必要がある。

このアルゴリズムで、中等度・高リスク ECRS と診断された症例に対しては、術後にこまめな診察・処置を行い、出来るだけ長期に経過観察することが求められる。一方で、Non-ECRS と診断された症例においては、術後の診察を最小限にとど

めることができ、患者の経済的・身体的負担を軽減することが可能となる。

今回作成したアルゴリズム・診断基準は、病歴、診察所見、採血所見、CT 所見だけで診断でき、特殊な検査を必要としないため、手術を行える病院であればどこでも簡便に診断できるという利点がある。このアルゴリズム・診断基準を用いることによって、効率的・効果的な治療戦略が立てられるようになることを期待する。

文 献

- 1) 春名眞一, 鴻 信義, 柳 清ほか : 好酸球性副鼻腔炎 (Eosinophilic Sinusitis). 耳展 **44** : 195-201, 2001.
- 2) Fokkens WJ, Lund VJ, Mullol J et al : European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2012. Rhinol Suppl **23** : 1-298, 2012.
- 3) Deal RT, Kountakis SE : Significance of nasal polyps in chronic rhinosinusitis : symptoms and surgical outcomes. Laryngoscope **114** : 1932-1935, 2004.
- 4) Cao P-P, Li H-B, Wang B-F et al : Distinct immunopathologic characteristics of various types of chronic rhinosinusitis in adult Chinese. J Allergy Clin Immunol **124** : 478-484, 484.e1-2, 2009.
- 5) Nakayama T, Yoshikawa M, Asaka D et al : Mucosal eosinophilia and recurrence of nasal polyps-new classification of chronic rhinosinusitis. Rhinology **49** : 392-396, 2011.
- 6) Kim SJ, Lee KH, Kim SW et al : Changes in histological features of nasal polyps in a Korean population over a 17-year period. Otolaryngol Head Neck Surg **149** : 431-437, 2013.
- 7) 藤枝重治 : 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. 厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業 好酸球性副鼻腔炎の診断基準作成と網羅的解析に関する研究 平成 23・24 年度総合研究報告書, 3-15, 2013.
- 8) Ikeda K, Shiozawa A, Ono N et al : Subclassification of chronic rhinosinusitis with nasal polyp based on eosinophil and neutrophil. Laryngoscope **123** : E1-9, 2013.
- 9) Akhtar S, Ikram M, Azam I et al : Factors associated with recurrent nasal polyps : a tertiary care experience. J Pak Med Assoc **60** : 102-104, 2010.
- 10) Sil A, Mackay I, Rowe-Jones J : Assessment of predictive prognostic factors for functional endoscopic sinus surgery in a 5-year prospective outcome study. Am J Rhinol **21** : 289-296, 2007.
- 11) Sakuma Y, Ishitoya J, Komatsu M et al : New clinical diagnostic criteria for eosinophilic chronic rhinosinusitis. Auris Nasus Larynx **38** : 583-588, 2011.
- 12) Newman LJ, Platts-Mills TA, Phillips CD et al : Chronic sinusitis. Relationship of computed tomographic findings to allergy, asthma, and eosinophilia. JAMA **271** : 363-367, 1994.
- 13) Matsuwaki Y, Ookushi T, Asaka D et al : Chronic rhinosinusitis : risk factors for the recurrence of chronic rhinosinusitis based on 5-year follow-up after endoscopic sinus surgery. Int Arch Allergy Immunol **146** Suppl : 77-81, 2008.
- 14) Jankowski R, Bouchoua F, Coffinet L et al : Clinical factors influencing the eosinophil infiltration of nasal polyps. Rhinology **40** : 173-178, 2002.
- 15) Szczeklik A, Gryglewski RJ, Czerniawska-Mysik G : Relationship of inhibition of prostaglandin biosynthesis by analgesics to asthma attacks in aspirin-sensitive patients. Br Med J **1** : 67-69, 1975.
- 16) Amar YG, Frenkiel S, Sobol SE : Outcome analysis of endoscopic sinus surgery for chronic sinusitis in patients having Samter's triad. J Otolaryngol **29** : 7-12, 2000.
- 17) Batra PS, Kern RC, Tripathi A et al : Outcome analysis of endoscopic sinus surgery in patients with nasal polyps and asthma. Laryngoscope **113** : 1703-1706, 2003.
- 18) Mendelsohn D, Jeremic G, Wright ED et al : Revision rates after endoscopic sinus surgery : a recurrence analysis. Ann Otol Rhinol Laryngol **120** : 162-166, 2011.

総 説

日耳鼻 117: 96-102, 2014

「第114回日本耳鼻咽喉科学会総会ランチョンセミナー」

好酸球性副鼻腔炎の診断と治療

藤枝 重治
坂下 雅文
意元 義政
徳永 貴広
二之宮貴裕

福井大学耳鼻咽喉科・
頭頸部外科学

好酸球性副鼻腔炎は、鼻腔内に多発性鼻茸を有する篩骨洞主体の病変で、嗅覚障害を伴い、鼻粘膜や末梢血中で好酸球増加を伴う難治性副鼻腔炎である。経口ステロイドが有効であり、内視鏡下鼻副鼻腔手術を行っても再発が多い。現在、大学病院レベルで行われている内視鏡下鼻副鼻腔手術の約30%が好酸球性副鼻腔炎であった。好酸球性副鼻腔炎は、鼻粘膜組織中の強い好酸球浸潤で診断されていたが、研究班を組織し、臨床所見や検査データから好酸球性副鼻腔炎診断基準を検討した。現在、発症年齢、両側性、鼻茸、嗅裂閉鎖、篩骨洞陰影優位、薬物アレルギーの合併、末梢血好酸球率の7項目からスコア化している。さらに好酸球性副鼻腔炎にも重症度分類が可能であり、アスピリン喘息に合併する好酸球性副鼻腔炎が最も難治性である。

治療法は、やはり経口ステロイドと内視鏡下鼻副鼻腔手術が主体である。軽症例では内視鏡下鼻副鼻腔手術と適切な術後管理で治癒し得る。経口ステロイドは、血中コルチゾール値を適宜測定しながら、注意深く長期に処方する。好酸球性副鼻腔炎の発症機序はまだ不明のままであり、今後の発展を期待する分野である。ステロイド以外の治療としては、抗体療法に期待するがまだ本邦での使用は難しい。

キーワード：好酸球性副鼻腔炎，好酸球，難治性，ステロイド，抗体療法

はじめに

副鼻腔に感冒などのウイルス感染やそれに引き続く細菌感染によって炎症反応が起こると粘膜に浮腫が生じ、洞の自然口は閉鎖する。洞内では、炎症反応によって粘膜からの粘液分泌が亢進するとともに、排出障害によって分泌物の貯留が起こる。治癒の遷延化や新たな感染が加わり、いったん生じた炎症反応は消失せず増悪を繰り返し、さらなる粘膜浮腫、膿の貯留などで慢性的な経過をたどる。これが慢性副鼻腔炎である。炎症反応の主体は、これまで好中球であることが本邦ならびに東アジアの特徴であった。治療は、14員環マクロライド系抗菌薬による少量長期療法の開発と内視鏡下鼻副鼻腔手術（Endoscopic sinus surgery：ESS）の進歩によって、かなり改善を認めた。しかし21世紀近くになってESS施行後、すぐに鼻茸を再発し、再度手術を必要とする難治性副鼻腔炎が現れ、その数は次第に増加してきた。このような副鼻腔炎の粘膜や鼻茸を病理学的に調べると、浸

潤細胞の主体は好中球ではなく、多数の好酸球であった。このことから難治性副鼻腔炎で好酸球浸潤が著しいものを、好酸球性副鼻腔炎と呼ぶようになった。

好酸球性副鼻腔炎の概念と分類

最初に好酸球性副鼻腔炎の概念を提唱し報告したのは、森山・春名らであった¹⁾。彼らは、発症年齢、症状、病変部位、血中および組織中好酸球数、合併症に着目し、表1のような診断基準を作成した。この診断基準では、絶対条件の6項目がそろっている場合に好酸球性副鼻腔炎と診断できる。多くの施設がこの診断基準を参考にしていたが、石戸谷らは、血中好酸球、CTでの後部篩骨洞・嗅裂所見が有意に好酸球浸潤程度と相関し、これら3項目を用いると高い特異度で好酸球性副鼻腔炎が診断できると報告した（表2）²⁾。特異度とは、一般的慢性副鼻腔炎患者が診断陰性になる率であり、すなわちこの3項目で陽性の患者には、ほとんど一般的慢性副鼻腔