

Fig. 1. Representative H-E-stained histological sections of nasal polyps obtained from ECRS (a), non-ECRS (b), and non-CRS (c) groups. In the ECRS group, almost all of the infiltrating cells are eosinophils, whereas most of the infiltrating cells are lymphocytes in the non-ECRS group and few inflammatory cells are infiltrating in the non-CRS group. Scale bar = 100  $\mu$ m. [Color figure can be viewed in the online issue, which is available at [wileyonlinelibrary.com](http://wileyonlinelibrary.com).]

genes ( $\Delta$ Ct sample,  $\Delta$ Ct control) were determined, a calibrated  $\Delta$ Ct value ( $\Delta\Delta$ Ct,  $\Delta$ Ct sample –  $\Delta$ Ct control) was calculated, and then the relative quantitation (RQ) values were calculated using the following equation:  $RQ = 2^{-\Delta\Delta Ct}$ .

### Cell Counting

To determine the degree of eosinophil infiltration in the tissues, two of the authors (S.B., KENJI K.) independently counted the number of infiltrated cells in five random fields using H-E sections manually under light microscopy at high magnification ( $\times 400$ ) in a blinded manner. The number of mast cells, T lymphocytes, and ST2-positive cells was counted in a same manner using sections immunostained for mast cell tryptase, CD3 and ST2, respectively.

### Statistical Analyses

Statistical analyses were done using SPSS statistical software (SPSS, Chicago, IL). All data are expressed as mean  $\pm$  standard error in each group. The significance of the differences in cell number and mRNA expression between groups was determined using the Mann-Whitney U test. The significance of the differences in protein concentrations by ELISA between groups was determined using a *t* test. A difference was considered significant if  $P < .05$ .

## RESULTS

The ECRS group included 10 patients (no females and 10 males, age range 31–73 years, mean age 54.3 years), in which the average eosinophil count in the total white cell count in peripheral blood was 9.0% (range 5.0%–23.0%) and the average of the number of eosinophils was 587.8/mm<sup>3</sup> (range 308–1817/mm<sup>3</sup>). Six patients in this group had allergic rhinitis, three had asthma, and one had aspirin sensitivity, while three reported no additional complications. The non-ECRS group included 13 patients (4 females and 9 males, age range 40–72 years, mean age 55.8 years), in which the average eosinophil count in the total white cell count in peripheral blood was 2.1% (range 0.4–4.5%) and the average number of eosinophils was 140.0/mm<sup>3</sup> (40–329.4/mm<sup>3</sup>). Twelve of these patients did not have any complications; one patient had allergic rhinitis. No patients in the non-ECRS group had asthma or aspirin sensitivity. There

was no significant difference in age between the ECRS and non-ECRS groups, whereas the peripheral blood eosinophil count was significantly greater ( $P < .001$ ) in the ECRS group compared with the non-ECRS group.

Histological observations of the nasal polyps showed that, as expected, eosinophils were the predominant type of infiltrating cells in the ECRS group (Fig. 1a). On the other hand, most of the infiltrating cells were lymphocytes and the plasma cells in the non-ECRS group (Fig. 1b) and few inflammatory cells are infiltrating in the non-CRS group (Fig. 1c).

### Immunohistochemical Analysis of Inflammatory Cells in Nasal Tissues

We counted the number of cells positive for MBP (eosinophils), mast cell tryptase (mast cells), VS38c (plasma cells), and CD3 (T-cells) using immunohistochemical staining in ECRS polyps, non-ECRS polyps, and control mucosa. Typical immunohistochemical pictures are shown in Figure 2. As illustrated in Figure 3, the median (interquartile range [IQR]) counts for eosinophils were significantly higher in ECRS polyps (145.2; 53.2–368.8) compared with control mucosa (0; 0–3.8;  $P < .0001$ ) and non-ECRS polyps (3.4; 0–47.8;  $P < .0001$ ). The median counts for plasma cells were significantly higher in non-ECRS polyps (34.8; 16.8–84.2) compared with control mucosa (6.1; 2.0–7.4;  $P < .0001$ ) and ECRS polyps (20.9; 2.4–30.8;  $P < .001$ ). No significant differences were observed in the median counts for mast cells or T-cells among the groups ( $P > .05$ ).

### Immunohistochemical Localization of ST2 and IL-33

Representative microphotographs of ECRS polyps immunostained for ST2 are shown in Figure 4. ST2 immunoreactivity was localized in epithelial cells, capillary endothelial cells, and glandular cells in all three groups (Fig. 4a, b), and was also pronounced in inflammatory cells in the subepithelial layer of the ECRS group (Fig. 4c). The median counts for ST2-positive



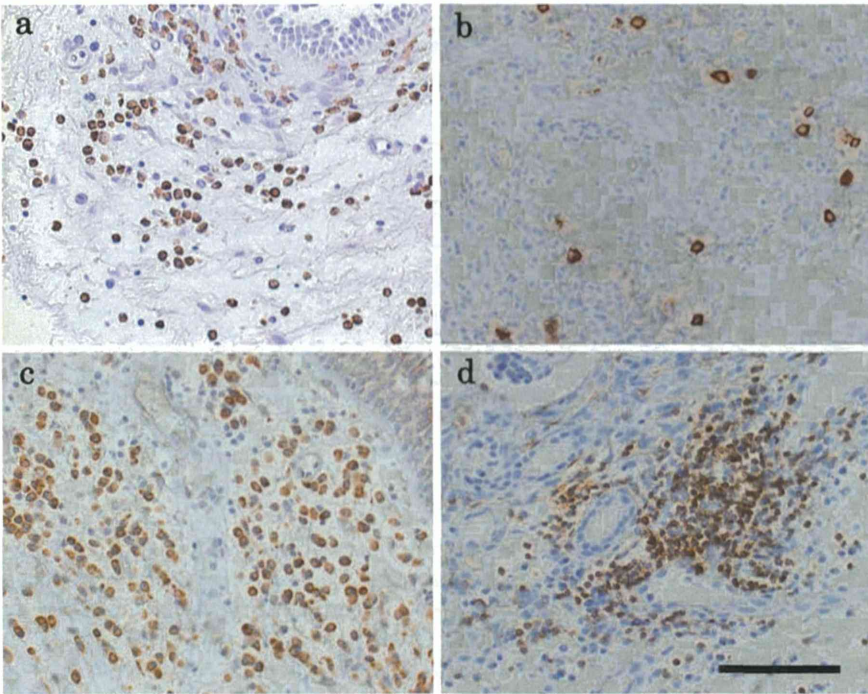


Fig. 2. Photographs showing immunohistochemical staining for MBP (eosinophils) (a), mast cell tryptase (mast cells) (b), VS38c (plasma cells) (c), and CD3 (T-cells) (d). Scale bar = 100  $\mu$ m. [Color figure can be viewed in the online issue, which is available at [wileyonlinelibrary.com](http://wileyonlinelibrary.com).]

cells in the subepithelial layer were significantly higher in the ECRS group ( $n = 10$ , 46.2; 18.8–225.6) compared with the control ( $n = 6$ , 1.5; 0–5.2;  $P < .0001$ ) and non-ECRS groups ( $n = 13$ , 10.2; 0.4–34;  $P < .0001$ )

(Fig. 3e). IL-33 was expressed in the nuclei of epithelial cells and capillary endothelial cells in all groups, and the staining pattern was similar among groups (Fig. 4d–4f).

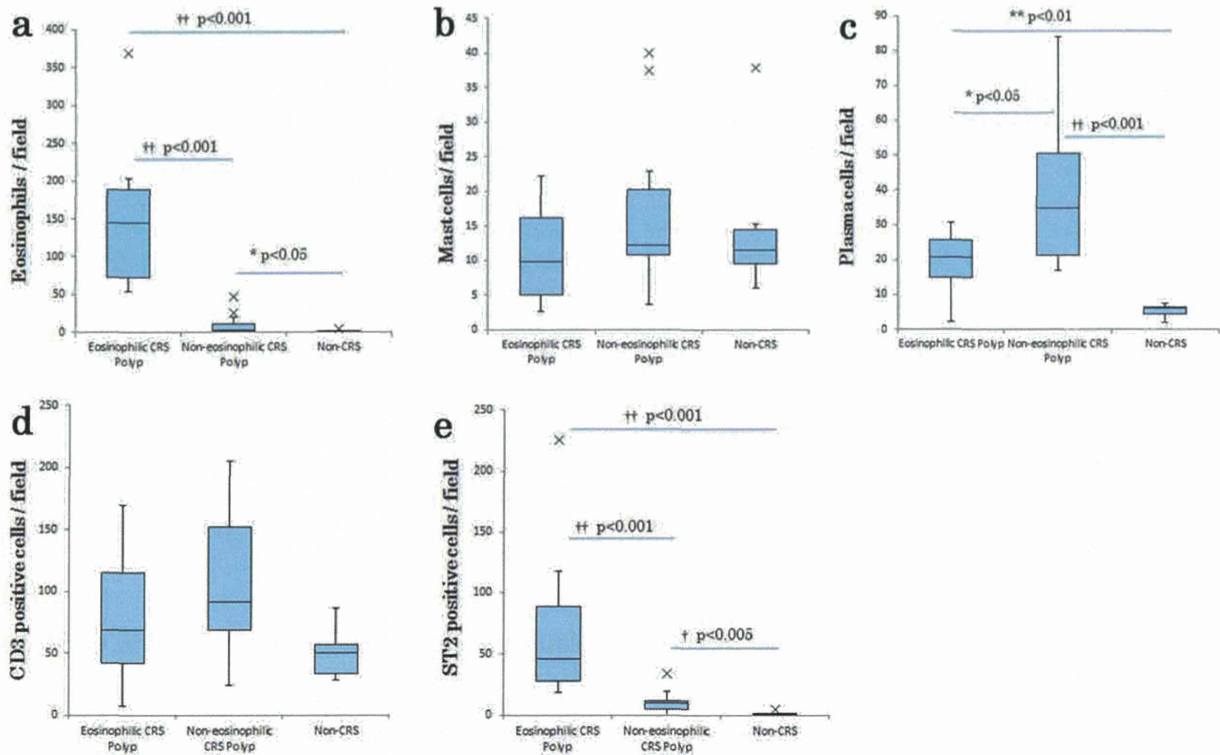


Fig. 3. The number of eosinophils (H-E) (a), mast cells (b), plasma cells (c), T cells (d), and ST2-positive cells in the subepithelial layer (e) per  $\text{mm}^2$  in the polyps of ECRS and non-ECRS cases, as well as in the mucosa of non-CRS controls. Data in box-and-whisker plots represent the median, lower, and upper quartile and the minimum to maximum value.  $\times$  = outliers ( $\dagger P < 0.001$ ,  $**P < 0.01$ ,  $*P < 0.05$ ). [Color figure can be viewed in the online issue, which is available at [wileyonlinelibrary.com](http://wileyonlinelibrary.com).]

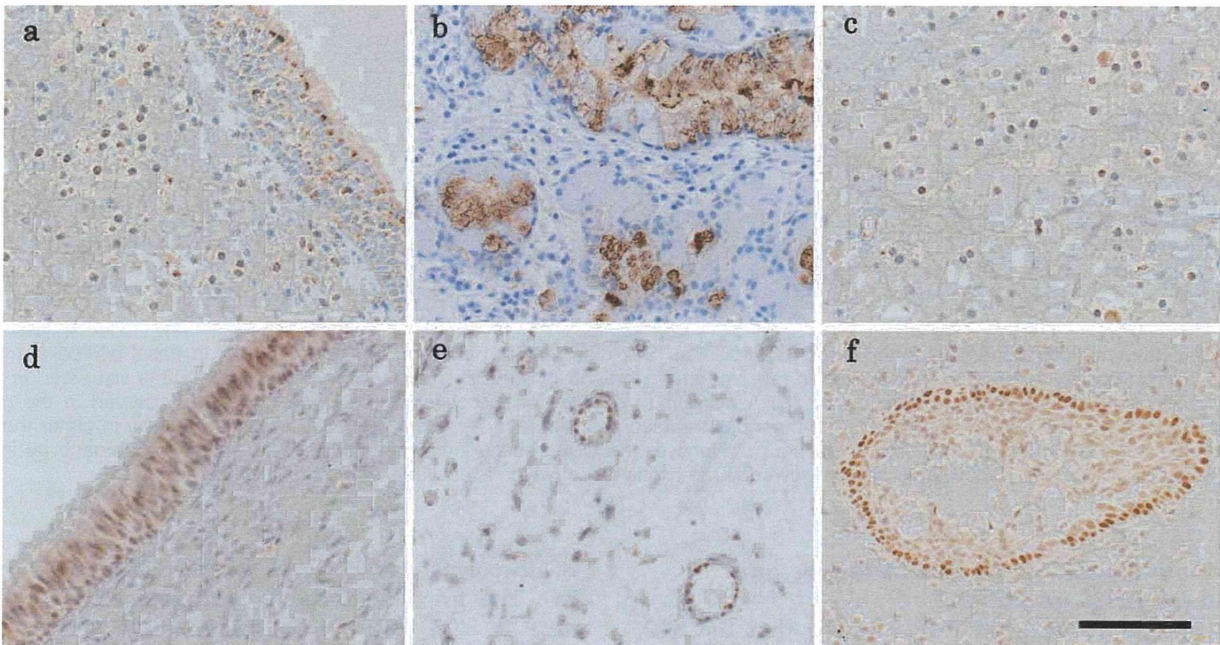


Fig. 4. Immunohistochemistry for ST2 (a–c) and IL-33 (d–f) in nasal polyps from ECRS and non-ECRS patients. (a–c) Expression of ST2 is observed in the nasal epithelium, capillary endothelial cells (a), and glandular cells (b)—and also in inflammatory cells (c) in the subepithelial layer of ECRS and non-ECRS polyps. Scale bar = 100  $\mu$ m. (d–f) IL-33-immunoreactivity is observed in the nuclei of nasal epithelium (d), capillary endothelial cells (e), and glandular cells (f) from patients with ECRS and non-ECRS. Scale bar = 100  $\mu$ m. [Color figure can be viewed in the online issue, which is available at [wileyonlinelibrary.com](http://wileyonlinelibrary.com).]

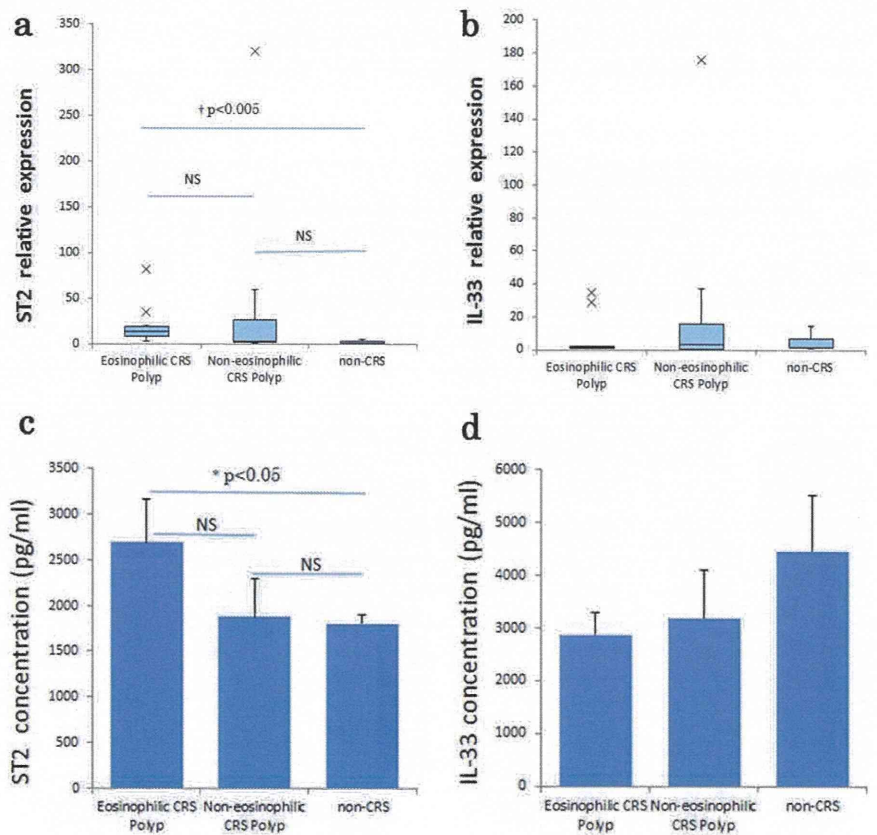


Fig. 5. (a,b) The relative levels of ST2 (a) and IL-33 (b) mRNA in nasal tissue determined by real-time PCR. Box-plot analysis of gene expression profiling dataset of ECRS polyps (n = 10), non-ECRS polyps (n = 13), and control mucosa (n = 5) from two independent experiments. The box represents the distribution of values; a line across the box represents the median; the box stretches from the lower hinge (the 25th percentile) to the upper hinge (the 75th percentile).  $\times$  = outliers ( $\dagger P < 0.005$ ). (c,d) Total ST2 (c) and IL-33 (d) protein concentrations in the polyps of ECRS (n = 8), non-ECRS cases (n = 6), and in the mucosa of non-CRS controls (n = 5) determined by ELISA. Error bars represent mean  $\pm$  SE,  $*P < 0.05$  vs. controls. [Color figure can be viewed in the online issue, which is available at [wileyonlinelibrary.com](http://wileyonlinelibrary.com).]





Fig. 6. Double-immunohistochemical staining for ST2-MBP (a), ST2-mast cell tryptase (b), and ST2-CD3 (c) in nasal polyps from ECRS patients. Immunoreactivity for ST-2 is visualized in red, and immunoreactivity for MBP, mast cell tryptase, and CD3 is visualized in brown. Double-positive cells are colored in dark brown. (a) A number of double-positive cells for ST-2 and MBP are observed in the mucosa (arrows). Scale bar = 100  $\mu$ m. (b) Very few of the mast cell tryptase positive cells are positive for ST2 immunoreactivity in either the ECRS group or the non-ECRS group. Scale bar = 100  $\mu$ m. (c) None of the CD3-positive cells were positive for ST2 immunoreactivity in either group. Scale bar = 100  $\mu$ m. [Color figure can be viewed in the online issue, which is available at [wileyonlinelibrary.com](http://wileyonlinelibrary.com).]

### Real-Time Quantitative PCR Analysis and ELISA for IL-33 and ST2

Real-time quantitative PCR revealed that the ST2 mRNA expression level was significantly higher in ECRS polyps compared with control mucosa ( $P < .0005$ ) but not significantly different between non-ECRS polyps and control mucosa (Fig. 5a). The expression of IL-33 mRNA was not significantly different among the groups (Fig. 5b). The concentration of ST2 protein in supernatants prepared from tissue homogenates examined by ELISA was significantly higher in the ECRS polyps compared with the control nasal mucosa ( $P < .05$ ), but it was not significantly different between non-ECRS polyps and control mucosa (Fig. 5c). The concentration of IL-33 protein was not significantly different among the groups (Fig. 5d).

### Identity of ST2-Positive Cells

The identity of ST2-positive cells in the subepithelial layer was examined using double immunohistochemistry (Fig. 6). The fraction of double-positive cells for ST2 and MBP in MBP-positive eosinophils ranged from 14.9% to 58.7% (median 38.3%,  $n = 7$ ) in ECRS polyps, whereas the fraction of double-positive cells in non-

ECRS polyps was 0% to 10.3% (median 0%,  $n = 7$ ) (Fig. 7a). The fraction of double-positive cells for ST2 and MBP in ST2-positive cells was 78.9% to 97.1% (median 89.8%,  $n = 7$ ) in ECRS polyps, whereas the fraction of double-positive cells in non-ECRS polyps was 0% to 15.5% (median 0%  $n = 7$ ) (Fig. 7b). The fraction of double-positive cells in MBP-positive cells and ST2-positive cells was significantly higher in the ECRS group compared with the non-ECRS group ( $P < .0005$ ). There were very few double-positive cells for mast cell tryptase and ST2 in either ECRS polyps or non-ECRS polyps. Virtually no double-positive cells for CD3 and ST2 were observed in either group (data not shown).

### DISCUSSION

The present study demonstrated that the concentration of IL-33 protein and the expression level of IL-33 mRNA in both ECRS and non-ECRS polyps were not significantly different from that in the control mucosa. Shaw et al.<sup>18</sup> have reported a similar result regarding CRS, that no significant difference in the relative expression of IL-33 mRNA was observed among the inflamed ethmoid sinus mucosa from patients with CRSwNP than from patients with CRSsNP and control

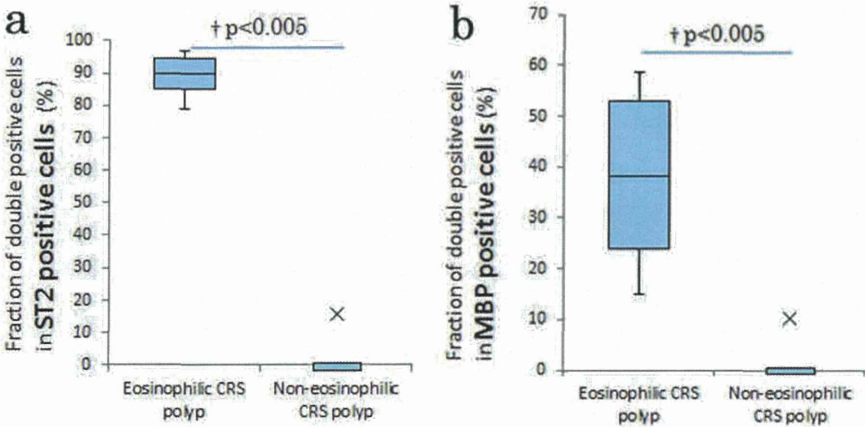


Fig. 7. The fraction of double positive cells for MBP and ST2 in MBP- and ST2-positive cells, respectively. In the non-ECRS group, there were no ST2-positive eosinophils except for one case. In contrast, ST2-positive eosinophils were observed in all of the ECRS cases. (a) The fraction of double positive cells in MBP-positive cells (%). (b) The fraction of double positive cells in ST2-positive cells (%). Data in box-and-whisker plots represent the median, lower, and upper quartile, and the minimum to maximum value.  $\times$  = outliers ( $^{\dagger}P < 0.005$ ). [Color figure can be viewed in the online issue, which is available at [wileyonlinelibrary.com](http://wileyonlinelibrary.com).]

mucosa. These contrast with the results of recent studies showing that the expression of IL-33 is increased in the respiratory mucosa of the Th2-type allergic inflammatory diseases, such as allergic rhinitis<sup>16,20</sup> and asthma.<sup>15,21,22</sup> Our results suggest that the amount of IL-33 production may not be increased in the CRS polyps, at least in the steady-state condition.

On the other hand, the protein concentration and mRNA expression of ST2 was significantly greater in ECRS polyps in comparison with the control mucosa. Also, a significantly greater number of ST2-positive eosinophils were observed in the ECRS polyps compared with controls and non-ECRS polyps. In the non-ECRS group, the fraction of ST2-positive eosinophils out of total eosinophils was 0% to 10.3%, while in ECRS polyps this fraction was 78.9% to 97.1%. This suggests that in ECRS, ST2 expression is upregulated in eosinophils. A similar increase in expression of ST2 has been reported in other allergic diseases, such as allergic rhinitis,<sup>20</sup> atopic dermatitis,<sup>23</sup> and CRSwNP.<sup>18</sup> Since the present study did not show colocalization of ST2 and CD3, this would suggest that IL-33 does not act directly on T cells, at least in the sinus mucosa.

A finding that is difficult to interpret is that the upregulation in ST2 expression in ECRS eosinophils is not reflected as a significant increase in ST2 protein expression in ECRS polyps compared with non-ECRS polyps (Fig. 5). It may be due to the ubiquitous expression of ST2 in polyp glandular cells (Fig. 4b). This may have masked the significant difference in ST2 protein expression in eosinophils.

Eosinophils have been identified as one of the target cells of IL-33 signaling,<sup>24–26</sup> but the mode of ST2 expression by eosinophils remains under debate. For example, Wong et al. showed by means of Western blot analysis that ST2 protein is constitutively expressed by eosinophils.<sup>27</sup> On the other hand, Cherry et al.<sup>14</sup> reported that freshly isolated eosinophils in the peripheral blood do not express ST2 protein, although they constitutively express ST2 mRNA. Eosinophils express ST2 protein on their surface after being cultured, and this expression increases upon incubation with granulocyte macrophage colony-stimulating factor.<sup>14</sup> This discrepancy between studies may suggest that the amount of ST2 protein expression by eosinophils changes considerably depending on the surrounding environment; and as yet unspecified signals in ECRS patients may increase the expression of ST2 by eosinophils. The discrepancy may also be due to differences in the sensitivity of the detection system used in each study. In our study, it is possible that the eosinophils in non-ECRS polyps express ST2 but at a very low level that was not detected by our immunohistochemical methodology.

IL-33 enhances adhesion and survival of eosinophils,<sup>25</sup> as well as the production of proinflammatory cytokines by eosinophils.<sup>24</sup> It has also been reported that IL-33 and ST2 on eosinophils are important for trafficking eosinophils in the allergic lung.<sup>28</sup> The eosinophils could be one of the targets of IL-33 in the inflammatory cell population of nasal polyps in ECRS patients. A recent report by Shaw et al.<sup>18</sup> also suggests that innate

lymphoid cells and IL-33 may play a key role in the pathophysiology of CRSwNP. They demonstrated that innate lymphoid cells in the inflamed sinonasal mucosa produce IL-13 in response to stimulation with recombinant IL-2 and IL-33,<sup>18</sup> which could promote mucous production and tissue eosinophilia.

In the present study, we compared polyps in CRS patients with uncinata mucosa from non-CRS patients. In this study, we were unable to examine tissues from different sinonasal regions within the same group, or tissues from the same sinonasal regions in different groups, due to the availability of such tissue samples. We intend to address these issues in the future.

Another limitation of our study is that it did not test the possibility that the release of IL-33 is changed in CRS polyps. An experimental mouse model of allergic rhinitis<sup>16</sup> and a human study regarding allergic rhinitis<sup>29</sup> have demonstrated that the release of IL-33 from the mucosa increases in response to stimulation by allergens. It remains unclear whether IL-33 release is increased or not in CRS polyps. Further study is necessary to address this issue by examining IL-33 levels in the nasal lavage of the CRS patients.

## CONCLUSION

The present study demonstrates that the number of ST2-positive inflammatory cells in the subepithelial layer is significantly higher in the ECRS group than other groups. Double-immunostaining showed that the majority of such ST2-positive cells were eosinophils. The expression of ST2 mRNA and the concentration of ST2 protein in polyps of the ECRS group were also significantly increased compared with controls. In contrast, the expression level of IL-33 mRNA and the concentration of IL-33 were not different among the groups. These findings suggest that IL-33 and its receptor ST2 may play important roles in the pathogenesis of chronic rhinosinusitis, especially in ECRS, through the increased expression of ST2 in eosinophils.

## Acknowledgements

We thank Sayaka Igarashi, Yukari Kurasawa, Atsuko Tsuyuzaki, and Kimiko Miwa for technical assistance.

## BIBLIOGRAPHY

1. Fokkens W, Lund V, Mullol J. EP30S 2007: European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps 2007. A summary for otorhinolaryngologists. *Rhinology* 2007;45:97–101.
2. Ishitoya J, Sakuma Y, Tsukuda M. Eosinophilic chronic rhinosinusitis in Japan. *Allergol Int* 2010;59:239–245.
3. Kimura N, Nishioka K, Nishizaki K, Ogawa T, Naitou Y, Masuda Y. Clinical effect of low-dose, long-term roxithromycin chemotherapy in patients with chronic sinusitis. *Acta Med Okayama* 1997;51:33–37.
4. Van Bruene N, Perez-Novo CA, Basinski TM, et al. T-cell regulation in chronic paranasal sinus disease. *J Allergy Clin Immunol* 2008;121:1435–1441, 1441.e1–3. doi: 10.1016/j.jaci.2008.02.018.
5. Bachert C, Zhang N, Patou J, van Zele T, Gevaert P. Role of staphylococcal superantigens in upper airway disease. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2008;8:34–38.
6. Schmitz J, Owyang A, Oldham E, et al. IL-33, an interleukin-1-like cytokine that signals via the IL-1 receptor-related protein ST2 and induces T helper type 2-associated cytokines. *Immunity* 2005;23:479–490.
7. Arend WP, Palmer G, Gabay C. IL-1, IL-18, and IL-33 families of cytokines. *Immunol Rev* 2008;223:20–38.

8. Moro K, Yamada T, Tanabe M, et al. Innate production of T(H)2 cytokines by adipose tissue-associated c-Kit(+)Sca-1(+) lymphoid cells. *Nature* 2010;463:540–544.
9. Neill DR, Wong SH, Bellosi A, et al. Nuocytes represent a new innate effector leukocyte that mediates type-2 immunity. *Nature* 2010;464:1367–1370.
10. Price AE, Liang HE, Sullivan BM, et al. Systemically dispersed innate IL-13-expressing cells in type 2 immunity. *Proc Natl Acad Sci USA* 2010;107:11489–11494.
11. Ali S, Huber M, Kollewe C, Bischoff SC, Falk W, Martin MU. IL-1 receptor accessory protein is essential for IL-33-induced activation of T lymphocytes and mast cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 2007;104:18660–18665.
12. Allakhverdi Z, Smith DE, Comeau MR, Delespesse G. Cutting edge: The ST2 ligand IL-33 potently activates and drives maturation of human mast cells. *J Immunol* 2007;179:2051–2054.
13. Ho LH, Ohno T, Oboki K, et al. IL-33 induces IL-13 production by mouse mast cells independently of IgE-FcεsilonRI signals. *J Leukoc Biol* 2007;82:1481–1490.
14. Cherry WB, Yoon J, Bartemes KR, Iijima K, Kita H. A novel IL-1 family cytokine, IL-33, potently activates human eosinophils. *J Allergy Clin Immunol* 2008;121:1484–1490.
15. Oboki K, Nakae S, Matsumoto K, Saito H. IL-33 and Airway Inflammation. *Allergy Asthma Immunol Res* 2011;3:81–88.
16. Haenuki Y, Matsushita K, Futatsugi-Yumikura S, et al. A critical role of IL-33 in experimental allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 2012;130:184–194.e11. doi: 10.1016/j.jaci.2012.02.013. Epub 2012.
17. Reh DD, Wang Y, Ramanathan M Jr, Lane AP. Treatment-recalcitrant chronic rhinosinusitis with polyps is associated with altered epithelial cell expression of interleukin-33. *Am J Rhinol Allergy* 2010;24:105–109.
18. Shaw JL, Fakhri S, Citardi MJ, et al. IL-33-Responsive innate lymphoid cells are an important source of IL-13 in chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *Am J Respir Crit Care Med* 2013;188:432–439.
19. Fokkens W, Lund V, Bachert C, et al. EAACI position paper on rhinosinusitis and nasal polyps executive summary. *Allergy* 2005;60:583–601.
20. Kamekura R, Kojima T, Takano K, Go M, Sawada N, Himi T. The role of IL-33 and its receptor ST2 in human nasal epithelium with allergic rhinitis. *Clin Exp Allergy* 2012;42:218–228.
21. Kurowska-Stolarska M, Stolarski B, Kewin P, et al. IL-33 amplifies the polarization of alternatively activated macrophages that contribute to airway inflammation. *J Immunol* 2009;183:6469–6477.
22. Kakkar R, Lee RT. The IL-33/ST2 pathway: therapeutic target and novel biomarker. *Nat Rev Drug Discov* 2008;7:827–840.
23. Savinko T, Matikainen S, Saarialho-Kere U, et al. IL-33 and ST2 in atopic dermatitis: expression profiles and modulation by triggering factors. *J Invest Dermatol* 2012;132:1392–1400.
24. Stolarski B, Kurowska-Stolarska M, Kewin P, Xu D, Liew FY. IL-33 exacerbates eosinophil-mediated airway inflammation. *J Immunol* 2010;185:3472–3480.
25. Suzukawa M, Koketsu R, Iikura M, et al. Interleukin-33 enhances adhesion, CD11b expression and survival in human eosinophils. *Lab Invest* 2008;88:1245–1253.
26. Pecaric-Petkovic T, Didichenko SA, Kaempfer S, Spiegl N, Dahinden CA. Human basophils and eosinophils are the direct target leukocytes of the novel IL-1 family member IL-33. *Blood* 2009;113:1526–1534.
27. Wong CK, Leung KM, Qiu HN, Chow JY, Choi AO, Lam CW. Activation of eosinophils interacting with dermal fibroblasts by pruritogenic cytokine IL-31 and alarmin IL-33: implications in atopic dermatitis. *PLoS One* 2012;7:e29815.
28. Wen T, Besse JA, Mingler MK, Fulkerson PC, Rothenberg ME. Eosinophil adoptive transfer system to directly evaluate pulmonary eosinophil trafficking in vivo. *Proc Natl Acad Sci USA* 2013;110:6067–6072.
29. 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* 2012;158 Suppl 1:47–50.



## 好酸球性副鼻腔炎の手術症例における臨床検討

都築 建三<sup>1</sup>, 児島 雄介<sup>1</sup>, 雪辰 依子<sup>1</sup>, 阪上 雅史<sup>1</sup><sup>1</sup>兵庫医科大学耳鼻咽喉科

2008年6月から2011年8月に当科入院して初回ESSを行った好酸球性副鼻腔炎 (ECRS: eosinophilic chronic rhinosinusitis) 症例の中で1年以上経過観察し、術後に副鼻腔CT、嗅覚について評価できた14症例を対象とした。男性8例、女性6例。年齢中央値54歳 (23~74歳)。術後観察期間は中央値12か月 (12~26か月)。ECRSの診断は、両側鼻閉かつ嗅覚障害、両側鼻茸、高好酸球血症、術前CTで篩骨洞病変優位をすべて満たすものとした。副鼻腔CTは、Lund-Mackay systemに準じて副鼻腔および嗅裂で両側24点満点として、病変の割合 (CTスコア) とした。嗅覚は、日常のにおいアンケート (SAOQ: self-administered odor questionnaire), VAS (visual analog scale), 基準嗅力検査の平均認知域値で評価した。術中所見は両側同様に前部篩骨洞のポリープ病変が最も多かった。術後CTも前部篩骨洞の病変が最も多く、薬形骨洞が最も少なかった。平均CTスコアは、術前71%から術後44%と有意に改善した ( $p=0.0026$ ,  $n=14$ )。嗅覚は、平均SAOQ ( $p=0.0400$ ), VAS ( $p=0.0159$ ), 平均認知域値 (術前5.3, 術後3.8,  $p=0.0077$ ) はいずれも有意に改善した。嗅覚の改善率は50% (7/14例) で、嗅覚改善例はCTスコアのいずれの副鼻腔および嗅裂も良好であった。今後は症例を増やして術後成績を検討し、成績不良例について要因を追究することが課題である。

キーワード: 好酸球性副鼻腔炎, 内視鏡下鼻副鼻腔手術, 嗅覚障害, 術後経過

略語: ESS, endoscopic sinus surgery; ECRS, eosinophilic chronic rhinosinusitis; SAOQ, self-administered odor questionnaire; VAS, visual analog scale

## はじめに

好酸球性副鼻腔炎 (ECRS: eosinophilic chronic rhinosinusitis)<sup>1)</sup>の治療は、内視鏡下副鼻腔手術 (ESS: endoscopic sinus surgery) が第一選択とされるが、術後も再発例が多く予後不良とされる<sup>2)</sup>。今回、我々が経験したECRSの手術症例で1年以上経過観察しえた症例における臨床的特徴および術後嗅覚、副鼻腔CT所見について検討した結果を報告する。

## 対象と方法

2008年6月から2011年8月に、当科に入院して初回の両側ESSを行った成人の両側慢性副鼻腔炎は155症例あった。この中で1年以上経過観察しえた症例で、かつ (1)

術前後に副鼻腔CT検査および (2) 術前後に嗅覚検査を行い評価できたものは40例あった。さらに下記のECRSの基準をみたした14例を対象とした。男性8例、女性6例。年齢の中央値は54歳 (23~74歳)。術後観察期間の中央値は12か月 (12~26か月) であった。全ての症例で副鼻腔CT検査と嗅覚検査は同時期に実施した。

ECRSの診断は、術前に以下の条件 (i~iv) をすべて満たすものとした<sup>3)</sup>。

- (i) 両側鼻閉かつ嗅覚障害
- (ii) 両側鼻茸
- (iii) 高好酸球血症 ( $\geq 7\%$ )
- (iv) 術前CTで篩骨洞病変優位 (篩骨洞/上顎洞スコア: E/M比 $\geq 1$ )<sup>4)</sup>

本検討は、上記の条件が一つでも該当しない例、鼻手術歴のある例、術後経過が1年以上観察できなかった例、術後に副鼻腔CTと嗅覚の両者ともに評価ができなかった例は除外した。

本研究は、術前アレルギー検査、術中所見、術前後の副鼻腔CT、術前後の嗅覚、術後の内視鏡所見について、レトロスペクティブに検討した。

術前のアレルギー血液検査は、末梢血好酸球の割合 (%)

2013年10月28日受稿, 2014年1月29日受理  
別冊請求先: 都築建三  
〒663-8501 兵庫県西宮市武庫川町1-1  
兵庫医科大学耳鼻咽喉科  
TEL: 0798-45-6493, FAX: 0798-41-8976  
E-mail: kenzo@hyo-med.ac.jp

と血清IgE値（非特異的（RIST）および特異的IgE（RAST：ハウスダスト・ヤケヒョウヒダニ・スギ・ヒノキ・カモガヤ・ブタクサ・ヨモギ）について調べた。血清IgE値については、fluoroenzyme immunoassay（CAP RIST FEIA and CAP RAST FEIA, Phadia K.K., Tokyo, Japan）により検査し、class 2以上をそのアレルゲン陽性とした<sup>9)</sup>。

術前検査を終了した手術直前5～7日間のみ、副腎皮質ステロイド薬（以下、ステロイドと省略、プレドニゾロン5～20mg/日）および抗菌薬（ガレノキサシン400mg/日）の経口投与を行った<sup>6)</sup>。手術は全例、全身麻酔下に汎副鼻腔手術（IV型）<sup>8)</sup>を行った。嗅裂部のポリープはmicro-debriderを用いて切除した<sup>9)</sup>。上鼻道は大きく開放した。鼻中隔彎曲が強い例（10例）には鼻腔通気性の改善および視野と操作性の確保目的<sup>10)</sup>に、鼻中隔矯正術および両側下鼻甲介粘膜下切除術も行った。

術後2か月は、全ての症例で術後1～2週間毎に当科にて内視鏡下で鼻内処置を行った。その後、3か月、6か月、1年、1月6か月、以降2～6か月毎の定期観察を行った。鼻洗浄、鼻噴霧用ステロイド薬、抗ロイコトリエン受容体拮抗薬および粘液溶解剤の経口投与は共通して行った。術後3か月経過して副鼻腔粘膜がポリープ状である場合に、経口ステロイド薬（セレスタミン1錠/日、プレドニン5～20mg/日の順に）を投与した<sup>9)</sup>。全ての症例で、術前後のCTおよび嗅覚検査前の少なくとも3週間は経口ステロイド薬を使用しなかった。

術中の内視鏡所見（手術記録）を以下のようにスコア化して検討した。各副鼻腔開放時の洞内粘膜の状態は、0点：正常（normal）、1点：浮腫（edema）、2点：ポリープ（polyp）とした。貯留内容物の性状は、0点：貯留液なし（none）、1点：吸引が容易な粘液（mucous effusion）、2点：吸引が困難な極めて粘稠な粘液（viscous effusion）とした。各部位別に両側スコアの合算（0～4点）を粘膜スコアおよび貯留内容物スコアとした（図1）。

副鼻腔CTは、Lund-Mackay system<sup>11)</sup>に準じて各副鼻腔および嗅裂の陰影を、異常なし（0点）、部分的（1点）、完全混濁陰影（2点）として評価した。両側24点満点として、各症例の病変の占める割合をCTスコア（%）とした。各部位別に両側スコアの合算（0～4点）を求めて検討した。全症例、CT撮影前には鼻内の処置は行っていない。

術後内視鏡所見は、ESSで開放した各副鼻腔および嗅裂の所見を、異常なし（0点）、開存するも浮腫・ポリープ・分泌物あり（1点）、完全閉塞により観察困難（2点）として評価した。

嗅覚は、日常のにおいアンケート（SAOQ, Self-administered odor questionnaire）とolfactory VAS（Visual Analog Scale）から自覚症状を評価した<sup>12)</sup>。T&Tオルファクトメーターを用いた基準嗅力検査の平均認知域値の結果から、嗅覚障害の程度は、軽度（1.2～2.4）、中等度（2.6～4.0）、高度（4.2～5.4）、脱失（5.6～5.8）と分類し、治療効果の判定は、

術後のT&T平均認知域値から以下の4段階に分類した<sup>8)</sup>。

「治癒」：平均認知域値が2.0以下になったもの

「軽快」：治癒には至らないが、平均認知域値が1.0以上改善したもの

「悪化」：平均認知域値が、1.0以上悪化したもの

「不変」：上記のいずれの基準も満たさないもの

「治癒」と「軽快」を合わせて「改善」とした。静脈性嗅覚検査では反応の有無で検討した。静脈性嗅覚検査は、アリナミン注射液<sup>®</sup>（2ml）を左肘正中静脈から20秒かけて注射し、アリナミン臭（ニンニクあるいはオニオン臭）を自覚した潜時と持続時間を求めた。アリナミン臭がわかれば反応群、全くわからなければ無反応群として検討した。

術前後の比較はWilcoxon検定の符号付順位検定、群間の比較はMann-Whitney U検定、相関性はSpearman順位相関で統計学的に検定し（StatView version 5.0）、p値<0.05であるとき統計学的に有意とした。データは平均±標準誤差で表示した。

## 結 果

### 1. 術前のアレルギー血液検査

末梢血好酸球の割合が、7%以上10%未満が57%（8/14例）で、10%以上が43%（6/14例）あった。高IgE血症（RIST高値）は57%（8/14例）に認めた。すべての特異的IgEが陰性であったものは35%（5/14例）あった。通年性アレルゲン（ハウスダスト・ヤケヒョウヒダニ）に陽性であったものは43%（6/14例）あった。季節性アレルゲンに陽性例は64%（9/14例）にあり、内訳はスギ6例、ヒノキ3例、カモガヤ4例、ブタクサ0例、ヨモギ1例であった（重複含む）。

### 2. 術中所見（図1）

両側同様の所見であった。病的粘膜は前部篩骨洞に最も多く、次いで前頭洞、後部篩骨洞の順に多かった（図1A）。病的粘膜の状態は、いずれの部位もポリープが最も多かった。平均の粘膜スコアでは、前部篩骨洞が3.6と最も高く、後部篩骨洞3.0、前頭洞2.9、上顎洞2.4、嗅裂2.3、蝶形骨洞1.1の順となった（図1B）。

貯留内容物は上顎洞および蝶形骨洞に多かった（図1C）。特に好酸球性副鼻腔炎に特徴的とされるviscous effusionの貯留は上顎洞（14%、2/14例）と蝶形骨洞（7%、1/14例）に認めた。貯留内容物スコアは、上顎洞（1.2）が最も高く、前頭洞1.1、前部篩骨洞1.1、蝶形骨洞0.9、後部篩骨洞0.8の順となった（図1D）。

### 3. 副鼻腔CTおよび術後内視鏡所見（図2）

全症例の平均CTスコアは、術前71.1±18.2%から術後



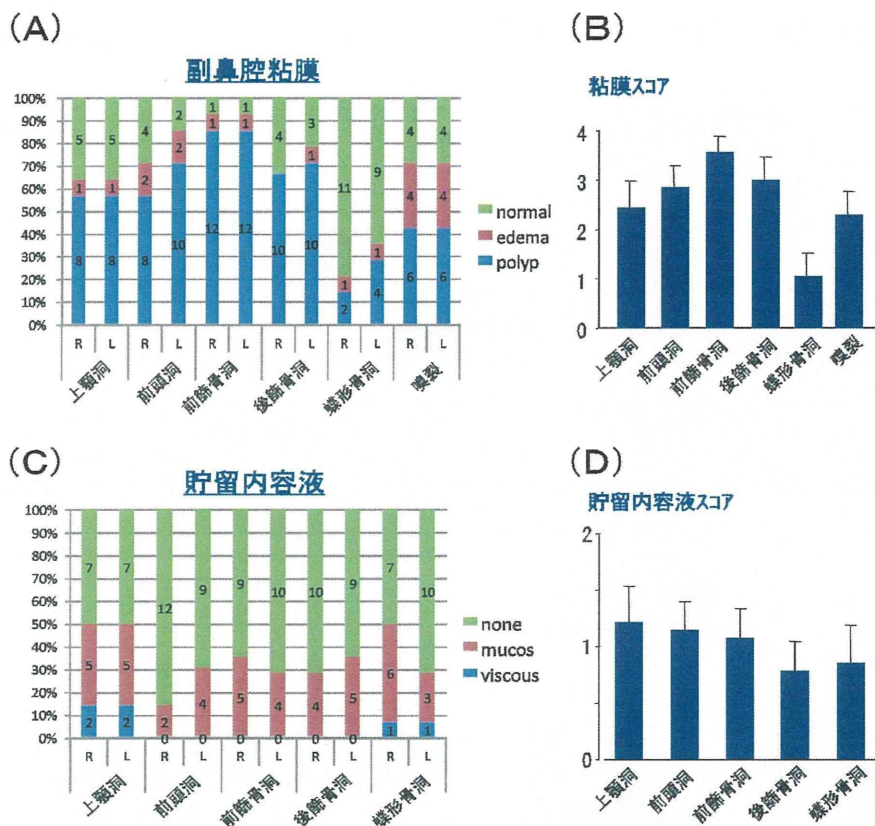


図1 術中所見：(A, B) 副鼻腔粘膜, (C, D) 貯留内容液

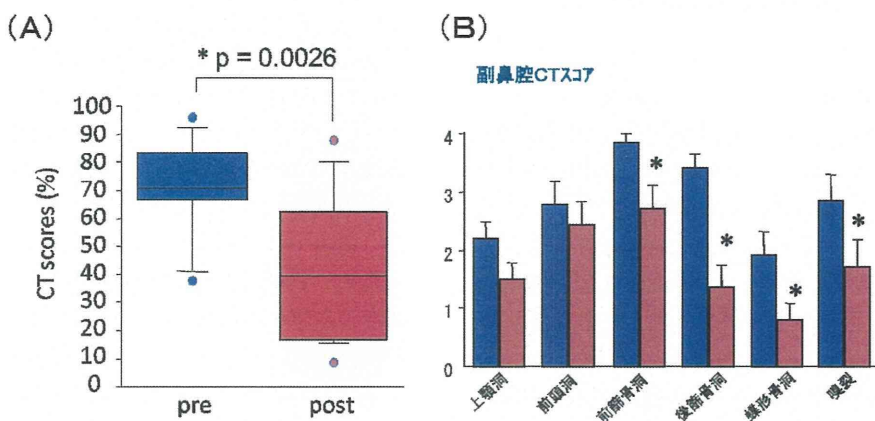


図2 術前後の副鼻腔 CT (平均)：(A) 平均 CT スコアの変化, (B) 術前後の副鼻腔・嗅裂別 CT 所見 (\*p&lt;0.05)

43.8±26.2%と有意に改善した ( $p=0.0026$ ,  $n=14$ , 図2A)。部位別のスコアは、術前において、前部篩骨洞3.9が最も高く、後部篩骨洞3.4、嗅裂2.9、前頭洞2.8、上顎洞2.2、蝶形骨洞1.9の順であった(図2B)。術後も前部篩骨洞2.7が最も高く、前頭洞2.4、嗅裂1.7、上顎洞1.5、後部篩骨洞1.4、蝶形骨洞0.8の順であった。術前と比較して前 ( $p=0.0180$ ) および後部篩骨洞 ( $p=0.0033$ )、蝶形骨洞 ( $p=$

0.0152)、嗅裂 ( $p=0.0280$ ) は術後に有意な改善を示したが、前頭洞と上顎洞は術前後で有意差がなかった。

術後内視鏡所見が正常であったものは、上顎洞32% (9/28側)、前頭洞21% (6/28側)、前部篩骨洞39% (11/28側)、後部篩骨洞46% (13/28側)、蝶形骨洞46% (13/28側)、嗅裂43% (12/28側)で、術後副鼻腔CTと同様な傾向を認めた。

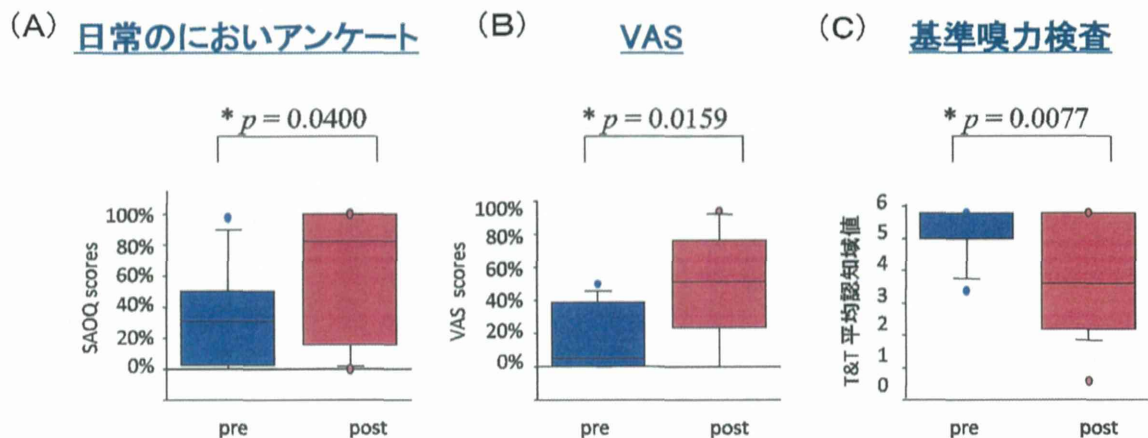


図3 術前後の嗅覚（平均）：(A) 日常のにおいアンケート・スコア，(B) VASスコア，(C) 基準嗅力検査

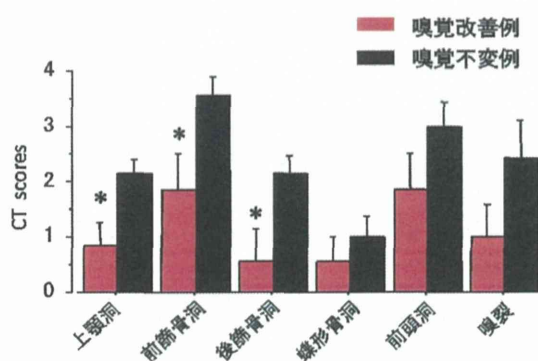


図4 嗅覚改善別にみた副鼻腔 CT 所見 (\*p<0.05)

#### 4. 嗅覚障害 (図3, 図4)

全症例の平均 SAOQ スコア (術前  $34.6 \pm 9.1$ , 術後  $64.0 \pm 11.3$ ,  $p=0.0400$ ), VAS スコア (術前  $15.9 \pm 5.1$ , 術後  $48.2 \pm 8.7$ ,  $p=0.0159$ ), 平均認知域値 (術前  $5.3 \pm 0.2$ , 術後  $3.8 \pm 0.5$ ,  $p=0.0077$ ) は, いずれも有意に改善した (図3)。平均認知域値の効果判定基準<sup>8)</sup>では「治療」2例, 「軽快」5例となり, 嗅覚の改善率は50% (7/14例)であった。術後の平均認知域値はCTスコアと有意に相関した ( $p=0.0417$ )。また, いずれの部位も嗅覚改善例はCTスコアが良好で, 嗅覚不変例と比較して上顎洞 ( $p=0.0320$ ), 前部篩骨洞 ( $p=0.0465$ ), 後部篩骨洞 ( $p=0.0140$ ) は有意差を認めた (図4)。

術前の静脈性嗅覚検査に関して, 反応群が12例 (86%), 無反応群2例 (14%)であった。術後も静脈性嗅覚検査を行えた11例は, 術前無反応群の2例も含めて全例が術後反応群となった。術前反応群 ( $n=12$ ) の潜時は平均  $24.1 \pm 4.5$  秒, 持続時間は平均  $72.3 \pm 6.9$  秒であった。術後反応群 ( $n=11$ ) の潜時は平均  $18.9 \pm 2.6$  秒, 持続時間は平均  $75.1 \pm 11.2$  秒となり, 術前よりも潜時が短縮して持続時間が延長する傾向を認めた。

#### 考 察

本研究は, ECRS に対する初回 ESS 症例の中で, 1年以上経過観察した後にCTおよび嗅覚を評価しえた症例の術後成績について検討した。

篩骨洞は ECRS の初期から罹患することが報告されている<sup>2,13)</sup>。前・後部篩骨洞の術中所見は, ポリプが多く粘膜スコアは高値であるが, 貯留液は少なく内容液スコアが低値の傾向であった。細菌・真菌・ウィルスなどの微生物が中鼻甲介先端部や鉤状突起の間および中鼻甲介と篩骨胞の間隙に付着する結果, 炎症性鼻茸は中鼻道粘膜に発生しやすい<sup>13)</sup>。さらに中鼻甲介と鼻中隔粘膜の炎症性浮腫により上鼻道が閉塞して後部篩骨洞病変を生じる<sup>14)</sup>。この気流環境が好酸球性炎症とともに篩骨洞にポリプを生じやすくさせると考えられた。また篩骨洞は蜂巢状であり個々の蜂巢容積は極小なため, 粘液貯留が少ない結果になったと考えられた。上顎洞は解剖学的に最も容積が大きい副鼻腔で, 炎症で最初に腫脹する中鼻道に自然口が開く。このため, 炎症性浸出液が容易に貯留しやすく, 粘膜腫脹と内容液貯留は著明となり, 粘膜スコアも内容液スコアも高値となったと考えられた。前頭洞も粘膜スコア・貯留液スコアともに高値であった。前頭洞は, ECRS で最初に罹患する前部篩骨洞の炎症から鼻前頭管周囲の粘膜が腫脹し, 容易に前頭洞の排泄路に障害をきたしやすいと考えられた<sup>14)</sup>。蝶形骨洞は, 上鼻道・嗅裂部の炎症により自然口および洞内にポリプを認め, 貯留した粘液も吸引困難 (viscous) であった症例が存在する一方, 正常所見であった症例も存在したため, 本検討では粘膜スコア・内容液スコアともに低値となった。

本検討の術後の嗅覚改善率は50%で, 術後に70%以上改善したとする報告<sup>15-17)</sup>には及ばなかった。一方で改善率は25%程度<sup>18)</sup>との報告や, 気管支喘息合併例では51%程度<sup>9)</sup>とする報告もあり, 慢性副鼻腔炎による嗅覚障害に対



する ESS の有効性に現在も一定のコンセンサスがない<sup>19)</sup>。

副鼻腔 CT 所見は、図 2 の如く症例全体で術後は有意に改善した。また図 4 の如くいずれの部位も嗅覚改善例は不変例よりも良好であった。術後に静脈性嗅覚検査が改善したことも、嗅裂部ははじめ後部篩骨洞・蝶形骨洞の気流の改善を反映しているといえる。ECRS 症例には呼吸性嗅覚障害の要因が大きいことが示唆された。一方、CT 所見が良好な例でも約 4 割に嗅覚予後不良例があるとされ<sup>9)</sup>、好酸球性炎症による嗅粘膜性嗅覚障害の潜在が考えられた。嗅粘膜性障害は、ESS の嗅覚症状への効果が鼻閉・鼻汁などの呼吸器症状に比較して低くなる要因の一つであろう。嗅覚の予後不良因子の検討では、高齢、長期の病歴期間、好酸球性炎症、アスピリン喘息、好酸球性中耳炎、鼻手術既往、静脈性嗅覚検査陰性などが挙げられている<sup>3,9,15,17)</sup>。しかしこれらの因子に関する報告も経過観察期間や治療方法などが異なり、一定の見解ではない<sup>9)</sup>。検査結果に及ぼす薬剤の影響を考慮した medication score<sup>20)</sup>なども参照して、補正して考察することが必要となろう。また、術後経過するにつれて感冒・感染、喘息発作、花粉飛散期など様々な急性増悪となる因子が影響してくる。急性増悪時は嗅覚が最も障害され易いとされ<sup>21)</sup>、術後の評価時期も非常に重要と考えられる。本検討は症例が少数であったが、今後も症例を増やして長期に経過観察して ECRS の臨床像について検討していく必要があると考えた。

本論文に関して、開示すべき利害相反状態は存在しない。

## 文 献

- 1) 春名眞一, 鴻 信義, 他. 好酸球性副鼻腔炎. 耳展 2001; 44: 195-201.
- 2) Ishitoya J, Sakuma Y, et al. Eosinophilic chronic rhinosinusitis in Japan. Allergol Int. 2010; 59: 239-45.
- 3) Oka H, Tsuzuki K, et al. Olfactory changes after endoscopic sinus surgery in patients with chronic rhinosinusitis. Auris Nasus Larynx. 2013; 40: 452-7.
- 4) 石戸谷淳一. 好酸球性副鼻腔炎. 日耳鼻 2008; 111: 712-5.
- 5) Kojima Y, Tsuzuki K, et al. Therapeutic evaluation of outpatient submucosal inferior turbinate surgery for patients with severe allergic rhinitis. Allergol Int. 2013; 62(4): 479-85.
- 6) Sieskiewicz A, Olszewska E, et al. Preoperative corticosteroid oral therapy and intraoperative bleeding during functional endoscopic sinus surgery in patients with severe nasal polyposis: a preliminary investigation. Ann Otol Rhinol Laryngol. 2006; 115: 490-4.
- 7) 出島健司. 好酸球性副鼻腔炎の治療. JOHNS. 2011; 27: 871-4.
- 8) 春名眞一, 友田幸一, 他. 慢性副鼻腔炎に対する内視鏡下副鼻腔手術—新たな手術分類とその評価—. 日本鼻科学会副鼻腔炎手術技術機能評価委員会. 日鼻誌 2013; 52: 143-57.
- 9) 出島健司, 松本幸江, 他. 喘息合併副鼻腔炎における内視鏡下鼻副鼻腔手術後の嗅覚自覚予後—日常臨床データの基づく知見—. 耳鼻免疫アレルギー 2011; 29(4): 253-9.
- 10) 比野平恭之, 谷口昌史, 他. 特集/好酸球性病変の診断と治療 好酸球性副鼻腔炎に対する手術療法. JOHNS. 2007; 23: 862-6.
- 11) Lund VJ, Mackay IS. Staging in rhinosinusitis. Rhinology. 1993; 31: 183-4.
- 12) Takebayashi H, Tsuzuki K, et al. Clinical availability of a self-administered odor questionnaire for patients with olfactory disorders. Auris Nasus Larynx. 2011; 38: 65-72.
- 13) 大薗哲史. 好酸球性副鼻腔炎で篩骨蜂巣が最初に罹患するわけ. JOHNS. 2013; 29: 1272-7.
- 14) 吉田尚弘. 前部と後部の篩骨蜂巣の相違点. JOHNS. 2013; 29: 1267-71.
- 15) 鴻 信義, 深見雅也, 他. 内視鏡下鼻内手術による嗅覚改善の評価. 日耳鼻 1995; 98: 642-9.
- 16) 春名眞一. 慢性副鼻腔炎による嗅覚障害に対する ESS の効果 (I). ENTONI. 2006; 64: 22-8.
- 17) 三輪高喜. においの受容と嗅覚障害の病態. 耳鼻臨床 2010; 103: 1073-81.
- 18) Pade J, Hummel T. Olfactory function following nasal surgery. Laryngoscope. 2008; 118: 1260-4.
- 19) Jiang RS, Lu FJ, et al. Olfactory function in patients with chronic rhinosinusitis before and after functional endoscopic sinus surgery. Am J Rhinol. 2008; 22: 445-8.
- 20) 鼻アレルギー診療ガイドライン作成委員会. 鼻アレルギー診療ガイドライン—通年性鼻炎と花粉症—. 東京: ライフサイエンス; 2013. p. 17-32.
- 21) 太田 康, 山田智佳子, 他. 好酸球性副鼻腔炎 急性増悪の症例の検討. 耳鼻免疫アレルギー 2012; 30(4): 279-83.

## Clinical study on patients with eosinophilic chronic rhinosinusitis undergoing endoscopic sinus surgery

Kenzo Tsuzuki<sup>1</sup>, Yusuke Kojima<sup>1</sup>, Yoriko Yukitatsu<sup>1</sup>, Masafumi Sakagami<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Otolaryngology, Hyogo College of Medicine

### ABSTRACT

**Objective:** To investigate postoperative course of eosinophilic chronic rhinosinusitis (ECRS).

**Methods:** Adult fourteen patients with ECRS, who underwent initial endoscopic sinus surgery (ESS) between 2008 and 2011 and were followed-up for 12 months or more, were retrospectively analyzed. There were 8 men and 6 women with median age of 54 years (23–74). Median value of following-up period was 12 months (12–26) after ESS. The ECRS was diagnosed when nasal congestion and olfactory disorder, bilateral CRS with nasal polyps (CRSwNPs), eosinophilia, and ethmoid sinus dominant opacification were completely fulfilled. Both pre- and postoperative sinonasal computed tomography (CT) findings of each sinus and olfaction cleft (OC) were scored. The CT score is the total score expressed as a percentage of the possible maximum score (24 points). Olfaction was evaluated using self-administered odor questionnaire (SAOQ), visual analog scale (VAS), and T&T olfactometer.

**Results:** Anterior ethmoid sinus with polypous mucosa was observed as the most severe inflammatory sinus before, during, and after ESS. Mean CT score significantly improved from 71% to 44% ( $p=0.0026$ ,  $n=14$ ) after ESS. On average, all olfaction tests, SAOQ ( $p=0.0400$ ), VAS ( $p=0.0159$ ), and T&T recognition threshold ( $p=0.0077$ ), significantly improved. Improvement rate was 50% (7/14 patients). CT scores in the improvement group of olfaction were significantly better than those in the no-changed group.

**Conclusion:** A half of patients with ECRS showed benefit in postoperative course more than 12 months. This study demonstrated that the better olfactory results tended to show the better CT findings after ESS.

**Key words:** eosinophilic chronic rhinosinusitis, endoscopic sinus surgery, olfactory disorder, postoperative course



## 慢性副鼻腔炎による嗅覚障害に対する 内視鏡下副鼻腔手術の治療効果

都築 建三, 児島 雄介, 雪辰 依子,  
岡 秀樹, 竹林 宏記, 阪上 雅史

兵庫医科大学耳鼻咽喉科・頭頸部外科

当科で経験した慢性副鼻腔炎による嗅覚障害の手術症例の治療成績を検討した。2007年1月から2013年2月の間に、嗅覚障害を認めた両側慢性副鼻腔炎に対して初回の両側内視鏡下副鼻腔手術を行った症例の中で、術後に嗅覚評価できた109症例を対象とした。男性60例、女性49例、年齢中央値50歳(20~79歳)。術後観察期間は中央値12か月(3~79か月)であった。嗅覚障害は、T&Tオルファクトメーターを使用した基準嗅力検査および静脈性嗅覚検査で評価した。基準嗅力検査の平均認知域値の結果から治療効果を判定し、治癒と軽快を合わせた改善率を求めた。術後の嗅覚変化はレトロスペクティブに改善維持、緩徐改善、緩徐増悪、不変の4つの経過に分けた。

時系列別の改善率は術後6か月未満が66%(40/61例)で最も高く、その後は経過とともに低下した。術後に嗅覚検査を複数回行えた58例における嗅覚変化は、改善維持が50%(29例)と半数を占め、緩徐増悪14%(8例)、緩徐改善7%(4例)、不変29%(17例)となった。症例全体では、平均認知域値が術前 $4.9 \pm 1.4$ から術後 $3.9 \pm 1.7$ と有意に改善し( $p < 0.0001$ ,  $n = 109$ , Wilcoxon検定)、治癒(24例)と軽快(33例)を合わせた改善率は52%(57/109例)であった。平均認知域値は、改善群 $2.6 \pm 1.3$  ( $n = 57$ )、不変群 $5.2 \pm 0.9$  ( $n = 52$ )であった。術前の静脈性嗅覚検査の陽性率は、不変群が79%(41例)であったのに対し、改善群は95%(54例)と有意に良好( $p = 0.020$ )であった。

キーワード：慢性副鼻腔炎，術後経過，内視鏡下副鼻腔手術，基準嗅力検査，静脈性嗅覚検査

## Therapeutic Effects of Endoscopic Sinus Surgery on Patients with Olfactory Disorder Due to Chronic Rhinosinusitis

Kenzo Tsuzuki, Yusuke Kojima, Yoriko Yukitatsu, Hideki Oka,  
Hironori Takebayashi, Masafumi Sakagami

Department of Otolaryngology, Hyogo College of Medicine

We retrospectively analyzed the postoperative olfactory changes in 109 adult patients with olfactory disorder due to chronic rhinosinusitis who underwent endoscopic sinus surgery (ESS) between 2007 and 2013. There were 60 men and 49 women. Median age was 50 years (20–79). Median follow-up period after ESS was 12 months (3–79). Olfaction was evaluated using T&T olfactometry and intravenous olfaction test. In the longitudinal data analysis, the proportion with improvement was 66% (40/66) within 6 months, but this decreased as time passed after surgery. The postoperative course of olfactory acuity could be classified into four courses: sustained

improvement (50%, n=29); gradual improvement (7%, n=4); deterioration (14%, n=8); and no change (29%, n=17). On average, the mean T&T recognition threshold significantly improved from  $4.9 \pm 1.4$  before ESS to  $3.9 \pm 1.7$  after it (n=109,  $p < 0.0001$ ), and the proportion with improvement was 52% (57/109) in total. The mean T&T recognition threshold ( $2.6 \pm 1.3$ , n=57) in the improvement group was significantly better than in the unchanged group ( $5.2 \pm 0.9$ , n=52,  $p < 0.0001$ ). The positive rates of preoperative intravenous olfaction test showed a significant difference between the improvement group (95%) and the unchanged group (79%,  $p = 0.020$ ).

**Key words:** chronic rhinosinusitis, postoperative course, endoscopic sinus surgery, T&T olfactometry, intravenous olfaction test

(2014年1月30日受稿, 2014年7月8日受理)

## はじめに

嗅覚障害の原因疾患別分類は、諸報告に共通して鼻副鼻腔疾患、特に慢性副鼻腔炎によるものが最も多い<sup>1-3)</sup>。慢性副鼻腔炎に対する治療にあたり、保存的治療に抵抗する例は手術治療の適応となる。嗅覚障害に対する手術成績は、同一症例であっても手術後の嗅覚を評価する時期によって異なり、術後経時的に嗅覚の変化を詳細にみた報告は少ない<sup>4)</sup>。今回我々は当科で経験した慢性副鼻腔炎による嗅覚障害の手術症例の治療成績を検討し、その結果の問題点について考察する。

## 対象と方法

2007年1月から2013年2月の間に、嗅覚障害（基準嗅力検査の平均認知域値1.2以上）を認めた両側慢性副鼻腔炎に対して初回の両側内視鏡下副鼻腔手術（endoscopic sinus surgery, ESS）を行った症例は181症例（男性112例、女性69例、年齢中央値52歳、13～80歳）あった。この中で術後に嗅覚評価できた109症例を対象とした。男性60例、女性49例、年齢中央値50歳（20～79歳）。好酸球副鼻腔炎は、術前に以下の条件（i～iv）：（i）両側鼻閉かつ嗅覚障害、（ii）両側鼻茸、（iii）高好酸球血症（ $\geq 7\%$ ）、（iv）術前CTで篩骨洞病変優位（篩骨洞/上顎洞スコア：E/M比 $\geq 1$ ）をすべて満たすものとした<sup>5)</sup>。本検討では、上記の条件が一つでも該当しない例は非好酸球性副鼻腔炎とした。

術後観察期間は中央値12か月（3～79か月）であった。手術前後の嗅覚検査の結果についてレトロスペクティブに検討した。手術は104例に全身麻酔、5例に局所麻酔下で行った。鼻中隔彎曲が強い例には、鼻腔通気性の改善および視野と操作性の確保目的に、鼻中隔矯正術および両側下鼻甲介粘膜下切除術も行った。

嗅覚障害は、T&Tオルファクトメーターを使用した基

準嗅力検査および静脈性嗅覚検査で評価した<sup>6)</sup>。基準嗅力検査の平均認知域値の結果から、嗅覚障害の程度は、軽度（1.2～2.4）、中等度（2.6～4.0）、高度（4.2～5.4）、脱失（5.6～5.8）と分類し、治療効果の判定は、術後のT&T平均認知域値から以下の4段階に分類した。

「治癒」：平均認知域値が2.0以下になったもの

「軽快」：治癒には至らないが、平均認知域値が1.0以上改善したもの

「悪化」：平均認知域値が、1.0以上悪化したもの

「不変」：上記のいずれの基準も満たさないもの

術後に基準嗅力検査を施行した症例における「治癒」と「軽快」を合わせた「改善」の割合を嗅覚の改善率とした。術後6か月未満、6か月以降～12か月未満、12か月以降～18か月未満、18か月以降～24か月未満、24か月以降～36か月未満、36か月以降と時系列別に改善率を求めた。術後もっとも長期に経過した時点の基準嗅力検査の結果に基づいて、「治癒」と「軽快」を合わせて「改善群」、それ以外を「不変群」とした。

また術後に基準嗅力検査を複数回行えた症例において、経時的変化を以下の4つに分類して検討した。一過性に変動をしたものは、その前後の結果によって判定した。

①「改善維持」：術後早期（1回目検査）から「改善」を維持した例。

②「緩徐改善」：2回目の検査以降に「改善」となった例。

③「緩徐増悪」：術後早期は「改善」となるが徐々に悪化して「不変」となった例。

④「不変」：術後の検査で一度も「改善」にならなかった例。

静脈性嗅覚検査は、アリナミン注射液<sup>®</sup>（2mL）を左肘正中静脈から20秒かけて注射し、アリナミン臭を自覚した潜時と持続時間を求めた。アリナミン臭がわかれば陽性群、全くわからなければ陰性群として検討した<sup>7)</sup>。



術中の嗅裂の粘膜所見に関して、手術記録から正常、腫脹、ポリープの3つに分けて、嗅覚検査の結果とあわせて検討した。

術後治療に関して、術後2か月間は1～2週間毎に当科にて内視鏡下に鼻処置を行った<sup>5)</sup>。その後、3か月、6か月、1年、1月6か月、以降2～6か月毎の定期観察を行った。鼻洗浄、鼻噴霧用ステロイド薬、抗ロイコトリエン受容体拮抗薬および粘液溶解剤の経口投与は共通して行った。術中および術後1週間はペニシリン系、セフェム系抗生物質を投与した。術後3か月経過して副鼻腔粘膜がポリープ状であれば、副腎皮質ステロイド（以下ステロイド）薬を経口投与（セレスタミン®1錠/日、プレドニン®5～20mg/日の順に）した。ただし、術前後の嗅覚検査前の少なくとも2週間はステロイド薬の経口投与はしなかった。

統計学的検討には、統計ソフトStatView version 5.0を用いた。術前後の比較はWilcoxon検定の符号付順位検定、群間の比較はMann-Whitney U検定で、クロス集計表（2×2分割表）はFisher直接確率計算法（Fisher法、Fisher's exact probability test）で検定した。p値<0.05であるとき統計学的に有意とした。データは平均±標準誤差で表示した。

結 果

時系列別の改善率は、術後6か月未満が66%（40/61例）、6か月以上～12か月未満が53%（24/45例）、12か月以上～18か月未満が54%（27/50例）、18か月以上～24か月未満が53%（10/19例）、24か月以上～36か月未満が44%（11/25例）、36か月以上が27%（3/11例）であった（図1）。

術後に嗅覚検査を複数回行えたものは53%（58/109例）あった。改善維持例が50%（29/58例）と半数を占めた。緩徐増悪例14%（8/58例）、緩徐改善例7%（4/58例）、不変例29%（17/58例）となった（図2、図3）。

術後の最終データを術前と比較すると、平均認知域値は症例全体（平均）で術前4.9±1.4から術後3.9±1.7と有意に改善した（p<0.0001, n=109, Wilcoxon検定）。個々の症例における成績は、治癒22%（24例）と軽快30%（33例）となり、これらをあわせた改善率は52%（57/109例）であった（図4A）。改善群（57例）と不変群（52例）の2群に分けて検討した。平均認知域値は、改善群2.6±1.3（n=57）、不変群5.2±0.9（n=52）であった（p<0.0001, Mann-Whitney U検定, 図4B）。好酸球性副鼻腔炎は47例あり、嗅覚の改善率は47%（22/47例）であった。非好酸球性例（57%, 35/62例）と比較して、低率になる傾向を認めた。気管支喘息合併例における嗅覚の改善率（41%,

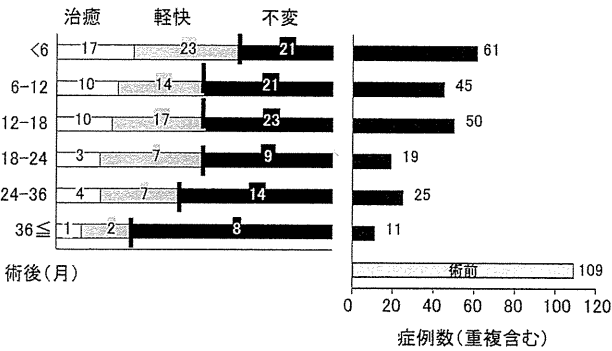


図1 術後評価時期別の成績。平均認知域値による効果判定（左）と、経過観察し得た症例数（右）。術後は月数別（以降～未満）で示す。

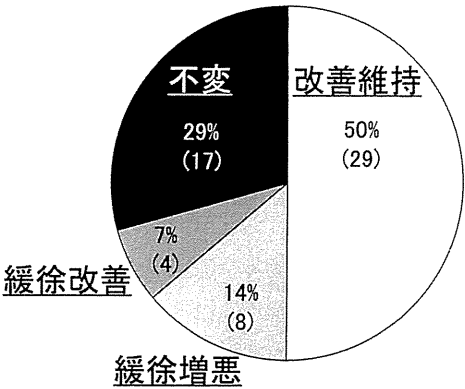


図2 術後嗅覚の経過。括弧内は症例数を示す。

18/44例）も、非合併例（60%, 39/65例）よりも低い傾向であった。鼻中隔矯正術および両側下鼻甲介粘膜下切除術を行った症例は66例（改善群32例、不変群34例）あった。術後の嗅覚は、改善群と不変群のいずれも、この手術を行わなかった症例との間に有意差は認めなかった。

重症度分類に関して、改善群では術前に認めた嗅覚脱失は術後認めなかった（図5A）。また術後に7例が正常となった。不変群は、嗅覚脱失が術後も33例残った（図5B）。

術前の静脈性嗅覚検査の陽性群は、改善群が95%（54/57例）で、不変群の79%（41/52例）と比較して有意に良好（p=0.020, Fisher法）であった（表1）。

術中の嗅裂の粘膜所見に関しては、正常であったものは改善群が47%（27/57例）で、不変群（25%, 13/52例）よりも有意に（p=0.0179, Fisher法）多く認めた（図6）。一方、嗅裂に粘膜腫脹およびポリープの病変を認めたものは、改善群が53%（30/57例）であり、不変群（75%, 39/52例）よりも少なかった。

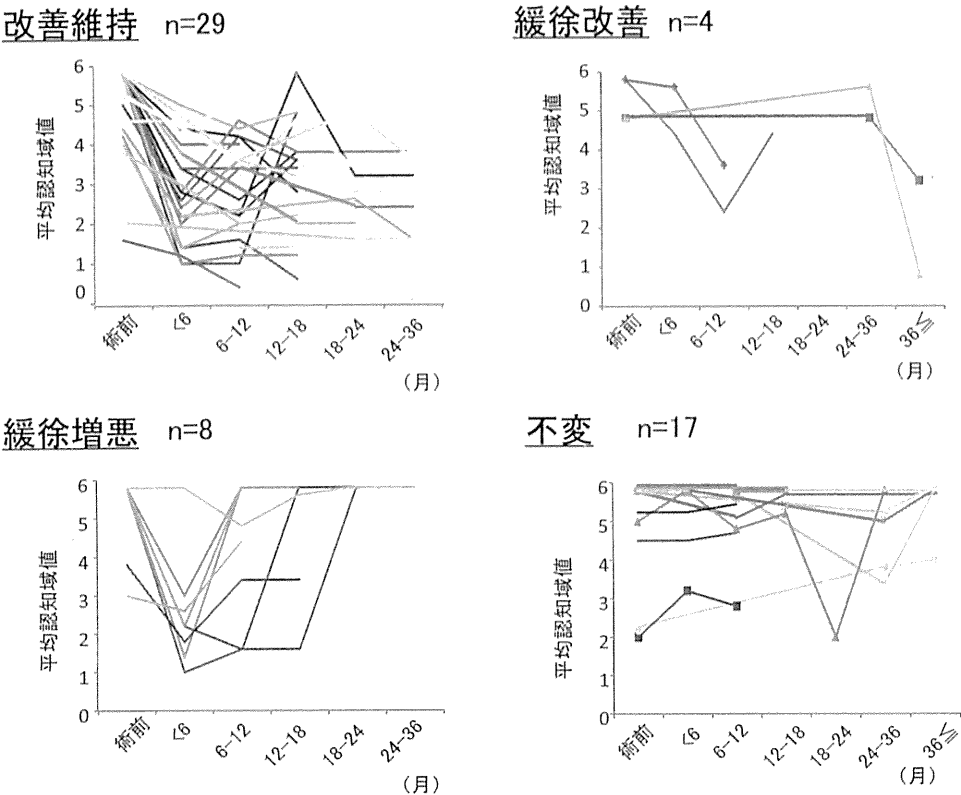


図3 術後嗅覚の各症例の経過 (n=58)。術後は月数別 (以降～未満) で示す。

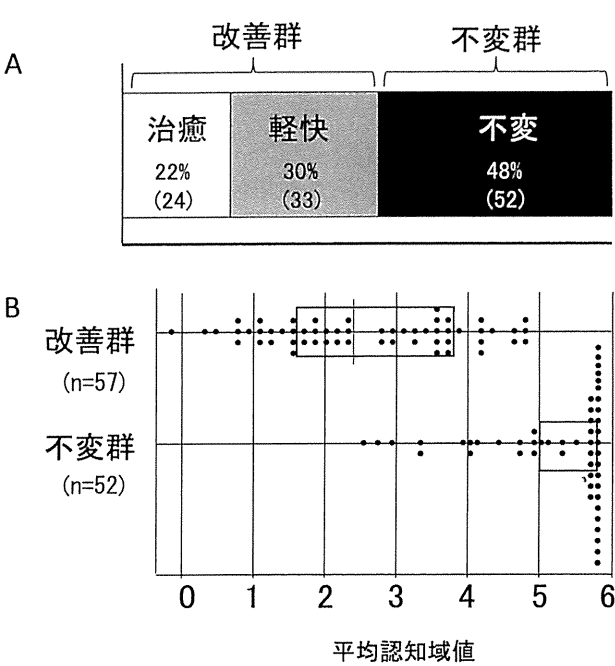


図4 術後最長時期の嗅覚評価。A：平均認知域値による効果判定。括弧内は症例数を示す。B：改善群と不変群に分けた平均認知域値

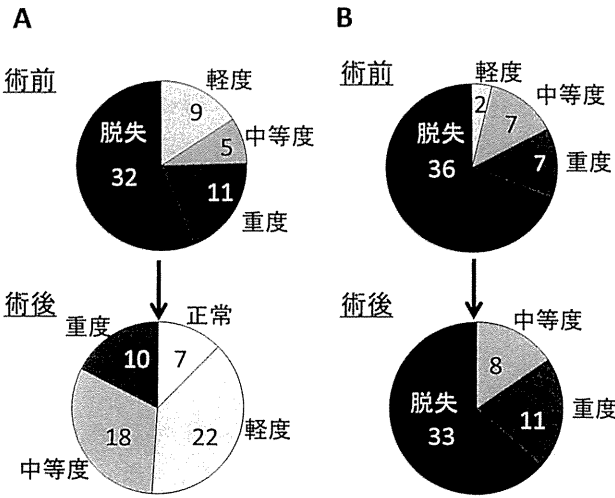


図5 嗅覚障害の重症度。A：改善群 (n=57)，B：不変群 (n=52)

表1 術前の静脈性嗅覚検査と術後の嗅覚改善			
	改善群 (n=57)	不変群 (n=52)	合計 (n=109)
陽性群	95% (54/57)	79% (41/52)	87% (95/109)
陰性群	5% (3/57)	21% (11/52)	13% (14/109)

括弧内は症例数を示す。



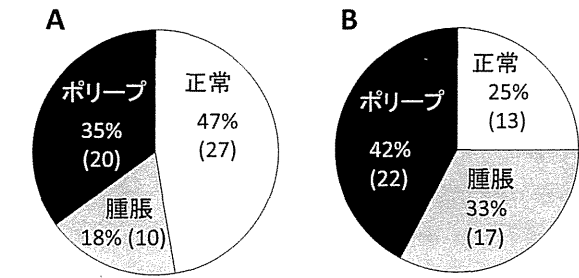


図 6 術中の嗅裂所見。A：改善群（n=57），B：不変群（n=52）。括弧内は症例数を示す。

考 察

本稿は、当科で経験した慢性副鼻腔炎による嗅覚障害に対する手術症例の治療成績について検討した。症例全体で平均認知域値は有意に改善し、術後半年は約65%の改善率であり、手術治療は有用であることが示唆された。嗅覚の改善率に関する報告は、施設間によって大きく異なる。改善率は25%程度<sup>8)</sup>、気管支喘息合併例で51%<sup>9)</sup>、70%以上<sup>3, 4, 10~12)</sup>など様々である。これらの報告間で対象とする母集団が一定でなく単純に改善率のみで比較できず、慢性副鼻腔炎による嗅覚障害に対するESSの有効性が現在も一定のコンセンサスがないと考察されている<sup>9)</sup>。

本検討の症例全体（n=109）では、術後経過するにつれて嗅覚の改善率は低下する傾向を認めた（図1）。経過とともに検査できた症例が減少したこと、感染、喘息発作、花粉飛散など様々な急性増悪となる因子が影響したことが考えられた。特に急性増悪時は嗅覚が最も障害されやすいとされ<sup>13)</sup>、評価時期における被検者の健康状態も非常に重要と考えられた。術後経過とともに改善率が低下する傾向がすべての症例に当てはまるかどうか、術後に嗅覚検査を時系列別に複数回行えた症例について検討した。その結果、改善が維持される例が半数は存在して、緩徐増悪例は14%程度と多くなかった（図2, 3）。嗅覚検査を複数回行えた症例は対象の約半数（53%）であったため、今後もその割合を上げてより多くの症例で調査していく課題が残る。

術前の静脈性嗅覚検査に関して、陽性群は有意に嗅覚改善群に多く呼吸性嗅覚障害が多かったことが考えられた。術中所見で嗅粘膜も良好な症例であれば、術後の嗅覚が改善しやすいことも推察された。一方、嗅覚不変群には陰性群が多く嗅粘膜性嗅覚障害が術後予後に影響したことが考えられた。

慢性副鼻腔炎による嗅覚障害の治療後の評価方法についての問題点を挙げる。第一に、嗅覚障害の病態自体に関する問題である。本検討の結果では、改善群は不変群

と比較して治療前は嗅覚障害が軽症なものが多かった。重症例は軽症例と比較して治療前後の差が顕著に現れ、治療後の効果判定で「軽快」になりやすいと考えられる<sup>9)</sup>。軽症例は「治癒」に至らなければ改善群になり難い例も多い。治療後の平均認知域値は軽症例の方が良好であるにもかかわらず、治療後の効果判定で「不変」と判定される可能性がある。このため一概に、改善率のみで嗅覚障害の治療成果を言及することは困難と考えられる。また、病態として好酸球性副鼻腔炎（診断基準の確立）、鼻炎や下気道病変などの合併の有無が嗅覚改善に影響を及ぼすか<sup>14)</sup>否か<sup>15)</sup>、また嗅覚障害の型が呼吸性か嗅粘膜性か（あるいは混合性か）を明確に分けるなど、母集団を一定にして比較検討していくことも今後の課題である。

第二に、副鼻腔炎の治療方法として、薬物治療、手術方法など治療方法を考慮した評価法が望まれる。術後も薬物治療に関して一定した指針がなく、各報告間で検査前の使用薬剤が一定していないことから単純な比較は困難と考えられた。嗅覚検査の直前に鼻処置を行うか否か、検査前に予め投薬（例えばステロイド薬）を処方するか否かによっても結果は変動し得る。本検討では検査前に処置や経口ステロイド薬の投与は行わなかった。ステロイド投与中に検査を行えばより良好な結果も期待される。今後は検査結果に及ぼす薬剤の影響を考慮したスコアなども考案することが必要となろう。

第三に、嗅覚検査を行う臨床的な環境の問題がある<sup>16)</sup>。嗅覚が国際文化圏によって異なることは受け入れざるを得ないが、国内においては評価方法が統一されたい。T&Tオルファクトメーターを用いた基準嗅力検査は、時間を要して脱臭装置が必要であるがゆえ、現在も普及しているとは言えない。容易に嗅覚検査が行える環境が望まれる。新たな嗅覚検査も試みられているが保険適応ではない<sup>17)</sup>。全例に一定の時期に嗅覚検査を行えないことも問題である。第1期（1<sup>st</sup> period, 6か月未満）、第2期（2<sup>nd</sup> period, 6か月以降～1年未満）、第3期（3<sup>rd</sup> period, 1年以降～2年未満）、第4期（4<sup>th</sup> period, 2年以降～）など、施設間での評価時期の統一が望まれる。時期別に検討すると本検討（図1）のように経過とともに対象症例数が減少し、統計学的検討が困難になるため、この対策も今後の課題である。

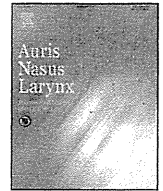
本論文の要旨は、第52回日本鼻科学会（福井市、2013年9月26～28日）の臨床シンポジウム「嗅覚障害は治る」で発表した。

本論文に利害相反はありません。

# 参考文献

- 1) 調所廣之：慢性副鼻腔炎のすべて—慢性副鼻腔炎と嗅覚障害—. JOHNS 1990 ; 6 : 1472-1475.
- 2) Deems DA, Doty RL, Settle RG, et al : Smell and taste disorders, a study of 750 patients from the University of Pennsylvania Smell and Taste Center. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 1991 ; 117 : 519-528.
- 3) 三輪高喜：においの受容と嗅覚障害の病態. 耳鼻臨床 2010 ; 103 : 1073-1081.
- 4) 三輪高喜：鼻副鼻腔炎と嗅覚障害. 耳鼻免疫アレルギー 2010 ; 28 : 1-6.
- 5) 都築建三, 児島雄介, 雪辰依子, 他：好酸球性副鼻腔炎の手術症例における臨床検討. 耳鼻免疫アレルギー 2014 ; 32 : 1-6.
- 6) 春名眞一, 友田幸一, 黒野祐一, 他：慢性副鼻腔炎に対する内視鏡下副鼻腔手術—新たな手術分類とその評価—日本鼻科学会 副鼻腔炎手術技術機能評価委員会. 日鼻誌 2013 ; 52 : 143-157.
- 7) 都築建三, 阪上雅史：慢性副鼻腔炎による嗅覚障害と鼻内視鏡手術. ENTONI 2010 ; 117 : 58-64.
- 8) Pade J, Hummel T : Olfactory function following nasal surgery. Laryngoscope 2008 ; 118 : 1260-1264.
- 9) 出島健司, 松本幸江, 足立有希, 他：喘息合併副鼻腔炎における内視鏡下鼻副鼻腔手術後の嗅覚自覚予後—日常臨床データの基づく知見—. 耳鼻免疫アレルギー 2011 ; 29 : 253-259.
- 10) 鴻 信義, 深見雅也, 柳 清, 他：内視鏡下鼻内手術による嗅覚改善の評価. 日耳鼻会報 1995 ; 98 : 642-649.
- 11) 春名眞一：慢性副鼻腔炎による嗅覚障害に対するESSの効果 (I). ENTONI 2006 ; 64 : 22-28.
- 12) 平川勝洋：嗅覚障害の予後の予測. 日耳鼻会報 2004 ; 107 : 937-942.
- 13) 太田 康, 山田智佳子, 滝沢克己, 他：好酸球性副鼻腔炎 急性増悪の症例の検討. 耳鼻免疫アレルギー 2012 ; 30 : 279-283.
- 14) 飯田 誠, 浅香大也, 大櫛哲史, 他：アレルギー性鼻炎と喘息を合併した慢性副鼻腔炎手術症例の検討—自覚症状と画像所見の見地から—. 耳展 2012 ; 55 : 155-159.
- 15) 鈴木恵美子, 渋谷恵夏, 朝比奈紀彦, 他：内視鏡下副鼻腔手術における嗅覚予後因子. 耳鼻臨床 2004 ; 97 : 299-306.
- 16) 三輪高喜, 志賀英明, 塚谷才明, 他：嗅覚研究・臨床の進歩—嗅覚検査の現状と展開—. 日耳鼻会報 2008 ; 111 : 399-404.
- 17) Fujio H, Doi K, Hasegawa S, et al : Evaluation of card-type odor identification test for Japanese patients with olfactory disturbance. Ann Otol Rhinol Laryngol 2012 ; 121 : 413-418.





## Novel endoscopic scoring system after sinus surgery



Kenzo Tsuzuki<sup>a,\*</sup>, Yasuyuki Hinohira<sup>b</sup>, Hironori Takebayashi<sup>a</sup>, Yusuke Kojima<sup>a</sup>,  
Yoriko Yukitatsu<sup>a</sup>, Takashi Daimon<sup>c</sup>, Masafumi Sakagami<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Department of Otolaryngology, Hyogo College of Medicine, Japan

<sup>b</sup> Department of Otorhinolaryngology, Showa University School of Medicine, Japan

<sup>c</sup> Department of Biostatistics, Hyogo College of Medicine, Japan

### ARTICLE INFO

#### Article history:

Received 9 December 2013

Accepted 2 May 2014

Available online 29 May 2014

#### Keywords:

Post-operative evaluation

Post-operative endoscopic score

CT score

Chronic rhinosinusitis

Endoscopic sinus surgery

### ABSTRACT

**Objective:** To propose a simple post-operative endoscopic scoring system for use after endoscopic sinus surgery (ESS) in patients with chronic rhinosinusitis (CRS), and to demonstrate the usefulness of this approach.

**Methods:** Subjects comprised 116 patients (84 men, 32 women; mean age, 54 years) with CRS who were analyzed endoscopically and radiologically after ESS between 2006 and 2012. The study was designed as a case series with planned data collection in the setting of university medical centers. Patients were followed-up for  $\geq 6$  months after ESS (mean, 13.1 months). Both pre- and post-operative computed tomography (CT) findings of each sinus and olfactory cleft (OC) were scored according to the Lund–Mackay scoring system: 0, normal; 1, partially; or 2, completely occupied. CT score represents the total score expressed as a percentage of the maximum possible score (12 points per side). Post-operative endoscopic score (E score, %) was calculated as the maximum score according to physical findings on each operated sinus and OC: 0, normal; 1, partially diseased; or 2, completely closed. Post-operative course using E score was verified by comparison with the Lund–Kennedy (L–K) scoring system.

**Results:** E score was easily and quickly determined. Interclass correlation coefficient among 10 otolaryngologists indicated high-level inter-rater reliability (0.922). E score correlated strongly with both CT score ( $n = 116$ ,  $p < 0.0001$ ,  $r_s = 0.755$ ) and L–K score ( $n = 79$ ,  $p < 0.0001$ ,  $r_s = 0.723$ ).

**Conclusion:** Endoscopic evaluation using E score for sinuses and OCs after ESS is a useful method, together with L–K score for the nasal cavity and radiological study.

© 2014 Elsevier Ireland Ltd. All rights reserved.

### 1. Introduction

Medical treatment is the first choice for individuals with rhinosinusitis [1], but surgical management is indicated for chronic rhinosinusitis (CRS) that proves refractory to medical therapy. Endoscopic sinus surgery (ESS) is a standard surgical procedure for patients with CRS [2,3]. Post-operative outpatient intranasal treatments, such as removal of clotting fibrin and/or blood crusts under endoscopy and medication, are also very important to prevent recurring exacerbation [4,5]. For post-operative management, intranasal findings after ESS should be evaluated radiologically, and the Lund–Mackay (L–M) scoring

system has been widely employed [6]. However, in practice, routine examination using computed tomography (CT) is sometimes difficult, due to issues such as radiation exposure and financial burden. Methods for easy evaluation of intranasal physical findings using endoscopy are therefore important [7–9]. The Lund–Kennedy (L–K) scoring system [10] for endoscopic evaluation of the ‘nasal cavity’ has been used for post-operative evaluation in previous studies [11–13], but few reports have described endoscopic findings of the ‘paranasal sinuses’. Systems for scoring the condition of the paranasal sinuses currently vary among institutions and have not been methodologically clarified [14,15].

This study proposed a simple post-operative endoscopic score (E score) for sinonasal findings after ESS. To assess the inter-rater reliability and validity of this E score, we examined agreement on E score between raters, and whether E score correlated closely with previously reported radiological and endoscopic nasal scores.

\* Corresponding author at: 1-1 Mukogawa, Nishinomiya, Hyogo 663-8501, Japan.  
Tel.: +81 798 45 6493; fax: +81 798 41 8976.

E-mail address: [kenzo@hyo-med.ac.jp](mailto:kenzo@hyo-med.ac.jp) (K. Tsuzuki).

## 2. Methods

### 2.1. Patients

Between January 2006 and June 2012, we performed ESS on 607 patients with CRS. The present study analyzed only patients who underwent both endoscopic and radiological examinations after ESS. In total, 116 adult patients (84 men, 32 women) with CRS who underwent primary bilateral ESS at Hyogo College of Medicine ( $n = 79$ ; 72 men, 7 women) and Showa University ( $n = 37$ ; 12 men, 25 women) were enrolled. Mean age at the time of surgery was 54.2 years (range, 20–80 years). The study utilized a case series design involving two university medical centers, and conformed to the regulations of the ethics committee of Hyogo College of Medicine (approval number 1512). Patients who had undergone any sinus surgeries previously, who had associated sinonasal tumorous diseases, or who did not undergo sinonasal CT after ESS were excluded from the study.

CRS was diagnosed when nasal respiratory symptoms (including nasal obstruction, rhinorrhea, post-nasal drip, and cough) were observed for more than 3 months, based on guidance provided by the Japan Rhinologic Society, and referring to previous reports from Europe [16] and the United States [17]. Surgical management in the form of ESS for patients with CRS was indicated when nasal symptoms and physical findings did not improve despite medical therapy for at least 3 months. ESS was performed on all patients only after obtaining informed consent in accordance with the guidelines of the ethics committees of Hyogo College of Medicine and Showa University. All patients underwent bilateral ESS in hospital under general ( $n = 113$ ) or local anesthesia ( $n = 3$ ). Mean duration of post-operative follow-up was 13.1 months (range, 6–60 months). The 37 patients (24 men, 13 women; mean age, 50.7 years) diagnosed with eosinophilic CRS (ECRS) all completely fulfilled the following criteria: (i) symptoms of nasal congestion and olfactory disorder; (ii) bilateral CRS with nasal polyps (CRSwNPs), (iii) peripheral blood eosinophilia ( $>7.0\%$ ), and (iv) ethmoid sinus-dominant opacification on preoperative CT (i.e., ethmoid sinuses (E) were more bilaterally occupied than the maxillary sinuses (M),  $E/M \geq 1$ ) [18].

For post-operative management, intranasal topical treatment was performed once every 1–2 weeks. Medical therapy with antibiotics, mucinolytics, anti-allergic agents, and nasal or oral corticosteroids, and nasal irrigation with saline was performed for each patient until post-operative sinonasal mucosal condition had stabilized. When these agents were not administered for at least 1 month, post-operative intranasal conditions were evaluated both endoscopically (E score) and radiologically (CT score).

### 2.2. CT score

Both pre- and post-operatively, CT findings of the maxillary, frontal, anterior and posterior ethmoid and sphenoid sinuses, and olfactory clefts (OC) were scored using the following scale in accordance with the L–M scoring system: 0, no opacification; 1, partial opacification; and 2, complete opacification [6]. Percentage of the total score to the maximum possible score (12 points per side) was taken as the CT score.

### 2.3. Post-operative E score (E score)

E score was determined using the same 4-mm-diameter rigid endoscopes ( $0^\circ$  and  $70^\circ$ ; Karl Storz Endoscopy, Tokyo, Japan) applied for ESS. Post-operatively, endoscopic appearance of the operated sinuses and OCs was scored as follows: 0, normal condition; 1, sinus only partially observable due to occupation by

polyps, edematous mucosa, and/or discharge; and 2, unobservable due to complete occupation by polyps and/or discharge (Fig. 1). When the polyps occupied and prevented observation of the back part of the sinuses, the back sinuses that were operated on were counted as 2 points. The percentage of the total score to the maximum possible score for operated sinuses was rated as the E score. Sinuses that had not been operated on could be excluded from scoring. However, all sinuses were bilaterally operated on in all patients ( $n = 116$ ), and the E score to the maximum possible score (24 points) was rated in this study.

To assess inter-rater reliability and validity of the E score, agreement between raters and correlations with L–K score and CT score were analyzed. For the analysis of inter-rater reliability, six patients were randomly selected and their E-scores rated by 10 otolaryngologists. The mean level of experience of the otolaryngologists was 8.4 years (range, 2–16 years). Otolaryngologists determined E scores using endoscopic images captured during post-operative treatment.

We then analyzed the differences between E score and CT score. The absolute difference ( $\Delta$ score) was calculated for each patient as  $|\Delta\text{score}| = |\text{CT score} - \text{E score}|$ . To analyze the effect of middle meatus obstruction on E score, total bilateral scores for the anterior ethmoid sinus were individually summed and evaluated as three groups: normal appearance, 0 points (Group A); partial lesion, 1–2 points (Group B); and fully obstructed lesion, 3–4 points (Group C).

We also evaluated the endoscopic appearance of the ‘nasal cavity’ using the previously reported L–K score [7] for comparison with E score after ESS in this study. Condition of the nasal cavity, including crusting, adhesion, polyps, edema, and discharge, was endoscopically scored on the following scale: 0, normal; 1, mild; and 2, severe. The percentage of the total score to the maximum possible score (10 points per side) was used as the L–K score. In this study, we were only able to collect data from 79 patients treated at Hyogo College of Medicine for the comparison between L–K score and E score.

### 2.4. Statistical analysis

Continuous variables are presented as mean  $\pm$  standard error with ranges, and categorical variables are presented as frequencies and percentages. Agreement in E score between raters was assessed through inter-rater reliability with the use of the intraclass correlation coefficient. Correlations of E score with post-operative L–K and CT scores were assessed using Spearman's correlation coefficient.

For evaluation of post-operative course, differences between pre- and post-operative CT scores were analyzed using the Wilcoxon signed-rank test.

All  $p$  values are two-sided and values of  $p < 0.05$  were considered to indicate statistical significance. All statistical analyses were performed using SPSS version 17.0 software (SPSS, Tokyo, Japan).

## 3. Results

### 3.1. Inter-rater reliability of E score

The inter-rater reliability of E score was assessed using the intraclass correlation coefficient (Fig. 2). Mean E scores for Patients A, B, C, D, E, and F were 88.8% (range, 83.3–100%), 0%, 6.7% (range, 0–29.2%), 40.8% (range, 25.0–70.8%), 37.5% (range, 20.8–45.8%), and 24.6% (range, 12.5–45.8%), respectively. CT scores for Patients A, B, C, D, and F were 75.0%, 0%, 45.8%, 58.3%, and 16.7%, respectively. The interclass correlation coefficient was 0.922, with a two-sided 95% confidence interval of 0.801–0.986.