

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業））
分担研究報告書

疫学調査・手術療法に関する研究

研究分担者 春名 眞一 獨協医科大学耳鼻咽喉・頭頸部外科 教授

研究要旨

好酸球性副鼻腔炎(ECRS)の内視鏡下副鼻腔手術(ESS)の治療効果を検討した。対象症例は、喘息合併 ECRS248 例(ATA)、アスピリン喘息合併 ECRS(AIA)91 例、下気道疾患合併なしの ECRS(好酸球増多)82 例の ESS 術後を比較検討した。全ての症例は中等度以上の ECRS を示し、ESS IV 型(汎副鼻腔手術)を施行した。術後1年以上経過した状態で、経過良好群と不良群に分類した。内視鏡所見良好例は、全体として経過良好群は全体の64%であった。全体として経過不良群は全体の36%であった。経過良好群と不良群との臨床データを比較すると、組織中好酸球数、アスピリン不耐症、組織中好中球数に有意差が認められた。

A. 研究目的

好酸球性副鼻腔炎(ECRS)の治療法として、従来から副鼻腔炎に対する手術療法である内視鏡下副鼻腔手術(ESS)の治療効果を検討した。

B. 研究方法

対象症例は、喘息合併 ECRS248 例(ATA)、アスピリン喘息合併 ECRS(AIA)91 例、下気道疾患合併なしの ECRS(好酸球増多)82 例の ESS 術後を比較検討した。全ての症例は中等度以上の ECRS を示し、ESS IV 型(汎副鼻腔手術)を施行した。

術後は約1ヶ月、経口ステロイド薬を内服させ、その後に、点鼻ステロイド、自宅での生理食塩水での鼻洗浄と抗LT薬で経過を観察した。

術後経過は経鼻内視鏡所見で悪化及び改善を評価した。

経過時、感冒などで悪化した場合には、経口ステロイド薬と抗菌薬を2週間以内内服させた。鼻内所見が改善した場合には、再度、点鼻ステロイド、自宅での生理食塩水での鼻洗浄と抗LT薬で経過を観察した。

術後1年以上経過した状態で、経過良好群と不良群に分類した。

(倫理面への配慮)

治療は、通常の ESS であり、また術後薬物治療も市販されたものなので、危険性は少ない。個人

名は匿名化し、耳鼻咽喉科医局で保管する。

C. 研究結果

内視鏡所見良好で、鼻洗浄と点鼻ステロイドのみで経過観察できているのが AIA19 例、ATA58 例、好酸球増多 11 例であった。また薬物必要なく経過観察できているものは AIA5 例、ATA20 例、好酸球増多 10 例であり、全体として経過良好群は全体の64%であった。

一方、頻回の悪化で頻回の経口ステロイドを必要としているのは AIA15、ATA28 例で、さらにステロイドを中止できないものは AIA7 例、ATA16 例であった。全体として経過不良群は全体の36%であった。

経過良好群と不良群との臨床データを比較すると、組織中好酸球数、アスピリン不耐症、組織中好中球数に有意差が認められた。

D. 考察 E. 結論

421 例の ECRS を術後1年以上経過して、経過良好群が2/3と不良群が1/3を示した。従来の慢性副鼻腔炎に対する ESS で術後、90%以上が良好例なので、ECRS では、明らかに悪い結果が得られた。また経過不良群を呈するのは、組織中好酸球数、組織中好中球数が高い症例を、アスピリン喘息 ECRS であった。今後、1/3の経過不良例を如何に少なくする方法を検討することが重要と考え

られた。

F.健康危険情報

なし

G.研究発表

1.論文発表

なし

2.学会発表

1) 春名真一：好酸球性副鼻腔炎の術後の再燃を局所ステロイド処置でコントロールする-経口ステロイド薬の投与を減量させる.日本鼻科学会会誌, 55 巻 1 号・81・2016

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（難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業））
分担研究報告書

好酸球性副鼻腔炎のバイオマーカーと病態形成に関する研究

研究分担者 竹野 幸夫 広島大学大学院医歯薬保健学研究院 耳鼻咽喉科学・頭頸部外科学 准教授

研究要旨

副鼻腔炎症例のデータ収集を行ない、JESREC study により確立した診断基準の妥当性について実地臨床にて評価した。また基礎的研究として、1) 上気道 NO 濃度測定と NO 産生代謝機構の解析、2) 培養細胞を用いた胃酸刺激の影響の検討、を行った。その結果、鼻ポリープスコアは中鼻道の NO 濃度と相関性があり、スコアが高いほど NO 濃度は低下傾向にあった。また、NO 産生代謝経路におけるアルギニン消費について、E CRS と non-E CRS では異なっていることが判明した。培養副鼻腔粘膜における胃酸刺激により IL-33 産生増加を確認した。

A. 研究目的

好酸球性副鼻腔炎（E CRS）の疾患概念が提唱され、JESREC スコアをもとにした診断基準と重症度分類が確立された。しかしながら治療の観点からみると、本疾患は臨床的に極めて難治であることには変わりなく、診断基準作成から間もないため、臨床データの集積も十分ではない。またその重要な難治化要因である局所粘膜への好酸球浸潤機序については更なる基礎的研究が必要な状態である。本年度も引き続き慢性副鼻腔炎症例のデータ収集を行なった。さらに基礎的研究として、上気道における一酸化窒素（NO）の産生・代謝機構に注目して、バイオマーカーとしての位置づけ、並びにレドックス制御の観点から「悪玉」としての機能的意義について研究を行った。

また疫学的に慢性副鼻腔炎と逆流性食道炎（GERD）の関連性が示唆されていることを考慮し、E CRS 病態形成に胃酸曝露が何らかの関与を与えているとの仮定のもとに、培養細胞を用いた人工胃酸刺激モデルを作成し検討を行った。

B. 研究方法

1) 上気道 NO 濃度測定と NO 産生代謝機構の解析

呼気 NO、並びに鼻副鼻腔局所 NO 濃度の測定と手術時に採取した副鼻腔粘膜の分子生物学的解析を行った。具体的には吸引嘴管と医療用シリ

コンチューブを接続し一定流速のもとで、鼻腔 NO（nasal NO）の測定した。そして、1) 同一症例における FeNO 値との比較、2) 鼻副鼻腔内における部位別の比較（総鼻道、中鼻道など）、3) 鼻腔抵抗との関連性、などについて検討を行った。

2) 培養細胞を用いた胃酸刺激の影響の検討

胃酸刺激による培養鼻粘膜上皮および鼻腔組織での IL-18 および IL-33 発現、産生量の変化について検討した。

（倫理面への配慮）

本研究計画の骨子についての倫理的内容については、広島大学医学部倫理委員会にて、「アレルギー性鼻炎症例における薬物療法の臨床効果と鼻腔一酸化窒素（NO）濃度に関する前向き研究」（許可番号 第 臨-496 号、UMINID 00016536）、「上気道炎症疾患の遺伝子解析と炎症誘導因子の解析に関する研究」（許可番号 第 ヒ・136 号）にて承諾が得られている。これらの指針に従い、研究対象となる患者様に対しては、あらかじめ説明文書と同意文書にて、本研究の目的と趣旨を説明し、インフォームドコンセントを得た。

C. 研究結果

1) 上気道 NO 濃度測定と NO 産生代謝機構の解析

鼻呼気 FeNO 値について検討したところ、対象群に比較して鼻アレルギー群では高値で、副鼻腔炎群では低値であった。また receiver operating characteristic (ROC) 曲線を用いて鼻アレルギー診断の正診率を算出したところ、ROC 曲線下面積 (AUC) が 0.85、カットオフ値の設定が 38.5 ppb (感度 71.2%、特異度 86.7%) と良好な結果が得られた。さらに同一鼻腔における鼻腔抵抗と nasal FeNO には相関性を認められなかった。

ECRS 群における鼻腔ポリースコアと下鼻道・中鼻道の鼻腔局所 NO 濃度の比較においては、鼻腔ポリースコアは中鼻道の NO 濃度と相関性があり、スコアが高いほど NO 濃度は低下傾向にあった。

生化学的な NO 産生代謝経路の検討については、NO の基質であるアルギニン消費について、ECRS と non-ECRS では異なっていることが判明した。すなわち ECRS 症例では iNOS mRNA 発現亢進に伴い FeNO 高値が認められるが、FeNO 低値を示す non-ECRS 症例では反対に同じ誘導型である arginase II の発現亢進が観察された。

2) 培養細胞を用いた胃酸刺激の影響の検討

気道上皮細胞 (BEAS-2B) を用いた予備実験では、pepsin 添加に関わらず、pH が低いほど、また、刺激時間、経過時間が長いほど細胞障害性が強いことが判明した。さらに、pepsin 添加に関わらず、pH が低いほど、IL-33 産生細胞が多く認められた。

ヒト副鼻腔粘膜を用いた tissue culture による IL-33 産生実験では、刺激後 4 時間以上で IL-33 産生細胞を確認した。さらに鼻茸組織 (Np) においては無刺激状態において、すでに産生細胞を認めた。

D. 考察

バイオマーカーとしての鼻腔 NO 濃度についての検討では、CRS の患者における CT スコアと鼻腔 FeNO 濃度には負の相関性が報告されているが、日本人における検討は皆無である。今回、我々は ECRS の患者における中鼻道の鼻腔 NO 濃度は、CT スコア、鼻腔ポリースコアと負の相関性があることを認めた。これは、副鼻腔粘膜上皮にて産生され上昇する NO 濃度が、鼻腔ポリースコアの増大

による中鼻道狭窄・閉塞に伴い低下していることを示唆しているものと考えられる。また、ECRS において薬物治療あるいは手術療法による介入に伴い、口呼気 FeNO の低下・鼻腔 FeNO の上昇が認められることが報告されているが、これは治療に伴う中鼻道の再開通により中鼻道 NO 濃度が上昇し、鼻腔 FeNO の上昇に影響したのではないかと考えられる。

また NO 産生において L-arginine より NOS は L-citrulline と NO を産生するが、同時に arginase により L-ornithine と urea が産生される経路 (urea cycle) が存在している。NOS, L-arginase の両酵素ともに誘導型 isoform の存在が知られており、各種炎症性疾患への関与が近年、指摘されている。とりわけ誘導的に発現される isoform である arginase II の存在が、NOS による NO 産生と競合的に作用する現象については、各種炎症性疾患において興味深い点が報告されている。このように組織レベルにおける NO 産生代謝機構が異なる副鼻腔炎の phenotype を、鼻腔 NO モニタリングにより検出することは理論的には可能であると考えられ、今後副鼻腔炎病態の鑑別に有用な指標となると考えられる。

また胃食道逆流 (GERD) は、下気道における慢性咳嗽発症の一因子であり、上気道においても副鼻腔炎発症に関連する前駆の一因子として可能性が報告されている。物理的にも胃酸が鼻腔レベルまで逆流することは多数の論文で報告されており、胃酸による鼻副鼻腔粘膜への直接刺激が炎症誘発の要因との仮説が立てられている。我々の検討でも、胃液が気道上皮細胞に障害を引き起こし、IL-33 産生を誘導することを確認可能であった。引き続き、アレルギー性炎症における Th2 サイトカインおよびケモカインの産生誘導の可能性、好酸球性炎症との関連性、などについて検討を行う予定である。

E. 結論

本年度の一連の研究では、副鼻腔炎病態におけるバイオマーカーとしての NO 産生と代謝および難治化因子としての胃酸逆流の観点で検討を行い、病態成立の鍵となる因子の解明を行った。これらの成果は、本疾患に有用な治療法の開発にお

けるEBMの集積に貢献するものと思われる。

F.健康危険情報

なし

G.研究発表

1.論文発表

1) Takeo S, Okabayashi Y, Kohno T, Yumii K, Hirakawa K. The role of nasal fractional exhaled nitric oxide as an objective parameter independent of nasal airflow resistance in the diagnosis of allergic rhinitis. *Auris Nasus Larynx*. 2016 Sep 27. doi: 10.1016/j.anl.2016.09.007. [Epub ahead of print]

2) Takeo S, Kubota K, Ishino T, Taruya T, Sasaki A, Hirakawa K. CRS phenotypes in Japanese population and the role of nasal nitric oxide with L-arginine metabolisms as a surrogate marker for clinical evaluation. *Proceeding of Airway Secretion Research 17: 23-25*, 2016.

3) 竹野幸夫, 河野崇志, 岡林 大, 久保田和法, 石野岳志, 平川勝洋: 鼻呼吸一酸化窒素濃度 (nasal FeNO) を指標とした鼻噴霧ステロイド剤の有効性に関するパイロット研究。耳鼻咽喉科感染症・エアロゾル学会誌 5(1): 38-42, 2017.

4) 竹野幸夫, 岡林 大, 河野崇志, 久保田和法, 樽谷貴之, 石野岳志, 平川勝洋: 鼻腔一酸化窒素 (nasal NO) のモニタリングについての検討。耳鼻免疫アレルギー (JJIAO) 34(2): 92-93, 2016.

5) 岡林 大, 樽谷貴之, 久保田和法, 佐々木淳, 竹野幸夫, 平川勝洋: 好酸球性副鼻腔炎と鼻腔 NO 濃度の関係性について。耳鼻免疫アレルギー (JJIAO) 34(2): 134-135, 2016

2.学会発表

1) 竹野幸夫: 第55回日本鼻科学会 パネルディスカッション 「気道炎症バイオマーカーとしての一酸化窒素 (NO) と副鼻腔炎病態」 エビデンスに基づいた我が国の副鼻腔炎病態の多様性 (平成28年10月13-15日、宇都宮市、2016)

2) 竹野幸夫, 岡林 大, 河野崇志, 久保田和法, 石野岳志, 平川勝洋: 鼻アレルギーにおける鼻腔一酸化窒素を指標とした局所鼻噴霧ステロイド剤の有効性の評価。第4回日本耳鼻咽喉科感染症・エアロゾル学会 (平成28年9月2・3日、倉敷)

3) 石野岳志, 岡林 大, 竹野幸夫, 平川勝洋: シンポジウム IV: 気道上皮細胞と粘液分泌胃酸刺激によるヒト気道上皮細胞における IL-18 および IL-33 産生。第35回気道分泌研究会 (平成28年4月23日、津)

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

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業））
分担研究報告書

好酸球性副鼻腔炎の病態解明に関する研究

研究分担者 岡野 光博 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科耳鼻咽喉・頭頸部外科学 准教授

研究要旨

鼻茸線維芽細胞の VEGF 産生に対するプロスタグランジン D₂ (PGD₂) の作用について検討した。PGD₂ は線維芽細胞の VEGF 産生を用量依存的に誘導した。受容体 (DP および CRTH2) 選択性を検討したところ、VEGF 産生は DP 特異的アゴニストの添加で選択的に誘導された。また PGD₂ による VEGF 産生は DP 特異的アンタゴニストの添加にて阻害された。以上の結果より、鼻茸線維芽細胞は DP 受容体を介し VEGF を産生し、好酸球性副鼻腔炎の病態に関与することが示唆された。

A. 研究目的

好酸球性副鼻腔炎は好酸球などの炎症細胞浸潤などととも、組織浮腫を特徴とする。組織浮腫を誘導する分子のひとつに VEGF がある。またこれまで我々が行った解析で、プロスタグランジン D₂ (PGD₂) は好酸球性副鼻腔炎の病態に Pro-inflammatory に作用するが明らかとなった。そこで今回は、鼻茸を構成する線維芽細胞の VEGF 産生における PGD₂ の役割を検討した。

B. 研究方法

手術時に得られた鼻茸を酵素処理し、線維芽細胞を継代培養した。線維芽細胞の種々の濃度の PGD₂ で刺激し、培養 72 時間後に上清を回収し、上清中の VEGF 濃度を ELISA にて測定した。また PGD₂ の代わりに DP アゴニスト (BW245C) あるいは CRTH2 アゴニスト (DK-PGD₂) を添加した。さらに PGD₂ 刺激の際に、DP アンタゴニスト (MK-0524, ONO-4053) あるいは CRTH2 アンタゴニスト (OC000459) を添加し、反応の変化を観察した。線維芽細胞上の DP および CRTH2 の遺伝子発現をリアルタイム PCR にて定量化した。

(倫理面への配慮)

鼻副鼻腔粘膜および血液などの検体採取に関しては、学術的な意義について十分な説明を行い、文書による同意・協力が得られた上で採取保存した。本研究は研究施設の倫理委員会による審査を受け(慢性副鼻腔炎の難治化因子とその制御機構

に関する研究：研 1505-030,承認された。

C. 研究結果

鼻茸線維芽細胞は PGD₂ 刺激に対して VEGF を用量依存的に産生した。受容体 (DP および CRTH2) 選択性を検討したところ、VEGF 産生は DP 特異的アゴニスト (BW245C) の添加で選択的に誘導された。CRTH2 アゴニスト (DK-PGD₂) の添加は有意な変化を示さなかった。また PGD₂ による VEGF 産生は DP 特異的アンタゴニスト (MK-0524, ONO-4053) の添加にて阻害された。一方、CRTH2 特異的アンタゴニスト (OC000459) の添加は PGD₂ による VEGF 産生をむしろ増強した。鼻茸線維芽細胞の DP 発現量は CRTH2 に比較して有意に高かった。

D. 考察

これまでに鼻茸線維芽細胞からの VEGF 産生因子として、低酸素, TNF- α , LPS, ライノウイルスおよび PGE₂ などが知られている。今回の結果からは、PGD₂ も VEGF 産生を誘導し、その作用は DP 受容体との結合を介していると思われた。リアルタイム PCR での結果からは、DP 受容体選択性は線維芽細胞での DP 受容体の発現量が関与している可能性が考えられた。一方、CRTH2 アンタゴニスト添加での結果からは、CRTH2 受容体を介したシグナルは DP 受容体シグナルで誘導する VEGF 産生を阻害する可能性が示唆された。

E . 結論

鼻茸線維芽細胞はDP 受容体を優位に発現する。PGD2 刺激に対して線維芽細胞はDP 受容体を介し VEGF を産生し、好酸球性副鼻腔炎の病態に関与することが示唆された。

F . 健康危険情報

なし

G . 研究発表

1. 論文発表

1) Noyama Y, Okano M, Fujiwara T, Kariya S, Higaki T, Haruna T, Makihara S, Kanai K, Koyama T, Taniguchi M, Ishitoya J, Kanda A, Kobayashi Y, Asako M, Tomoda K, Nishizaki K. IL-22/IL-22R1 signaling regulates the pathophysiology of chronic rhinosinusitis with nasal polyps via alteration of MUC1 expression. Allergology International 66: 42-51, 2017.

2) Kanai K, Okano M, Fujiwara T, Kariya S, Haruna T, Omichi R, Makihara S, Hirata Y, Nishizaki K. Effect of prostaglandin D2 on VEGF release by nasal polyp fibroblasts. Allergology International 65: 414-419, 2016.

3) Okano M, Fujiwara T, Kariya S, Higaki T, Makihara S, Haruna T, Noyama Y, Koyama T, Omichi R, Orita Y, Miki K, Kanai K, Nishizaki K. Regulatory effect of TLR3 signaling on staphylococcal enterotoxin-induced IL-5, IL-13, IL-17A and IFN- γ production in chronic rhinosinusitis with nasal polyps. Allergology International 65: 96-102, 2016.

2. 学会発表

1) 岡野光博. 鼻粘膜上皮の炎症制御機能の新展開. プドウ球菌コンポーネントと上皮細胞

の応答性. 第55回日本鼻科学会総会. 平成28年10月13日, 栃木

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（難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業））
分担研究報告書

慢性副鼻腔炎の術後の予後に関する研究

研究分担者 吉川 衛 東邦大学医学部耳鼻咽喉科学講座 教授

研究要旨

好酸球性副鼻腔炎に対する手術や術後管理による予後への影響を評価することを目的として、手術による篩骨蜂巣の単洞化の後に、鼻洗浄と鼻噴霧用ステロイドによる局所治療を必ず行っただけで術後経過について解析を行った。すると、末梢血中の好酸球割合や、組織中の好酸球浸潤などが、再発例や難治例において統計学的にリスク因子とならなかった。このことから、適切な手術と術後管理を行うと、好酸球に関わる因子は制御できる可能性が示唆された。

A．研究目的

近年、好酸球性副鼻腔炎と呼ばれる難治性の慢性副鼻腔炎が増加している。臨床像としては、鼻副鼻腔粘膜の著明な好酸球浸潤を特徴とし、ムチンと呼ばれる粘稠なニカワ状の分泌物や多発性の鼻茸を認めることが多い。また、気管支喘息などの下気道疾患の合併が多く、従来通りに手術治療を行うだけでは再発をくり返す。2001年にこの疾患概念が初めて提唱されてから約16年もの月日が経過し、指定難病に認定された現在でも、病態の詳細な機序は解明されていない。

治療については、現在のところ経口ステロイドの有効性が示されているが、副作用の問題もあり、内視鏡下鼻内副鼻腔手術（endoscopic sinus surgery: ESS）による副鼻腔の単洞化ののちに、鼻噴霧用ステロイド（intranasal corticosteroids: INCS）や鼻洗浄などの局所治療で病態を制御するのが望ましいとされている。しかし、施設によって術式や術後管理は大きく異なるため、適切な治療を模索するためには、それらを統一した上での予後評価が必要である。

B．研究方法

東邦大学医療センター大橋病院において、慢性副鼻腔炎患者に対しESSを施行し、術後3ヶ月以上経過観察し得た症例を対象として、術後の予後について解析を行った。全例においてESSによる篩骨蜂巣の単洞化を行い、術後に好酸球性副鼻腔炎と診断された症例には、鼻洗浄とINCSによる

局所治療を必ず行っただけで、予後に関わるリスク因子を統計学的に同定した。

（倫理面への配慮）

上記臨床研究は、東邦大学医療センター大橋病院の倫理委員会に申請し、承認を得て実施した。

C．研究結果

予後に関わるリスク因子を統計学的に同定したところ、これまで予後との関連を指摘されてきた末梢血中の好酸球割合や組織中の好酸球浸潤などが、再発例や難治例において統計学的にリスク因子とならなかった。

D．考察

このことから、適切な手術による篩骨蜂巣の単洞化と局所治療による厳重な術後管理を行うと、好酸球に関連する因子は制御できる可能性が示唆された。

E．結論

本研究において得られた結果は、統一された術式による手術や術後管理を行うことによって、慢性副鼻腔炎の術後の予後は大きく変わることを示している。

F．健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1) 吉川 衛. 慢性副鼻腔炎における病態分類とエンドタイプについて. 耳鼻咽喉科免疫アレルギー. 2016, 34: 203 -209.

2) 吉川 衛. 慢性副鼻腔炎の予後不良因子 - なぜ内視鏡下鼻内副鼻腔手術を行っても再発するのか-. 耳鼻咽喉科臨床. 2016, 109: 291 -297.

3) Fujishima H, Okada N, Matsumoto K, Fukagawa K, Igarashi A, Matsuda A, Ono J, Ohta S, Mukai H, Yoshikawa M, Izuhara K. The usefulness of measuring tear periostin for the diagnosis and management of ocular allergic diseases. J Allergy Clin Immunol. 2016, 138, 459-467.e2.

2. 学会発表

1) 中野光花, 葉山奈々, 中山朱里, 坂口雄介, 高畑喜臣, 井上なつき, 竹ノ谷亜希子, 山口宗太, 大久保はるか, 森脇宏人, 吉川 衛: 好酸球性副鼻腔炎における術後治療のアドヒアランスと予後についての検討. 第55回日本鼻科学会総会・学術講演会, 宇都宮, 2016年10月.

2) 井上なつき, 葉山奈々, 両角尚子, 中野光花, 中山朱里, 高畑喜臣, 竹ノ谷亜希子, 山口宗太, 大久保はるか, 森脇宏人, 吉川 衛: 内視鏡下鼻内副鼻腔手術を施行した副鼻腔真菌症症例の検討. 第55回日本鼻科学会総会・学術講演会, 宇都宮, 2016年10月.

3) 吉川 衛: 副鼻腔真菌症の臨床 overview. 第60回日本医真菌学会総会・学術集会, 東京, 2016年10月.

4) 吉川 衛: 好酸球性副鼻腔炎患者の現状について. 第69回関東耳鼻咽喉科アレルギー懇話会, 東京, 2016年9月.

5) 吉川 衛: 難治性の慢性副鼻腔炎の病態と治療. 日本耳鼻咽喉科学会東京都地方部会 第42回総会/第211回学術講演会・講習会, 東京, 2016年6月.

6) 井上なつき, 中野光花, 中山朱里, 坂口雄介, 高畑喜臣, 竹ノ谷亜希子, 山口宗太, 大久保はるか, 森脇宏人, 吉川 衛: 難治性の慢性副鼻腔炎に対する内視鏡下鼻内副鼻腔手術の予後についての検討. 第117回日本耳鼻咽喉科学会通常総会・学術講演会, 名古屋, 2016年5月.

7) Muraishi Y, Taguchi K, Fujita M, Sasaki T, Yuasa Y, Oharaseki T, Yokouchi Y, Enomoto Y, Takahashi K, Yoshikawa M: Usefulness of morphological examination of fungi in noninvasive fungal rhinosinusitis. The 19th International Congress of Cytology (ICC2016), Yokohama, 2016, 5.

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業））
分担研究報告書

好酸球性副鼻腔炎手術症例に関する病態分類および新規術後治療方法の開発

研究分担者 鴻 信義 東京慈恵会医科大学耳鼻咽喉科 教授

研究要旨

ECRS の治療の一つとして、ESS により副鼻腔と鼻腔との間の換気排泄路を拡大し洞内病変を軽減させることは有用だ。術後加療（噴霧ステロイド、生食洗浄など）も ESS を先行させているの方がはるかに効率よく行われる。術後ケアが適切に行えれば、再発のリスク軽減にもつながる。

今後、術後成績をさらに向上させるため、ESS の術式・コンセプトの改良、また術後ケアの新規開発が望まれる。術式とはすなわち、ナビゲーションや最新の手術支援器具を活用し、副鼻腔をしっかり開放するための術式選択である。また術後ケアとしては、新規薬剤（生物学的製剤など）やステントなどを用いた薬剤のより効果的で円滑な局所粘膜への投与方法を確立したい。

A．研究目的

好酸球性副鼻腔炎（Eosinophilic Chronic Rhinosinusitis、以下 ECRS）は、しばしば中鼻道に鼻茸を認め、またムチンや粘膜自体の顕著な浮腫腫脹により、副鼻腔炎治療においてももっともベーシックでかつ効果的な局所治療を有効に行えない。このため、ECRS の中で中等度以上の病変を認める症例においては、内視鏡下鼻副鼻腔手術（以下 ESS）を施行し、中鼻道および副鼻腔内の病変を清掃したうえで、局所治療（洗浄、吸入、ステロイド）を中心に良好な状態が継続するよう外来で定期的な経過観察が欠かせない。局所の治療を優先し、それでコントロールがつかない症例に対しては、ステロイド内服を併用する。内服ステロイドの効果は極めて高いが、副作用を考えたとき、あまり長期の投与は好ましくない。

当機関では、1 年間に約 700 例の慢性副鼻腔炎に対して ESS を施行している。急性副鼻腔炎症例もあるが、ほとんどは慢性副鼻腔炎症例であり、そのうちの半数近くが ECRS と診断される。ECRS のうち 3/4 割程度は喘息を合併しており、その中にはアスピリン喘息例も含まれる。また頻度は少ないものの、Churg-Strauss 症候群などの重症例も含まれる。さらに、ECRS の中にはアレルギー性真菌性副鼻腔炎症例も含まれている。一方、鼻茸を伴わない ECRS も一定の頻度で手術症例として

存在している。以上のように、ECRS とひとえに言ってもその病態は決して単一ではなく、むしろ多彩だ。すなわち、ECRS それぞれの病態によって ESS 後の経過は異なり、難治性易再発性の鼻茸を呈する症例もあれば、投薬をしなくとも ESS 直後の良好な状態が継続している症例もある。従って、ESS の成績を向上させるためには、まずは ESRS にて手術を必要とする症例をその病態よりいくつかのサブグループに分類する。そして、それぞれのサブグループごとに、最適な術式選択のプロトコール作成を試みる。さらに、術後の状態を良好に継続させるためには、術後加療が欠かせない。しかし現状では特効薬がなく、ステロイドを慎重に投与するしか有効な手段がない。このため本研究では、ステロイドに代わる副作用がない薬物療法あるいは局所療法（洗浄など）を構築することも大きな目的である。

B．研究方法

当機関において ECRS に対して ESS を施行する症例を検討する。まず手術前の検討項目としては、ECRS 病態分類のための内視鏡所見、画像検査、血液検査、病理組織検査、嗅覚検査また各種マーカーなどとする。さらに、VAS スコアなどより自覚症状もチェックする。また、各既往歴や内科での診察所見より、喘息、アスピリン喘息など下気道

疾患の合併を確認する。さらに、Churg-Strauss 症候群等の重症例の合併があればこれもチェックする。

次いで、検討対象となった手術症例について、1) 手術時副鼻腔内視鏡所見(粘膜、貯留物、骨病変など)、2) 周辺臓器の所見、3) 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、4) 合併症の有無、5) 摘出した鼻茸や粘膜標本の組織学的検討、6) 術後加療の内容などを記録し、それぞれの術後経過(経過良好例と不良例)と比較検討する。とくに、上記5)の鼻茸や粘膜標本の病理組織像は詳細に検討を重ねる。

(倫理面への配慮)

本研究に係る研究対象者の個人情報、「学校法人慈恵大学 個人情報保護に関する規程」、「個人情報の取得・利用ならびに第三者提供に関する細則」および「人を対象とした医学系研究に関する倫理指針」を遵守して取り扱う。

C. 研究結果

ECRS の手術症例は、再手術例が比較的多く、高度病変で骨肥厚など骨炎を示す症例も多く、したがって術野からの出血が多い事もしばしばだ。すなわち ECRS 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。再手術例ではさらに、既往の手術で開放できなかった残存蜂巣の存在も、蜂巣を完全に開放して篩骨洞を単一空洞にするという観点から考えれば、ESS の手技・鉗子操作を難しくしている。実際に再手術例では、残存蜂巣の確実な開放や術後変貌を是正するため、ナビゲーションシステムを利用し、また Draf II 型また Draf III 型を選択し広く前頭洞を開放することが欠かせない。

ECRS の病態を 1) 鼻茸を有する ECRS、2) 鼻茸を有しない ECRS、3) アレルギー性真菌性副鼻腔炎、および 4) その他に分類した。アレルギー性真菌性副鼻腔炎の術後経過は比較的良

好で、コントロールが付きやすい傾向がある。鼻茸を有する ECRS では、好酸球が高く喘息(特にアスピリン喘息)合併例など高リスク群では、術後の鼻茸再発が比較的多い。一方で、鼻茸を有しない ECRS では、もともと JESREC Study ではスコアはさほど高くないし、一見予後良好例に思えるが、実際には術前には無かった鼻茸やムチンが中鼻道内に出現し、術後経過不良例に分類されうる状況になる。

ESS 後の再発リスクを抑制するために、従来は鼻洗浄、抗アレルギー薬、またステロイドの局所または全身投与が gold standard であった。現在ではこれらに代わりうるものとして、ステロイド可溶性ステントや新規の術後ケア療法として生物学的製剤などの投与とその効果を検討している。

D. 考察

ECRS 手術症例とそれらの術後経過との比較検討の結果、ECRS 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や手術時のポイントとして、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) マイクロデブリッタ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。また術後加療として、開放された各副鼻腔に対して洗浄療法とステロイド噴霧療法を投与のためのデバイスや薬剤の量や形状に工夫を加えることが肝要と考える。

篩骨蜂巣とくに前頭窩の蜂巣を完全に除去しておくことが、術後再発のリスク減につながるばかりではなく、局所加療を行いやすくなる。そのために、Draf III 型や Endoscopic modified medial maxillectomy などを選択し、洞内病変を徹底的に清掃することが欠かせない。

今後この研究をすすめ、分類した ECRS の各病態(サブグループ)別に、それぞれの症例における副鼻腔粘膜や血液中の遺伝子学的特徴や関連する疾患因子の解明にまで迫ろうとする。最終的

には疾患関連遺伝子や血液像、画像所見、内視鏡所見などを参考に、それぞれの病態に則した術式選択や術後加療をオーダーメイドとして確立したい。

E . 結論

ECRS の治療の一つとして、ESS により副鼻腔と鼻腔との間の換気排泄路を拡大し洞内病変を軽減させることは有用だ。術後加療（噴霧ステロイド、生食洗浄など）も ESS を先行させている方ははるかに効率よく行われる。

今後、術後成績をさらに向上させるため、ESS の術式・コンセプトの改良、また術後ケアの新規開発が望まれる。

F . 健康危険情報 とくになし

G . 研究発表

1. 論文発表

1) Otori N. Surgery for Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyps. Global Atlas of Allergic Rhinitis and Chronic Rhinosinusitis. Akdis C, Hellings P, Agache L, edit. European Academy of Allergy and Clinical Immunology, 2016: 358-360.

2) 鴻 信義. 内視鏡下鼻副鼻腔手術. 日本医師会雑誌 2016; 145 : 74-75.

2. 学会発表

1) Otori N. (Round Table) Strategies in surgical training of future rhinologists. European Rhinologic Society & ISIAN/IRS 2016. Stockholm (Sweden), July, 2016. 海外

2) 鴻 信義. 鼻副鼻腔内視鏡手術 -最近の話題、術後の抗菌薬治療を中心に-. 東京都耳鼻咽喉科医会地区代表者会講演会. 東京. 2016年5月. 国内

3) 鴻 信義. 解剖ライブ -ESS に必要な鼻副鼻腔^頭蓋底の解剖と鉗子操作の知識-. 第 55

回日本鼻科学会. 宇都宮. 2016年10月. 国内

4) Otori N. (Lecture) ECRS and Non-ECRS. 14th Chula FESS course. Bangkok. November, 2016. 海外

5) 鴻 信義. 内視鏡下鼻副鼻腔手術 -最近の話題と術後加療を含めて-. 日耳鼻愛媛県地方部会. 松山. 2017年2月. 国内

6) 鴻 信義. 内視鏡下鼻副鼻腔手術 -術後ケア、アレルギー性鼻炎も含めた最近のトピックス-. 日耳鼻福井県地方部会. 福井. 2016年12月. 国内

7) 鴻 信義. アドバンストコース ; Cadaver を用いた手術トレーニング. 日耳鼻専門医講習会. 広島. 2016年11月.

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（難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業））
分担研究報告書

好酸球性副鼻腔炎手術前後における嗅覚障害の改善度と副腎皮質ステロイド使用量との関連について

研究分担者 三輪 高喜 金沢医科大学耳鼻咽喉科学 教授

研究要旨

好酸球性副鼻腔炎患者における嗅覚障害の病態を、鼻内視鏡手術患者を対象としてその予後ならびに再発率につき、当科で過去に治療を行った患者で検討した。その結果、術後 3 か月の時点では 73%の患者で嗅覚の改善を得たが、6～12 か月以降の長期観察により 66%まで低下した。再発に影響を及ぼす因子としては、術前のステロイド投薬により再発率は低下していた。過去の当科での手術例、非手術例合わせた検討と比較して再発率は低下しており、鼻内視鏡手術ならびに術前のステロイド投与は好酸球性副鼻腔炎における嗅覚障害の再発率低下に有用であると考えられた。

A．研究目的

好酸球性副鼻腔炎では早期に嗅覚障害を合併することが知られている。嗅覚障害に対しては、副腎皮質ステロイドが有効であり、無効例に対しては副鼻腔内視鏡手術という選択もある。しかし、いずれも治療後の再発例が少ない。今回の研究では、好酸球性副鼻腔炎手術例における術後嗅覚障害の再発性について検討した。

B．研究方法

2010年から2016年までに当科で内視鏡手術を施行した嗅覚障害を有する慢性副鼻腔炎患者で、術前後に嗅覚検査を施行した患者を対象として、後ろ見的に嗅覚機能の変化を観察した。嗅覚機能は基準嗅力検査を用いて評価し、治療効果判定は日本鼻科学会嗅覚検査検討委員会制定の嗅覚改善度判定基準を参考に治癒、軽快、不変、悪化の4群にわけ、治癒と軽快を予後良好、不変と悪化を予後不良とした。嗅覚機能の改善率と再発率について、患者背景（性、年齢、罹病期間、喘息、アレルギー性鼻炎合併）、術前 CT スコア（L-M score）、鼻茸スコア、アリナミンテスト陽性率鼻茸中好酸球数、血中好酸球数、術前後ステロイド使用 につき比較検討した。

（倫理面への配慮）

データの処理にあたり、患者の個人情報が見れ

ないように配慮した。

C．研究結果

対象は 139 例で、内訳は好酸球性副鼻腔炎 112 例、非好酸球性副鼻腔炎 27 例であった。

術後の嗅覚改善率に関しては、3 ヶ月の時点で好酸球性副鼻腔炎は 73%改善したが、6 ヶ月から 12 ヶ月の時点では改善度は 66%まで低下した。術後 3 か月の時点で改善した症例のうち、6 か月から 12 か月の間に好酸球性副鼻腔炎、非好酸球性副鼻腔炎それぞれ 17%、13%が再発した。また、嗅覚障害の再燃における因子として、術後の副腎皮質ステロイドの投与は影響を及ぼさず、術前のステロイド投与を行った群が、術後の再燃率は低い結果となった。

D．考察

嗅覚障害の再燃に関して、かつてわれわれが報告した保全的治療・手術治療を含めた嗅覚障害再燃率よりも再燃率が低い結果となった。このことから、副鼻腔内視鏡手術が再燃率を減少させる可能性があることが示唆された。また、術前ステロイド内服により、嗅覚障害再燃率が低下しており、術前の副腎皮質ステロイドの投与により、鼻腔の状態が改善したため、手術時に出血が少なく、確実な手術が行えるようになり、そのために術後の

再燃率が低下したものと考察した。

E．結論

好酸球性副鼻腔炎に対して内視鏡手術は、治療後の嗅覚障害再燃率を低下させることが示唆された。

F．健康危険情報

なし

G．研究発表

1.論文発表

なし

2.学会発表

1) 熊井理美、平場知子、志賀英明、八尾亨、三輪高喜：好酸球性副鼻腔炎手術例における嗅覚機能の長期的改善度．第35回日本耳鼻咽喉科免疫アレルギー学会総会学術講演会、2017年4月、旭川市．

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（難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業））
分担研究報告書

疫学調査・症状改善調査に関する研究

研究分担者 小林 正佳 三重大学大学院医学系研究科 准教授

研究要旨

日本を中心とした東アジアで、好酸球浸潤の著明な難治性である好酸球性副鼻腔炎(ECRS)が 2000 年頃から増加してきた。この副鼻腔炎は、経口ステロイド薬のみが有効であるが、発症機序は不明であり、病態の理解も曖昧であった。2010 年～2013 年に全国多施設共同で過去 3 年間(2007 年～2009 年)の副鼻腔炎手術症例解析(3417 例)と予後調査を行った(JESREC 研究)。そして簡便な臨床スコア(JESREC スコア)による診断基準を作成し、組織標本において 400 倍視野で 70 個以上の好酸球を認めることで確定診断とした。さらに JESREC スコア、末梢血好酸球率、CT 所見、合併症の有無を調べることで、ECRS の重症度分類を作成し、耳鼻咽喉科専門医でなくとも判断できるようにした。これは 2015 年 Allergy (70:995-1003)に掲載され、自由にダウンロードできるようになっている。また日本耳鼻咽喉科学会総会、日本呼吸器学会、日本アレルギー学会、日本鼻科学会総会の教育講演として発表し、多くの学会員に影響をおよぼした。その結果、JESREC スコアと重症度分類は多くの教科書や医学雑誌に掲載され、かなり使用されるようになってきた。

本研究では、2014 年～2015 年の 2 年間に手術を行った症例を前回と同じく全国 18 施設共同で検討し、症例数(率)、重症度割合の変化を調べる。登録は電子登録とする。とりわけ鑑別を要する、アレルギー性真菌性副鼻腔炎、副鼻腔真菌症、一般的慢性副鼻腔炎との比率を求める。合併症として、気管支喘息、アスピリン不耐症、アレルギー性気管支肺アスペルギルス症、好酸球性食道炎、好酸球性胃腸炎、慢性好酸球性肺疾患、好酸球性膿疱性毛包炎、好酸球性筋膜炎との関連を再度検討する。さらに保存的治療、手術治療において、重症度別、CT 所見別にどれだけのかつどのくらいの治療効果があったかを、visual analog scale および QOL 評価表にて調べる。症状別には、嗅覚障害、粘稠な鼻汁、鼻閉の 3 つについて改善率と再発率を求める。手術療法においては、どのような術式が最も効果があるか、各施設を比較し同定する。以上から診断基準と重症度分類の見直しの必要性を判断し、診療ガイドライン作成を行う。

好酸球性副鼻腔炎に関する症状、診断基準、重症度分類、予後について、患者向けおよび医師向けホームページを開設する。

A. 研究目的

本邦における鼻副鼻腔疾患は、アレルギー疾患の増加とともに難治性の好酸球浸潤を主体とする疾患が増加した。好酸球性副鼻腔炎は、篩骨洞病変が主体、嗅覚障害が主訴、気管支喘息・アスピリン不耐症を合併、鼻茸の存在、鼻粘膜・血中好酸球増加を伴う疾患であった。これまでの研究で両側病変あり：3 点、鼻茸あり：2 点、篩骨洞陰影優位：2 点、血中好酸球率が 2-5%：4 点、5-10%：8 点、10%超える：10 点の臨床スコア(JESREC スコア)を作成し、合

計 11 点以上あり組織中好酸球が 70 個以上あれば好酸球性副鼻腔炎と診断するように決定した。発表当初、臨床症状を含まないあまりに簡単な JESREC スコアに懐疑的な意見も述べられたが、その後、多くの施設での追試において異論は出ず、ほとんど同様の結果となり JESREC スコアに対し賛同を得ている。またこの診断基準ができたために、適応する患者数が増加した可能性も高い。そこで本研究で、前回とほぼ同様の調査票を使用して大規模疫学研究を行う。症例の登録は電子登録とする。

B．研究方法

調査票による患者調査：

2014年1月から2015年12月までの2年間18施設および関連施設にて行われた副鼻腔炎症例において、レントゲン、内視鏡検査、各種聴力検査、細胞診、鼻汁・中耳好酸球検査、末梢血液像、一般採血、CTを行った症例の臨床データを構築する。合併症について気管支喘息、アスピリン不耐症、アレルギー性気管支肺アスペルギルス症、好酸球性食道炎、好酸球性胃腸炎、慢性好酸球性肺疾患、好酸球性膿疱性毛包炎、好酸球性筋膜炎を調べる。データシートを回収し福井大学に集め、データを入力後、慈恵医大で解析する。好酸球性副鼻腔炎診断の重み付けに則り、各症例のスコアを算出し、感度、特異度、Positive predictive value、Negative predictive valueを計算するとともに重症度分類を行う。症例数は2000例を目標とする。症例登録は電子登録とする。

前回の調査では、2年間で30%の症例が再発していた。2017年時での再発率を計算し、症状別、重症度別、画像所見別の再発率を求める。

手術療法の検討

各施設での手術法を提出する。手術法による改善率の差を検討する。好成績になるためのコツを議論する。最終的に最も効果的な手術方法を完成させる。

治療別による改善率の検討

保存的治療：経口ステロイド薬（プレドニン、リンデロン、セレスタミン）によって、どの症状が改善し、どのくらい改善しているかを各施設で検討する。判定は、自己判定（大いに効果あり、効果あり、何ともいえない、あまり効果ない、全く効果ない）の5段階とVASで行う。症状としては、嗅覚障害、粘稠な鼻汁、鼻閉の3項目とする。

ホームページの開設：研究班で原稿を作成し、横山商事（株）ジャックビーンズに委託

する。

（倫理面への配慮）

人を対象とする医学系研究に関する倫理指針に準じて本研究は行う。各施設の倫理委員会の承認を得る。

診療記録は、分析する前に住所、氏名、生年月日などの個人を特定できる情報を削り、代わりに新しく符号を付け、どこの誰の試料かがわからないようにした上で厳重に保管し、研究に使用する。

C．研究結果

現在、本研究を施行するための倫理委員会申請を準備中である。

D．考察

好酸球性副鼻腔炎の治療方針に関し、研究成果から診療ガイドラインを作成する。またこれまでの診断基準、重症度分類の妥当性を治療効果から判定する。これらのことは、好酸球性副鼻腔炎患者のみならず、治療側にも極めて有用な情報を提供することになる。また好酸球性副鼻腔炎が増加している東アジア（台湾、韓国、中国）の耳鼻咽喉科に対しても、日本での治療方針および治療効果を発表することは、競争国もしくは指導国としても意義あることであると思う。

E．結論

診断基準、重症度分類、治療別の成績、軽症の治癒例、推奨される第一選択的治療法、推奨する手術法をホームページに掲載することは、患者のみならず医師側にとっても極めて有用なものであると考える。とりあえず作成した診断基準（version 1）の見直しを行うことは、好酸球性副鼻腔炎の機序解明、治療法開発の上でも、大変重要であり今後の発展性を期待する上でも有意義なことである。さらにもう一つの重要な点は、本疾患が成人発症であることである。高齢化社会が叫ばれる中、確実に本疾患は増えていくと思われる。ガイドライン作成によって、できれば青少

年期からの予防対策のヒントが得られれば、今後の発展が期待できる。

F.健康危険情報

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（難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業））
分担研究報告書

慢性副鼻腔炎に対する内視鏡下鼻副鼻腔手術の合併症に関する検討 DPC データベースを用いて

研究分担者 近藤 健二 東京大学耳鼻咽喉科 准教授

研究要旨

内視鏡下鼻副鼻腔手術は安全で確立された術式であるが、術式毎の合併症頻度や手術範囲と合併症発生の関連は明らかでなかった。そのため本研究は、内視鏡下鼻副鼻腔手術の合併症を詳細に記述し関連する要因を明らかにすることを目的とした。厚生労働科学研究DPC 研究班のデータベースから、内視鏡下鼻副鼻腔手術を施行された16歳以上の患者情報（2007年–2013年，50796人）を抽出し手術合併症率を後方視的に分析した。患者の背景因子は、平均年齢54歳（±15歳），男性65%，喫煙者25%，喘息合併8%（アスピリン喘息0.6%），大学病院での手術施行32%であった。術中及び術後合併症（髄液漏，眼窩合併症，大量出血，Toxic shock syndrome）は0.47%で生じていた。術式別では，篩骨洞蝶形洞根治手術において1.40%（10例/714例）と最多であった。手術範囲別に3群（単洞，複数洞，全洞）に分類したサブグループ解析では，眼窩合併症は複数洞手術において有意に多かった（0.48%，34例/29074例， $p = 0.04$ ）。一方，その他項目では手術範囲との有意な関連は認めなかった。喫煙者及び喘息合併患者は有意に広範囲の手術を受ける傾向にあった。

A. 研究目的

保存的治療に難渋する慢性副鼻腔炎に対する外科治療として1980年代より内視鏡下鼻副鼻腔手術（Functional endoscopic sinus surgery：FESS）が導入され，現在広く普及している。各術式は安全で確立された手技であるが，鼻及び副鼻腔は頭蓋底や眼窩と近接する解剖学的な特性から，重篤な合併症を生じる危険性は排除できない。個々の手術毎の合併症は稀であるが故，まとまった報告は存在しなかった。重篤な合併症と過去の報告によるその発生率は，髄液漏（0.004%–0.55%），眼窩合併症（眼窩骨折及び血腫）（0.02%–6.6%），多量出血（0.19%–3.9%），Toxic shock syndrome（0.017%）と報告されている。合併症の率が大幅に異なる理由には，各研究の対象症例が比較的少ないことと，各研究で合併症の定義が統一されていないことが考えられる。重篤な合併症は極めて稀であるが故，正確な発生率の記述に多くの症例数が不可欠である。

B. 研究方法

日本鼻科学会による新基準に則り，副鼻腔手術を手術範囲の洞の数により3群（単洞・複数洞・全洞）に分類した。

単洞手術群

鼻内上顎洞手術（K352-2）：maxillary antrostomy（M）・鼻内篩骨洞手術（K353）：ethmoidectomy（E）・鼻内蝶形洞手術（K357）：sphenoidotomy（S）

複数洞手術群

鼻内前頭洞手術（K355）/前頭洞篩骨洞手術（K359）：frontal sinusotomy combined with/without ethmoidectomy（FE）・篩骨洞蝶形洞（K360）：ethmoidectomy and sphenoidotomy（ES）・上顎洞篩骨洞手術（K358）：ethmoidectomy and maxillary antrostomy（EM）・上顎洞篩骨洞前頭洞（K362）：ethmoidectomy and maxillary antrostomy with frontal sinusotomy（EMF）・上顎洞篩骨洞蝶形洞手術（K361）：ethmoidectomy and maxillary antrostomy with sphenoidotomy（EMS）

全洞手術群・汎副鼻腔根治手術（K364）：surgery for all the sinuses on one side（EMFS）

患者背景として，性・年齢・Charlson Comorbidity Index（CCI），喫煙状況，アレルギー性鼻炎の有無，

喘息の有無,ナビゲーション手術か否か,を評価した.入院後発症病名及び手術コードなどから,重篤な合併症として下記項目をアウトカムとして同定した.

- ・ 頭蓋内合併症:髄液漏(ICD-10 code: G960)/ 髄膜炎 (G00x-o5x)/ 髄液漏閉鎖術 (K179)
- ・ 眼窩合併症:眼窩内血腫 (H052)/ 複視 (H519)/ 眼窩底骨折 (S023)/ その他眼窩内骨折 (S028)/ 眼窩骨折整復術
- ・ 多量出血:輸血/ 副鼻腔術後出血止血術 (K352-3)
- ・ Toxic shock syndrome (TSS):連鎖球菌敗血症 (A40x)/ その他敗血症 (A41x)/ 併存病名『毒素ショック』

(倫理面への配慮)

本研究は東京大学大学院医学系研究科の倫理委員会の承認を得て施行した。

C. 研究結果

2007年7月から2013年3月の間に慢性副鼻腔炎(ICD-10code; J32x) または鼻茸(J33x) を契機に入院し鼻副鼻腔手術を施行された患者情報を,厚生労働科学研究DPC 研究班のデータベースから抽出した. 64,466 人が該当した. 除外項目は,入院時併存症として髄膜炎・髄膜脳炎(52 人),眼窩膿瘍(58 人),顔面膿瘍(4 人),何らかの悪性腫瘍(366 人),鼻内または頭部良性腫瘍(2189 人)をもつ患者,もしくは年齢15 歳以下(1377 人)であり,その中で内視鏡下手術を施行された患者 57,588 人を同定した. その後,鼻外アプローチであるCaldwell-Luc 手術・Killian 手術・血腫腫手術(2226人)を除外し,更に,同一入院中に前述のFESS を2 種以上施行されている患者(4,628 人)を除外した. 結果,706 病院からの50,734 人が対象となった. 患者背景は,平均年齢54 ± 15 歳,男性65%,喫煙者25%,喘息合併8%(アスピリン喘息0.6%),大学病院での手術施行32%であった. 喫煙者及び喘息を有する合併患者は有意に広範囲の手術を受ける傾向にあった.ナビゲーション手術は広範囲の手術で,より高率に施行されており,大学病院では非大学病院に比べ広範囲の手術が多い傾向にあった.

各術式における各合併症の発生数について,総合併症(髄液漏, 眼窩合併症, 大量出血, Toxic shock syndrome)は0.47%(254 例)で生じた. 術式別では,篩骨洞蝶形洞根治手術において1.40%(10 例 / 714 例)と最多であった. 一方,その他術式では1%未満であった. 髄液漏は前頭洞篩骨洞手術で0.23%と最も高かった. 眼窩合併症は前頭洞篩骨洞手術で0.23%と最も高く,次いで上顎洞篩骨洞手術が0.17%であった. 術後出血止血術,輸血, Toxicshock syndrome は篩骨洞蝶形洞手術で最も高率であり其々0.28%, 0.70%, 0.28%であった. 術後脳膿瘍を生じた症例は認めなかった.

手術範囲別に分類したサブ解析の結果では,眼窩合併症は複数洞手術で有意に多かった(0.15%, 43 例 / 29034 例)が,その他では合併症においては手術範囲との有意な関連を認めなかった. 総合併症発生率を従属変数とした多変量ロジスティック回帰分析の結果では,何らかの併存症を有する症例(CCI 1)では有意に合併症が多い傾向にあったが,その他因子(年齢・性別・喫煙習慣・喘息・アレルギー性鼻炎・手術範囲・ナビゲーション手術・大学病院)においてはいずれも有意な関連を認めなかった.

D. 考察

本研究は, FESS の合併症は0.50% と非常に稀であることを明らかにした. 篩骨洞蝶形洞手術・前頭洞篩骨洞手術などで合併症はやや高率であった. 眼窩内合併症以外では,手術範囲(単洞・複数洞・全洞)と総合併症発生に有意な関連を認めなかった. 広範囲で重度の副鼻腔炎では,長期間の炎症やポリープによる圧排や変形または過去の副鼻腔手術による解剖学的なランドマークの欠如を生じることがあり,合併症を来しやすい状況と言える. 一方,他の因子を調整した上でも,広範囲な手術が必ずしも合併症を高率に生じていたわけではなかった. 術中合併症を生じたために予定の術式よりも縮小した範囲で手術を行った症例もありうるため,因果関係を含め解釈には注意を要する. 本研究の限界として,手術の難易度に大きく関わる鼻内の解剖学的構造や癒着の程度,再手術か否か,そして各術者の経験年数の情報をDPC データベースは有していない点がある.

E . 結論

厚生労働科学研究DPC 研究班のデータベースから、内視鏡下鼻副鼻腔手術を施行された16 歳以上の患者情報を抽出し手術合併症率を後方視的に分析した。術中及び術後合併症(髄液漏 ,眼窩合併症 , 大量出血 , Toxic shocksyndrome) は0.47%で生じていた。術式別では、篩骨洞蝶形洞根治手術において1.40% (10 例 / 714 例) と最多であった。手術範囲別に3 群 (単洞 , 複数洞 , 全洞) に分類したサブグループ解析では、眼窩合併症は複数洞手術において有意に多かった (0.48% , 34 例 / 29074 例 , $p = 0.04$) 。

各術式や手術範囲による合併症の危険性に関する情報は、FESS を検討している患者及び医療従事者双方にとって治療方針を決める際に有益な情報と考えられる。

F . 健康危険情報

該当なし

G . 研究発表

1. 論文発表

1) Suzuki S, Yasunaga H, Matsui H, Fushimi K, Kondo K, Yamasoba T: Complication rates after functional endoscopic sinus surgery: analysis of 50,734 Japanese patients. Laryngoscope 125:1785-91, 2015

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

該当なし

2. 実用新案登録

該当なし

3. その他

該当なし

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業））
分担研究報告書

好酸球性副鼻腔炎の診断、嗅覚障害、画像所見に関する研究

研究分担者 都築 建三 兵庫医科大学 耳鼻咽喉科・頭頸部外科 准教授

研究要旨

好酸球性副鼻腔炎（ECRS）の臨床的特徴を非好酸球性副鼻腔炎（non-ECRS）と比較した。ECRSは、末梢血好酸球が高値で、嗅覚障害と副鼻腔炎の程度も重症であった。ECRSによる嗅覚障害は、嗅裂部および後部篩骨洞の炎症が深い関連を認めた。ECRSは篩骨洞優位の炎症であることが特徴的であるが、前頭洞炎の合併例も多く認めた。本研究の成果は、ECRSの早期治療介入にあたり、ECRSの病態を確実に把握することに役立つと考える。

A．研究目的

慢性副鼻腔炎（chronic rhinosinusitis, CRS）は薬物治療に抵抗する場合は手術治療の適応になる。本研究の目的は、好酸球性副鼻腔炎（eosinophilic CRS, ECRS）の内視鏡下鼻副鼻腔手術（endoscopic sinus surgery, ESS）症例の臨床的特徴について、病態が異なる非好酸球性副鼻腔炎（non-ECRS）のものと比較検討することである。

B．研究方法

2007年1月から2016年3月の期間、当科に入院して行った鼻副鼻腔手術は1523例あった。男性947例、女性576例、平均年齢50歳（3-91歳）。この中で、鼻副鼻腔手術既往、片側性副鼻腔病変、嚢胞、腫瘍は除外した。

ECRSの診断は、JESREC（Japanese Epidemiological Survey of Refractory Eosinophilic Chronic Rhinosinusitis）StudyによるJESREC基準に従った。すなわち、両側3点、鼻茸2点、鼻副鼻腔CTで篩骨洞優位あるいは汎副鼻腔病変2点、血中好酸球（Eo）の程度による点数（2% < 4点 5%、5% < 8点 10%、10% 10点）の合計が11点以上をECRSと診断した。これに該当しないものは非ECRS（non-ECRS）と分け、以下の検討を行った。

ECRSの診断に関する研究

JESREC基準の報告前は、当科基準として、両側鼻閉かつ嗅覚障害を主訴とし、両側鼻茸、末梢

血好酸球 7%、E/M比 1、すべて満たすものをECRSと診断してきた。JESREC基準と当科基準を比較検討した。

ECRSの嗅覚障害に関する研究

嗅覚の評価は、Self-Administered Odor Questionnaire（SAOQ）、嗅覚 visual analogue scale（VAS）による問診と、日本で保険適応のあるT&T オルファクトメーターを用いた基準嗅力検査による平均認知域値、静脈性嗅覚検査により検討した。

副鼻腔炎のないアレルギー性鼻炎の外来下鼻甲介手術群およびnon-ECRS群の嗅覚障害の重症度を比較した。さらにECRS群とnon-ECRS群には、嗅覚障害の程度（平均認知域値）と副鼻腔炎の程度（鼻副鼻腔CTでの混濁所見の程度）との相関性を統計学的に検討した。

ECRSの鼻副鼻腔CT画像所見に関する研究

Lund-Mackay法によるCTスコア（0点：混濁像なし、1点：含気のある部分混濁像、2点：含気のない完全混濁像）を用いて、前頭洞炎の有無および副鼻腔全体の混濁の程度を調べた。

統計学的検定について、群間比較はMann-Whitney U検定、相関性はSpearman順位相関、2つの要因間の関連性の分析は χ^2 検定で行った（Stat Mate III ver. 3.19, Stat Flex ver. 6）p値 < 0.05であるときに、統計学的有意差ありとした。

(倫理面への配慮)

本研究は、兵庫医科大学倫理審査委員会(承認番号 1512)に基づいて行った。

C. 研究結果

ECRS の診断に関する研究

2008年1月から2014年12月の期間に、初回両側ESSを行ったCRS(321例;男性206例、女性115例、平均年齢50歳)について、JESREC基準と当科基準を比較検討した(橋本、都築・他、日鼻誌、2016)。

A群(赤):両基準を満たす(64例)

B群(黄):JESREC基準のみを満たす(130例)

C群(青):当科基準のみを満たす(存在せず)

D群(青):両基準を満たさない non-ECRS(127例)

当科基準を満たす症例は、全例がJESREC基準を満たしてA群に含まれる結果となった(図1)。性別や年齢に有意差は認めなかった。ECRS群(A+B群)が194例、non-ECRS群(D群)127例となった。ECRS症例数の推移は、各年60%前後で大きな変化はなかった(図2)。JESREC基準点の平均は、A群15.9±1.0点、B群13.2±1.9点、D群6.7±2.0点であった。末梢血Eo(%)はA群10.6±3.5%、B群6.4±3.5%、D群2.1±1.3%であった。

ECRS の嗅覚障害に関する研究

2012年3月から2015年4月の期間に、アレルギー性鼻炎に対する下鼻甲介手術(ITS群;35例)、CRSに対する両側ESS(ESS群;71例)における嗅覚を検討した(橋本、都築・他、日鼻誌、2016)。ITS群(35例;男性18例、女性17例、平均年齢32歳)、ESS群は、末梢血Eo(%)により、Eo≤5%群(35例;男性18例、女性17例、平均41歳)、Eo>5%群(36例;男性16例、女性20例、平均38歳)の3群で検討した。主訴として嗅覚障害は、ESS(Eo≤5%)群で34%(12/35例)、ESS(Eo>5%)群で39%(14/36例)を占め、鼻閉に次いで2番目に多かったのに対して、ITS群では主訴に嗅覚障害は存在しなかった。嗅覚VAS(平均)は、ITS群71.3%(n=30)が、ESS(Eo≤5%)群46.9%(n=33)、ESS(Eo>5%)群45.1%

(n=34)と比較して有意に良好(p<0.01)であった(図3)。

2007年1月から2014年7月の期間で、初回両側ESSを行ったCRS(272例;男性163例、女性109例、平均年齢51歳)について、治療前の平均認知域値と鼻副鼻腔CTを比較検討した(Saito, Tsuzuki, et al., Auris Nasus Larynx, 2016)。平均認知域値およびCTスコアは、ECRS群(n=193)がnon-ECRS群(n=79)と比較して、有意に不良(p<0.0001)であった(表1)。いずれの群もCTスコアが高値になるにつれ、平均認知域値の高値例(嗅覚脱失例)が多くなる傾向を認めた。平均認知域値およびCTスコアは、統計学的に有意な相関を示した(図4)。両群あわせた鼻副鼻腔領域別の検討で、嗅裂部が平均認知域値との相関係数が最も高値で、後部篩骨洞が次いで高かった(表2)。

ECRS の鼻副鼻腔 CT 画像所見に関する研究

2015年4月から2016年3月において、ECRS群(n=32, 64 sides)、non-ECRS群(n=49, 98 sides)、コントロール群(副鼻腔炎のない鼻鏡手術群, n=12, 24 sides)で検討した(Hashimoto, Tsuzuki, et al. J Laryngol Otol, in press)。前頭洞炎はECRS群(81%, 52/64 sides)がnon-ECRS群(27%, 26/98 sides)と比較して有意に多かった(図5)。副鼻腔CTスコアは、ECRS群がnon-ECRS群よりも有意(p<0.001)に高値であった(図6)。

D. 考察

JESREC基準によってECRSの診断が統一されてきた。当科基準は過去の報告で共通した特徴のみを基準項目に採用してきた。結果、当科基準を満たした症例においては、JESREC基準から外れた例は存在せず、JESREC基準点がより高値、末梢血Eoがより高値な例が多かった。近年、JESREC基準を満たすECRSの増加が懸念されてきている。本研究ではECRSの割合がCRSの半数以上を占めた(60%前後)が、明らかな増加傾向は示さなかった。しかし単一施設の手術症例についての検討であるため、多施設かつ手術症例のみならず保存的治療症例で検討していく必要があると考える。

ECRSによる嗅覚障害は、副鼻腔炎のないコン

トロール群であるアレルギー性鼻炎症例、non-ECRS 群と有意に不良であった。特に末梢血 Eo が高値である CRS、すなわち ECRS が嗅覚障害の程度が重度であることが分かった。また、副鼻腔炎の程度が強くなるにつれ (CT スコアが高値) 嗅覚障害も重度 (平均認知域値の高値) となる傾向から、ECRS が重症化する前に嗅覚障害の程度を判定して適切に早期診断し、早期治療することが重要であると考えられた。本研究の ECRS において平均認知域値と相関係数が嗅裂部と後部篩骨洞に高かったことは、ECRS が病初期に嗅裂部および後部篩骨洞からの炎症が生じることを示唆している。

ECRS は篩骨洞優位な炎症が特徴的であるが、本研究では前頭洞炎の合併率を比較した。ECRS 群では non-ECRS 群よりも有意に多数の前頭洞炎を合併していたことが分かった。前頭洞炎が急性増悪すると眼窩および頭蓋内合併症を起こすリスクが高いため、ECRS に対して副腎皮質ステロイド薬を使用するときは、その免疫抑制作用にも留意する必要があると考えられた。

E . 結論

ECRS 症例は non-ECRS 症例と比較して、末梢血好酸球増多が著明で、嗅覚障害と副鼻腔炎の程度も重症であった。嗅覚障害には、嗅裂部および後部篩骨洞の炎症が深く関連することが分かった。また ECRS 症例では前頭洞炎合併例も多く認められた。このことから、手術所見が不良で、術後成績も不良となりうる ECRS の治療の重要性が確認できる。今後の課題は、ECRS の術中所見から術後成績に大きく影響を及ぼす因子について検討していくことである。

F . 健康危険情報

なし

G . 研究発表

1. 論文発表

- 1) 都築建三. 【嗅覚とその障害】各種疾患と嗅覚障害 慢性副鼻腔炎と嗅覚障害. JOHNS 33(2):191-96 2017

- 2) 橋本健吾, 都築建三, 雪辰依子, 竹林宏記, 岡 秀樹, 児島雄介, 阪上雅史. 好酸球性副鼻腔炎の診断基準に関する検討 JESREC 基準と当科基準での比較. 日鼻誌 2016:55(1)27-33

- 3) 都築建三, 毛利武士, 塚本吉胤, 阪上雅史. 侵襲型副鼻腔アスペルギルス症の例. 日本耳鼻咽喉科感染症・エアロゾル学会会誌 2016:4(2)96-101

- 4) 橋本健吾, 都築建三, 雪辰依子, 竹林宏記, 岡 秀樹, 児島雄介, 阪上雅史. アレルギー性鼻炎と慢性副鼻腔炎における嗅覚障害の比較検討. 日鼻誌 2016:55(4):549-55

- 5) YUKITATSU Y, TSUZUKI K, TAKEBAYASHI H, SAKAGAMI M. Clinical Study of 1,515 Patients Presenting with Epistaxis Over the Last 6 Years. ORL; journal for oto-rhino-laryngology and its related specialties 2016:78(4)232-40

- 6) Saito T, Tsuzuki K, YUKITATSU Y, SAKAGAMI M. Correlation between olfactory acuity and sinonasal radiological findings in adult patients with chronic rhinosinusitis. Auris Nasus Larynx 2016:43(4)422-8

2. 学会発表

- 1) Tsuzuki K, Hashimoto K, YUKITATSU Y, Saito T, SAKAGAMI M. Correlation between olfactory disorder severity and sinonasal CT findings in patients with chronic rhinosinusitis. 17th International Symposium on Olfaction and Taste 2016.6.6

- 2) Hashimoto K, Tsuzuki K, YUKITATSU Y, SAKAGAMI M. Olfactory disorders due to allergic rhinitis and chronic rhinosinusitis. 17th International Symposium on Olfaction and Taste Yokohama 2016.6.6

3) 都築建三, 橋本健吾, 雪辰依子, 齋藤孝博, 児島雄介, 岡 秀樹, 竹林宏記, 阪上雅史. 慢性副鼻腔炎に対する手術所見スコア. 第 117 回日本耳鼻咽喉科学会総会・学術講演会 2016.5.20

4) 都築建三, 阪上雅史. 好酸球性副鼻腔炎術後の鼻副鼻腔ニカワ状貯留物の培養. 第 4 回日本耳鼻咽喉科感染症・エアロゾル学会総会・学術講演会 2016.9.2

5) 都築建三. 第 23 回日本鼻科学会賞 受賞記念講演 Novel endoscopic scoring system after sinus surgery. 第 55 回日本鼻科学会総会・学術講演会 2016.10.14

6) 都築建三, 橋本健吾, 岡崎 健, 竹林宏記, 阪上雅史. 慢性副鼻腔炎手術症例における術中の嗅裂所見のスコア化. 第 55 回日本鼻科学会総会・学術講演会 2016.10.15

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

好酸球性慢性副鼻腔炎の防御因子に関する研究

研究分担者 池田 勝久 順天堂大学医学部耳鼻咽喉科学講座 教授

研究要旨

難治性の好酸球性副鼻腔炎の病態が、喘息の病態と類似している事に着目して、好酸球、好中球、マクロファージの浸潤の程度、また活性酸素の防御因子(抗酸化酵素)である Superoxide Dismutase (SOD)について解析した。SOD には subtype があり、気道上皮では特有の局在を呈するので、subtype についても同様に検証した。好酸球性副鼻腔炎では、活性酸素の増加に加えて、消去系の活性低下が上皮障害の増悪因子になっていることが示唆された。SOD の低下が好酸球性副鼻腔炎病態悪化の増悪因子となる可能性が示唆された。

A. 研究目的

近年、難治性の好酸球性副鼻腔炎の病態形成において、サイトカイン・活性酸素などの上皮障害への増悪因子の関与が提唱されているが、防御因子に関する研究は少ない。今回、好酸球性副鼻腔炎に伴う鼻茸形成を抑制的に作用すると考えられる抗活性酸素因子である Superoxide dismutase (SOD) を検証する。計画している研究項目は **SOD の蛋白活性、SOD の発現の局在部位、Laser microdissection による局在部位をターゲット mRNA の定量、SOD 発現量と好酸球・マクロファージ浸潤・リモデリングとの関連**により、抗酸化療法の治療応用の根拠を確立する。

B. 研究方法

1. 細胞数のカウント

染色されたマクロファージ、好中球数を顕微鏡を用いて 400 倍視野で平均 3 視野カウントする。また、SOD に関しては特異的に上皮に染色されるので、CuZnSOD、MnSOD、ECSOD それぞれ上皮の陽性率を計測する。

2. Laser microdissection による上皮組織の採取
採取された検体は直ちに、O.C.T compound にて -80 に保存。クリオスタットにて 8 μ m の厚さに切片を切り出し、低温室にてトルイジンブルー染色を行い、組織染色する。切片を Laser microdissection 使用にて SOD が発現する上皮のみ採取する。

3. RT-PCR による mRNA 量の検証

Laser microdissection により採取した上皮より RNA を抽出する。RNA は時間単位で分解がすすむので、効率よく実験を行う。抽出した RNA より cDNA を合成する。その cDNA より RT-PCR 法にて SOD の mRNA を定量する。

(倫理面への配慮)

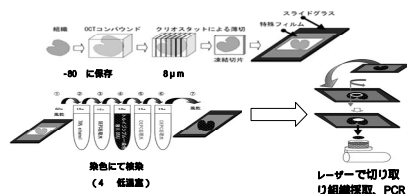
本研究は人の摘出鼻ポリープを用いるため、被検者及び関係者の人権及び利益の保護に十分配慮する。具体的には、術前に研究内容を患者に説明し同意書を得る。また、順天堂大学医学部倫理委員会の倫理指針、並びに厚生労働省、医学研究に関する指針中の「手術等で摘出されたヒト組織を用いた研究開発の在り方」にある倫理指針を遵守して行うこととする。

C. 研究結果

好酸球性副鼻腔炎鼻茸 31 例、非好酸球性副鼻腔炎鼻茸 28 例、control として下垂体手術時に採取した正常の蝶形骨洞粘膜 20 例を対象として SOD 活性の測定、免疫学的に SOD の局在を観察し、鼻茸上皮における SOD 陽性細胞率を算出した。また Laser Microdissection を用いて、鼻茸上皮のみ採取して RT-PCR により SOD の mRNA を定量した。また重症度との相関として CT スコア、鼻茸の上皮障害率との相関も検討した。

結果、鼻茸の総 SOD 活性は好酸球性副鼻腔炎、非

好酸球性副鼻腔炎ともに有意に control より低下していた。鼻茸上皮の CuZnSOD、MnSOD 陽性率は control、非好酸球性副鼻腔炎と比較して有意に好酸球性副鼻腔炎で低値であった。鼻茸上皮の CuZnSOD の mRNA 発現は非好酸球性副鼻腔炎とは差がなかったが、control と比較して有意に好酸球性副鼻腔炎で低下していた。MnSOD の mRNA 発現は非好酸球性副鼻腔炎 control と比較して有意に好酸球性副鼻腔炎に低値であった。また、重症度との相関では CuZnSOD 陽性率、MnSOD 陽性率は CT スコア、鼻茸の上皮障害率と負の相関関係があった。ECSOD は免疫染色、RT-PCR では有意差は認めなかった。



D . 考察

難治性の好酸球性副鼻腔炎の病態が、喘息の病態と類似している事に着目して、好酸球、好中球、マクロファージの浸潤の程度、また活性酸素の防御因子(抗酸化酵素)である Superperoxide Dismutase (SOD)について解析する。また、SOD には subtype があり、気道上皮では特有の局在を呈するので、subtype についても同様に検証する。活性酸素との関連における、鼻茸組織中の抗酸化酵素の SOD 活性について検証する。活性は非常に不安定なため、組織の保存法、従来の活性測定法を改良していく。鼻茸組織中の炎症細胞浸潤の程度を解析するため、免疫染色法を改良し、適切な染色条件を検証する。また、SOD が上皮系に局在するため、鼻茸組織中の上皮障害との関連・リモデリングについて検証する。さらに、組織中の好酸球との関連についても検証する。鼻茸組織を Laser microdissection により鼻茸上皮を採取して、RT-PCR により鼻茸上皮の SOD の mRNA 発現を検証する。鼻茸上皮から抽出できる RNA は非常に微量で単位時間で分解が進行するため、効率よく RNA 抽出する方法を改良していく。好酸球性副鼻腔炎は高度の嗅覚障害、鼻閉、膠状

の粘稠な鼻汁を呈し、喘息合併頻度が高く、著しく QOL を低下させる治療抵抗性の難治性副鼻腔炎である。その多くが、薬剤治療抵抗性であり、手術治療となるケースが多い。しかし、術後経過不良で再発するケースも多く、同時に喘息の悪化も伴う。本研究は好酸球性副鼻腔炎の分子病態・機序を解明する突破口を開き、根本的治療の現実化に正面から取り組むものである。

E . 結論

好酸球性副鼻腔炎では、活性酸素の増加に加えて、消去系の活性低下が上皮障害の増悪因子になっていることが示唆された。

SOD の低下が好酸球性副鼻腔炎病態悪化の増悪因子となる可能性が示唆された。

F . 健康危険情報

G . 研究発表

1. 論文発表

1) Kusunoki T, Ono N, Ikeda K: Correlations between Cu, Zn- Superoxide dismutase and Macrophages or MUC5AC in Human Eosinophilic Chronic Rhinosinusitis, *Otology & Rhinology S1*, 10-14 , 2015 査読有
DOI: 10.4172/2324-8785.S1-003

2) Miwa M, Ono N, Sasaki D, Shiozawa A, Miwa M, Ikeda K: Peroxide Tone in Human Inferior Nasal Turbinate with Allergy. *Otology & Rhinology S1*, 15-19, 2015 査読有
DOI: 10.4172/2324-8785.S1-004

3) Miwa M, Sasaki D, Hirotsu M, Ono N, Shiozawa A, Miwa M, Ikeda K: Changes in Contents of Arachidonic Acid Metabolites in Nasal Lavage and Mucosal Tissues in response to Allergen Challenge in Patients with Allergic Rhinitis. *Otology & Rhinology S1*, 20-25 , 2015 査読有
DOI: 10.4172/2324-8785.S1-005

4) Shiozawa A, Miwa M, Ono N, Homma H,

Hirotsu M, Ikeda K: Comparative analysis of cytokine release from epithelial cell cultures of the upper airway. Rhinology, 53, 135-141 , 2015, 査読有,
DOI: 10.4193/Rhino14.078

5) Hirotsu M, Shiozawa A, Ono N, Miwa M, Kikuchi K, Ikeda K : Fungal extracts detected in eosinophilic chronic rhinosinusitis induced cytokines from the nasal polyp cells. The Laryngoscope, 124, E347-353 , 2014 査読有,
DOI: 10.1002/lary.24655

2.学会発表

1) 中村真浩, 池田勝久: 鼻粘膜における filaggrin に対する IL-22 および IL-25 の作用, 口頭, 第 35 回日本耳鼻咽喉科免疫アレルギー学会, 2016/4/13, 国内 .

2) 中村真浩, 池田勝久: 鼻粘膜上皮における フィラグリンと S100A7 の役割, 口頭, 第 55 回 日本鼻科学会総会・学術講演会 , 2016/10/13, 国内 .

3) Nakamura M, Ikeda K: FILAGGRIN EXPRESSION IN THE HUMAN NASAL MUCOSA , ポスター , 26th Congress of the European Rhinologic Society , 2016/7/4 , 国外

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（難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業））
分担研究報告書

好酸球性副鼻腔炎と好酸球性中耳炎の重症化に関する研究

研究分担者 吉田 尚弘 自治医科大学附属さいたま医療センター 教授

研究要旨

好酸球性副鼻腔炎に合併する好酸球性中耳炎の重症化因子について、好酸球性副鼻腔炎の状態、副鼻腔手術既往、鼓膜穿孔の程度と細菌感染の有無及びその起炎菌について検討した。ロジスティック回帰分析を施行した結果2象限以上の鼓膜穿孔、黄色ブドウ球菌、CNS、緑膿菌の感染が重症化のリスク因子と考えられた。好酸球性副鼻腔炎に対する手術既往の有無との関連は指摘出来なかった。

A．研究目的

好酸球性中耳炎の一部の症例では細菌感染を伴う。これらの症例ではエンテロトキシンやLPSといった細菌由来毒素によって炎症が増悪する。感染耳では耳漏のコントロールが困難な症例や内耳炎を生ずる症例がある。好酸球性副鼻腔炎、好酸球性中耳炎重症化因子として感染のリスクを含めて鼻汁、耳漏培養結果もとに統計学的検討を行った。

B．研究方法

対象は2008年4月から2016年8月まで自治医科大学附属さいたま医療センターにて好酸球性中耳炎と診断され、ステロイド鼓室内投与治療が行われた60人120耳、31歳から75歳(平均55.5歳)までの60人(男性26人女性34人)。菌種として黄色ブドウ球菌、CNS、MRSA、緑膿菌、肺炎球菌、モラキセラ・カタラーリス、肺炎球菌等を検討した。感染リスクの検討項目として鼓膜穿孔、鼻漏(上咽頭)培養、副鼻腔手術既往の有無の因子について統計学的評価を行った

(倫理面への配慮)

倫理委員会の臨床研究承認を得て施行した。

C．研究結果

ロジスティック回帰分析を各菌種で施行した結果、2象限以上の鼓膜穿孔、黄色ブドウ球菌、CNS、緑膿菌の感染が重症化の因子と考えられた。また、モラキセラ・カタラーリスは鼻漏(上咽頭)

培養と関連があった。好酸球性副鼻腔炎に対する副鼻腔手術の既往の有無との関連は指摘出来なかった。

D．考察

好酸球性副鼻腔炎に合併する好酸球性中耳炎の難治化・重症化因子としても感染の関与が歳差されたが、黄色ブドウ球菌、CNS、緑膿菌による内耳障害の機序のさらなる検討が必要であると考えられる。

E．結論

好酸球性副鼻腔炎も感染による増悪が知られており、好酸球性中耳炎においても、鼓膜穿孔と感染が重症、難治化因子として示唆された。

F．健康危険情報

特になし

G．研究発表

1.論文発表
なし

2.学会発表

1) 増田麻里亜、江洲欣彦、山本大喜、長谷川雅世、金沢弘美、吉田尚弘：好酸球性中耳炎の耳漏培養に関する検討、第124回日耳鼻埼玉県地方部会学術講演会

H．知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)

1.特許取得
無し

2.実用新案登録
無し

3.その他
無し

好酸球性副鼻腔炎の病態機序解明に関する研究

研究分担者 松根 彰志 日本医科大学医学部 耳鼻咽喉科学 教授

研究要旨

高頻度に喘息を合併する、難治性・易再発性の気道系好酸球性炎症の一部である好酸球性副鼻腔炎の病態を究明する目的で、当科における手術症例で採取される篩骨洞粘膜を用いて、粘膜局所における抗原特異的 IgE や濾胞樹状細胞の局在、分布について検討した。篩骨洞粘膜での抗原特異的 IgE 産生は、下鼻甲介粘膜より亢進しており、局所での濾胞樹状細胞の増加やリンパ濾胞形成の過程を認めた。こうした所見は、好酸球性副鼻腔炎例で非好酸球性副鼻腔炎より顕著であった。

A．研究目的

好酸球性副鼻腔炎（ECRS）は難治性、易再発性の篩骨洞を中心とした副鼻腔粘膜の好酸球性炎症性疾患である。近年、JESREC Study を経て診断基準が提案されたが、病態の詳細は不明である。今回、好酸球性副鼻腔の病態を検討する目的で、篩骨洞粘膜における局所 IgE 産生と濾胞樹状細胞の分布について検討した。

B．研究方法

当科の副鼻腔炎手術で得られた下鼻甲介および篩骨洞粘膜を用いて粘膜中の抗原特異的 IgE 産生の測定、さらに粘膜内の濾胞樹状細胞の分布を成熟 B 細胞、IgE 陽性細胞とともに面積組織学的に検討した。そして、ECRS 症例と非好酸球性副鼻腔炎（non-ECRS）症例との比較検討を行った。

（倫理面への配慮）

通常の入院手術治療の範囲で検査と治療を行った。つまり、術前検査としての末梢血中の抗原特異的抗体価、好酸球数の測定、さらに通常の手術操作によって得られる摘出粘膜標本を用いての局所特異的抗体価の測定、免疫組織化学的検討を行った。検討結果は個人情報として厳重に管理された。以上の内容は、院内の倫理委員会で審査を経て承認された。

C．研究結果

粘膜中の抗原特異的 IgE 量は篩骨洞粘膜の方が下鼻甲介粘膜より有意に多かった。さらに、ECRS

群で non-ECRS 群と比べて篩骨洞粘膜での抗原特異的 IgE 増多を示唆する結果であった。

免疫組織学的検討では、篩骨洞粘膜に濾胞樹状細胞を種々のパターンで認めた。中には、濾胞樹状細胞の集簇、濾胞形成を示す例も認められた。粘膜局所での抗原特異的 IgE 産生のとの関連でも興味深く思われた。

D．考察

喘息を高度に合併している事や血中好酸球数増多が認められることが多いが、アレルギー性鼻炎の関与は必ずしも高くない。血中 IgE 値の多寡も様々である。一方で、抗 IgE 抗体（omalizumab）療法が ECRS に対して有効でとの報告がある。また、近年の報告では ECRS における IgE 局所産生の亢進が示唆されている。今回の検討で、アレルギー性鼻炎の病態の中心と考えられている下鼻甲介粘膜より篩骨洞粘粘膜では局所抗原特異的 IgE の産生亢進を認めたことは重要な所見であり、これには篩骨洞粘膜での濾胞樹状細胞の活性化や炎症性リンパ濾胞に形成が関与していると考えられ、これらの反応は ECRS で non-ECRS より顕著であると考えられた。

E．結論

ECRS の病変の主要部位である篩骨洞粘粘膜での抗原特異的 IgE 産生が、下鼻甲介粘膜や non-ECRS の篩骨洞粘粘膜と比べて亢進している可能性がある。また、篩骨洞粘粘膜での濾胞樹状細胞

の活性化がこうした反応に関与していると考えられた。

F. 健康危険情報

特記すべき事象はなし。

G. 研究発表

1. 論文発表

1) 松根彰志. アレルギー性鼻炎研究の新たな展開 Local Allergic Rhinitis - ”好酸球増多性鼻炎” と関連の可能性- JOHNS 32(6), 701-703; 2016

2) 松根彰志. アレルギー性鼻炎およびその関連鼻疾患の病態における VEGF の関与 別冊 B10 Clinia 慢性炎症と疾患 耳鼻咽喉科と慢性炎症 5(2), 58-63; 2016.

3) 松根彰志. One airway, one disease からみた喘息と鼻副鼻腔炎：耳鼻咽喉科からのアプローチ. 日本内科学会雑誌. 105(10), 1935-1941; 2016.

2. 学会発表

1) 松根彰志、若山 望、吉岡友真、石田麻里子、関根久遠、山口 智、大久保公裕. 手術で得られた篩骨洞粘膜および下鼻甲介粘膜における抗原特異的抗体産生の比較検討. 日本耳鼻咽喉科学会 名古屋市 5月18日~21日、2016.

2) 松根彰志. One airway, One disease ~ 耳鼻咽喉科医の立場から ~ 日本アレルギー学会大会 東京都 2016年6月17日~19日

3) Matsune S, Ishida M, Wakayama N et. al. Local Allergic Rhinitis (LAR) in Japan. The International Symposium on Infection and Allergy of the Nose (ISIAN) スウェーデン スtockホルム 2016年7月3~7日

4) Wakayama N, Matsune S, et. al. Suppression of Inflammatory Cytokines from

Cultured Human Nasal Epithelial cells by Cam and EM900 International Symposium on Infection and Allergy of the Nose (ISIAN) スウェーデン スtockホルム 2016年7月3~7日

5) Matsune S. Local allergic rhinitis in our university hospital . The 12th Research Symposium on Human Natural Defense System, 韓国 ソウル 2016年10月1日

6) 松根彰志. アレルギー性鼻炎治療における鼻噴霧用ステロイドの活用と意義. 日本鼻科学会, 宇都宮市 2016年10月13日~15日

7) 若山 望、高原恵理子、吉岡友真、佐藤一樹、松根彰志、大久保公裕、砂塚敏明、大村智. 新規マクロライド誘導体 EM900 のヒト鼻腔上皮細胞における抗炎症作用の検討, 日本鼻科学会, 宇都宮市 2016年10月13日~15日

8) 佐藤一樹、松根彰志、吉岡友真、若山 望、石田麻里子、関根久遠、山口 智、大久保公裕、北村 伸. 好酸球性副鼻腔炎における嗅覚障害の術後改善効果に関する検討. 日本鼻科学会, 宇都宮市 2016年10月13日~15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（難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業））
分担研究報告書

鼻粘膜上皮細胞における自然免疫内クロストークの解明に関する研究

研究分担者 中丸 裕爾 国立大学法人北海道大学 北海道大学病院 耳鼻咽喉科 講師

研究要旨

本研究では、鼻粘膜上皮細胞の自然免疫シグナル伝達の詳細を解明する。特に、複数のTLRアゴニストによる共刺激を用いて、自然免疫シグナル内でのクロストークを解明する。また好酸球性副鼻腔炎における、クロストークの特異性にも注目する。

本研究による知見は、好酸球性副鼻腔炎の原因解明に役立つのみならず、新規治療のシーズとなりうるものである。特に、自然免疫シグナルの特定の分子を標的とした分子標的治療の開発への手がかりとなることが期待される。

A．研究目的

鼻粘膜上皮細胞での自然免疫応答については、Toll-like receptor (TLR)シグナルを中心に報告が見られるが、その多くは、単独のTLRシグナル伝達に注目したものが多く。一方、副鼻腔炎の自然経過では、ウイルスや細菌の単独感染は希であり、ウイルス感染に続発する細菌の混合感染がトリガーになることが多い。しかし、複数のTLRシグナル伝達が上皮細胞にどのように影響を与えるかについては未知である。

そこで、本研究では、鼻粘膜上皮細胞の自然免疫シグナル伝達の詳細を解明する。特に、複数のTLRアゴニストによる共刺激を用いて、自然免疫シグナル内でのクロストークを解明する。

B．研究方法

各TLR刺激がTLRシグナルの構成因子(TLR自身, TRAF, NFkB等)にどのような影響を与えるかを網羅的に解析する。単独刺激と、複数のアゴニストを用いた共刺激で、自然免疫の応答性の違いをELISA、qPCR法で調べる。また好酸球性副鼻腔炎における応答の変化を確認する。共刺激下での、線溶凝固系に与える影響、IL6、IL8、プラスミンや凝固因子、MMP1、MMP9の発現変化、黄色ブドウ球菌感染率、細胞の形態変化などを検討する。

(倫理面への配慮)

鼻粘膜上皮の提供者には説明と同意を文章で

行う。

C．研究結果

現在研究を行うにあたり準備中であり、結果はまだ出ていない。

D．考察

TLRシグナル間のクロストークを解明することで、より効果的な炎症制御の開発や、炎症の遷延を予防する治療法の開発が期待される。

E．結論

研究が開始されたばかりのため、結論は出ていない。

F．健康危険情報

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

好酸球性副鼻腔炎における新しいプログラム細胞死の役割に関する研究

研究分担者 太田 伸男 東北医科薬科大学 耳鼻咽喉科学 教授

研究要旨

好酸球性副鼻腔炎は、気管支喘息の合併や嗅覚障害や聴覚障害を引き起こし患者の QOL を著しく低下させる疾患である。近年、炎症組織で認められる好酸球の脱顆粒を伴う細胞死の本態が、Extracellular trap cell death (ETosis) という新しいプログラム細胞死であることが報告されている。しかし、ETosis の好酸球性副鼻腔炎などの好酸球性炎症における役割についてはまだ十分な検討がなされておらず、この点を明らかにすることが本研究の目的である。

A. 研究目的

難治性である好酸球性副鼻腔炎から得られた分泌物を用いて、ETosis との関連を明確にすることが本研究の目的である。また、ETosis を誘導・増悪する分子を同定することも重要なテーマであり、ETosis によって生じる DNA traps の好酸球性炎症疾患における存在や、その性状について検討を加える予定である。ETosis に関与する分子を明確にすることで、関与する分子を標的とした治療方法の独創的で新規性のある治療戦略の展開が期待される。

好酸球性炎症の病態における ETosis の役割を明らかにし関与する分子を標的とする治療方法を確立することは、好酸球性副鼻腔炎だけでなく難治性気管支喘息などの致死的な疾患の病態の解明と新しい治療方法への波及効果が期待される。

B. 研究方法

好酸球性副鼻腔炎患者から得られた組織標本の EEtosis について測定する。EEtosis は DNA を染色し、共焦点顕微鏡にてその局在と核崩壊の程度を評価する。好酸球性炎症疾患の疾患活動性と EEtosis との関連性について検討を行う。特に、好酸球性副鼻腔炎症例で特に薬物抵抗性かつ術後に早期に再発を来した症例から得られた鼻粘膜組織中の EEtosis の様式や好酸球性炎症が中耳から内耳へ進展した症例の中耳組織の EEtosis の程度と難聴の程度との関連性を検討し、EEtosis

が好酸球性副鼻腔炎の再発あるいは好酸球性中耳炎の内耳障害のバイオマーカーとなる可能性についても検討する。

（倫理面への配慮）

検体（鼻腔洗浄液、耳漏、血液など）の採取に関しては患者に研究内容と安全性について十分に説明し、同意を得られた場合に行うが、治療のために行う治療であり患者に悪影響を及ぼす可能性は極めて低い。また、この同意は同意後いつでも取り消すことができ、同意しない場合も不利益がないこと、さらに結果について報告される可能性があるが、その際に氏名や個人が特定されるような情報が公表されることはなくプライバシーと人権が守られることを対象者に周知させる。

C. 研究結果

極めて粘調性の高い貯留液は、好酸球由来の DNA の塊と考えられる。これらの点を踏まえて、好酸球性副鼻腔炎患者から得られた血液、鼻腔粘液および耳漏の EEtosis の程度と臨床的な重症度との関連性を検討した結果、好酸球性副鼻腔炎および好酸球性中耳炎の鼻腔粘液と中耳潮流駅では EEtosis が確認された。EEtosis を誘導する因子としてペリオスチンが関与している可能性が示唆された。

D. 考察

炎症の遷延化の機序としてアポトーシスと異なる新しいプログラム細胞死である EEtosis が注目されている。プログラム細胞死の一つであるアポトーシスでは、細胞膜は保たれ、核の濃縮がり、表面に Eat me サインが発現されていることから貪食細胞に捕捉され炎症は速やかに終息する。一方、新しいプログラム細胞死である EEtosis では、好酸球は刺激によって活性化され、細胞膜は破れ、核の崩壊が生じて DNA と組織障害性蛋白である ECP などが細胞外に放出される。EEtosis では Eat me サインは発現されず、組織障害性蛋白を含めた細胞の貪食が進まないため好酸球性炎症の遷延化と重症化が生じるものと推測される。

E. 結論

好酸球性副鼻腔炎における炎症の重症化及び遷延化に EEtosis が関与している可能性が示唆された。EEtosis の関与分子であるペリオスチンと DNA を標的とした治療法を新しく展開することで好酸球性副鼻腔炎だけでなく気管支喘息などの治療への波及効果が期待される。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Ueki S, Konno Y, Takeda M, et al: Eosinophil extracellular trap cell death-derived DNA traps: Their presence in secretions and functional attributes. J Allergy Clin Immunol. 2016;137(1):258-267, 2016
- 2) Masuyama K, Goto M, Takeno S, Ohta N, et al Guiding principles of sublingual immunotherapy for allergic rhinitis in Japanese patients. Auris Nasus Larynx. 2016;43(1):1-9 2016
- 3) Meng H, Li H, Ohe R, Naing YA, et al Thymic stromal lymphopoietin in tonsillar follicular dendritic cells correlates with

elevated serum immunoglobulin A titer by promoting tonsillar immunoglobulin A class switching in immunoglobulin A nephropathy. Transl Res. 2016S1931-5244(16)30034-2.

- 4) Ohta N, Suzuki Y, Abe Y, Noguchi N, Suzuki T, Kakuta R, Shoji F, Takahashi Y, Hidaka H, Katori Y, Kakehata S, Okamoto Y. Endoscopic surgical management of sinonasal inverted papilloma extending to frontal sinuses. Otolaryngol Pol 2016; 70 (6): 26-32
- 5) 太田伸男, 阿部靖弘, 鈴木祐輔, 窪田俊憲, 二井一則, 欠畑誠治, 小川洋, 岡本美孝: 鼻副鼻腔疾患の術前評価におけるコーンビームCTの使用経験. 頭頸部外科 26(1):43-47, 2016
- 6) 太田伸男: 薬局 病気と薬 耳鼻咽喉疾患副鼻腔炎 1025-1026, 2016

2. 学会発表

- 1) 太田伸男: ランチョンセミナー 最新のアレルギー性鼻炎診療. 第 116 回耳鼻咽喉科臨床学会, 鹿児島; 2016 年 6 月 24 日
- 2) 太田伸男, 鈴木祐輔, 阿部靖弘, 野口直哉: ランチョンセミナー 内視鏡下鼻副鼻腔手術 術前プランニングとトラブルシューティング. 第 55 回日本鼻科学会, 宇都宮; 2016 年 10 月 13 日
- 3) 太田伸男, 鈴木祐輔, 倉上和也: 教育講演 Total Allergist をめざして 花粉症診療 Q&A 鼻炎 第 4 回日本アレルギー学会 総合アレルギー講習会, 横浜; 2016 年 12 月 18 日
- 4) 鈴木祐輔, 倉上和也, 阿部靖弘, 古川孝俊, 伊藤吏, 渡辺知緒, 太田伸男, 深瀬滋, 欠畑誠治: 当院における多発血管性肉芽腫症症例の検討. 第 117 回日本耳鼻咽喉科学会総会, 名古屋; 2016 年 5 月

5) 太田伸男, 阿部靖弘, 東海林史, 鈴木貴博, 欠畑誠治, 小川洋, 岡本美孝: 鼻副鼻腔疾患のコンビーム CT による術前評価の経験. 第 117 回日本耳鼻咽喉科学会総会, 名古屋; 2016 年 5 月

2. 実用新案登録
なし

3. その他
なし

6) 藤谷宏子, 藤川詩織, 春日彩季, 比嘉勇介, 太田伸男, 堀内康生, 新宅治夫: 非アレルギー児における年齢別血清ペリオスチン価の検討. 第 65 回アレルギー学会, 東京: 2016 年 6 月 17 日

7) 春日彩季, 比嘉勇介, 藤川詩織, 藤井一貴, 藤原牧子, 新平鎮博, 太田伸男, 濱崎孝史, 藤谷宏子, 新宅治夫: 小児児童の重症度と血中ペリオスチン、プテリジン濃度に関する検討. 第 65 回アレルギー学会, 東京: 2016 年 6 月 17 日

8) 植木重治, 中村由夏, 今野泰典, 竹田正秀, 守時由起, 廣川誠, 本田耕平, 太田伸男, 松脇良典: 好酸球性ムチンの粘性はなぜ高いのか - 好酸球と好中球 DNA traps の差異. 第 65 回アレルギー学会, 東京: 2016 年 6 月 17 日

9) 比嘉勇介, 春日彩季, 藤川詩織, 藤谷宏子, 堀内康生, 太田伸男, 新宅治夫: 小児気管支喘息児における血清ペリオスチンの季節変動. 第 65 回アレルギー学会, 東京: 2016 年 6 月 17 日

10) 太田伸男, 窪田俊憲, 東海林史, 粟田口敏一, 鈴木貴博, 野口直哉, 角田梨沙子, 欠畑誠治: 好酸球性中耳炎における Eosinophil extracellular DNA trap cell death (EETosis). 第 2 回みやぎ側頭骨疾患研究会, 仙台; 2016 年 8 月 21 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

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業））
分担研究報告書

好酸球性副鼻腔炎再発例に対する新たな術式に関する研究

研究分担者 田中 康広 獨協医科大学越谷病院 耳鼻咽喉科 教授

研究要旨

好酸球性副鼻腔炎の再発症例に対して、通常の汎副鼻腔根本術を施行することに加え Draf Type b の術式にポリープ形成しにくい鼻腔側壁フラップを用いた粘膜再建を行うことにより治療成績の向上を目指している。

当院にて好酸球性副鼻腔炎の再発のため再手術を要した患者に対し上記術式を行い、ポリープの再発、嗅覚温存、術後 CT 評価に関する検討を行う。

A. 研究目的

好酸球性副鼻腔炎は診断基準にもあるように、篩骨洞に優位なポリープ形成を特徴とする病態である。特に嗅裂や前篩骨洞（篩骨漏斗部分）におけるポリープの再発により、嗅覚障害や頭重感を頻回に反復する。しかしながら、そのようなポリープは下鼻甲介、鼻底部粘膜、鼻腔側壁では形成されず、鼻粘膜の解剖学的な位置によりポリープ形成しやすい部位としにくい部位が存在する。そこで、今回ポリープ化を来さないと言われる鼻腔側壁の鼻粘骨膜弁を術中に作製し、頭重感の原因となりやすい篩骨漏斗の粘膜を除去したのちに同部位に使用することで、手術による治療成績の向上を望むことが可能と考える。

B. 研究方法

JESREC STUDY のスコアリングにて好酸球性副鼻腔炎と診断され、当院または他院で初回手術を施行のちに術後再発した患者に対し、DRAF Type b の術式に加えて鼻腔側壁フラップを作製し、粘膜再建を行う。術後にポリープの再発の有無、嗅覚の温存の有無（自覚症状）を観察し、同時に術後 CT 所見での評価を行う。

（倫理面への配慮）

遵守すべき倫理指針に関して、審査新臨床研究指針（人を対象とする医学系研究に関する倫理指針）に則って現在当院の倫理委員会へ申請中である。倫理委員会での承認後、研究対象者に対して

は手術に関する十分な説明を行い、全例でインフォームド・コンセントを行った旨を書面に記録する。また研究対象者に不利益な合併症が生じないよう手術操作に細心の注意を払う。

C. 研究結果

現在 2 例に対して本術式を施行したが、術後のフォローアップ期間が一年に満たず、観察期間が短いため研究結果としての報告は次年度を予定している。

D. 考察

症例数が現在のところ十分ではないため、症例数を増やし、その結果を待って考察を行う。

E. 結論

最終的な結果を得たうえで本研究の結論を論じたい。

F. 健康危険情報

今回導入した術式である Draf 手術と鼻腔側壁フラップに関しては既存の術式であり、施行に関しての新たな危険性は少ない。しかしながら安全性をより確実にするため全症例に対し、施行に際した合併症のモニタリングを行い、合併症が発生した場合は直ちに当院に報告をする。

G. 研究発表

1. 論文発表

結果をまとめたのち、今後予定している

2. 学会発表

結果をまとめたのち、今後予定している

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)

1. 特許取得

予定共に無し

2. 実用新案登録

予定共に無し

3. その他

無し

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業））
分担研究報告書

好酸球性副鼻腔炎の疫学調査と手術方法に関する研究

研究分担者 児玉 悟 大分大学医学部耳鼻咽喉科 講師

研究要旨

好酸球性副鼻腔炎の診療ガイドライン作成を目的として、多施設共同研究の中での大分大学および関連病院における好酸球性副鼻腔炎の疫学調査および手術治療成績について検討するために、検討項目を決定した。そして次年度からレトロスペクティブに調査を開始することとなった。

A．研究目的

好酸球性副鼻腔炎の診療ガイドライン作成を目的として、多施設共同研究の中での大分大学および関連病院における好酸球性副鼻腔炎の疫学調査および手術方法およびその成績について検討することとした。

B．研究方法

過去2年間に大分大学および関連病院にて加療した慢性副鼻腔炎患者における好酸球性副鼻腔炎の頻度、手術方法、治療成績についてレトロスペクティブに検討することとした。

今年度は多施設にてコンセンサスを得るよう、検討項目について議論した。

（倫理面への配慮）

データを集約するにあたり、連結不可能匿名化することとした。

C．研究結果

次年度からのデータ収集のために、多施設での共同研究においてコンセンサスが得られた。

D．考察

多施設共同研究の中で、大分大学および関連病院における好酸球性副鼻腔炎の疫学調査および手術治療成績について検討することにより、好酸球性副鼻腔炎の診療ガイドライン作成に寄与するものと思われる。

E．結論

多施設共同研究により、好酸球性副鼻腔炎の診療ガイドライン作成が可能と思われる。次年度から、今年度に決定した検討項目、ワークシートにしたがって調査を開始する。

F．健康危険情報

該当せず

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

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業））
分担研究報告書

好酸球性副鼻腔炎の画像診断に関する検討

研究分担者 柴田 邦彦 横浜市大市民総合医療センター 助教

研究要旨

好酸球性副鼻腔炎は JESREC Study による診断基準が確立したが、これらの症例が全て再発を繰り返すとは限らない。この基準を満たした症例を JESREC Study スコア 14 点以上、重症度分類で重症症例、血中好酸球 10%以上、組織中好酸球数 200 以上で再発・難治性が高い結果を得た。

A．研究目的

好酸球性副鼻腔炎の画像診断に関する検討：好酸球性副鼻腔炎は、内視鏡下鼻内手術においても術後経過中の再発性・難治性が特徴とされる。治療として、ステロイドホルモン剤が有効であるが一過性の効果を示すのみで治療に難渋することを経験する。そして、JESREC Study により好酸球性副鼻腔炎の診断基準が決定し、さらに平成 27 年 7 月より指定難病として新規に認定されるに至った。しかし、これらの症例が全て再発を繰り返すとは限らない。そこで、JESREC Study の診断基準で好酸球性副鼻腔炎と分類された症例の中で、実際に再発・難治を認める症例の臨床的特徴について検討する。

B．研究方法

横浜市立大学附属市民総合医療センターで内視鏡下副鼻腔手術を施行した慢性副鼻腔炎症例が対象である。画像の評価には、Lund-Mackey 分類にさらに嗅裂陰影の評価を加えた独自の評価法（Lund-Mackey 分類の変法）を用いた。特に篩骨洞陰影と嗅裂陰影の強さによる鼻茸組織への好酸球浸潤程度、鼻茸・副鼻腔炎の再発率、さらに再発後の難治性などについて検討を行った。さらに JESREC Study の診断基準を満たした症例を対象として、年齢、性別、JESREC Study のスコア、重症度、組織中好酸球数、血中好酸球数と再発・難治に関して検討した。

（倫理面への配慮）

本研究の関係者は、「世界医師会ヘルシンキ宣言（2008 年 10 月修正）」、「疫学研究に関する倫理

指針（平成 19 年 8 月 16 日全部改正）」を遵守して本研究を実施する。

文書を用いて研究対象者に説明し、文書による同意を得る。研究計画に重大な変更があった場合はインフォームドコンセントを取り直すこととする。期間中不参加を希望した場合でも、治療内容に変更はなく、不利益を受けない。

C．研究結果

JESREC Study の診断基準を満たす症例においても明らかな再発を認め、術後治療に経口ステロイドホルモン剤を要した症例は半数にも満たない結果であった。しかし、嗅裂病変が高度なほど再発率が高く、特に両側完全閉塞症例では 1 年以内の再発率が 50%以上と高頻度であった。嗅裂に病変を認めない症例では副鼻腔陰影の程度に関わらず、再発傾向が著明に低い結果であった。JESREC Study スコア 14 点以上、重症度分類で重症症例、血中好酸球 10%以上、組織中好酸球数 200 以上で再発・難治性が高かった。

D．考察

今後、長期経過での評価は必要であるが、JESREC Study 重症症例では、高率に再発するが、再発時期、程度に関しては今回十分に検討できていない。再発後、内服治療でコントロール可能か、再手術が必要か、またそれまでの期間はどれくらいかなど今後も追加検討が必要である。

E．結論

好酸球性副鼻腔炎は JESREC Study の基準によ

って診断基準が明示化されたが、好酸球性副鼻腔炎の診断基準を満たしても必ずしも再発するとは限らず、さらに重症度によって再発性・難治性は異なることは予後を推測するうえで重要な指標となることが示された。

F.健康危険情報

特記事項なし

G.研究発表

1.論文発表

なし

2.学会発表

1) 佐久間康徳: 好酸球性副鼻腔炎の診断ガイドライン作成に至る経緯と今後の課題. 第 65 回日本アレルギー学会学術大会, シンポジウム, 2016.6. 東京

2) 笠井 理行、佐久間康徳、山下ゆき子、石戸谷淳一: JESREC Study の診断基準を満たした慢性副鼻腔炎症例の術後経過の検討. 第 55 回日本鼻科学会総会・学術講演会, 2016.10. 宇都宮.

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

特記すべきことなし

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業））
分担研究報告書

好酸球性副鼻腔炎の診療ガイドライン作成と実態調査に関する研究

研究分担者 浦島 充佳 東京慈恵会医科大学 分子疫学研究部 教授

研究要旨

2014年～2015年の2年間に手術を行った症例登録、保存的治療成績の検討のための患者登録を電子登録とするため、好酸球性副鼻腔炎のホームページ上のSTAFF only用のパートにセキュリティーをかけ登録画面を研究代表者と協力して作成した。とりわけ項目ごとの入力内容について吟味し、すべての項目で統計処理ができるように内容の決定とプログラムを作った。また新倫理指針に則り、登録内容を吟味した。

A．研究目的

好酸球性副鼻腔炎は、2000年頃から日本を中心とした東アジアで増加してきた好酸球浸潤の著明な難治性副鼻腔炎である。この副鼻腔炎は、経口ステロイド薬のみが有効であり、内視鏡下鼻副鼻腔手術後もすぐに再発することが多い。発症機序は不明であり、病態の解明も未だ不十分である。しかしこれまでの難治疾患克服事業として、全国多施設共同で過去3年間（2007年～2009年）の副鼻腔炎手術症例解析（3417例）と予後調査を行い（JESREC研究）、簡便な臨床スコア（JESRECスコア）による診断基準と重症度分類を作成した。

今回、2014年～2015年の2年間に手術を行った症例を前回と同じ施設を含む全国18施設共同で検討し、症例数（率）、JESREC研究における重症度割合の変化を調べるためことになった。さらに、診療ガイドライン作成を目的に、保存的治療法と手術療法の効果、改良点について検討することとなった。

B．研究方法

各施設における症例登録は、電子登録であり、以下の内容が登録できる。施設番号、性別、年齢、発症年齢、身体所見（鼻茸、粘稠な鼻汁、後鼻漏、顔面痛、嗅覚障害、嗅裂閉鎖、骨導閾値上昇、中耳貯留液）、鼻茸スコア、喫煙、血液所見（血中好酸球率）、抗原特異的IgE、呼吸機能、副鼻腔CTスコア（Lund-Mackayスコア）、鼻茸組織中好酸球数、合併症（気管支喘息、ア

スピリン不耐症、好酸球性食道炎、好酸球性胃腸炎、慢性好酸球性肺疾患、好酸球性膿疱性毛包炎、好酸球性筋膜炎、アレルギー性気管支アスペルギルス症、アレルギー性鼻炎、アトピー性皮膚炎、食物アレルギー、蕁麻疹、薬剤アレルギー）、JESRECスコア、好酸球性中耳炎の大項目と小項目を登録内容とした。すべて簡便に選択式で登録できる。

さらに症例登録後、経口ステロイド（プレドニン[®]、セレスタミン[®]）、抗ロイコトリエン薬、抗PGD2受容体拮抗薬、鼻噴霧用ステロイド薬、漢方薬における治療効果に関し、visual analogue scale（VAS）およびQOL評価表にて評価できるページも作成した。

登録された内容は、すべての項目で統計処理ができるようにプログラムされている。

（倫理面への配慮）

平成29年5月30日から施行される「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」の改正版（新倫理指針）に則って、登録項目を決定した。

C．研究結果

好酸球性副鼻腔炎のホームページ上にて本研究での患者登録システムにアクセスできるようにした。個人情報管理のためセキュリティーは厳重になっている。現在のデモURL：<https://jesrec.jp/admin/>となっている。

D．考察

登録された内容に関しては、すべて確実に統計処理が可能となっている。それにより、治療効果の判定もできる。

E．結論

好酸球性副鼻腔炎の診療ガイドラインは、最終的に Clinical question (CQ) タイプのものを作成するが、本研究での内容によってその資料にできると思われる。

F．健康危険情報

なし

G．研究発表

1.論文発表

関連するものなし.

2.学会発表

関連するものなし

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