

好酸球性副鼻腔炎の診療ガイドライン作成と実態調査

研究代表者 藤枝 重治 福井大学 学術研究院医学系部門・教授

研究要旨

本研究題名のホームページを立ち上げた。さらに好酸球性副鼻腔炎の治療の現状を把握するために、電子登録システムを構築し稼働させた。2015年1月1日からの手術症例登録、保存的治療（抗菌薬、抗ロイコトリエン薬、経口ステロイド、鼻噴霧用ステロイド、漢方薬）効果を判定する症例に関し登録を開始した。患者背景は、診断基準作成時の JESREC 研究内容を踏襲し、比較検討できるようにした。治療効果は、鼻閉・粘稠な鼻汁・頭痛・嗅覚障害に関する VAS (visual analogue scale) とし、その改善度を数値で評価することとした。研究代表施設・福井大学での倫理委員会の承認後、共同施設でも順次倫理委員会の承認を受け登録を開始している。日本鼻科学会の協力を得て、好酸球性副鼻腔炎に関する市民講座を行った。

A. 研究目的

本研究班の JESREC 研究によって作成された好酸球性副鼻腔炎の診断基準と重症度分類アルゴリズムは、かなり普及し広く国内で用いられるようになった。もちろん好酸球性副鼻腔炎患者の増加もあると思われるが、これまで検討もされていなかった手術症例においても術前に診断されることが一般的となり、好酸球性副鼻腔炎患者の手術症例が増加してきた。2007年頃には、大学病院で30～40%であったが、最近では60%程度だとも言われている。そこで2015年1月1日から本研究グループで行われた手術症例を再度検討し、症例数（率）、重症度割合の変化を調べることを目的に、まずは電子登録システムを作成することとした。

好酸球性副鼻腔炎治療は、経口ステロイドのみが有効であるとされるが、実地臨床ではマクロライド抗菌薬、それ以外の抗菌薬、鼻噴霧用ステロイド、抗ロイコトリエン薬、漢方薬も使用されている。それらの効果についてはほとんどないと考えられているが、時に効果がある症例にも出会う。そこで本研究では、治療ガイドライン作成を目的に、手術症例用電子登録システムを使用して、保存的治療の経過を検討するシステムも同時に作成する。

B. 研究方法

電子登録システムは、本研究班が立ち上げた「好酸球性副鼻腔炎の診断ガイドライン作成と実態調査」に関する研究のホームページ (<https://jesrec.jp/index.html>) 内に Staff only の認証ページを作成し、そこから登録するようにした。登録内容は、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、滲出性中耳炎）、鼻茸スコア、喫煙、血液所見（血中好酸球率、白血球分画）、抗原特異的 IgE、総 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、最終診断を簡便に選択する方式にした（別紙1）。

さらに術後の予後調査として、手術日、手術様式、術後の使用薬剤（経口ステロイド、鼻噴霧用ステロイド）、鼻茸スコア、鼻洗浄の有無、再発の有無、サンプル採取の有無（血液、鼻茸、マイクロナイオーム）鼻閉・粘稠な鼻汁・頭痛・嗅覚

障害に関する VAS(visual analogue scale)を数回
行い、記載できるようにした(別紙2)。

保存的治療の予後調査は、患者登録内容は手術
用と同じとした。予後調査票は、手術関連の内容
を削除し、来院のたびごとに、使用薬剤(マクロ
ライド抗菌薬、それ以外の抗菌薬、経口ステロイ
ド、鼻噴霧用ステロイド、抗ロイコトリエン薬、
漢方薬)、鼻茸スコア、鼻閉・粘稠な鼻汁・頭痛・
嗅覚障害に関する VAS(visual analogue scale)
にて治療効果を判定できるようにした。

(倫理面への配慮)

平成 30 年 4 月 1 日から施行された「臨床研究
法」に則って、登録システムを作成した。情報管
理は万全の体制をとった。患者登録は、各施設に
おいて倫理委員会の承認を受けたのちに行うこ
ととした。福井大学において平成 29 年 10 月に倫
理委員会の承認を受け、共同研究施設に通知し、
順次承認をうけている。実際の登録時には、患者
からの同意を文書で得たのち、登録することとし
た。

C. 研究結果

本政策研究班ホームページとして、Home
(News& Topics)、概要(研究代表者挨拶、
JESREC Study とは、組織、関連リンク)、一
般の方へ(難治性好酸球性副鼻腔炎とは、オーブ
ンアクセス論文)、Staff only(認証ページ)、お
問い合わせ(Email)から構成されたページを作
成し掲載した(<https://jesrec.jp/index.html>)。

各症例の登録は、本政策研究班ホームページか
ら認証ページにアクセスし、User ID と Password
で login できるようにした。各研究分担者に別々
の ID と password を振り当て、それぞれが自分
の登録症例を閲覧することができ、統計処理もで
きるようにした。研究代表者のみが、すべてを閲
覧できる。

福井大学の手術症例は、患者同意を得たものか
ら順次入力を開始している。研究分担者の施設も
順次倫理委員会の承認を受け、患者の同意を取得
し始めている。

D. 考察

各研究分担者は、この登録システムを使用する
ことで、自験例の管理統括できるようになった。
このことは、学会発表などの際にカルテから情報
を引き出すことを不要とした。また統計処理も、
再発あり・なしなどの入力によってその主要因子
同定、他の基本情報との有意な関連性などを确实
に早く、正確に行える。平成 30 年度は、各施設
からの登録を増やしていく予定である。

さらにシステムを拡大する場合には、登録可能
施設を増やすことも考慮している。

E. 結論

今後利用上有益な、好酸球性副鼻腔炎患者登録
システムが完成した。厳重なセキュリティで稼働
させ、目標症例登録件数(2000 例)に近づける。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Imoto Y, Kato A, Takabayashi T, Sakashita M, Norton JE, Suh LA, Carter RG, Weibman AR, Hulse KE, Stevens W, Harris KE, Peters AT, Grammer LC, Tan BK, Welch K, Conley DB, Kern RC, [Fujieda S](#), Schleimer RP. Short-chain fatty acids induce tissue plasminogen activator in airway epithelial cells via GPR41&43. Clin Exp Allergy. 2018 May;48(5):544-554.
- 2) Kato Y, Takabayashi T, Sakashita M, Imoto Y, Tokunaga T, Ninomiya T, Morikawa T, Yoshida K, Noguchi E, [Fujieda S](#). The Expression and Functional Analysis of CST1 in Intractable Nasal Polyps. Am J Respir Cell Mol Biol. 2018 Apr 26. [Epub ahead of print]
- 3) Ohta N, Ueki S, Konno Y, Hirokawa M, Kubota T, Tomioka-Matsutani S, Suzuki T, Ishida Y, Kawano T, Miyasaka T, Takahashi T, Suzuki T, Ohno I, Kakehata S, [Fujieda S](#). ETosis-derived DNA trap production in middle ear effusion is a common feature of

- eosinophilic otitis media. Allergol Int. 2017 Dec 11. [Epub ahead of print]
- 4) Hirota T, Nakayama T, Sato S, Yanagida N, Matsui T, Sugiura S, Takaoka Y, Hizawa N, Fujieda S, Miyatake A, Sasaki T, Amagai M, Doi S, Ito K, Ebisawa M, Tamari M. Association study of childhood food allergy with genome-wide association studies-discovered loci of atopic dermatitis and eosinophilic esophagitis. J Allergy Clin Immunol. 2017 Dec;140(6):1713-1716.
 - 5) Morikawa T, Fukuoka A, Matsushita K, Yasuda K, Iwasaki N, Akasaki S, Fujieda S, Yoshimoto T. Activation of group 2 innate lymphoid cells exacerbates and confers corticosteroid resistance to mouse nasal type 2 inflammation. Int Immunol. 2017 May 1;29(5):221-233.
 - 6) Tokunaga T, Ninomiya T, Kato Y, Imoto Y, Sakashita M, Takabayashi T, Noguchi E, Fujieda S. The significant expression of TRPV3 in nasal polyps of eosinophilic chronic rhinosinusitis. Allergol Int. 2017 Oct;66(4):610-616.
 - 7) Takabayashi T, Imoto Y, Sakashita M, Kato Y, Tokunaga T, Yoshida K, Narita N, Ishizuka T, Fujieda S. Nattokinase, profibrinolytic enzyme, effectively shrinks the nasal polyp tissue and decreases viscosity of mucus. Allergol Int. 2017 Oct;66(4):594-602.
 - 8) 藤枝重治 : 好酸球性副鼻腔炎. 日本気管食道科学会会報, 69(2):131-133, 2018.
 - 9) 藤枝重治, 二之宮貴裕, 森川太洋, 富田かおり. 好酸球性副鼻腔炎の特徴と臨床症状への対応 新薬と臨床 2017; 66: 86-91.
 - 10) 藤枝重治. 副鼻腔炎診療の update 週刊日本医事新報 2016; 4800: 23.
 - 11) 徳永 貴広, 藤枝重治. 好酸球性副鼻腔炎の診断と治療、日本医事新報、2016; 4800: 36-41
 - 12) 藤枝重治 抗体薬はアレルギー性鼻炎（好酸球性副鼻腔炎）のターゲットになるか Prog Med 2016; 36: 1529-1533.
 - 13) 藤枝重治 鼻炎・副鼻腔炎の対応 Medical Practice 2016; 33: 1979-1985.
 - 14) 藤枝重治 : アレルギー相談室 Q&A [耳鼻咽喉科]好酸球性副鼻腔炎の指定難病への対応を教えてください。アレルギーの臨床, 36(4):89, 2016.
 - 15) 藤枝重治, 二之宮貴裕, 森川太洋, 富田かおり : 好酸球性副鼻腔炎. 臨床免疫・アレルギー科, 65(1):52-56, 2016.

2. 学会発表

- 1) Fujieda S :Clinical marker and new treatment for intractable CRS with nasal polyps. International Congress of ORL-HNS 2017, Seoul (Korea), 2017.04.
- 2) Fujieda S :Clinical markers for intractable eosinophilic chronic rhinosinusitis. The 102nd Scientific Conference the Taiwan Otolaryngological Society, Taito(Taiwan), 2017.05.
- 3) Fujieda S :New Clinical Marker for Intractable CRS with Nasal Polyps. Rhinology World Congress-Hong Kong 2017, Hong Kong, 2017.09.
- 4) 藤枝重治 : 好酸球性副鼻腔炎の診断と治療 第 56 回日本鼻科学会（市民公開講座） 2017.09.30 甲府
- 5) 高林哲司、鈴木 弟、藤枝重治 : 好酸球性副鼻腔炎の病態形成における L-plastin の働き 第 35 回日本耳鼻咽喉科免疫アレルギー学会 2017.04.13 旭川市
- 6) 坂下雅文、二之宮貴裕、早坂孝宏、正木紀隆、瀬藤光利、藤枝重治 : イメージングマスペクトロメトリーを用いた慢性副鼻腔炎組織の脂肪酸解析 第 35 回日本耳鼻咽喉科免疫ア

アレルギー学会 2017.04.14 旭川市

- 7) 二之宮貴裕、徳永貴広、加藤幸宣、高林哲司、藤枝重治：好酸球性副鼻腔炎の新たなバイオマーカー 第 35 回日本耳鼻咽喉科免疫アレルギー学会 2017.04.13 旭川市
- 8) 吉田加奈子、高林哲司、意元義政、坂下雅文、成田憲彦、山田武千代、藤枝重治：好酸球性副鼻腔炎における鼻腔一酸化窒素濃度 (NO) の検討と可能性 第 35 回日本耳鼻咽喉科免疫アレルギー学会 2017.04.13 旭川市
- 9) 二之宮貴裕：好酸球性副鼻腔炎の新たなバイオマーカーの検索 第 56 回日本鼻科学会 2017.09.29 甲府
- 10) 意元義政、高林哲司、坂下雅文、徳永貴広、二之宮貴裕、成田憲彦、藤枝重治：鼻茸形成における凝固系と線溶系の因子の検討 第 56 回日本鼻科学会 2017.09.30 甲府
- 11) 高林哲司、坂下雅文、意元義政、加藤幸宣、徳永貴広、吉田加奈子、成田憲彦、藤枝重治：鼻粘膜の領域特異性からみた鼻茸形成メカニズムに関する検討 第 56 回日本鼻科学会 2017.09.30 甲府
- 12) 高林哲司、意元義政、吉田加奈子、成田憲彦、藤枝重治：好酸球性副鼻腔炎の病態形成における Plasminogen activator inhibitor-1 の役割 第 36 回日本耳鼻咽喉科免疫アレルギー学会 2018.02.24 下関市
- 13) 意元義政、高林哲司、坂下雅文、加藤幸宣、徳永貴広、成田憲彦、藤枝重治：凝固系因子が鼻茸形成に与える影響 第 36 回日本耳鼻咽喉科免疫アレルギー学会 2018.02.23 下関市
- 14) 加藤幸宣、高林哲司、意元義政、吉田加奈子、二之宮貴裕、徳永貴広、坂下雅文、藤枝重治：好酸球性副鼻腔炎における CST1 の発現と機能的解析 第 36 回日本耳鼻咽喉科免疫アレルギー学会 2018.02.23 下関市
- 15) 森川太洋、藤枝重治：鼻粘膜における Th2 細胞と ILC2 の関係性 第 36 回日本耳鼻咽喉科免疫アレルギー学会 2018.02.23 下関市

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

