

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

好酸球性副鼻腔炎の概念、診断基準、重症度分類の啓蒙・普及を第一の目的として「好酸球性副鼻腔炎の診療ガイドライン作成と実態調査」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、ホームページの中に電子登録システムを構築し稼働させた。2015年1月1日からの手術治療、保存的治療の効果を判定するために症例登録を開始した。患者背景は、診断基準作成時のJESREC研究内容を踏襲し、以前の研究と比較検討できるようにした。治療効果は、症状に関する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。市民への啓蒙活動として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公開講座を行った。

A. 研究目的

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が2000年頃から増加してきた。本政策研究では、好酸球性副鼻腔炎の概念、診断基準、重症度分類の啓蒙・普及を第一の目的とする。そのため本研究課題のホームページを立ち上げるとともに、日本鼻科学会と協力して市民公開講座を開く。

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

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。

好酸球性副鼻腔炎に対して、最も鼻閉および嗅覚障害を改善させるのは内視鏡下鼻副鼻腔手術である。各施設で様々な工夫を行い、再発防止に努めている。その工夫をまとめる。好酸球性副鼻腔炎がどうして易再発性であり、難治性であるのかはわかっていない。その機序、原因、リスク因子を求めた。

またこれまで好酸球性副鼻腔炎に有効な保存的治療は、経口ステロイドのみとされてきた。しかし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、漢方薬もかなりの頻度で使用されている。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、実際の効果について検討されたことはない。そこで本研究では、診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追えるシステムも同時に作動させ、保存的治療の有効性を検討する。

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。対象者は、年齢：同意取得時において、年齢が 20 歳以上の患者。性別は不問。慢性副鼻腔炎に対して、手術治療あるいは保存的治療を受けた患者のうち、2015 年 1 月 1 日～2019 年 12 月 31 日に手術治療を受けた患者と 2017 年 1 月 1 日～2021 年 12 月 31 日に保存的治療を受けた患者とした。本研究への参加にあたり十分な説明を受けた後、十分な理解の上、患者本人の自由意思による文書同意が得られた患者を対象とする。

登録内容は、施設番号、性別、年齢、生年月日、初診日、発症年齢、初診時身体所見（鼻茸、粘稠な鼻汁、後鼻漏、顔面痛、嗅覚障害、嗅裂閉塞、滲出性中耳炎、ニカワ状中耳貯留液、骨導閾値上昇）、喫煙歴、診断時採血：血算、血液像、非特異的 IgE、特異的 IgE、呼吸機能検査：VC（肺活量）、%VC（%肺活量）、FEV1.0（一秒量）、FEV1.0%（一秒率）、CT スコア（Lund-Mackay スコア）、鼻茸組織中好酸球数、合併症、JESREC スコアおよび重症度診断、手術症例において：手術日、術式、予後判定日、鼻茸スコアの変化、主治医の診断、ステロイド使用量、鼻洗浄の有無、他の研究でのサンプル採取の有無とした。症状は、鼻閉・粘稠な鼻汁・頭痛・嗅覚障害に関する VAS(visual analogue scale)を用いて比較する。

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。

手術法の検討は、各研究施設での方法によって、以前の成績よりも良くなったのかどうか、JESREC 研究の時に比べある方法を行ったら、再発率が有意に低下し予後向上に貢献したかどうか、ある因子の危険率が有意でなくなったかどうかで判定した。

（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、オープンアクセス論文）、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。

好酸球性副鼻腔炎手術法は、篩骨洞優位の炎症が多いので、篩骨洞部分の開放が重要となる。篩

骨蜂巣の単洞化手術、残存蜂巣を無くすこと、さらに鼻腔側壁の鼻粘骨膜弁を術中に作製し、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、鼻茸再発率が低下することがわかった。また嗅裂を開大し嗅気流を増大させることが嗅覚障害を改善させるには大切であった。これらの確実な操作のためには、篩骨洞粘膜を主に栄養する前篩骨動脈の麻酔を術前に行い術中の出血量を減少させることが重要であった。術前には嗅裂所見のスコア化も必要であり、術前 CT 画像の読影向上、内視鏡下副鼻腔手術トレーニング用の模型の利用、鉗子など手術器具の正しい利用・理解が大切であった。

内視鏡下鼻副鼻腔手術術後に、鼻洗浄と鼻噴霧ステロイド薬だけでは、再発予防はかなり厳しい症例が多く、経口ステロイドが必要となる症例が多いと考えていた。しかし実際には、頻回の生理食塩水による鼻洗浄と鼻噴霧用ステロイドによる局所治療で再発リスクを軽減していた。

平成 29 年 9 月 30 日第 56 回日本鼻科学会（山梨）にて市民公開講座「好酸球性副鼻腔炎の診断と治療」を行い、参加者は 102 名であった。

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確実に早く、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。

手術法の工夫に関しては、日本耳鼻咽喉科学会、日本鼻科学会、各種研究会で公開し、啓蒙を図っていく予定である。

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) Ueki S, Tokunaga T, Fujieda S, Honda K, Hirokawa M, Spencer LA, Weller PF. Eosinophil ETosis and DNA Traps: a New Look at Eosinophilic Inflammation, *Curr Allergy Asthma Rep.* 2016 Jul;16(8):54.
- 9) Okamoto Y, Fujieda S, Okano M, Yoshida Y, Kakudo S, Masuyama K. House dust mite sublingual tablet is effective and safe in patients with allergic rhinitis. *Allergy.* 2017 Mar;72(3):435-443.
- 10) Yamada T, Ogi K, Sakashita M, Kanno M, Kubo S, Ito Y, Imoto Y, Tokunaga T, Okamoto M, Narita N, Fujieda S. Toll-like receptor ligands induce cytokine and chemokine production in human inner ear endolymphatic sac fibroblasts. *Auris Nasus Larynx.* 2016 Nov 21. pii: S0385-8146(16)
- 11) Masuyama K, Goto M, Takeno S, Ohta N, Okano M, Kamijo A, Suzuki M, Terada T, Sakurai D, Horiguchi S, Honda K, Matsune S, Yamada T, Sakashita M, Yuta A, Fuchiwaki T, Miyanojima I, Nakayama T, Okamoto Y, Fujieda S. Guiding principles of sublingual immunotherapy for allergic rhinitis in Japanese patients. *Auris Nasus Larynx.* 2016 Feb;43(1):1-9.
- 12) 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.
- 13) 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.
- 14) 藤枝重治. 副鼻腔炎診療の update 週刊日本医事新報 2016; 4800: 23.
- 15) 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

16) 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.

17) 藤枝重治 鼻炎・副鼻腔炎の対応 Medical Practice 2016; 33: 1979-1985.

18) 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.

19) 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

一学会 2018. 02. 24 下関市

レルギー学会、東京、2016/6/17、国内

- 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
- 16) Clinical markers for intractable eosinophilic chronic rhinosinusitis、口演、Fujieda S, Tokunaga T, Sakashita M, Ninomiya T, Takabayashi T and JESREC study group、2016 Annual CORLAS meeting、ボルドー (フランス)、2016/8/28、国外
- 17) ILC2-Activation Aggravates Th2-Dependent Nasal Inflammation In Mice、口頭、Morikawa T, Fukuoka A, Matsushita K, Fujieda S, Yoshimoto T、SELIN2017、デュセルドルフ(ドイツ)、2017/3/30、国外
- 18) 好酸球性副鼻腔炎と IgG4 との関連についての検討、口頭、木村幸弘、真鍋恭弘、正木康史、黒瀬望、井上大、藤枝重治、第 117 回日本耳鼻咽喉科学会、名古屋、2016/5/21、国内
- 19) 好酸球性副鼻腔炎における TRPV3 遺伝子の発現解析、口頭、徳永貴広、意元義政、坂下雅文、高林哲司、藤枝重治、第 65 回日本ア
- 20) 好酸球性副鼻腔炎における CST 1 発現の検討、ポスター、加藤幸宣、高林哲司、徳永貴広、意元義政、藤枝重治、第 65 回日本アレルギー学会、東京、2016/6/17、国内
- 21) 鼻副鼻腔粘膜における高度粘稠鼻汁産生メカニズムと新規治療法に関する検討、口頭、高林哲司、藤枝重治、第 65 回日本アレルギー学会、東京、2016/6/18、国内
- 22) 好酸球性副鼻腔炎、口演、藤枝重治、第 78 回耳鼻咽喉科臨床学会、鹿児島、2016/6/23
- 23) 好酸球性副鼻腔炎と IgG4 関連疾患との関係について、口頭、木村幸弘、真鍋恭弘、正木康史、黒瀬望、井上大、藤枝重治、日本耳鼻咽喉科学会北陸地方部会第 319 回例会、金沢、2016/9/4、国内
- 24) RNA sequence 解析を用いた慢性副鼻腔炎の新たなバイオマーカーの可能性、口頭、二之宮貴裕、徳永貴広、岡野光博、春名威範、吉田尚弘、長谷川雅世、佐久間康徳、山下ゆき子、春名眞一、吉田拓人、出原賢治、太田昭一郎、小野純也、野口恵美子、藤枝重治、第 55 回日本鼻科学会、宇都宮、2016/10/13、国内
- 25) 好酸球性副鼻腔炎における CST 1 発現と機能に関する検討、口頭、加藤幸宣、高林哲司、徳永貴広、意元義政、藤枝重治、第 55 回日本鼻科学会、口頭、宇都宮、2016/10/13、国内
- 26) L-plastin の発現パターンからみた副鼻腔炎病態の多様性に関する検討、口頭、高林哲司、藤枝重治、第 55 回日本鼻科学会総会・学術講演会、宇都宮、2016/10/14、国内

27) 鼻ポリープのリモデリング仮説とセリンプロテアーゼを用いた治療戦略、口頭、坂下雅文、藤枝重治、第 55 回日本鼻科学会、宇都宮、2016/10/14、国内

28) 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、口頭、吉田加奈子、高林哲司、二之宮貴裕、加藤幸宣、意元義政、坂下雅文、成田憲彦、山田武千代、藤枝重治、第 55 回日本鼻科学会総会、宇都宮、2016/10/14/、国内

29) 気道粘膜における粘稠性粘液産生メカニズムと新規治療法の可能性、口頭、高林哲司、藤枝重治、第 7 回 Airway Medicine 研究会、大阪、2016/11/5、国内

30) 好酸球性副鼻腔炎、口演、藤枝重治、日本耳鼻咽喉科学会第 30 回専門医講習会、広島、2016/11/13、国内

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