

好酸球性副鼻腔炎おける治療指針作成とその普及に関する研究

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

本研究班のホームページを「指定難病 306 . 好酸球性副鼻腔炎に関する研究」に変更し、手術症例の登録とマクロライド少量長期治療を行った保存的治療症例の登録を継続した。研究代表者と分担者で自分たちの手術法について議論し、それぞれの工夫点を紹介する機会を提供し、ホームページに掲載した。好酸球性副鼻腔炎の臨床マーカーとして血清中ペリオスチンの有用を見出した。さらに鼻腔一酸化窒素（NO）が好酸球性副鼻腔炎で非好酸球性副鼻腔炎に比較して有意に低下していることを見出し、外来での好酸球性副鼻腔炎診断補助になる可能性を見出した。

A . 研究目的

難治性疾患である好酸球性副鼻腔炎は、本研究班の JESREC スコアなる臨床スコアで 11 点以上という診断基準を作成しえたことで、末梢血中好酸球率を知るための採血、副鼻腔の状態をみるための単純 CT、内視鏡での鼻腔内観察によって、受診後早期に診断できるようになった。そのためこれまで様々な保存的治療を行い、最終的に好酸球性副鼻腔炎であると診断され、内視鏡下鼻副鼻腔手術（ESS）を行っていた症例が、かなり早い段階で手術を行い、嚴重な術後経過観察をとることで鼻茸が再発しても早期かつ容易に外来で摘出できるようになってきた。このことは、患者の QOL を改善し、再手術の必要性も減少させられると思われたが、実際には再発があまり減少していないようであった。そこで、各施設の ESS の工夫している点を班会議で検討し、情報を共有することとした。

さらに好酸球性副鼻腔炎の診断と治療において予後が予測できるような臨床マーカーや外来での簡単な検査で好酸球性副鼻腔炎が予見できる検査法を確立することは非常に重要である。本研究では好酸球性副鼻腔炎の臨床マーカーの確立を目的とした。

B . 研究方法

手術法に関して、各研究者が手術ビデオと自分の手術法における工夫点を power point で作成し、2018 年 9 月 24 日福井市 AOSSA で行われた西日本 ESS セミナー終了後に班会議を行い、それぞ

れが発表した。

好酸球性副鼻腔炎の臨床マーカーを探索するために鼻茸と同一患者の下鼻甲介粘膜の遺伝子発現を次世代シーケンサーで検討した。

得られた因子に関して、好酸球性副鼻腔炎鼻茸と従来型慢性副鼻腔炎鼻茸にて免疫組織化学を行い、JESREC 研究の重症度分類別発現程度を比較検討した。さらに鼻腔一酸化窒素を好酸球性副鼻腔炎および非好酸球性副鼻腔炎患者で測定し、比較検討した。線溶系因子である Tissue-type plasminogen activator (t-PA) のプロモーター領域でのメチル化を調べた。

（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

残存蜂巣がないようにする。好酸球性副鼻腔炎は術中出血多いので、術中の出血コントロールが広い視野つながり、手術のできに反映していた。形式は IV 型が推奨され、十分な単洞化が条件であった。前頭洞は Draf IIb、Draf III 型の選択

が好結果につながっていた。

ペリオスチンの免疫組織化学を行うと、好酸球性副鼻腔炎鼻茸でびまん性に強い染色が得られた。そこで非好酸球性副鼻腔炎、軽症好酸球性副鼻腔炎、中等症好酸球性副鼻腔炎、重症好酸球性副鼻腔炎の血清中のペリオスチンを ELISA (シノテスト、東京) にて測定すると、好酸球性副鼻腔炎の重症度が上がるにつれて、血清中ペリオスチン値も有意に上昇することが判明した。さらに血清中ペリオスチンは末梢血中好酸球率と有意な正の相関を示した。そこでペリオスチンのカットオフポイントを決め、ROC カーブを描き、内視鏡下鼻副鼻腔手術後の鼻茸再発率をカプランマイヤー法で求めるとペリオスチン高値群では有意に再発率が高いことが判明した。この結果、術前血清中ペリオスチンが、内視鏡下鼻副鼻腔手術後の再発に関する臨床マーカーになりえることが判明した。

次世代シーケンサーの検討でペリオスチンに次いで発現が多かったのは、CST-1 (Cystatin SN) であり、ペリオスチンと同様に鼻茸組織の免疫組織化学を行うと、好酸球性副鼻腔炎が重症化するにつれて、CST-1 の染色強度が高まり、びまん性に染色されるようになった。非好酸球性副鼻腔炎では弱い染色であった。染色結果をスコア化すると好酸球性副鼻腔炎では非好酸球性副鼻腔炎に対して有意に高値であり、重症度と正の相関を示した。さらに鼻茸中の CST1 mRNA は、鼻茸組織内の好酸球数、TSLP・IL-33・CCL11 (eotaxin-1)・periostin のいずれの mRNA とも有意な正の相関関係が認められた。鼻粘膜上皮細胞においては、IL-4、dsRNA、CST-1 の刺激によって TSLP 産生は亢進し、鼻粘膜線維芽細胞において CST-1 刺激で Eotaxin-1 とペリオスチンの産生が亢進した。

鼻呼吸での NO、鼻呼気 NO (nasal fractional exhaled nitric oxide) を測定し、鼻呼気 NO 値から呼気 NO 値を引き、鼻腔 NO と定義した。好酸球性副鼻腔炎患者において鼻腔 NO を測定すると、非好酸球性副鼻腔炎患者に比較して、有意に低値であった。さらに好酸球性副鼻腔炎患者の鼻腔 NO 値は、末梢血中好酸球率および鼻茸組織中好酸球数と有意な負の相関を認めた。特に鼻茸好酸球数と高い相関であった。また鼻腔 NO 値は Lund-Mackay スコアによる CT スコア値、JESREC 値とも有意な負の相関を認めた。

線溶系因子である t-PA のプロモーター領域を解析するとメチル化が起こっていると t-PA の発現は低下し、フィブリン沈着が進行することが判

明した。

D . 考察

ペリオスチンは VEGF、RANTES と関連性が高く、ともに好酸球性副鼻腔炎では高値を示していることが報告されている。さらにペリオスチンを in vitro で上昇もしくは低下させると、VEGF と RANTES も同じように変動し、好酸球性副鼻腔炎の発症や予後に関係深いと別のグループも報告している。気管支喘息には鼻茸合併慢性副鼻腔炎を伴うことが多いが、そのような症例は、鼻茸を伴わない気管支喘息症例よりも血清中ペリオスチンが有意に高く、副鼻腔 CT スコア (Lund-Mackay スコア) と有意な正の相関を認めた。今回の ESS 後の再発に血清中ペリオスチン高値が有意に関連していたことは、今後術前に測定することで予後判定に使用できるものである。

CST-1 に関しては、まだ血清中 CST-1 の測定系が確立されていないので、臨床マーカーとしてはまだ不十分である。しかし好酸球性副鼻腔炎において好酸球浸潤亢進に関与している可能性が示され、治療標的分子の可能性が高いと思われた。

鼻腔 NO はペリオスチンや CST-1 とは異なって、実際の外来でできる臨床マーカーとして有効であった。鼻茸ありの慢性副鼻腔炎 (CRSwNP) では鼻茸なしの慢性副鼻腔炎 (CRSSNP) よりも鼻腔 NO が有意に低く、鼻腔 NO は CT スコアと有意な負の相関を認るといふ我々と同じような結果も報告されている。

E . 結論

好酸球性副鼻腔炎の手術の検討は、今後治療効果を高めるうえで重要である。

血清ペリオスチン値は、術前の予後因子として臨床応用できると思われる。また鼻腔 NO は、好酸球性副鼻腔炎の診断や外来での治療効果判定に使用可能であると思われた。

F . 健康危険情報

特になし

G . 研究発表

1. 論文発表

Yoshida K, Takabayashi T, Imoto Y, Sakashita M, Narita N, Fujieda S. Reduced nasal nitric oxide levels in patients with eosinophilic chronic rhinosinusitis. Allergol Int.

2019;68(2):225-232.

Ueki S, Tokunaga T, Melo RCN, Saito H, Honda K, Fukuchi M, Konno Y, Takeda M, Yamamoto Y, Hirokawa M, Fujieda S, Spencer LA, Weller PF. Charcot-Leyden crystal formation is closely associated with eosinophil extracellular trap cell death. *Blood*. 2018;132(20):2183-2187.

Ninomiya T, Noguchi E, Haruna T, Hasegawa M, Yoshida T, Yamashita Y, Okano M, Yoshida N, Haruna S, Sakuma Y, Ohta S, Ono J, Izuhara K, Okada M, Kidoguchi M, Tokunaga T, Okamoto M, Kanno M, Sakashita M, Takabayashi T, Narita N, Fujieda S. Periostin as a novel biomarker for postoperative recurrence of chronic rhinosinitis with nasal polyps. *Sci Rep*. 2018;8(1):11450

Kidoguchi M, Noguchi E, Nakamura T, Ninomiya T, Morii W, Yoshida K, Morikawa T, Kato Y, Imoto Y, Sakashita M, Takabayashi T, Fujieda S. DNA Methylation of Proximal PLAT Promoter in Chronic Rhinosinusitis With Nasal Polyps. *Am J Rhinol Allergy*. 2018;32(5):374-379.

Kato Y, Takabayashi T, Sakashita M, Imoto Y, Tokunaga T, Ninomiya T, Morikawa T, Yoshida K, Noguchi E, Fujieda S. Expression and Functional Analysis of CST1 in Intractable Nasal Polyps. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2018;59(4):448-457.

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;48(5):544-554.

藤枝重治：副鼻腔炎・好酸球性副鼻腔炎・好酸球性中耳炎 喘息予防・管理ガイドライン 2018、2018年6月22日、協和企画、喘息予防・管理ガイドライン 2018 作成委員会 p114-118 日本語

2. 学会発表

Fujieda S, Kato Y : The expression and function analysis of CST-1 in intractable nasal polyps. CORLAS 2018, 2018.09.18 Beijing

Fujieda S : Allergic rhinitis and asthma. XXIV World Congress of Asthma, 2018.10.03 Tokyo
藤枝重治：好酸球性副鼻腔炎における次世代シーケンサーを用いた診断基準項目の開発 第119回日本耳鼻咽喉科学会総会 2018.6.1 横浜

藤枝重治：好酸球性副鼻腔炎の診断と治療 第80回耳鼻臨床学会 2018.6.30. 横浜

藤枝重治：好酸球性副鼻腔炎と気管支喘息に対する抗IL-5受容体抗体ベンラリズマブの効果 第83回日本インターフェロン・サイトカイン学会 2018.7.27 東京

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