

好酸球性副鼻腔炎における治療指針作成とその普及に関する研究

研究分担者 春名 眞一 獨協医科大学 医学部 教授

研究要旨

低酸素ストレスによる鼻茸組織中の Matrix metalloproteinase-8 (MMP-8) 陽性好中球の状態と、Hypoxia-inducible factor-1 (HIF-1)との関連について実験的に検討した。鼻茸器官培養モデルに低酸素ストレスを負荷したところ、上皮内の好中球の増加が認められた。これら好中球は基底膜を通過してきたものと予測された。上皮内の好中球の多くが MMP8 陽性であり、MMP8 は基底膜の matrix 成分を分解する作用があることから、結果として基底膜障害をきたし、低酸素状態が局所の組織 remodeling を助長する可能性が示唆された

A. 研究目的

慢性副鼻腔炎における組織 remodeling を助長する因子の一つに、低酸素状態がある。今回の研究では、鼻茸組織を用いた器官培養モデルを使い、低酸素ストレスによる鼻茸組織中の Matrix metalloproteinase-8 (MMP-8) 陽性好中球の状態と、低酸素ストレスにより誘導される転写因子の一つである Hypoxia-inducible factor-1 (HIF-1) (低酸素誘導性因子)との関連について検討した。HIF-1 は、生体内において低酸素状態により活性化され、好中球を活性化し、炎症反応を亢進し、さらに好中球の apoptosis を抑制する作用がある。また炎症性細胞、とくにリンパ球を介した鼻茸形成に関与し、好中球の機能を制御するとされる。

B. 研究方法

鼻内視鏡手術により得られた慢性副鼻腔炎症例 (n=3) の鼻茸組織を細切した後、" Organ culture model: Piece of nasal mucosal tissue on Gelfoam " として Wang JH, et al. Arch Otolaryngol Head Neck 134: 424-42, 2008. により報告された培養法に準じて、ゼルフォーム™上に付着させ、器官培養をおこなった。通常状態(酸素濃度 20% = Room air)と低酸素状態(酸素濃度 10%)にて 48 時間、器官培養した。その後、これらの組織を凍結切片とし、好中球マーカーとして Neutrophil elastase を、活性化好中球マーカーとして MMP-8 を、それぞれの局在を蛍光二重染色にて検討した。その結果から鼻茸上皮内と上皮下での好中球数と、好中球の MMP-8 陽性率を計測した。また、パラフィン包埋切片も同時に作成し、HE 染色と PAS 染色にて形態を観察し、さらに酵素抗体法にて HIF-1 の免疫染色を行った。低酸素状態を酸素濃度 10%と設定した理由は、この濃度以下で

は組織の変性が高度となり、組織形態学的な評価が困難になるからである。

(倫理面への配慮)

今回の研究に用いた組織は、予定された鼻副鼻腔内視鏡手術により得られたものであり、手術のリスクを高めるものではない。また、組織検体は個人が特定できないように、通し番号で管理された。

C. 研究結果

1) 上皮内に浸潤していた好中球数は Room air では低値であった。しかしながら低酸素状態においては増加を示した。また、好中球の MMP-8 陽性率は、Room air では上皮内で低値であったが、低酸素状態では上皮内で著明に増加した。上皮下の MMP-8 陽性率は Room air、低酸素状態いずれにおいても有意な変化は見られなかった。

2) 上皮内の好中球における HIF-1 陽性率(%)は、Room air では低値であった。しかしながら、低酸素条件下では有意に増加し、上皮下と同程度となった。

D. 考察

1) 低酸素条件下では、上皮内にて好中球における HIF-1 の発現が増加を示したことから、この実験モデルにおいて確かに低酸素ストレスを受けていると考えられた。

2) 今回の研究では、低酸素ストレスにより上皮内の好中球の増加をきたす機序は明らかにできなかった。しかしながら、実験系の状態から新たに好中球が外部から供給されることはないので、好中球は基底膜を通過してきたものと予測された。上皮内の好中球の多くが MMP-8 陽性であり、MMP-8 は基底膜の matrix 成分を分解する作用があることから、結果として微小な基底膜障害をきたし、局所の組織

remodeling を助長する可能性が示唆された

E . 結論

低酸素条件下では、鼻茸組織中の好中球は MMP-8 を産生しつつ基底膜を越えて上皮内に移動する可能性が示唆された。この事象により上皮基底膜が微小ではあるが部分的に障害され、結果として基底膜肥厚や基底膜直下の線維化が惹起される可能性がある。鼻茸の充満により副鼻腔自然孔が閉塞され、洞内の換気不全から低酸素状態になることは、副鼻腔炎の病態を進行させる一因と考えられた。

F . 健康危険情報

該当なし。

G . 研究発表

1. 論文発表

該当なし。

2. 学会発表

「低酸素ストレスによる鼻茸組織の変化 MMP-8 陽性好中球の関係について」金谷 洋明, 阿久津 誠, 平林 秀樹, 春名 眞一 . 第 37 回日本耳鼻咽喉科免疫アレルギー学会 (大阪)

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

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難治化因子、手術療法の開発に関する研究

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 教授

研究協力者 石野岳志 広島大学病院 耳鼻咽喉科・頭頸部外科 講師
久保田和法 広島大学病院 耳鼻咽喉科・頭頸部外科 助教
高原 大輔 広島大学病院 耳鼻咽喉科・頭頸部外科 医科診療医
西田 学 広島大学病院 耳鼻咽喉科・頭頸部外科 医科診療医

研究要旨

副鼻腔炎症例の臨床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、手術後の予後調査、薬物療法の有効性に関して検証した。また好酸球性副鼻腔炎に適した手術療法に関して当科における標準術式の確立と、前頭洞病変に対する遊離粘膜弁の狭窄予防効果について検討した。

また基礎的研究として、1) 鼻副鼻腔における一酸化窒素 (NO) 濃度測定と NO 産生代謝機構の解析、2) レドックス制御からみた慢性副鼻腔炎粘膜における組織・血管障害とについて、スカベンジャー受容体 (SRs) を中心とした検討、3) 副鼻腔炎の難治化、遷延化に及ぼす胃酸逆流、咽喉頭逆流症の影響の検討、を行った。

A. 研究目的

好酸球性副鼻腔炎 (ECRS) 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ている。しかしながら実地臨床の観点からみると、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、手術成績も不良である。しかも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。本年度も引き続き慢性副鼻腔炎症例の保存的治療と手術療法の治療効果についての臨床データ収集を行なった。

また ECRS に適した手術療法に関して当科における標準術式の確立を目的として、特に前頭洞病変に対する処理方法と下鼻甲介遊離粘膜弁の狭窄予防効果について検討した。

また基礎的研究として、1) 鼻副鼻腔における一酸化窒素 (NO) 濃度測定と NO 産生代謝機構の解析、2) レドックス制御からみた慢性副鼻腔炎粘膜における組織・血管障害とについて、スカベンジャー受容体 (SRs) を中心とした検討、3) 副鼻腔炎の難治化、遷延化に及ぼす胃酸逆流、咽喉頭逆流症の影響の検討、を行った。

B. 研究方法

1) ECRS に適した手術療法の確立

特に前頭洞病変に対する処理方法と下鼻甲介遊離

粘膜弁の臨床効果について、難治性前頭洞炎に対して前頭洞単洞化手術 (EMLP) を施行した 21 例を対象とし、遊離粘膜弁使用の有無および排泄路の温存について検討した。

2) 基礎的研究

好酸球性炎症の良い指標である鼻腔 NO (nasal NO) の鼻腔内の濃度均衡の変化、点鼻ステロイド (INS) による効果について、鼻アレルギー (AR) 症例を対象として検討した。

標的 SRs の遺伝子 (MSR1, SCARB1, LOX-1) 発現と局在を real-time RT-PCR 法、免疫組織染色にて検討した。また篩骨洞粘膜・鼻茸の新鮮凍結組織と患者血清を用い、ELISA Kit にて LOX-1 濃度 (pg/□l) を測定した。

また昨年に引き続いて、慢性副鼻腔炎における鼻腔組織への H pylori 感染と病態との関連性について検討した。免疫染色および迅速ウレアーゼテスト、PCR 法にて研究し、副鼻腔炎病態別の関連性を検討した。

(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）「好酸球性副鼻腔炎に対する手術治療および保存的治療の予後調査」許可番号 第 E-996 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) ECRS に適した手術療法の確立

EMLP における遊離下鼻甲介粘膜弁の有用性に関しては、粘膜弁使用例 (n=11) は全例排泄路が確保されていた。これに対し使用なし例 (n=10) では、排泄路閉塞が 6 例に認められた。このように遊離粘膜弁を用いた排泄路被覆は術後排泄路閉塞の予防に有用であった。

2) 基礎的研究

鼻腔 NO 測定を中鼻道 (MM area) と下鼻甲介表面 (IT area) の 2 か所でおこない比較した。その結果 INS 投与後 2 カ月で、AR 症例では IT area で健常者より高値であったものが、2 カ月後には著明に低下したが ($p < .01$) MM area においては変化がなかった。

副鼻腔粘膜における 3 種類の SRs (MSR1、SCARB1、LOX-1) の中では、LOX-1 遺伝子が対照群に比較して、ECRS と non-ECRS の篩骨洞粘膜で有意に発現亢進が認められた。また免疫組織化学染色では、好酸球やマクロファージなどの炎症細胞、並びに血管内皮に LOX-1 発現陽性所見を認めた。ELISA の結果でも副鼻腔炎症例で篩骨洞粘膜の LOX-1 濃度が有意に高値を示しており、術前の CT スコアと有意な正の相関が見られた。

胃酸逆流の影響に関しては、ウレアーゼの酵素反応は鼻茸や篩骨蜂巣が主体であった。また Hpylori に対する免疫組織染色でも同様の結果が得られた。

D. 考察

慢性副鼻腔炎の病態は癌や喘息などと同様に、種々の因子が複雑に絡み合い発症する多因子疾患であり、この観点から治療を考えるといわゆる精密医療 (precision medicine) の良い適応といえる。これを実地臨床の慢性副鼻腔炎治療の現状に当てはめてみると、「病態分類 (確立されつつある) にフィッティングした、最も医療経済的にも効率の高い治療法」を患者さんに提供する。すなわち、「最小の費用と侵襲で QOL の維持を保った最大の治療効果をあげる」と解釈可能である。ECRS に関しては、全身疾

患としての好酸球炎症をまず念頭に置き、手術療法 (ESS) 薬物療法、そしてセルフケアと術後処置を組み合わせる必要がある。

今回臨床研究として、手術術式として最も難易度の高い難治性前頭洞炎に対して EMLP の術式確立の一環として粘膜弁の有用性に着目した。そして今回、遊離下鼻甲介粘膜を排泄路の被覆に利用し、良好な術後成績を修めることが可能であった。露出骨面への粘膜移植による骨削開部位の骨増殖予防効果については、過去にも報告がある (Hildenbrand T, Wormald PJ, et al. Am J Rhinol Allergy. 2012;26)。我々の検討は、これに加え前頭洞内の感染源の除去をより入念に行い、同時に前頭洞の排泄路を鼻前頭洞管に直接確保することにより、より良好な結果が得られることが示唆された。

また鼻副鼻腔における局所 NO 濃度の測定意義については、AR 症例における下鼻甲介粘膜など誘導型 NOS 発現が亢進している領域に一致して濃度変化が観察された。また INS 投与による変化は、薬物治療効果を判定するうえでも有用なバイオマーカーとなりうることが示唆された。

また SRs の一種である LOX-1 は生体内の酸化ストレスによって生じる酸化 LDL (Oxidized Low-Density Lipoprotein; Ox-LDL) の主要な受容体である。Ox-LDL が取り込まれることで、内皮細胞機能不全や NO バイオアベイラビリティの低下を引き起こすことが知られている。今回の検討では慢性副鼻腔炎における炎症の遷延化においても LOX-1 が何らかの機能的役割を果たしている可能性が示唆するものと考えられる。

LOX-1 の産生亢進は理論的に生理的 NO 産生を低下させると同時に酸化ストレスが誘発され、結果的に iNOS が亢進し過剰な NO 産生となり、細胞障害が起きるプロセスが推察される。また炎症細胞における LOX-1 は生理的状態では非常に低く保たれているが、発現亢進によってスーパーオキシド (O⁻) などの活性酸素種 (Reactive Oxygen Species; ROS) の産生を亢進させることが知られており、この観点からの検討も必要である。

E. 結論

本年度も ECRS 症例の保存的治療と手術療法の治療効果についての臨床データ収集を行なった。また ECRS に適した手術療法に関して前頭洞手術における下鼻甲介遊離粘膜弁の狭窄予防効果を確認した。また基礎的研究として、1) 鼻副鼻腔における局所一酸化窒素 (NO) 濃度測定の有用性、2) 慢性副鼻腔炎粘膜におけるスカベンジャー受容体 (SRs) の機能的意義に関する検討を行った。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

Takahara D, Kono T, Takeno S, Ishino T, Hamamoto T, Kubota K, Ueda T. Nasal nitric oxide in the inferior turbinate surface decreases with intranasal steroids in allergic rhinitis: A prospective study. *Auris Nasus Larynx* 4-DEC-2018, DOI 10.1016/j.anl.2018.11.005

竹野幸夫、高原大輔、石野岳志、西田 学、上田 勉： 好酸球性副鼻腔炎・中耳炎の診断と病態分類。 *日耳鼻会報* 121: 1152-1159, 2018

石野岳志、竹野幸夫： 胃酸逆流と副鼻腔炎。 *耳鼻臨床* 111 (11): 727-737, 2018.

島村歩美、上條篤、竹野幸夫、石野岳志、増山敬祐： 慢性副鼻腔炎の周術期管理の現状 全国の大学病院を対象としたアンケート調査より *日鼻誌* 57 (4): 623-630, 2018

2. 学会発表

竹野幸夫： 第 119 回日本耳鼻咽喉科学会 教育セミナー 「好酸球性中耳炎・副鼻腔炎の診断と治療」 (平成 30 年 6 月 1 日、横浜市、2018)

石野岳志： 鼻腔生理学フォーラム NO 測定の生理的意義と臨床応用。 第 57 回日本鼻科学会 (2018 年 9 月 27 日 (木) ~29 日 (土) 旭川)

高原大輔、西田学、久保田和法、石橋卓弥、石野

岳志、竹野幸夫、平川勝洋： 副鼻腔炎粘膜におけるレドックス制御機構とスカベンジャー受容体の発現について。 第 57 回日本鼻科学会 (2018 年 9 月 27 日 (木) ~29 日 (土) 旭川)

石川知慧、石野岳志、竹野幸夫、平川勝洋： 鼻副鼻腔炎における局所 urease 活性と Hpylori の局在について。 第 36 回日本耳鼻咽喉科免疫アレルギー学会 (平成 30 年 2 月 22 日 ~2 月 24 日、下関)

西田学、竹野幸夫： レドックス制御からみた慢性副鼻腔炎粘膜における組織・血管障害について。 第 37 回日本耳鼻咽喉科免疫アレルギー学会 (平成 31 年 2 月 6 日 ~2 月 8 日、大阪)

高原大輔、石野岳志、竹野幸夫： アレルギー性鼻炎患者への点鼻ステロイド治療に対する効果判定としての鼻腔 NO の有用性。 第 1 回日本アレルギー学会 中国四国支部地方会 (H31 年 2 月 2 日、広島市)

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

「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 檜垣 貴哉 岡山大学大学院 医歯薬学総合研究科 助教

研究要旨

難治性副鼻腔炎である、好酸球性副鼻腔炎（ECRS）について、これまでの研究で臨床スコア（JESRECスコア）および重症度分類が作成された。これらは、広く用いられるようになっている。本研究では、手術症例について、追加の検討を行うことで症例数や重症度の変化を検討するとともに、適切な治療について検討を行う。また、鑑別を要する疾患および合併する疾患について、症例について検討することで評価を試みた。

A．研究目的

これまでの研究にて作成された好酸球性副鼻腔炎の臨床スコア（JESRECスコア）および、重症度分類について、これらの策定後の状況について、疫学研究を行う事を目的とした研究である。

また、症例を収集することにより好酸球性副鼻腔炎の適切な治療・管理について検討を行う事を目的としている。

B．研究方法

副鼻腔炎手術症例を収集、解析する。手術症例において、各種臨床データを併せて収集した。

症例を電子登録し、他施設で収集されたデータと併せ解析する。

（倫理面への配慮）

代表研究施設である福井大学にて倫理委員会の承認を得た後、分担研究施設である岡山大学の倫理委員会でも承認を得た。

個人情報については個人を特定できる情報を削り研究に使用した。

C．研究結果

分担研究施設である岡山大学において、手術症例の収集・登録を行った。

D．考察

好酸球性副鼻腔炎について、これまでの研究により、診断基準が策定され、診療において有効に活用されている。

一方でその治療方針については、未だ統一された見解が得られていない。本研究により、多施設の症例・臨床データを集約することで、今後の診療にお

ける重要な指針となると考えられる。

E．結論

本研究の分担研究施設である、岡山大学病院において、好酸球性副鼻腔炎を含む副鼻腔炎手術症例を収集した。

F．健康危険情報

本分担研究において、健康上の問題となるような事案は生じていない。

G．研究発表

1.論文発表

2.学会発表

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

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 教授

研究要旨

慢性副鼻腔炎に対する手術や術後治療による予後への影響を評価することを目的として、昨年度に引き続き術後経過について解析を行った。すべての症例において手術による篩骨蜂巣の単洞化を行い、好酸球性副鼻腔炎と診断された症例に対しては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。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。その臨床像として、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18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1年以上経過観察し得た症例を対象として、昨年度より症例をさらに追加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による局所治療を行った。臨床的に重要と思われる種々の因子を変数として多変量解析を行い、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

ESS後の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ESS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より、慢性副鼻腔炎の治療においては、適切な手術と厳重な術後管理が重要であると考えた。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Nakayama T, Sugimoto N, Okada N, Tsurumoto T, Mitsuyoshi R, Takaishi S, Asaka D, Kojima H, Yoshikawa M, Tanaka Y, Haruna SI. JESREC score and mucosal eosinophilia can predict endotypes of chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *Auris Nasus Larynx*. 2019; 46: 374-383.

- 2) 井上なつき, 吉川 衛. スエヒロタケ (*Schizophyllum commune*) の特異的 IgE 抗体のみが検出されたアレルギー性真菌性鼻副鼻腔炎の検討. 耳鼻咽喉科免疫アレルギー - 2019; 37: 21-24.
 - 3) 吉川衛. 好酸球性副鼻腔炎のバイオマーカー. 臨床免疫・アレルギー科 2018; 70: 249 -254.
- 2.学会発表
- 1) 井上なつき, 横井佑一郎, 青木由香, 両角尚子, 高畑喜臣, 久保田俊輝, 穠山直太郎, 大原関利章, 吉川衛: スエヒロタケ (*Schizophyllum commune*) の特異的 IgE 抗体のみが検出されたアレルギー性真菌性鼻副鼻腔炎についての検討. 第 37 回日本耳鼻咽喉科免疫アレルギー学会, 大阪府大阪市, 2019/02
 - 2) 井上なつき, 横井佑一郎, 葉山奈々, 両角尚子, 高畑喜臣, 久保田俊輝, 吉川衛: 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 57 回日本鼻科学会総会・学術講演会, 北海道旭川市, 2018/09
 - 3) 吉川衛: ランチョンセミナー1 アスペルギルス症について考える 副鼻腔真菌症の多様な病態 診断と検査 . 第 62 回日本医真菌学会総会・学術講演会, 東京都千代田区, 2018/09
 - 4) 井上なつき, 横井佑一郎, 両角尚子, 高畑喜臣, 宮下文織, 久保田俊輝, 穠山直太郎, 吉川衛: 鼻噴霧用ステロイドによるアレルギー性真菌性鼻副鼻腔炎の病態の制御についての検討. 第 6 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, 石川県金沢市, 2018/09
 - 5) 吉川衛: ランチョンセミナー (22) エキスパートから学ぶ ESS 手技の基本と応用 ESS の応用と難治症例でのストレスフリー手術の実現. 第 119 回日本耳鼻咽喉科学会総会・学術講演会, 神奈川県横浜市, 2018/06
- 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

好酸球性副鼻腔炎再発例に対する短期入院手術術式の確立に関する研究

研究分担者 鴻 信義 東京慈恵会医科大学医学部 教授

研究要旨

好酸球性副鼻腔炎は難治性であり、内視鏡下鼻副鼻腔手術（ESS）を施行してもしばしば病変の再燃をきたす。そのさい、まずは保存加療として噴霧ステロイド、鼻洗浄、抗ロイコトリエンおよびステロイド内服などで対応するが、それでもコントロールがつかなければ再手術が必要になる。再手術はESSのIII型あるいはIV型を選択することになるが、初回手術が適切に行われていれば、短期入院で局所麻酔下でのESSで対応できる。

再手術時には1)術野のオリエンテーションをしっかりと認識し、2)出血をガーゼやエピネフリン塗布などで最大限に除去した上で、3)鉗子とマイクロデブリッダーを上手に使い分ける、特にマイクロデブリッダーは再燃した粘膜病変の切除には最適な手術器具であるが使用にあたっては適切な使用方法の熟知と実践は欠かせないこと、また4)嗅裂病変においてはやはりマイクロデブリッダーによる病変切除が欠かせないが、過度の切除を控える、などが肝要だ。術後は、速やかに円滑に退院し日常生活に復帰できるような配慮も重要だ。

A．研究目的

難治性疾患である好酸球性副鼻腔炎は、手術療法を施行してもしばしば術後に病変が再燃する。そのため、術後成績の向上を目指してこれまでも術式や術後ケアに関する改善・工夫が議論されてきている。手術療法としては、内視鏡下鼻副鼻腔手術（以下ESS）のIV型（全副鼻腔手術）を選択し、篩骨蜂巣の開放を含めて徹底的な洞内の病変除去と鼻副鼻腔間の換気排泄路の拡大を目指す事、嗅裂病変もしっかりと除去し嗅裂への嗅素流入を確保すること、また術後は鼻洗浄や局所ステロイド、抗ロイコトリエン薬などの後療法を十分に行う事が推奨されている。しかし、それでもなお術後再発例が少なからず存在し、副鼻腔内視鏡所見や再燃病変に伴う鼻症状が顕著な場合には再手術が必要になる。その場合、初回手術を適切に施行していれば、再手術においては篩骨蜂巣の除去や副鼻腔自然口周囲の骨病変削除などの処置が必要ではなく、粘膜病変のみに対する手術で対応が可能であり、日帰り手術あるいは短期入院手術の適応になる。

本研究では、好酸球性副鼻腔炎に対してESSⅤ型を適切に施行したにもかかわらず再燃した病変に対する再手術における短期入院手術の術式や適応確

立を目指した。

B．研究方法

本研究において対象となるのは、当科で好酸球性副鼻腔炎の診断のもとESSを施行したが、術後に粘膜病変が再燃し、副鼻腔内のポリープやムチンが保存療法でコントロールつき難い症例とする。すなわち、抗ロイコトリエン薬内服と噴霧ステロイド内服および鼻洗浄療法では効果が乏しく、さらにプレドニン1-5mgの内服を数か月継続、またプレドニン20mg程度の短期投与を適宜施行してもない1勝病変を内視鏡下で認める症例である。患者ほぼ全例で嗅覚障害を自覚しており、またポリープによる鼻閉、ムチンなどによる粘性鼻漏や後鼻漏、喀痰、咳嗽などを訴えていた。

初回手術はESSⅢ型あるいはIV型であり、症例によって鼻中隔矯正術や下鼻甲介手術も併施されているが、初回手術時の術式に関しては問わないこととした。

以上の症例に対し、1泊2日の短期入院で局所麻酔下にESSを施行した。好酸球性副鼻腔炎再発例に対して短期入院手術としてESSを行うためには、短い病院滞在時間の中で、安全かつ的確に手術が完了

し自宅に問題なく戻れる状態になることが担保される必要がある。すなわち、1)患者への侵襲が少ないこと2)術者は当該手術の執刀経験が十分にあること、3)術中に眼窩損傷や頭蓋損傷などの副損傷が生じないこと、4)術後の疼痛や出血また感染などがコントロールできること、は必須である。また、5)気管支喘息が合併していてもそのコントロール良好であることも欠かせない。循環器疾患があり、抗凝固薬や抗血小板薬を内服しており術前にヘパリン化が必要な症例は短期手術の適応とはならない。さらに6)退院後に戻る自宅あるいは一時的に宿泊する場所が病院からさほど遠方でないこと(仮に退院後にトラブルが発生してもすぐに再来院できる)も必要だ。原則として、当科では局所麻酔下手術であれば手術当日に来院して手術を施行している。

再手術後は術後経過を慎重に観察し、再手術の有用性を検討した。術後の状態は、内視鏡所見および自覚症状また術後に要するステロイド投与量を中心に評価した。

(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

2018年度に局所麻酔下に再手術を施行した症例は20例である。病変部位によってESS III型あるいはIV型を選択した。全症例で気管支喘息を合併しており、呼吸器内科においても吸入ステロイドや内服により加療が行われていた。

日帰りで行うESSは30分から1時間程度の時間内に完結できる小手術としている。術後に安全に帰宅できるよう、使用する麻酔はリドカインなどの塗布および局所注射、また鎮痛薬のみとするのが良い。術当日を自宅あるいは職場で過ごすことになるため、術創からの出血は極めて少なく、疼痛もさほど訴えが無い状態で見られることも欠かせない案件だ。一方、対象症例ではすべて気管支喘息の既往があるため、術直後から当日夜間帯にかけてのバイタルサインを慎重に診た。

再手術時は、術野のオリエンテーションを正確に

認識し、また術野からの出血をコントロールしたうえで、徹底的な粘膜病変の除去を目指した。既往の手術時に篩骨蜂巣の除去が不十分だと、術後も篩骨洞に残存蜂巣が存在し、副鼻腔炎再燃の原因となる。このような症例の再手術では、残存する篩骨蜂巣、とくに眼窩内側壁と前頭窩周囲の蜂巣を完全に除去し、篩骨洞を単一空洞にすることが極めて重要と考えられた。一方で、篩骨蜂巣はほぼ完全に除去できているものの、単洞化された篩骨洞内が鼻ポリープ病変で再び占拠されるタイプの副鼻腔炎再燃例では、ポリープ病変を徹底的に切除した。

ESSでは本来、病的粘膜の上皮と粘膜下組織は鉗除するが粘骨膜は残して骨を露出しない。副鼻腔粘膜を可及的に温存する事で、残存した粘膜下組織や粘骨膜の上に健全な粘膜上皮が再生され、副鼻腔を生理的な空洞性治癒に導く事ができる。この点、再手術例では、粘膜が長期間の顕著な炎症で線維化・癒着化している事も少なくない。このような場合、通常のESSによる粘膜温存ではなくもっとradicalな粘膜除去手術も選択肢になるとする報告もあるが、本研究においては線維化や癒着の部分は切除しても粘骨膜はできるだけ保存するのが良いと考えられた。

術後の出血や疼痛が少ない状態いられることが求められ、必要に応じてNSAIDs以外の鎮痛薬や鎮静薬などを投与し、また仮に出血が持続していれば担当医や夜間当直医がパッキングを追加した。このため、ある程度の侵襲を患者に加える手術であっても短期入院手術とすることが可能であった。

退院後は外鼻孔の綿栓またはマスク着用、抗菌薬や抗アレルギー薬、ステロイド薬などの内服と噴霧ステロイド使用を指示した。術後の鼻洗浄も必ず指示した。入院期間が短い分、できるだけ術後5-7日目に再来院させ、創部のパッキング資材を吸引除去し、生食で十分に洗浄した。患者自身には、自宅で1日2回の鼻洗浄を指導した。鼻うがいを使用する器具は、数種類のもので市販されている。洗浄時、頭部を前屈し、洗浄管のノズルをやや囊胞開窓部の方に向け、ア-と発声しながら洗うよう説明した。生理食塩水を体温程度に温め、1回に200mlほど用いる。中耳炎を起こさないため洗浄時は過度の圧をかけないように、また水道水や入浴時のシャワーで洗浄しないよう、注意を促した。

20例の再手術例は、現在までいずれの症例も経過は良い。術後経過観察期間がまだ最長でも1年と短い、篩骨洞を中心とした副鼻腔粘膜の病変は保存加療で十分にコントロールできている。嗅裂にはややポリープ様病変や粘液付着、粘膜腫脹などが目立ち、嗅覚は安定していないが、それ以外の自覚症状

も軽快している。全体的に、日常生活のQOLは向上している。

D. 考察

好酸球性副鼻腔炎に対して再度ESSを短期入院手術として安全かつ有効に施行するためのポイントを以下に示す。

1) 術野のオリエンテーションを正しく認識する

再手術症例では、既往のESSにより鼻副鼻腔の形態が程度の差こそあれ変貌している。また、既往の手術時に眼窩内側壁が損傷されているか、頭蓋底骨が菲薄化していると、手術時副損傷のリスクも高まる。このため、再手術時には術野をずっと近くから見てばかりでなく、適宜少し離れて見ることでオリエンテーションや術野の方向を間違えないようにする。眼窩内側壁の骨欠損や菲薄化があると、術中に患者の眼球を軽く圧迫すると内側壁が動く。最も簡易な眼窩内側壁の位置確認方法であり、術中に頻回に行うとよい。

2) 術野の出血をコントロールする

骨肥厚や増生があると、切除に伴う出血が多い。また再発病巣自体も顕著な炎症で出血が多くなる。術野からの持続する出血は術野を“赤く”染め、術野自体が見にくくなるばかりでなく、内視鏡の光を吸収し暗くなってしまふ。また吸引管を多用するようになり、したがって鉗子の出し入れが増え、さらに内視鏡の先端も汚れるため内視鏡の出し入れも増え、結果として手術時間が長くなり、出血はさらに増加、という悪循環にしばしば陥る。

術野の血液は乾ガーゼで適宜拭き取る。あるいは、生理食塩水を20mlのシリンジに入れ、少し上の方から術野にかけて血液を洗い流すと、レンズに付着した血液も同時に洗い流せるため、頻回に内視鏡を出し入れしないで済む。反復して行くと止血効果もある。生食はできれば温生食の方が望ましい。

出血は吸引管で吸うだけでなく、ガーゼで拭うことも有効だ。当科では1/8裂ガーゼを用いる。血液を拭くときは乾いたガーゼの方が良いが、出血が多ければ、1:5000ポスミン液をガーゼに塗布して局所にあて、出血が収まるのを待つ。

3) 鉗子とマイクロデブリッターを上手に使い分ける

篩骨洞の残存蜂巣があれば、主に上向き截除鉗子を用いる。切除しようとする蜂巣の骨の裏面に空間がある事をまず確認し、鉗子先端でしっかり挟んだら、鉗子先端の位置がずれないように截除する。ま

た篩骨蜂巣の骨壁切除や、蝶形骨洞前壁骨の再開大にはスタンツェを使用する。

鼻ポリープなど粘膜病変はマイクロデブリッターで切除する。このさい、眼窩壁や副鼻腔天蓋は、回転させた状態のブレードで直接触らない。回転を止め、吸引のみできる状態で眼窩壁や副鼻腔天蓋の骨に触れて位置を確認したら、必ず骨からブレードを少し浮かせ、その状態でブレード内に吸引された軟組織のみを切除する。

4. 嗅裂病変の取り扱い

嗅裂のポリープ病変に関しては、過度に切除すると術後その部位に鼻中隔穿孔を生じてしまうことがある。マイクロデブリッターはブレード内に病変を吸引させて切除を進めていくため、とくに鼻中隔矯正術が施行されている症例では、ポリープと一緒に嗅粘膜が吸引切除されやすく、結果的に術後嗅覚改善のネガティブな因子になるだけでなく、鼻中隔という支持組織を欠いた血流の良くない切除後組織が穿孔につながるリスクに留意が必要だ。過度な切除を避けるため、筆者はマイクロデブリッターでの切除は嗅裂病変全体の60-70%程度にとどめ、残りの病変部位は微細載除去鉗子(弱弯がよい)で切除する。

E. 結論

好酸球性副鼻腔炎の術後再燃例に対しては、初回手術が適切に施行されていれば短期入院での再手術の適応となる。手術の患者への新種は比較的少なく、局所麻酔下での手術も可能と考える。マイクロデブリッターを適宜使用し、粘膜病変を可及的に除去し、術後は出血予防及び創傷治癒促進のためにパッキングを施す。術後は再び十分かつ長期的なケアを行う。

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) 鴻 信義: 鼻科手術の基本概念. JOHNS. 34, 1068-1070, 2018.

2. 学会発表

- 1) 鴻 信義: ESSの基本手技、副損傷の回避と起きてしまった時の対応. 第80回耳鼻咽喉科臨床学会.

横浜. 2018年7月.

2) Otori N: Eosinophilic and Non-eosinophilic
CRS. 16th Chula FESS course. Bangkok. November,
2018.

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)

1. 特許取得
特になし

2. 実用新案登録
特になし

3. その他
特になし

嗅覚障害の病態と治療に関する研究

研究分担者 三輪 高喜 金沢医科大学医学部 教授

研究要旨

好酸球性副鼻腔炎において早期に出現する嗅覚障害に対して、その病態ならびに鼻腔を含めた嗅覚経路における病理学的変化についてモデルマウスを用いて研究した。嗅覚障害のモデルとして、マウスの腹腔内にメチマゾールを投与して嗅神経を傷害し、その後の再生経過を組織学的、免疫組織学的に観察するとともに、マウス嗅球ならびに培養アストロサイトにおける神経成長因子の発現を観察した。その結果、漢方薬の当帰芍薬散を投与したマウスでは、嗅神経の再生が有意に促進されるとともに、嗅球における神経成長因子の発現が増強した。培養アストロサイトにおいても当帰芍薬散の添加により神経成長因子の発現が増強し、その効果は当帰芍薬散の構成生薬の中でも蒼朮と当帰でより強く見られた。また、卵巣摘出により低エストロゲン状態としたマウスでは、嗅神経の再生が抑制された。以上の結果から、当帰芍薬散、エストロゲンが嗅神経の再生に効果を示すことが示唆された。

A．研究目的

好酸球性副鼻腔炎において早期に出現する症状は嗅覚障害であるが、その病態ならびに鼻腔を含めた嗅覚経路における病理学的変化は十分に解明されていない。今回、嗅覚障害モデルマウスを用いて、再生過程における変化ならびに治療薬の効果を観察した。

B．研究方法

1) 漢方製剤が嗅神経の再生に及ぼす影響

マウス腹腔内にメチマゾールを投与し、嗅神経の変性を起こした後の再生過程について、漢方製剤である当帰芍薬散を給餌させて観察した。観察項目として、変性2週、4週、6週後の嗅上皮の厚さをHE染色で組織学的に観察し、成熟嗅細胞の指標である olfactory marker protein (OMP)、嗅細胞の幹細胞の指標である Ki-67 をそれぞれの抗体を用いて免疫組織学的に観察した。さらに、嗅神経の再生に嗅覚中枢である嗅球における神経成長因子 (nerve growth factor: NGF) の関与が知られていることから、再生時における嗅球内の NGF を ELISA 法を用いて測定した。

2) 培養アストロサイトにおける当帰芍薬散の NGF 産生への関与

当帰芍薬散ならびにその構成生薬、構成成分を培養アストロサイトに添加し、NGF mRNA ならびに

研究要旨

NGF 蛋白濃度を ELISA 法を用いて観察した。

3) 卵巣摘出による嗅神経再生への影響

雌マウスの卵巣を摘出し低エストロゲンモデルを作成し、メチマゾール投与による嗅神経変性を起こした後の再生過程について、卵巣非摘出雌マウス、雄マウスを対照として観察した。観察項目として、変性2週後の嗅上皮の厚さ、嗅上皮における OMP、Ki-67 を組織学的、免疫組織学的に観察した。また、嗅球における NGF を ELISA で測定するとともに、NGF の受容体である TrkA の嗅上皮における発現を免疫組織化学的に観察した。

(倫理面への配慮)

動物実験は金沢医科大学動物実験委員会の承認を得た上で、同大学動物実験指針に従って行った。

C．研究結果

1) 漢方製剤が嗅神経の再生に及ぼす影響

メチマゾール腹腔内投与により嗅神経は変性し、嗅上皮の厚さは投与2週後で最小となり、その後、増加した。当帰芍薬散投与群と非投与群とで比較すると、傷害作成2週後と4週後において当帰芍薬散投与群が非投与群よりも有意に暑かったが、6週後には両群に差を認めなかった。嗅上皮における OMP の発現も、嗅上皮の厚さと同様の過程をたど

った。一方、再生幹細胞の指標である Ki-67 の発現は、嗅上皮傷害後の当帰芍薬散投与群において 2 週後から 6 週後まで常に対照よりも高い発現を示した。嗅球における NGF は、傷害作成 4 週後において、当帰芍薬散投与群で有意に増加した。

2) 培養アストロサイトにおける当帰芍薬散の NGF 産生への関与

培養アストロサイトにおける NGF mRNA の発現は、当帰芍薬散の添加により投与 24 時間後と 48 時間後に投与直後よりもそれぞれ 10.5 倍、9.7 倍に増加した。NGF 蛋白の発現も投与 24 時間後と 48 時間にそれぞれ 182%、214% に増加した。NGF 蛋白は、当帰芍薬散の用量に依存し、150 μ g/ml では有意な増加を示さなかったが、300 μ g/ml、600 μ g/ml 添加により有意に増加した。当帰芍薬散の添加に加えて、NGF 産生のシグナル経路阻害薬である H-89、U0126、fulvestrant を添加したところ、H-89 と fulvestrant 添加では NGF 産生に影響を受けなかったが、U0126 添加により NGF 産生が抑制された。したがって、NGF の発現亢進は ERK1/2 経路によりなされていることが示唆された。当帰芍薬散の構成生薬ならびに構成成分による NGF 産生を測定したところ、6 種の生薬のうち、蒼朮、当帰の添加により NGF の産生は亢進し、それぞれの構成成分である Atractylodin、Levistolide A により、用量依存性に NGF の産生が亢進した。

3) 卵巣摘出による嗅神経再生への影響

メチマゾール腹腔内投与による旧神経障害後の再生過程において、卵巣摘出雌マウスでは、非摘出雌マウス、雄マウスと比較して、傷害 2 週後で嗅上皮の厚さ、OMP、Ki-67 ならびに TrkA の発現が低下していた。

D . 考察

哺乳類の嗅細胞は、成熟後も再生するという特異な性格を有している。そしてその再生には様々な成長因子、栄養因子の関与が指摘されてきた。今回の一連の研究は、NGF に着目して行ったが、当帰芍薬散が嗅球における NGF の産生を亢進させ、嗅神経の再生を活性化させることが判明した。さらに当帰芍薬散の構成生薬の中でも蒼朮と当帰が NGF 活性化作用を有することが明らかとなった。また、卵巣摘出による低エストロゲン状態では、嗅細胞の再生が抑制されることも判明した。人の嗅覚障害においても、嗅神経の再生が治癒率の向上に不可欠であるため、当帰芍薬散ならびにエストロゲンなどが、嗅神経の再生を亢進させる可能性があり、治療薬と

しての応用が期待できるものと思われた。

E . 結論

嗅神経モデルマウスならびに培養アストロサイトをを用いた研究により、当帰芍薬散ならびにその構成生薬である蒼朮、当帰が、NGF 産生を亢進させ、嗅神経の再生を促すことが明らかとなった。また、低エストロゲン状態が嗅神経の再生に負的作用を有することが判明した。好酸球性副鼻腔炎では早期に嗅覚障害が出現することが知られており、その治療法として有用な情報を寄与するものである。

F . 健康危険情報

なし。

G . 研究発表

1. 論文発表

- 1) Noda T, Shiga H, Yamada K, Harita M, Nakamura Y, Ishikura T, Kumai M, Kawakami Z, Kaneko A, Hatta T, Sakata-Haga H, Shimada H, Miwa T.: Effects of Tokishakuyakusan on regeneration of murine olfactory neurons in vivo and in vitro. *Chem Senses*. 2019 Apr 16. pii: bjj023. doi: 10.1093/chemse/bjj023. [Epub ahead of print]
- 2) Miwa T, Ikeda K, Ishibashi T, Kobayashi M, Kondo K, Matsuwaki Y, Ogawa T, Shiga H, Suzuki M, Tsuzuki K, Furuta A, Motoo Y, Fujieda S, Kurono Y.: Clinical practice guidelines for the management of olfactory dysfunction - Secondary publication. *Auris Nasus Larynx*. 2019 May 7. pii: S0385-8146(19)30118-X. doi: 10.1016/j.anl.2019.04.002. [Epub ahead of print]
- 3) Harita M, Miwa T, Shiga H, Yamada K, Sugiyama E, Okabe Y, Miyake Y, Okuno T, Iritani O, Morimoto S.: Association of olfactory impairment with indexes of sarcopenia and frailty in community-dwelling older adults. *Geriatr Gerontol Int*. 2019 May;19(5):384-391. doi: 10.1111/ggi.13621. Epub 2019 Apr 9.
- 4) 日本鼻科学会嗅覚障害診療ガイドライン作成委員会：嗅覚障害診療ガイドライン. *日鼻誌* 56 巻 (4), 487-556, 2017.
- 5) 山田 健太郎, 志賀 英明, 能田 拓也, 張田 雅之, 二宮 英明, 三輪 高喜：嗅神経性嗅覚障害の病態解明と治療への応用. *日鼻誌* 57(1), 83-86, 2018.

2. 学会発表

- 1) Miwa T, Yamada K, Noda T, Harita M,

Shiga H: Gender differences and influences to olfactory nerve regeneration of ovariectomy in mice. AChemS 2018, 18-21, April, 2018: USA.

- 2) Miwa T, Yamada K, Noda T, Nakamura Y, Shiga H: Effects of Japanese traditional medicine in postinfectious olfactory dysfunction. ERS 2018, 22-27 April, 2018, London.
- 3) Miwa T: Isolated olfactory cleft lesions. ERS 2018, 22-27 April, 2018, London.

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。

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。以上のデータの検討結果をもとに、好酸球性副鼻腔炎の治療指針を作成し、その普及方法の立案の基盤の構築を図る。そしてこれを患者向けおよび医師向けホームページを開設して、普及に努める。

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。2018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

平成30年度は三重大学において本学の事情により研究倫理委員会が長期間凍結されたため、本研究を施行するための倫理委員会申請を行ったものの、その審査が大幅に遅れ、研究開始も遅れた。そのため、この待機期間中にこれまでの好酸球性副鼻腔炎に関する手術治療、特に嗅覚改善のための治療方法について施行した後ろ向き研究を論文にまとめ、今後本研究を開始するにあたり、参考になるようにと図った。

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し、それに基づいて治療指針を作成する。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、軽症の治療例、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（version1）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。ガイドラインと治療指針の作成によって、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

小林正佳:鼻茸(鼻ポリープ). 今日の耳鼻咽喉科・頭頸部外科治療指針・第4版. 森山寛:監,大森孝一,藤枝重治,小島博己,猪原秀典:編, 医学書院, 東京; 2018: 293-295 頁.

松田恭典,小林正佳:アレルギー性真菌性鼻副鼻腔炎. JOHNS 34(9): 1265-1268, 2018.

竹内万彦,小林正佳,松田恭典:慢性副鼻腔炎の背景にある原発性線毛運動不全症に気づいていなかった! 耳喉頭頸 90(12): 1018-1023, 2018.

2. 学会発表

2018年9月1日(土)

第7回関西臨床鼻科懇話会(in大阪,by 関西医大)
『内視鏡下鼻副鼻腔・頭蓋底手術 - 基本からアドバンスな手術までの取り組みの軌跡 -』(特別講演)
小林正佳

2018年9月27日(木)

第57回日本鼻科学会(in 旭川・by 旭川医大)
ランチョンセミナー2
「好酸球性副鼻腔炎に対する手術戦略」
『嗅覚改善の戦略・術中合併症への対処戦術』(ランチョンセミナー講演)(27日)
小林正佳

2018年10月25日(木)

第38回東京医科大学医療連携耳鼻咽喉科カンファレンス(in 東京・by 東京医大)
『嗅覚障害の治療法 -好酸球性副鼻腔炎に対する嗅覚改善手術-』(特別講演)
小林正佳

2018年12月1日(土)

大分県耳鼻咽喉科医学会学術講演会(in 大分)
『嗅覚障害と味覚障害の診断と治療 ~副鼻腔炎、鼻アレルギー、感冒、頭部外傷など~』(特別講演)
小林正佳

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。

分担研究報告書

好酸球性副鼻腔炎における治療指針作成に関する研究

研究分担者 近藤健二 東京大学大学院医学系研究科 准教授

研究要旨

難治性疾患である好酸球性副鼻腔炎の治療指針作成に向けて、分担施設として治療データの蓄積に向けた作業を行った。倫理申請で承認が得られ、現在症例の登録作業を進めている。また手術手技の標準化に向けた当院の代表的な手術ビデオを作成し、アップロードした。

A．研究目的

難治性疾患である好酸球性副鼻腔炎は JESREC study で診断基準が定まったが、治療の標準化は今だなされておらず、施設によって成績にも差がみられる。この点に鑑み本研究では国内共同疫学研究で好酸球性副鼻腔炎の保存的療法、手術療法の治療効果の検討を行い、治療の最適化を目指す。東京大学も分担施設として症例データの蓄積を行う。

B．研究方法

本研究は全国 16 施設共同疫学研究であり、2014 年～2016 年の手術症例および 2018 年～2020 年の保存的治療症例の臨床データを蓄積する。データの送付は電子送信システムを用いる。

（倫理面への配慮）

本研究は東京大学医学部倫理委員会の承認を得て行う。

C．研究結果

本研究倫理申請を東京大学医学部倫理委員会に行い、承認を得た。現在症例の登録作業を進めている。また手術手技の標準化に向けた当院の代表的な手術ビデオを作成し、アップロードした。

D．考察

好酸球性副鼻腔炎の治療は現在ガイドラインと呼べるものがなく、手術方法、保存的治療いずれも施設ごとに対応が異なっている。本研究の遂行により国内における治療の標準化がなされ、治療成績の向上が期待される。

現在倫理申請作業は書類作業が多くまた審査に時間を要するが、本研究は審査を終え症例データの蓄

積に入ったところであり、今後データの蓄積が順調に進むことが期待される。

E．結論

難治性疾患である好酸球性副鼻腔炎の治療指針作成に向けて、分担施設として治療データの蓄積に向けた作業を行った。倫理申請で承認が得られ、現在症例の登録作業を進めている。また手術手技の標準化に向けた当院の代表的な手術ビデオを作成した。

F．健康危険情報

なし

G．研究発表

1. 論文発表

1. 近藤健二：好酸球性副鼻腔炎と IgE. アレルギーの臨床 38: 1117-1120, 2018

2. 近藤健二：副鼻腔炎の診断と治療. 日本口腔外科学会雑誌 64: 339-346, 2018

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

研究要旨

好酸球性副鼻腔炎（ECRS）手術症例について、非好酸球性副鼻腔炎（non-ECRS）と比較した。鼻症状アンケート（NSQ）の内部一貫性と再現性が証明され、術前の副鼻腔炎が軽度（CT スコアが低値）な例では術後の患者の満足度は低い可能性が考えられた。手術所見（OP スコア）は ECRS が non-ECRS よりも重症で、重症例は術後経過につれて鼻内所見が増悪することが示唆された。本研究の成果は、ECRS 患者の症状の把握と術後予後を推測することに役立つと考えられた。

A．研究目的

慢性副鼻腔炎（chronic rhinosinusitis, CRS）は、局所治療、薬物治療が第一選択として行われるが、改善しない例は内視鏡下鼻副鼻腔手術（endoscopic sinus surgery, ESS）の適応になる。本研究は CRS 手術症例の術前、術中、術後の臨床的特徴を検討して、鼻症状の改善に関連する予測因子を決定することを目的とした。好酸球性副鼻腔炎（eosinophilic CRS, ECRS）を非好酸球性副鼻腔炎（non-ECRS）と比較検討した。統計学的に検討するため、症状と手術所見を点数化して検討した。

B．研究方法

ECRS の診断基準

JESREC（Japanese Epidemiological Survey of Refractory Eosinophilic Chronic Rhinosinusitis）study による基準に従った。両側 3 点、鼻茸 2 点、篩骨洞優位（篩骨洞/上顎洞比, E/M 1）2 点、血中好酸球数（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 CRS は非 ECRS（non-ECRS）として分けて検討した。本研究では CRS 保存治療例、腫瘍、外傷は除外した。

ECRS と non-ECRS による自覚症状・QOL のスコア化に関する検討

昨年度から引き続き、我々が提唱した 10 項目の鼻症状アンケート（nasal symptom questionnaire, NSQ）を利用した（図 1）。NSQ は、I（鼻症状に関する 8 問）II（鼻症状による QOL に関する 2 問）III（鼻症状の総括：visual analogue scale, VAS）の 3 部で構成される。□と□は各項目を 4 段階（0：症状なし、1：軽い、2：重い、3：非常に重い）でスコア化し、

それらの合計を NSQ スコア（0～30 点）とした。

本研究は、NSQ の妥当性を分析して、NSQ（自覚症状）からみた ESS の有用性を調べた。研究デザインはレトロスペクティブ研究である。

2015 年 6 月から 2018 年 4 月の期間、手術群として ESS を受けた 91 例の CRS 患者（男性 58 例、女性 33 例、年齢中央値 51 歳）およびコントロール群として 144 人のボランティア（男性 52 例、女性 92 例、年齢中央値 25 歳）を対象とし、NSQ に回答してもらった。

NSQ の妥当性を調査するために、NSQ スコアの receiver-operating-characteristic（ROC）曲線、ROC 曲線下面積（area under the ROC curve, ROC-AUC）、内部一貫性（Cronbach α 係数）、テスト再テスト再現性（test-retest 係数）、VAS との相関性を分析した。術前後の NSQ スコア差から、手術群を改善群（3 点以上）と非改善群（2 点未満）に分け、ESS 後の NSQ スコア（自覚症状）の改善に影響を及ぼす因子を重回帰分析により検討した。

ECRS と non-ECRS の術中所見のスコア化に関する研究

我々は CRS に対する ESS の術中および術後所見のスコア化を試みてきた。本研究は、ESS 術中の嗅裂部の粘膜スコア（score of olfactory clefts, SOCs; Okazaki K, Tsuzuki K, et al: Eur Arch Otorhinolaryngol, 2018.）に加えて、副鼻腔所見もスコア化して（operating score, OP score）その有用性を検討した。

2007 年 1 月から 2015 年 12 月に、成人 CRS に対して初回両側 ESS を行った 291 例を対象とした。男性 174 例、女性 117 例、年齢中央値 52 歳（21～80）。ECRS 群（n=210）と non-ECRS 群（n=81）に分けて比較検討した。研究デザインはレトロスペクティブ研究である。

術前の副鼻腔炎の程度は、鼻副鼻腔 CT の混濁像

の程度をLund-Mackay スコアリングシステムによって評価した。嗅覚は、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により評価した。

手術スコア(OP スコア)は、副鼻腔スコア(SINUS score)と嗅裂スコア(OC score, SOC)の合計(0~60点)である(図4)。

副鼻腔スコア:上顎洞、前部・後部篩骨洞、前頭洞、蝶形骨洞の各洞の粘膜スコア(正常0点、浮腫1点、ポリープ2点)と貯留スコア(貯留なし0点、粘膿性1点、ニカワ状2点)の合計(0~40点)

嗅裂スコア:鼻中隔含む嗅裂天盖、中鼻甲介、上鼻甲介、上鼻道、蝶形骨洞自然口の粘膜スコア(正常0点、浮腫1点、ポリープ2点)の合計(0~20点)、OP スコアを軽症0~20点、中等症21~40点、重症41~60点と重症度分類した。

術後内視鏡所見のスコア(E スコア)は、ESS で開放した副鼻腔と嗅裂部の内視鏡所見をそれぞれ、異常なし0点、部分閉塞1点、完全閉塞2点と点数化したときの閉塞率(%)である。術後12か月未満の短期(中央値3か月)と、12か月以降の長期(中央値12か月)に分けた。

OP スコアと術前 CT スコア、嗅覚平均認知域値、術後 E スコアとの相関性を調べた。OP スコア重症度別に E スコアの経時的推移を評価した。

(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、2298)に基づいて行った。

C. 研究結果

ECRS と non-ECRS による自覚症状・QOL のスコア化に関する検討

NSQ スコアは、ROC-AUC (0.9318)、Cronbach α 係数 (0.8696)、test-retest 係数 (0.8131) は高い信頼性を示した。NSQ スコアは、術前 ($p < 0.0001$, $r_s = 0.6007$) および術後 VAS ($p < 0.0001$, $r_s = 0.5975$) と有意に相関した。ROC 曲線から、NSQ のカットオフ値は4点が適切であると考えられた(図2)。

手術群において、NSQ スコアの改善群70例(77%)と非改善群21例(23%)に分かれた。術後 NSQ スコアは、術前ベースラインレベルと比較して有意に減少した ($p < 0.0001$, $n = 91$)。多変量解析では、Lund-Mackay スコアリングシステムによる CT スコアが、NSQ スコア変化に有意な因子であることが明らかになった ($p = 0.0481$)。さらに、ESS 後の NSQ スコアが改善した患者の割合は、術前 CT スコア10点以上の患者(85.1%、40/47例)が9点以下の患者(68.2%、30/44例)よりも有意 ($p = 0.0474$) に高か

った(図3)。

ECRS と non-ECRS の術中所見のスコア化に関する研究

OP スコアは、術前 CT スコアおよび嗅覚認知域値と有意に相関示した。ECRS 群の OP スコアは、CT スコア ($n = 210$, $r_s = 0.615$, $p < 0.001$) および嗅覚認知域値 ($n = 180$, $r_s = 0.420$, $p < 0.001$) と相関した。また、non-ECRS 群の OP スコアも、CT スコア ($n = 81$, $r_s = 0.672$, $p < 0.001$) および嗅覚認知域値 ($n = 54$, $r_s = 0.527$, $p < 0.001$) と相関した。

副鼻腔スコア(中央値)は、ECRS 群(16.0点)が non-ECRS 群(9.0点)よりも有意に高かった ($p < 0.001$)。嗅裂スコア(中央値)も、ECRS 群(12.0点)が non-ECRS 群(4.0点)よりも有意に高かった ($p < 0.001$)。その結果、OP スコア(中央値)は、ECRS 群(26.5点)が非 ECRS 群(14.0点)よりも有意 ($p < 0.001$) に高かった(図5)。部位別の検討では、両群において、前部篩骨洞と上顎洞が高値(炎症が重度)であった。

OP スコアの重症度分析では、ECRS 群では軽症32% ($n = 67$)、中等症57% ($n = 120$)、重症11% ($n = 23$)が占め、対照的に非 ECRS 群では軽症63% ($n = 51$)が中程度35% ($n = 28$)および重症2% ($n = 2$)よりも優位に占めた。

両群において、OP スコアは短期および長期 E スコアと有意な相関性を示した。ECRS 群では、OP スコアは短期 ($n = 179$, $r_s = 0.358$, $p < 0.001$) および長期 E スコア ($n = 154$, $r_s = 0.383$, $p < 0.001$) と正の相関を示した。非 ECRS 群においても、OP スコアは短期 ($n = 63$, $r_s = 0.354$, $p < 0.01$) および長期 E スコア ($n = 56$, $r_s = 0.317$, $p < 0.05$) と正の相関を示した。

短期および長期 E スコアを両者ともに評価できた161例 (ECRS 群 $n = 123$, non-ECRS 群: $n = 38$) において、OP スコアの重症度別に術後 E スコアの変化の経時的変化を調べた。ECRS 群において、OP スコア軽症 ($n = 39$) では長期 E スコアも良好に維持されたが、中等症 ($n = 76$) および重症 ($n = 8$) の長期 E スコアは有意に増悪した(図6)。一方、non-ECRS 群では重症度にかかわらず長期 E スコアは良好に維持された。

D. 考察

NSQ は過去のアンケート項目を参考にして、症状と QOL を10項目に絞る目的で考案された。より簡易に自覚症状を把握するためである。アンケート作成にあたり、その妥当性の証明が必要であった。そこで鼻副鼻腔疾患の既往がないボランティアにも本

研究にご協力いただき、副鼻腔手術症例との結果をあわせて妥当性の検討を行った。ROC-AUC はメーカー全体としての性能を示す指標に用いられ、これが1に近いほど予測性能が良いと判断される(Swets JA. Science 240: 1286-1293, 1988)。ROC-AUC による判定基準は、0.90-1.00 が'excellent'、0.80-0.90 が'good'、0.70-0.60 が'fair'、0.60-0.50 が'fail'と定義されており、本検討のROC-AUC(0.9318)は'excellent'に該当し、NSQの判別能力は高いものと考えられた。また内部一貫性を示唆するCronbach α 係数(0.8696)、test-retest係数(0.8131)も高い信頼性を示すものと考えられた。ROC曲線からのNSQスコアのカットオフ値は4点とし、臨床的に5点以上では何らかの鼻副鼻腔疾患がある可能性を考慮して診療にあたる必要があると考える。

上記の自覚症状の把握に加えて、鼻副鼻腔の状態を早期に適切に評価することは、CRSの治療成績を向上させるために非常に重要である。そこで本研究中、我々は手術所見を示すOPスコアを提唱して検討した。OPスコアは、治療前の鼻副鼻腔炎の重症度(CTスコア)、嗅覚障害の重症度、ならびに術後の内視鏡所見(Eスコア)と有意な相関を認めた。これらの過去に報告された既存スコアおよび検査結果と相関することは、OPスコアの妥当性を示唆する一助と考えられる。

術中所見(OPスコア)は、E CRSの方がnon-E CRSよりも有意に悪かった。とくに、前部篩骨洞と上顎洞が炎症の強い部位であった。ESSでは、この部位の確実な開放と病変除去が必要といえる。

OPスコアを術前後の所見とリンクさせて検討した。術前に重度な鼻副鼻腔炎および嗅覚障害を有する患者はESS所見も重度であることが示唆された。また、重症OPスコアを示した患者は術後に再発する可能性が高くなるため、より長期的に術後の経過観察と治療が必要であるといえる。本研究の結果から、CRSの周術期管理において、OPスコアは術後経過を予測することができる有用なスコアリングシステムと考えられた。

本研究は副鼻腔手術症例における単一施設の手術症例についての検討であった。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ことが今後の課題である。

E . 結論

本研究で、我々の提唱したNSQスコアリングシステムの妥当性を検証した。副鼻腔炎の軽症例は手術適応を慎重に判断する。E CRS例はnon-E CRS例と比較して術前のCTおよび嗅覚障害が重症である例が多く、手術適応となりやすい。ただし、E CRS例は手術所見が重度である例が多く、術後に鼻副

腔の状態が再び増悪する可能性があるため、より長期に経過観察が必要である。

F . 健康危険情報

なし

G . 研究発表

1. 論文発表

Tsuzuki K, Hashimoto K, Okazaki K, Sakagami M. Post-operative course prediction during endoscopic sinus surgery in patients with chronic rhinosinusitis. J Laryngol Otol. 2018;132(5):408-17 査読(有)招待(無)

Saito T, Tsuzuki K, Nishikawa H, Okazaki K, Hashimoto K, Sakagami M. Nasal symptom questionnaire: our proposed scoring system and prognostic factors in chronic rhinosinusitis. ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec 2018;80(5-6):296-306 査読(有)招待(無)

Okazaki K, Tsuzuki K, Hashimoto K, Nishikawa H, Takebayashi H, Oka H, Kojima Y, Yukitatsu Y, Mishiro Y, Sakagami M. Usefulness of our proposed olfactory scoring system during endoscopic sinus surgery in patients with chronic rhinosinusitis. Eur Arch Otorhinolaryngol 2018;275(2):415-23 査読(有)招待(無)

Akazawa K, Ohta S, Tsuzuki K, Sakagami M. Bone-conducted vestibular-evoked myogenic potentials before and after stapes surgery. Otol Neurotol 2018;39(1):6-11 査読(有)招待(無)

Kida K, Terada T, Uwa N, Omori Y, Fujii T, Tomita Y, Tsuzuki K, Nishikawa H, Sakagami M. Relationship between p16 expression and prognosis in patients with oropharyngeal cancer undergoing Surgery. In Vivo 2018;32(4):927-35 査読(有)招待(無)

Tsuzuki K, Hashimoto K, Okazaki K, Kuroda K, Sakagami K. A case of allergic fungal rhinosinusitis associated with abducens nerve palsy. Ann Clin Case Rep. 2018; 3: 1510. Open access ISSN: 2474-1655, 1-4. 査読(有)招待(無)

都築建三, 橋本健吾. 前頭洞手術-両側前頭洞単洞化を含めて- 特集・実践! 内視鏡下鼻内副鼻腔手術-コツと注意点- 外科的治療を優先する病態 外科的治療を優先する病態. MB ENT、2018;216:21-9 査読(無)招待(有)

都築建三. 【患者・家族への説明ガイド - 正しく伝え、納得を引き出し、判断を促すために】鼻のこと(Question 39) 最近、鼻血がよくでます。すぐ止まるのですが、検査や治療が必要ですか? . 耳喉頭頸 2018;90(5):122-24 査読(無)招待(有)

都築建三. 【患者・家族への説明ガイド - 正しく伝

え、納得を引き出し、判断を促すために】鼻のこと (Question 41) 最近、においをあまり感じなくなりました。どうすればよいですか?。耳喉頭頸 2018;90(5):128-29 査読(無)招待(有)

都築建三.【わかりやすい感覚器疾患】感覚器疾患の検査法 嗅覚・味覚 基準嗅力検査. 日本医師会雑誌 2018;147:S220-1 査読(有)招待(有)

都築建三. 鼻癬. 今日の耳鼻咽喉科・頭頸部外科治療指針. 第4版. 森山 寛(監修). 大森孝一, 藤枝重治, 児島博己, 猪原秀典(編). 医学書院, 東京, 2018;286-8 査読(無)招待(有)

都築建三. 鼻出血. 今日の治療指針, 私はこうして治療している. Today's therapy 2019. 福井次矢, 高木誠, 小室一成(編) 医学書院, 東京, 2019;1576-7 査読(無)招待(有)

都築建三.【私はこうしている - 鼻科手術編】鼻腔・鼻翼の手術 鼻中隔矯正術 Killian 法. JOHNS 2018;34(9):1173-7 査読(無)招待(有)

都築建三. アレルギー性鼻炎の病態と治療戦略. 西宮市医師会医学雑誌 2019;24:23-7 査読(有)招待(有)

都築建三, 岡崎 健. 特集・鼻出血の対処法 鼻出血に対する保存的治療. MB ENT 2019;228:8-14 査読(無)招待(有)

岡崎 健, 都築建三, 橋本健吾, 竹林宏記, 岡 秀樹, 児島雄介, 雪辰依子, 三代康雄, 阪上雅史. 術中嗅裂スコアリングによる嗅裂病変と嗅覚の関係. 耳鼻咽喉科ニューロサイエンス 2018;32:69-72 査読(有)招待(無)

2.学会発表

Tsuzuki K, Miwa T, Ikeda K, Ishibashi T, Kobayashi K, Kondo K, Ogawa T, Matsuwaki Y, Suzuki M, Furuta A, Shiga H, Motoo Y, Fujieda S, Yuichi Kurono Y: Establishment of the new clinical practice guidelines for the management of olfactory dysfunction in Japan. 57th Korean Rhinologic Society Annual Congress 2019, Korea-Japan joint session. 2019.3.10 Seoul (講演/招待)

Tsuzuki K, Hashimoto K, Okazaki K, Sakagami M. Changes in symptoms and OQL after endoscopic sinus surgery in patients with chronic rhinosinusitis. ERS 2018-Accreditation Programme Highlights 27th Congress of the European Rhinologic Society 2018.4.24 London (口頭/一般)

Hashimoto K, Tsuzuki K, Okazaki K, Sakagami M. Clinical features of patients with inverted papilloma. ERS 2018-Accreditation Programme Highlights 27th Congress of the European Rhinologic Society 2018.4.23 London (ポスター/一般)

都築建三, 橋本健吾, 岡崎健, 黒田一毅, 阪上雅史. 外転神経麻痺を合併したアレルギー性真菌性鼻副鼻腔炎例. 第36回耳鼻咽喉科免疫アレルギー学会 2018.2.24 下関 (ポスター/その他)

橋本健吾, 都築建三, 岡崎 健, 阪上雅史. 甲状腺眼症に対する目窩減圧術の経験. 第36回耳鼻咽喉科免疫アレルギー学会 2018.2.24 下関 (ポスター/その他)

橋本健吾, 都築建三, 岡崎 健, 阪上雅史. 当科における鼻副鼻腔乳頭腫の手術症例の検討. 第119回日本耳鼻咽喉科学会総会・学術講演会 2018.6.2 横浜 (口頭/一般)

齋藤孝博, 都築建三, 橋本健吾, 岡崎 健, 毛利武士, 阪上雅史. 慢性副鼻腔炎手術症例における臨床的増悪因子の検討. 第80回日本耳鼻咽喉科臨床学会総会・学術講演会 2018.6.29 横浜 (ポスター/その他)

都築建三, 橋本健吾, 岡崎 健, 阪上雅史. 抜歯治療が行われた歯性上顎洞炎症例の臨床検討. 第6回日本耳鼻咽喉科感染症・エアロゾル学会 2018.9.8 金沢 (口頭/一般)

岡崎 健, 都築建三, 橋本健吾, 阪上雅史. 日常のにおいアンケート、VAS, カード式嗅覚検査, 基準嗅力検査, 静脈性嗅覚検査の結果と相互関係. 第57回日本鼻科学会総会・学術講演会 2018.9.28 旭川 (ポスター/その他)

廣瀬智紀, 都築建三, 橋本健吾, 岡崎 健, 阪上雅史. 眼症状を呈した副鼻腔疾患の手術症例の検討. 第57回日本鼻科学会総会・学術講演会 2018.9.28 旭川 (ポスター/その他)

都築建三, 橋本健吾, 岡崎 健, 阪上雅史. 慢性副鼻腔炎における術前、術後所見の関連性. 第57回日本鼻科学会総会・学術講演会 2018.9.29 旭川 (口頭/一般)

橋本健吾, 都築建三, 岡崎 健, 阪上雅史. 術中内視鏡所見からみた慢性副鼻腔炎の再発性に検討. 第57回日本鼻科学会総会・学術講演会. 2018.9.29 旭川 (口頭/一般)

都築建三, 橋本健吾, 岡崎健, 阪上雅史. 慢性副鼻腔炎における術後内視鏡の部位別評価と再発性の検討. 第37回日本耳鼻咽喉科免疫アレルギー学会総会・学術講演会 2019.2.9 大阪 (ポスター/その他)

橋本健吾, 都築建三, 岡崎健, 阪上雅史. 咽後膿瘍類似所見を認めた川崎病の2症例. 第37回日本耳鼻咽喉科免疫アレルギー学会総会・学術講演会 2019.2.9 大阪 (ポスター/その他)

黒田一毅, 都築建三, 橋本健吾, 岡崎 健, 阪上雅史. 抜歯を行った歯性上顎洞炎症例の検討. 第188回

日耳鼻兵庫県地方部会 2018.4.1 尼崎(口頭/一般)
廣瀬智紀, 都築建三, 橋本健吾, 岡崎 健, 阪上雅史.
眼症状を呈した副鼻腔疾患に対する内視鏡下副鼻
腔手術症例の検討. 第 189 回日耳鼻兵庫県地方部
会 2018.7.14 神戸 (口頭/一般)
岡崎健, 都築建三, 橋本健吾, 阪上雅史. 嗅力検査と
アンケート結果との相互関係. 第 189 回日耳鼻兵
庫県地方部会 2018.7.14 神戸 (口頭/一般)
岡崎 健, 都築建三, 橋本健吾, 阪上雅史. 嗅覚障害
の重症度と疾患別にみた嗅素項目の検討. 第 190
回日耳鼻兵庫県地方部会 2018.12.2 西宮 (口頭/
一般)
都築建三. 好酸球性副鼻腔炎の理解と療養上の注意
点について. 大阪府四条畷保健所 2018.10.5 四条
畷
都築建三. 検体採取等厚労省指定講習会. 3.微生物
学的検査等(インフルエンザ等)における検体採取に
必要な知識・技能・態度. 4.味覚検査、嗅覚検査に
必要な知識・技能・態度. 5.検体採取および味覚・
嗅覚検査のシュミレーション.
2018.6.15 大阪 (講演)、2018.7.15 大阪 (講演)、
2018.9.9 大阪 (講演)

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

鼻症状アンケート
NSQ (nasal symptoms questionnaire)

症状	NSQスコア
1. くしゃみ・鼻のかゆみ	0点: 症状なし
2. 鼻みず(鼻汁)	1点: 軽い
3. はなづまり(鼻閉)	2点: 重い
4. 鼻みずがのどに流れる(後鼻漏・痰)	3点: 非常に重い
5. におい(嗅覚)の低下	
6. 痛み(頭痛・頭重感・顔面痛・歯痛)	
7. 目のかゆみ・涙が流れる	
8. せき(咳)・のどのイガイガ	
鼻の症状による日常生活の支障度	総得点 30点
1. 生活面での支障(勉強・仕事・外出・社会生活)	
2. 心身面への負担(睡眠障害・体のだるさ・気分が晴れない)	
鼻症状の総括 (VASスケール)	

図1. 鼻症状アンケート(NSQ)

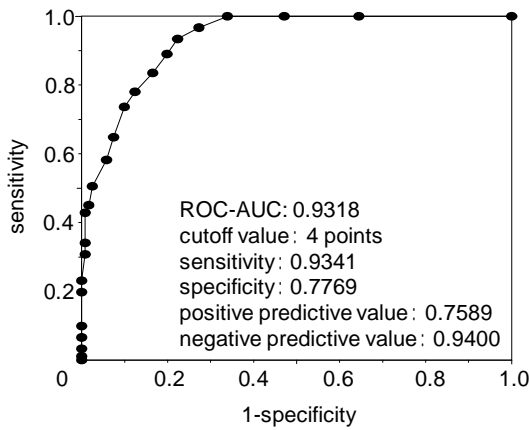


図2. NSQスコアのROC曲線

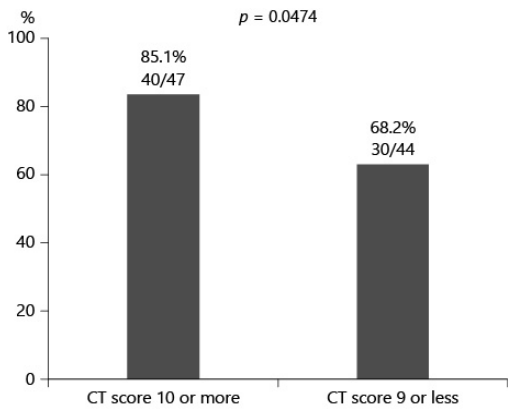


図3. 術後NSQスコアの改善群の割合

Score	Sites	Mucosal score		Contents score	
		R	L	R	L
		(0-2)	(0-2)	(0-2)	(0-2)
SINUS score	1 Maxillary sinus (m)				
	2 Anterior ethmoid sinus (ae)				
	3 Posterior ethmoid sinus (pe)				
	4 Frontal sinus (f)				
	5 Sphenoid sinus (s)				
	Total score	0-20		0-20	
OC score	1 Olfactory clefts (OC)				
	2 Middle turbinate				
	3 Superior turbinate				
	4 Superior meatus				
	5 Ostium of sphenoid sinus				
	Total score	0-20			
OP score	SINUS score + OC score	0-60			

図4. OPスコアシート

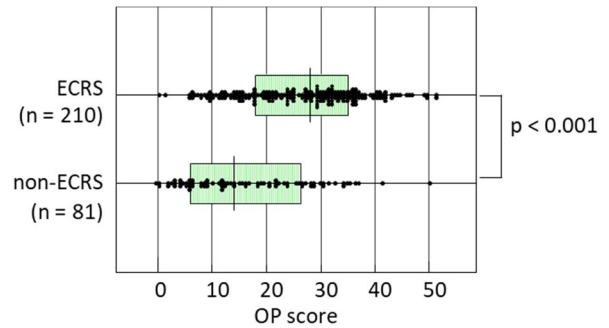


図5. ECRS群とnon-ECRS群のOPスコア比較

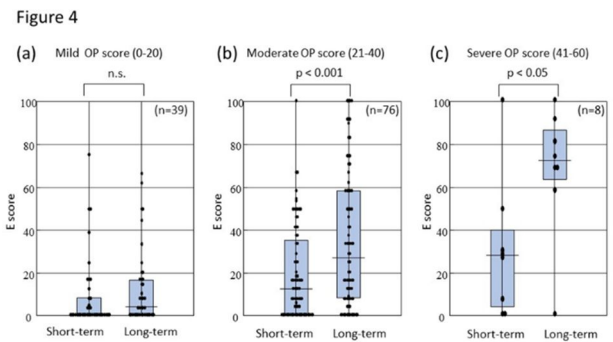


図6. ECRS群のOPスコア重症度別に見たEスコアの経時的変化

分担研究報告書

好酸球性副鼻腔炎における治療指針作成とその普及に関する研究

研究分担者 池田勝久 順天堂大学医学部 教授

研究要旨

好酸球性副鼻腔炎術後の急性増悪に対して PSL 全身投与は有用であった。PSL 総投与量の増加に伴い、合併症として骨密度低下をきたす傾向がみられ、女性では低体重の症例でとくに注意が必要と思われ、総投与量を減らす対策と、骨密度の定期検査が必要であると考えた。

A. 研究目的

好酸球性副鼻腔炎は鼻腔内に多発性鼻茸を有し、篩骨洞優位の病変で、嗅覚障害を伴い、鼻粘膜や末梢血中で好酸球増多を伴う難治性副鼻腔炎である。抗ロイコトリエン拮抗薬、局所ステロイド剤を用いた保存的治療が第一選択であり、再発を繰り返す症例や重症例に対しては手術適応となる。術後は抗ロイコトリエン剤と鼻内噴霧ステロイド剤の基盤治療と鼻洗浄で管理を行うが、慢性化膿性副鼻腔炎に比べて再発が多く、術後成績は不良であることが多い。

再発の徴候である鼻ポリープ出現、嗅力の消退、ニカワ状の好酸球ムチンを示唆する鼻漏が出現した時にはプレドニゾロン（PSL）の内服の有効性が示されている¹⁾が、安全性について検討した報告はない。今回、我々は好酸球性副鼻腔炎の術後フォローアップの経過中に PSL 全身投与を行った症例に対し、PSL に関連した合併症についての調査を行ったので報告する。

B. 研究方法

対象症例は2007年1月から2016年10月までに好酸球性副鼻腔炎と診断し ESS 施行後、1年以上フォローアップを行った43症例である。関節リウマチなどの疾患ですでに副腎皮質ステロイドを全身投与されている症例は除外した。

症例全体の男女比は26:17と男性が多かった。年齢は22歳～73歳で平均は51歳であった。好酸球性副鼻腔炎の診断は手術時に採取した鼻ポリープへの好酸球浸潤密度が300個/mm²以上であること、または森山・春名らが提唱した臨床的特徴²⁾を有することを確認し行った。

術後は定期的な外来通院を指導し、抗ロイコトリエン拮抗薬と鼻内噴霧ステロイド剤の基盤治療と鼻洗浄で管理を行った。

副腎皮質ステロイド薬の全身投与は術後に鼻ポリー

プ出現、嗅覚の消退、ニカワ状の鼻漏といった急性増悪を示した時にプレドニゾロン 0.5mg/kg の7日間内服を行った。膿性～膿粘調性鼻漏が持続する場合は、キノロン系抗菌薬を併用した。

（倫理面への配慮）

患者への IC を取り、研究計画については倫理委員会にて承認を受けた。

C. 研究結果

今回検討を行った好酸球性副鼻腔炎43例に関しての臨床背景を示した。喘息非合併例は18例で喘息合併例は25例であった。好酸球性中耳炎の合併は3例だった。その他の内科的合併症としては高血圧が5例だった。血液中総 IgE は9例でカットオフ値の500IU/mlを上回っており、平均は387IU/mlだった。一方、初診時の末梢血好酸球比率は32例でカットオフ値の5%を上回っており平均値は8.7%だった。PSLの使用頻度は診察時に聞き取りを行い、多いと月に一回、少ないと年に2回程度の頻度で使用していた。

表 対象の臨床背景

性別	男性	26例
	女性	17例
年齢	平均	51歳
	最高齢	73歳
	最若齢	22歳
好酸球	平均	8.7%
	最高値	19.1%
	最低値	0.3%
総 IgE	平均	387 IU/ml
	最高値	2288 IU/ml
	最低値	18 IU/ml

1. PSL 投与後の治療効果

PSL 投与を行い、43 例中 35 例で PSL 投与後に嗅覚障害の改善を認めた。鼻漏に関しては膿性の場合には抗菌薬を併用し、全例で改善を認めた。PSL 内服を行っても 5 例では徐々にポリープの増悪傾向であった。経口ステロイド剤の感受性が乏しかった症例は男性 4 例、女性 1 例で、喘息非合併例が 2 例、喘息合併例が 3 例だった。

3.合併症の検討

HbA1c 値は 1 例のみが HbA1c(NGSP) 6.5%と糖尿病型を示した。早朝コルチゾールは初回の採血で低値を示したものは 5 例いたが、早朝コルチゾールおよび ACTH 値の再検査を行ったところ、異常値を示した症例は無かった。骨密度に関しては骨粗鬆症の指摘をこれまでに受けたことのない 16 名に対して腰椎 DEXA 法を施行した。男性 9 名、女性 5 名に対して施行し、骨密度低下は 5 例にみられ男性 2 例、女性 3 例だった。男性に関しては病期期間が長く PSL 総投与量が多い症例で骨密度が低い傾向がみられた($R = -0.27, P$ 値=0.481)。

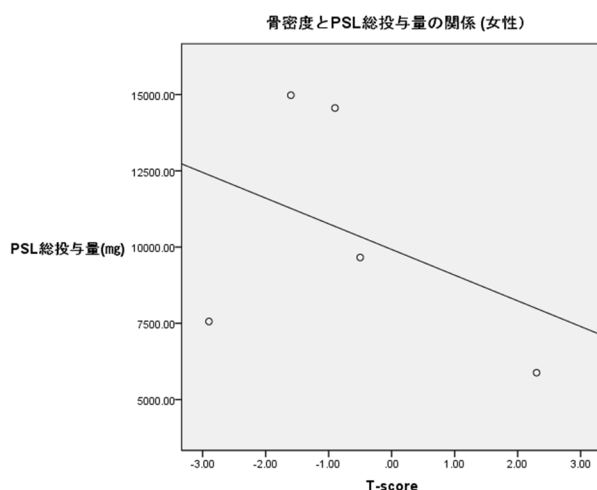
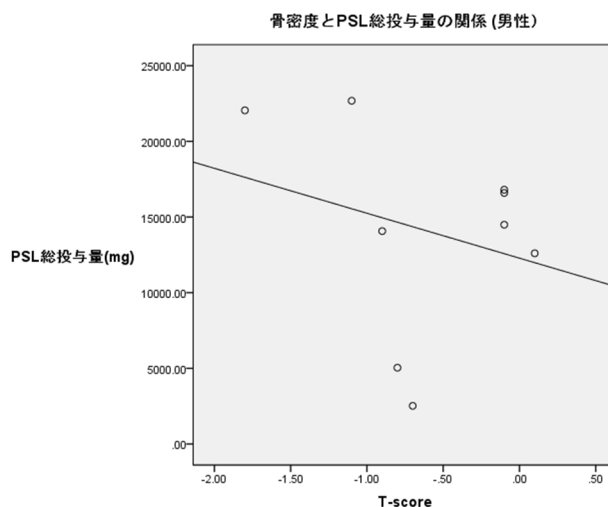
女性でも同様に PSL 総投与量が多い症例では骨密度が低い傾向がみられた($R = -0.394, P$ 値=0.512) (図 0b)。また骨粗鬆症のリスク要因として低体重が知られているが今回、骨粗鬆症の診断となった女性 2 例はいずれも BMI19 以下と低体重だった(表)。

表 男性における PSL 総投与量および骨密度、BMI の関係

年齢	T-score	BMI	PSL総投与量(mg)	病期期間(ヶ月)
62	0.1	24	12600	60
59	-0.1	26	16800	80
50	-0.1	25.2	16590	79
60	-0.1	27.1	14490	69
53	-0.7	23.7	2520	12
43	-0.8	25.8	5040	24
58	-0.9	22.7	14070	67
44	-1.1	23.9	22680	108
46	-1.8	20.3	22050	105

表 女性における PSL 総投与量および骨密度、BMI の関係

年齢	T-score	BMI	PSL総投与量(mg)	病期期間(ヶ月)
54	2.3	23.6	5880	28
22	-0.5	23.9	9660	48
41	-0.9	18.2	14560	83
43	-1.6	17.7	14980	71
59	-2.9	18.4	7560	36



D. 考察

好酸球性副鼻腔炎は病態に好酸球が深く関わっており本研究の症例でも喘息合併例や末梢血好酸球数が基準値を上回る症例が多かった。術後管理中の急性増悪に対して、ステロイド全身投与は多くの症例で有効だったが、ステロイドに抵抗性の症例も散見された。

今回、ステロイド全身投与時の合併症として耐糖能異常、副腎機能抑制、骨密度低下の 3 点に着目し検討を行ったが、耐糖能および副腎機能に関して治療を必要とする症例は認めなかった。一方、骨密度については全体の 28.5%の症例で低下をきたしていた。また男女ともに PSL 総投与量が増加すると骨密度が低下する傾向がみられ、女性では骨減少を来したのはいずれも低体重の症例であった。

骨減少のリスク要因として有名なものに閉経の有無があるが、今回は女性で腰椎の DEXA を施行できた症例数が少なかったため今後の検討課題とした。

なお、本研究で骨粗鬆症と診断された症例は整形外

科と連携しビスホスホネート製剤の投与を開始しながら PSL 投与を継続していくこととした。過去の報告によると、ステロイド全身投与による骨減少は初めの数ヶ月間で 8~12%の低下が起これとされ、⁵⁾ 今回のように急性増悪時のみの使用であったとしても耐糖能や副腎抑制に比べて、骨密度低下は出現しやすい合併症である可能性が考えられた。

E . 結論

好酸球性副鼻腔炎術後の急性増悪に対して PSL 全身投与は有用であった。PSL 総投与量の増加に伴い、合併症として骨密度低下をきたす傾向がみられ、女性では低体重の症例でとくに注意が必要と思われ、総投与量を減らす対策と、骨密度の定期検査が必要であると考えた。

G . 研究発表

1. 論文発表

Motegi R, Ito S, Homma H, Ono N, Okada H, Kidokoro Y, Shiozawa A, Ikeda K. Complications of short-course oral corticosteroids for eosinophilic chronic rhinosinusitis during long-term follow-up. *Sinusitis* 2018 3:5

Ikeda K, Ito S, Hibiya R, Homma H, Ono N, Okada H, Kidokoro Y, Shiozawa A, Kusunoki T. Postoperative Management of Eosinophilic Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyps : Impact of High-Dose Corticosteroid Nasal Spray. *Int Arch Otorhinolaryngol.* 2019 Jan; 23(1): 101–103.

H . 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)

1. 特許取得

2. 実用新案登録

3. その他

分担研究報告書

好酸球性副鼻腔炎における治療指針作成とその普及に関する研究

研究分担者 吉田 尚弘 自治医科大学医学部 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聴力と鼓膜穿孔、鼓室粘膜肥厚の程度、細菌感染の有無及びその起炎菌、さらには鼓室粘膜肥厚による分類（Grading）に対する治療法等、について検討した。中耳粘膜の肥厚のリスク因子として感染、糖尿病、呼吸機能の低下、副腎皮質ステロイド内服の既往などが明らかとなり、ペリオスチンが有意に副腎皮質ステロイドの効果の乏しい肥厚した中耳粘膜には発現していることが明らかとなった。中耳炎粘膜が外耳道に突出しているようなGrade 3の重症例では、肉芽の除去も治療には必要である。好酸球性副鼻腔炎の長期経過、重症化により好酸球性中耳炎が生じ難聴が進行する点から、副鼻腔炎と中耳炎の発症、副鼻腔炎に対する手術治療、副鼻腔の状態との関連の検討がさらに必要である。

A．研究目的

好酸球性副鼻腔炎の治療指針作成には好酸球性副鼻腔炎に続発する好酸球性中耳炎の治療、発症、重症化の防止は重要である。好酸球性中耳炎において感音難聴の進行は臨床上大きな問題である。好酸球性中耳炎の中耳粘膜肥厚、感染、鼓膜穿孔と聴力閾値との関係、さらには中耳粘膜肥厚による分類（Grading）に沿った治療法の検討を行った。

B．研究方法

対象は2008年4月から2017年6月に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、副腎皮質ステロイドの鼓室内投与治療が行われた73人（男性33人、女性40人）146耳、年齢は34歳から79歳（平均57.8歳）。標準純音聴力検査結果と鼓室粘膜肥厚の程度、鼓膜穿孔の大きさ、および組織のペリオスチン発現、中耳粘膜肥厚に対する治療法等を検討した。

（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

中耳粘膜肥厚のリスク因子は、ロジスティック回帰分析により感染、糖尿病、呼吸機能の低下、副腎皮質ステロイド内服の既往、肥満などが有意な因子と考えられているが、また、高度粘膜肥厚

症例は長期経過において有意に骨導閾値を上昇させた。また、ペリオスチン発現を検討すると中耳粘膜の基底膜周囲、粘膜固有層に発現が見られた。粘膜肥厚進展例では血管内皮細胞由来のペリオスチンも産生され副腎皮質ステロイドを投与しても炎症サイクルは抑制されない。

感染菌種の検討では緑膿菌、黄色ブドウ球菌の感染が好酸球性中耳炎重症化の因子と考えられているが、鼓膜穿孔による感染機会の増加はさらなる感音難聴の進行をすすめる因子となった。副腎皮質ステロイドによる中耳粘膜肥厚の軽快が見られない症例では、肉芽の切除、中耳粘膜の状態が落ち着いている症例では鼓膜穿孔閉鎖などの外科的治療が望ましいと考えられた。

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・重症化因子として中耳鼓室粘膜肥厚、感染が関与し、中耳粘膜肥厚の強い重症例では肥厚した肉芽組織の切除などの必要性が示唆された。好酸球性中耳炎は好酸球性副鼻腔炎発症後時間が経過して、また内視鏡下鼻副鼻腔手術後に生ずることもある。好酸球性副鼻腔炎発症、重症、長期化と関連する好酸球性中耳炎の内耳障害を防ぐための治療法の工夫と内耳障害機序に関する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、鼓膜粘膜肥厚にペリオスチンの発現が関与し、感染、重症喘息、肥満

などが重症、難治化因子として関与することが示唆された。

F.健康危険情報

特になし

G.研究発表

1.論文発表

1) Esu Y, Masuda M, Iino Y, Kanazawa H, Yoshida N. Proposal of a treatment strategy for eosinophilic otitis media based on middle ear condition. Otol Neurotol 39: 671-678, 2018

2) 長谷川雅世、吉田尚弘：高齢者の慢性中耳炎の治療．ENTONI No.225 p7-13,2018

2.学会発表

1) 江洲欣彦、増田麻里亜、山中由里香、関根康寛、民井 智、山本大喜、長谷川雅世、松澤真吾、窪田和、金沢弘美、飯野ゆき子、吉田尚弘：好酸球性中耳炎と内視鏡下鼻副鼻腔手術．第129回日耳鼻埼玉県地方部会学術講演会、2018年6月3日、さいたま市

2) 江洲欣彦、山中由里香、関根康寛、増田麻里亜、山本大喜、長谷川雅世、松澤真吾、金沢弘美、飯野ゆき子、吉田尚弘：粘膜病変を有する好酸球性中耳

炎に対する治療．第119回日本耳鼻咽喉科学会総会・学術講演会、2018年5月30日-6月2日、横浜市

3) 井田沙絵子、高橋英里、菊池さおり、飯野ゆき子：気管支喘息に合併する慢性副鼻腔炎に対するmepolizumabの臨床効果の検討．第57回日本鼻科学会総会・学術講演会、2018年9月27-29日、旭川市

4) 菊池さおり、高橋英里、井田沙絵子、飯野ゆき子：集約的治療を要した好酸球性中炎の検討．第28回日本耳科学会総会・学術講演会、2018年10月3-6日、大阪市

5) 増田麻里亜、江洲欣彦、民井智、長谷川雅世、松澤真吾、窪田和、金沢弘美、飯野ゆき子、吉田尚弘：好酸球性中耳炎において耳漏に好中球遊走を認めた症例に関する検討．第28回日本耳科学会総会・学術講演会、2018年10月3-6日、大阪市

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

分担研究報告書

好酸球性副鼻腔炎に関する研究

研究分担者 松根彰志 日本医科大学医学部 教授

研究要旨

好酸球性副鼻腔炎は難病指定対象の副鼻腔炎で、近年種々の抗体治療の対象ともなっている。一方病態については未詳の点が多い。本疾患の一部では抗IgE抗体の加療が著効する症例があるが、好酸球性副鼻腔炎と末梢血IgE値は関連がないとも指摘もある。本疾患で下鼻甲介より篩骨洞粘膜でIgEが多量に検出されかつ産生されている事が示唆された。好酸球性副鼻腔炎には様々なフェノタイプがあり、これを解明、整理することにより、それに基づいた系統的治療法の確立をめざしたい。本研究では、まず好酸球性副鼻腔炎症例における副鼻腔（特に篩骨洞）局所粘膜での抗原特異的/非特異的IgE産生の証明、免疫組織化学によるIgE産生B細胞及び濾胞樹状細胞などの検討、局所におけるTSLP, IL-33, IL-17 など種々のサイトカイン産生の検討を行う。

A．研究目的

好酸球性副鼻腔炎(ECRS)では、非好酸球性副鼻腔炎(NECRS)と比べての篩骨洞粘膜での IgE 産生が亢進している可能性について検討し、更に特異的 IgE に関する解析、リンパ濾胞形成と IgE 産生 B 細胞の分布などの病理組織学的検討を行う。

B．研究方法

鼻副鼻腔炎の手術症例を対象に、ECRS と NECRS に分けて、篩骨洞粘膜における、総 IgE、抗原特異的 IgE の測定を行った。術中摘出粘膜を病理に提出し一部は免疫染色に用いた。特に B cell (CD20+) 濾胞樹状細胞 (FDC) (CD21+) local IgE について検討した。

(倫理面への配慮)

日本医科大学武蔵小杉病院の倫理委員会で承認を得て開始した。

C．研究結果

篩骨洞粘膜では、下鼻甲介粘膜より粘膜局所での IgE 産生が亢進していた。また、ECRS では NECRS より、篩骨洞粘膜での IgE 産生が亢進していた。特異的 IgE については、スギ、ダニ、カンジダ、アスペルギルス、エンテロトキシン A,B について ECRS と NECRS を比較検討したが、すべて NECRS より ECRS で高い傾向にあり、特にスギとカンジダ特異的 IgE については有意差を認めた。

免疫組織学的にも、ECRS では NECRS と比べて、IgE 陽性 B 細胞の数は多かった。また、ECRS では、リンパ濾胞やリンパ球集簇の像が高率に見られ、濾胞樹状細胞も確認された。形態学的にも、篩骨洞粘膜における IgE 産生の実態が確認された。

D．考察

ECRS病態への 型アレルギーの関与は直接的には考えにくく、実際アレルギー 性鼻炎の治療薬は無効である。しかし、一方で病態の中心的部位である篩骨洞粘膜では、NECRS と比べて、IgE 産生は高値で組織学的にも同部位での産生の可能性が極めて高いことが示された。こうした、局所での非アレルギー性の IgE 産生亢進のメカニズムは病態解明の上でキーになると考えられる。また、ECRSの臨床的フェノタイプと病態的エンドタイプを用いた、治療や予後と直結した分類の確立のために重要な知見となる。

E．結論

IgE 産生はアレルギー性鼻炎病態においてキーになるものであるが、ECRS の病態においても重要なポイントである。カンジダやスギに対する特異的抗体価の高さが特に目を引くものであった。局所でのこれらを裏付ける組織学的所見は臨床的分類確率の重要な情報となりうる。

F．健康危険情報

特記すべきこと無し。

G．研究発表

1. 論文発表

1. Otsuka H, Otsuka K, **Matsune S**, et al. Nasal Symptoms Reduction and Decreased Neutrophilia in Japanese Cedar Pollinosis With Prophylactic Treatment With a Combination of Montelukast, Fexofenadine, and Fluticasone Nasal Spray. *Am J Rhinol Allergy. In press.*

2. Wakamiya S, **Matsune S**, Okubo K et al. Causal Relationships Among Pollen Counts, Tweet Numbers, and Patient Numbers for Seasonal

Allergic Rhinitis Surveillance: Retrospective Analysis.
J Med Internet Res.
In press.

3 . Wakayama N, **Matsune S**, Takahara E et al.
[Anti-Inflammatory Effects of EM900 on Cultured Human Nasal Epithelial Cells](#). J Nippon Med Sch. 85(5):265-270, 2018.

4 . Otsuka H, Otsuka K, **Matsune S** et al.
Assessing the onset of allergic rhinitis by nasal cytology and immunoglobulin E antibody levels in children. Am J Rhinol Allergy. 32(1):16-22, 2018.

5 . 高原恵理子、**松根彰志**、大久保公裕
黄色ブドウ球菌エンテロトキシン刺激による培養鼻粘膜上皮からのサイトカイン産生 ~ダニ抗原刺激との比較~. 日本耳鼻咽喉科感染症・エアロゾル学会誌 6,67-72, 2018.

2. 学会発表

Shoji Matsune Possibility of Local Allergic Rhinitis in Japan. 55th Korean Rhinologic Society Annual Congress (KRS)
2018/3/11, Gwangju, Korea.

Shoji Matsune. Possibility of Local Allergic

Rhinitis by House Dust Mites and/or Japanese Cedar Pollen in Japan European Rhinologic Society (ヨーロッパ鼻科学会)
2018/4/22-26., London, UK

松根彰志、谷水弘毅、大久保公裕. ENT-Dib カテーテルを用いた好酸球性副鼻腔炎の術後治療の試み. 日本耳鼻咽喉科免疫アレルギー学会
2019/04/7~9 大阪市.

若山 望、大橋隆司、松根彰志 他 . 好酸球性副鼻腔炎手術症例におけるIgE局所増多の病理学的検討. 日本耳鼻咽喉科免疫アレルギー学会
2019/04/7~9 大阪市.

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
特記すべきこと無し。

分担研究報告書

好酸球性副鼻腔炎における治療指針作成とその普及に関する研究

研究分担者 中丸裕爾 北海道大学大学院医学研究院 准教授

研究要旨

本研究では、2015年～2019年の5年間に手術を行った症例、および2017年～2021年の5年間に保存的治療を行った症例について、全国18施設共同で疫学調査を行い、症例数、重症度割合の変化を調べる。また、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。

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（ECRS）が2000年頃から増加してきた。ECRSの治療は、経口ステロイド薬のみが有効で、発症機序、病態の理解も曖昧である。

今回 ECRS の全国疫学調査を行い、保存的治療、手術治療後の経過、再発率などを調査する。この結果に基づき ECRS の治療ガイドラインを作成することを目的とする。

B．研究方法

2015年～2019年の5年間に手術を行った症例、および2017年～2021年の5年間に保存的治療を行った症例について、JESREC 研究と同じく全国18施設共同で疫学調査を行い、症例数（率）、重症度割合の変化を調べる。また、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。

（倫理面への配慮）

研究者等は、北海道大学研究倫理審査委員会で承認を得られた同意説明文書を研究対象者に渡し、文書及び口頭による十分な説明を行い、質問する機会、および同意するかどうかを判断するための十分な時間を与え、本研究の内容を理解した事を確認した上で、自由意思による同意を文書で取得する。

研究対象者の同意に影響を及ぼすような実施計画等の変更が行われる時は、速やかに研究対象者に情報提供し、研究等に参加するか否かについて研究対象者の意思を予め確認するとともに、事前に同倫理

審査委員会の承認を得て説明文書・同意文書等の改訂を行い、研究対象者の再同意を得る。

C．研究結果

ECRS 患者より同意を得て症例登録を開始し、症例を蓄積中である。

D．考察

今後症例登録を進め、治療経過を観察する予定である。

E．結論

ECRSの予後調査を開始し、症例を蓄積中である。

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

分担研究報告書

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 東北医科薬科大学医学部 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 なし

G . 研究発表

1.論文発表

- 1) 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.* 2018, 67(3):414-416 doi: 10.1016/j.alit.2017.11.007.
- 2) Kawano T, Ouchi R, Ishigaki T, Masuda C, Miyasaka T, Ohkawara Y, Ohta N, Takayanagi M, Takahashi T, Ohno I.: Increased Susceptibility to Allergic Asthma with the Impairment of Respiratory Tolerance Caused by Psychological Stress. *Int Arch Allergy Immunol.* 2018, 6:1-15. doi: 10.1159/000488289.
- 3) Takahashi Y, Kawashima S, Suzuki Y, Ohta N, Kakehata S.:Enrichment of airborne Japanese cedar (*Cryptomeria japonica*) pollen in mountain ranges when passing through a front accompanying temperate low pressure. *Aerobiologia* 2018;34(1):105-110
- 4) 長船大士, 太田伸男, 松浦賢太郎, 志村英二, 和田弘太: 当科における OK-432 嚢胞内注入療法. *耳展* 61(1):29-36, 2018
- 5) 石田雄介, 直野-中山留美, 太田伸男:1 日で結果を得る手軽な *in situ hybridization* - 超微形態の確認の前に-. *PCEM(Thoku Univ. Med School)* 2018:36:6-9
- 6) 鈴木法子, 吉田祐子, 藤村聡子, 東海林史, 太田伸男:当院における顔面神経麻痺後のリハビリテーションの工夫. *Facial Nerve Research* 2018;37:162-164
- 7) 太田伸男, 東海林史, 鈴木貴博, 野口直哉, 角田梨紗子, 粟田口敏一, 石田雄介, 佐竹雅史, 篠原文明, 細谷誠, 峯岸英絵, 石塚正人, 小澤浩司, 田畑俊治: デノスマブによる顎骨壊死の 1 症例. *耳鼻咽喉科・頭頸部外科* 2018;90(7):573-576
- 8) 湯田厚司, 小川由紀子, 鈴木祐輔, 荻原仁美, 神前英明, 太田伸男, 清水猛史:スギ花粉舌下免疫療法のスギ花粉多量飛散年での臨床効果と治療年数の効果への影響. *アレルギー* 2018;67(8):1011-1019
- 9) 鈴木貴博, 日高浩史, 太田伸男:耳鼻咽喉科における新生児・乳幼児・小児への投薬 update 耳鼻咽喉科疾患に対する薬物療法 9 . ガマ腫・唾石症 *ENTONI* 2018;218:120-125
- 10) 太田伸男: 患者・家族への説明ガイド 鼻のこと 花粉症は遺伝する病気ですか? *耳鼻咽喉科・頭頸部外科* 2018;90(5):108-109
- 11) 太田伸男: 患者・家族への説明ガイド 鼻のこと 鼻ポリープがあるといわれました。手術を受ければ根治しますか? *耳鼻咽喉科・頭頸部外科* 2018;90(5):134-135
- 12) 太田伸男, 斎藤雄太郎:あなどれない扁桃・扁桃周囲病変の診断と治療 扁桃摘後の遺残扁桃の処置. *ENTONI* 2018;220:57-61
- 13) 太田伸男:アレルギー診療の Up to date. 山形市医師会だより 2018;586:3-4
- 14) 鈴木貴博, 太田伸男:口腔・舌病変をみる-初期病変も見逃さないポイント- 唾石症、顎下腺炎. *ENTONI* 2018;215:64-69
- 15) 太田伸男:アレルギーと脂質メディエーター アップデート 耳鼻咽喉科疾患と脂質メディエーター アレルギー・免疫 2018;25(3):38-43
- 16) 太田伸男, 鈴木貴博:新薬展望 2018 第二部 注目の新薬 持続性選択 H1 受容体

拮抗・アレルギー性疾患治療剤 デザレックス錠 医薬ジャーナル
2018;54:84-93

- 17) 太田伸男, 加賀谷由里子, 田村亮, 小山周樹: 唾液腺とその周辺 唾液腺の周辺疾患 嚢胞状リンパ管腫. JHONS 2018;34(4):513-517
- 18) 太田伸男: アレルギー性鼻炎の Up to Date. 浦和医師会報 693:60-62, 2018
- 19) 太田伸男, 鈴木祐輔, 野口直哉: 私はこうしている鼻手術編 各種疾患に対する手術 上顎洞血瘤腫. JHONS 2018;34(9):1309-1313
- 20) 太田伸男, 深瀬滋, 齋藤雄太郎: 小児の難治性疾患 私はこうしている 嚢胞性疾患. JHONS 2018;34(11):1597-1603
- 21) 太田伸男, 古川孝俊, 齋藤雄太郎: 鼻副鼻腔における免疫アレルギー疾患への対応 ANCA 関連疾患と鼻副鼻腔病変. アレルギーの臨床 2018;38(12):1129-1132
- 22) 後藤穰, 太田伸男: アレルゲン免疫療法における「アレルギー病態の自然史を修飾する」とは? 新規アレルゲン感作などの予防作用によって長期経過において症状を改善(Q&A). 日本医事新報 2018;4931:57-58

2. 学会発表

- 1) 太田伸男: モーニングセミナー 鼻疾患と睡眠. 第 119 回耳鼻咽喉科学会総会, 東京; 2018 年 6 月 2 日
- 2) 太田伸男: ミニシンポジウム 耳鼻咽喉科免疫関連疾患のパラダイムシフト. 第 65 回日本アレルギー学会, 幕張; 2018 年 6 月 22 日
- 3) 太田伸男: 教育講演 舌下免疫療法におけるバイオマーカーの現状 -特異的 IgG4 抗体の可能性- スギ花粉症患者血清中のスギ特異的 IgG4 は効果判定に有用か? 第 65 回日本アレルギー学会, 幕張; 2018 年 6 月 22 日
- 4) 太田伸男: ミニシンポジウム EETosis. 第 65 回日本アレルギー学会, 幕張; 2018 年 6 月 22 日
- 5) 太田伸男: 教育セミナー 舌下免疫療法におけるバイオマーカーの現状 特異的 IgG4 抗体の

可能性. 第 55 回日本小児アレルギー学会, 岡山; 2018 年 10 月 20 日

- 6) 太田伸男: 教育セミナー アレルギー性鼻炎診療の Up to Date. 第 1 回日本アレルギー学会東北地方部会, 仙台; 2019 年 2 月 23 日
- 7) 東海林史, 内海法子, 吉田祐子, 藤村聡子, 太田伸男: 当院における顔面神経麻痺のリハビリテーションの工夫-「びっくり顔」第 2 報-. 第 41 回日本顔面神経学会, 山形; 2018 年 6 月 8 日
- 8) 佐竹雅史, 太田伸男: 舌下免疫療法に関するスギ花粉症患者の実態調査. 第 66 回日本耳鼻咽喉科学会東北地方部会連合学術講演会, 仙台; 2018 年 7 月 21 日
- 9) 太田伸男, 湯田厚司, 鈴木直弘, 鈴木祐輔, 柴原義博, 稲村直樹, 角田梨紗子, 東海林史, 香取幸夫, 岡本美孝: アンケートを用いた舌下免疫療法に関するスギ花粉症患者の実態調査 1 から 3 シーズン目の比較. 第 14 回宮城県免疫アレルギー懇話会, 仙台; 2018 年 7 月 26 日
- 10) 太田伸男, 湯田厚司, 長舩大士, 柴原義博, 稲村直樹, 東海林史, 鈴木祐輔, 野口直哉, 和田弘太, 岡本美孝: アンケートを用いた舌下免疫療法に関するスギ花粉症患者の実態調査 1 から 3 シーズン目の比較. 第 57 回日本鼻科学会, 旭川; 2018 年 9 月 27 日
- 11) 鈴木祐輔, 高橋祐一, 倉上和也, 渡邊千尋, 川合唯, 太田伸男, 欠畑誠治: ポールンロポによる同一県内リアルタイム花粉情報の有用性. 第 37 回日本耳鼻咽喉科免疫アレルギー学会, 大阪; 2019 年 2 月 9 日
- 12) 太田伸男, 東海林史, 松谷幸子, 角田梨紗子, 鈴木祐輔, 倉上和也, 鈴木立俊, 柴原義博, 鈴木直弘, 草野佑典, 佐竹雅史, 齋藤雄太郎: ステロイド抵抗性鼻アレルギーにおける 11 beta-hydroxysteroid dehydrogenase の発現様式. 第 37 回日本耳鼻咽喉科免疫アレルギー学会, 大阪; 2019 年 2 月 7 日
- 13) 佐竹雅史, 湯田厚司, 鈴木直弘, 柴原義博, 稲村直樹, 鈴木祐輔, 東海林史, 草野佑典, 齋藤雄太郎, 太田伸男, 岡本美孝: スギ舌下免疫療法 3 シーズン目の臨床効果 皮下免疫療法との比較. 第 37 回日本耳鼻咽喉科免疫アレルギー学会, 大阪; 2019 年 2 月 7 日
- 14) 草野佑典, 太田伸男, 湯田厚司, 佐竹雅史, 東海林史, 齋藤雄太郎, 鈴木直弘, 草刈千賀志, 柴原義博, 稲村直樹, 鈴木祐輔, 香

取幸夫, 岡本美孝: スギ花粉症に対する舌下
免疫療法の副反応に関する検討. 第37回日
本耳鼻咽喉科免疫アレルギー学会, 大
阪; 2019年2月7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

好酸球性副鼻腔炎に対する手術治療および保存的治療の予後調査

研究分担者 田中康広 獨協医科大学医学部 教授

研究要旨

日本を中心とした東アジアでは組織への好酸球浸潤が著明な好酸球性副鼻腔炎(ECRS)が 2000 年頃から増加している。ECRS は篩骨洞病変を主体とし、鼻茸の存在や嗅覚障害を主訴とする気管支喘息・アスピリン不耐症を合併した疾患として知られている。

我々は 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)。その結果、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 点以上であり組織中好酸球が 70 個以上あれば ECRS と診断するように決定した。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により 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なった。この重症度分類は 2015 年 Allergy 誌に掲載され、自由にダウンロードが可能である。現在では、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、普遍的に使用されている。また、2015 年には厚生労働省の難病に指定され、適応する患者数も今後増加するものと思われる。

ECRS の治療は、現在までのところ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、病態の理解も確立されていない。また現在行われている治療について、統一された見解はない。具体的には、経口ステロイド薬の保存的治療を行った際、どの程度の効果を認め、どのくらいの有効期間があり、どのような症状が再発を示唆するのか、不明な点も未だ多い。経口ステロイド薬以外の治療法はほとんど効果がなく、軽症例でもその効果に乏しい。そのため、好酸球性副鼻腔炎に対する手術療法は保存的治療に抵抗する症例において有効な治療法の一つではあるが、各施設独自の手術方法が存在しているため、統一された術式の確立は患者にとっては極めて有益となるものと推測される。

本研究は、好酸球性副鼻腔炎に対する手術治療および保存的治療の予後調査を行うことで好酸球性副鼻腔炎の診断基準や重症度分類の見直しを計り、診療ガイドライン作成に寄与する。

A．研究目的

本研究では、2015 年～2019 年の 5 年間に手術を行った症例、および 2017 年～2021 年の 5 年間に保存的治療を行った症例について、JESREC 研究と同じく全国 18 施設共同で疫学調査を行い、症例数(率)、重症度割合の変化を調べる。また、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。

さらに保存的治療または手術治療において、重症度別、CT 所見別にどの程度の治療効果が得られ

B．研究方法

同意を得られた患者からアンケートを行い、そのアンケート結果と電子カルテから得られた症例情報をホームページ上の EDC(電子症例報告書)に入力する。

EDC のホームページは、パスワードにより厳重にセキュリティが保たれており、入力履歴が残るようになっている。パスワードは各施設に 1 つずつ配布し、厳重に管理する。

電子入力されたデータを回収し福井大学でデータクリーニングを行い、慈恵医大分子疫学教室で解析する。JESREC 診断基準に則り、各症例のスコアを算出し、再発の有無について感度、特異度、陽性的中率、陰性的中率を計算する。また再発を目的変数とした多変量解析を行い、JESREC 診断基

準の再評価を行う。その他の因子の重症度分類別の比較については、カイ二乗検定やANOVAを行い比較検討する。なお、本研究は福井大学が主任研究機関となる多施設共同研究である。

(倫理面への配慮)

本研究は既存試料・情報およびアンケートを用いた研究であり、研究対象者に直接の不利益・リスク、利益は生じない。

C. 研究結果

平成30年度は電子症例報告書に1例の症例情報を入力した。

D. 考察

当院では従来、好酸球性副鼻腔炎の手術治療後の患者や保存加療を行う患者を紹介元やかかりつけ医に逆紹介という形で戻す体制を取っている。そのため、研究開始初期には今回の調査の基準である術後や保存加療開始から1年間経過したが患者からアンケートを取得する事が出来なかった。その後、ある程度長く当院で経過観察する体制へと変更したために現時点では症例情報登録数が少ない結果となった。この点を鑑みて症例数を増加させる対応を現在検討している。

E. 結論

今後、当院での研究対象基準を満たす患者の増加が見込まれる為、症例情報登録数が劇的に増えると予想される。

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
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
特記事項なし