

### 研究要旨

本研究は、高齢者および厚生労働省の指定難病である好酸球性副鼻腔炎に伴う嗅覚障害の臨床背景を解明することを目的とした。高齢群の嗅覚障害は、若年群よりも原因不明例が多く、中枢性嗅覚障害の特徴に類似したことから、神経変性疾患などの潜在性を考慮して診療に臨むことが重要である。好酸球性副鼻腔炎による嗅覚障害には、薬物治療と手術治療を適切に選択する。とくに生物学的製剤 Dupilumab は、術後再発例に有用と考えられる。

#### A. 研究目的

厚生労働省の指定難病の一つである好酸球性副鼻腔炎 (eosinophilic chronic rhinosinusitis, eCRS) は、嗅覚障害が主症状となり遷延することが多い。嗅覚障害の治療成績向上のためには、臨床背景の解析、病態の解明、治療法の開発が必要である。

超高齢社会の日本において、加齢に伴う五感の低下は身体的のみならず精神的に悪影響を及ぼし、生活の質 (QOL) の著しい低下につながるため、その対策は耳鼻咽喉科医に求められる。嗅覚障害への関心は、患者の増加とともに高まってきている。現在は 2017 年に発刊された嗅覚障害診療ガイドラインの改定作業が始まっている。

本研究は、嗅覚障害に焦点を当てて、高齢者および eCRS に伴う嗅覚障害の臨床背景を解明することを目的とした。

#### B. 研究方法

##### 1. 嗅覚障害症例の臨床研究

1996 年 1 月から 2020 年 12 月の期間に、兵庫医科大学耳鼻咽喉科・頭頸部外科の嗅覚専門外来で治療を受けた嗅覚障害 4300 症例 (男性 1833 例、女性 2467、年齢 4 ~95 歳) を対象とした。若年群 (65 歳未満: 2947 例) と高齢群 (65 歳以上: 1353 例) に分け、レトロスペクティブに検討した。

嗅覚障害の原因は、慢性副鼻腔炎 (CRS)、感冒後 (PV)、外傷 (PT)、中枢神経障害 (CNS)、末梢神経障害 (PBS)、先天性 (congenital)、心因性 (psychogenic)、および原因不明 (unknown) に分けて検討した。嗅覚は、日本で保険適用のある 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検知および認知域値、その乖離値で評価した。嗅覚予後判定は、嗅覚障害診療ガイドライン (2017) に基づいて検討した。

##### 2. 好酸球性副鼻腔炎の生物学的製剤の効果

2007 年 4 月~2021 年 7 月の期間に、両側内視鏡下副鼻腔手術 (endoscopic sinus surgery, ESS: 汎副鼻腔手術 IV 型) を施行後、鼻茸再発を生じて Dupilumab を投与した eCRS 19 例 (男性 13 例、女性 6 例、平均年齢 50.9 歳、35~74 歳) について検討した。Dupilumab の投与間隔は、2 週毎が 17 例、4 週毎が 2 例。投与開始からの平均観察期間は 169 日 (45~303 日)。Dupilumab 投与前後で、嗅覚の自覚的評価法である日常のにおいアンケート (self-administered odor questionnaire, SAOQ; Takebayashi T, Tsuzuki K, et al, Auris Nasus Larynx, 2011) と、鼻内再発率を示唆する術後内視鏡スコア (postoperative endoscopic appearance score, PEAS; Tsuzuki K, et al, Auris Nasus Larynx, 2014) について、レトロスペクティブに検討した。

統計解析は、群間比較には Mann-Whitney U test、治療前後の比較には Wilcoxon 符号順位検定を用い、 $p < 0.05$  を有意差ありと判定した。

(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

##### 1. 嗅覚障害症例の臨床研究

原因疾患は、CRS が最多で全体の 45% (1952/4300 例) を占めた (表 1)。2014 年 8 月以降の CRS 症例で JESREC 基準が 11 点以上であった eCRS 症例は、241 例 (男性 151 例、女性 90 例、中央値年齢 52 歳、17~82 歳) であった。原因不明例は、若年群 (12%) と比較して高齢群 (30%) に有意に多く認めた ( $p < 0.01$ )。

高齢群の平均検知および認知域値は、若年群と比較して不良であった ( $p < 0.05$ )。高齢群における原因疾

患別の平均検知域値 (図 1)、平均認知域値 (図 2)、乖離値 (図 3) のいずれも、原因不明例と中枢神経障害に有意差を認めなかった。高齢群の原因不明例で、2 回以上嗅覚検査を行えた 293 例の嗅覚予後は、治癒 152 例 (52%)、軽快 17 例 (6%)、悪化 7 例 (2%)、不変 117 例 (40%) であった (平均観察期間: 20.2±19.7 か月)。

## 2. 好酸球性副鼻腔炎の生物学的製剤の効果

Dupilumab 投与後は、SAOQ が 0%から 25.7%へ有意に改善した (図 4)。また鼻内所見 (PEAS) も、投与後 4 週以降から 16 週までは有意な改善を示した (図 5)。部位別では、投与後 4 週では上顎洞を除くすべて副鼻腔および嗅裂部で有意に改善し、8 週以降は上顎洞も有意に改善した。

## D. 考察

過去 25 年間の嗅覚障害症例に関する臨床研究では、過去の報告と同様に CRS が最も多く占めた。注目すべき点として、原因不明が全体の 17%を占めて 3 番目に多かったことである。とくに高齢群では 2 番目に多い結果となり、嗅覚障害の程度は中枢神経障害と類似していた。原因不明例の嗅覚障害では、神経変性疾患をはじめとする中枢性嗅覚障害の潜在の可能性を常に考慮して診療に臨む必要があると考えられた。超高齢社会の日本では、健康寿命の延長のために、今後も感覚器の機能維持の対応が課題である。

厚生労働省の指定難病である eCRS の治療には、薬物治療と手術 (ESS) を上手く組み合わせて行う。薬物治療は 2 型炎症の病態を抑制する作用の薬物治療が有用とされる。副腎皮質ステロイド薬が主流であったが、生物学的製剤の登場により、治療成績の向上が期待されてきている。ESS 術後に鼻茸が再発した eCRS 例を対象とした生物学的製剤の効果に関する臨床検討では、Dupilumab は嗅覚自覚 (SAOQ) と鼻内所見 (PEAS) を有意に改善させたことから、有用な治療薬であると考えられた。Dupilumab 投与 4 週で鼻内所見は改善することが分かった。16 週以降の PEAS の変化については、経過とともに調査しえた症例数が減少したことが統計学的検討に影響した。正確に治療効果を判定するために、さらに症例を集積して長期成績を検討することが課題である。これらをもとに、治療対効果を考慮した戦略を確立させていく。

本研究の今後の課題は、多施設研究の体制構築とその調査遂行が課題である。

## E. 結論

嗅覚障害患者において、原因不明例は有意に高齢群

に認め、中枢性嗅覚障害の結果に類似した。原因不明例は、神経変性疾患が潜在していることを考慮して診療に臨む必要がある。

好酸球性副鼻腔炎による嗅覚障害は、有効な生物学的製剤の登場により、薬物治療と手術を上手く組み合わせ、治療成績の向上が期待できる。

## F. 健康危険情報

なし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

1. Saito T, Okazaki K, Hamada Y, Hashimoto K, Tsuzuki K. Therapeutic indications for sinonasal topical steroid treatment and its effects on eosinophilic chronic rhinosinusitis after endoscopic sinus surgery. J Laryngol Otol 2021;135(10):858-863.
2. Takabayashi T, Asaka D, Okamoto Y, Himi T, Haruna S, Yoshida N, Kondo K, Yoshikawa M, Sakuma Y, Shibata K, Suzuki M, Kobayashi M, Kawata R, Tsuzuki K, Okano M, Higaki T, Takeno S, Kodama S, Yonekura S, Saito H, Nozaki A, Otori N, Fujieda S: A Phase II, multicenter, randomized, placebo-controlled study of benralizumab, a humanized anti-IL-5R alpha monoclonal antibody, in patients with eosinophilic chronic rhinosinusitis. Am J Rhinol Allergy 2021;35(6):861-870.
3. 都築建三: 鼻副鼻腔炎. 今日の治療指針. 私はこうして治療している. Today's therapy 2021. 福井次矢, 高木 誠, 小室一成 (総編), 医学書院 (東京). 2021; 1612-1613.
4. 都築建三: 【術前画像と術中解剖—カンファレンスで突っ込まれないための知識】鼻副鼻腔領域慢性副鼻腔炎に対する手術 上顎洞手術. 耳喉頭頸 2021;93(5):112-122.
5. 都築建三: 論説. 鼻副鼻腔疾患のスコアリングを用いた診療. 耳鼻臨床 2021;114(7):483-490.
6. 齋藤孝博, 都築建三: 【チャートでみる耳鼻咽喉科診療】診断から治療へ 鼻科領域 急性鼻副鼻腔炎. JOHNS 2021;37(9):1107-1112.
7. 岡崎 健, 都築建三: 【副腎皮質ステロイド-どこに注意し、どう使う?】ステロイド投与の実際 好酸球性副鼻腔炎・中耳炎,多発血管炎性肉芽腫症. 耳喉頭頸 2021;93(6):722-727.
8. 都築建三: 鼻副鼻腔・頭蓋底手術のスキルアップ 鼻科手術指導医をめざして! 術中出血のコントロール—上手な局所麻酔,術野のマネージメント. 耳喉頭頸 2022;94(2):158-162.

9. 都築建三: 綜説. 好酸球性副鼻腔炎の病態と治療. 耳展 2022;64(6):320-330.
10. 伏見勝哉, 都築建三: 嗅覚・味覚障害の治療効果を判定する. JOHNS 2022;38(4):433-437.

## 2.学会発表

1. Tsuzuki K: Management of patients with eosinophilic chronic rhinosinusitis. The 60th Annual Meeting of Japanese Rhinologic Society, September 2021 (Otsu)
2. Tsuzuki K, Okazaki K, Saito T, Fushimi K, Hashimoto K: Predictors of disease progression after endoscopic sinus surgery in patients with chronic rhinosinusitis. 20th Asian Research Symposium in Rhinology (ARSR), September 2021 (Otsu)
3. Okazaki K, Saito T, Fushimi K, Tsuzuki K: A novel scoring system of surgical findings at the sinus and olfactory cleft in patients with chronic rhinosinusitis. 20th Asian Research Symposium in Rhinology (ARSR), September 2021 (Otsu)
4. Saito T, Okazaki K, Fushimi K, Hashimoto K, Tsuzuki K: Therapeutic effects of sinonasal topical steroid treatment on postoperative eosinophilic chronic rhinosinusitis patients. 20th Asian Research Symposium in Rhinology (ARSR), September 2021 (Otsu)
5. 都築建三: (シンポジウム) 高齢者における嗅覚障害. 第 122 回日本耳鼻咽喉科学会総会・学術講演会 2021.5.15 (京都)
6. 齋藤孝博, 岡崎 健, 濱田ゆうき, 都築建三: 再手術を要する好酸球性副鼻腔炎の憎悪因子. 第 122 回日本耳鼻咽喉科学会総会・学術講演会 2021.5.15 (京都)
7. 都築建三: アレルギー性鼻炎の薬物療法における留意点. 日本アレルギー学会第7回総合アレルギー講習会 2021.6.5 (神戸) Web
8. 岡崎 健, 伏見勝哉, 齋藤孝博, 都築建三: ベンラリズマブと鼻腔局所ステロイド治療の併用により好酸球性副鼻腔炎が軽快した症例. 第1回日本耳鼻咽喉科免疫アレルギー感染症学会総会・学術講演会 2021.7.1 (金沢)
9. 齋藤孝博, 岡崎 健, 伏見勝哉, 都築建三: 好酸球性副鼻腔炎の再手術を要する増悪因子の検討. 第 1 回日本耳鼻咽喉科免疫アレルギー感染症学

- 会総会・学術講演会 2021.7.1 (金沢)
10. 橋本健吾, 岡崎 健, 齋藤孝博, 伏見勝哉, 都築建三: 内視鏡下経鼻アプローチで摘出した眼窩内腫瘍の1例. 第60回日本鼻科学会総会・学術講演会 2021.9.23 (大津)
11. 竹林宏記, 岡崎 健, 齋藤孝博, 伏見勝哉, 児島雄介, 橋本健吾, 雪辰依子, 森 望, 都築建三: 涙のう原発多型腺腫の1例. 第60回日本鼻科学会総会・学術講演会 2021.9.23 (大津)
12. 岡崎 健, 伏見勝哉, 齋藤孝博, 都築建三: 原因不明の嗅覚障害についての検討. 第60回日本鼻科学会総会・学術講演会 2021.9.24 (大津)
13. 齋藤孝博, 岡崎 健, 伏見勝哉, 都築建三: 好酸球性副鼻腔炎の術後再発に対するデュピルマブの治療効果. 第60回日本鼻科学会総会・学術講演会 2021.9.24 (大津)
14. 伏見勝哉, 岡崎 健, 齋藤孝博, 都築建三: 口腔インプラント治療後の上顎洞炎に対する内視鏡下鼻副鼻腔手術の有効性に関する検討. 第60回日本鼻科学会総会・学術講演会 2021.9.24 (大津)
15. 橋本健吾, 岡崎 健, 齋藤孝博, 伏見勝哉, 都築建三: 内視鏡下経鼻アプローチで摘出した眼窩内腫瘍症例. 第196回日耳鼻兵庫県地方部会 2011.7.11 (神戸)
16. 塚本千佳子, 齋藤孝博, 岡崎 健, 伏見勝哉, 都築建三: 好酸球性副鼻腔炎の手術症例におけるステロイド反応性と術後予後因子. 第197回日耳鼻兵庫県地方部会 2021.12.12 (西宮)
17. 伏見勝哉, 任 智美, 岡崎 健, 齋藤孝博, 西井智子, 大館たかえ, 都築建三: 当科における嗅覚味覚障害への取り組みー嗅覚味覚センターの構築. 第197回日耳鼻兵庫県地方部会 2021.12.12 (西宮)

## 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  
なし

表 1. 嗅覚障害の原因別内訳

	全体	若年群	高齢群
CRS	1952 (45%)	1523 (52%)	429 (32%)
PV	1101 (26%)	726 (25%)	375 (28%)
PT	259 (6%)	217 (7%)	42 (3%)
CNS	66 (2%)	35 (1%)	31 (2%)
PNS	118 (3%)	68 (2%)	50 (4%)
congenital	41 (1%)	39 (1%)	2 (0.1%)
psychogenic	14 (0.3%)	0 (0%)	14 (1%)
unknown	749 (17%)	339 (12%)	410 (30%)

原因疾患：慢性副鼻腔炎（CRS）、感冒後（PV）、外傷（PT）、中枢神経障害（CNS）、末梢神経障害（PNS）、先天性（congenital）、心因性（psychogenic）、および原因不明（unknown）。

図 1. 高齢群における原因疾患別の平均検知域値

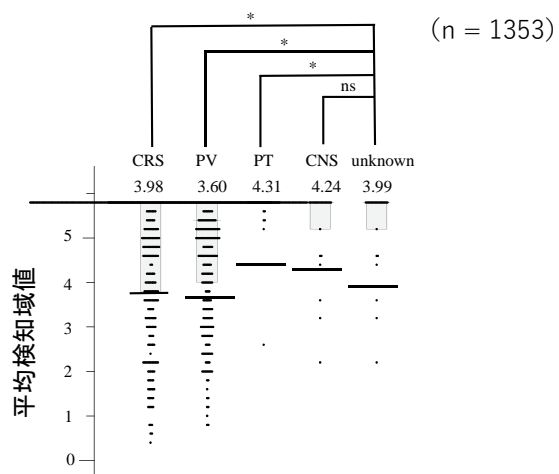


図2. 高齢群における原因疾患別の平均認知域値

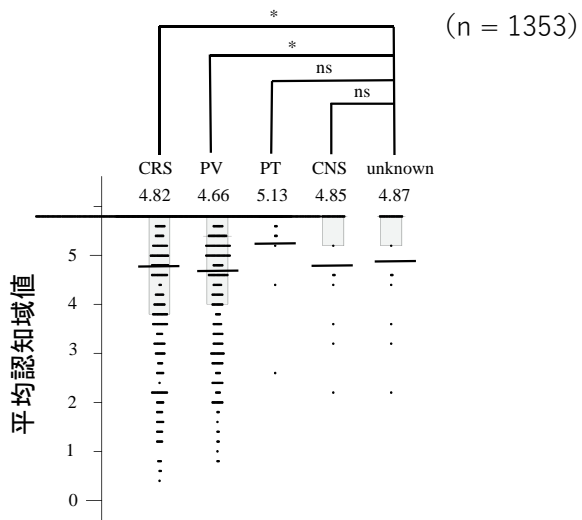


図3. 高齢群における原因疾患別の乖離値

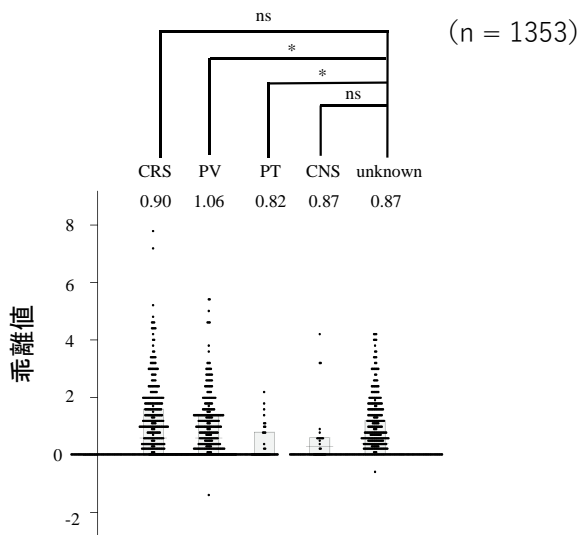


図 4. Dupilumab 投与前後の日常のにおいアンケート (SAOQ) の比較 (n=11)

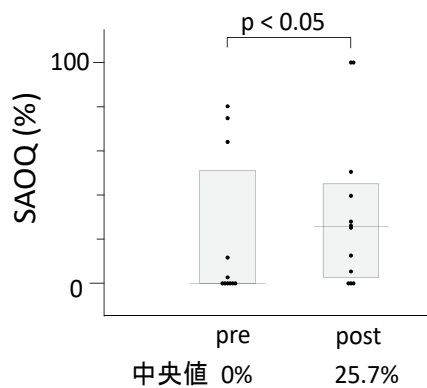


図 5. Dupilumab 投与前後の術後内視鏡スコア (PEAS) の比較 (n=19)

