

研究要旨

好酸球性副鼻腔炎の治療指針作成に向けて、分担施設として手術治療症例の登録作業を継続し、また抗体治療患者の QOL 評価に関する倫理申請作業を継続した。鼻茸を伴う慢性鼻副鼻腔炎に対する Dupilumab の薬物治療満足度調査を分担施設として施行した。また好酸球性副鼻腔炎モデルマウスを使用して、鼻副鼻腔の好酸球性炎症の難治化に黄色ブドウ球菌の菌体成分であるリポタイコ酸が関与する可能性を示した。

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まず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ことを目的とした。東京大学も分担施設として症例データの蓄積を行った。つぎに、好酸球性副鼻腔炎に代表される鼻茸のある副鼻腔炎に対して抗体治療薬が保険適応となり全国で導入が進んでいるが、どのような患者に有効性が高いかという効果予測の情報はまだない。この点を投与患者の背景因子、生体サンプル、投与前後の症状スコア変化の解析により明らかにすることを第2の目的とした。

さらに、好酸球性副鼻腔炎の病態解明の一環として、当科で確立した好酸球性副鼻腔炎モデルマウスの解析を行い、鼻腔の好酸球性炎症に黄色ブドウ球菌の菌体成分であるリポタイコ酸が与える影響について実験的研究を行った。

B. 研究方法

1. 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

2. 抗体治療患者の QOL 評価

本研究は全国 16 施設共同疫学研究であり、好酸球性副鼻腔炎の 2015 年～年の手術症例および 2017 年～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。また抗体治療薬の投与症例は新規に登録を開始する。

3. 鼻茸を伴う慢性鼻副鼻腔炎に対する Dupilumab の薬物治療満足度調査

国際医療福祉大学を主施設とする多施設共同研究で、鼻茸を伴う慢性鼻副鼻腔炎に対して抗体医薬である Dupilumab を使用した患者に対し、包括的な薬物治療満足度評価票である TSQM-9（Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication-9）を用いて、Dupilumab に対する薬物治療満足度を評価した。

4. 好酸球性副鼻腔炎モデルマウスにおいてリポタイコ酸が好酸球性炎症に及ぼす影響の解析

雄の 8 週令 Balb/c マウスの耳介皮膚に活性化型ビタミン D3 アナログである MC903 と OVA を 14 日間塗布して TSLP を誘導した ECRS 群、耳介に MC903 の溶媒のみを塗布した control 群を作成した。ECRS 群はさらに OVA を 5 日間点鼻した群（ECRS 群）と OVA+リポタイコ酸を点鼻した群（ECRS+LTA 群）を作成した。Control 群は生理食塩水を 5 日間点鼻した群（control 群）およびリポタイコ酸のみを点鼻した群（LTA 群）を設定した。マウスを固定、鼻腔組織切片を作成して、好酸球（Sirius red 染色）、好塩基球（Mcpt8）、マクロファージ（F4/80）の各細胞マーカーによる免疫染色を行い炎症細胞浸潤の度合いを評価した。また上皮細胞の核におけるリン酸化 NF- κ B とリン酸化 JNK の発現を定性的に評価した。

（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った。また動物実験は東京大学動物実験委員会の承認を得て施行した。

C. 研究結果

1. 好酸球性副鼻腔炎の保存治療・手術治療の検討
2. 抗体治療患者の QOL 評価

東京大学医学部倫理委員会の承認のもと、症例の登録作業を進めた。現在当院からは合計 62 名の参加者の臨床データの登録を行った。抗体治療薬に関する調査は福井大学での一括倫理審査が承認され、現在東京大学で研究登録を申請中である。審査を経て患者登録を開始する予定である。

3. 3. 鼻茸を伴う慢性鼻副鼻腔炎に対する Dupilumab の薬物治療満足度調査

全施設で 124 例の患者より回答を得た。各ドメインの平均スコアは、有効性ドメインで 82.3、利便性ドメインで 74.3、全般満足度ドメインで 81.6 であった。

4. 好酸球性副鼻腔炎モデルマウスにおいてリポタイコ酸が好酸球性炎症に及ぼす影響の解析

Control および LTA 群では呼吸上皮下の好酸球浸潤は認められなかった。ECRS 群では呼吸上皮下の好酸球浸潤が認められ、ECRS+LTA 群では ECRS 群に比べ好酸球浸潤が有意に増加した。

好塩基球についても同様で、Control および LTA 群では呼吸上皮下の好塩基球浸潤は認められなかった。ECRS 群では呼吸上皮下の好塩基球浸潤が認められ、ECRS+LTA 群では ECRS 群に比べ好塩基球浸潤が有意に増加した。

マクロファージの呼吸上皮下の浸潤は 4 群のいずれにも認められたが、ECRS+LTA 群に最も多く、次いで ECRS 群で多かった。

上皮細胞の核におけるリン酸化 NF- κ B とリン酸化 JNK の発現については、呼吸上皮では Control 群以外の 3 群においてリン酸化 NF- κ B とリン酸化 JNK 陽性の核を持つ上皮細胞が認められ、ECRS+LTA 群で多い傾向が見られた。

D. 考察

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、分担施設として症例の登録作業を継続した。また抗体治療薬の調査開始に向けて倫理委員会に研究登録作業を進めた。

分担施設として施行した、鼻茸を伴う慢性鼻副鼻腔炎に対する Dupilumab の薬物治療満足度調査に関しては、TSQM-9 を用いて検討した、わが国における Dupilumab 承認前の CRSwNP に対する薬物治療満足度は、有効性ドメインが 54.2、利便性ドメインが 62.9、全般満足度ドメインが 57.5 であった (Okano M, Kondo K, et al.

Allergol Int 70: 370, 2021.)。今回の Dupilumab 使用による各ドメインの平均値はいずれも Dupilumab 承認前の値を大きく上回っており、鼻茸のある慢性副鼻腔炎に対する Dupilumab による治療は患者満足度が高い治療であることが示唆された。

また好酸球性副鼻腔炎モデルマウスを用いた鼻副鼻腔好酸球性炎症へのリポタイコ酸の関与の解析では、リポタイコ酸の投与が既存の好酸球性炎症を悪化させること、一方リポタイコ酸単独では好酸球性炎症を惹起しないことが明らかとなった。この結果は、リポタイコ酸を菌体成分として有する黄色ブドウ球菌の感染が既存の好酸球性鼻副鼻腔炎の難治化因子である可能性を示唆した。また転写因子 NF- κ B、細胞内シグナル伝達分子 JNK はリポタイコ酸による好酸球性炎症の増幅に寄与していることが示唆された。

E. 結論

好酸球性副鼻腔炎の治療指針作成に向けて、分担施設として手術治療症例の登録作業を継続し、また鼻茸を伴う慢性鼻副鼻腔炎に対する Dupilumab の薬物治療満足度調査を分担施設として施行した。また好酸球性副鼻腔炎モデルマウスを使用して、鼻副鼻腔の好酸球性炎症の難治化に黄色ブドウ球菌の菌体成分であるリポタイコ酸が関与する可能性を示した。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

Kobayashi M, Miwa T, Mori E, Shiga H, Tsuzuki K, Okutani F, Hayama M, Akazawa H, Nakamura Y, Suzuki M, Matsuwaki Y, Ogino E, Shikina T, Ikeda K, Hyo Y, Kashiwagi T, Kondo K, Shibata M, Ueno T: Efficacy of tokishakuyakusan and mecobalamin on post-infectious olfactory dysfunction: A prospective multicenter study. Auris Nasus Larynx 51: 99-105, 2023

Koike-Ieki M, Kagoya R*, Toma-Hirano M, Sasajima Y, Ito K: Improvement of eosinophilic chronic rhinosinusitis after infection with severe acute respiratory syndrome corona virus 2 during dupilumab therapy: A case report. Frontiers in Allergy 4:1053777, 2023

近藤健二：【耳鼻咽喉科・頭頸部外科処方マニュアル】嗅覚障害．耳鼻咽喉科・頭頸部外科 95: 278-281, 2023

近藤健二：【意外と知らないステロイドの知識】嗅覚・味覚障害に対するステロイド療法. JOHNS 39: 399-404, 2023

近藤健二：【みみ・はな・のどの“つまり”対応】高齢者の鼻閉・鼻漏・後鼻漏. ENTONI289: 81-87, 2023

籠谷領二：鼻腔炎症に伴う嗅球の免疫応答．耳鼻咽喉科免疫アレルギー感染症学会誌 3: 73-77, 2023

2. 学会発表

Kondo K: Eosinophilic chronic rhinosinusitis: clinical and research progress in Japan. CORLAS2023, 2023.8.28-30, Tokyo

近藤健二：「みる」をささえる五感の科学最前線 嗅覚系の解剖と生理、病態．第 127 回日本眼科学会総会、2023.4.6-9、東京

近藤健二：「嗅覚研究の活物窮理」嗅覚機能における嗅粘液の役割の解析．第 3 回日本耳鼻咽喉科免疫アレルギー感染症学会・学術講演会、2023. 4.13-15、和歌山

籠谷領二，岩波 朋子，平野 真希子，近藤 健二，伊藤 健：鼻副鼻腔の好酸球性炎症に対する Toll 様受容体 3 刺激の影響．第 3 回日本耳鼻咽喉科免疫アレルギー感染症学会・学術講演会、2023. 4.13-15、和歌山

近藤健二：嗅覚の加齢変化．第 62 回日本鼻科学会・学術講演会、2023.9.28-30、三重

木下紗也香，村田 翔太郎，赤澤 仁司，細矢 慶，森 恵莉，志賀 英明，近藤 健二，小林 正佳，都築 建三，藤田 修二，三輪 高喜：基準嗅力検査における新規におい語表の提案と健常者における評価．第 124 回日本耳鼻咽喉科頭頸部外科学会総会・学術講演会、2023. 5.17-20、福岡

籠谷領二，岸本 めぐみ，小川 慶，西畠 大宣，近藤 健二：好酸球性副鼻腔炎モデルにおける嗅球

の組織学的検討．第 62 回日本鼻科学会・学術講演会、2023.9.28-30、三重

岡野光博，西嶋 亜未，松根 彰志，細矢 慶，小町 太郎，村上 亮介，大久保 公裕，平野 康次郎，洲崎 勲夫，志村 智隆，小松崎 敏光，神崎 晶，若林 健一郎，小澤 宏之，岡本 康秀，近藤 健二，西畠 大宣，金井 健吾，岡 愛子：鼻茸を伴う慢性鼻副鼻腔炎に対する Dupilumab の薬物治療満足度調査．第 62 回日本鼻科学会・学術講演会、2023.9.28-30、三重

西畠大宣，山本 高久，籠谷 領二，小川 慶，上羽 瑠美，近藤 健二：Computational fluid dynamics による小児嗅裂気流の解析．第 62 回日本鼻科学会・学術講演会、2023.9.28-30、三重

菊田周，西山 秀徳，原 將太，近藤 健二，野村 泰之，大島 猛史：嗅覚障害の病因予測のための嗅覚検査の新たな活用法について．第 62 回日本鼻科学会・学術講演会、2023.9.28-30、三重

近藤健二：高齢者の外来診療—鼻科領域—．第 37 回日本耳鼻咽喉科頭頸部外科学会秋季大会、2023. 11.18-19、横浜

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