

再発性好酸球性鼻副鼻腔炎における最適な治療選択における術後内視鏡スコアに関する研究

研究分担者

都築 建三

兵庫医科大学

教授

研究要旨

本研究は、手術治療を受けた好酸球性鼻副鼻腔炎（ECRS）患者における術後の経過と治療方法について後方視的に検討し、最適な術後の対応を考察することを目的とした。我々が提唱した鼻内の再発率を示唆する術後内視鏡スコア（PEAS）を用いて、術後の治療別に統計学的に検討した。PEASが30%未満にできればステロイド薬を使用せずに良好な経過を維持でき、65%以上になると dupilumab あるいは再手術治療が必要となることが分かった。

A. 研究目的

好酸球性鼻副鼻腔炎（eosinophil chronic rhinosinusitis, ECRS）の動向に関するキーワードとして、2型炎症の病態の解明、全身性疾患との関連性、診断基準の確立、厚生労働省指定難病、生物学的製剤の登場などが挙げられる。そのECRSに対する治療は、局所処置、薬物治療、内視鏡下副鼻腔手術（ESS, endoscopic sinus surgery）を上手く組み合わせることが求められる。ECRSは再発例も多く、良好な経過を維持するためには、手術治療を受けたECRS症例も、術後は定期的に経過を観察して増悪があれば早期に適切な治療を行うことが必要である。現在のところ、ECRSに対する術後の治療方針は確立していない。

術後の治療を適切に行うために鼻内所見の評価が必要であることから、我々は術後内視鏡スコア（postoperative endoscopic appearance score, PEAS）を提唱した（Tsuzuki et al: Auris Nasus Larynx, 2014）。このPEASは鼻内再発率を示唆する指標の一つである。

本研究の目的は、ESSを受けたECRS症例において、術後の治療別にPEASを臨床的に比較検討し、最適な術後治療を考察することである。

B. 研究方法

2007年4月から2021年7月の期間、成人ECRS症例で、初回の両側ESSを受けた339例を対象とした。男性193例、女性146例。年齢中央値52歳（22～82歳）。ECRSの診断は、後方視的にJESREC診断基準を満たしたものとした。すべての症例において、十分なインフォームドコンセントの上、全身麻酔下にESS（汎副鼻腔手術：IV型）を行った。

当施設では、ECRS確定診断例に対して、まず①手術（ESS）により汎副鼻腔および嗅裂部の開放と洗浄を行い、術後経過に応じて、②局所または全身（経口）ステロイド薬（ステロイド治療）、さらに③ステロイド治療に抵抗する鼻茸再発例には生物学的製剤あるいは再手術の順に選択して行う治療を原則としている。対象症例の術後治療を後方視的に調査し、その治療別に3群（A, B, C群）に分けた（図1）。

A群：術後に追加の治療が必要なく良好に維持できた例

B群：術後にステロイド治療を要した例

C群：ステロイド治療（B群）にもコントロールが不良なため、生物学的製剤（dupilumab）または再手術を要した例

本研究では、JESREC基準を満たさない例、副鼻腔手術の病歴がある例、外傷、嚢胞、腫瘍病変は除外した。

本研究は後方視的シリーズデザインである。検討内容は、治療前の患者背景として、年齢、性別、JESRECスコア、末梢血好酸球（%）、喘息合併率、基準嗅力検査を用いた平均認知域値による嗅覚障害の重症度、Lund-Mackayスコアリンシステムに基づくCTスコアについて群間比較した。統計解析はMann-Whitney U testを用いて、 $p < 0.05$ 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の承認（承認番号：1512、2819、3308）の上、ヘルシンキ宣言の原則に従って行った。

C. 研究結果

全体の65%（221/339例）は、初回ESSによ

り良好な術後経過を維持できた（A 群）（図 1）。残りの 35%（118/339 例）は、術後にステロイド治療を要した（B 群）。さらに 10%（34/339 例）は、生物学的製剤（dupilumab）の投与または再手術を受けた（C 群）。B 群の内訳は、局所ステロイド治療例 31%（106/339 例）、経口ステロイド薬の投与例 14%（47/339 例）であった（重複含む）。C 群の内訳は、dupilumab 投与例 6%（19/339 例）、再手術 5%（18/339 例）であった（重複含む）。

喘息の合併率は、全体の 49%（166/399 例）に認めた。A 群（39%、87/221 例）、B 群（68%、80/118 例）、C 群（71%、24/34 例）となり、追加治療を要するにつれて合併率が上昇した。A 群と比較して、B 群（ $p = 0.00001$ ）および C 群（ $p = 0.0008$ ）の合併率は有意に高率であった（表 1）。

治療前の嗅覚障害の重症度は、3 群ともに平均認知域値の中央値が 5.8（scale out）であったが、A 群が B 群（ $p = 0.0039$ ）および C 群（ $p = 0.0205$ ）よりも有意に良好であった（表 1）。

ECRS の重症度は、A 群と比較して B 群の軽症（ $p = 0.0136$ ）および中等症（ $p = 0.0216$ ）の患者の割合が有意に高率であった。重症患者の割合は、A 群と比較して B 群（ $p = 0.00001$ ）および C 群（ $p = 0.0094$ ）において有意に高率であった（表 2）。

鼻腔内の状態が術後治療の決定に及ぼす影響を分析するために、PEAS（%）を用いて検討した。A 群および B 群における PEAS の ROC 分析では、術後（中央値 5 か月）のステロイド治療を必要とした PEAS の最適カットオフ値は 30%であった（ROC-AUC = 0.8725、感度 0.8118、特異度 0.7971、陽性的中率 0.8313、陰性的中率 0.7747）（図 2）。B 群における PEAS は、ステロイド治療前（中央値 50%、33~83%、 $n = 106$ ）から治療後 13%（0~25%、 $n = 106$ ）に改善した。

A 群および C 群における PEAS の ROC 分析では、術後中央値 69 か月の時点で、PEAS のカットオフ値を 65%と設定すると（ROC-AUC = 0.7895、感度 0.8947、特異度 0.4762、陽性的中率 0.6296、陰性的中率 0.8462）、dupilumab または再手術の必要性を予測しうることが実証された（図 3）。C 群における PEAS は、dupilumab による投与前 83%（50.0~100%、 $n = 19$ ）から投与後 25%（0~67%、 $n = 19$ ）に改善した。

D. 考察

本研究では、ECRS 手術症例の術後は、65%が良好な状態を維持できた。一方、35%はステロイ

ド治療が、さらに 10%は生物学的製剤あるいは再手術が必要であった。術後の鼻内の病変再発率を示唆する PEAS が 30%以上であればステロイド治療が行われ、65%以上であれば dupilumab あるいは再手術（ESS）が行われていた。ステロイドなしで良好な状態を維持することを ECRS の治療ゴールとする場合、鼻内再発率（PEAS）を 30%未満に維持することが目標の一つと考えられた。ECRS の術後の症状が改善することは、我々の過去の研究でも実証している。今後の研究で、症状と鼻内所見を合わせた治療ゴールを決定していく。

ECRS の厚生労働省指定難病の申請は、術前の確定診断時、術後の再発時などに行われているが、適切な申請時期は定まっていない。本研究の治療フローチャート（図 1）においては、術後ステロイド治療に抵抗する鼻茸再発認例で生物学的製剤あるいは再手術が必要（C 群）となる時こそが難病申請の至適時期とも考えられた。

ECRS は慢性疾患であるが、罹病期間が短い例は長い例と比較して良好な治療成績が得られると報告されるため、確定診断後は早期に治療介入が必要と考える。また気道疾患として喘息合併など下気道病変の治療も必要である。本研究では、約半数が喘息を合併しており、追加の治療が必要になるにつれて喘息合併率が上昇したことから、ECRS の喘息合併例ではよりスピード感をもった早期治療が必要と考えられる。吸入ステロイド治療は、経鼻呼出によりレトロネイザルに上鼻道、後部篩骨洞、嗅裂天蓋にステロイド薬の到達が期待できる方法（airway medicine）が非常に合理的な治療と考える。

2021 年度より検討してきた本研究の成果は、英文誌（Saito T, et al: J Laryngol Otol 2024;138(2):162-168）に受理された。

E. 結論

ECRS の術後症例が再発を回避するために、術後の定期診察と急性増悪に対する早期な治療介入が非常に重要である。PEAS は ECRS 患者の術後再発に対する治療方針を決定するために役立つ指標の一つと考えられた。症状とともに鼻腔内の所見が重篤であるほど、より生物学的製剤あるいは再手術の必要性が高まる。患者にも提示できる ECRS の治療ゴールを設定して、治療効果を判定していくことが課題である。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- Okumura S, Saito T, Okazaki K, Fushimi K, Tsuzuki K: Clinical features of olfactory dysfunction in elderly patients. *Auris Nasus Larynx* 2023;50(2):241-246
- Fushimi K, Gyo K, Okunaka M, Watanabe M, Sugihara A, Tsuzuki K: Analysis of risk factors for post-tonsillectomy hemorrhage in adults. *Auris nasus larynx* 2023;50(3):389-394
- Nomura R, Nagasawa Y, Misaki T, Ito S, Naka S, Okunaka M, Watanabe M, Tsuzuki K, Matsumoto-Nakano M, Nakano K: Distribution of periodontopathic bacterial species between saliva and tonsils. *Odontology* 2023;111(3):719-727
- Hirano Y, Nakagomi T, Nakano-Doi A, Kubo S, Minato Y, Sawano T, Sakagami M, Tsuzuki K: Microglia Negatively Regulate the Proliferation and neuronal differentiation of neural stem/progenitor cells isolated from poststroke mouse brains. *Cells* 2023 Aug 10;12(16):2040. doi: 10.3390/cells12162040
- Saito T, Okazaki K, Fushimi K, Tsuzuki K: Usefulness of post-operative endoscopic score for optimal treatment selection in recurrent eosinophilic chronic rhinosinusitis. *J Laryngol Otol* 2024;138(2):162-168
- 都築建三: 嗅覚障害の臨床的特徴 過去～現在～未来. *日鼻誌* 2023;62(1):218-220
- 都築建三: 内視鏡下副鼻腔手術の基本手技. 専攻医トレーニング講座. *日本耳鼻咽喉科学会会報* 2023;126:738-742
- 木下紗也香, 藤田修二, 都築建三: 近年の嗅覚検査技術. *日本味と匂学会誌* 2023;30(1):59-66
- 都築建三: リハビリテーション専門職が支える認知症と超高齢社会 (2) —認知症と言語聴覚療法—認知症患者にみられる嗅覚障害と味覚障害. *保健の化学* 2023;65(8)520-525
- 大館たかえ, 任 智美, 伏見勝哉, 都築建三: 新型コロナウイルス感染症罹患後に遷延する嗅覚味覚異常症例の検討. *口腔・咽頭科* 2023;36(2):178-185
- 齋藤孝博, 岡崎 健, 伏見勝哉, 都築建三: 好酸球性副鼻腔炎に対するデュピルマブの治療効果の検討. *耳鼻咽喉科ニューロサイエンス*

2. 学会発表

- Tsuzuki K: (Rhino-Keynote Lecture) Diagnosis and therapeutic strategy for olfactory dysfunction. The 19th Korea-Japan Joint Meeting of Otorhinolaryngology-Head and Neck Surgery (KJJM 2024) 2024.3.22 Seoul
- Ueda T, Adachi T, Tsuzuki K, Kuroda E: Bisphenol A induces allergic airway inflammation through the activation of ocular immune systems. *JSICR/MMCB* 2023 2023.5.25 Wakayama
- 都築建三: 鼻副鼻腔炎の診療のコツ. 第3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 (ランチョンセミナー) 2023.4.13 和歌山
- 上田龍生, 黒田悦史, 都築建三: 環境化学物質 (Bisphenol A) の眼曝露は涙道関連リンパ組織 (TALT) の活性化を介したアレルギー性気道炎症を惹起する. 第3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 2023.4.14 和歌山
- 齋藤孝博, 岡崎 健, 伏見勝哉, 都築建三: 好酸球性副鼻腔炎に対する術後デュピルマブの反応性の比較. 第3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 2023.4.15 和歌山
- 伏見勝哉, 島田祥吾, 岡崎 健, 齋藤孝博, 廣瀬智紀, 都築建三: IgG4 関連疾患に併存した慢性副鼻腔炎に関する検討. 第124回日本耳鼻咽喉科頭頸部外科学会総会・学術講演会 2023.5.18 福岡
- 齋藤孝博, 岡崎 健, 伏見勝哉, 廣瀬智紀, 都築建三: 好酸球性副鼻腔炎における術前嗅覚脱失例の検討. 第124回日本耳鼻咽喉科頭頸部外科学会総会・学術講演会 2023.5.20 福岡
- 廣瀬智紀, 齋藤孝博, 岡崎 健, 伏見勝哉, 都築建三: 日常のにおいアンケート (SAOQ) における項目別の検討. 第124回日本耳鼻咽喉科頭頸部外科学会総会・学術講演会 2023.5.20 福岡
- 塩野弘晶, 竹林宏記, 福永明子, 須川敏光, 岡 秀樹, 橋本健吾, 森 望, 都築建三: 内視鏡下涙のう鼻腔吻合術 (E-DCR) を行った炎症性疾患の検討. 第124回日本耳鼻咽喉科頭頸部外科学会総会・学術講演会 2023.5.20 福岡
- 伏見勝哉, 塚本千佳子, 廣瀬智紀, 齋藤孝博, 岡崎 健, 都築建三: 後頭部硬膜下腫瘍を合併した慢性副鼻腔炎急性憎悪の1例. 第85回日本

耳鼻臨床学会総会・学術講演会 2023.6.24 東京

伊藤真一, 岡崎 健, 黒田一毅, 西井智子, 貴田朋子, 都築建三: アンケートを用いた鼻副鼻腔術前における疾患ごとの症状の検討. 第 200 回日耳鼻兵庫県地方部会 2023.7.23 神戸

平山沙季, 齋藤孝博, 伏見勝哉, 廣瀬智紀, 都築建三: 好酸球性副鼻腔炎の治療中に好酸球性多発血管炎性肉芽腫症を発症した症例. 第 200 回日耳鼻兵庫県地方部会 2023.7.23 神戸

都築建三: (特別企画) 鼻科学会発最新の診療指針を理解する 嗅覚障害診療ガイドライン. 第 62 回日本鼻科学会総会・学術講演会 2023.9.28 津

廣瀬智紀, 齋藤孝博, 伏見勝哉, 都築建三: 日常においてアンケート (SAOQ) とカード型嗅覚同定検査 (Open Essence) における共通項目の検討. 第 62 回日本鼻科学会総会・学術講演会 2023.9.28 津

伏見勝哉, 齋藤孝博, 廣瀬智紀, 都築建三: 嗅裂炎に対する手術経験. 第 62 回日本鼻科学会総会・学術講演会 2023.9.28 津

岡崎 健, 貴田朋子, 西井智子, 黒田一毅, 伊藤真一, 都築建三: 疾患別にみた鼻副鼻腔疾患の症状、QOL の検討. 第 62 回日本鼻科学会総会・学術講演会 2023.9.29 津

齋藤孝博, 伏見勝哉, 廣瀬智紀, 都築建三: 好酸球性副鼻腔炎の術後再発における治療反応性. 第 62 回日本鼻科学会総会・学術講演会 2023.9.29 津

平山沙季, 齋藤孝博, 伏見勝哉, 廣瀬智紀, 都築建三: 好酸球性多発血管炎性肉芽腫症を発症した好酸球性副鼻腔炎例. 第 62 回日本鼻科学会総会・学術講演会 2023.9.30 津

都築建三: (口腔三学会合同シンポジウム) 鼻副鼻腔炎と関連疾患. 第 68 回 (公社) 日本口腔外科学会総会・学術大会 2023.11.11 大阪

伏見勝哉, 齋藤孝博, 廣瀬智紀, 都築建三: 片側性慢性鼻副鼻腔炎に対する手術症例の術後経過. 第 201 回日耳鼻兵庫県地方部会 2023.11.26 西宮

都築建三, 伏見勝哉, 齋藤孝博, 廣瀬智紀: 片側性慢性鼻副鼻腔炎に対する手術症例の検討. 第 33 回日本頭頸部外科学会総会・学術講演会 2024.2.1 松山

伏見勝哉, 都築建三: 鼻科手術における他科連携の取り組み. 第 33 回日本頭頸部外科学会総会・学術講演会 2024.2.1 松山

都築建三: アレルギー性鼻炎・好酸球性副鼻腔炎

の疾病負荷と治療ゴール. 令和 5 年度慶耳会学術講演会 2024.2.3 東京

齋藤孝博, 伏見勝哉, 廣瀬智紀, 都築建三: 当科における嗅覚刺激療法症例の検討. 第 9 回嗅覚冬のセミナー 2024.3.2 松江

伏見勝哉, 齋藤孝博, 廣瀬智紀, 都築建三: 味覚低下を主訴に当科味覚外来を受診した風味障害例に関する検討. 第 9 回嗅覚冬のセミナー 2024.3.2 松江

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

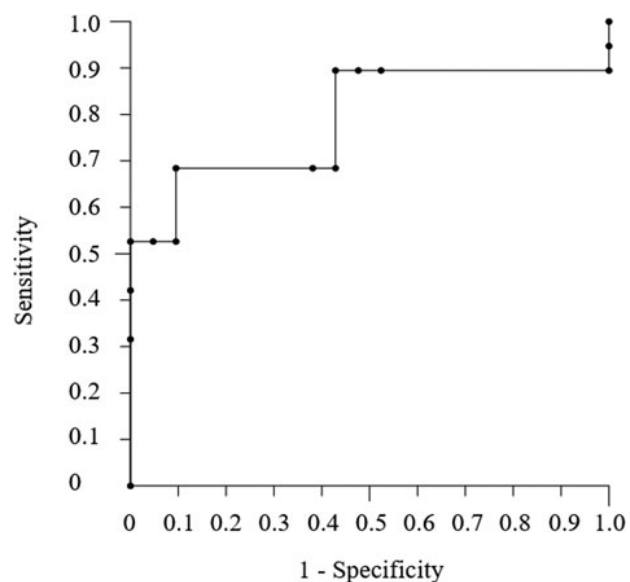
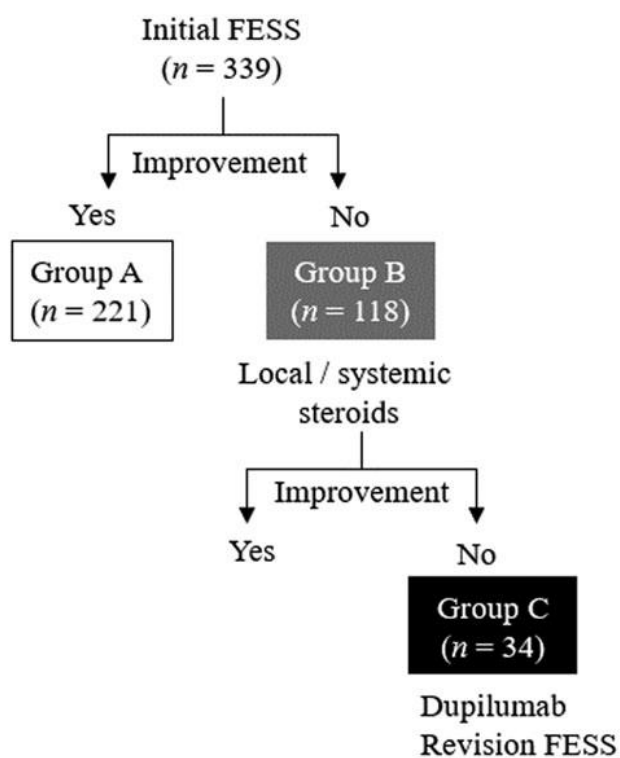


図3 ECRS 術後症例の生物学的製剤・再手術の必要性 (PEAS を用いた ROC 分析)

図1 ECRS 手術症例の術後治療別にみたフローチャート

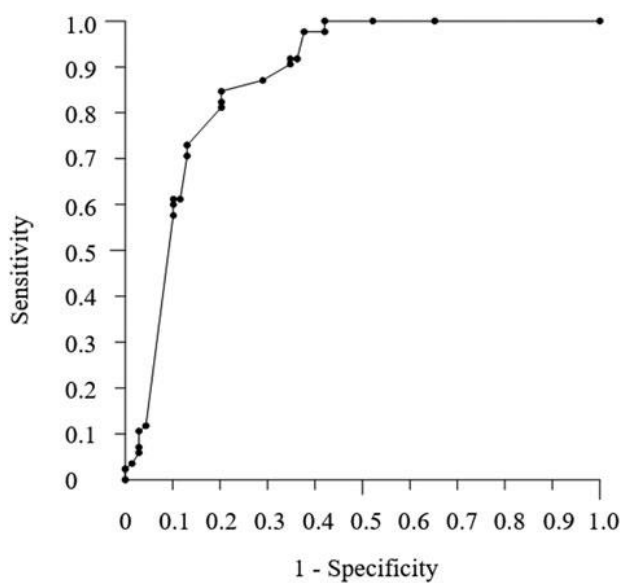


図2 ECRS 術後症例のステロイド治療の必要性 (PEAS を用いた ROC 分析)

表 1 治療前の患者背景

Characteristics	Group A	Group B	Group C	P-values	
				A vs B	A vs C
Age (median (range); years)	53 (23–82)	50 (22–75)	51 (29–75)	0.00345*	0.2640
Sex, male/female (n)	126/95	67/51	21/13	0.5701	0.7102
JESREC diagnostic score (median (range))	15 (11–17)	15 (11–17)	15 (9–17)	0.00001*	0.00179*
Peripheral blood eosinophils (median (range); %)	6.9 (1.5–38)	9.2 (2.2–27)	8.7 (2.3–27)	0.00005*	0.02945*
Presence of bronchial asthma, yes/no (n)	87/134	80/38	24/10	0.00001*	0.0008*
Severity of eosinophilic chronic rhinosinusitis, moderate/severe (n (%))	170/221 (76.9)	104/118 (88.1)	30/34 (88.2)	0.0136*	0.0418*
SAOQ score (median (range); %)	27.0 (0–97.5)	5.0 (0–97.5)	36 (0–80)	0.00022*	0.00082*
Mean olfactory recognition threshold (range)	5.6 (0–5.8)	5.8 (0–5.8)	5.8 (0–5.8)	0.00390*	0.02049*
CT score (median (range))	14 (3–24)	16 (0–28)	18 (0–28)	0.00030*	0.00093*

Group A – no additional post-operative treatment required, $n = 221$. Group B – local/systemic steroids required post-operatively, $n = 118$. Group C – dupilumab and/or revision surgery required, $n = 34$. * $p < 0.05$. JESREC = Japanese Epidemiological Survey of Refractory Eosinophilic Chronic Rhinosinusitis; SAOQ = self-administered odour questionnaire; CT = computed tomography

表 2 ECRS 重症度

Severity	Group A (n (%))	Group B (n (%))	Group C (n (%))	P-values	
				A vs B	A vs C
Mild	51 (23.1)	14 (11.9)	4 (11.8)	0.0136*	0.1794
Moderate	106 (48.0)	41 (34.7)	12 (35.3)	0.0216*	0.1978
Severe	64 (28.9)	63 (53.4)	18 (52.9)	0.00001*	0.0094*

Group A – no additional post-operative treatment required, $n = 221$. Group B – local/systemic steroids required post-operatively, $n = 118$. Group C – dupilumab and/or revision surgery required, $n = 34$. * $p < 0.05$.