

研究要旨

好酸球性副鼻腔炎に対し内視鏡下鼻副鼻腔手術を行った 738 例をデータベースに登録した。福井大学の症例予後を検討すると、JESREC 分類・重症度分類を作成した時に比べ、治療成績は有意に良好であった。それは重症度分類により術後の治療法が変化したためであった。問題は経口ステロイドの中止に関してであった。手術治療に関しては、ホームページにビデオを掲載するとともに、ハンズオンセミナー、鼻手術 web 配信を行った。市民講座、ホームページの充実は順調であり、高評価を得ている。病態解明に関しては、臨床マーカーとして血清中ペリオスチン、血清中 IgG4 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。TSLP 遺伝子多型、NOS2 のプロモーター領域繰り返し配列、血管内皮細胞の糖鎖の関与を見いだした。15LOX、TAFI (Thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor)、tissue plasminogen activator (tPA) が重要な役割を担っており、Type 2 サイトカインで発現が抑制された tPA 発現を正常に戻すことが新しい治療法開発に結び付くと考えられた。夷清肺湯に含まれる黄芩の代謝物、バイカリンが上皮および肥満細胞からの始まりである Type 2 炎症を抑制することを証明した。

A. 研究目的

難治性疾患である好酸球性副鼻腔炎は、本研究班が作成した JESREC スコアなる臨床スコアで 11 点以上という診断基準を決めたことで (Allergy 70:995-1003, 2015)、末梢血中好酸球率を知るための採血、副鼻腔の状態を調べる単純 CT、内視鏡での鼻腔内観察によって、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えるようになった。さらに厳重な術後経過観察による再発の早期発見と対応によって、これまでとは異なった高い QOL を保て、再手術も回避できるようになった。しかし一方で、幾つかの施設別術後成績を比較するとかなりばらつきがあることも判明した。そのため本研究では、内視鏡下鼻副鼻腔手術症例に関して手術方法を検討することで、好酸球性副鼻腔炎に適した内容を決めることができた。そこで日本耳鼻咽喉科学会、日本鼻科学会の協力のもと学術講演会もしくは専門医講習会等の鼻科手術ハンズオンセミナー (模型を利用した体験型手術手技学習) および実技講習において、耳鼻咽喉科専攻医・専門医を指導し、その技

術普及に努める。さらに手術に関する web セミナーを企画し、配信する。

また好酸球性副鼻腔炎の保存的治療成績は本邦において存在しない。欧米においても好酸球性副鼻腔炎の概念が異なるため、参考になるデータもほとんどない。これまで好酸球性副鼻腔炎は少量長期マクロライド療法の効果がないとされていたが、実際の成績は不明である。そこで 2018 年からの 3 年間、電子登録システムを使用することで、マクロライド少量長期療法、経口ステロイド、鼻噴霧用ステロイド、抗ロイコトリエン薬の治療効果を判定する。また今回の検討は、介入試験ではなく、通常診察内容を登録保存し解析するといった観察研究であり、患者への負担もない。電子登録システムは現在稼働している。その結果を基に好酸球性診療ガイドラインを作成する。

市民への啓蒙活動は非常に重要である。最近ようやく「難治性の蓄膿症」が好酸球性副鼻腔炎であるとの認識が芽生えてきた。これまで通り、市民公開講座を開催して、市民への啓蒙活動を行う。

B. 研究方法

研究代表者および研究分担者の 17 施設および

関連施設で行われた内視鏡下鼻副鼻腔手術に関して調査票による検討を行う。発症年齢、初診時身体所見・症状、喫煙の有無、採血データ、抗原特異的IgE、呼吸器機能、CTスコア、合併症、JESRECスコア、好酸球性副鼻腔炎の重症度、好酸球性中耳炎の有無（該当項目）、術式、手術回数、術後予後判定、術後使用薬剤、鼻茸スコア、主治医の再発判定、サンプル採取の有無を各施設で電子登録する。各施設は自分施設症例のみ閲覧、解析できる。研究代表者は、症例番号付きですべての症例を調べ、解析用統計データを作成する。電子登録は、JESREC 研究ホームページにスタッフ用のログイン部を作成し、症例を登録する。

保存的治療法による治癒率、改善度の検討のため、同様の電子登録システムを使用して、マクロライド少量長期療法、経口ステロイド、鼻噴霧用ステロイド、抗ロイコトリエン薬の治療効果を検討する。判定は主治医判断と visual analog scale (VAS)による患者アンケートによって行う。鼻づまり、鼻漏、頭痛、嗅覚の低下の4項目とする。それらをまとめること、これまでの報告を検証することで治療指針作成する。クリニカルクエッション (CQ) に対する回答を掲載論文からのレビューおよびメタ解析を行うとともに、手術療法、保存的療法の結果を含めて解説を含めて作成する。

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。

最適手術法の啓蒙のため、日本鼻科学会、日本耳鼻咽喉科学会専門医講習会においてハンズオンセミナー、実技講習を開催する。医師・コメディカルのために本研究班 (JESREC 研究) のホームページの充実を図る。好酸球性副鼻腔炎の疫学、発症機序、治療法、新規治療の開発状況などの新しい情報を追加する。

市民に対して好酸球性副鼻腔炎を啓蒙するために市民講座を開催する。日本鼻科学会学術講演会において、好酸球性副鼻腔炎と別の鼻副鼻腔疾患とを組み合わせた市民講座を開催する。

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。

好酸球性副鼻腔炎患者において、遺伝子的な面から、*Thymic stromal lymphopoietin (TSLP)* の遺伝子多型が好酸球性副鼻腔炎に関連があるのではないかと考えてきた。そこで鼻茸合併慢性副鼻腔炎 (CRSwNP) と慢性副鼻腔炎を伴うアスピリン不耐症 (AERD) 患者の *TSLP* 遺伝子多型を調べた。

鼻腔における一酸化窒素 (nitric oxide; NO) は主に一酸化窒素合成酵素 (nitric oxide synthase 2; NOS2) によって合成され、NOS2 遺伝子には遺伝子多型の1つである反復配列多型が存在する。慢性副鼻腔炎患者および好酸球性副鼻腔炎患者において、NOS2 反復配列の回数 GeneMapper software で検討し、術後の再発との関連を調べた。

好酸球性副鼻腔炎の臨床マーカー確立のため、JESREC研究に参加した5つの施設 (福井大学、岡山大学、獨協医科大学、自治医科大学さいたま医療センター、横浜市立大学附属市民総合医療センター) でESSを受けた慢性副鼻腔炎患者の血清 (n=336) のIgG4とペリオスチンを測定した。JESREC基準による分類では、non-ECRSが119例、軽症ECRSが57例、中等度ECRSが94例、重症ECRSが66例であった。

鼻腔洗浄液および鼻腔組織のトロンビン、thrombin antithrombin Complex (TATc)、Thrombin activatable fibrinolysis inhibitor (TAFI)、Eosinophil cationic protein (ECP)をELISAで測定後、鼻腔洗浄液および組織の総タンパク濃度にて補正し、好酸球性副鼻腔炎とコントロールを比較した。

好酸球上のL-selectin と炎症個所に発現するHEV様血管内皮上の末梢リンパ節アドレシン (PNAd) との関与に着目した。組織中のPNAdの発現、血管内腔に接着する白血球の傾向、好酸球上のL-セレクチン発現、PNAdを発現させたCHO細胞への好酸球接着の相違を解析した。

(倫理面への配慮)

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、順次承認を受けた。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った。実際の登録時には、患者からの同意を文書で得たのち、登録した。

C. 研究結果

平成 30 年 9 月 24 日に福井市 AOSSA で西日本 ESS セミナーを開催し、参加者全員で内視鏡下鼻副鼻腔手術 (ESS) に関する演題を議論し、午後からオープン参加の班会議を開催して、手術に関する議論を行った。好酸球性副鼻腔炎 (ECS) に対する ESS における工夫点を班会議で討論し、代表的手術ビデオと power point に書かれた手術の工夫点をサイトの中の stuff only の場所に掲載し、研究代表者および分担者、協力者が見られるようにした。手術は、篩骨蜂巣の処理とりわけ前篩骨洞処理がポイントになり、残存蜂巣がないように丁寧に行うことが大切である。前篩骨動脈の同定はできるだけ行い、最小限の出血で抑えることが肝要である。術中の出血コントロールが広い視野つながら、手術のできに反映していた。前頭洞から前篩骨洞天蓋は平坦化し、前頭洞の排出路は拡大する。そのために Draf IIb を行うことも多い。篩骨洞開放の前に 70 度内視鏡で鼻前頭管ルート確認をしておく方法もある。前頭洞解放時には、Axial flap を作成することも推奨される。嗅裂の開大のためには、止血用ゼラチン (スポンゼル)、ゼロフォーム、ソープサン、酸化セルロース (サージセル®) のどれかを上鼻道に挿入して嗅裂開大し、トリアムシノロン (ケナコルト A®) を注入する。道具の選択は個人の好みはあるが、やはり重要でスタンツエ強弯などの使用が推奨される。

好酸球性副鼻腔炎の主症状は嗅覚障害であるが、嗅覚障害患者は 1,683 名の解析では、40% が本疾患を原因し、障害程度は高度であったが、他の原因疾患に比べ改善率は高く、治療後の障害程度はより軽度であった。好酸球性副鼻腔炎の内視鏡下鼻副鼻腔手術後、281 症例の鼻内所見を E スコアとして検討すると、若年成人、気管支喘息、術前 CT スコア高値、嗅覚平均認知域値、術中所見で副鼻腔におけるポリープの存在が、術後 E スコアの増悪因子として挙げられた。

内視鏡下鼻副鼻腔手術を行った 738 例の登録がなされた。うち福井大学症例 50 例に関して術後 6 ヶ月の鼻茸再発率を検討した。その結果、JESREC 分類での中等症 15% (13 例中 2 例) の再発のみであり、重症、軽症。非好酸球性では再発は認めなかった。2015 年に JESREC 分類を作成した際の再発率は、重症 30%、中等症 20%、軽症 20% であり、今回の再発率は有意に低下していた。ただし術後半年後の経口ステロイドの使用は、重症 83%、中等症 45%、軽症 30% であり、高いままであった。

経口ステロイド使用例 100 例、マクロライド少量長期療法 40 例、抗ロイコトリエン薬投与 20 例、術後の鼻噴霧用ステロイド使用 500 例から治療効果を検討した。鼻茸の有意な縮小を認めたのは、経口ステロイドのみであった。マクロライド少量長期療法は、膿性鼻汁の改善のみに貢献した。抗ロイコトリエン薬は、改善した項目が認められなかった。鼻噴霧用ステロイドは、術後に使用して、2007 年～2009 年のデータと比較して再発が改善しているので、有効であったと推測できる。

日本鼻科学会の中に好酸球性副鼻腔炎診療ガイドライン作成委員会が発足した。すでに解説部分は出来上がっているが、クリニカルクエッションは、一部問題があり修正中である。ただ治療の有効性を示した論文があまりに少なく、対象症例も異なるためメタ解析に関しては、難航している。

好酸球性副鼻腔炎には、好酸球性中耳炎を合併することがあるが、72 人の好酸球性中耳炎患者で検討するとロジスティック解析における感音難聴と臨床的特徴との関連は、コントロール不良の糖尿病 ($p=0.0486$)、感染 ($p=0.0169$) および中耳粘膜肥厚 ($p=0.00115$) が有意差をもって関連していると示された。黄色ブドウ球菌、MRSA、緑膿菌、真菌、*coagulase negative Staphylococcus (CNS)*, *Coryne bacterium* であった。144 耳のうち耳と鼻の細菌培養結果が一致したのは 52 耳であった。一致がみられた緑膿菌、CNS、Coryne の 3 菌種で有意に骨導閾値との関連が示された。

平成 30 年 5 月 1 日、2 日に行われた第 119 回日

本耳鼻咽喉科学会にて鼻科ハンズオン（60名）を行った。平成30年7月7日には日本耳鼻咽喉科学会夏期講習会でESSのビデオセミナー（25名）を開催した。平成30年9月29日旭川で行われた第57回日本鼻科学会総会において、「現代の蓄膿症は昔と違う！好酸球性副鼻腔炎」演題名で市民講座を行った。約100名の参加者があった。平成30年11月17日18日には日本耳鼻咽喉科学会専門医講習会で鼻科ハンズオンセミナー（40名）を開催した。令和元年5月9日、10日に行われた第120回日本耳鼻咽喉科学会にて鼻科ハンズオン（48名）を行った。令和元年7月6日には日本耳鼻咽喉科学会夏期講習会でESSのビデオセミナー（25名）を開催した。令和元年10月4日東京で行われた第58回日本鼻科学会総会において、「鼻の病気の最新情報：アレルギー性鼻炎と副鼻腔炎：減ったあおばな、増える難治性ちくのう」の演題名で市民講座を行った。約120名の参加者があった。令和元年11月16日には第33回日本耳鼻咽喉科学会専門医講習会で鼻科ハンズオンセミナー（40名）を開催した。いずれも参加者からは好評であり、セミナー後のアンケート調査では手術に対する自信が高まっていた。令和2年11月7日第1回日本耳鼻咽喉科秋季大会（旧専門医講習会）にて鼻科ハンズオンセミナー（40名）を開催した。

鼻手術ウェブ講義を令和2年11月から第3金曜日19時から月1回配信し、全国の耳鼻咽喉科医に啓蒙している。

本研究班のホームページの内容を刷新した。同ホームページに、慢性副鼻腔炎と好酸球性副鼻腔炎の講義、医師向けおよびコメディカル向け動画（30分）を作成し、ホームページに掲載した。「好酸球性副鼻腔炎の病態解明と新たな治療戦略」のモノグラフとビデオを作成し、全国に配布するとともにホームページに掲載した。

血清中ペリオスチンは好酸球性副鼻腔炎の重症度の比例関係があり、術前に高値であった症例は、有意に再発の可能性が高く、臨床マーカーの可能性もある。またプロテアーゼ阻害薬であるCST-1も重症度と関連があり、鼻粘膜および線維芽細胞を用いた実験では、好酸球遊走因子産生と

上皮系サイトカイン産生亢進を誘導し、最終的に好酸球遊走を促進することが判明した。

ESSを施行した慢性副鼻腔炎患者336例を対象とし、JESREC基準により非ECRS、ECRS（軽度、中等度、重度）の4群、あるいは術後再発あり/なしの2群に分け、血清IgG4値との関連を検討した。また術後再発の有無によりROC曲線から血清IgG4値のカットオフ値を求め、術後再発の予測に有効か検討した。血清IgG4値は非～軽症ECRS群と比較し、中等症～重度ECRS群で有意に高値であった。また再発なしの群と比較し、再発ありの群で有意に高値であった。ROC曲線から、再発の有無を予測する血清IgG4値のカットオフ値を95mg/dlとすると感度39.7%（95%CI: 27.1-53.4）、特異度80.5%（95%CI: 74.3-85.8）となった。このカットオフ値を用いた血清IgG値と血清ペリオスチン値（カットオフ値115.5ng/ml）を組み合わせると、いずれかが高い場合の再発率は、いずれも低い場合と比較し有意に高かった（オッズ比3.95（95%CI: 1.97-7.92））。

好酸球性副鼻腔炎鼻茸では、凝固系因子系機能亢進と線溶系機能低下が存在し、フィブリン沈着が著明である。線溶系の因子にTissue-type plasminogen activatorがある。この遺伝子のプロモーター領域を解析するとDNAのメチル化が起こっているとTissue-type plasminogen activator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。すなわちメチル化の制御が予防につながる可能性がある。肝臓で合成される酵素TAFI（Thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor）は、線溶系の働きを制御するが、好酸球性副鼻腔炎の鼻腔洗浄液中のTAFIの濃度は、健常人群および鼻茸を合併しない慢性副鼻腔炎と比較して有意に高値であった。特に気管支喘息を合併する患者で高いことを見出した。これらの結果は好酸球性副鼻腔炎の難治化に関与している可能性を示唆している。TAFIは肝臓でしか産生されないことを考えると、好酸球性副鼻腔炎は、局所的な疾患ではなく全身性疾患における鼻という局所表現の可能性もあると考え

た。好酸球性副鼻腔炎鼻茸では、Type 2 サイトカイン (IL-4, IL-13) で plasminogen activator (tPA) の発現と活性が低下することで線溶系の抑制が起こっている。そのため tPA 発現を亢進する低化合物、刺激、サイトカイン・ケモカインを同定することが新規治療に結び付くことが判明した。

好酸球性副鼻腔炎患者において、遺伝子的な面から、*Thymic stromal lymphopoietin (TSLP)* の遺伝子多型が好酸球性副鼻腔炎に関連があるのではないかと考えてきた。そこで鼻茸合併慢性副鼻腔炎 (CRSwNP) と慢性副鼻腔炎を伴うアスピリン不耐症 (AERD) 患者の *TSLP* 遺伝子多型を調べた。その結果 *TSLP* 遺伝子多型 (rs1837253) が好酸球性副鼻腔炎およびアスピリン不耐症患者ともに別集団による2度の解析で、有意な相関を認めた。

鼻腔における一酸化窒素 (nitric oxide; NO) は主に一酸化窒素合成酵素 (nitric oxide synthase 2; NOS2) によって合成され、NOS2 遺伝子には遺伝子多型の1つである反復配列多型が存在する。慢性副鼻腔炎患者および好酸球性副鼻腔炎患者において、NOS2 反復配列の回数 GeneMapper software で検討すると NOS2 反復配列の回数が少ないほど鼻茸における NOS2 遺伝子発現量が増加していた。反復配列の回数を、11 回以下を S 型、12 回以上を L 型と分類したところ、多施設前向きコホートをを用いた慢性副鼻腔炎患者および好酸球性副鼻腔炎患者では、S/S 型は S/L 型や L/L 型と比較して高い術後再発率を示した。NOS2 反復配列多型は鼻茸における NOS2 発現量と関連しており、術後再発に影響を与える遺伝的要因となる可能性が示唆された。

好酸球性副鼻腔炎は生体にとって望まれない免疫の過剰反応であり、副鼻腔粘膜のみならず篩骨洞などの副鼻腔内にも好酸球の選択的な集積を伴う。このような局所では、好酸球の活性化による顆粒蛋白の放出によって組織障害が起こるが、好酸球は細胞外トラップや顆粒を放出する能

動的な細胞死 (EETosis) を来していることがわかってきた。EETosis は粘液の粘性を増強し、クリアランス障害、シャルコー・ライデン結晶の形成などに寄与しており、炎症増幅に関与している。好酸球性副鼻腔炎の病態を理解するうえで、好酸球の運命決定機構を理解することが重要であり、将来的な新規治療にもつながると考えられる。好酸球性副鼻腔炎患者から得られた組織標本の EETosis を、DNA を染色後共焦点顕微鏡にてその局在と核崩壊の程度で評価した。さらに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した。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。

好酸球性副鼻腔炎鼻茸で認められる Charcot-Leyden 結晶は、好酸球の細胞膜直下の 250nm 以内に集積しており、TNF α の刺激などで分泌される時も、他の分泌顆粒のような定型的脱顆粒 (piecemeal degranulation and compound exocytosis) が起こらないことが判明した。好酸球性副鼻腔炎では、凝固系が亢進し線溶系が抑制されている。

好酸球性副鼻腔炎は、鼻粘膜への著明な好酸球浸潤が特徴である。本研究では好酸球上の L-selectin と炎症個所に発現する HEV 様血管内皮上の末梢リンパ節アドレシン (PNAd) との関与に着目した。組織中の PNAd の発現、血管内腔に接着する白血球の傾向、好酸球上の L-セレクチン発現、PNAd を発現させた CHO 細胞への好酸球接着の相違を解析した。ECRS の鼻ポリープには HEV 様血管が誘導されており、その内腔面に発現する PNAd と好酸球上の L-selectin が相互作用し好酸球浸潤が起きている可能性が示唆された。

ω3 系多価不飽和脂肪酸 (リノレン酸、エイコ

サペンタエン酸、ドコサヘキサエン酸) および ω 6系多価不飽和脂肪酸(リノール酸、 γ リノール酸、アラキドン酸)を代謝する酵素である15-Lipoxygenase(15-LOX)の遺伝子 ALOX-15が、好酸球性副鼻腔炎鼻茸では非好酸球性副鼻腔炎鼻茸よりも有意に高く、好酸球浸潤に ALOX-15発現亢進が関与している可能性が高いことを見出した。辛夷清肺湯に含まれる黄芩の代謝物、バイカリンによって上皮での刺激レベルで IL-33の産生を抑えるとともに、肥満細胞からの IL-5 および IL-13産生を抑制することで Type 2炎症を抑制することが判明した。

好酸球性副鼻腔炎および非好酸球性副鼻腔炎の鼻腔ぬぐい液を採取し細菌由来 DNA を抽出し、16S rRNA 領域を増幅し、次世代シーケンサーによる細菌叢解析を行った。取得したデータをソフトウェア QIIME 等を用いて細菌種を同定するとともに機能予測を行い、同定した菌種およびその代謝産物を用いて気道上皮細胞へ与える影響を評価した。好酸球性副鼻腔炎および非好酸球性副鼻腔炎の鼻茸ホルマリン固定パラフィン包埋検体から RNA を抽出し、nCounter®システムを用いて新たに開発した慢性副鼻腔炎診断パネル(FKN panel)により遺伝子発現量を測定する。取得したデータを用いてクラスター解析を行いエンドタイプ分類を行う。好酸球性副鼻腔炎 68例、非好酸球性副鼻腔炎 47例より鼻腔ぬぐい検体を採取し、16S rRNA メダゲノム解析を行った。好酸球性副鼻腔炎および非好酸球性副鼻腔炎に特徴的な細菌を特定し、細菌機能を同定した。その結果、特定の細菌が産生する代謝産物が気道上皮細胞においてサイトカイン誘導性遺伝子の遺伝子発現を抑制していることを見出した。好酸球性副鼻腔炎および非好酸球性副鼻腔炎 250例より鼻茸ホルマリン固定パラフィン包埋検体を採取し、エンドタイプ分類を行った。今まで報告されたタイプのほかに新たなエンドタイプが同定された。

D. 考察

手術症例の検討から、JESREC 分類・重症度分類にて、重症度に合わせた術後の対処法が行われ、鼻茸の再発は著しく減少したが、経口ステロイド

を終了することができない現実が判明した。今後もっと長い術後観察期間で再発率を検討するとともに、他施設の予後状況を明確にする必要がある。

保存的治療として、経口ステロイドは鼻茸縮小効果を認めた。感染時には抗菌薬内服は有効であるが、鼻茸縮小効果はない。抗ロイコトリエン薬も鼻茸縮小効果はない。鼻噴霧用ステロイドも鼻茸縮小効果はないが術後に使用されている場合が有効であった。

鼻科手術ハンズオンセミナー、手術ビデオ、鼻手術ウェブ講義は耳鼻咽喉科医に好評であった。「好酸球性副鼻腔炎の病態解明と新たな治療戦略」に関しては、第121回日本耳鼻咽喉科学会学術講演会で宿題報告として発表したが、大変高い評価を得た。この内容は、福井大学からこれまでに掲載された論文と今後投稿される予定を含めて約40篇の英文論文から構成されている。

15-LOX は現在非常に注目を浴びている酵素であり、これを阻害する低分子化合物の開発が盛んに行われている。すなわち今後、好酸球性副鼻腔炎の有力な治療薬になる可能性がある。辛夷清肺湯はすべての好酸球性副鼻腔炎患者に効果があるわけではないが、辛夷清肺湯に含まれる黄芩の代謝物、バイカリンによって上皮および肥満細胞からの Type2炎症開始を抑制することが判明した。明確な治療効果機序がわからないものがほとんどの漢方薬の中で、このように明確に機序を同定できたことは、今後の漢方治療に貢献したと考える。tPA 発現を亢進する低化合物、刺激、サイトカイン・ケモカインを見出すことが、好酸球性副鼻腔炎の制服の鍵であると考えられる。

E. 結論

重症度分類を作成したことは、術後の患者予後に高く貢献している。しかし経口ステロイドをどのように止めるかが、重要な課題であることが判明した。また経口ステロイド以外、有用な保存的治療は、これまでの治療ではないことが明確になった。

鼻科手術ハンズオンセミナー、手術ビデオ、鼻手術ウェブ講義は今後も継続する意義があると思われ、継続していく。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

Imoto Y, Takabayashi T, Sakashita M, Kato Y, Yoshida K, Kidoguchi M, Koyama K, Adachi N, Kimura Y, Ogi K, Ito Y, Kanno M, Okamoto M, Narita N, Fujieda S. Enhanced 15- lipoxygenase 1 production is related to periostin expression and eosinophil recruitment in eosinophilic chronic rhinosinusitis. *Biomolecules*. 2020 Nov 18;10(11):1568.

Yoshida K, Takabayashi T, Kaneko A, Takiyama M, Sakashita M, Imoto Y, Kato Y, Narita N, Fujieda S. Baicalin suppresses type 2 immunity through breaking off the interplay between mast cell and airway epithelial cell. *J Ethnopharmacol*. 2021 Mar 1;267:113492.

Asano K, Ueki S, Tamari M, Imoto Y, Fujieda S, Taniguchi M. Adult-onset eosinophilic airway diseases. *Allergy*. 2020 Dec;75(12):3087-3099.

Kidoguchi M, Yoshida K, Noguchi E, Nakamura T, Morii W, Haruna T, Okano M, Yamashita Y, Haruna S, Hasegawa M, Yoshida N, Ninomiya T, Imoto Y, Sakashita M, Takabayashi T, Fujieda S. Association between the NOS2 pentanucleotide repeat polymorphism and risk of postoperative recurrence of chronic rhinosinusitis with nasal polyps in a Japanese population. *Allergol Int*. 2020 Oct;69(4):619-621.

Melo RCN, Wang H, Silva TP, Imoto Y, Fujieda S, Fukuchi M, Miyabe Y, Hirokawa M, Ueki S, Weller PF. Galectin-10, the protein that forms

Charcot-Leyden crystals, is not stored in granules but resides in the peripheral cytoplasm of human eosinophils. *J Leukoc Biol*. 2020 Jul;108(1):139-149.

Matsunaga K, Katoh N, Fujieda S, Izuhara K, Oishi K. Dupilumab: Basic aspects and applications to allergic diseases. *Allergol Int*. 2020 Apr;69(2):187-196.

Oka A, Ninomiya T, Fujiwara T, Takao S, Sato Y, Gion Y, Minoura A, Haruna SI, Yoshida N, Sakuma Y, Izuhara K, Ono J, Taniguchi M, Haruna T, Higaki T, Kariya S, Koyama T, Takabayashi T, Imoto Y, Sakashita M, Kidoguchi M, Nishizaki K, Fujieda S, Okano M. Serum IgG4 as a biomarker reflecting pathophysiology and post-operative recurrence in chronic rhinosinusitis. *Allergol Int*. 2020 Jul;69(3):417-423.

堤内俊喜、小林基弘、藤枝重治. 好酸球性副鼻腔炎における鼻ポリープ中への好酸球浸潤の機序について. *アレルギーの臨床* 2020; 40(9): 57-60.

藤枝重治. 慢性副鼻腔炎の治療の新展開. *Prog Med* 2020; 40: 671-672.

藤枝重治. ウォーモルド内視鏡下鼻副鼻腔・頭蓋底手術. *耳鼻咽喉科・頭頸部外科* 2021; 93(2): 174.

藤枝重治、足立直人、小山佳祐. 好酸球性副鼻腔炎の診断と治療. *Medicina* 2021; 58(2): 307-312.

藤枝重治. 好酸球性副鼻腔炎の病態解明と新たな治療戦略. *宿題報告* 2020: 1-252, 中西印刷

Imoto Y, Kato A, Takabayashi T, Stevens W, Norton JE, Suh LA, Carter RG, Weibman AR, Hulse KE, Harris KE, Peters AT, Grammer LC, Tan BK, Welch K, Shintani-Smith S, Conley

DB, Kern RC, Fujieda S, Schleimer RP. Increased thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor levels in patients with chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *J Allergy Clin Immunol*. 2019 Dec;144(6):1566-1574.e6.

Bachert C, Han JK, Desrosiers M, Hellings PW, Amin N, Lee SE, Mullol J, Greos LS, Bosso JV, Laidlaw TM, Cervin AU, Maspero JF, Hopkins C, Olze H, Canonica GW, Paggiaro P, Cho SH, Fokkens WJ, Fujieda S, Zhang M, Lu X, Fan C, Draikiwicz S, Kamat SA, Khan A, Pirozzi G, Patel N, Graham NMH, Ruddy M, Staudinger H, Weinreich D, Stahl N, Yancopoulos GD, Mannent LP. Efficacy and safety of dupilumab in patients with severe chronic rhinosinusitis with nasal polyps (LIBERTY NP SINUS-24 and LIBERTY NP SINUS-52): results from two multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group phase 3 trials. *Lancet*. 2019 Nov 2;394(10209):1638-1650.

Fujieda S, Imoto Y, Kato Y, Ninomiya T, Tokunaga T, Tsutsumiuchi T, Yoshida K, Kidoguchi M, Takabayashi T. Eosinophilic chronic rhinosinusitis. *Allergol Int*. 2019 Oct;68(4):403-412.

Nakayama T, Hirota T, Asaka D, Sakashita M, Ninomiya T, Morikawa T, Okano M, Haruna S, Yoshida N, Takeno S, Tanaka Y, Yoshikawa M, Ishitoya J, Hizawa N, Isogai S, Mitsui C, Taniguchi M, Kojima H, Fujieda S, Tamari M. A genetic variant near TSLP is associated with chronic rhinosinusitis with nasal polyps and aspirin-exacerbated respiratory disease in Japanese populations. *Allergol Int*. 2020 Jan;69(1):138-140.

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 Oct;46(5):653-662.

Tsutsumiuchi T, Hoshino H, Fujieda S,

Kobayashi M. Induction of peripheral lymph node addressin in human nasal mucosa with eosinophilic chronic rhinosinusitis. *Pathology*. 2019 Apr;51(3):268-273.

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 p 114-118

2. 学会発表

藤枝重治 好酸球性副鼻腔炎の病態解明と新たな治療戦略 第 121 回日本耳鼻咽喉学会総会 2021.10.7 岡山

高林哲司 鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎の発症と病態における Type 2 炎症の役割. 第 121 回日本耳鼻咽喉学会総会 2021.10.7 岡山

高林哲司 慢性気道炎症性疾患制御に向けた治療アプローチ. 第 1 回日本耳鼻咽喉科学会秋季大会 2020.11.7. 大阪

Shigeharu Fujieda: Eosinophilic Chronic Rhinosinusitis JSA/WAO joint congress 2020 2020/9/17 -10/20 Kyoto

Imoto Y, et al. The significance of adipokines in eosinophilic chronic rhinosinusitis. JSA-WAO Joint meeting 2020. 2020/9/17 -10/20 Kyoto

Sakashita M, et al. Metabolomics of lipid mediator in nasal polyps with eosinophilic chronic rhinosinusitis by Liquid chromatography mass spectrometry (LC-MS) JSA-WAO Joint meeting 2020. 2020/9/17 -10/20 Kyoto

Kidoguchi M, et al. Association between the NOS2 pentanucleotide repeat polymorphism and risk of postoperative recurrence of chronic rhinosinusitis with nasal polyps in a Japanese population. JSA-WAO Joint meeting 2020. 2020/9/17 -10/20 Kyoto

木戸口正典, 他. NOS2 遺伝子多型が鼻茸中の

NOS2 発現量および術後再発に与える影響. 第 38 回日本耳鼻咽喉科免疫アレルギー学会 2020.9.15 -16 横浜

Imoto Y, et al. The significant relationships between fibrinolysis and coagulation factors in the pathogenesis of nasal polyps. 第 38 回日本耳鼻咽喉科免疫アレルギー学会 2020.9.15 -16 横浜

吉田加奈子, 他. Thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor (TAFI) がアレルギー炎症に与える影響の検討. 第 38 回日本耳鼻咽喉科免疫アレルギー学会 2020.9.15 -16 横浜

藤枝重治. 好酸球性副鼻腔炎における重症喘息の合併 第 51 回環境職業アレルギー学会 2020.11.6 岡山

藤枝重治 耳鼻咽喉科：鼻科炎症疾患と生物製剤 第 57 回日本小児アレルギー学会 2020.10. 横浜

藤枝重治 好酸球性副鼻腔炎 第 14 回相模原アレルギーセミナー 2020.8. web

木戸口正典, 他. 慢性副鼻腔炎エンドタイプ診断パネルの開発と抗モノクローナル抗体薬への応用について. 第 59 回 日本鼻科学会 2020.10.10

Chronic rhinosinusitis with nasal polyp: Endotype and clinical marker. 10th EMIRATES otorhinolaryngology audiology and communication disorders congress. Shigeharu Fujieda, Dubai- 2020/1/15, 国外, 口頭

Increased expression of L-plastin in nasal polyp of patients with aspirin-exacerbated respiratory disease. Shigeharu Fujieda, Corlas meeting 2019, Bern 2019/8/25, 国外, 口頭

Treatment of biologics for chronic rhinosinusitis with nasal polyps. Shigeharu Fujieda 韓国 3 南鼻科学会 2019/8/17 Busan,

国外,口頭

なし

Novel treatment for intractable chronic rhinosinusitis with nasal polyp: strategy for precision medicine. Shigeharu Fujieda EAACI 2019, Lisbon, 2019/6/4 国外,口頭

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

慢性副鼻腔炎の患者を分類するためのデータの取得方法、およびその利用. 特願 2020-169189 令和 2 年 10 月 6 日, 出願人 : 国立法人福井大学 国立法人筑波大学. 発明者 : 藤枝重治 木戸口正典、小山佳祐、野口恵美子、森井航.

医薬組成物 特願 PCT/JP2020/035438 国立法人福井大学 藤枝重治 高林哲司 吉田加奈子

慢性副鼻腔炎の予防剤または治療剤、およびこれらをせいぞうするためのスタチンの使用. 特願 2019-101552 令和元年 5 月 30 日 出願人 : 国立大学法人福井大学出願 発明者 : 坂下雅文、高林哲司、藤枝重治

2. 実用新案登録

なし

3. その他