

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 藤枝 重治 福井大学 学術研究院医学系部門 教授

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症例 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を術後 6 ヶ月では中止できないことであり、今後長期予後と術後の治療法を再考していく必要がある。市民講座、ハンズオンセミナー、鼻手術 web 配信、ホームページの充実が順調であり、高評価を得ている。病態解明に関しては、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。

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。

日本韓国耳鼻咽喉学会、International Society of Inflammation and Allergy of the Nose (ISIAN)、European Rhinology Society (ERS)において難治性副鼻腔炎のシンポジウムを開き意見交換を行う。それら国際学会の日本の窓口である日本鼻科学会では、研究代表者もしくは分担者の施設からシンポジストをだすことになっている。

手術で摘出した好酸球性副鼻腔炎鼻茸、および培養上皮細胞、線維芽細胞を用いて、好酸球性副鼻腔炎の病態解明と新規治療法の実験を行う。

(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

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 カ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ため、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。

令和 2 年 11 月 7 日大阪で行われた第 34 回日本耳鼻咽喉科専門医講習会で鼻科手術ハンズオンセミナーを開催した。コロナ禍のため 20 名に減らして行った。参加者には大変好評であった。

好酸球性副鼻腔炎ホームページの内容を刷新し、手術手技ビデオを掲載した。
(<https://jesrec.jp>)

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 (各 40 分) 2 編を掲載し、閲覧できるようにした。

「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。

北陸高度アレルギー専門医療人育成プランと合同で、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。

病態解明として、 ω 3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。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、健康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。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 tissue 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。

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性がある。

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

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

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

2. 実用新案登録

なし

3. その他