

好酸球性副鼻腔炎におけるバイオマーカー、上下気道病態の関連性、手術療法に関する研究

研究分担者	竹野幸夫	広島大学	大学院医歯薬保健学研究科	教授
研究協力者	石野岳志	広島大学病院	耳鼻咽喉科・頭頸部外科	講師
	堀部裕一郎	広島大学病院	耳鼻咽喉科・頭頸部外科	助教
	高原 大輔	広島大学病院	耳鼻咽喉科・頭頸部外科	医科診療医
	西田 学	広島大学病院	耳鼻咽喉科・頭頸部外科	医科診療医
	竹本 浩太	広島大学病院	耳鼻咽喉科・頭頸部外科	医科診療医
	川住 知広	広島大学病院	耳鼻咽喉科・頭頸部外科	医科診療医

研究要旨

副鼻腔炎症例の臨床データ収集を行ない、JESREC study により確立した診断基準の妥当性について検討した。また基礎的研究として、1) 鼻副鼻腔における一酸化窒素 (NO) 産生とレドックス制御からみた粘膜組織障害に関する研究、2) NO 合成酵素 (NOS) の遺伝子多型と関連遺伝子発現、副鼻腔炎表現型 (phenotype) と病態型 (endotype) との関連性の検討。臨床研究として、3) ECRS に対する標準術式の確立と再発予防目的とした術式の検討、4) 下気道病変から見た ECRS 病態と抗体製薬の有用性について検討した。

A. 研究目的

好酸球性副鼻腔炎 (ECRS) の疾患概念が提唱され、JESREC スコアをもとにした診断基準と重症度分類が確立されている。この概念は病態と臨床予後に密な関連性が検証され、国際的にも認知が進んでいる。しかしながら実地臨床では、本疾患は極めて薬剤抵抗性で難治であり、内視鏡下副鼻腔手術 (ESS) の術後再発も高頻度である。また診断基準作成から間もないため、疫学調査と臨床データの集積も十分ではない。また、新規に抗体製薬の保険適応承認が昨年より得られており、ステロイド内服にかわる保存治療として期待が持たれている。これらに関して、本年度も引き続き臨床背景と治療予後に関するデータ収集を行なった。

基礎的研究として、1) 鼻副鼻腔における一酸化窒素 (NO) 産生とレドックス制御からみた副鼻腔炎粘膜における組織障害に関する研究、2) NO 合成酵素 (NOS) の遺伝子多型と関連遺伝子発現、副鼻腔炎表現型 (phenotype) と病態型 (endotype) との関連性の検討。

臨床研究として、3) ECRS に対する標準術式の確立と再発予防目的とした術式の検討、4) 下気道病変から見た ECRS 病態と抗体製薬の有用性について検討した。

B. 研究方法

基礎的研究

1) 標的 SRs の遺伝子 (MSR1, SCARB1, LOX-1) 発現、産生と局在を real-time RT-PCR 法、ELISA 法、免疫組織染色にて検討した。また臨床背景と副鼻腔炎重症度との関連性を検討した。さらに ROS 産生による粘膜下炎症細胞の活性化を CD68 陽性マクロファージを指標として検討した。

2) NOS isoform と関連サイトカインの発現を RT-PCR 法により検討し、Type1 と Type2 炎症へのバイアスの程度を解析した。また、NOS2 のマイクロサテライトを標的としたプライマーを用いて PCR を行い、PCR 産物をフラグメント解析し、genotype との関連性を解析した。

3) ECRS に適した手術療法の確立

難治性前頭洞病変に対する単洞化手術と下鼻甲介遊離粘膜弁の臨床効果について、排泄路の温存性、FeNO などのバイオマーカーの変動、抗体製薬の有用性について検討した。

4) 呼吸器内科で加療中の気管支喘息患者を対象に、各種抗体製薬の上気道病変 (ECRS, EOM) に対する有効性を検討した。

(倫理面への配慮)

本研究計画の骨子についての倫理的内容については、広島大学倫理委員会にて、「上気道炎症疾患の遺伝子解析と炎症誘導因子の解析に関する研究」(許可番号 ヒ-136 号)、「好酸球性副鼻腔炎に対する手術治療および保存的治療の予後調査」(許可番号 第 E-996 号)、「気管支喘息などの慢性下気道疾患が好酸球性・アレルギー性鼻副鼻腔疾患病態に及ぼす影響の研究」(許可番号 第 E-2033 号)にて承諾が得られている。

これらの指針に従い、研究対象となる患者様に対しては、あらかじめ説明文書と同意文書にて、本研究の目的と趣旨を説明し、インフォームドコンセントを得た。

C. 研究結果

1) 鼻副鼻腔における一酸化窒素 (NO) 産生とレドックス制御からみた副鼻腔炎粘膜における組織障害に関する研究

標的 SRs の中でも、LOX-1 遺伝子が対照群に比較して、ECRS の鼻茸・篩骨洞粘膜で有意に発現亢進を認めた。同時に組織中の蛋白レベルでも有意差が存在していた。免疫組織化学染色では、マクロファージのマーカーである CD68 陽性の炎症細胞、並びに血管内皮に LOX-1 発現所見を認めた。また LOX 発現と臨床重症度 (CT スコアなど) には有意な正の相関が見られた。一方で、患者血清中 LOX-1 値は群間で差異を認めなかった。

2) NO 合成酵素 (NOS) の遺伝子多型と関連遺伝子発現、副鼻腔炎表現型 (phenotype) と病態型 (endotype) との関連性の検討

NOS isoform の genotype の相違に対応して、副鼻腔炎症例における mRNA 発現が異なる傾向を認めた。すなわち NOS2 のプロモーター領域を PCR で増幅させ、解析ソフト (Peak Scanner) を使用し CCTTT 反復数を同定した。反復数 14 回以下を S, 15 回以上を L と定義し、LL もしくは L/S 群と S/S 群で比較を行った。

その結果 L 群と S 群の間で、気管支喘息や末梢血好酸球、総 IgE, CT スコア, 口呼吸 NO は有意差を認めなかった。Non-ECRS 群と比較して ECRS 群では下鼻甲介における NOS2 発現が有意に上昇していた。また篩骨洞粘膜とポリープにおける NOS2 発現を L 群と S 群で比較したところ、ECRS と AR において相違が認められた。

3) ECRS に対する標準術式の確立と再発予防目

的とした術式の検討

昨年に引き続き、前頭洞病変の処理と下鼻甲介遊離粘膜弁の狭窄予防効果を検討すると同時に、neo-ostium での鼻茸再発の有無と抗体製剤による開存性の変化を観察した。graft からの鼻茸再発は認められなかったが neo-ostium の形態と開存性は残存粘膜から発生した鼻茸により変化し、閉塞しうる事が判明した。開存度合いを大きくし、ステロイド添加鼻洗浄での管理が有効な場合と有効でない場合があり、後者の場合は抗体製剤の使用で状態の改善が得られることが認められた。

4) 下気道病変から見た ECRS 病態と抗体製薬の有用性

現在までの解析症例における、抗体製剤の種類別の ECRS における有効性の評価を記載する。当院呼吸器内科での投薬実績をもとに、抗 IL-5、IL-5R 抗体製剤と抗 IL-4/13 抗体製剤の有効性の違いについて検討を行った。抗 IL-5 系抗体製剤では組織中好酸球数を著明に減少させる効果が認められたが、重症 ECRS 症例においては無効症例も存在した。また有効性が発揮される場合でも半年程度の時間軸で評価を行う必要例も認められた。これに対して、抗 IL-4/13 抗体製剤では有効性の割合が高く、効果反映までの時間も短縮する傾向が認められている。

D. 考察

1) 鼻副鼻腔におけるレドックス制御機構と NO 産生・代謝の関連性について、一連のスカベンジャー受容体 (SR) のゲノム解析と遺伝子レベルでの発現を検討した。その結果、SRs の一種で生体内の酸化ストレスによって生じる酸化 LDL の受容体である LOX-1 の機能的役割の発見につながった。Ox-LDL が取り込まれることで、内皮細胞機能不全や NO バイオアベイラビリティの低下を引き起こすことが知られている。今回の成果は慢性副鼻腔炎における虚血状態に由来する炎症反応における LOX-1 の機能的役割を示唆しているものと推察される。

2) NOS2 遺伝子多型に関しては、下気道の喘息病態において NOS2 が高いほど FeNO が高いという報告や、S 群よりも L 群のほうが FeNO が高かったという報告、また ECRS は non-ECRS と比較して FeNO が高く、篩骨洞粘膜の NOS2 が亢進していたという報告があるように、NO は好酸球性炎症を反映していると考えられる。今回の検討で下鼻甲介における NOS2 が ECRS において特に亢進していること、好酸球性炎症と関連して

いる疾患である ECRS と AR において L 群のほうが有意に NOS2 が発現していたという興味深い結果を得ることができた。このことは、NOS2 遺伝子における CCTTT 反復数は ECRS と喘息の共通の遺伝的危険因子の 1 つであり、NO 濃度自体に加えて好酸球性疾患の診断や分類に役立つ可能性がある」と推察される。

3) 拡大前頭洞手術において neo-ostium の狭窄は癒痕形成、傷癒着、骨増生が長期的な狭窄を誘導する因子となるために、これを予防することが良好な鼻腔形態の維持に重要である。また遊離 graft の厚さ自体により狭窄することも報告されており、より良い形態の維持にはできるだけ薄い粘膜を選択する必要がある。我々が考案した Free IT graft は鼻中隔粘膜と比較し骨膜および軟骨膜が付着しておらず、厚さ 1mm 以下の非常に薄い graft を容易に作成できるため、neo-ostium の形態維持に有効であることが想定される。

また ECRS の再発は前頭洞の病状悪化から徐々に進展していくことが知られており、その前頭洞病変の制御のためには適宜ステロイド内服や鼻洗浄などで前頭洞排泄路の維持を行い、鼻汁の貯留を抑制することが長期の病態安定に重要であると考えられる。

4) One airway one disease の概念の元、上気道と下気道の病態を包括的に俯瞰することにより、ECRS の治療戦略においても気管支喘息への対応が密接に関与することが想定される。

近年、Type2 炎症あるいは好酸球性炎症を標的とした各種抗体医薬品の臨床応用が進んでいる。一方で気管支喘息と異なり、ECRS における鼻茸形成とサイズ維持における好酸球浸潤以外の複合的な要因が関与していることと、また症状改善のため機能手術介入 (ESS) が重要であることが知られている。

しかしながら、各種抗体製薬投与前後の鼻茸組織中における好酸球関連サイトカインの変化についての報告は、いまだほとんど認められていない。今回の検討からも、生物学的製剤の適切な使用と普及には、下気道とは異なったエンドタイプ分類の発展とともに著効例を予測できるバイオマーカーの探索も必須であると言える。

E. 結論

本年度も ECRS の病態と治療に関して基礎的研究と臨床研究として抗体製薬の適応と手術療法の治療効果についてデータ収集を行なった。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

Nishida M, Takeno S, Takemoto K, Takahara D, Hamamoto T, Ishino T, Kawasumi T: Increased Tissue Expression of Lectin-Like Oxidized LDL Receptor-1 (LOX-1) Is Associated with Disease Severity in Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyps. *Diagnostics* 2020, 10(4), 246; <https://doi.org/10.3390/diagnostics10040246>

堀部裕一郎、竹野幸夫：「鼻腔生理とはなづまりの病態」特集主題：”はなづまり”を診る。 *Monthly Book ENTONI* 241, 1-8, 2020.

竹本浩太、西田 学、築家伸幸、石野岳志、竹野幸夫：誘導型一酸化窒素合成酵素 (NOS2) の遺伝子多型と副鼻腔炎・アレルギー性鼻炎との関連性について。 *耳鼻免疫アレルギー (JJIAO)* 38 (4) : 149-150, 2020

竹野幸夫、川住知弘：1. 慢性副鼻腔炎 overview —その現状とデュピルマブ登場の意義— 特集：慢性副鼻腔炎治療の新展開 *Prog Med* 40, 673-678, 2020.

伊藤 周、堀部裕一郎、竹野幸夫、高原大輔、竹本浩太、佐々木淳、河野崇志、樽谷貴之、石野岳志、濱本隆夫、上田 勉、川住知弘、西田 学、園山 徹：広島におけるスギ・ヒノキ花粉の飛散状況と患者の抗原感作の経年的変化 —過去 23 年間の解析結果— *耳鼻臨床* 113(8): 481-486, 2020.

隅田良介、堀部裕一郎、竹野幸夫、小田尊志、川住知弘、竹本浩太、西田 学、石野岳志：ベンラリズマブ投与中に内視鏡下副鼻腔手術を施行した重症好酸球性副鼻腔炎例。 *広島医学* 73 (8) : 482-486, 2020.

2. 学会発表

竹野幸夫：第 59 回 日本鼻科学会 シンポジウム 「副鼻腔炎治療の EBM：鼻洗浄、ネブライザー」 (令和 2 年 10 月 10・11 日、東京、2020)

竹野幸夫：第 1 回 日本耳鼻咽喉科学会秋季大会 領域講習 3 「好酸球性上気道炎の診断と治療」 「好酸球性副鼻腔炎」 (令和 2 年 11 月 7 日、大阪市、2020)

竹野幸夫：第 3 回日本アレルギー学会中国・四

国地方会 教育講演「鼻腔生理とスギ・ヒノキ花粉症」
(2021年3月13日、岡山市、2021)

竹野幸夫：Total Airway Inflammation Management summit in HIROSHIMA「耳鼻科医からみた One Airway One Disease」(2020年10月24日、広島市、2020)

石野岳志：第59回日本鼻科学会 パネルディスカッション3「バイオ製剤の bench-to-bedside」
(令和2年10月10・11日、東京、2020)

高原大輔、竹野幸夫、石野岳志、竹本浩太、川住知弘、堀部裕一郎、上田 勉：重症アレルギー性鼻炎に対する内視鏡下での後鼻神経切断における APLN の管理。第59回日本鼻科学会 (令和2年10月10・11日、東京)

高原大輔、竹野幸夫、上田 勉、石野岳志、濱本隆夫、樽谷貴之、河野崇志、堀部裕一郎、園山 徹：後鼻神経切断術の術後成績と accessory posterolateral nerves (APLN) の機能的役割。第82回耳鼻臨床学会 (令和2年12月24・25日、京都)

小田尊志、竹野幸夫、竹本浩太、西田 学、築家伸幸、石野岳志：Benralizumab 投与前後における鼻茸の組織学的変化—喘息・中耳炎合併の重症好酸球性副鼻腔炎例の経験—。第38回耳鼻咽喉科免疫アレルギー学会 (令和2年9月15-16日、横浜)

竹本浩太、西田 学、築家伸幸、竹野幸夫：誘導型一酸化窒素合成酵素 (NOS2) の遺伝子多型と副鼻腔炎との関連性について。第38回耳鼻咽喉科免疫アレルギー学会 (令和2年9月15-16日、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

研究要旨

難治性副鼻腔炎である、好酸球性副鼻腔炎（ECRS）について、これまでの研究で臨床スコア（JESREC スコア）および重症度分類が作成された。これらは、広く用いられるようになっている。本研究では、昨年度に引き続き、手術症例について、追加の検討を行うことで症例数や重症度の変化を検討するとともに、適切な治療について検討を行う。また、鑑別を要する疾患および合併する疾患について、症例について検討することで評価を試みた。

A. 研究目的

好酸球性副鼻腔炎の臨床スコア（JESREC スコア）および、重症度分類について、これらの策定後の状況について、疫学研究を行う事を目的とした研究である。

また、症例を収集することにより好酸球性副鼻腔炎の適切な治療・管理について検討を行う事を目的としている。

B. 研究方法

副鼻腔炎手術症例を収集、解析する。手術症例において、各種臨床データを併せて収集した。

症例を電子登録し、他施設で収集されたデータと併せ解析する。

（倫理面への配慮）

代表研究施設である福井大学にて倫理委員会の承認を得た後、分担研究施設である岡山大学の倫理委員会でも承認を得た。

個人情報については個人を特定できる情報を削除し研究に使用した。

C. 研究結果

昨年度までに引き続き分担研究施設である岡山大学において、手術症例の収集・登録を行った

D. 考察

好酸球性副鼻腔炎について、これまでの研究により、診断基準が策定され、診療において有効に活用されている。

一方でその治療方針については、様々な試みがなされているが、未だ統一された見解が得られていない。本研究により、多施設の症例・臨床データを集

約することで、今後の診療における重要な指針となると考えられる。

E. 結論

本研究の分担研究施設である、岡山大学病院において、昨年度に引き続き好酸球性副鼻腔炎を含む副鼻腔炎手術症例を収集した。

F. 健康危険情報

本分担研究において、健康上の問題となるような事案は生じていない。

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

なし

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

研究要旨

好酸球性副鼻腔炎では、高頻度に嗅覚障害を生じる。今回の研究では、2019年6月から2021年3月までの22か月間に金沢医科大学病院耳鼻咽喉科嗅覚外来を受診した嗅覚障害患者を対象として、原因別の臨床的特徴、嗅覚障害の程度などの実態を把握することを目的とした。嗅覚外来を受診する嗅覚障害の中では慢性副鼻腔炎が40%と最多を占め、好酸球性副鼻腔炎は全体の17%を占めた。好酸球性副鼻腔炎は非好酸球性副鼻腔炎と比べて嗅覚障害の程度がより高度であった。

A. 研究目的

好酸球性副鼻腔炎では、高頻度に嗅覚障害を生じる。今回の研究では、金沢医科大学病院耳鼻咽喉科嗅覚外来を受診した嗅覚障害患者を対象として、原因別の臨床的特徴、嗅覚障害の程度などの実態を把握することを目的とした。

(COVID-19)の後遺症としての嗅覚障害患者も3例認めた。

B. 研究方法

2019年6月から2021年3月までに金沢医科大学病院耳鼻咽喉科嗅覚外来を受診した嗅覚障害患者を対象とした。電子カルテから患者年齢、性別、嗅覚障害の原因、嗅覚機能評価（visual analogue scale: VAS、日常のにおいアンケート: SAOQ、基準嗅力検査（T&T オルフクトメータ）による平均検知域値、平均認知域値、カード型嗅覚同定検査（Open Essence）スコアを抽出し、原因別の差異を検討した。慢性副鼻腔炎はJESREC基準により好酸球性副鼻腔炎と非好酸球性副鼻腔炎とに分けた。

表1 嗅覚障害の原因別頻度と年齢

	症例数			平均年齢		
	全体	女性	男性	全体	女性	男性
全体	345	182	163	54.4	55.3	54.4
非好酸球性副鼻腔炎	81	30	51	54.4	55.6	54.4
好酸球性副鼻腔炎	57	27	30	49.9	52.8	49.9
アレルギー性鼻炎	11	5	6	48.3	30.4	48.3
鼻中隔湾曲症	11	2	9	42.2	51.5	42.2
嗅裂病変	12	7	5	65.8	50.0	65.8
鼻腔腫瘍	7	4	3	73.3	61.0	73.3
感冒後嗅覚障害	43	31	12	60.3	55.8	60.3
外傷性嗅覚障害	10	6	4	34.0	51.0	34.0
先天性嗅覚障害	5	4	1	13.0	35.8	13.0
異嗅症・心因性	10	7	3	47.3	52.4	47.3
脳腫瘍	9	7	2	65.0	57.6	65.0
味覚障害	4	2	2	49.5	59.5	49.5
COVID-19	3	3	0	35.7	35.7	—
認知症	3	2	1	83.0	77.0	83.0
原因不明	75	43	32	61.7	61.3	61.7
その他	4	2	2	36.0	75.5	36.0

（倫理面への配慮）

患者データは電子カルテから抽出し、嗅覚障害患者データベースに登録したものから、氏名など患者情報が明らかとなるものを除外して解析した。

C. 研究結果

期間中に受診した嗅覚障害患者は345名で、女性182例、男性163名であった（表1）。原因別では慢性副鼻腔炎が40%を占め、非好酸球性副鼻腔炎が23%、好酸球性副鼻腔炎が17%であった。非好酸球性副鼻腔炎では男性が63%と有意に多かったのに対し、好酸球性副鼻腔炎では男女差を認めなかった。原因が明らかな患者において次に多かったのが感冒後嗅覚障害であり、全体の12%を占め、これまでの報告と同様、女性が72%と男性の2.6倍多かった。これまで見られなかった新型コロナウイルス感染症

年齢に関して、患者全体の平均は54.8歳であり、女性55.3歳、男性54.4歳を差を認めなかった。好酸球性副鼻腔炎と非好酸球性副鼻腔炎とでは、それぞれ51.2歳、54.9歳と好酸球性副鼻腔炎の方が年齢が低かった。全体の平均年齢と比較して有意に低いのは、COVID-19、先天性嗅覚障害、アレルギー性鼻炎（女性）、外傷性嗅覚障害（男性）、好酸球性副鼻腔炎であり、逆に平均年齢が高いのは、認知症、鼻腔腫瘍、原因不明であった。

嗅覚障害の程度に関して、好酸球性副鼻腔炎と非好酸球性副鼻腔炎とでは、VAS、SAOQ、基準嗅力検査の平均検知域値、平均認知域値、Open Essenceスコアともに好酸球性副鼻腔炎の方が悪く、嗅覚障害は好酸球性副鼻腔炎でより重症であることを示した。アレルギー性鼻炎、鼻中隔湾曲症、鼻腔腫瘍な

どの鼻腔内の形態異常では、慢性副鼻腔炎と比して嗅覚障害の程度は軽度であったのに対し、鼻腔内の異常でも嗅裂炎や上鼻甲介蜂巣の過剰発育による嗅裂閉鎖、呼吸上皮性腺腫様過誤腫など嗅裂のみに病変を認める症例では、病変の範囲は狭いにもかかわらず、嗅覚障害の程度は高度であった。先天性嗅覚障害症例ではほぼ全例嗅覚脱失を示した。また、平均検知域値と平均認知閾値の差は多くの原因で 1.1 未満となったが、認知症症例では 3.2 と大きな解離を認め、同定能検査である Open Essence でも 12 点中 1.3 点と定値を示し、嗅覚同定能力の著明な低下が疑われた (表 2)。

表 2 嗅覚障害の原因別検査結果

	VAS	SAOQ	検知域値	認知域値	OE
全体	32.8	48.2	2.04	3.03	5.3
非好酸球性副鼻腔炎	46.8	72.2	1.36	2.47	6.4
好酸球性副鼻腔炎	25.2	31.5	3.78	4.39	3.6
アレルギー性鼻炎	60.2	82.0	0.91	2.25	8.7
鼻中隔湾曲症	—	92.1	0.18	0.82	7.7
嗅裂病変	29.3	49.7	2.67	3.83	4.7
鼻腔腫瘍	93.0	91.1	0.54	1.71	6.7
感冒後嗅覚障害	26.1	21.0	2.08	3.10	5.7
外傷性嗅覚障害	6.7	4.0	4.34	4.82	0.7
先天性嗅覚障害	0.0	1.0	5.60	5.80	0.4
異嗅症・心因性	57.0	91.3	-0.16	1.02	8.5
脳腫瘍	52.0	65.1	1.40	2.11	7.4
味覚障害	82.0	70.5	0.80	1.10	9.3
COVID-19	74.7	71.3	1.00	1.60	7.0
認知症	16.0	63.0	1.47	4.67	1.3
原因不明	29.8	31.2	1.96	3.13	4.4
その他	0.0	72.3	0.40	1.20	5.5

D. 考察

今回の検討では、好酸球性副鼻腔炎の方が非好酸球性副鼻腔炎よりも嗅覚障害の程度が高度であることが明らかとなった。その原因として、好酸球性副鼻腔炎では大多数が両側性病変であり、嗅裂にポリープを認めることが多いことが考えられた。また、Open Essence は、基準嗅力検査 T&T オルファクトメータの結果を反映し、簡便に嗅覚機能を判定することが可能であるとともに、嗅覚同定能力の判定にも有用であることが示唆された。

E. 結論

好酸球性副鼻腔炎では、非好酸球性副鼻腔炎よりも嗅覚障害の程度が高度であることが明らかとなった。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Yamada K, Shiga H, Noda T, Harita M, Ishikura T, Nakamura Y, Hatta T, Sakata-Haga H, Shimada H, Miwa T. The impact of ovariectomy on olfactory neuron regeneration in mice. *Chem Senses*. 2020 45: 203-209.
- 2) Okamoto K, Shiga H, Nakamura H, Matsui M, Miwa T. Relationship Between Olfactory Disturbance After Acute Ischemic Stroke and Latent Thalamic Hypoperfusion. *Chem Senses*. 2020, Mar 25;45(2):111-118.
- 3) Shiga H, Wakabayashi H, Washiyama K, Noguchi T, Hiromasa T, Miyazono S, Kumai M, Ogawa K, Taki J, Kinuya S, Miwa T. Thallium-201 Imaging in Intact Olfactory Sensory Neurons with Reduced Pre-Synaptic Inhibition In Vivo. *Mol Neurobiol*. 2020 Dec; 57(12): 4989- 4999.
- 4) Iritani O, Okuno T, Miwa T, Makizako H, Okutani F, Kashibayashi T, Suzuki K, Hara H, Mori E, Omoto S, Suzuki H, Shibata M, Adachi H, Kondo K, Umeda-Kameyama Y, Kodera K, Morimoto S. Olfactory-cognitive index distinguishes involvement of frontal lobe shrinkage, as in sarcopenia from shrinkage of medial temporal areas, and global brain, as in Kihon Checklist frailty/dependence, in older adults with progression of normal cognition to Alzheimer's disease. *Geriatr Gerontol Int*. 2021 Mar;21(3):291-298.
- 5) Furihata K, Tsuchikawa M, Miwa T, Naito Y, Oba K, Sakagami M. Efficacy and Safety of Polaprezinc (Zinc Compound) on Zinc Deficiency: A Systematic Review and Dose-Response Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials Using Individual Patient Data. *Nutrients*. 2020 Apr 17;12(4):1128.
- 6) 三輪高喜 : 加齢と嗅覚低下. *日本医事新報*, 5011, 48-53, 2020.
- 7) 三輪高喜 : 嗅覚障害 診療のコツ. *日耳鼻*, 123(3), 282-285, 2020.
- 8) 三輪高喜 : 鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎による負荷 嗅覚障害を中心に. *Progress in Medicine*, 40(7), 683-687, 2020.
- 9) 三輪高喜 : 新型コロナウイルス感染症と嗅覚

障害. 耳鼻咽喉科・頭頸部外科, 92(11), 928-936, 2020.

- 10) 三輪高喜: 新型コロナウイルス感染症と嗅覚・味覚の異常. 臨床とウイルス, 48(4), 258-268, 2020.
- 11) 志賀英明, 三輪高喜: Kallmann 症候群. JOHNS, 37(2), 133-136, 2021.

2. 学会発表

- 1) 三輪高喜: 長寿社会に向けての耳鼻咽喉科の役割 嗅覚・味覚. 第 121 回日本耳鼻咽喉科学会, 2020. 岡山.
- 2) 三輪高喜: 嗅覚障害研究 最近の進歩. 第 59 回日本鼻科学会総会, 2020. 東京.
- 3) 中村有加里, 張田雅之, 志賀英明, 三輪高喜. 第 15 回日本小児耳鼻咽喉科学会, 2020. 高知.
- 4) 中村有加里, 志賀英明, 坂田ひろみ, 八田稔久, 三輪高喜: 脳透明化による吻側移動経路を移動する新生ニューロンの描出. 第 121 回日本耳鼻咽喉科学会, 2020. 岡山.
- 5) 熊井理美, 志賀英明, 山田健太郎, 中村有加里, 石倉友子, 三輪高喜. 卵巣摘出閉経モデルにおける当帰芍薬散の嗅覚再生効果の検討. 第 121 回日本耳鼻咽喉科学会, 2020. 岡山.
- 6) 志賀英明, 三輪高喜. 嗅神経を介した薬物送達システム. 第 59 回日本鼻科学会総会, 2020. 東京.
- 7) 中村有加里, 志賀英明, 坂田ひろみ, 八田稔久, 三輪高喜: マウス脳内を遊走する神経芽細胞の立体的可視化の試み. 第 59 回日本鼻科学会総会, 2020. 東京.
- 8) 石倉友子, 志賀英明, 熊井理美, 三輪高喜: 脂肪幹細胞経鼻移植の前臨床試験. 第 59 回日本鼻科学会総会, 2020. 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

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

研究要旨

日本を中心とした東アジアで、好酸球浸潤の著明な難治性である好酸球性副鼻腔炎 (ECRS) が 2000 年頃から増加してきた。この副鼻腔炎は、経口ステロイド薬のみが有効であるが、発症機序は不明であり、病態の理解も曖昧であった。2010 年～2013 年に全国多施設共同で過去 3 年間 (2007 年～2009 年) の副鼻腔炎手術症例解析 (3417 例) と予後調査を行った (JESREC 研究)。そして簡便な臨床スコア (JESREC スコア) による診断基準を作成し、組織標本において 400 倍視野で 70 個以上の好酸球を認めることで確定診断とした。さらに JESREC スコア、末梢血好酸球率、CT 所見、合併症の有無を調べることで、ECRS の重症度分類を作成し、耳鼻咽喉科専門医でなくとも判断できるようにした。これは 2015 年 Allergy (70:995-1003) に掲載され、自由にダウンロードできるようになっている。また日本耳鼻咽喉科学会総会、日本呼吸器学会、日本アレルギー学会、日本鼻科学会総会の教育講演として発表し、多くの学会員に影響をおよぼした。その結果、JESREC スコアと重症度分類は多くの教科書や医学雑誌に掲載され、かなり使用されるようになってきた。

本研究では、2014 年～2015 年の 2 年間に手術を行った症例を前回と同じく全国 18 施設共同で検討し、症例数 (率)、重症度割合の変化を調べる。登録は電子登録とする。とりわけ鑑別を要する、アレルギー性真菌性副鼻腔炎、副鼻腔真菌症、一般的慢性副鼻腔炎との比率を求める。合併症として、気管支喘息、アスピリン不耐症、アレルギー性気管支肺アスペルギルス症、好酸球性食道炎、好酸球性胃腸炎、慢性好酸球性肺疾患、好酸球性膿疱性毛包炎、好酸球性筋膜炎との関連を再度検討する。さらに保存的治療、手術治療において、重症度別、CT 所見別にどれだけのかつどのくらいの治療効果があったかを、visual analog scale および QOL 評価表にて調べる。症状別には、嗅覚障害、粘稠な鼻汁、鼻閉の 3 つについて改善率と再発率を求める。手術療法においては、どのような術式が最も効果があるか、各施設を比較し同定する。以上のデータの検討結果をもとに、好酸球性副鼻腔炎の治療指針を作成し、その普及方法の立案の基盤の構築を図る。そしてこれを患者向けおよび医師向けホームページを開設して、普及に努める。

A. 研究目的

本邦における鼻副鼻腔疾患は、アレルギー疾患の増加とともに難治性の好酸球浸潤を主体とする疾患が増加した。好酸球性副鼻腔炎は、篩骨洞病変が主体、嗅覚障害が主訴、気管支喘息・アスピリン不耐症を合併、鼻茸の存在、鼻粘膜・血中好酸球増加を伴う疾患であった。これまでの研究で両側病変あり：3 点、鼻茸あり：2 点、篩骨洞陰影優位：2 点、血中好酸球率が 2-5%：4 点、5-10%：8 点、10%超える：10 点の臨床スコア (JESREC スコア) を作成し、合計 11 点以上あり組織中好酸球が 70 個以上あれば好酸球性副鼻腔炎と診断するように決定した。発表当初、臨床症状を含まないあまりに簡単な JESREC

スコアに懐疑的な意見も述べられたが、その後、多くの施設での追試において異論は出ず、ほとんど同様の結果となり JESREC スコアに対し賛同を得ている。またこの診断基準ができたために、適応する患者数が増加した可能性も高い。そこで本研究で、前回とほぼ同様の調査票を使用して大規模疫学研究を行う。症例の登録は電子登録とする。

B. 研究方法

調査票による患者調査：

2014年1月から2015年12月までの2年間18施設および関連施設にて行われた副鼻腔炎症例において、レントゲン、内視鏡検査、各種聴力検査、細胞診、鼻汁・中耳好酸球検査、末梢血液像、一般採血、CTを行った症例の臨床データを構築する。合併症について気管支喘息、アスピリン不耐症、アレルギー性気管支肺アスペルギルス症、好酸球性食道炎、好酸球性胃腸炎、慢性好酸球性肺疾患、好酸球性膿疱性毛包炎、好酸球性筋膜炎を調べる。データシートを回収し福井大学に集め、データを入力後、慈恵医大で解析する。好酸球性副鼻腔炎診断の重み付けに則り、各症例のスコアを算出し、感度、特異度、Positive predictive value、Negative predictive valueを計算するとともに重症度分類を行う。症例数は2000例を目標とする。症例登録は電子登録とする。

前回の調査では、2年間で30%の症例が再発していた。2018年時での再発率を計算し、症状別、重症度別、画像所見別の再発率を求める。

手術療法の検討

各施設での手術法を提出する。手術法による改善率の差を検討する。好成績になるためのコツを議論する。最終的に最も効果的な手術方法を完成させる。

治療別による改善率の検討

保存的治療：経口ステロイド薬（プレドニン、リンデロン、セレスタミン）によって、どの症状が改善し、どのくらい改善しているかを各施設で検討する。判定は、自己判定（大いに効果あり、効果あり、何ともいえない、あまり効果ない、全く効果ない）の5段階とVASで行う。症状としては、嗅覚障害、粘稠な鼻汁、鼻閉の3項目とする。

ホームページの開設：研究班で原稿を作成し、横山商事（株）ジャックビーンズに委託する。

（倫理面への配慮）

人を対象とする医学系研究に関する倫理指針に

準じて本研究は行う。各施設の倫理委員会の承認を得る。

診療記録は、分析する前に住所、氏名、生年月日などの個人を特定できる情報を削り、代わりに新しく符号を付け、どこの誰の試料かがわからないようにした上で厳重に保管し、研究に使用する。

C. 研究結果

令和元年度は三重大学において本学の事情により研究倫理委員会が長期間凍結されたため、本研究を施行するための倫理委員会申請を行ったものの、その審査が大幅に遅れ、研究開始も遅れた。そのため、この待機期間中にこれまでの好酸球性副鼻腔炎に関する手術治療、特に嗅覚改善のための治療方法について施行した後ろ向き研究を論文にまとめ、今後本研究を開始するにあたり、参考になるようにと図った。

D. 考察

好酸球性副鼻腔炎の治療方針に関し、研究成果から診療ガイドラインを作成し、それに基づいて治療指針を作成する。またこれまでの診断基準、重症度分類の妥当性を治療効果から判定する。これらのことは、好酸球性副鼻腔炎患者のみならず、治療側にも極めて有用な情報を提供することになる。また好酸球性副鼻腔炎が増加している東アジア（台湾、韓国、中国）の耳鼻咽喉科に対しても、日本での治療方針および治療効果を発表することは、競争国もしくは指導国としても意義あることであると思う。

E. 結論

診断基準、重症度分類、治療別の成績、軽症の治療例、推奨される第一選択的治療法、推奨する手術法をホームページに掲載することは、患者のみならず医師側にとっても極めて有用なものであると考える。とりあえず作成した診断基準（version 1）の見直しを行うことは、好酸球性副鼻腔炎の機序解明、治療法開発の上でも、大変重要であり今後の発展性を期待する上でも有意義なことである。さらにもう

一つの重要な点は、本疾患が成人発症であることである。高齢化社会が叫ばれる中、確実に本疾患は増えていくと思われる。ガイドラインと治療指針の作成によって、できれば青少年期からの予防対策のヒントが得られれば、今後の発展が期待できる。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

森下裕之, 小林正佳: 嗅覚障害に対する問診のポイント. MB ENT 244 : 95-100, 2020.

森下裕之, 小林正佳: 嗅覚障害の局所療法. JOHNS 36 (6) : 697-700, 2020.

鈴木久美子, 小林正佳: 嗅覚障害の際にリンデロン®点鼻や当帰芍薬散ほどのくらい継続するのが良いでしょうか? その期間が過ぎて無効な時に何か取れる手段はありますか? JOHNS 36 (9) : 1212-1213, 2020.

小林正佳: 好酸球性副鼻腔炎手術のコツ -嗅覚改善への対応-. 日耳鼻 123 (9) : 1211-1213, 2020.

小林正佳: 内視鏡下鼻副鼻腔手術 -基本手技-. 日耳鼻 123 (10) : 1255-1259, 2020.

小林正佳: 嗅覚障害. 今日の治療指針. 福井次矢, 高木誠, 小室一成: 編, 医学書院, 東京; 2021; 62 : 1632-1633 頁.

2. 学会発表

2020年10月6日(火)

第121回日本耳鼻咽喉科学会総会・学術講演会 (in 岡山、by 岡山大)

ランチョンセミナー7

「4Kで見せます! エキスパートから学ぶ難治症例における安全なESSの実現」

『4K モニターシステムで施行する内視鏡下鼻内副鼻腔・頭蓋底手術 -4K で何が得られるのか-』(ランチョンセミナー講演)

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

研究要旨

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。またガイドラインの作成に向けて分担原稿の執筆を行った。

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、治療の標準化は未だなされておらず、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。東京大学も分担施設として症例データの蓄積を行う。

B. 研究方法

本研究は全国 15 施設共同疫学研究であり、2015 年～2019 年の手術症例および 2017 年～2021 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。

（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う。

C. 研究結果

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 16 名の参加者の臨床データの登録を行った。また診療ガイドラインの作成に向けて分担原稿（治療：生物製剤）の執筆を行った。

D. 考察

好酸球性副鼻腔炎の治療は現在ガイドラインと呼べるものがなく、手術方法、保存的治療いずれも施設ごとに対応が異なっている。本研究の遂行により国内における治療の標準化がなされ、治療成績の向上が期待される。

2020 年度はコロナウイルス感染拡大に伴い鼻科診療が制限され、また患者の受診控えもあったため

登録が滞ったが、現在ほぼ通常の鼻科診療を再開しており今後蓄積が順調に進むことが期待される。

E. 結論

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。またガイドラインの作成に向けて分担原稿の執筆を行った。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1: Okano M, Kondo K, Takeuchi M, Taguchi Y, Fujita H. Health-related quality of life and drug treatment satisfaction were low and correlated negatively with symptoms in patients having severe refractory chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *Allergol Int.* 2020; S1323-8930(20)30168-4.

2: Kagoya R, Kondo K, Kishimoto-Urata M, Shimizu Y, Kikuta S, Yamasoba T. A murine model of eosinophilic chronic rhinosinusitis using the topical application of a vitamin D3 analog. *Allergy.* 2020 (in press).

3: Adachi T, Kainuma K, Asano K, Amagai M, Arai H, Ishii KJ, Ito K, Uchio E, Ebisawa M, Okano M, Kabashima K, Kondo K, Konno S, Saeki H, Sonobe M, Nagao M, Hizawa N, Fukushima A, Fujieda S, Matsumoto K, Morita H, Yamamoto K, Yoshimoto A, Tamari M. Strategic

Outlook toward 2030: Japan's research for allergy and immunology - Secondary publication. Allergol Int. 2020; 69:561-570.

4: 足立剛也, 貝沼圭吾, 浅野浩一郎, 天谷雅行, 新井洋由, 石井健, 伊藤浩明, 内尾英一, 海老澤元宏, 岡野光博, 椛島健治, 近藤健二, 今野哲, 佐伯秀久, 園部まり子, 長尾みづほ, 檜澤伸之, 福島敦樹, 藤枝重治, 松本健治, 森田英明, 山本一彦, 吉本明美, 玉利真由美. 免疫アレルギー疾患研究 10 年戦略 2030 「見える化」による安心社会の醸成. アレルギー. 2020; 69(1): 23-33.

2. 学会発表

1. 近藤健二、岡野 光博 竹内 まき子、田口 有里恵、藤田浩之: 鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎患者の疾病負荷及び健康関連 QOL に関する検討. 日本耳鼻咽喉科免疫アレルギー学会、2020 年 9 月 15-16 日、横浜

2. 近藤健二: 慢性副鼻腔炎患者における疾病負荷と臨床的展望 慢性副鼻腔炎患者の疾病負荷を考える. 日本耳鼻咽喉科学会総会・学術講演会、2020 年 10 月 6-7 日、岡山

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

研究分担者 都築 建三 兵庫医科大学 医学部 教授

研究要旨

好酸球性副鼻腔炎（eosinophilic chronic rhinosinusitis, ECRS）の術後治療として、鼻腔局所ステロイド治療の適応と有効性について検討した。若年、重度の副鼻腔炎、術後の嗅覚低下例が術後に再発しやすい傾向を認め、鼻腔局所ステロイド治療の必要性が高かったことが示唆された。鼻腔局所ステロイド治療は、鼻症状スコア（鼻閉、鼻汁、嗅覚障害）を有意に改善させ、ECRS に対する有効な術後治療の一つと考えられた。

A. 研究目的

厚生労働省の指定難病の診断基準により診断される好酸球性副鼻腔炎（eosinophilic chronic rhinosinusitis, ECRS）の治療は、薬物治療と手術（endoscopic sinus surgery, ESS）を症例に応じて適切に組み合わせて行う。薬物治療は副腎皮質ステロイドホルモン薬（以下、ステロイド）と生物学的製剤（dupilumab）が有用とされている。ESS は、残存蜂巣なく汎副鼻腔を開放して、病変を除去し洗浄する。とくに前頭洞排泄路の病変処理と嗅裂部の開大が重要である。ECRS 患者の生活の質（quality of life, QOL）の維持と再発予防のために、術後の治療も非常に重要である。本研究は、ECRS の術後治療に焦点を当てて、良好な治療方法を探索することを目的とする。

B. 研究方法

2016年1月から2020年2月の期間にESSを受けた成人ECRSの30例（男性22例、女性8例、年齢中央値48歳、28-75歳）を対象とした。ECRSは、厚生労働省の指定難病の診断基準に基づいて確定診断した。対象症例を2群（A群とB群）に分けて、術後経過を調査した（表1）。

A群: 鼻腔局所ステロイド治療を行ったECRS患者（15例）。術後治療としての鼻腔ステロイド局所治療は、鼻内の嗅裂と篩骨洞に酸化セルロース（サージセル®）を挿入し、そこへトリアムシノロンアセトニド（ケナコルト-A® 40 mg/ml/V）を各側0.5mlずつ注入する治療で、2~4週間毎に行った。

B群: 鼻腔局所ステロイド治療を行わなかった対照患者（15例）。

鼻腔局所ステロイド治療の適応と有効性について検討した。我々が提唱したスコアリングシステムである鼻症状アンケート（nasal symptoms questionnaire, NSQ; Saito T, [Tsuzuki K](#), et al: ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec, 2018）と術後

内視鏡スコア（postoperative endoscopic appearance score, PEAS, Eスコア; [Tsuzuki K](#), et al, Auris Nasus Larynx, 2014）を用いて検討した。各データは中央値と範囲で示した。

（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、3308）に基づいて行った。

C. 研究結果

1. 鼻腔局所ステロイド治療の適応

鼻腔局所ステロイド治療の有無で群間比較を行った。術前において、A群の年齢はB群よりも有意に低かった（ $p = 0.0084$ ）。A群の術前CTスコア（Lund-Mackay scoring system）はB群よりも有意に高値であった（ $p = 0.0208$ ）。性別、気管支喘息合併の有無、JESRECスコア、NSQスコア、VASスコア、基準嗅力検査の平均認知域値、血清非特異的総IgE値は両群間に有意差は認めなかった（表1）。

術後において、NSQスコアは、術前と比較してA群（ $p < 0.001$ ）およびB群（ $p < 0.01$ ）ともに有意に改善した。A群のNSQスコアの構成要素である嗅覚低下（中央値3）は、B群（中央値1）よりも有意に重度であった（ $p = 0.0289$ ）。A群のEスコア（中央値50.0%、0~66.7%）は、B群（中央値12.5%、0~83.3%）よりも有意（ $p = 0.0019$ ）に高値（不良）であった（図2）。Eスコアを構成する副鼻腔・嗅裂部のスコアは、上顎洞を除いてA群がB群よりも有意に高値（不良）であった。

2. 鼻腔局所ステロイド治療の有効性

A群における鼻腔局所ステロイド治療前（0日目）と治療後（7、14、21、28日目）のNSQおよびVASスコアの変化を検討した。これらの症状スコアは時

間の経過とともに上昇(増悪)する傾向を認めたが、4週間は有意に良好に維持された(図3)。NSQの構成要素の有意な改善は、3つの症状(鼻閉、鼻汁、嗅覚低下)に認めた($p < 0.05$)。症状改善率に関して、鼻閉は53.3%(7日目)、33.3%(14~21日目)、30.8%(28日目)、鼻汁は66.7%(7日目)、60.0%(14~21日目)、38.5%(28日目)、嗅覚障害は60.0%(7日目)、66.7%(14日目)、53.3%(21日目)、38.5%(28日目)であった。

Eスコアは、治療前(中央値50.0%、29.2~66.7%)と治療後28日目(中央値50.0%、0~66.7%)の間に有意差は認めなかった。

副腎皮質機能低下症の症候を示した例はなかった。副腎皮質刺激ホルモン(ACTH)の血中濃度は、すべての症例で正常範囲内に維持された。4例に血中濃度のコルチゾール低下(3.09~5.95 pg/mL、正常範囲:6.24~18.0 pg/mL)を認めたが、その値は2~4か月間ステロイド非使用により正常化した。

D. 考察

ECRSは術後も再発例が多いと報告されるが、手術治療は鼻副鼻腔における病変除去・洗浄が行えて、症状・QOLの改善が早期に得られる点でその意義は大きい。本研究でも術後に鼻症状・QOLの有意な改善が示された。良好な状態を維持するためには、術後の治療も非常に重要である。術後治療において、ESSにより開放された鼻副鼻腔へ薬物を直接投与できるため、drug deliveryの面からも手術は有用な治療といえる。本研究では、ECRS術後症例において、薬物治療に重要であるステロイドの局所治療の適応と有効性について検討した。

我々はこれまでの研究で、ECRSの手術症例において、若年が予後不良因子の1つであることを報告した(Tsuzuki K, et al: J Laryngol Otol, 2019)。また、術前に副鼻腔炎が重度であるほど、嗅覚障害、手術所見、術後鼻内所見(Eスコア)が重度であることも報告した(Saito T, Tsuzuki K, et al: Auris Nasus Larynx, 2016; Tsuzuki K, et al: J Laryngol Otol, 2018)。本研究の結果も合わせると、若年、術前の重度な副鼻腔炎(CTスコア高値)、術後の嗅覚低下、術後の鼻茸再発例では、鼻腔局所ステロイド治療の必要性が高くなると考えられた。鼻腔局所ステロイド治療は、副反応の懸念が少なく、鼻症状、とくに鼻閉、鼻汁、嗅覚障害を改善しうる。本治療により症候および鼻内所見が軽快する症例においては、この治療がECRSの維持療法の一つとして有用といえる。一方、ステロイドで改善しない重症例においては、生物学的製剤の適応となりうる。生物学的製剤はECRSに対して効果が期待されるが、医療経済面から適応は慎重に考慮

されるべきであり、その治療成績、費用対効果も今後の課題である。

E. 結論

ECRS術後症例において、若年、重度の副鼻腔炎、術後の嗅覚低下が手術(ESS)後に再発しやすい傾向を認め、鼻腔局所ステロイド治療の必要性が高かったことが示唆された。鼻腔局所ステロイド治療は鼻症状の有意な改善を認め、有効な術後治療の一つと考えられた。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

Oka N, Markova T, Tsuzuki K, Li W, El-Darawish Y, Pencheva-Demireva M, Yamanishi K, Yamanishi H, Sakagami M, Tanaka Y, Okamura H: IL-12 regulates the expansion, phenotype, and function of murine NK cells activated by IL-15 and IL-18. Cancer Immunol Immunother 2020;69(9):1699-1712

Tsuzuki K, Kuroda K, Hashimoto K, Okazaki K, Noguchi K, Kishimoto H, Nishikawa H, Sakagami M: Odontogenic chronic rhinosinusitis patients undergoing tooth extraction: oral surgeon and otolaryngologist viewpoints and appropriate management. The Journal of Laryngology & Otolology 2020;134(3):241-246

都築建三: 【"はなづまり"を診る】はなづまりと副鼻腔炎. MB ENT. 2020;241:40-47

都築建三: ◆特集・耳鼻咽喉科の間診のポイント—どこまで診断に近づけるか—。鼻出血に対する間診のポイント. MB ENT. 2020;244:88-94

都築建三: ◆特集・味覚・嗅覚障害の診療 update. 慢性副鼻腔炎による嗅覚障害の病態と治療. MB ENT. 2020;251:35-40

都築建三, 橋本健吾, 岡崎 健, 阪上雅史: 好酸球性副鼻腔炎に対する内視鏡下副鼻腔手術. 頭頸部外科. 2020;30(2):141-146

都築建三: 【特集 鼻とどの局所治療】鼻の局所治療。鼻出血の局所治療. JOHNS. 2020;36(6):701-705

岡崎 健, 都築建三, 橋本健吾, 竹林宏記, 岡 秀樹, 阪上 雅史: 鼻症状アンケートを用いた慢性副鼻腔炎患者における症状の増悪因子の検討. 耳鼻臨床 2020;113(6):371-376

2. 学会発表

岡崎 健, 都築建三, 橋本健吾, 阪上雅史: 感冒後嗅覚障害と外傷性嗅覚障害における予後因子の検討. 第

121 回日本耳鼻咽喉科学会総会・学術講演会 2020.10.6
都築建三: (シンポジウム) 小児鼻科手術の適応とアレルギー性鼻炎の手術治療. 第 59 回日本鼻科学会総会・学術講演会 2020.10.11
岡崎 健, 都築建三, 齋藤孝博, 濱田ゆうき, 阪上雅史: 慢性副鼻腔炎の内視鏡下副鼻腔手術所見によるスコアリング. 第 59 回日本鼻科学会総会・学術講演会 2020.10.10
齋藤孝博, 岡崎 健, 濱田ゆうき, 橋本健吾, 都築建三: 好酸球性副鼻腔炎に対する鼻腔局所ステロイド治療の効果. 第 59 回日本鼻科学会総会・学術講演会 2020.10.10
岡崎 健, 都築建三, 橋本健吾, 阪上雅史: 内視鏡下副鼻腔手術におけるスコアリングの提案. 第 83 回耳鼻咽喉科臨床学会総会 学術講演会 2020.12.25
齋藤孝博, 都築建三, 岡崎 健, 濱田ゆうき, 阪上雅史: 鼻腔局所ステロイド治療が好酸球性副鼻腔炎患者の自覚症状・QOL に及ぼす影響. 第 194 回日耳鼻兵庫県地方部会 2020.7.12

武田俊太郎, 都築建三, 橋本健吾, 岡崎 健, 阪上雅史: 内視鏡下鼻内手術における術中副損傷および術後合併症の検討. 第 194 回日耳鼻兵庫県地方部会 2020.7.12
齋藤孝博, 岡崎 健, 濱田ゆうき, 都築建三: 好酸球性副鼻腔炎の再手術を要する因子の検討. 第 195 回日耳鼻兵庫県地方部会 2020.11.29
福武純子, 岡崎 健, 齋藤孝博, 都築建三: 内視鏡下に切除した蝶形骨洞明細胞癌の一例. 第 195 回日耳鼻兵庫県地方部会 2020.11.29

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

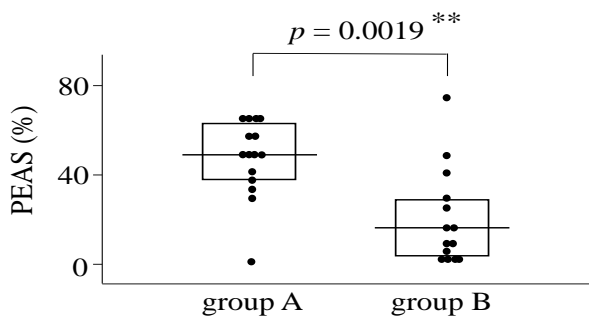
Nasal Symptom Questionnaire (NSQ)

Below you will find a list of symptoms, difficulty of daily life, and overview. We would like to know more about these problems. We would appreciate if you could answer the following questions about your symptoms. Thank you for your participation.

I. Symptoms	0. none	1. mild	2. moderate	3. severe
1. Sneezing, nasal itching	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. Nasal discharge	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Characteristic of the nasal discharge? (watery · thick)				
3. Nasal obstruction	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4. Postnasal drip, sputum	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5. Loss of smell	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6. Pain (headache, orofacial pain)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7. Eye itching, watery eyes	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8. Cough, feeling of irritation in the throat	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
II. Difficulties in daily life due to the symptoms				
1. Problems in daily life (study, work, outings, social life)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. Psychosomatic problems (sleep disorder, fatigue, depression)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
III. Overview (Visual analog scale)				
How do the nasal symptoms bother you? We would like to ask you to put a tick on the following line.				
<div style="display: flex; align-items: center;"> <div style="text-align: center; width: 10%;">extremely easy</div> <div style="flex-grow: 1; border-top: 1px solid black; position: relative;"> <div style="position: absolute; top: -5px; left: 50%; transform: translate(-50%, -50%);">10cm length</div> </div> <div style="text-align: center; width: 10%;">extremely difficult</div> </div>				
We appreciate your participation.				
Department of Otolaryngology-Head and Neck Surgery, Hyogo College of Medicine, Hyogo, Japan.				

図1 鼻症状アンケート (NSQ)

NSQスコアは構成成分I、IIの10項目(0~30点)である。構成成分IIIは、visual analogue scale (VAS) である。



Components of PEAS

anterior ethmoid sinus	$p = 0.0445^*$
posterior ethmoid sinus	$p = 0.0070^{**}$
maxillary sinus	$p = 0.0910$
sphenoid sinus	$p = 0.0194^*$
frontal sinus	$p = 0.0018^{**}$
olfactory cleft	$p = 0.0161^*$

図2 術後内視鏡所見 (PEAS, Eスコア)

各副鼻腔・嗅裂部スコアの2群間比較。A群 (n = 15) の鼻腔局所ステロイド治療前 (day 0) とB群 (n = 15) の最高値を比較した (Mann-Whitney U test; * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$)。

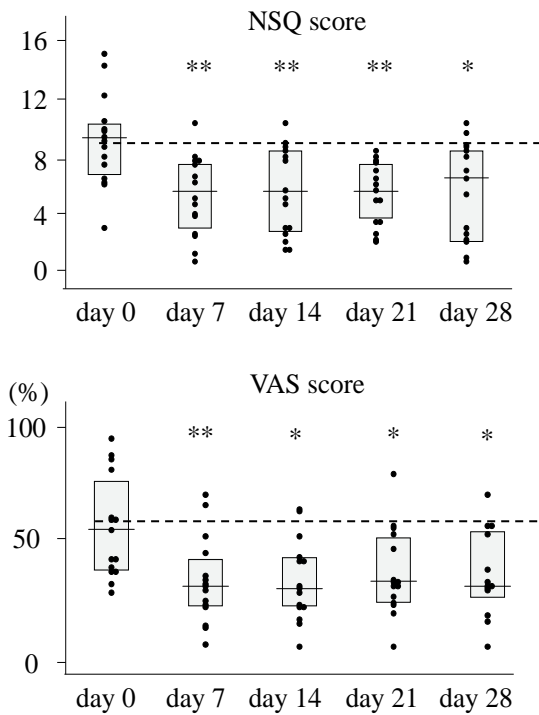


図3 鼻腔局所ステロイド治療前後の症状変化
NSQスコア（上図）とVASスコア（下図）。
A群（n = 15）の治療前（day 0）と治療後（day
7, 14, 21, 28）を比較した（Wilcoxon signed
rank-sum test; * p < 0.05, ** p < 0.01）。

表1 ECRS 患者背景（術前）

	group A (n = 15)	group B (n = 15)	p value
Age (years)	39 (29-60)	56 (28-75)	0.0084**
Gender, male/female	10/5	12/3	0.6817
JESREC score	15 (11-17)	15 (11-17)	0.3987
Presence of bronchial asthma, yes/no	12/3	8/7	0.2451
NSQ score	16 (8-20)	13 (6-20)	0.4193
VAS	77 (33-91)	76 (40-100)	0.7694
Mean olfactory recognition threshold	5.8 (1.6-5.8)	5.8 (0.6-5.8)	0.9130
Total IgE level (IU/ml)	278 (21-1270)	139 (15.4-324)	0.3614
CT score	20 (14-24)	16 (8-24)	0.0208*

JESREC, the Japanese Epidemiological Survey of
Refractory Eosinophilic Chronic Rhinosinusitis.

研究要旨

表皮や粘膜における殺菌作用を始め、多様な免疫調節機能を持つことで注目されている S100A7 が皮膚のバリア機能を調節することが報告された。外界環境からの抗原刺激に対する皮膚バリア機能を制御する filaggrin と S100A7 について、ヒト鼻副鼻腔粘膜について検討した。また、抗菌作用を持つ S100A7 が、ヒト鼻副鼻腔粘膜においてウイルス感染による上皮障害を介した応答に関与するかもについても検討した結果、S100A7 は鼻副鼻腔粘膜上皮において皮膚と同様に filaggrin の増強作用を示すことを明らかにした。

A. 研究目的

フィラグリンは、表皮の顆粒細胞で産生される塩基性タンパク質の一種である。前駆物質であるプロフィラグリンの断片ペプチドは角質層に移行しケラチンフィラメントの凝集効率に関与している。また、分解産物の天然保湿因子も角層中の遊離アミノ酸を供給し保湿と pH の保持を担い、皮膚のバリア機能に重要な役割を果たしている。現在、表皮におけるフィラグリンの発現が乏しいことによるバリア機能低下と、アトピー性疾患の発症の関連は注目されているが、気道上皮での意義は現在のところ明らかになっていない。

我々は鼻粘膜上皮におけるフィラグリンの発現と局在について解析を行ってきた。

一方、表皮や粘膜における殺菌作用を始め、多様な免疫調節機能を持つことで注目されている抗菌物質のひとつである S100A7 が皮膚のバリア機能を調節することが報告された。鼻粘膜ではこれまでに、アレルギー性鼻炎患者の鼻腔洗浄液で健常者に比べ S100A7 が低値であった 2005 年の報告を始め、IL-4 などの Th2 サイトカインやヒスタミンの刺激により S100A7 の産生が抑制されることが明らかとなった。また、健常人の鼻粘膜に LPS 刺激を行うことで S100A7 の産生が増強する報告もある。我々は S100A7 が鼻粘膜上皮においてもバリア機能の制御にいかに関わるかの解析を進めている。

B. 研究方法

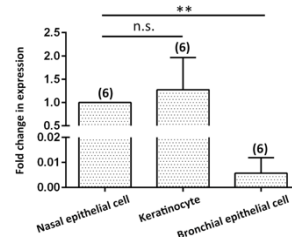
正常ヒト鼻粘膜上皮細胞の培養を行い、リアルタイム PCR 法による mRNA の測定を行いフィラグリンの発現を陽性対象である皮膚、陰性対象である気管上皮細胞との比較を行った。

また、培養ヒト鼻粘膜上皮細胞を、S100A7 で刺激し filaggrin の発現をリアルタイム PCR、western blot で解析した。さらに下垂体手術時に採取した正常蝶形骨洞粘膜における filaggrin および S100A7 の局在について二重蛍光免疫組織化学法で検討した。（倫理面への配慮）

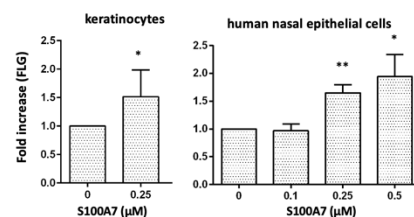
患者へのインフォームドコンセントをとり、研究計画については倫理委員会にて承認を得た。

C. 研究結果

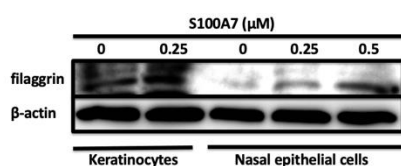
Filaggrin は皮膚と同様に鼻粘膜上皮に認められ、その発現は気管上皮と比べ有意であった。



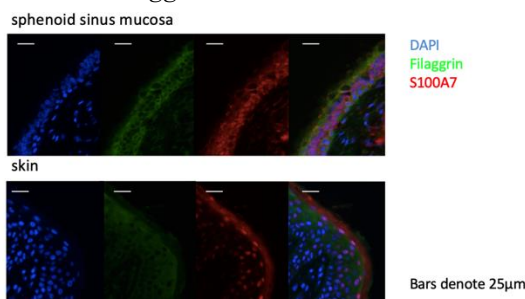
培養した鼻粘膜上皮細胞を S100A7 で刺激すると、鼻粘膜上皮細胞においてケラチノサイトと同様に、有意な filaggrin 発現の増強を認めた。



Western blotでもS100A7刺激によってタンパク増加を確認した。



免疫組織化学的に蝶形骨洞粘膜の線毛上皮細胞、基底細胞に filaggrin、S100A7 の共局在を認めた。



D. 考察

複数の研究で FLG が評価されているにもかかわらず、ヒトの副鼻腔粘膜における FLG の発現と局在は意見が分かれていた。本研究はさらに、ヒト上気道における FLG の存在を再確認し、その上で増強因子を探索した。まず、FLG mRNA が半定量的 RT-PCR によって HNEC の初代培養で発現され、FLG mRNA のレベルが HEK のレベルと同等であることを示した。第二に、FLG タンパク質はウエスタンブロッティングによって HNEC で検出されました。第三に、蛍光抗体法により副鼻腔上皮細胞における FLG の局在と分布を示した。

FLG は表皮細胞の角質化プロセスに関与していますが、この分子は天然の保湿因子およびバリア関連タンパク質としても機能する。FLG は、ヒトの食道粘膜および皮膚の上皮バリア機能に寄与することが知られている。副鼻腔粘膜における FLG のバリア機能はまだ証明されていないが、鼻は呼吸器の防御機構において極めて重要な役割を果たし、より敏感な下気道を保護する。

S100A7 は HNEC における FLG mRNA と FLG タンパク質の両方の発現を有意に増強させた。S100A7 はヒトケラチノサイトで誘導的に発現され、FLG を含むケラチノサイト分化マーカーの発現を調節し、皮膚の密着結合バリアを強化することが報告されている。S100A7 タンパク質に応答する FLG 関連のイベントは、上気道の炎症を治療するための新しい治療標的となる可能性がある。

E. 結論

フィラグリンは鼻粘膜上皮に存在し、S100A7 に

より増強されることが示唆された。今後はバリア機能関連タンパクであるフィラグリンが、鼻粘膜においてもバリア機能との関連があるかを検討する必要がある。

F. 健康危険情報

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Anzai T, Tsunoda A, Saikawa Y, Matsumoto F, Ito S, Ikeda K, Cryosurgical ablation for treatment of common warts on the nasal vestibule, American Journal of Otolaryngology, Vol.41(6),2020

2. Kenji Suzuki, Yuichi Kurono, Katsuhisa Ikeda, Muneki Hotomi, Hisakazu Yano, Akira Watanabe, Tetsuya Matsumoto, Yoshisaburo, The seventh nationwide surveillance of six otorhinolaryngological infectious diseases and the antimicrobial susceptibility patterns of the isolated pathogens in Japan, journal-of-infection-and-chemotherapy, Vol.26(9), 890-899,2020

3. Ayuko Oba, Shin Ito, Hiroko Okada, Takashi Anzai, Ken Kikuchi, Katsuhisa Ikeda, Early and noninvasive diagnosis using serological antigen biomarkers in chronic invasive fungal rhinosinusitis, Rhinology Online, Vol.3,117-122,2020

4. 池田 勝久, 【慢性副鼻腔炎治療の新展開-生物学的製剤デュピルマブの登場-】生物学的製剤の登場デュピルマブの作用機序と臨床効果, Progress in Medicine, 40 巻 7 号, 713-716, 2020

2. 学会発表

・井出 拓磨, 伊沢 久未, 安藤 智暁, 中村 真浩, 北浦 次郎, 池田 勝久, 若手による鼻科学の臨床と研究の架け橋 アレルギー性鼻炎における抑制型受容体 CD300f の役割, 第 59 回日本鼻科学会

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)

1. 特許取得

2. 実用新案登録

3. その他

研究要旨

好酸球性副鼻腔炎の長期経過、重症化により好酸球性中耳炎が生じ、感音難聴が進行し QOL の低下を生ずる。好酸球性中耳炎には、にかわ状の貯留液を認める症例から、中耳粘膜腫脹をきたす症例、中耳粘膜肉芽が鼓膜穿孔縁から外耳道に突出する症例など重症度に差がある。中耳粘膜肥厚に着目した3段階の重症度分類（Grade1-3）を用いて、聴力像との関係また粘膜肥厚に対するペリオスチンの関与、重症度に対する治療選択についてさらに症例を増やし検討した。重症症例では、副腎皮質ステロイド内服、鼓室内投与の効果が高く、肉芽の除去および穿孔からの感染防止が有用である可能性が示唆されるが、今後も症例を増やし検討していく必要がある。

A. 研究目的

好酸球性副鼻腔炎に合併する好酸球性中耳炎では経過中に感音難聴が進行することが多い。中耳粘膜肥厚と感音難聴の関連、ペリオスチンの発現、生物学的製剤などの重症度に応じた治療の可能性について検討した。

B. 研究方法

2015年から2019年までの5年間に自治医科大学附属さいたま医療センターにて両側性の好酸球性中耳炎を診断されて治療を受けた68人136耳 男性30人 女性38人 平均年齢32-80才（平均55.7歳）を対象とした。粘膜肥厚による重症度（Grade分類）Grade1：中耳粘膜の肥厚が殆どみられない、Grade2：中耳粘膜がみられるが中鼓室内に局限している、Grade3：中耳粘膜が鼓膜を越え外耳道側へ進展していると定義した。各粘膜肥厚をGrade別に評価し、臨床的特徴、平均聴力の推移、採取した中耳粘膜のペリオスチン発現、粘膜肥厚との関連を評価し検討を行った。さらに、5つのリスク因子（①感染 ②副鼻腔根本術(ESS)の既往 ③コントロール不良な気管支喘息(FEV1.0% <70%)の合併 ④コントロール不良の糖尿病の合併(Hb A1c >6.5%) ⑤喘息治療のために継続的内服副腎皮質ステロイド使用）と粘膜肥厚の進行との関連を検討した。

気導聴力及び骨導聴力のいずれにおいても会話領域3分法(500, 1000, 2000 Hz)を用いた。全症例に対して、トリアムシノロンアセトニドの鼓室内投与を施行し、外来にて観察を行った。治療中、内耳障害が懸念された際は副腎皮質ステロイド、中耳感染を認めた際には抗菌薬の全身投与を施行した。

（倫理面への配慮）

倫理委員会の臨床研究承認を得て施行した。

C. 研究結果

中耳粘膜肥厚による分類の結果 Grade1 96例, Grade2 22例, Grade3 18例であった。

粘膜肥厚が進行(Grade1→Grade2→Grade3)するにつれて、気導及び骨導聴力いずれの閾値上昇を認めた。会話領域三分法(500, 1000, 2000 Hz)における気導平均聴力±標準偏差はそれぞれ Grade1, Grade2, Grade3 で 31.4 ± 17.3 dB, 41.6 ± 22.4 dB, 70.5 ± 28.4 dB であり、Grade3はGrade1およびGrade2と比較し一元配置分散分析の結果優位に高値を認めた ($p < 0.001$, $p < 0.001$)。骨導聴力についても同様に (500, 1000, 2000 Hz) 骨導平均聴力±標準偏差はそれぞれ Grade1, Grade2, Grade3 で 15.8 ± 14.6 dB, 26.2 ± 20.3 dB, 50.9 ± 29.7 dB であり、Grade3はGrade1およびGrade2と比較し一元配置分散分析の結果優位に高値を認めた(Grade2 - Grade1, $p=0.043$, Grade3 - Grade1, $p<0.001$, Grade3 - Grade2, $p < 0.001$)。

Grade3の好酸球性中耳炎において、感染及びコントロール不良の糖尿病の合併(HbA1c>6.5%)がロジスティック回帰分析の結果 odds 比 4.55倍、3.95倍を示し、高度な粘膜肥厚のリスク因子と考えられた。

ペリオスチンの発現量はペリオスチン ELISA Kit (Human)(SHINO-TEST)を用いて測定した。ペリオスチン発現量 Grade2=1.96 ng/mL, Grade3=30.2 ng/mL($p = 0.0031$)であり、Grade2と比較しGrade3が優位に多かった。また、中耳粘膜におい

て、粘膜肥厚 Grade の程度にかかわらず、全ての Grade において好酸球浸潤を認めた。ペリオスチンは Grade1 では粘膜基底膜直下に淡く染色像を認め、Grade2 では肥厚した基底膜に、Grade3 では粘膜固有層まで進展した高度な沈着像を認めた。また、Grade3 において粘膜固有層に発現していたペリオスチンは固有層の微小血管周囲によく発現していた。Grade3 の症例は、副腎皮質ステロイドの全身投与と感染時の抗菌薬の併用が必要であるが、ステロイド投与の有効性が低い場合には経外耳道的肉芽除去術の有用性が示唆された。

D. 考察

好酸球性副鼻腔炎に合併する好酸球性中耳炎の難治化・重症化因子としてコントロール不良の糖尿病、感染および中耳粘膜肥厚が関与する。中耳粘膜肥厚の強いペリオスチンが発現している重症例では副腎皮質ステロイドに抵抗性の症例が多く、肥厚した肉芽組織に対する切除の有用性がさらに示唆された。また、感染機会の減少のための穿孔閉鎖術、トリアムシロンの穿刺針を用いた鼓室内投与の必要性が示唆された。

一方で、近年気管支喘息、好酸球性副鼻腔炎に対する生物学的製剤の開発が進んでいる。また症例数は少ないが、好酸球性副鼻腔炎に合併する好酸球性中耳炎に対しても効果がみられる症例もあり今後好酸球性中耳炎への効果の検討も必要である。

E. 結論

好酸球性副鼻腔炎と合併する好酸球性中耳炎においても、粘膜肥厚が著明となる Grade3 への進行を防ぐことが肝要である。Grade 1、Grade2 と Grade3 は病態が異なる可能性がある。Grade3 に対する治療は難渋するため、いかに Grade3 への進行を防ぐかが重要である。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

1) Esu Y, Masuda M, Yoshida N. : Periostin in middle ear mucosa according to eosinophilic otitis media severity: Middle ear pathology-based treatment. *Auris Nasus Larynx*. 47(4):527-535、2020.

2) 菊地 さおり, 関根 康寛, 吉田 沙絵子, 飯野 ゆき子: 集約的治療を要した好酸球性中耳炎症例の臨床経過. *Otol Jpn* 30(1):29-35, 2020.

3) 吉田尚弘: 難治性中耳炎の診断と治療. *日本耳鼻咽喉科学会誌* 123:423-429, 2020.

4)

2. 学会発表

1) 江洲欣彦, 増田麻里亜, 窪田和, 吉田尚弘: 好酸球性中耳炎の耳漏中に発現するサイトカインの網羅的解析. 第 121 回日本耳鼻咽喉科学会学術講演会、2020 年 10 月 6-7 日、岡山市

2) 吉田尚弘: 好酸球性中耳炎. 第 30 回日本耳科学会総会、2020 年 11 月 11-14 日、北九州市

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

研究要旨

好酸球性副鼻腔炎等難治性の鼻副鼻腔炎では、難治性鼻副鼻腔炎の病態において、鼻粘膜や副鼻腔粘膜局所における IgE 産生に関する検討は極めて重要である。好酸球性副鼻腔炎における篩骨洞粘膜局所での IgE 産生、Local Allergic Rhinitis (LAR) における下鼻甲介粘膜局所での IgE 産生について研究を進めているなかで、一定の成果が上がりつつある。特許取得の関係上、ここにその内容について詳細を記載できないが、問題のない範囲で報告する。また、これらの病態を反映したバイオマーカーとして、VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor) についても注目していく必要がある。

A. 研究目的

鼻副鼻腔炎病態における、副鼻腔粘膜や鼻粘膜局所における IgE 産生の検討を進める。

B. 研究方法

当大学、当院の倫理委員会の承認、ならびに患者の同意を得て以下の検討を行う。

好酸球性副鼻腔炎 (ECRS)、非好酸球性副鼻腔炎 (NECRS)、アレルギー性鼻炎の各疾患の手術症例を対象に、篩骨洞粘膜、下鼻甲介粘膜を術中採取する。①粘膜のすり潰した上清(リン酸緩衝液)、②ホルマリン固定して組織標本切片を作成し、免疫組織化学的検討を行う。③血清を用いてバイオマーカーの検討を行う。

(倫理面への配慮)

日本医科大学および、日本医科大学小杉病院の倫理委員会に研究デザイン等を提出し、承認を得たうえで、十分なインフォームドコンセントと同意取得を実施しており、今後も継続していく。

C. 研究結果

① 篩骨洞粘膜や下鼻甲介粘膜でリンパ球の集簇や濾胞形成を認めた。

② ECRS では、NECRS と比較検討して、篩骨洞粘膜局所での (抗原非特異的) 総 IgE 産生の産生亢進を認めるが、末梢血 (血清) 中ではそうした差は認められなかった。また、篩骨洞粘膜での抗原特異的 IgE (ダニ、スギ花粉、黄色ブドウ球菌エンテロトキシン、カンジダなど) について、両群間で有意な差は認められなかった。

D. 考察

篩骨洞粘膜や下鼻甲介粘膜での局所での IgE 産生についての検討結果は、好酸球性副鼻腔炎や LAR の病態の解明に重要な情報を与える。バイオマーカーの検討結果を踏まえたさらなる詳細な報告と考察は、特許取得の関係上差し控えていただく。

E. 結論

ECRS や LAR の病態解明に重要な結果が得られた。今後、病態解明のみならず、診断学にも活用していきたい。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

Ishida M, Matsune S, Wakayama N, Ohashi R, Okubo K. Possibility of Local Allergic Rhinitis in Japan. *Am J Rhinol Allergy*. Jan;34(1):26-34, 2020

Takahara E, Matsune S, Ishida M, Wakayama N, Okubo K. Preliminary Clinical Trial of Biomarkers to Predict Response to Sublingual Immunotherapy for Japanese Cedar Pollinosis. *J Nippon Med Sch*. Dec 14;87(5):277-284. 2020.

Otsuka K, Otsuka H, Matsune S, Okubo K. Decreased numbers of metachromatic cells in nasal swabs in Japanese cedar pollinosis following sublingual immunotherapy. *Immun*

Inflamm Dis. Sep;8(3):333-341, 2020.

Otsuka K, Otsuka H, Matsune S, Okubo K.
Allergen-specific subcutaneous immunotherapy
for Japanese cedar pollinosis decreases the
number of metachromatic cells and eosinophils in
nasal swabs during the preseason and in season.
Immun Inflamm Dis. Sep; 8(3):258-266, 2020.

2. 学会発表

松根彰志

Possibility and issue of local allergic reaction in
turbinate mucosa. 第38回日本耳鼻咽喉科免疫アレルギー学会 シンポジウム. (横浜) 2020.

松根彰志

Local Allergic Rhinitis 疑い例における下鼻甲介粘膜
の免疫組織学的検討 第 38 回日本耳鼻咽喉科免疫ア
レルギー学会 一般演題 (横浜) 2020.

松根彰志

副鼻腔炎に対するネブライザー療法
第 59 回日本鼻科学会 シンポジウム (東京) 2020.

松根彰志

Precision Medicine と慢性副鼻腔炎への新たな診療ア
プローチ 121 回日本耳鼻咽喉科学総会
セミナー (岡山) 2020.

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

研究要旨

本研究では、2015年～2019年の5年間に手術を行った症例、および2017年～2021年の5年間に保存的治療を行った症例について、全国18施設共同で疫学調査を行い、症例数、重症度割合の変化を調べる。また、とりわけ鑑別を要する、アレルギー性真菌性副鼻腔炎、副鼻腔真菌症、一般的慢性副鼻腔炎との比率を求める。

A. 研究目的

日本を中心とした東アジアで、好酸球浸潤の著明な難治性である好酸球性副鼻腔炎（ECRS）が2000年頃から増加してきた。ECRSの治療は、経口ステロイド薬のみが有効で、発症機序、病態の理解も曖昧である。

今回 ECRS の全国疫学調査を行い、保存的治療、手術治療後の経過、再発率などを調査する。この結果に基づき ECRS の治療ガイドラインを作成することを目的とする。

B. 研究方法

2015年～2019年の5年間に手術を行った症例、および2017年～2021年の5年間に保存的治療を行った症例について、JESREC 研究と同じく全国18施設共同で疫学調査を行い、症例数（率）、重症度割合の変化を調べる。また、とりわけ鑑別を要する、アレルギー性真菌性副鼻腔炎、副鼻腔真菌症、一般的慢性副鼻腔炎との比率を求める。合併症として、気管支喘息、アスピリン不耐症、アレルギー性気管支肺アスペルギルス症、好酸球性食道炎、好酸球性胃腸炎、慢性好酸球性肺疾患、好酸球性膿疱性毛包炎、好酸球性筋膜炎との関連を再度検討する。

（倫理面への配慮）

研究者等は、北海道大学研究倫理審査委員会で承認を得られた同意説明文書を研究対象者に渡し、文書及び口頭による十分な説明を行い、質問する機会、および同意するかどうかを判断するための十分な時間を与え、本研究の内容を理解した事を確認した上で、自由意思による同意を文書で取得する。

研究対象者の同意に影響を及ぼすような実施計画等の変更が行われる時は、速やかに研究対象者に情報提供し、研究等に参加するか否かについて研究対象者の意思を予め確認するとともに、事前に同倫理

審査委員会の承認を得て説明文書・同意文書等の改訂を行い、研究対象者の再同意を得る。

C. 研究結果

ECRS 患者より同意を得て症例登録を行った。経年変化による症例数、重症度の割合を解析中である。

D. 考察

今後症例を精査し、本疾患の経年変化を調べる。その結果をふまえ、ガイドライン作成を試みる。

E. 結論

ECRSの予後調査を実施し、症例を解析中である。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

なし

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

研究要旨

好酸球性副鼻腔炎は、気管支喘息の合併や嗅覚障害や聴覚障害を引き起こし患者の QOL を著しく低下させる疾患である。近年、炎症組織で認められる好酸球の脱顆粒を伴う細胞死の本態が、Extracellular trap cell death (ETosis) という新しいプログラム細胞死であることが報告されている。しかし、ETosis の好酸球性副鼻腔炎などの好酸球性炎症における役割についてはまだ十分な検討がなされておらず、この点を明らかにすることが本研究の目的である。

A. 研究目的

難治性である好酸球性副鼻腔炎から得られた分泌物を用いて、ETosis との関連を明確にすることが本研究の目的である。また、ETosis を誘導・増悪する分子を同定することも重要なテーマであり、ETosis によって生じる DNA traps の好酸球性炎症疾患における存在や、その性状について検討を加える予定である。ETosis に関与する分子を明確にすることで、関与する分子を標的とした治療方法の独創的で新規性のある治療戦略の展開が期待される。

好酸球性炎症の病態における ETosis の役割を明らかにし関与する分子を標的とする治療方法を確立することは、好酸球性副鼻腔炎だけでなく難治性気管支喘息などの致死的な疾患の病態の解明と新しい治療方法への波及効果が期待される。

B. 研究方法

好酸球性副鼻腔炎患者から得られた組織標本の EEtosis について測定する。EEtosis は DNA を染色し、共焦点顕微鏡にてその局在と核崩壊の程度を評価する。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を行う。特に、好酸球性副鼻腔炎症例で特に薬物抵抗性かつ術後に早期に再発を来した症例から得られた鼻粘膜組織中の EEtosis の様式や好酸球性炎症が中耳から内耳へ進展した症例の中耳組織の EEtosis の程度と難聴の程度との関連性を検討し、EEtosis が好酸球性副鼻腔炎の再発あるいは好酸球性中耳炎の内耳障害のバイオマーカーとなる可能性についても検討する。

(倫理面への配慮)

検体（鼻腔洗浄液、耳漏、血液など）の採取に関しては患者に研究内容と安全性について十分に説明し、同意を得られた場合に行うが、治療の

ために行う治療であり患者に悪影響を及ぼす可能性は極めて低い。また、この同意は同意後いつでも取り消すことができ、同意しない場合も不利益がないこと、さらに結果について報告される可能性があるが、その際に氏名や個人が特定されるような情報が公表されることはなくプライバシーと人権が守られることを対象者に周知させる。

C. 研究結果

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。

D. 考察

炎症の遷延化の機序としてアポトーシスと異なる新しいプログラム細胞死である EEtosis が注目されている。プログラム細胞死の一つであるアポトーシスでは、細胞膜は保たれ、核の濃縮がり、表面に Eat me サインが発現されていることから貪食細胞に捕捉され炎症は速やかに終息する。一方、新しいプログラム細胞死である EEtosis では、好酸球は刺激によって活性化され、細胞膜は破れ、核の崩壊が生じて DNA と組織障害性蛋白である ECP などが細胞外に放出される。EEtosis では Eat me サインは発現されず、組織障害性蛋白を含めた細胞の貪食が進まないため好酸球性炎症の遷延化と重症化が生じるものと推測される。

E. 結論

好酸球性副鼻腔炎における炎症の重症化及び遷延化に EEtosis が関与している可能性が示唆された。EEtosis の関与分子であるペリオスチンと DNA を標的とした治療法を新しく展開することで好酸球性副鼻腔炎だけでなく気管支喘息などの治療への波及効果が期待される。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Kakuta R, Nakano R, Yano H, Ozawa D, Ohta N, Matsuoka T, Motoyoshi N, Kawamoto S, Saiki Y, Katori Y, Kaku M.: First Two Cases of Infected Aortic Aneurysm Caused by Non-Vaccine Streptococcus pneumoniae Serotype 23A. *Ann Lab Med.* 2020 May;40(3):270-273. doi: 10.3343/alm.2020.40.3.270.
- 2) Kakuta R, Shimizu T, Goto H, Endo S, Kanamori H, Ohta N, Nakano R, Yano H, Katori Y, Kaku M. Abdominal Aortic Graft Infection Caused by stG485.0, ST29 Streptococcus Dysgalactiae Subsp. Equisimilis *Jpn J Infect Dis* 2020, 73 (1):65-67
- 3) Gotoh M, Okubo K, Yuta A, Ogawa Y, Nagakura H, Ueyama S, Ueyama T, Kawashima K, Yamamoto M, Fujieda S, Sakashita M, Sakamoto H, Iwasaki N, Mori E, Endo T, Ohta N, Kitazawa H, Okano M, Asako M, Takada M, Terada T, Inaka Y, Yonekura S, Matsuoka T, Kaneko S, Hata H, Hijikata N, Tanaka H, Masuyama K, Okamoto Y. Safety profile and immunological response of dual sublingual immunotherapy with house dust mite tablet and Japanese cedar pollen tablet. *Allergol Int.* 2020, 69 (1):104-110 pii: S1323-8930(19)30108-X. doi: 10.1016/j.alit.2019.07.007.
- 4) Ohta N, Suzuki Y, Ikeda H, Noguchi N, Kakuta R, Suzuki T, Ikeda R, Yamazaki M, Saito Y, Kusano Y, Ishida Y, Shoji F, Yoshioka H, Ono J, Takahashi T, Ohno I, Izuhara K: Efficacy of endoscopic sinus surgery for eosinophilic chronic rhinosinusitis with asthma. *Allergology International* 2020, 69 (1), 144-145 pii: S1323-8930(19)30133-9. doi: 10.1016/j.alit.2019.08.004.
- 5) Kusano Y, Ikeda R, Saito Y, Yamazaki M, Tateda Y, Kitaya S, Shoji F, Suzuki T, Noguchi N, Seki M, Ohta N: Treatment of oral ranula in HIV-positive patient. *Auris Nasus Larynx,* 2020 Apr 5:S0385-8146(20)30040-7. doi: 10.1016/j.anl.2020.02.009.
- 6) Ohta N, Waki T, Ito Tsukasa, Suzuki Y, Kakehata S, Aoyagi M: Brain Abscess as a Rare Complication of Primary Extranodal Nasal-type Natural Killer/T-cell Lymphoma. *Yonago Acta Med.* 2020 Feb 20;63(1):88-91. doi: 10.33160/yam.2020.02.010. eCollection 2020 Feb.
- 7) Kawamura Y, Ikeda R, Hori T, Sasaki T, Miyabe Y, Fukuchi M, Sakamoto K, Ohta N, Kawase T, Katori Y, Ueki S. Sialodochitis fibrinosa: Salivary duct obstruction by eosinophil extracellular traps? *Oral Dis.* 2020 26(7):1459-1463
- 8) Ohta N, Matsuura K, Osafune H, Suzuki T, Noguchi N, Hirabayashi R, Kitaya S, Kusano Y, Saito Y, Kawata R, Ikeda R, Ishida Y, Shimada H, Murakami K, Murakami K, Nakamura Y, Wada K A Facelift Procedure for Resection of Benign Parapharyngeal Tumors. *Pol. J. Otolaryngol.* 2020;74(5):1-5
- 9) Ikeda R, Hidaka H, Kikuchi T, Ohta N, Kawase T, Katori Y, Kobayashi T. Systematic Review of Surgical Outcomes Following Repair of Patulous Eustachian Tube. *Otol Neurotol* 2020;41(8):1012-1020
- 10) Shoji F, Ohta N, Murakami K, Noguchi N, Suzuki T, Saito Y, Kitaya S, Tateda Y, Yamazaki M, Kusano Y, Nakazumi M, Ishida Y, Ise K, Kagaya Y, Tamura R, Murakami K, Nakamura Y: Metastatic Renal Cell Carcinoma to the Left Sphenoid Sinus: A Case Report in Light of the Literature. *Yonago Acta Med.* 2020;63(4):368-371
- 11) 鈴木 貴博, 東海林 史, 野口 直哉, 山崎 宗治, 太田 伸男, 渡邊 健一, 小倉 正樹 頸部壊死性軟部組織感染症の 4 例. *耳鼻咽喉科臨床*

2020;113(3):183-192

- 12) 草野佑典, 太田伸男, 湯田厚司, 小川由起子, 東海林史, 栗田口敏一, 鈴木直弘, 千葉敏彦, 陳志傑, 草刈千賀志, 武田広誠, 神林潤一, 志賀伸之, 大竹祐輔, 柴原義博, 中林成一郎, 稲村直樹, 長船大土, 和田弘太, 欠畑誠治, 香取幸夫, 岡本美孝 スギ花粉症に対する舌下免疫療法の1から4シーズン目のアンケート調査. 日本耳鼻咽喉科学会会報 2020;123:469-475
- 13) 北谷栞, 太田伸男, 斎藤雄太郎, 舘田豊, 野口直哉, 山崎宗治, 高梨芳崇, 鈴木貴博, 東海林史, 高橋由紀子, 八木沼裕司, 松谷幸子, 草野佑典, 池田怜吉, 鈴木淳, 角田梨紗子, 野村和弘, 菅原充, 香取幸夫 当科における鼻骨骨折の臨床的な検討. 日本耳鼻咽喉科学会会報 2020;123:1283-1289
- 14) 熊谷 園香, 大場 千夏子, 吉田 祐子, 藤村 聡子, 東海林 史, 太田 伸男 顔面神経麻痺後リハビリテーション「びっくり顔」の有用性の検討. Facial Nerve Research 2020;39:75-76
- 15) 北谷栞, 太田伸男:【スポーツ医学と耳鼻咽喉科】スポーツと耳鼻咽喉科疾患 スポーツと鼻骨・眼窩骨骨折 JOHNS 2020;36 巻5号 :615-619
- 16) 太田伸男:【病気とくすり 2020 基礎と実践 Expert's Guide】感覚器・皮膚の病気とくすり 耳鼻咽喉疾患 急性喉頭蓋炎 薬局 2020;71 巻4号 :1683
- 17) 太田伸男:【病気とくすり 2020 基礎と実践 Expert's Guide】感覚器・皮膚の病気とくすり 耳鼻咽喉疾患 中耳炎 薬局 2020;71 巻4号:1680
- 18) 太田伸男:【病気とくすり 2020 基礎と実践 Expert's Guide】感覚器・皮膚の病気とくすり 耳鼻咽喉疾患 副鼻腔炎 薬局 2020;71 巻4号:1678-1679
- 19) 太田伸男:【病気とくすり 2020 基礎と実践 Expert's Guide】感覚器・皮膚の病気とくすり 耳鼻咽喉疾患 口内炎、咽頭炎、扁桃炎 薬局 2020;71 巻4号:1681-1682
- 20) 太田伸男:耳鼻咽喉科診療 QA 術後性上顎嚢胞や副鼻腔ムツレなどにはOK-432の局所注入療法は有効でしょうか? JOHNS

2020;36(9):1200-1202

- 21) 太田伸男:慢性副鼻腔炎治療の新展開-生物学的製剤デュピルマブの登場 生物学的製剤の登場 慢性副鼻腔炎治療におけるデュピルマブの位置づけ 適応となる患者像と副作用. Progress in Medicine 2020;40 巻7号:717-721
- 22) 太田伸男:耳鼻咽喉科免疫アレルギー疾患の Up to date. 高崎医学 2020;70 巻 Page33-38
- 23) 太田伸男:鼻アレルギー診療ガイドライン改訂のポイントと最新の話題 アレルギー性鼻炎の分類. Progress in Medicine 2020;40 巻 11号:1125-1127
- 24) 鈴木 貴博, 東海林 史, 太田 伸男: 鼻用硬性内視鏡観察下に口内法で摘出した顎下腺移行部唾石例. 耳鼻咽喉科臨床 2020;113 巻10号:602-603

2. 学会発表

- 1) Nobuo Ohta: Educational Seminar Steroid resistant rhinosinusitis. Closs Talk with Basic and Clinics- XXVII World Allergy Congress conjoint with the APAPARI 2020 Congress 京都;2020年9月17日
- 2) 太田伸男:ランチョンセミナー アレルギー性鼻炎診療の Up to date. 第30回日本頭頸部外科学会, 那覇;2020年1月30日
- 3) 北谷栞, 北谷栞, 太田伸男, 草野佑典, 鈴木直弘, 東海林史, 柴原義博, 草刈千賀志, 榎本雅夫, 岡本美孝, 湯田厚司:スギ花粉症に対する免疫療法の効果判定は可能か? 第67回日本耳鼻咽喉科学会東北地方部会連合学術講演会 Research Forum, 盛岡;2020年7月20日
- 4) 太田伸男: Air Way Web 慢性副鼻腔炎診療の新展開 -その病態とマネージメントの Up to date- 東京;2020年6月23日
- 5) 太田伸男:慢性副鼻腔炎診療の新展開 -その病態とマネージメントの Up to date- 南東北3県 Nasal Polyp Meeting 仙台;2020年8月27日
- 6) 太田伸男:特別講演 上気道好酸球性炎症の下気道に及ぼす影響 その病態とマネージメント.

- 埼玉喘息アレルギー研究会 浦和：2020年8月29日
- 7) 太田伸男：ランチョンセミナー 慢性副鼻腔炎の病態 Up to date 第38回日本耳鼻咽喉科免疫アレルギー学会 横浜；2020年9月15日
 - 8) 太田伸男：モーニングセミナー アレルギー性鼻炎診療の Up-to-Date 日本鼻科学会 東京；2020年10月11日
 - 9) 太田伸男：パネルディスカッション アレルギー性鼻炎の EBM 抗原回避. 日本鼻科学会 東京；2020年10月10日
 - 10) 河田怜，野口直哉，斎藤雄太郎，館田豊，鈴木貴博，東海林史，北谷栞，山崎宗治，太田伸男：上顎洞海綿状血管腫. 第30回日本頭頸部外科学会，沖縄；2020年1月30日
 - 11) 太田伸男，野口直哉，斎藤雄太郎，鈴木貴博，館田豊，河田怜，北谷栞，山崎宗治，東海林史：好酸球性副鼻腔炎に合併する喘息に及ぼす内視鏡下鼻副鼻腔手術の効果. 第30回日本頭頸部外科学会，沖縄；2020年1月30日
 - 12) 山崎宗治，鈴木貴博，東海林史，野口直哉，斎藤雄太郎，草野佑典，太田伸男：顔面壊死性軟部組織感染症の1例. 第30回日本頭頸部外科学会，沖縄；2020年1月30日
 - 13) 太田伸男，草野佑典，鈴木祐輔，東海林史，柴原義博，草刈千賀志，鈴木直弘，稲村直樹，藤枝重治：好酸球副鼻腔炎に合併する喘息に及ぼす内視鏡下鼻副鼻腔手術の効果とペリオスチン. 第38回日本耳鼻咽喉科免疫アレルギー学会，横浜；2020年2月27日
 - 14) 太田伸男，松谷幸子，北谷栞，草野佑典，鈴木直弘，東海林史，柴原義博，草刈千賀志，稲村直樹，藤枝重治：好酸球性中耳炎における eosinophilic extracellular DNA trap cell death (EETosis) -慢性中耳炎との比較-. 第38回日本耳鼻咽喉科免疫アレルギー学会，横浜；2020年2月27日
 - 15) 北谷栞，太田伸男，草野佑典，鈴木直弘，東海林史，柴原義博，草刈千賀志，榎本雅夫，岡本美孝，湯田厚司：スギ花粉症に対する免疫療法の効果判定は可能か？. 第38回日本耳鼻咽喉科免疫アレルギー学会，横浜；2020年2月27日
 - 16) 北谷栞，太田伸男，斎藤雄太郎，野口直哉，山崎宗治，鈴木貴博，東海林史：緊急手術を要した下咽頭異物の1例. 第33回日本口腔・咽頭科学会，仙台；2020年9月3日
 - 17) 鈴木貴博，東海林史，野口直哉，斎藤雄太郎，太田伸男：鼻用硬性鏡観察下に唾液腺管内視鏡補助下口内法で摘出した顎下腺唾石症例. 第33回日本口腔・咽頭科学会，仙台；2020年9月3日
 - 18) 草野佑典，北谷栞，斎藤雄太郎，鈴木貴博，太田伸男：HIV感染を伴う舌下型ガマ腫症例に対してOK-432硬化療法を施行した一例. 第33回日本口腔・咽頭科学会，仙台；2020年9月3日
 - 19) 河田怜，太田伸男，北谷栞，草野佑典，斎藤雄太郎，野口直哉，山崎宗治，東海林史，鈴木貴博：顎下部から鎖骨上窩にまで進展した顎下型ガマ腫の1例. 第33回日本口腔・咽頭科学会，仙台；2020年9月3日
 - 20) 斎藤雄太郎，太田伸男，北谷栞，野口直哉，山崎宗治，鈴木貴博，東海林史：当科における口蓋扁桃摘出術の術後出血の検討. 第33回日本口腔・咽頭科学会，仙台；2020年9月3日
 - 21) 草野佑典，湯田厚司，太田伸男，鈴木直弘，東海林史，柴原義博，草刈千賀志，岡本美孝：スギ花粉舌下免疫療法の開始時期に関する検討. 第38回日本耳鼻咽喉科免疫アレルギー学会，横浜；2020年9月15日
 - 22) 鈴木祐輔，倉上和也，川合唯，渡邊千尋，太田伸男，欠畑誠治：山形県での他科医療機関における舌下免疫療法の現状. 第38回日本耳鼻咽喉科免疫アレルギー学会，横浜；2020年9月15日
 - 23) 太田伸男，草野佑典，鈴木祐輔，東海林史，柴原義博，草刈千賀志，鈴木直弘，稲村直樹，藤枝重治：好酸球性副鼻腔炎に合併する喘息に及ぼす内視鏡下副鼻腔手術の影響とペリオスチン. 第38回日本耳鼻咽喉科免疫アレルギー学会，横浜；2020年9月15日
 - 24) 太田伸男，松谷幸子，北谷栞，草野佑典，鈴木

- 直弘, 東海林史, 柴原義博, 草刈千賀志, 植木重治, 稲村直樹, 藤枝重治:好酸球性中耳炎における Eosinophil extracellular DNA trap cell death (ETosis) -慢性中耳炎との比較- 第 38 回日本耳鼻咽喉科免疫アレルギー学会, 横浜;2020 年 9 月 15 日
- 25) 太田伸男, 草野佑典, 鈴木祐輔, 東海林史, 柴原義博, 草刈千賀志, 鈴木直弘, 稲村直樹, 藤枝重治:好酸球性副鼻腔炎に合併する喘息に及ぼす内視鏡下副鼻腔手術の影響とペリオスチン. 第 38 回日本鼻科学会, 東京;2020 年 10 月 15 日
- 26) 北谷栞, 太田伸男, 斎藤雄太郎, 舘田豊, 山崎宗治, 野口直哉, 鈴木貴博, 東海林史, 八木沼裕司:当科における顔面骨骨折の検討. 第 1 2 1 回日本耳鼻咽喉科学会, 岡山;2020 年 1 0 月 7 日
- 27) 山崎宗治, 高梨芳崇, 川瀬哲明, 鈴木淳, 太田伸男:第 VIII 脳神経に対する神経血管圧迫症候群の I 例. 第 1 2 1 回日本耳鼻咽喉科学会, 岡山;2020 年 1 0 月 7 日
- 28) 太田伸男, 斎藤雄太郎, 北谷栞, 舘田豊, 山崎宗治, 野口直哉, 鈴木貴博, 東海林史, 八木沼裕司:耳介血腫に対する OK-432 局所注入療法有効性と作用機序. 第 1 2 1 回日本耳鼻咽喉科学会, 岡山;2020 年 1 0 月 7 日
- 29) 石田雄介, 太田伸男:マウス翼口蓋神経節におけるセロトニン 3 受容体の遺伝子発現について. 第 1 2 1 回日本耳鼻咽喉科学会, 岡山;2020 年 10 月 7 日
- 30) Suzuki Y, Abe Y, Kurakami K, Kawai Y, Watanabe C, Nouchi Y, Asano T, Ohta N, Kakehata S. The treatment results of selective resection of the posterior nasal narve for intractable allergic rhinitis. XXVII World Allergy Congress, Kyoto;2020 September 17
- 31) Fujieda S, Matsune S, Takeno S, Ohta N, Asako M, Bachert C, Desrosiers M, Inoue T, Takahashi Y, Fujita H, Ortiz B, Li Y, Amin N, Mannet LP. Impact of eosinophilic status on efficacy of dupilumab in the JESREC subpopulations of phase 3 SINUS-52 study for severe chronic rhinosinusitis with nasal polyps. XXVII World Allergy Congress, Kyoto;2020 September 17
- 32) 北谷栞, 太田伸男, 斎藤雄太郎, 山崎宗治, 野口直哉, 鈴木貴博, 東海林史, 八木沼裕司:当科における鼻骨骨折の検討. 第 82 回耳鼻咽喉科臨床学会, 京都;2020 年 12 月 25 日
- 33) 鈴木貴博, 東海林史, 野口直哉, 山崎宗治, 太田伸男:頬部に発生した多形型脂肪肉腫の 1 例. 第 82 回耳鼻咽喉科臨床学会, 京都;2020 年 12 月 25 日
- 34) 権太浩市, 高地崇, 舘一史, 太田伸男, 東海林史, 鈴木貴博: サリルマブ投与による IL-6 シグナル系遮断環境下での遊離皮弁術～頻発する動脈攣縮との関連. 第 25 回日本形成外科手術手技学会 浜松; 2020 年 2 月 8 日

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

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）
分担研究報告書
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 野口恵美子 筑波大学 医学医療系遺伝医学 教授

研究要旨

好酸球性副鼻腔炎の病態に関して、好酸球性副鼻腔炎および非好酸球性副鼻腔炎の 16S rRNA メタゲノム解析を行い、好酸球性副鼻腔炎鼻腔内の特徴的な細菌叢を同定し、細菌叢データから細菌機能を予測し機能解析を行う。また、オミックス解析の基盤として、nCounter®システムを用いたオリジナル診断パネルを開発し、鼻茸の遺伝子発現を JESREC 分類ごとに解析した。

A. 研究目的

好酸球性副鼻腔炎および非好酸球性副鼻腔炎の鼻腔における細菌叢を 16S rRNA メタゲノム解析にて検討する。細菌叢データから細菌機能を予測し機能解析を行う。また nCounter システムを用いたオリジナル診断パネルを開発し、鼻茸の遺伝子発現を行い、好酸球性副鼻腔炎の病態を解明する。

B. 研究方法

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う。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う。さらに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する。

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解析を行いエンドタイプ分類を行う。

(倫理面への配慮)

筑波大学臨床研究審査委員会、福井大学医学研究支援センターにてそれぞれ倫理審査を受け、承認済みの研究計画に基づき実施している。

C. 研究結果

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 メタ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

好酸球性副鼻腔炎は環境的要因である鼻腔のマイクロバイオーームが病態と関連していることが示唆された。

好酸球性副鼻腔炎は 2 型サイトカインによる炎症性疾患と考えられてきたが、その他のサイトカインなどが複合的に関与するタイプも存在する可能性が示唆された。

E. 結論

好酸球性副鼻腔炎とマイクロバイオーームとの関連や、新たなエンドタイプが明らかとなった。

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表

1. 論文発表

2. 学会発表

木戸口正典、慢性副鼻腔炎のマイクロバイオーーム解析、第 8 回 日本耳鼻咽喉科感染症・エアロゾル学会 (招待講演)、2020 年

木戸口正典、慢性副鼻腔炎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 日本鼻科学会総会・学術講演会 (招待講演)、2020 年

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)

1. 特許取得

慢性副鼻腔炎の組織中遺伝子発現によるエンドタイプ分類、筑波大学・福井大学共同にて特許出願中

2. 実用新案登録

該当なし

3. その他

研究要旨

好酸球性副鼻腔炎患者における血清 IgG4 値の意義について検討した。中等症以上の好酸球性副鼻腔炎患者では血清 IgG4 値が有意に高値を示した。血清 IgG4 値のカットオフ値を 95mg/dL とすると、術後の再発は感度 39.7%、特異度 80.5% で予測できた。また血清ペリオスチン値（カットオフ値 115.5ng/ml）と組み合わせると、両者のいずれかが高値を示した患者は両者とも低値であった患者と比較し、オッズ比 3.95 で術後に再発しやすいことが明らかとなった。すなわち、好酸球性副鼻腔炎のバイオマーカーとして血清 IgG4 値が候補となり得ることが示唆された。

A. 研究目的

好酸球性副鼻腔炎は IL-4、IL-5、IL-13 などのタイプ 2 サイトカインが病態に深く関与する IgG4 は IL-4/IL-13 や IL-10 の存在下で産生される。今回は、血清 IgG4 値が重症度や術後再発率など ECRS のバイオマーカーとなるかどうかにつき検討した。

B. 研究方法

内視鏡下鼻副鼻腔手術 (ESS) を施行した慢性副鼻腔炎患者 336 例を対象とした。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。

（倫理面への配慮）

鼻腔炎患者からの検体（血清）採取に関しては、学術的な意義について十分な説明を行い、同意・協力が得られた上で採取保存する。本研究は国際医療福祉大学・倫理委員会による審査を受け、承認されている（承認番号：13-B-363）。

C. 研究結果

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 115.5 ng/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)。

D. 考察

組織中や血清中の IgG4 はアレルギー性疾患のバイオマーカーとなる可能性が報告されている。我々は最近、好酸球性副鼻腔炎の鼻茸では IgG4 陽性細胞が多く局在することを示した (Koyama T, Okano M, et al. Allergol Int 2019)。また、アスピリン不耐症患者では鼻茸中の IgG4 値が高値となることも報告された (Buchheit KM, et al. JACI 2020)。今回の報告はこれまでの知見と矛盾なく、タイプ 2 抗体といえる血清 IgG4 値は好酸球性副鼻腔炎のタイプ 2 炎症を反映すると考えられた。

E. 結論

血清 IgG4 値高値は ECRS の重症度、術後再発率と関連した。さらに血清 IgG4 値と血清ペリオスチン値を組み合わせると、術後経過を予測するさらに有効なバイオマーカーになりうることを示された。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

Nakayama T, Okano M, et al. A genetic variant near TSLP is associated with chronic rhinosinusitis with nasal polyps and aspirin-exacerbated respiratory disease in Japanese populations. **Allergology International** 69: 138-140, 2020.

Oka A, Okano M, et al. Serum IgG4 as a biomarker reflecting pathophysiology and post-operative recurrence in chronic rhinosinusitis. **Allergology International** 69:

417-423, 2020.

Hirata Y, Okano M, et al. Effect of prostaglandin D2 on mRNA expression of three isoforms of hyaluronic acid synthase in nasal polyp fibroblast. **American Journal of Rhinology and Allergy** 35: 44-51, 2021.

Okano M, et al.. Health-related quality of life and drug treatment satisfaction were low and correlated negatively with symptoms in patients with severe refractory chronic rhinosinusitis with nasal polyps. **Allergology International** 2020 (Equb Ahead of Print).

2. 学会発表

Okano M. Type 2 inflammation and its burden on chronic rhinosinusitis with nasal polyps. Japanese Society of Allergology-World Allergy Organization Joint Congress 2020 September 17, 2020.

岡野光博. 難治性アレルギー性鼻炎・鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎に対する免疫・分子標的療法の開発と展望. 第121回日本耳鼻咽喉科学会総会 2020年10月

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

研究要旨

好酸球性副鼻腔炎は難治性疾患である。手術方法や外来での管理は標準化されておらず、施設間で治療成績には差が存在すると考えられる。また各種薬剤使用や管理方法についても確立しておらず、治療のアウトカムが不明確なため、日常診療において多様な疑問点が存在する。

好酸球性副鼻腔炎の日常診療における不明確な点について、最適な治療方法を検討していく。

A. 研究目的

好酸球性副鼻腔炎の日常診療における最適な治療方法の模索を目的とする。そのため難治性疾患政策研究事業の課題である、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とは内容がオーバーラップする部分がある。

B. 研究方法

①手術時における中鼻甲介処理方法について新規方法を考案し成績の検討を行った

②術前に消炎目的で全身性ステロイドの使用が欧米のガイドラインでは推奨されているが、用量については本邦ではコンセンサスが得られていない。用法・用量について検討を行い、さらに診断基準に対する影響についても検討を行った。

③手術症例の術後成績について後方的に検討を行い嗅覚改善に影響する因子について探求を行った。同様に好酸球性副鼻腔炎に合併頻度が高いとされる、呼吸上皮性過誤腫の合併頻度や治療成績に対する影響について検討を行った。

（倫理面への配慮）

現在前向き研究は行っておらず、後ろ向き試験のみを施行している。そのため非侵襲的で患者に対する不利益などは生じる危険性はない。各研究についてはすべて倫理委員会の承認のもとで施行している。

C. 研究結果

①中鼻甲介の粘膜下骨切除を行うことで創部の癒着軽減などに効果があることが示唆された

②全身ステロイドの術前の少量・短期投与により臨床効果が得られ、さらに診断基準に与える影響も軽微であることが研究により実証された。

③術後短期の嗅覚改善に影響を与える因子として、

年齢、性別、嗅裂部病変の存在、静脈性嗅覚検査の結果が同定された。これらを因子として嗅覚改善シミュレーション式の作成を行った。また嗅裂病変の約40%程度に呼吸上皮性過誤腫が混在することが明らかとなったが、適切な切除を行うことで、非混在症例と比べて治療成績に有意差は生じないことが実証された。

令和2年度においては③について研究結果をまとめたものが論文として掲載された。②について耳鼻咽喉科学会において発表を行った。

D. 考察

好酸球性副鼻腔炎に対する周術期治療に工夫を行うことで治療成績の向上が期待できることが示唆されたと考える。また術後嗅覚障害改善の期待度をシミュレーションから予測することで手術選択の一助になると考えられた。

E. 結論

好酸球性副鼻腔炎に対する治療内容、組織学的特徴について一定のエビデンス構築に寄与できたと考える。

F. 健康危険情報

当該研究に関連した健康被害は生じていない。

G. 研究発表

1. 論文発表

・ Akiyama K et al. Clinical effects of submucosal middle turbinectomy for eosinophilic chronic rhinosinusitis. *Auris Nasus Larynx*. 2018 ;45(4):765-771.

・ Akiyama K et al. Impact of preoperative systemic corticosteroids on the histology and diagnosis of

eosinophilic chronic rhinosinusitis. Int Arch Allergy Immunol. 2019 179:81-88.

・ Akiyama K et al. Short-term outcomes of olfaction in patients with eosinophilic chronic rhinosinusitis after endoscopic sinus surgery and an assessment of prognostic factors. International Forum of Allergy & Rhinology 2020 Feb;10(2):208-216.

・ Akiyama K et al. Olfactory cleft polyposis and respiratory epithelial adenomatoid hamartoma (REAH) in eosinophilic chronic rhinosinusitis (ECRS). International Forum of Allergy & Rhinology 2020 Dec;10(12):1337-1339

2. 学会発表

・第 58 回日本鼻科学会 Impact of preoperative systemic corticosteroids on the histology and diagnosis of eosinophilic chronic rhinosinusitis.

・第 121 回日耳鼻総会国際シンポジウム Impact of preoperative systemic corticosteroids on the histology and diagnosis of eosinophilic chronic rhinosinusitis.

・第 58 回日本鼻科学会 ECRS における嗅裂ポリープと REAH の比較

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

研究要旨

オマリズマブはヒト IgE モノクローナル抗体である。アレルギー性鼻炎・花粉症にも高い効果があることが臨床試験で示されたが、薬価が非常に高いことと、バイオマーカーが存在しないという問題点がある。花粉症の患者にオマリズマブを投与した際の血中や鼻汁中のタンパク質の変化を調べることでオマリズマブの効果を実証すると同時に、バイオマーカーの候補を見いだすことを目的とした。

A. 研究目的

花粉症に対するオマリズマブの投与による臨床的効果の実証とバイオマーカーの探索を行う。好酸球性副鼻腔炎にはアレルギー性鼻炎が合併することも多く、オマリズマブはその両者に対しての効果が期待できる。アレルギー性鼻炎を合併した好酸球性副鼻腔炎へのオマリズマブの効果をみることも目的としている。

B. 研究方法

オマリズマブの投与を希望する患者のアレルギー性鼻結膜炎症状問診票(JACQLQ)、喘息症状問診票(miniAQLQ)、皮膚のかゆみ問診表(DLQI スコア)血液検査(IgE、好酸球)、呼吸機能検査、鼻腔通気度検査、FeNO 検査、鼻汁中のたんぱく質の測定を行い、投与前後で比較検討する。

(倫理面への配慮)

事前に昭和大学医学研究科人を対象とする研究等に関する倫理委員会で承認の得られた説明文書・同意文書を研究対象者に渡し、文書及び口頭による十分な説明を行い、研究対象者の自由意思による同意を文書で得る。

C. 研究結果

アレルギー性鼻結膜炎症状問診票(JACQLQ)、喘息症状問診票(miniAQLQ)、皮膚のかゆみ問診表(DLQI スコア)は著明に改善した。

呼吸機能検査、鼻腔通気度検査、FeNO 検査の結果は有意差が出なかった。

鼻汁中のたんぱく質は解析中である。

D. 考察

自覚的所見は著明に改善したのみ比べ、他覚的所見は改善しなかった。これは、対象患者が重症患者

であったため効果の自覚がし易かったことと、喘息に対するオマリズマブの効果の検証結果を参考にすると、他覚的所見の改善を得るには花粉症に対するオマリズマブの投与期間(長くて 3 か月)は短いと考えられた。

E. 結論

オマリズマブの投与により患者の自覚症状は著明に改善した。花粉症に対するオマリズマブの投与による他覚的所見の変化は見られなかった。

好酸球性副鼻腔炎を合併した症例に対しても十分な効果を示した。

鼻汁中のたんぱく質の変化は解析中である。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

投稿中

2. 学会発表

第 59 回日本耳鼻咽喉科学会

(日本鼻科学会誌 59 巻 Supple. S8. 2020.)

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

研究分担者 朝子幹也 関西医科大学 総合医療センター 病院教授

研究要旨

好酸球性副鼻腔炎は成人発症喘息を併存していることが多く、病態制御を困難にしている。喘息に対して使用している吸入ステロイド薬が投与を行われていることが多いが、通常口から呼出されている。呼出経路を鼻に変更することで、上下気道を同時に治療を行い、包括的に起動炎症を制御することで好酸球性副鼻腔炎に対する効果を検討する。

A. 研究目的

好酸球性副鼻腔炎は成人発症喘息を併存していることが多く、病態制御を困難にしている。喘息に対して使用している吸入ステロイド薬を鼻から呼出することで、上下気道を同時に治療を行う。包括的に起動炎症を制御することで好酸球性副鼻腔炎に対する治療効果の検討を行う。

B. 研究方法

気管支喘息併存好酸球性副鼻腔炎に対し吸入ステロイド薬経鼻呼出法で治療を行っている症例を後方視的に検討を行なった。評価方法は副鼻腔 CT (Lund-Mackay Score)、内視鏡鼻茸スコア、呼気中 NO、スパイロメトリーで行なう。

(倫理面への配慮)

個人情報 は匿名化し保護されている。

C. 研究結果

通常法での吸入ステロイド薬投与から経鼻呼出法をに切り替えることで 95.8%の症例で副鼻腔 CT 及び鼻腔所見が改善した。

D. 考察

吸入ステロイドの投与経路を変更したことで鼻茸は有意に減少し、副鼻腔 CT は改善を認めた。Retro nasal flow での局所ステロイド投与は有効であることが示されたが、鼻腔は生理的に呼気を副鼻腔に導くことが知られており、この事により下気道炎症のみならず上気道炎症も同時に治療された可能性が示された。

E. 結論

気管支喘息併存好酸球性副鼻腔炎は上下気道にわたる Type2 炎症であり、上下気道同時に炎症制御を行うことが有効であった。また経鼻呼出法は副鼻腔に対する効率的なドラッグデリバリーの方法であると考えられた。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

Reduced Local Response to Corticosteroids in Eosinophilic Chronic Rhinosinusitis with Asthma.

Kobayashi Y, Kanda A, Yun Y, Dan Van B, Suzuki K, Sawada S, Asako M, Iwai H. Biomolecules. 2020 Feb 18;10(2):326

好酸球性副鼻腔炎における包括的気道炎症制御 Airway Medicine について：朝子 幹也，小林 良樹，高田 真紗美，他：耳鼻咽喉科臨床 113(3) 35-144. 2020

2. 学会発表

呼気一酸化窒素 (FENO) と組織中好酸球の関連についての検討 アレルギー学会 2020

難治性副鼻腔炎の病態と治療 耳鼻臨床 2020

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