

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、粘りな鼻汁、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：経ロステロイド薬（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[®]点鼻や当帰芍薬散は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