

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用性

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 & Otology* 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・耳鼻咽喉科の問診のポイント—どこまで診断に近づけるか—。鼻出血に対する問診のポイント. *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

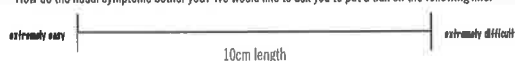
	0. none	1. mild	2. moderate	3. severe
1. Sneezing, nasal itching	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. Nasal discharge	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Characteristic of 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.

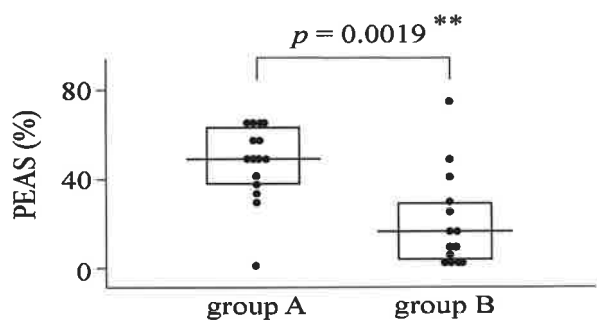


We appreciate your participation.

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; * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$)。

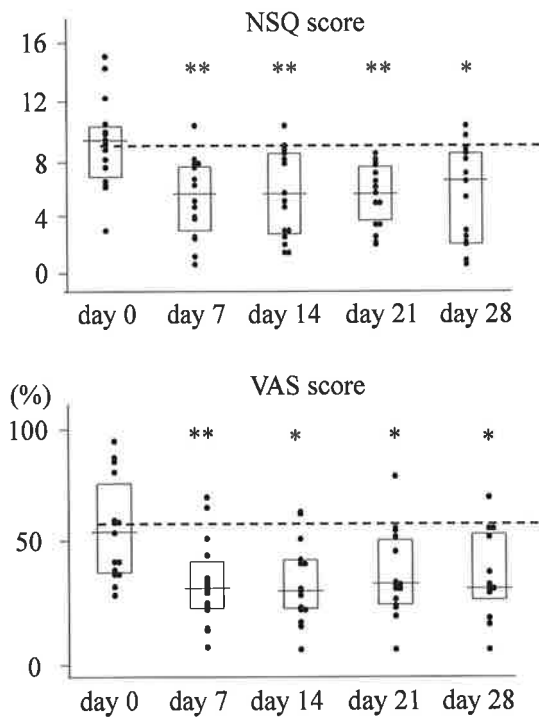


図3 鼻腔局所ステロイド治療前後の症状変化
NSQスコア（上図）とVASスコア（下図）。
A群（n=15）の治療前（day 0）と治療後（day
7, 14, 21, 28）を比較した（Wilcoxon signed
rank-sum test; * p < 0.05, ** p < 0.01）。

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.