

研究要旨

好酸球性副鼻腔炎は副腎皮質ステロイド経口投与により反応性に炎症の改善を認めることができるが、反復投与の蓄積による合併症が問題視されている。そこで内視鏡下鼻・副鼻腔手術による鼻副鼻腔の単洞化が、本疾患による Th2 炎症の局所コントロールを行う上で非常に重要であることが広く知られるようになった。一方で再発性・難治性である本疾患は、術後局所処置にも抵抗性を示し、副腎皮質ステロイド経口投与を要する症例も少なくない。我々は後方視的に術後再発因子の検討を行った。

A. 研究目的

好酸球性副鼻腔炎は、Th2 炎症によって生じる鼻副鼻腔粘膜への好酸球浸潤、goblet cell の過形成、ムチン産生、抗原非特異的低親和性 IgE の誘導、フィブリンの過形成と鼻茸増生を来す難治性疾患である。局所炎症のコントロールのため、内視鏡下鼻・副鼻腔手術による鼻副鼻腔の単洞化が有効とされ、下気道の病勢にも効果的であることが知られている。しかし術後の再発がしばしば問題となり、一般的に用いられてきた副腎皮質ステロイドも反復投与の蓄積による合併症が問題視されている。そこで、好酸球性副鼻腔炎症例の症状、患者背景の情報の集積および術後再発の制御が困難であった好酸球性副鼻腔炎症例の患者背景について検討した。

B. 研究方法

好酸球性副鼻腔炎に対し 2016 年 7 月から 2019 年 12 月までに最終手術を行い、当院外来で経過観察している 44 例について、患者背景および症状、嗅裂病変の有無について検討した。また、観察期間中に確認し得た好酸球性副鼻腔炎術後症例 31 例について、SCS (systemic corticosteroids 全身性ステロイド薬) を必要としたエピソードの有無を検討項目とし、それまでの期間を「無再発期間」として両群の比較検討を行った。ただし好酸球性副鼻腔炎以外の疾患に対して副腎皮質ステロイド経口投与が継続的に行われている症例については除外した。(倫理面への配慮)

また、術後経過中に抗 IL-4/13 受容体モノクローナル抗体 Dupilumab の適応となり実際に投与を開始された症例についても本検討に含めないこととした。

侵襲を伴わない非介入研究でありモニタリングおよび監査は実施しない。また研究に参加する

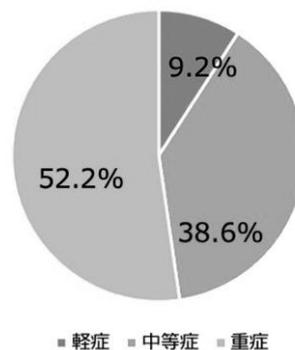
ことによる被験者の費用負担は発生しない。

C. 研究結果

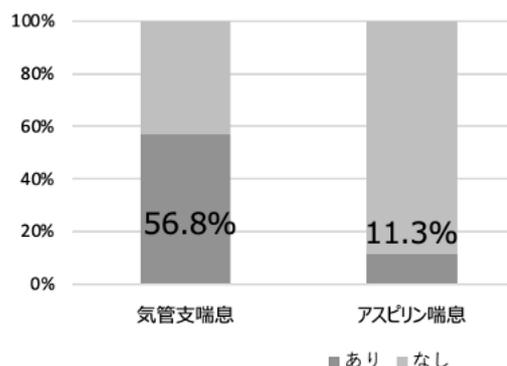
当科にて好酸球性副鼻腔炎に対し内視鏡下鼻・副鼻腔手術を施行した症例は 44 例で、平均末梢血好酸球 9.47% (3.1~30.0)、鼻茸好酸球数 158.2 個/400 倍視野 (26~635)、JESREC スコア 14.9 (11~17)、一秒率 74.7% (56.7~99.3)、CT スコア (Lund-Mackay スコア) 16.7 (6~24) であった。好酸球性副鼻腔炎重症度は軽症 9.2%、中等症 38.6%、重症 52.2% であり、気管支喘息合併例は 56.8%、アスピリン喘息症例は 11.3% であった。

【図 1】

a) 好酸球性副鼻腔炎術後症例の重症度の割合



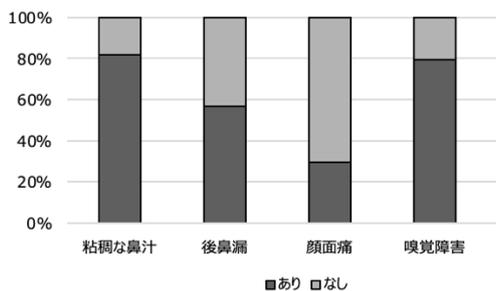
b) 好酸球性副鼻腔炎術後症例の既往症の割合



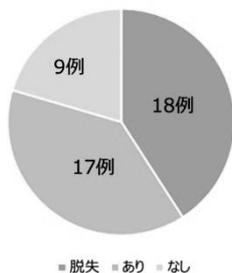
症状については、粘稠な鼻漏を訴えていた症例は44例中36例(81.8%)、後鼻漏を訴えていた症例は44例中25例(56.8%)、顔面痛を訴えていた症例は44例中13例(29.5%)、嗅覚障害を訴えていた症例は44例中35例(79.5%)であった。嗅覚障害があった症例の中で基準嗅覚検査にて嗅覚脱失の所見を認めた症例は35例中18例であった。嗅裂病変が明らかであった症例は嗅覚脱失では18例中18例、嗅覚障害あり(脱失を除く)は17例中11例、嗅覚障害なしは9例中3例であった。

【図2】

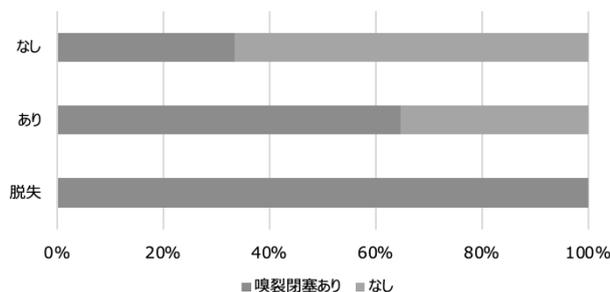
a) 好酸球性副鼻腔炎術後症例の症状の割合(複数回答可)



b) 嗅覚障害の有無および嗅覚脱失の割合



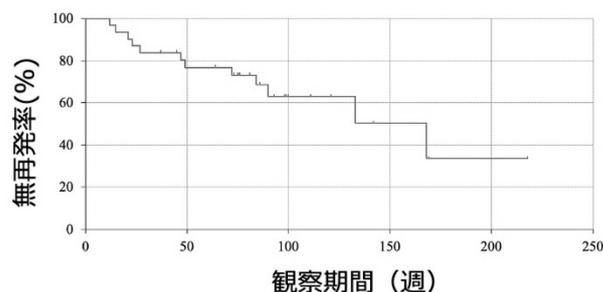
c) 嗅覚障害の有無毎の嗅裂病変の有無の割合



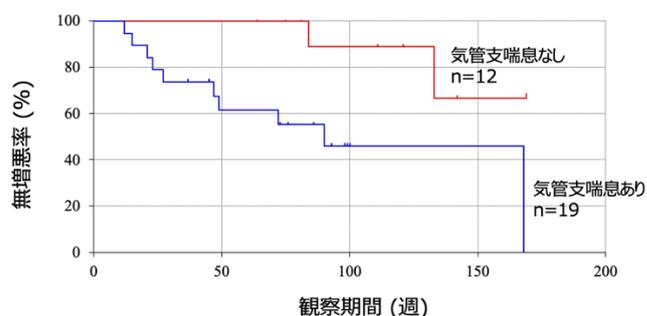
また、観察期間中に調査項目の全てが揃っていた好酸球性副鼻腔炎術後症例31例の「無再発期間」として両群の比較検討を行ったところ、既往症、重症度、呼吸機能検査所見、NPS、JESREC score、嗅裂病変の有無などの各背景因子を、Kaplan-Meier法によるlog-rank検定により評価した。結果、気管支喘息の既往のある症例において統計学的に有意にイベント発生率が高かった($p=0.01$)。

【図3】

a) 術後 SCS 投与までの観察期間



b) 気管支喘息 有無別の術後 SCS 投与までの観察期間



D. 考察

鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎の術後症例は1年で約10%、6年間では50%が再発し、好酸球性副鼻腔炎においては1年で30%、4年で約50%が再発を認める難治性疾患である(藤枝ら、日耳鼻 118: 728-735, 2015)。再発に関連する因子を単変量Cox比例ハザードモデルで解析された結果、両側性、鼻茸、粘稠な鼻汁、嗅覚障害、嗅裂閉鎖、末梢血好酸球比率、篩骨洞優位の陰影、ダニ・スギアレルギー、アスピリン喘息、アレルギー性鼻炎、気管支喘息、蕁麻疹、NSAIDsアレルギー、アスピリン不耐症に有意差が報告され、今日の診断基準および重症度分類に至っている。今回の当院手術症例のみでの比較的小さなサンプルサイズでも気管支喘息についてはリスク因子であることが確認できた。

E. 結論

当院において全身麻酔下内視鏡下鼻・副鼻腔手術に至った好酸球性副鼻腔炎の症例は、粘稠な鼻汁、嗅覚障害、後鼻漏、顔面痛の順に訴えを認め、嗅覚障害を訴えた症例の多くが嗅裂病変を伴っていることがわかった。

また、術後症例の再発には気管支喘息の有無が

関与していると考えられた。

F. 健康危険情報

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Nakamura M, Anzai T, Arakawa A, Takata Y, Sonoda K, Ishimizu E, Matsumoto F. Upper and Lower Respiratory Mucous Membrane Plasmacytosis with a Cobblestone Appearance: a Case Report. *Ear Nose Throat J.* 2022 Nov 10;1455613221134412. doi:10.1177/01455613221134412. Online ahead of print.
2. Tajima S, Nakamura M, Ito S, Matsumoto F, Ikeda K. Presence of anaerobic bacteria and symptoms supports diagnosis of odontogenic sinusitis. *Am J Otolaryngol.* 2022 Sep-Oct;43(5):103544. doi:10.1016/j.amjoto.2022.103544. Epub 2022 Jul 26.
3. Fujio K, Inomata T, Fujisawa K, Sung J, Nakamura M, Iwagami M, Muto K, Ebihara N, Nakamura M, Okano M, Akasaki Y, Okumura Y, Ide T, Nojiri S, Nagao M, Fujimoto K, Hirosawa K, Murakami A. Patient and public involvement in mobile health-based research for hay fever: a qualitative study of patient and public involvement implementation process. *Res Involv Engagem.* 2022 Sep 2;8(1):45. doi:10.1186/s40900-022-00382-6.
4. Akasaki Y, Inomata T, Sung J, Okumura Y, Fujio K, Miura M, Hirosawa K, Iwagami M, Nakamura M, Ebihara N, Nakamura M, Ide T, Nagino K, Murakami A. Reliability and Validity of Electronic Patient-Reported Outcomes Using the Smartphone App AllerSearch for Hay Fever: Prospective Observational Study *JMIR Form Res.* 2022 Aug 23;6(8):e38475. doi:10.2196/38475.
5. Inomata T, Sung J, Fujio K, Nakamura M, Akasaki Y, Nagino K, Okumura Y, Iwagami M, Fujimoto K, Ebihara N, Nakamura M, Midorikawa-Inomata A, Shokirova H, Huang T, Hirosawa K, Miura M, Ohno M, Morooka Y, Iwata N, Iwasaki Y, Murakami A. Individual multidisciplinary clinical phenotypes of nasal and ocular symptoms in hay fever: Crowdsourced cross-sectional study using AllerSearch. *Allergol Int.* 2023 Feb 3;S1323-8930(23)00001-1. doi: 10.1016/j.alit.2023.01.001.

Online ahead of print.

6. Yoshikawa A, Inoshita A, Sata N, Nakamura M, Suzuki Y, Ishimizu E, Suda S, Naito R, Kasai T, Matsumoto F. Impact of antiallergy agents on CPAP therapy and sleep quality with spring pollinosis in Japanese. *Sleep Breath.* 2023 Feb 10;1-9. doi:10.1007/s11325-023-02788-2. Online ahead of print.

2. 学会発表

1. 好酸球性副鼻腔炎セミナー (2022. 10. 24)
当院における好酸球性副鼻腔炎診療
2. 第2回 Type2 Management Forum in Urayasu. (2022. 11. 17) Type2 炎症性慢性副鼻腔炎に対する治療戦略
3. Tokyo Total Allergy Conference. (2023. 3. 31) 好酸球性副鼻腔炎治療の変遷

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