

研究要旨

本研究は、好酸球性副鼻腔炎の手術症例の予後を推測する臨床的な手段の解明を目的とした。術前ステロイド短期治療の嗅覚障害への反応性と術後再発について、我々が提唱したスコアリングを用いて解析した。術前ステロイド治療による嗅覚改善例は、術後良好な嗅覚が期待できる。術後治療として、ステロイドは 35%に、生物学的製剤・再手術は 10%に要した。術後鼻内再発率を示唆する内視鏡スコアが 30%以上であればステロイド、65%以上であれば生物学的製剤・再手術が必要になることが示唆された。

A. 研究目的

厚生労働省の指定難病の一つである好酸球性副鼻腔炎 (eosinophilic chronic rhinosinusitis, eCRS) は、嗅覚障害が主症状となり遷延することが多い。我々は、eCRS による嗅覚障害の治療成績を向上させるために、臨床背景の解析、病態の解明を試みている。

超高齢社会の日本において、加齢に伴う五感の低下は身体的のみならず精神的に悪影響を及ぼし、生活の質 (QOL) の著しい低下につながる。COVID-19 パンデミックの影響も受けて、嗅覚障害への関心は高まってきおり、eCRS 患者の増加も嗅覚障害に対する治療の重要性を高めている。

本研究は、eCRS の予後を推測する臨床的な手段を解明することを目的とした。とくに eCRS に対して内視鏡下副鼻腔手術 (endoscopic sinus surgery, ESS) を受けた症例に焦点を当て、術前におけるステロイドの嗅覚障害への影響および術後における再発について、我々が提唱したスコアリングシステムを用いてレトロスペクティブに検討した。

B. 研究方法

1. eCRS の術前ステロイド反応性に関する研究

2015 年 7 月から 2021 年 8 月の期間に、兵庫医科大学において、全身麻酔下に初回の両側 ESS (汎副鼻腔手術、IV 型) を行った eCRS 確定診断 128 例の中で、術前に副腎皮質ステロイド薬 (ステロイド) を短期的に経口投与し、かつ治療前後に鼻症状アンケート (nasal symptoms questionnaire, NSQ) の有効な回答が得られた 32 例を対象とした。男性 24 例、女性 8 例、年齢中央値 51 歳 (32~71 歳)。

術前の経口ステロイド (prednisolone, PSL) の総投与量は 1 日 5~20 mg で、投与期間の中央値は 7 日 (5~14 日) であった。用量と期間は、eCRS の重症度によって決定した。

術後追跡期間は中央値 19 か月 (2~72 か月) で、術後最長のデータを用いて解析した。

鼻症状アンケート (NSQ; Saito et al: ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec, 2018) は、以下の 10 項目から校正される (図 1) : ①くしゃみ・鼻のかゆみ、②鼻みず (鼻汁)、③はなづまり (鼻閉)、④鼻みずがのどに流れる (後鼻漏・痰)、⑤におい (嗅覚) の低下、⑥痛み (頭痛・頭重感・顔面痛・歯痛)、⑦目のかゆみ・涙が流れる、⑧せき (咳) ・のどのイガイガ、⑨生活面での支障 (勉強・仕事・外出・社会生活)、⑩心身面への負担 (睡眠障害・体のだるさ・気分が晴れない)。各項目を 0~3 点 (0: 症状なし、1: 軽度、2: 中等度、3: 重度) でスコア化した (NSQ スコア: 0~30 点)。

NSQ は、治療前 (Pre-PSL)、経口 PSL 投与後の術直前 (Post-PSL)、ESS 後 (Post-ESS) に回答してもらった (図 2)。術前のステロイドに対する反応性の検討では、Post-PSL の時点で、Pre-PSL と比較した NSQ スコアの変化量から、反応群 (改善が 3 点以上) と不応群 (改善が 2 点以下) に分けた。

嗅覚は T&T オルファクトメーターを用いた基準嗅力検査による平均認知域値で評価した。

2. eCRS の術後経過に関する研究

2007 年 4 月から 2021 年 7 月の期間に、両側初回 ESS (汎副鼻腔手術、IV 型) を行った成人慢性副鼻腔炎症例において、レトロスペクティブに検討して JESREC 診断基準を満たした 339 例を対象とした。

術後の基本治療として、鼻噴霧ステロイドおよびロイコトリエン受容体拮抗薬は全例に投与された。これに追加する治療を要さなかった術後経過良好な群 (A 群)、局所あるいは全身ステロイド投与した群 (B 群)、生物学的製剤 dupilumab あるいは再手術を行った群 (C 群) の 3 群に分けた。各群の分布を調査することで再発率を考察した。

術後再発を定義するために、鼻内再発率を示唆する

術後内視鏡スコア (postoperative endoscopic appearance score, PEAS; Tsuzuki K, et al: Auris Nasus Larynx, 2014) を用いて、B 群および C 群に至る PEAS の臨床的カットオフ値を ROC 曲線を用いて解析した。

統計解析は、群間比較には Mann-Whitney U test、治療前後の比較には Wilcoxon 符号順位検定を用い、 $p < 0.05$ を有意差ありと判定した。

(倫理面への配慮)

本研究は、兵庫医科大学倫理審査委員会「鼻副鼻腔疾患および嗅覚障害に対する治療成績の向上を目的とする研究 (承認番号 1512)」、「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 (承認番号 2819)」に基づいて行った。

C. 研究結果

1. eCRS の術前ステロイド反応性に関する研究

反応群は 62.5% (20/32 例: 男性 14 例、女性 6 例、年齢中央値 52 歳、32~71 歳)、不応群は 37.5% (12/32 例: 男性 10 例、女性 2 例、年齢中央値 48 歳) に分けられた。

治療前 (Pre-PSL) における両群の患者背景の比較では、年齢、性別、術前 PSL 総使用量、BMI、末梢血好酸球数、鼻腔通气度 ($\text{Pa}/\text{cm}^3/\text{s}$)、喘息の有無、嗅覚平均認知域値、Lund-Mackay CT スコアに有意差はなかった。

ESS 後 (Post-ESS) において、NSQ スコアは、いずれの群も有意に改善した (表 1)。平均認知域値は、反応群では有意に改善したが、不応群では有意な改善を認めなかった。また、反応群の平均認知域値は不応群と比較して有意に良好であった (図 3)。

2. eCRS の術後経過に関する研究

A 群 (65%, 221/339 例)、B 群 (35%, 118/339 例)、C 群 (10%, 34/339 例) に分けられた (図 4)。

PEES のカットオフ値は、B 群は 30% (ROC-AUC: 0.8725, sensitivity: 0.8118, specificity: 0.7971, positive predictive value: 0.8313, negative predictive value: 0.7747)、C 群は 65% (ROC-AUC: 0.7895, sensitivity: 0.8947, specificity: 0.4762, positive predictive value: 0.6296, negative predictive value: 0.8462) であった。

治療前の患者背景として、A 群は B 群および C 群と比較して、末梢血好酸球数、喘息合併率、平均認知域値、Lund-Mackay CT スコアが有意に良好であった。

D. 考察

本研究は eCRS の手術症例において、術前のステロ

イド治療の嗅覚への反応性と術後再発率を臨床的に検討した。

生物学的製剤が登場するまでは、eCRS に有効な薬物の主役はステロイドであった。そこで本研究は、NSQ スコアを用いて短期経口ステロイド治療の嗅覚障害への反応性を評価した。このステロイドによる改善群は 65% を占め、不応群 (35%) よりも術後嗅覚が良好に維持されていたことが分かった。とくに不応群では、罹病期間の長さや嗅神経性嗅覚障害の可能性を考慮して、診療に臨む必要がある。1 週間程度のステロイド投与の効果判定は、術後嗅覚予後を推測しうることが示唆された。今後も症例を増やして検討する必要がある。

eCRS は易再発性であることに異論はないが、何をもって「再発」とするか、その定義は定まっていない。そこで本研究で、我々が提唱した PEAS を用いて再発率について検討した。我々が経験した鼻科手術症例で eCRS の確定診断の基準を満たした症例を対象に検討した。「再発」の定義を、「術後ステロイド治療を要すること」とすれば再発率は 35%、「生物学的製剤あるいは再手術を要すること」とすれば再発率は 10% になると考えられた。

PEAS は術後の鼻内再発率を示唆する指標と考えられる。PEAS が 30% 以上であればステロイド、65% 以上であれば生物学的製剤あるいは再手術が必要となることが示唆された。自覚症状と術後の鼻内所見、さらに喘息など下気道病変があればその病勢を鑑みて、総合的に治療方針を決定することが必要である。

現在の eCRS に対する薬物は根治薬ではないこと、とくにステロイドは副反応のリスクを常に考慮する必要がある。また、鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎 (CRSwNP) に対する生物学的製剤 dupilumab の臨床効果は過去に報されているが、効果不十分な症例について詳細に検討することが今後の課題である。

E. 結論

ステロイドの短期的な経口投与に反応性を示す eCRS 症例は、術後に嗅覚が良好に維持されることが期待できる。eCRS の手術症例において、再発を避けるためには術後の治療も非常に重要である。鼻腔内所見が重度なほど、より高度な治療が必要になる。術後鼻内所見を十分に考慮して治療戦略を立てることの重要性が示唆された。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1.論文発表

1. Okumura S, Saito T, Okazaki K, Fushimi K, Tsuzuki K: Clinical features of olfactory dysfunction in elderly patients. *Auris Nasus Larynx* 2022;18;S0385-8146(22)00163-8
2. Fushimi K, Gyo K, Okunaka M, Watanabe M, Sugihara A, Tsuzuki K: Analysis of risk factors for post-tonsillectomy hemorrhage in adults. *Auris Nasus Larynx* 2022;DOI: 10.1016/j.anl.2022.06.001
3. Nomura R, Nagasawa Y, Misaki T, Ito S, Naka S, Okunaka M, Watanabe M, Tsuzuki K, Matsumoto-Nakano M, Nakano K: Distribution of periodontopathic bacterial species between saliva and tonsils. *Odontology* 2022; DOI:org/10.1007/s10266-022-00776-8
4. 都築建三: 「第123回日本耳鼻咽喉科頭頸部外科学会総会シンポジウム」慢性副鼻腔炎による嗅覚障害. *日耳鼻頭頸部外会報* 2022;125(12):1640-1647
5. 都築建三: (専攻医講習) 内視鏡下鼻副鼻腔手術の基本手技. 第36回日本耳鼻咽喉科頭頸部外科学会秋季大会 2022;218-222
6. 都築建三: 口腔インプラント治療における鼻副鼻腔炎への対策. *日歯先技研会誌* 2023;29(1):5-9
7. 齋藤孝博: (領域講習講習) 嗅覚障害の診断と治療. 第36回日本耳鼻咽喉科頭頸部外科学会秋季大会 2022;129-133
8. 伏見勝哉, 都築建三: 【検査結果・検査報告書をどう読むかー感染症・整理機能検査編】生理機能検査の結果を読むー治療効果の評価 嗅覚・味覚障害の治療効果を判定する. *JOHNS* 2022;38(4):435-437
9. 齋藤孝博, 都築建三: 【副鼻腔炎診療は変わったか?最新の疾患別マネジメント】慢性副鼻腔炎. *JOHNS* 2023;39(2):157-162

2.学会発表

1. Saito T, Okazaki K, Fushimi K, Tsuzuki K: Usefulness of postoperative endoscopic score for recurrent eosinophilic chronic rhinosinusitis. 18th Japan-Korea Joint Meeting of Otorhinolaryngology - Head and Neck Surgery (JKJM2022) 2022.4.6 Osaka, Japan
2. Okazaki K, Saito T, Fushimi K, Tsuzuki K: A novel scoring system of surgical findings at the sinus in patients with chronic rhinosinusitis. 18th Japan-Korea Joint Meeting of Otorhinolaryngology - Head and Neck Surgery (JKJM2022) 2022.4.6 Osaka, Japan
3. 都築建三: (シンポジウム)「嗅覚障害診療の新展開 Bench to Clinic」. 第123回日本耳鼻咽喉科頭

4. 都築建三: (ランチョンセミナー) 鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎における疾病負荷と治療戦略. 第52回日本職業・環境アレルギー学会総会・学術大会 2022.6.18 福井
5. 都築建三: (シンポジウム)「耳鼻咽喉科疾患診療の最前線 鼻科」. 第84回耳鼻咽喉科臨床学会総会・学術講演会 2022.7.8 広島
6. 都築建三: (シンポジウム) 嗅覚障害 研究最前線 嗅覚障害の臨床的特徴 過去～現在～未来. 第61回日本鼻科学会総会・学術講演会 2022.10.13 金沢
7. 都築建三: (専攻医講習) 内視鏡下鼻副鼻腔手術の基本手技. 第36回日本耳鼻咽喉科頭頸部外科学会秋季大会 2022.11.5 大阪
8. 都築建三: (教育講演) アレルギー性鼻炎 手術. 日本アレルギー学会主催 第9回総合アレルギー講習会～Total Allergistをめざして～. 2023.3.18 大阪
9. 齋藤孝博, 岡崎 健, 伏見勝哉, 都築建三: 好酸球性副鼻腔炎の術前ステロイド反応性と術後予後因子の関連. 第2回日本耳鼻咽喉科免疫アレルギー感染症学会総会・学術講演会 2022.4.15 弘前
10. 岡崎 健, 伏見勝哉, 齋藤孝博, 都築建三: 当科においての COVID-19 による嗅覚障害についての検討. 第2回日本耳鼻咽喉科免疫アレルギー感染症学会総会・学術講演会 2022.4.15 弘前
11. 岡崎 健, 伏見勝哉, 齋藤孝博, 竹林宏記, 岡 秀樹, 橋本健吾, 都築建三: コロナウイルス感染症による嗅覚障害と感冒後嗅覚障害患者の臨床的比較. 第123回日本耳鼻咽喉科頭頸部外科学会総会・学術講演会 2022.5.26 神戸
12. 齋藤孝博, 岡崎 健, 伏見勝哉, 都築建三: 好酸球性副鼻腔炎の術後治療の検討. 第123回日本耳鼻咽喉科頭頸部外科学会総会・学術講演会 2022.5.27 神戸
13. 伏見勝哉, 岡崎 健, 齋藤孝博, 都築建三: 鼻内手術におけるポリグリコール酸シートの有用性. 第123回日本耳鼻咽喉科頭頸部外科学会総会・学術講演会 2022.5.27 神戸
14. 伏見勝哉, 任智美, 大館たかえ, 都築建三, 西井智子: 慢性副鼻腔炎による味覚・嗅覚低下に対する内視鏡下副鼻腔手術の有効性. 第35回日本口腔・咽頭科学会総会・学術講演会 2022.9.8 倉敷
15. 齋藤孝博, 岡崎 健, 伏見勝哉, 都築建三: 好酸球性副鼻腔炎に対する内視鏡下副鼻腔手術と生物学的製剤の治療効果. 第61回日本鼻科学会総会・学術講演会 2022.10.14 金沢
16. 橋本健吾, 本多麻里子, 今岡理仁, 都築建三: 鼻症状アンケートを用いた慢性副鼻腔炎手術症例

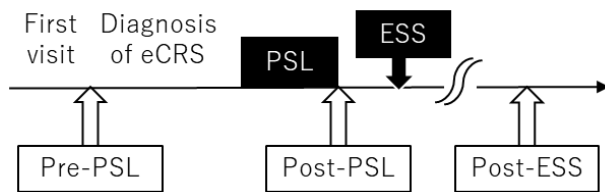
- の検討. 第 61 回日本鼻科学会総会・学術講演会 2022.10.14 金沢
17. 柴田朋美, 貴田朋子, 西井智子, 黒田一毅, 岡 秀樹, 竹林宏記, 都築建三: 当科における好酸球性副鼻腔炎に対するデュピルマブの使用経験について. 第 61 回日本鼻科学会総会・学術講演会 2022.10.14 金沢
 18. 廣瀬智紀, 齋藤孝博, 岡崎 健, 伏見勝哉, 都築建三: 【若手優秀発表賞】嗅覚障害診療における日常のにおいアンケート (SAOQ) の有用性. 第 61 回日本鼻科学会総会・学術講演会 2022.10.15 金沢
 19. 岡崎 健, 伏見勝哉, 齋藤孝博, 都築建三: 疾患別にみた嗅覚障害患者の検討. 第 61 回日本鼻科学会総会・学術講演会 2022.10.15 金沢
 20. 伏見勝哉, 岡崎 健, 齋藤孝博, 廣瀬智紀, 都築建三: 内視鏡下副鼻腔手術前後のいずれも嗅覚脱失と判定された慢性副鼻腔炎症例に関する検討. 第 61 回日本鼻科学会総会・学術講演会 2022.10.15 金沢
 21. 竹林宏記, 岡崎 健, 齋藤孝博, 伏見勝哉, 岡 秀樹, 橋本健吾, 雪辰依子, 森 望, 都築建三: 原因を同定し, 内視鏡下涙嚢鼻腔吻合術 (E-DCR) を行なった症例について. 第 61 回日本鼻科学会総会・学術講演会 2022.10.15 金沢
 22. 橋本健吾, 本多麻里子, 今岡理仁, 都築建三: 鼻症状アンケートを用いた慢性副鼻腔炎の検討. 第 198 回日耳鼻兵庫県地方部会 2022.7.10 神戸
 23. 伊藤真一, 任 智美, 岡崎 健, 伏見勝哉, 齋藤孝博, 西井智子, 大館たかえ, 都築建三: 嗅覚・味覚低下を伴う慢性副鼻腔炎に対する内視鏡下副鼻腔手術の治療効果. 第 198 回日耳鼻兵庫県地方部会 2022.7.10 神戸
 24. 島田祥吾, 伏見勝哉, 岡崎 健, 齋藤孝博, 都築建三: IgG4 関連疾患に併存した慢性副鼻腔炎 4 症例. 第 199 回日耳鼻兵庫県地方部会 22.11.27 西宮
 25. 廣瀬智紀, 齋藤孝博, 岡崎 健, 伏見勝哉, 都築建三: 術後再発なく経過した好酸球性副鼻腔炎の術前嗅覚脱失例の嗅覚予後に関する検討. 第 199 回日耳鼻兵庫県地方部会 22.11.27 西宮
 26. 伏見勝哉, 岡崎 健, 齋藤孝博, 都築建三: ポリグリコール酸シートの鼻科手術への応用. 第 23 回耳鼻咽喉科手術支援システム・ナビ研究会 2022.7.10 広島
 27. 大館たかえ, 任 智美, 伏見勝哉, 齋藤孝博, 岡崎 健, 都築建三: 新型コロナウイルス感染症 (COVID-19) 罹患後の遷延する嗅覚味覚異常例の検討. 第 39 回耳鼻咽喉科ニューロサイエンス研究会 2022.8.20 京都
 28. 齋藤孝博, 岡崎 健, 伏見勝哉, 都築建三: 好酸球性副鼻腔炎に対するデュピルマブの治療効果の検討. 第 39 回耳鼻咽喉科ニューロサイエンス研究会 2022.8.20 京都
 29. 都築建三: (耳鼻咽喉科領域講習) 鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎に対する治療戦略—～日常のにおいアンケートの有効活用と Dupilumab の位置づけ～. 神戸地区耳鼻咽喉科医会学術講演・臨床セミナー 2022.7.9 神戸
 30. 都築建三: 嗅覚障害診療ガイドライン改訂進捗状況. 第 8 回 嗅覚冬のセミナー in 夏の京都 2022.8.21 京都
 31. 齋藤孝博, 岡崎 健, 伏見勝哉, 塚本千佳子, 都築建三: 鼻症状アンケートによる好酸球性副鼻腔炎の術前ステロイド反応性と術後嗅覚の関連. 第 8 回 嗅覚冬のセミナー in 夏の京都 2022.8.21 京都
 32. 都築建三: (耳鼻咽喉科領域講習) 鼻副鼻腔炎のスコアリングと治療戦略. 第 45 回東京医科大学医療連携耳鼻咽喉科・頭頸部外科講習会 2023.10.27 東京都
 33. 都築建三: アレルギー性鼻炎一発症機序と根本治療—. 令和4年度兵庫県アレルギー疾患対策事業 (令和 4 年度アレルギー疾患医療従事者研修会) 2023.1.29 web
 34. 都築建三: (耳鼻咽喉科領域講習) 鼻副鼻腔炎のスコアリングと治療戦略. 令和4年度日本耳鼻咽喉科頭頸部外科学会高知県地方部会・高知県耳鼻咽喉科医会合同講演会 2023.2.4 web
 35. 都築建三: アレルギー性鼻炎・好酸球性副鼻腔炎の疾病負荷と治療戦略. 第 434 回三田市医師会生涯教育研修会 三田市医師会 2023.2.16 web
 36. 都築建三, 岡崎 健, 齋藤孝博, 伏見勝哉: (実習) 鼻喉頭の観察・評価と鼻噴霧ステロイド薬のコツ. 日本アレルギー学会主催 第 9 回総合アレルギー講習会～Total Allergist をめざして～. 2023.3.18 大阪
- 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

図1 鼻症状アンケート (Nasal Symptoms Questionnaire)

	0. none	1. mild	2. moderate	3. severe
I. Symptoms				
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"/>
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"/>

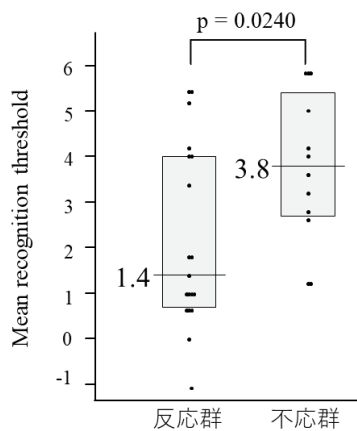
Department of Otolaryngology-Head and Neck Surgery, Hyogo Medical University

図2 eCRS の診断と治療の流れ



治療前 (Pre-PSL)、経口 PSL 術前投与後の術直前 (Post-PSL)、ESS 後 (Post-ESS) の段階で検討した。Pre-PSL と Post-PSL の間の NSQ スコアの変化から、ステロイド反応群 (改善が3点以上) と不応群 (改善が2点以下) に分けた。

図3 術前ステロイドの反応性と嗅覚予後

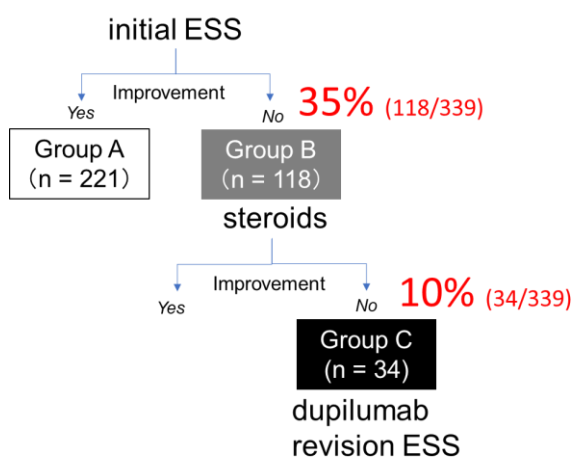


ESS 後 (Post-ESS) の平均認知域値は、反応群が不応群よりも有意に良好であった。

表 1 治療後の NSQ と嗅覚平均認知域値の変化

	反応群			不応群		
	Pre-PSL	Post-ESS	P-value	Pre-PSL	Post-ESS	P-value
NSQ	14.5 (7-24)	5.0 (1-12)	< 0.001	7.0 (3-12)	3.0 (0-8)	< 0.01*
Mean recognition threshold	5.8 (0.8-5.8)	1.4 (-0.4-5.4)	< 0.001	5.2 (0.4-5.8)	3.8 (0-5.8)	ns

図 4 eCRS の術後経過



治療の流れ：鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎（CRSwNP）であればまずESSを先行して、病変除去と洗浄により改善を図った（A群）。術後、増悪例には局所あるいは全身ステロイド治療を行った（B群）。ステロイドでコントロール不良例には、生物学的製剤 dupilumab による薬物治療あるいは再手術を行った（C群）。