

令和 3 年 6 月 25 日現在

機関番号：82710

研究種目：若手研究

研究期間：2018～2020

課題番号：18K16855

研究課題名(和文)尿中ロイコトリエンE4による好酸球性副鼻腔炎診断

研究課題名(英文)URINARY-LTE4 FOR DIAGNOSIS OF EOSINOPHILIC SINUSITIS

研究代表者

山口 知子(Yamaguchi, Tomoko)

独立行政法人国立病院機構(相模原病院臨床研究センター)・耳鼻科・医師

研究者番号：70458850

交付決定額(研究期間全体):(直接経費) 1,100,000円

研究成果の概要(和文):1 好酸球性副鼻腔炎の術前・術後・再発時の尿中ロイコトリエンE4 (U-LTE4)の推移: 2014-2018年に両側内視鏡下副鼻腔手術を受けた342例で検討した。好酸球性副鼻腔炎は内視鏡・放射線画像学・病理組織検査を用いて診断・評価した。好酸球性副鼻腔炎は86例、非好酸球性副鼻腔炎256例だった。詳細な病歴、術後治療、再発時の全身状態について調査した。術前・術後・再発時のU-LTE4推移を採取し、解析した。結果は現在論文執筆中である。

2 好酸球性中耳炎の検討: 中耳炎の合併率は34例(9.9%)だった。このうち好酸球性中耳炎は8例(2.3%)と症例数が少なく、統計学的解析は困難であった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究の最終目標は好酸球性副鼻腔炎・気管支喘息の診断・治療効果を尿中ロイコトリエンE4 (U-LTE4)を用いて非侵襲的に評価し、好酸球性副鼻腔炎の新しい管理手段を確立することである。本研究期間中、好酸球性副鼻腔炎の再発様式・好酸球性中耳炎の合併を評価した。U-LTE4は好酸球性副鼻腔炎で限定して変動する項目ではなかった。好酸球性副鼻腔炎のなかに含まれる多数の病態の解明が期待されている。今後の研究の進展により、好酸球性副鼻腔炎の予後の改善、テーラーメイド治療の確立につながる。

研究成果の概要(英文):1 Shift in urinary leukotriene E4 (U-LTE4) of eosinophilic sinusitis: U-LTE4 was examined in 342 patients who underwent bilateral endoscopic sinus surgery in 2014-2018. (1) Eosinophilic sinusitis was diagnosed and evaluated using endoscopy, radio imaging, and histopathological examination. There were 86 cases of eosinophil sinusitis and 256 cases of non-eosinophil sinusitis. (2) Detailed medical history, postoperative treatment, and general condition at the time of recurrence were investigated. (3) U-LTE4 was collected and analyzed at the timing of pre-operation, post operation, and recurrence. The results are currently being written. 2 Eosinophil otitis media: The complication rate of otitis media was 34 cases (9.9%). Of these, eosinophil otitis media was a small number of cases (8 cases (2.3%)), and statistical analysis was difficult.

研究分野: 耳鼻咽喉科

キーワード: 好酸球性副鼻腔炎 尿中ロイコトリエンE4

1. 研究開始当初の背景

平成 27 年 7 月より厚生労働省難治性疾患の指定を受けた好酸球性副鼻腔炎は、抗菌薬が無効で、ステロイド内服にのみ反応する。気管支喘息、アスピリン喘息 (AIA) を伴うことが多く、好酸球性中耳炎を合併しやすい。好酸球性副鼻腔炎は、内視鏡下鼻内副鼻腔手術 (ESS) 後に再発が多く、長期経口ステロイド治療の副作用を引き起こしやすい、嗅覚障害による生活の質の低下を招きやすい、好酸球性中耳炎による難聴の合併が重大な問題となっている疾患である。このため、治療確立が急がれている。

一方欧米では鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎に関する研究で、鼻茸組織中の好酸球浸潤がシステニルロイコトリエン (Cys LTs) と相関することを Steinke らが報告した。本研究の研究協力者である東らは ESS の前後で尿中ロイコトリエン E4 (U-LTE4) の有意な減少を報告している。好酸球は、肥満細胞とともに、CysLTs を産生する主要な細胞とみなされる。自ら産生した Cys LTs により、好酸球自身に発現する CysLT1 受容体を介し、さらに好酸球を活性化するという悪循環を生じる (Fig 1)。つまり Cys LTs が副鼻腔炎の難治化の病態に関与していると考えられる。同時に U-LTE4 濃度と気管支喘息の重症度レベルの相関も報告され、Cys LTs のコントロールは上気道である副鼻腔のみならず下気道炎症 (気管支喘息) の病態解明・予後の改善につながる。U-LTE4 は、Cys LTs を解析する際、現在最も信頼性の高い解析因子とみなされている (Fig 2)。我々はこれまで副鼻腔粘膜中の好酸球浸潤の程度と、術前・術後 U-LTE4 を比較検討してきた。特に Cys LTs 産生部位をより厳密に特定するために行った先行研究において AIA 群でのみ上顎洞粘膜より篩骨洞粘膜に多く好酸球が浸潤する傾向を認めた。この研究では篩骨構造による好酸球炎症の誘導・遷延の可能性を提示した。

2. 研究の目的

U-LTE4 による好酸球性副鼻腔炎の病勢評価、特に再発の評価、並びに好酸球性中耳炎合併時の病勢評価が目的である。

3. 研究の方法

3.1.1 好酸球性副鼻腔炎の内視鏡・放射線画像学的評価

好酸球性副鼻腔炎は内視鏡・放射線画像学的検査・病理組織検査を用いて診断・評価する。

3.1.2 詳細な病歴

アレルギー歴 (アレルギー性鼻炎、アトピー等) 経口・局所経鼻ステロイド、術後治療、再発時の全身状態 (特に感冒罹患・嗅覚を含む鼻症状等) について特に質問する。

3.1.3 術前・術後・再発時の U-LTE4 推移

内視鏡化副鼻腔手術 (ESS) 前・後、再発時にスポット尿を採取する。臨床研究センター技術者により U-LTE4 濃度を測定する。

3.1.4 病理組織学的好酸球分布と U-LTE4 の比較

病理組織学的好酸球分布と U-LTE4 の術前・術後・再発時の推移を比較する。春名らの提案する好酸球性副鼻腔炎の診断基準案にそって、内視鏡下副鼻腔手術中に採取された副鼻腔粘膜・ポリープで好酸球浸潤を病理組織学的に調べる。

3.2 好酸球性中耳炎と U-LTE4 の検討

3.2.1 好酸球性中耳炎の診断

好酸球性中耳炎の診断は耳鏡検査・病理細胞診検査を用いる。好酸球性中耳炎による聴力損失は純音聴力検査を用いて評価する。

3.2.2 好酸球性副鼻腔炎と好酸球性中耳炎の相関評価

好酸球性副鼻腔炎と好酸球性中耳炎の合併率を検討する。また、両疾患の発症時期を検討する。加えて、両疾患の重症度に相関関係があるかを評価する。

3.2.3 好酸球性中耳炎と U-LTE4 の相関

3.3 好酸球性副鼻腔炎再発時の気管支喘息、アスピリン不耐性喘息の発作頻度・重症度評価

研究協力者であるアレルギー科医師による気管支喘息、アスピリン喘息の診断・喘息重症度評価、再発時の喘息重症度の再評価を行う。喘息の診断は American Thoracic Society criteria を用いる。

4. 研究成果

1 好酸球性副鼻腔炎の術前・術後・再発時の尿中ロイコトリエン E4 (U-LTE4) の推移 :

2014-2018 年に両側内視鏡下副鼻腔手術を受けた 342 例で検討した。好酸球性副鼻腔炎は内視鏡・放射線画像学・病理組織検査を用いて診断・評価した。好酸球性副鼻腔炎は 86 例、非好酸球性副鼻腔炎 256 例だった。詳細な病歴、術後治療、再発時の全身状態について調査した。

術前・術後・再発時の U-LTE4 推移を採取し、解析した。結果は現在論文執筆中である。

2 好酸球性中耳炎の検討 :

中耳炎の合併率は 34 例 (9.9%) だった。このうち好酸球性中耳炎は 8 例 (2.3%) と症例数が少なく、

統計学的解析は困難であった。

3 好酸球性副鼻腔炎再発時の気管支喘息、アスピリン不耐性喘息の発作頻度・重症度評価：

男性 86/203 例、女性 77/139 例に気管支喘息の合併を認めた。さらにその内訳はアスピリン不耐性喘息 26 例、アスピリン耐性喘息 137 例、コントロール 179 例だった。好酸球性副鼻腔炎 definitive には気管支喘息を合併することが多かった(57/86 例、 $p<0.0001$)。

アスピリン不耐性喘息(13/26 例、50.0%)、アスピリン耐性喘息(44/137 例、32%)、コントロール(29/179 例、16%)の順に好酸球性副鼻腔炎 definitive の合併を多く認めた($p<0.0001$)。こちらも現在統計解析を行っている。

今後の研究の進展により、好酸球性副鼻腔炎の予後の改善、テーラーメイド治療の確立につながる。

Fig 1. システニルロイコトリエンの産生と排泄

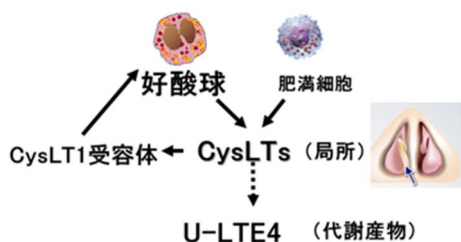
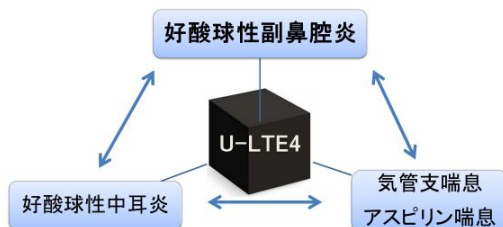


Fig 2. U-LTE4による病勢評価



5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計1件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 1件）

1. 発表者名 Tomoko Yamaguchi, Toyota Ishii
2. 発表標題 Long-term course of eosinophilic sinusitis: 3 cases study with urinary leukotriene E4
3. 学会等名 5th Confederation of European Otorhinolaryngology - Head and Neck Surgery (国際学会)
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------