

令和 5 年 6 月 8 日現在

機関番号：32666

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2019～2022

課題番号：19K09917

研究課題名(和文)好酸球性副鼻腔炎病態への腸内フローラ、カンジダ増殖関与についての予備的研究

研究課題名(英文) Gut microbiome Candida as a new pathophysiological causative factor of intractable eosinophilic chronic rhinosinusitis

研究代表者

松根 彰志 (MATSUNE, Shoji)

日本医科大学・医学部・教授

研究者番号：00253899

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：好酸球性鼻副鼻腔炎は難治性鼻副鼻腔炎で、難病指定されている。Type 2炎症がその病態と考えられている。鼻副鼻腔粘膜からの異物の侵入が、Innate Lymphocyte 2, と helper T 2細胞を活性化して発症、難治化に至ると考えられている。しかし、日常生活に同様の異物を経鼻的に吸入していても発症する例と発症しない例があるのはなぜかは不明である。今回好酸球性副鼻腔炎と非好酸球性副鼻腔炎の手術前に便スワブでカンジダの有無をカンジダ選択的培地を用いて比較検討したところ、好酸球性副鼻腔炎症例でカンジダの陽性率が有意に高かった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

腸内フローラにおけるカンジダの増加が、好酸球性鼻副鼻腔炎病態に関与している可能性がある。腸内フローラにおけるカンジダの増加が、難治性鼻副鼻腔炎の副鼻腔粘膜局所での type 2 炎症の全身レベルでの predisposing factor になっている可能性があり、本疾患の病態論に基づき、予防、診断、治療を大きく変える可能性がある。

研究成果の概要(英文)： Eosinophilic chronic rhinosinusitis (ECRS) is an intractable upper airway inflammatory disease that is often complicated with bronchial asthma. Type 2 inflammation consisted of innate immunity and helper T2-mediated allergy has been regarded as the pathophysiology of ECRS. However, it remains unclear why only some individuals develop ECRS with type 2 inflammation when they inhale common air components that irritate the sinus mucosa. In our present study, we hypothesized that there is more Candida in the gut microbiome in patients with ECRS more often than in patients with NECRS. This hypothesis was assessed with stool samples from all patients with ECRS and NECRS before surgery. A Candida-selective CHROM CANDIDA agar medium system was used for this assessment. Candida in stool was statistically more common in patients with ECRS than in patients with NECRS. Dysbiosis of the gut microbiome, such as an increase in Candida, was concluded to be an important causative factor of ECRS.

研究分野：耳鼻咽喉科

キーワード：好酸球性鼻副鼻腔炎 type 2炎症 腸内フローラ カンジダ 皮内テスト 遅延型過敏反応

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

好酸球性鼻副鼻腔炎は、効率に喘息の合併を伴う難治性鼻副鼻腔炎で、難病指定されている。Type 2 炎症がその病態と考えられている。鼻副鼻腔粘膜からの異物の侵入が、Innate Lymphocyte 2, と helper T 2 細胞を活性化して発症、難治化に至ると考えられている。しかし、日常生活に同様の異物を経鼻的に吸入していても発症する例と発症しない例がいるのはなぜなのか。Type 2 炎症のもっと上流にその点に影響を与える全身的な要因があると考えた。

2. 研究の目的

これまでの当科における検討や、動物実験での腸内フローラと気道好酸球性炎症や喘息の増悪といった他施設の研究成果をもとに、腸内フローラにおけるカンジダの増殖が、好酸球性副鼻腔炎 (ECRS) の非好酸球性副鼻腔炎 (NECRS) と比較した特徴と考えた。この仮説を検証するために、当科での副鼻腔炎入院手術症例を対象に、入院時糞便中カンジダチェックを実施し、検証することとした。

3. 研究の方法

鼻茸を伴う慢性鼻副鼻腔の当科手術症例を対象として本研究を行った。

入院時に前日または当日に採取した検便スワブを提出していただいた。また、カンジダに対する即時型、遅延型皮内反応の判定も併せて行った。JESREC スコアに基づいて ECRS20 例、NECRS15 例との間で便スワブのカンジダ検出率について比較検討した。(表 1)

カンジダ選択的培地 CHROM CANDIDA II を用いて検討した。

日本医科大学武蔵小杉病院・倫理委員会で本研究の倫理面について検討され、2020 年 3 月 25 日に承認が得られた。(承認番号 59-31-58).

4. 研究成果

1) 便スワブ中のカンジダ陽性について、ECRS では 20 例中 12 例で陽性、NECRS では、15 例中 3 例で陽性であった。有意に ECRS で陽性率が高かった。(カイ 2 乗検定、 $p=0.037$) (表 3)

ECRS では、便スワブ陽性で皮内テスト・カンジダ遅延型反応が陽性が 7 例中 6 例、便スワブ陰性では同皮内反応陽性 6 例中 1 例であった。便スワブでのカンジダ陽性例では、有意に同皮内反応の陽性率が高かった。(カイ 2 乗検定、 $p=0.029$) (表 4 . 5)血清中の d グルカン陽性率は、ECRS と NECRS で有意差は認めなかった。(図 2)篩骨洞粘膜の病理、菌検査では ECRS,NECRS の両群でカンジダを含め真菌は陰性であった。(表 2)

2) 当科では ECRS では NECRS と比較して、カンジダの遅延型皮内反応陽性率が有意に高い。アスペルギルスやアルテルナリアについてはこうした結果は得られないとの論文報告を既に行っている。採血や粘膜局所では、真菌関連の有意な結果は得られなかった。便スワブのカンジダ陽性率で興味深い結果が得られ、腸内フローラにおけるカンジダの増加が、ECRS の病態に関与している

3) 可能性がある。腸内フローラにおけるカンジダの増加と遅延型皮内反応、Type 2 炎

症が発症がしやすくなる機序について検討する必要がある。

腸内フローラにおけるカンジダの増加が、ECRS の病態に關与している可能性がある。
ECRS の診断と予防、治療の新しい方法論を構築する手がかりとなる可能性がある。

表 1 背景因子 ECRS vs NECRS

	ECRS (n=20)	NECRS (n=15)	p value
平均年齢	76	82	0.436
性別 (女性 : 男性)	9:11	5:10	0.728
合併症			
喘息症例数 (%)	12 (60%)	3(20%)	0.037*
アスピリン喘息症例数 (%)	4(20%)	1(0.07%)	0.365
アレルギー性鼻炎症例数 (%)	13 (65%)	10 (67%)	0.797
平均 1 秒率 (%)	76	82	0.502

表 2 基本検査結果 ECRS vs NECRS

	ECRS (n=20)	NECRS (n=15)	p value
β-d-グルカン陽性	5	6	0.836
粘膜の真菌陽性	All negative	All negative	N/A
血液中総 IgE 値 (IU/ml)	396	289	0.549
血液中好酸球 (%)	9.48%	6.15%	0.018*
鼻茸中好酸球個数 /×400 倍視野	180	44	0.0002**

表 3 便スワブ カンジダ陽性症例数

	陽性	陰性
ECRS	12	8
NECRS	3	12

p=0.037

表 4 皮内テスト陽性症例数 ECRS vs NECRS

	Skin positive	Skin negative
ECRS	7	6
NECRS	3	6

p=0.415

表5 ECRS 症例中の皮内テスト（遅延型）および便スワブ中のカンジダ陽性症例数

	皮内テスト陽性	皮内テスト陰性
便スワブ カンジダ 陽性	6	1
便スワブ カンジダ 陰性	1	5

p=0.029

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計18件（うち査読付論文 9件 / うち国際共著 2件 / うちオープンアクセス 3件）

1. 著者名 Fujieda S, Matsune S, et al.	4. 巻 Jun;131(6)
2. 論文標題 The Effect of Dupilumab on Intractable Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyps in Japan	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Laryngoscope.	6. 最初と最後の頁 E1770-E1777
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/lary.29230. Epub 2020 Nov 23.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Fujieda S, Matsune S, et al.	4. 巻 Jan;77(1)
2. 論文標題 Dupilumab efficacy in chronic rhinosinusitis with nasal polyps from SINUS-52 is unaffected by eosinophilic status	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Allergy.	6. 最初と最後の頁 186-196
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/all.14906. Epub 2021 Jun 4.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Ishida M, Matsune S, Wakayama N, Ohashi R, Okubo K.	4. 巻 34(1):
2. 論文標題 Possibility of Local Allergic Rhinitis in Japan.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Am J Rhinol Allergy	6. 最初と最後の頁 26-34
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1177/1945892419868441	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Takahara E, Matsune S, Ishida M, Wakayama N, Okubo K.	4. 巻 87(5):
2. 論文標題 Preliminary Clinical Trial of Biomarkers to Predict Response to Sublingual Immunotherapy for Japanese Cedar Pollinosis	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 J Nippon Med Sch.	6. 最初と最後の頁 277-284
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1272/jnms.JNMS.2020_87-506	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Otsuka K, Otsuka H, Matsune S, Okubo K.	4. 巻 8(3):
2. 論文標題 Decreased numbers of metachromatic cells in nasal swabs in Japanese cedar pollinosis following sublingual immunotherapy.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Immun Inflamm Dis.	6. 最初と最後の頁 333-341.
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/iid3.314	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Otsuka K, Otsuka H, Matsune S, Okubo K.	4. 巻 8(3):
2. 論文標題 Allergen-specific subcutaneous immunotherapy for Japanese cedar pollinosis decreases the number of metachromatic cells and eosinophils in nasal swabs during the preseason and in season.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Immun Inflamm Dis.	6. 最初と最後の頁 258-266.
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/iid3.301	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 松根彰志	4. 巻 113巻9号
2. 論文標題 Local Allergic Rhinitisの診療・病態上の意義と課題(総説)	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 耳鼻咽喉科臨床	6. 最初と最後の頁 529-535
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 松根彰志	4. 巻 38巻1号
2. 論文標題 【今日のマクロライド療法】慢性副鼻腔炎とマクロライド療法 有効性のメカニズムと無効例への対策(解説/特集)	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 呼吸器内科 (1884-2887)	6. 最初と最後の頁 25-30
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 松根彰志	4. 巻 36巻8号
2. 論文標題 【知っておきたい口腔の感覚異常】口腔の感覚異常の病態と治療 三叉神経痛(解説/特集)	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 JOHNS	6. 最初と最後の頁 983-985
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 松根彰志	4. 巻 40巻9号
2. 論文標題 【上気道の好酸球性炎症疾患に対する治療】アレルギー性鼻炎の診断と治療とLocal allergic rhinitis(解説/特集)	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 アレルギーの臨床	6. 最初と最後の頁 697-700
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 松根彰志	4. 巻 92巻8号
2. 論文標題 エキスパートに学ぶ手術記録の描き方】鼻領域 下鼻甲介手術,後鼻神経切断・焼灼術(解説/特集)	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 耳鼻咽喉科・頭頸部外科	6. 最初と最後の頁 618-621
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 松根彰志	4. 巻 123巻2号
2. 論文標題 アレルギー性鼻炎に対する生物学的製剤(抗体治療薬)の将来展望(総説)	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 日本耳鼻咽喉科学会会報	6. 最初と最後の頁 127-129
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Ishida M, Matsune S, Wakayama N, Ohashi R, Okubo K.	4. 巻 34
2. 論文標題 Possibility of Local Allergic Rhinitis in Japan	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Am J Rhinol Allergy	6. 最初と最後の頁 26-34
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1177/1945892419868441.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Otsuka H, Otsuka K, Matsune S, Okubo K.	4. 巻 33
2. 論文標題 Nasal Symptoms Reduction and Decreased Neutrophilia in Japanese Cedar Pollinosis With Prophylactic Treatment With a Combination of Montelukast, Fexofenadine, and Fluticasone Nasal Spray.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Am J Rhinol Allergy	6. 最初と最後の頁 369-77
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1177/1945892419831924	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Wakamiya S, Matsune S, Okubo K, Aramaki E.	4. 巻 21
2. 論文標題 Causal Relationships Among Pollen Counts, Tweet Numbers, and Patient Numbers for Seasonal Allergic Rhinitis Surveillance: Retrospective Analysis.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 J Med Internet Res	6. 最初と最後の頁 e1450
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2196/10450.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 松根彰志	4. 巻 122
2. 論文標題 加齢性鼻炎の診断と治療	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 日本耳鼻咽喉科 専門医通信	6. 最初と最後の頁 992-993
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 松根彰志	4. 巻 68
2. 論文標題 好酸球性副鼻腔炎（第6章・その他9の「合併症」への新規追加と関連して 獲得免疫－自然免疫バランス論	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 アレルギー	6. 最初と最後の頁 1189-1191
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 松根彰志	4. 巻 123
2. 論文標題 アレルギー性鼻炎に対する生物学的製剤（抗体治療薬）の将来展望	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 日本耳鼻咽喉科学会報	6. 最初と最後の頁 127-129
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3950/jibi inkoka.123.127	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計14件（うち招待講演 1件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 香中優美、松根彰志 他
2. 発表標題 好酸球性副鼻腔炎手術症例におけるアレルギー性鼻炎合併についての検討 （京都市） 一般演題 2021年5月12日-15日
3. 学会等名 第122回 日本耳鼻咽喉科学会 2021年5月12日-15日
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 白倉典宏、香中優美、松根彰志 他
2. 発表標題 当科における好酸球性副鼻腔炎に対するDupul imabの早期治療効果に関する検討
3. 学会等名 第122回日本耳鼻咽喉科学会（京都市）2021年5月12日-15日
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 松根彰志
2. 発表標題 アレルギー性鼻炎と好酸球性鼻副鼻腔炎の関連性
3. 学会等名 第70回日本アレルギー学会（横浜市）シンポジウム 2021年10月8日-10日（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 松根彰志、他
2. 発表標題 鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎（CRSwNP）に対するdupilumabの迅速かつ持続的な改善効果：SINUS - 24/52第3相試験
3. 学会等名 第70回日本アレルギー学会（横浜市）2021年10月8日-10日
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 小町太郎、綿矢 慶、松根彰志 他
2. 発表標題 好酸球性副鼻腔炎に対するデュピルマブ投与症例の検討
3. 学会等名 第70回日本アレルギー学会（横浜市）2021年10月8日-10日
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 春名良洋、白倉典宏、香中優美、若山望、松根彰志
2. 発表標題 難治性副鼻腔炎に対するDupilumabの治療効果
3. 学会等名 第39回川崎市医師会医学会 川崎市 2022年2月19日
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 松根彰志
2. 発表標題 Possibility and issue of local allergic reaction in turbinate mucosa
3. 学会等名 第38回日本耳鼻咽喉科免疫アレルギー学会 シンポジウム
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 松根彰志
2. 発表標題 Local Allergic Rhinitis疑い例における下鼻甲粘膜の免疫組織学的検討
3. 学会等名 第38回日本耳鼻咽喉科免疫アレルギー学会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 松根彰志
2. 発表標題 鼻副鼻腔炎に対するネブライザー療法
3. 学会等名 第59回日本鼻科学会 シンポジウム
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 松根彰志
2. 発表標題 Precision Medicineと慢性副鼻腔炎への新たな診療アプローチ
3. 学会等名 第121回日本耳鼻咽喉科学総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Matsune S
2. 発表標題 Local Steroid Therapy by ENT-DIB in Eosinophilic Rhinosinusitis After Operation
3. 学会等名 第58回日本鼻科学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 若山 望、松根彰志、大久保公裕
2. 発表標題 好酸球性副鼻腔炎症例におけるリンパ濾胞形成及び濾胞性ヘルパーT細胞 (TFH)の病理的検討
3. 学会等名 第58回日本鼻科学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Matsune S
2. 発表標題 Phenotype of Eosinophilic Rhinosinusitis
3. 学会等名 15th Japan-Taiwan Conference on Otolaryngology-Head and Neck Surgery
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Wakayama N, Matsune S, Okubo K
2. 発表標題 Examination of local IgE and follicular dendritic cells in the endtype of eosinophilic chronic rhinosinusitis
3. 学会等名 WAC2019 (World Allergy Congress)
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 松根彰志、大久保公裕	4. 発行年 2020年
2. 出版社 総合医学社	5. 総ページ数 7
3. 書名 耳鼻咽喉科と呼吸器疾患の関係（副鼻腔気管支症候群など） 呼吸器疾患診療ガイドライン（弦間昭彦）	

〔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
研究分担者	大橋 隆治 (Ohashi Ryuji) (00328783)	日本医科大学・医学部・准教授 (32666)	
研究分担者	吾妻 安良太 (Azuma Arata) (10184194)	日本医科大学・医学部・教授 (32666)	
研究分担者	大久保 公裕 (Okubo Kimihiro) (10213654)	日本医科大学・大学院医学研究科・大学院教授 (32666)	
研究分担者	若林 あや子 (Wakabayashi Ayako) (30328851)	日本医科大学・医学部・講師 (32666)	
研究分担者	若山 望 (Wakayama Nozomu) (90813238)	日本医科大学・大学院医学研究科・非常勤講師 (32666)	

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
---------	---------