

令和 5 年 6 月 2 日現在

機関番号：32666

研究種目：若手研究

研究期間：2019～2022

課題番号：19K18748

研究課題名（和文）好酸球性副鼻腔炎における新規治療指針の検討ー病理所見からのフェノタイプ解析ー

研究課題名（英文）Novel Treatment Guidelines for Eosinophilic Sinusitis - Phenotypic Analysis of Pathological Findings

研究代表者

若山 望（WAKAYAMA, NOZOMU）

日本医科大学・医学部・講師

研究者番号：90813238

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,000,000円

研究成果の概要（和文）：好酸球性副鼻腔炎には様々なフェノタイプがあり、我々は組織学的にこれを分類できないか検討した。本研究では、好酸球性副鼻腔炎が非好酸球性副鼻腔炎にくらべ局所IgEが高い事が分かった。そのため局所IgEが好酸球性副鼻腔炎病態に何らかの影響を及ぼしているものと考えられる。しかし好酸球性副鼻腔炎症例の中にも局所IgEが高い症例と低い症例がある事が分かった。特にリンパ濾胞や濾胞樹状細胞が多い症例では局所IgEが高い傾向があった。組織中に濾胞樹状細胞が好酸球性副鼻腔症例と濾胞樹状細胞がない好酸球性副鼻腔症例では、異なるメカニズムで好酸球が浸潤している可能性が高い事がわかった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

好酸球性副鼻腔炎は難治性の難病疾患である。治療法に関しては、ステロイド療法や最近では分子標的薬などもあるが、それでも改善が乏しい症例もある。好酸球性副鼻腔炎には様々なフェノタイプがあり、我々はこれを解明することにより将来的には治療法を開発を目標としている。本研究では、組織中に濾胞樹状細胞が好酸球性副鼻腔症例と濾胞樹状細胞がない好酸球性副鼻腔症例がある事が分かった。そのため、異なるメカニズムで好酸球が浸潤している可能性が高い。それを基に、今後好酸球性副鼻腔炎における組織学的フェノタイプ別の分子標的治療薬指針を作成が期待できると考える。

研究成果の概要（英文）：There are various phenotypes of eosinophilic sinusitis, and we investigated the possibility of classifying them histologically. In the present study, we found that local IgE was higher in eosinophilic sinusitis than in non-eosinophilic sinusitis. This suggests that local IgE may have some influence on the pathogenesis of eosinophilic sinusitis. However, among patients with eosinophilic sinusitis, some had high local IgE and some had low local IgE. In particular, cases with high levels of lymph follicles and follicular dendritic cells tended to have high levels of local IgE. Eosinophilic sinusitis cases with follicular dendritic cells in the tissue and eosinophilic sinusitis cases without follicular dendritic cells are likely to be infiltrated by eosinophils through different mechanisms.

研究分野：鼻副鼻腔

キーワード：好酸球性副鼻腔炎 局所IgE 濾胞樹状細胞

1. 研究開始当初の背景

日本における慢性副鼻腔炎 (CRS) の罹患患者数は年間 100 万人から 200 万人と言われており代表的上気道炎症性疾患である。これまで、日本及び東アジアにおける鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎 (CRSwNP) の多くは、病理学的に鼻茸及び鼻粘膜組織に好中球浸潤が有意なものであり、内視鏡下副鼻腔手術 (Endoscopic sinus surgery : ESS) 及びマクロライド療法で良好な治療成績が期待できた。しかし、その後、術後易再発性の難治性 CRSwNP の存在が注目されるようになった。こうした CRSwNP の鼻茸や副鼻腔粘膜には好酸球浸潤を顕著に認められ、好酸球性副鼻腔炎 (eosinophilic chronic rhinosinusitis : ECRS) と命名された。日本における ECRS の割合は増加傾向にあり、CRS のうち約 28% が ECRS と言われている。2015 年に JESREC study により ECRS の診断基準が確立された。ECRS は易再発性であり、重度症例で再発率 51.8%・難治率 29.4%、中等度例で再発率 31.1%・難治率 16.6%、軽症例で再発率 23.4%・難治率 3.3% である。2015 年には難病指定され公的医療制度による治療に対する財政支援も受けられるようになった。診断基準や重症度分類は確立したものの、病態については現在も不詳である。そのため、広く有効性が認められている治療法は、ESS と内服ステロイドのみであり、長期間のステロイド内服により副作用が問題となっている例も少なくない。現在、新たな治療として日本では抗 IL-4/13 受容体モノクローナル抗体の生物学的製剤の治療も行われ始め、一定の効果を得ている。しかし、それでも改善が乏しい症例もあり、まだ議論の余地がある。

ECRS に対して、アレルギー性鼻炎の治療薬は無効であり、病態への型アレルギーの関与は否定的である。血液中の抗 IgE 抗体の産生は、ECRS ではない慢性副鼻腔炎 (NECSR) と比較して特に有意差は認められない。一方で、Philippe G らによると、抗 IgE 抗体皮下注投与が ECRS に有効との報告もある。その効果は局所産生の IgE に作用していると考えられている。そのため、今後、他の生物学的製剤の適応拡大などが考えられている。

2. 研究の目的

ECRS には様々なフェノタイプがあり、我々はこれを解明することにより将来的にはフェノタイプ別に治療法を開発できるのではないかと考えた。そこで、我々は組織学的な変化について着目して、これを分類できるのではないかと検討。そして、その組織別での分類によって、治療選択肢を検討する足がかりになるのではないかと考えた。

3. 研究の方法

日本医科大学武蔵小杉病院で内視鏡下副鼻腔手術 (Endoscopic sinus surgery : ESS) を施行した 40 症例の CRS 症例を対象とした。

なお対象となった副鼻腔炎症例は、片側性病変症例、歯性上顎洞炎など上顎洞のみの炎症、単一副鼻腔病変、嚢胞性疾患、後鼻孔ポリープ、副鼻腔真菌症の症例は除き、それに加え術前にステロイド治療をしていた症例も除外した。

診断は、JESREC Study に基づき JESREC スコア 11 点以上の手術症例で、病理組織学的に 400 倍視野の組織中の好酸球数が 3 視野平均 70 個以上のものを ECRS、70 個未満を NECSR と確定診断を行った。本研究において、ECRS23 例、Non-ECRS17 例であった。

(1) 採血による末梢血総 IgE 値、抗原特異的 IgE をアラスタット 3G 法 (Siemens Healthcare Diagnostics AG, Erlangen, Germany) を用い、化学発光酵素免疫測定法にて行った。

(2) 副鼻腔粘膜局所 IgE

ECRS は篩骨洞中心の副鼻腔炎であるため、手術にて採取した篩骨洞粘膜を使用して局所粘膜 IgE 測定を行った。下甲介粘膜をコントロール検体として採取した。

手術で摘出した粘膜は十分に生理食塩水で洗い、付着している血液を洗い流し、ふきとった後に、液体窒素にて急速冷凍。検体の重量を測定し、測定値を検体 1g あたりの IgE を値に換算して算出した。

(3) 免疫染色

篩骨洞粘膜のホルマリン固定組織切片に一次抗体を用いて、ポリマーベース法により免疫組織化学染色を行った。以下の抗体を使用して組織中の IgE、B 細胞、濾胞樹状細胞を確認した。

使用抗体抗体：ポリクローナルウサギ抗ヒト IgE、モノクローナルマウス抗ヒト CD20、モノクローナルマウス抗ヒト CD21

4. 研究成果

ECRS が NECSR に比べ局所の IgE が高い事が分かった (図 1)。そのため局所 IgE が ECRS 病態に何らかの影響を及ぼしているものと考えられた。加え、ECRS 症例の中にも局所 IgE が高い症例と低い症例がある事が分かった。特にリンパ濾胞や濾胞樹状細胞 (CD21 陽性細胞) が多い

症例（図2）では局所 IgE が高い傾向があった（図3）。組織中に濾胞樹状細胞存在する ECRS と濾胞樹状細胞が存在しない ECRS では、異なるメカニズムで好酸球が浸潤している可能性が示唆された。

日本においても近年、分子標的療法が ECRS でも保険適応となり、現在は IL-4/13 受容体モノクローナル抗体のみが保険適応になっている。しかし、海外の CRSwNP における分子標的療法に関してのレビューによると抗 IgE 抗体療法や抗 IL5 抗体、IL-4/IL-13 受容体阻害薬は並列に扱われている。そのため、各種抗体療法を使用した上で、4ヶ月で効果判定を行い、その後効果ないと判断された場合、他剤に変更を検討されている。一方、ECRS と同様の病態生理が考えられている喘息の領域では、採血データや喀痰中の好酸球割合などによるフェノタイプ分類で各種抗体療法の推奨がされている。今後、ECRS においてもフェノタイプ解析による抗体療法の選択がさらに重要視されると考える。特に、ECRS (CRSwNP) においては、先に述べたレビューにおいても手術後の再発において抗体療法を選択する事が推奨されている。そのため、フェノタイプ分類するにあたり手術の際に取った病理標本というのは重要な指標になると考える。今回の報告が今後の分子標的療法の選択の重要なマーカーになると考える。この結果を踏まえ、今後さらなる症例の集積および、今回の病理学エンドタイプに加えたバイオマーカーの解析、分子標的療法との検討が必要である。

図1: Total IgE in serum and ethmoid sinus mucosa in ECRS vs NECRS

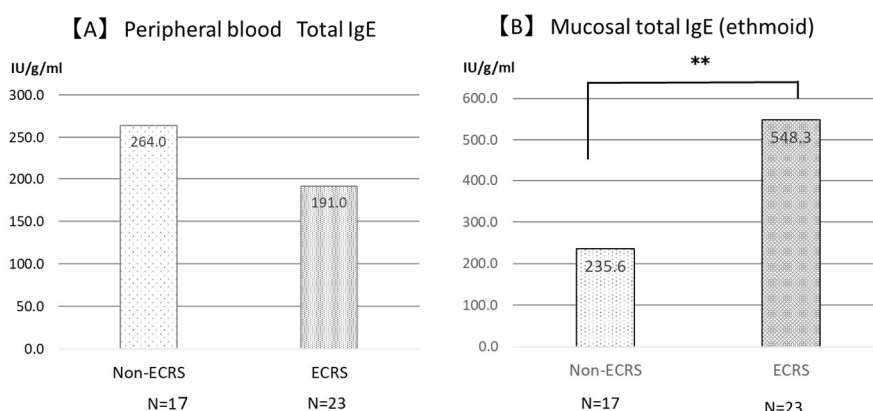


図2: Mucosal follicular dendritic cells(FDC) CD21+ in ECRS

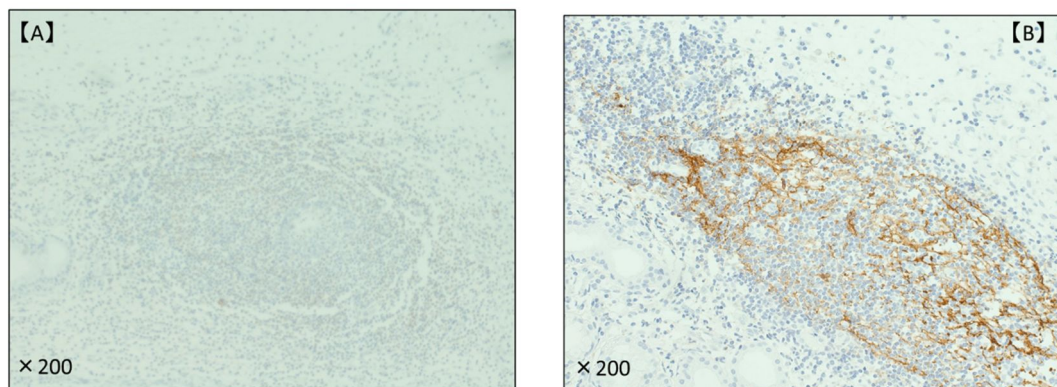
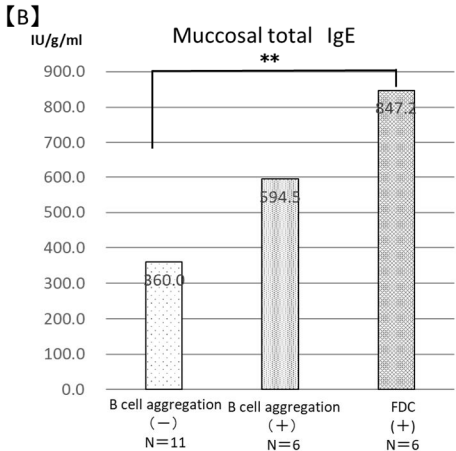
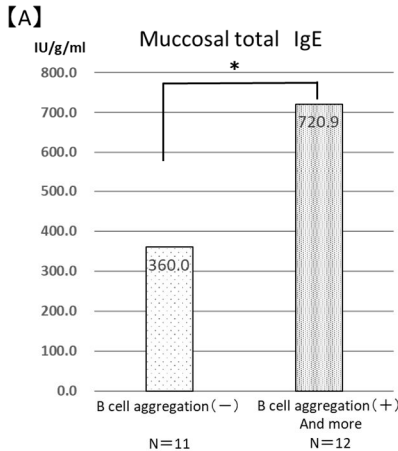


Figure 3: Mucosal total IgE and B cell aggregation and follicle formation in ECRS



5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計2件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 1件）

1. 発表者名 若山 望
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回日本鼻科学会総会・学術講演会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Wakayama Nozomu
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 World Allergy Congress2019（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
---------	---------