

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 5 月 20 日現在

機関番号：32651

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2013～2014

課題番号：25861586

研究課題名(和文) 好酸球性副鼻腔炎の術後再発予防戦略の構築を目指した局所免疫応答の解明

研究課題名(英文) Immunological features in the patients with recurrent eosinophilic chronic rhinosinusitis

研究代表者

中山 次久(Nakayama, Tsuguhisa)

東京慈恵会医科大学・医学部・助教

研究者番号：50408431

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,500,000円

研究成果の概要(和文)：慢性副鼻腔炎に対して内視鏡下鼻内手術を施行した症例において、術後経過良好群、粘膜浮腫を認めた群、粘膜浮腫に対してステロイド内服を行っても鼻茸の再発を来した(ステロイド抵抗)群について検討した。ステロイド抵抗性を認めた群において組織中の好酸球の浸潤が高度な傾向があるとともに、mRNAレベルにおいてIL-5の発現が高い傾向にあった。また、術後の副鼻腔粘膜病変の客観的の評価方法として鼻腔FeNOの測定が有用である可能性が考えられた。

研究成果の概要(英文)：Eosinophilic chronic rhinosinusitis has a tendency of recurrence after the surgery. We classified the patients who had the surgery as good prognosis group, steroid effectiveness group, and steroid resistance group. In steroid resistance group, mucosal eosinophil count and IL-5 mRNA tended to higher, but significantly difference. In addition, the measurement of nasal FeNO may be an effective tool that assess the sinus mucosa condition during postoperative period.

研究分野：鼻科学

キーワード：好酸球性副鼻腔炎 内視鏡下鼻内手術 一酸化窒素

1. 研究開始当初の背景

慢性副鼻腔炎はマクロライド療法と内視鏡下鼻内手術により良好な治療効果が得られるようになってきた一方で、近年それらに抵抗する難治性副鼻腔炎が問題になってきている。これら難治性副鼻腔炎は、鼻副鼻腔粘膜において著名な好酸球の浸潤や罹患洞内の多数の好酸球からなる好酸球性ムチンの貯留を特徴とすることから、好酸球性副鼻腔炎 (Eosinophilic Chronic Rhinosinusitis: ECRS) として提唱されている。しかし、好酸球性副鼻腔炎は明確な診断基準が未だ確立されておらず、一般臨床においてはそれぞれの医師が臨床的特徴から診断を行っている。また、治療に関しては、内視鏡下鼻内手術は好酸球性副鼻腔炎においても重要な治療法であり、その治療効果も高い。しかし、好酸球性副鼻腔炎は術後に再発をきたすことが多いが、術後治療に関してはいわゆる Empiric therapy で行われているのが現状であり、その術後治療に言及している論文も少なく、治療戦略は未だ確立されていない。

2. 研究の目的

慢性副鼻腔炎に対して内視鏡下鼻内手術を行った症例を対象として、CT、血中・組織中好酸球数とともに鼻茸内のサイトカインの mRNA の発現などを検討することで術後再発因子を明らかにするとともに、術後の鼻副鼻腔粘膜病変の客観的評価として、鼻呼吸一酸化窒素濃度 (Nasal FeNO) の有用性を評価することを目的とした。

3. 研究の方法

(1) 術後再発に関わる因子の検討

同一術者により内視鏡下鼻内手術を施行し、術後2年間以上経過観察し得た症例を対象として検討を行った。手術時に鼻茸を採取し、液体窒素で凍結後-70 で保存した。NucleoSpin RNA (MACHREY-NAGEL)にて RNA を抽出し、PrimeScript RT Master Mixにて cDNA を合成した。Primer は CCL11、IL-5、IFN- $\gamma$ 、GAPDH を Taqman Gene Expression Assays を用いて real time PCR を行った。鼻茸中好酸球数が 70/HPF 以上の症例を好酸球性副鼻腔炎と診断した (Nakayama T, et al. Rhinology 49: 392-396, 2011)。

術後経過の判定は内視鏡下に行い、篩骨洞粘膜の状態を Grade0-3 までに分類した。各副鼻腔との交通が確認できない篩骨洞の状態 (Grade 2) を再発とし、さらにステロイドの内服を含めた薬物療法を行っても、鼻茸の再発を来した症例 (Grade 3) をステロイド抵抗性と定義した。これらの内視鏡所見と術前臨床項目、鼻茸中 mRNA との関係を検討した。

(2) Nasal FeNO の有用性の検討

内視鏡下鼻内手術後1年間以上経過した症例を対象に携帯型 NO 測定器 (NO breath, Bedford 社) を用いて、Nasal FeNO を口を開

じた状態で呼吸流速 50ml/s で測定した。また、上顎洞粘膜にサッカリン顆粒 5mg を置いて味覚を感じるまでの時間を測定することで、鼻副鼻腔の粘液線毛機能を検討した (サッカリンテスト)。また、上顎洞粘膜を内視鏡下に観察し、柳らの分類に則って正常 (Grade 0)、軽度 (Grade 1)、中等度 (Grade 2)、高度 (Grade 3) に分類した (柳 清, 他. 内視鏡下鼻内手術における上顎洞粘膜の処置と治療過程. 36(2);155-61,1997)。

4. 研究成果

(1) 術後再発に関わる因子の検討

術後2年以上観察し得た症例は、36 例であった。コントロール群として下垂体手術を施行した 5 症例の鉤状突起を採取して mRNA の発現を検討した。その結果、CT スコア、鼻茸スコア、血中好酸球数、Total IgE、喘息の有無などの各種臨床検査項目については、非再発群と再発群において、有意差は認められなかった。組織中好酸球数は非再発群、再発群共にコントロール群に比して有意に高値を示すが、非再発群と再発群の間には有意差は認められなかった。CCL11 mRNA の発現は再発群においてコントロール群より高値であり、IL-5 mRNA の発現も同様に再発群において高値であった。IFN- mRNA については有意差は認められなかった。(Figure 1)。

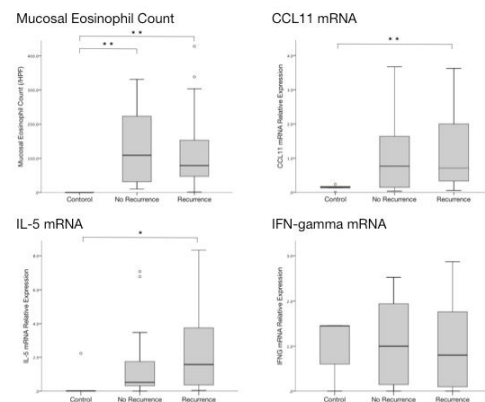


Figure 1. 3 群間での組織中好酸球、mRNA 発現の比較

続いて、再発群をさらにステロイド内服を行っても鼻茸を再発する群に分けて検討を行った。全 36 症例中再発を来した 17 例中 5 例において鼻茸を認め、全例が組織中好酸球数が 70/HPF 以上の好酸球性副鼻腔炎であった。臨床項目において有意差を認めた項目は認められたものはなかったが、嗅覚検査においては、全例において検知、認知閾値共に Scale out であった。組織中好酸球数は鼻茸再発群で高い傾向にあり、mRNA レベルでは、CCL11 は、鼻茸再発群において発現が亢進する傾向にあり、IL-5 mRNA も同様の傾向が認められたが、IFN- は逆に鼻茸再発群において低下し、コントロール群で亢進する傾向が認められた。(Figure 2)

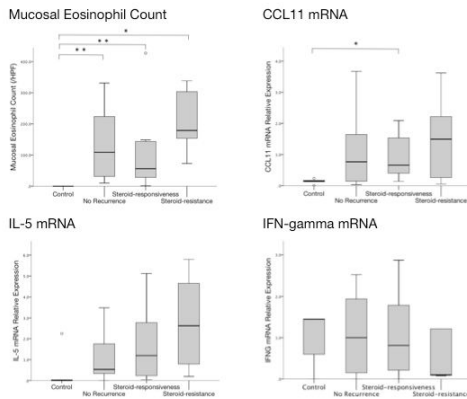


Figure 2. 4群間での組織中好酸球、mRNA発現の比較

(2) 内視鏡下鼻内手術後1年間以上経過観察し得た症例41症例を対象として検討した。上顎洞内視鏡所見とサッカリンテストの関連は、上顎洞粘膜の状態が悪化すると延長する傾向が認められたが、有意差は認められなかった( $p=0.546$ )。サッカリンテストとNasal FeNOの関連については、2次回帰分析において有意な関連が認められた (Figure 3)。

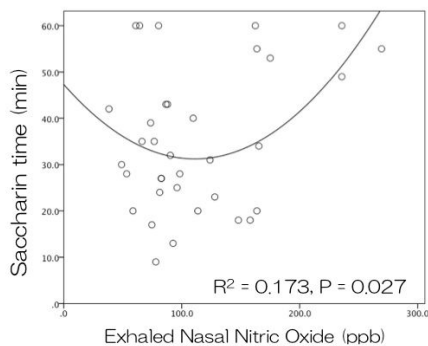


Figure 3. Nasal FeNO とサッカリンテストの関係

以上の結果から、粘液線毛機能が低下している症例においては、炎症に加えてNOによる上皮細胞障害によって粘液線毛機能が低下していると考えられるNasal FeNOが高値である症例と副鼻腔炎そのものによる上皮障害によりNOの産生が認められない低値の症例に分けられた。

## 5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計2件)

1) Nakayama T, Okushi T, Yamakawa S, Kuboki A, Haruna S-I. Endoscopic single-handed septoplasty with batten graft for caudal septum deviation. *Auris Nasus Larynx*, 41(5); 441-5, 2014.

<http://doi.org/10.1016/j.anl.2014.05.019>

2) Nakayama T, Otori N, Asaka D, Okushi T, Haruna S-I. (2014) Endoscopic modified medial maxillectomy for odontogenic cysts and tumours. *Rhinology*, 52(4); 376-80, 2014.

<http://doi.org/10.4193/Rhin>

[学会発表](計4件)

1) Nakayama T. Where are we in Pathophysiology of Chronic Rhinosinusitis? -Fungus-. 15<sup>th</sup> Korea-Japan Joint Meeting of Otorhinolaryngology-Head and Neck Surgery (2014年4月4日, Seoul (Korea))

2) 中山次久, 浅香大也, 大櫛哲史, 久保木章仁, 松脇由典, 小島博己, 鴻信義. 上顎洞内反性乳頭腫に対する Endoscopic modified medial maxillectomy (2014年5月16日, 福岡)

3) 中山次久. Advanced ESS 進化する鼻科内視鏡手術 *Rhinologist* にとっての下垂体手術 鼻中隔・外鼻形成術 (2014年9月26日, 大阪)

4) Nakayama T, Kanaya H, Yamakawa S, Kuboki A, Haruna S. Nasal fraction exhaled nitric oxide in chronic rhinosinusitis (2014年11月20日-24日, Dubai (UAE))

[図書](計0件)

[産業財産権]

○出願状況(計0件)

名称:

発明者:

権利者:

種類:

番号:

出願年月日:

国内外の別:

○取得状況(計0件)

名称:

発明者:

権利者:

種類:

番号:

出願年月日:

取得年月日:

国内外の別:

[その他]

ホームページ等

## 6. 研究組織

(1)研究代表者

中山 次久 (TSUGUHISA NAKAYAMA)

東京慈恵会医科大学 医学部 助教

研究者番号: 50408431

(2)研究分担者 ( )

研究者番号 :

(3)連携研究者 ( )

研究者番号 :