

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成25年6月11日現在

機関番号：32666

研究種目：基盤研究（C）

研究期間：2010～2012

課題番号：22591901

研究課題名（和文）マクロライドによる「ステロイド減量効果」と難治性副鼻腔炎の新しい治療法の研究

研究課題名（英文）New therapy for refractory chronic sinusitis in application with priming effect of macrolide on steroid therapy

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

研究成果の概要（和文）：

マクロライドは本来抗菌薬としての作用があるが、慢性副鼻腔炎治療の分野では抗炎症作用としての働きが期待され、近年「マクロライド少量長期投与療法」が確立された。しかし、鼻茸や副鼻腔粘膜に好酸球浸潤が著明に認められ、アスピリン喘息を含む気管支喘息の合併が高頻度に認められる成人での難治性、易再発性の慢性副鼻腔炎には効果がない。経口ステロイドの漸減療法や長期使用に頼らざるをえないのが現状である。一方マクロライドには、過剰な免疫反応の抑制、調整作用やあることも分かってきていることから、直接の治療効果がなくてもステロイドのいわゆる増強作用（priming effect、プライミング効果）が期待でき、本疾患治療におけるステロイド使用の減量が期待できると考えられた。手術で得られた鼻茸粘膜の培養系や、術後症例に対するマクロライド少量長期投与とステロイド点鼻の併用効果から、期待されたプライミング効果はすべての症例に対して認められたわけではなかったが、程度の差はあるものの症例によっては認められた。どのような症例で認められるかについては今後の検討課題である。ただし副作用の点などから、術後の内服ステロイドの30～40 mg/dayからの漸減療法2週間終了後、マクロライドの少量長期投与にステロイド点鼻（鼻噴霧用ステロイドよりはベタメタゾン点鼻）の併用でとりあえず様子を見ることは意義のあることであり、今回の重要な研究成果と考えられる。更なる症例の蓄積による検討が必要である。

研究成果の概要（英文）：

In Japan long term low dose macrolide therapy is now a fundamental and standard pharmacotherapy for chronic rhinosinusitis (CRS), especially in neutrophil rather than eosinophil dominant type. Erythromycin, 14-membered macrolide, was originally and prevalently used as an appropriate macrolide therapy for CRS. Later, clarithromycin (CAM) and roxithromycin (RXM), new 14-membered macrolide, became practically in use in 1990s. As to the mechanism of macrolide effects on CRS, anti-inflammation is regarded to be much more important than antibiotic effects; macrolide suppresses IL-8 production at the site of inflammatory mucosa and inhibits recruit and activation of neutrophils. Recently, quite refractory cases with pronounced eosinophil infiltration in nasal polyps or sinus mucosa are seen in 30~40% among CRS with nasal polyps (CRSwNP). Postoperative oral steroid is now only effective and practical therapy for "remission induction" of this type of CRS. However, long term or high dose oral steroids induce harmful side effects such as stomach ulcer, moon face, osteoporosis and susceptibility to infection. This study was designed in order to elucidate the priming effect of macrolide on steroids experimentally and clinically. In this experimental and clinical trials, CAM was chosen as a representative 14-membered macrolides. For steroids in the trials, Dexamethasone (DEX) was used in experiments and steroid nasal spray, Mometasone or Betamethasone, was prescribed clinically. Experimentally and clinically, priming effect of CAM was depending on the case. Further study is necessary to delineate in details what kind of cases among refractory CRS cases are eligible for priming effect of macrolide on steroid

therapy.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2010年度	1,400,000	420,000	1,820,000
2011年度	900,000	270,000	1,170,000
2012年度	600,000	180,000	780,000
年度			
年度			
総計	2,900,000	870,000	3,770,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：外科系臨床医学・耳鼻咽喉科学

キーワード：難治性副鼻腔炎、マクロライド、ステロイド、プライミング効果

1. 研究開始当初の背景

難治性易再発性で、副鼻腔粘膜や鼻茸への高度な好酸球浸潤を認める好酸球性副鼻腔炎では、ステロイドの内服、漸減療法が唯一効果的な薬物療法である。ただし、ステロイドは、胃潰瘍、易感染、満月様顔貌、骨粗鬆など多くの副作用が認められる為、大量に長期に用いることは困難で、できれば使用を減らしたい薬剤である。その他、抗IgE抗体療法も有効な可能性があるが、適応症が気管支喘息であり、継続には多額の費用がかかるといった問題点がある。一方、従来型の副鼻腔炎では、エリスロマイシン(EM)、クラリスロマイシン(CAM)、ロキシスロマイシン(RXM)などの14員環マクロライドの少量長期投与が有効な治療法として広く認められているが、好酸球性副鼻腔炎では無効である。

2. 研究の目的

好酸球性副鼻腔炎に対して、14員環マクロライドは、直接的な効果はなくてもステロイド効果を増強する作用(priming effect、プライミング効果)を有し、その結果、ステロイド使用量の減量効果が期待できると考えて今回の研究を行った。

3. 研究の方法

気管支喘息を合併する好酸球性副鼻腔炎の手術症例より鼻茸を採取し、鼻茸由来の線維芽細胞の培養系を用いて実験を行った。培養線維芽細胞がconfluentな状態に達すると、TNF- α 、IL-4をそれぞれ10 ng/mlで20時間共刺激を行った。そして、好酸球の遊走能を亢進させるEotaxinの産生亢進を、培養上清を用いたELISA法で確認した。

次にCAM、デキサメサゾン(DEX)をそれぞれ 10^{-6} 、 10^{-8} 、 10^{-10} Mを、さらにはCAM+DEX 10^{-10} Mを投与し10時間反応させた後、TNF-

α 、IL-4をそれぞれ10 ng/mlで20時間共刺激を行った。コントロールとしては、CAMやDEXを溶かし調整するのに用いた基剤のみを投与した。その後培養上清および培養細胞からmRNAを回収し、ELISA法、RT-PCRにて定量を行った。

気管支喘息を合併する副鼻腔炎の術後症例に対して、ステロイドの内服治療(漸減療法)後、無作為に(1)鼻噴霧用ステロイドによる治療群(4例)と(2)鼻噴霧用ステロイド+クラリスロマイシン少量長期投与(4例)による治療群とに分けて、再発率に差があるか検討を開始した。

4. 研究成果

TNF- α 、IL-4をそれぞれ10 ng/mlで20時間共刺激を行った結果、培養線維芽細胞からのEotaxin産生は亢進したが、DEXの前処置により濃度依存性に産生抑制が見られた。ただし、DEX 10^{-10} Mの前処置では産生抑制は認められなかった。また、CAMでは濃度に関係なく抑制効果はほとんど認められなかった。CAM+DEXそれぞれ 10^{-10} Mの刺激では、症例によるばらつきが大きく必ずしもすべての症例でプライミング効果は認められなかった。同じように気管支喘息を有する好酸球性副鼻腔炎でも、抑制効果は一様でないことが培養実験で確認された。

また、好酸球性副鼻腔炎症例の術後例でも術後のプレドニン30 mgからの2週間かけた漸減療法の後、マクロライドの少量長期投与と鼻噴霧用ステロイドの併用で比較的良好に経過している例と、経過不良でプレドニンの内服治療に戻さざるをえない例とがあった。現時点では、鼻噴霧用ステロイドのみによる治療群との治療成績の差は認められていない。

実験的にも実際の症例においてもプライ

ミング効果についてはいわゆる responder と non-responder が存在し好酸球性副鼻腔炎病態の多様性をうかがわせる結果であった。

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 3 件)

- ① Yonekura S, Okamoto Y, Yamasaki K, Horiguchi S, Hanazawa T, Matsune S, Kurono Y, Yamada T, Fujieda S, Okano M, Okubo K
A randomized, double-blind, placebo-controlled study of Ten-Cha (*Rubus suavissimus*) on house dust mite allergic rhinitis. *Auris Nasus Larynx*. 38(5):600-7, 2011.
- ② Matsune S, Allergic Rhinitis and Vascular Endothelial Growth Factor. *Journal of Nippon Medical School*. Vol. 79 NO. 3: 170-175, 2012.
- ③ 小林正佳、三輪高喜、黒野祐一、丹生健一、松根彰志、内田 淳、都築建三、近藤健二、志賀英明、藤尾久美、松脇 由典、本間博友、中西清香、三村英也、小河孝夫、清水猛史、竹林宏記、愛場庸雅、將積日出夫。静脈性嗅覚検査・希釈法の有用性に関する検討 *日鼻誌* 51 巻 第 4 号: 445-449, 2012.

[学会発表] (計 14 件)

特別講演 (松根彰志) など

- ① 平成 23 年 7 月 7 日、横浜市
日本耳鼻咽喉科学会神奈川県地方会
学術講演会 特別講演「鼻副鼻腔炎の病態と臨床に関する最近の話題」
- ② 平成 23 年 9 月 30 日 東京都
第 79 回日本医科大学医学会総会
特別講演 「鼻副鼻腔炎病態と血管内皮細胞増殖因子(VEGF)」
- ③ 平成 23 年 10 月 22 日 川崎市
日本耳鼻咽喉科学会神奈川県地方会川崎医科学術集会 特別講演「アレルギー性鼻炎・花粉症の病態・治療とロイコトリエン受容体拮抗薬」
- ④ 平成 23 年 12 月 1 日～3 日 岡山市
第 50 回日本鼻科学会総会・学術講演会
モーニングセミナー2 「上気道炎症におけるステロイド薬の位置づけーアレ

ルギー性鼻炎、好酸球性におけるステロイド療法を中心にー」

- ⑤ 平成 24 年 5 月 12 日～13 日 大阪市
第 24 回日本アレルギー学会春季臨床大会 シンポジウム「アレルギー性鼻炎の鼻粘膜リモデリング」
- ⑥ 平成 24 年 7 月 6 日 東京都
第 74 回耳鼻咽喉科学会臨床学会総会セミナー 「慢性副鼻腔炎の病態と治療についての到達点と課題」
- ⑦ 平成 24 年 5 月 12 日～13 日 幕張
第 51 回日本鼻科学会総会・学術講演会
セミナー7 「慢性副鼻腔炎の薬物治療」
- ⑧ 平成 24 年 10 月 10 日～12 日 東京都第 61 回日本感染症学会東日本地方会学術集会、第 59 回日本化学療法学会
東日本支部総会 シンポジウム「耳鼻咽喉科とマクロライド療法」

一般演題演題など

- ① 松根彰志、大久保公裕 他
平成 24 年 5 月 9 日～12 日 新潟市
第 113 回日本耳鼻咽喉科学会総会・学術講演会 「ヒト慢性副鼻腔炎における、鼻茸および篩骨洞粘膜由来培養上皮細胞の炎症性サイトカインの産生」
- ② 関根久遠、松根彰志、大久保公裕 他
平成 24 年 5 月 9 日～12 日 東京都
第 74 回耳鼻咽喉科学会臨床学会総会
「上顎洞真菌症に対する内視鏡下鼻内手術」
- ③ 関根久遠、松根彰志、大久保公裕 他
平成 24 年 11 月 10 日 東京都
第 70 回臨床アレルギー研究会 「鼻副鼻腔炎患者の Ig 値・血中好酸球数と真菌・黄ブ球菌エンテロトキシン抗体価」
- ④ 関根久遠、松根彰志、大久保公裕 他
平成 24 年 1 月 24 日～25 日 鹿児島市
第 23 回日本頭頸部外科学会
「上顎洞真菌症に対する下鼻甲介前方スリングを用いた手術法について」
- ⑤ 関根久遠、松根彰志、大久保公裕 他
平成 25 年 2 月 7 日～9 日 倉敷市
第 31 回日本耳鼻咽喉科免疫アレルギー学会鼻副鼻腔炎における総 Ig 値、末梢血好酸球数と真菌、黄ブ球菌エンテロトキシン特異的抗体値に関する検討
- ⑥ 林 彦、松根彰志、大久保公裕 他
平成 25 年 2 月 23 日 東京都
第 23 回日本医科大学外国人留学生者研究プログラム 「慢性副鼻腔炎の鼻茸形成におけるサイトカインプロファイルと新規マクロライド EM900 による抑制効果に関する研

究」

〔図書〕（計7件）

- ① 松根彰志 慢性炎症の概念と病態
Th1/Th2 バランス JOHNS Vol. 27 No. 11
1761-1764 2011.
- ② 松根彰志 アレルギー性鼻炎に伴う慢性
副鼻腔炎 アレルギー・免疫 Vol. 18
No. 11 1651-1656、2011.
- ③ 松根彰志 生活習慣病とアレルギー性鼻
炎 ENTONI 135 23-27、2011.
- ④ 松根彰志 VEGFをターゲットとした花粉
症治療の可能性 臨床免疫・アレルギー
科 Vol. 57 No. 135 52-55、2012.
- ⑤ 松根彰志 副鼻腔気管支症候群に伴う副
鼻腔病変と治療 ENTONI No. 143: 41-44,
2012.
- ⑥ 松根彰志 アレルギー性鼻炎 外科的治
療 Vol. 85 No. 1: 30-34、2012.
- ⑦ 松根彰志 細胞増殖因子 JOHNS Vol. 29
No. 3 341-346、2013.

6. 研究組織

(1) 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

(2) 研究分担者

黒野 祐一 (KURONO YUICHI)
鹿児島大学・医歯(薬)学総合研究科・
教授
研究者番号：80153427

砂塚 敏明 (SUNADUKA TOSHIAKI)
北里大学・その他の研究科・教授
研究者番号：30226592

大久保 公裕 (OHKUBO KIMIHIRO)
日本医科大学・医学(系)研究科
(研究院)・教授
研究者番号：10213654

吾妻 安良太 (ADUMA ARATA)
日本医科大学・医学部・教授
研究者番号：10184194

藤倉 輝道 (FUJIKURA TERUMICHI)
日本医科大学・医学部・准教授
研究者番号：00238552

後藤 穰 (GOTO YUDURU)
日本医科大学・医学部・准教授
研究者番号：80281426