

総括研究報告書

1. 研究開発課題名：重症好酸球性副鼻腔炎に対する新しい治療戦略
2. 研究開発代表者：藤枝重治（福井大学 医学部）
3. 研究開発の成果

難治性副鼻腔炎である好酸球性副鼻腔炎は、経口ステロイドのみが有効であり、一刻も早く他の治療法を開発する必要がある。我々は、鼻茸が血管漏出蛋白からの炎症性浮腫であり、凝固系・線溶系の制御異常から過度に形成されたフィブリン網が鼻茸粘膜下に沈着することを見出した。すなわちフィブリン網を効率的に溶解させることが鼻茸の減少、好酸球性副鼻腔炎治療につながるのではと考え、このような作用を持ち、安全なものとしてナットウキナーゼを候補とした。そこで本研究では、ナットウキナーゼ（カプセル）によるプラセボ対照ランダム化二重盲検試験を多施設共同の臨床研究にて行い、治療効果を検討している。現在研究期間の2年目が終了し、160症例の登録がなされ、内服された。2例の重篤な有害事象が認められたが、ナットウキナーゼとの関連はないと判断された。現在まだキーオープンはされていないので、評価はできないが、臨床症状およびCT所見において改善が認められる症例が存在している。

経口ステロイド以外のステロイドの治療法開発として、シノロンアセトニド注射液を付けたサージセル綿を篩骨洞、嗅裂に挿入すると、症状の改善を認めた。また好酸球性副鼻腔炎の手術前後の呼吸機能を調べると、下気道のリモデリングが進んでいないような血中好酸球比率が低い軽症例では、手術によって呼吸機能を改善しうることを示された。すなわち呼吸機能の点では、早期に手術介入する方がよかった。

好酸球性副鼻腔炎鼻茸、非好酸球性副鼻腔炎鼻茸、下鼻甲介の3種類の粘膜を次世代シーケンサーで解析を行った結果、好酸球性副鼻腔炎で発現が特徴的なペリオスチンと他10種類の分子を見出した。ペリオスチンは、好酸球性副鼻腔炎が重症化するほど、組織中の染色性が有意に増加し、さらに血清中ペリオスチンをELISAにて測定すると同様に、重症化につれて有意に高値を示した。また好酸球性中耳炎でも、組織中ペリオスチン発現は重症度と相関を示していた。これらのことは、ペリオスチンが診断基準に加わりうることを示している。また画像診断と予後との関係では、嗅裂陰影の強さが再発性・難治性に関わっており、嗅裂病変が高度なほど再発率が高く、特に両側完全閉塞症例では1年以内の再発率が50%以上であった。

好酸球性副鼻腔炎の原因遺伝子として有力な遺伝子多型を見出した。独立した別のサンプルでも強い相関を示し、この遺伝子が好酸球性副鼻腔炎の発症に関連していると思われた。この遺伝子は、培養ヒト鼻粘膜上皮細胞のタイト結合蛋白の発現を増加させ、バリア機能を変化させる可能性があった。予後不良に関連する遺伝子として *CLC*、*CCL13*、*CCL18*、*POSTN*、*IL1RL1*、*CD209*、*F13A1*、*CD163*、*MRC1* が挙げられる。

好酸球性副鼻腔炎では、特徴的な iNOS 誘導を背景とした NO 産生代謝機構が介在していた。また鼻茸細胞は主に DP 受容体を介して PGD2 刺激により VEGF を産生し、浮腫形成していた。

好酸球性副鼻腔炎に特徴的な嗅覚障害に関して、タリウムを用いたオルファクトシンチグラム（ヒト）では、タリウムの脳内移行と MRI を用いて計測した嗅球容積と嗅覚障害の経過との間に有意な相関を認め、客観的な嗅覚障害の評価につながる可能性を示した。