

【30】

氏 名	今 野 渉
学位の種類	博士（医学）
学位記番号	乙第792号
学位授与の日付	令和1年10月25日
学位授与の要件	学位規則第4条第2項
学位論文題目	Long-term postoperative control of eosinophilic chronic rhinosinusitis recurrence by inserting a steroid-eluting, sinus-bioabsorbable device reduces the dosage of oral steroid （好酸球性副鼻腔炎術後、副鼻腔内へのステロイド添加吸収性資材を留置することで、長期間、再燃をコントロールし、経口ステロイド量を減少させる）
論文審査委員	（主査）教授 吉原重美 （副査）教授 妹尾正 教授 徳田信子

論文内容の要旨

【背景】

好酸球性副鼻腔炎は、嗅覚障害や鼻漏を主症状とし、治療に抵抗性を示す難治性の副鼻腔炎である。好酸球性副鼻腔炎に対し内視鏡下鼻内副鼻腔手術（endoscopic sinus surgery：ESS）を施行しても術後1年で30%以上がポリープの再発や嗅覚障害を呈し経過不良であるとされる。通常、術後治療として生理食塩水での洗浄、点鼻ステロイドや抗ロイコトリエン薬が中心である。再燃時には経口ステロイド薬を短期間投与して炎症を鎮静させ改善を図ることができる。しかし、内服を中止すると嗅覚障害の訴えがしばしば再出現し、頻回の経口ステロイド薬の投与を必要とされ、ステロイド依存になりやすい。

【目的】

ESSで開放した篩骨洞と嗅裂にステロイド添加可吸収性材料を用いた処置をすることにより、長期の再燃の抑制効果と経口ステロイドの服用量を減少させる可能性について検討した。

【対象と方法】

本研究は獨協医科大学生命倫理委員会の承認を得て、対象患者には書面での十分なインフォームドコンセントを行なった上で実施された。

2015年から2017年の間に当科でESSを施行した43人の好酸球性副鼻腔炎患者のうち25人を従来処置

群（以下Con群）とし、18人をステロイド添加可吸収材処置群（以下ST群）の2群に群分けした。

術後1カ月までは両群ともマクロライド系抗菌薬、経口ステロイドを投与した。それ以降はCon群では抗ロイコトリエン薬・ステロイド点鼻を投与し、ST群ではトリアムシノロンアセトニド注射液を中鼻道と嗅裂に挿入した可吸収性止血剤であるサージセル[®]に滴下する処置を1カ月に1回ないし2回行なった。両群とも自覚症状の増悪を認めた場合は、経口ステロイドとしてベタメタゾン・d-クロルフェニラミンマレイン酸塩配合錠を頓服での服用を許可した。

そして、その両群における1年後の自覚症状（鼻閉・鼻汁・嗅覚障害）のvisual analogue scale、内視鏡所見、Lund & Mackay CTスコア、嗅覚度検査、ベタメタゾン・d-クロルフェニラミンマレイン酸塩配合錠の服用数を比較した。両群間の比較にはWilcoxon Singled rank testを使用し、p値0.05以下を有意とした。

【結 果】

ST群では1年間で患者1人あたり平均36.3回の処置を受けた。22.2%で軽度の鼻粘膜での癒着が見られたが、重度の癒着は認められ無かった。術後1年の2群間の比較では、自覚症状として鼻閉および鼻漏では有意差は認められなかったが、嗅覚障害では有意差をもってST群でCon群より改善が認められた。内視鏡スコアは両群間に有意な差は認められ無かったが、Lund & Mackay CTスコアではST群で有意に改善が認められた。嗅覚度検査の変化ではST群では61.1%において改善が見られたが、Con群では37.5%であった。

経口ステロイドの使用量は、両群共に術後1年に近づくにつれて増加した。しかし、0-3ヶ月、3-6ヶ月、9-12カ月のそれぞれの期間では、ST群の方が有意にステロイドの使用量は少なかった。また全期間での総使用量を比較すると、Con群では 36.3 ± 3.7 錠、ST群では 24.3 ± 2.8 錠と有意にST群において少なかった。両群間において、術後1年での血中ACTH値、血中コルチゾール値はいずれも正常範囲内であった。

【考 察】

重症好酸球性副鼻腔炎に対してはESSが選択されるが、2年以上の長期管理において鼻内内視鏡所見での評価は約30%でコントロール不良の経過不良例と報告されている。とくにアスピリン喘息合併好酸球性副鼻腔炎ではコントロール不良例が多く、経口ステロイド薬に依存しやすくなっている。好酸球性副鼻腔炎に対するESSの目的は、すべての副鼻腔を開放して、術後の局所治療を徹底できるようにすることである。しかし、好酸球性副鼻腔炎術後再燃時に鼻噴霧ステロイド薬や点鼻ステロイド薬を使用しても、好酸球性副鼻腔炎をコントロールできるとは言えず、確実な効果を有する局所ステロイド薬治療の確立が重要となっている。欧米では既に同様の可吸収性とステロイドを用いた検討が行われ、ステロイドの局所投与の有用性は報告されているが、術後短期的な報告や、本邦で入手困難な材料を使用した報告に限られる。

本研究では、ステロイド薬を直接副鼻腔粘膜へデリバリーするために、それぞれ本邦で一般臨床の場で広く利用されている生体吸収性止血剤サージセル[®]とトリアムシノロンアセトニド注射液を使用した。サージセル[®]は約2週間以内に吸収され、主に止血作用があるが同時に静菌作用も有し、今回

の検討でも感染の兆候もなかった。

ステロイド添加可吸収性止血材を用いた処置は、術後1年の時点で従来の術後処置法と比較して、有意に嗅覚障害の改善と経口ステロイド使用量を減量させることができた。また、術後1年の血中ACTHと血中コルチゾール値は両群ともに異常値を示さなかった。このことは、ステロイド薬が鼻副鼻腔粘膜から血中移行が少なく、今後の継続的な治療の安全性が予期された。

今回の検討で、好酸球性副鼻腔炎の術後の再燃を局所ステロイド薬処置により、長期にわたり、嗅覚障害の改善や経口ステロイドの使用量を減少できることが示唆された。しかし、使用した可吸収性止血剤は2週間で吸収されるため、頻回な処置が必要となる。そのため長期間維持できる安全な材料のさらなる探索が必要と考えられた。

【結 論】

本研究で、局所ステロイド薬処置により、好酸球性副鼻腔炎術後の再燃を長期にわたりコントロールし、経口ステロイド使用量を減少できることが示唆された。これらのことから、好酸球性副鼻腔炎の予後不良例の割合を、安全かつ著明に減少させることができると考えられた。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

【論文概要】

好酸球性副鼻腔炎は内視鏡下鼻内副鼻腔手術（endoscopic sinus surgery：ESS）施行するも、再燃を起し経過不良であるとされる。再燃時には経口ステロイド薬が著効するが、内服を中止すると嗅覚障害の訴えがしばしば再出現し、頻回の経口ステロイド薬の投与を必要とされ、ステロイド依存になりやすい。申請論文ではESSで開放した篩骨洞と嗅裂にステロイド添加吸収性資材の処置で、長期の再燃の抑制効果と経口ステロイドの服用量を減少させる可能性について検討している。対象はESSを施行した43人の好酸球性副鼻腔炎患者のうち25人を従来治療群（以下Post-Con群）、18人をステロイド添加吸収性資材処置群（以下Post-ST群）の2群とし、術後1カ月以降はPost-Con群では抗ロイコトリエン薬・ステロイド点鼻を投与し、Post-ST群では中鼻道と嗅裂に挿入した吸収性資材であるサージセル[®]にトリアムシノロンアセトニド注射液を滴下する処置を行なった。両群とも自覚症状の増悪を認めた場合は、経口ステロイド薬の頓服が許可されている。そして、その両群における1年後の自覚症状（鼻閉・鼻汁・嗅覚障害）、内視鏡所見、CTスコア、嗅覚度検査、経口ステロイド薬の服用錠数の比較を行なっている。鼻内所見に差は無かったが、自覚症状での嗅覚障害および、CTスコアでは有意差（ $p<0.05$ ）をもってPost-ST群でPost-Con群より改善が認められた。嗅覚度検査の変化ではPost-ST群では61.1%において改善が見られたが、Post-Con群では37.5%であった。経口ステロイド薬の使用量は、術後1年間でPost-ST群の方が有意（ $p<0.05$ ）に少なかった。局所ステロイド薬処置により、好酸球性副鼻腔炎術後の再燃を長期にわたりコントロールし、経口ステロイド薬使用量を減少できることが示された。これらのことから、好酸球性副鼻腔炎の予後不良例の割合を、安全かつ著明に減少させることができると結論づけている。

【研究方法の妥当性】

申請論文では、当大学生命倫理委員会の承認を得た上で、本邦での大規模疫学調査であるJESREC Studyによって作成された診断基準に基づき好酸球性副鼻腔炎と診断された患者を対象とし、適切な群分けと処置を行っている。また、安全性を配慮しながら臨床データの収集を行った上で、客観的な統計解析をしており、本研究は妥当なものである。

【研究結果の新奇性・独創性】

海外ではGelfoam[®]とトリウムシノロンアセトニド注射液を用い、好酸球性副鼻腔炎の術後8週間後の嗅覚障害の改善を報告した論文はあるが、国内外を含め申請論文のように局所処置を1年にわたり継続し、その長期的な効果を報告したものはない。申請論文では本邦で入手出来る資材と薬剤を用いて行った処置の効果の検討を行ない、嗅覚障害の改善効果や経口ステロイドの使用量を減少させる結果を示したことは、臨床へ速やかに応用できる可能性を有しており、この点において本研究は新奇性・独創性に優れた研究と評価できる。

【結論の妥当性】

申請論文では、本邦での大規模疫学調査であるJESREC Studyによって作成された診断基準に基づき、確実に好酸球性副鼻腔炎の診断をした上で、適切な群分けと処置を行っている。また、安全性を配慮しながら臨床データの収集と統計解析を行い、処置の効果を示している。そこから導かれた結論は論理的に矛盾するものではなく妥当なものである。

【当該分野における位置付け】

申請論文では、難治性である好酸球性副鼻腔炎の術後に対し、本邦で容易に入手出来る資材と薬剤を用いた処置の効果の検討を行ない、嗅覚障害の改善効果や経口ステロイド薬の使用量を減少させ、長期的な術後コントロールを可能とする結果を示した。この結果は簡便に当該領域へ臨床応用できるため大変意義ある研究と評価できる。

【申請者の研究能力】

申請者は、鼻科学やアレルギー学の理論を学び実践した上で、作業仮説を立て、実験計画を立案した後、適切に本研究を遂行し、貴重な知見を得ている。その研究成果は当該領域の国際誌に掲載が承認されており、申請者の研究能力は高いと評価できる。

【学位授与の可否】

本論文は独創的で質の高い研究内容を有しており、当該分野における貢献度も高い。よって、博士(医学)の学位授与に相応しいと判定した。

(主論文公表誌)

Auris Nasus Larynx
(46 : 365-373, 2019)