原 著

慢性副鼻腔炎の周術期管理の現状 —全国の大学病院を対象としたアンケート調査より—

島村 歩美¹⁾, 上條 篤^{1,2)}, 竹野 幸夫³⁾,
石野 岳志³⁾, 増山 敬祐¹⁾

¹⁾山梨大学大学院総合研究部医学域臨床医学系耳鼻咽喉科・頭頸部外科学講座

²⁾埼玉医科大学耳鼻咽喉科/アレルギーセンター

³⁾広島大学大学院耳鼻咽喉科・頭頸部外科

目的：本邦では、慢性鼻副鼻腔炎は鼻ポリープの有無、好酸球性炎症の程度、真菌の病態への関与などによって分類される。最近、JESREC studyによって慢性副鼻腔炎のフェノタイプの1つである好酸球性鼻副鼻腔炎の診断基準が定められたが、慢性鼻副鼻腔炎の治療については、各施設が様々工夫して臨んでいると想像される。その実態を把握するため、全国の大学病院を対象にアンケート調査を施行した。

対象：アンケートは全国の大学病院（分院も含む）122施設を対象に無記名で行った。手術適応を決める上で重視する事項、および、鼻副鼻腔炎の術後管理を中心に調査を行った。約80%の施設から回答を頂いた。

結果：好酸球性炎症を主体とする好酸球性鼻副鼻腔炎と好酸球性炎症の関与が低い非好酸球性鼻副鼻腔炎は、術後治療法が大きく異なっていた。また、好酸球性鼻副鼻腔炎は施設によって治療法が様々であり、特に経口ステロイド薬の使用法についてばらつきが認められた。

結語：慢性鼻副鼻腔炎の適切なマネジメントは非常に重要なテーマである。本調査によって、現時点における各施設間の鼻副鼻腔炎治療方針が一樣でないことが明らかとなった。今後、鼻副鼻腔炎のフェノタイプ、エンドタイプの詳細な検討によって、個々の患者の病態に即した適切な治療法が選択されることが期待される。

キーワード：慢性鼻副鼻腔炎, 好酸球性副鼻腔炎, 内視鏡下鼻副鼻腔手術, 術後管理, ステロイド薬

Peri-surgical Management of Chronic Rhinosinusitis —Survey for Japanese University Hospitals—

Ayumi Shimamura¹⁾, Atsushi Kamijo^{1,2)}, Sachio Takeno³⁾, Takashi Ishino³⁾, Keisuke Masuyama¹⁾

¹⁾Department of Otolaryngology, Head and Neck Surgery/Allergy Center, University of Yamanashi

²⁾Department of Otolaryngology/Allergy Center, Saitama Medical University

³⁾Department of Otolaryngology, Head and Neck Surgery, Hiroshima University

In Japan, chronic rhinosinusitis (CRS) is classified according to the presence or absence of nasal polyps, degree of eosinophilic inflammation, involvement of pathogenic of fungi, etc. Recently, the JESREC (Japanese Epidemiological Survey of Refractory Eosinophilic Chronic Rhinosinusitis) study established diagnostic criteria for eosinophilic chronic rhinosinusitis (ECRS), a phenotypes of CRS. It is expected that treatment guidelines

based on the differences in the rhinosinusitis phenotypes will be developed in the future. Although, there is still no gold standard for the treatment of CRS, numerous facilities are devising various protocols to treat CRS. In order to better understand the current treatment approaches for CRS, we created a questionnaire to be completed by all university hospitals in Japan.

Questionnaires were sent to 122 facilities at university hospitals and completed anonymously by 80% of the facilities. The items surveyed focused on determining both the surgical indications and the surgical management of CRS.

The postsurgical treatments used for ECRS and for non-eosinophilic chronic rhinosinusitis (NECRS) were significantly different. Also, the treatment for ECRS varied among the facilities, and, in particular, the dosage and the duration of oral corticosteroid use varied.

Proper management of CRS is very important. This survey revealed that the treatment policies for CRS between institutions are not unified. It is expected that an appropriate treatment method will be selected based on either the phenotype or endotype of the disease in the near future.

Key words: chronic rhinosinusitis, eosinophilic chronic rhinosinusitis, endoscopic sinus surgery, post-surgical treatment, steroids

(2018年7月14日受稿, 2018年9月14日受理)

はじめに

本邦では、慢性鼻副鼻腔炎 (CRS; Chronic rhinosinusitis) は鼻ポリープの有無、好酸球性炎症の程度、真菌の病態への関与などによって分類される。最近、JESREC (Japanese Epidemiological Survey of Refractory Eosinophilic Chronic Rhinosinusitis) studyによってCRSのフェノタイプの1つである、好酸球性鼻副鼻腔炎 (ECRS; eosinophilic chronic rhinosinusitis) の診断基準が定められた¹⁾。この診断基準により統一した尺度による議論が可能となり、また、フェノタイプの違いが治療選択にも反映されるようになってきている。しかし、現時点では、鼻副鼻腔炎治療のゴールデンスタンダードは存在せず、各施設が工夫して臨んでいるものと想像される。今回、本邦における、慢性鼻副鼻腔炎の診断および治療の実態を把握するため、全国の大学病院を対象にアンケート調査を施行した。

対象と方法

アンケートは全国の大学病院122施設を対象に無記名で行った。1. JESREC (Japanese Epidemiological Survey of Refractory Eosinophilic Chronic Rhinosinusitis) scoreの活用、2. 非好酸球性鼻副鼻腔炎 (non-eosinophilic chronic rhinosinusitis: NECRS) とECRSそれぞれの手術適応、3. ECRSの術前、術中、術後管理、ポリープ再発時の治療、4. NECRSの術中、術後管理、5. 病診連携、について調査した (表1)。98施設 (80.3%) より回答を頂いた。

結 果

1. JESREC scoreの活用について

JESREC scoreは76施設 (77.6%) が常時活用していた (図1)。「時に」活用していると回答した施設、あるいは「その他」の施設の中には、症例により自施設の診断基準を使用しているとのコメントも散見された。

2. 鼻副鼻腔炎の手術適応

手術適応を決める上で重要だと思われる項目について、回答 (複数回答可) を頂いた。50%以上の施設で重要視されていた項目として、NECRSでは鼻漏、後鼻漏、鼻閉、頭痛、ポリープの合併、患者の希望、保存的治療への抵抗性、ECRSでは鼻閉、嗅覚障害、ポリープの合併、患者の希望、保存的治療への抵抗性、が挙げられていた。特に鼻閉、患者の希望、保存的治療への抵抗性、はNECRS・ECRSとも70%以上の施設で重要視されていた。一方、気管支喘息の合併が手術適応を決める上で重要だと考えている施設は、ECRSでは41.8%、NECRSでは14.4%であった (図2)。

3. ECRSの術前、術中管理

術前管理: 「術前に内服あるいは注射のステロイド薬を使用しますか」の質問に対し、「はい」、「時に」、「いいえ」と回答した施設はそれぞれ、31施設 (31.6%)、30施設 (30.6%)、37施設 (38.8%) であった。

術中手技: 手術中、嗅裂にステロイド薬を含ませたスポンゼル®やサージセル®の留置について、行っていると

表1 慢性副鼻腔炎の手術管理についてのアンケート内容

- I 副鼻腔炎の診断に際し、JESREC scoreを活用していますか？
- II CRS, ECRSそれぞれについてお答えください
1. 手術適応を決める上で重要だと思われる症状や事項は？（複数回答可）
 2. 術後早期から内服・注射のステロイドを使用しますか？投与期間は？初回投与量は？（プレドニゾロン換算）
 3. 術後外来治療にルーチンで用いる薬剤は？（複数回答可）
 - 3-(2) マクロライド系抗生剤の投与期間は？
 - 3-(3) 術後の鼻洗浄は推奨しますか？
 4. 嗅覚障害を合併した症例に対して、特別な治療をしますか？使用する薬剤は？術中嗅裂にステロイド薬を含ませたスポンゼル®やサージセル®などを留置しますか？
 5. 術後患者は開業医へ逆紹介していますか？逆紹介した患者について、自施設でも併診していますか？
- III 特に、ECRSについてお答えください
- 2-(2) 術前に内服・注射のステロイドを使用しますか？投与期間は？投与量は？（プレドニゾロン換算）
 - 2-(3) ポリプ再発時内服・注射のステロイドを使用しますか？投与期間は？投与量は？（プレドニゾロン換算）
 - 2-(4) 術中、術後早期、ポリプ再発時にそれぞれ、中鼻道にステロイド薬を含ませたスポンゼル®やサージセル®などを留置しますか？
 - 4-(2) 合併した気管支喘息のコントロールを自科で行いますか？術後に分子標的製剤を使用しますか？

図1 副鼻腔炎の診断に際し、JESREC scoreを活用していますか？

回答した施設は7施設（7.1%）、時に行っている施設は18施設（18.4%）であり、ほとんどの施設において施行されていなかった。また、手術終了時に中鼻道にステロイド薬を含ませたガーゼやソープサン®などの留置についても、行っている施設が8施設（8.1%）、時に行っている施設が15施設（15.3%）と少数であった。

4. ECRS・NECRSの術後管理

ECRSでは、術後、鼻噴霧用ステロイド薬が88.8%、ロイコトリエン受容体拮抗薬（抗ロイコトリエン薬）が76.5%の施設でルーチンに使用されていた。また、マクロライド系抗生物質、カルボシステインもそれぞれ

40.8%、42.9%の施設で用いられていた（図3）。一方、NECRSでは、マクロライド系抗生物質が76.3%、カルボシステインが63.9%、鼻噴霧用ステロイド薬が56.7%の施設で術後使用されていた（図3）。また、マクロライド系抗生物質の投与期間については、ECRS、NECRSとも3か月と回答した施設が5割強であった（図4）。

術後早期から内服あるいは注射のステロイド薬を使用するか？について、「はい」と回答した施設は、ECRSでは49施設（50.0%）、NECRSでは3施設（3.1%）、「時に使用する」と回答した施設は、ECRSでは26施設（26.5%）、NECRSでは12施設（12.2%）であり、ECRSでは、合計約3/4の施設で全身ステロイド薬が使用されていた。しかし、その使用量や投与期間については、施設間で様々であった（図5）。

術後鼻洗浄については、ECRS、NECRSとも大多数の施設で施行されていた（図6）。

5. ECRS・NECRSの嗅覚障害合併例についての治療

「嗅覚障害合併例に対して、特別な治療をしていますか？」の質問に対し、「はい」、「時に」と回答した施設は、ECRSではそれぞれ33施設（33.7%）、25施設（25.5%）、NECRSではそれぞれ36施設（36.7%）、18施設（18.4%）であった。嗅覚障害に対して使用する薬剤は、点鼻ステロイドがECRS、NECRSでそれぞれ77.8%、83.0%と大多数を占め、鼻噴霧用ステロイド薬はECRS、NECRSとも約3割、ステロイド内服薬は約2割、漢方薬もおおよそ2割の施設で使用されていた（図7）。

図2 手術適応を決める上で重要だと思われる症状や事項は？（複数回答可）

図3 術後外来治療にルーチンで用いる薬剤は？（複数回答可）

6. ECRSにおける喘息合併例の術後管理

「ECRSに合併した気管支喘息のコントロールは基本的に自分ですることがおおいですか？」の質問に対し、「はい」と回答した施設は3施設のみであった。また、気管支喘息合併例に分子標的製剤を使用したことがある施設は10施設であった。

7. ECRSにおけるポリープ再発時の治療

ECRSのポリープ再発時に、ステロイドパルスあるいはセミパルス療法を施行しているかについて、「はい」が43施設（43.9%）、「時に」が38施設（38.8%）であった。ステロイド薬の使用量・投与期間については、施設間でばらつきがあった（データ非表示）。

図4 マクロライド系抗生剤の投与期間は？

図5 (上段) ECRSにおけるステロイドの使用期間, (下段) ECRSにおけるステロイドの使用量 (プレドニゾロン換算量)

図6 術後の鼻洗浄は推奨しますか？

図7 嗅覚障害を合併した症例に対して、使用する薬剤の種類

8. 病診連携

紹介先となった開業医等の施設との病診連携について質問を行った。逆紹介は、NECRSでは57%, ECRSでは24%の施設で行っていた。さらに逆紹介した症例の併診を行っている施設は、NECRSでは49%, ECRSでは70%であった。

考 察

本邦大学病院における慢性鼻副鼻腔炎の主に周術期管理の現状を調査した。慢性鼻副鼻腔炎の治療成績は1900年代後半より、内視鏡下鼻副鼻腔手術(ESS; Endoscopic sinus surgery)やマクロライド系抗生剤少量長期投与の出現により向上した。しかし、一方で、それらの治療に抵抗性で、易再発性を示す「難治性」鼻副鼻腔炎が存在することが明らかとなり、本邦においては好酸球性副鼻腔炎と命名された²⁾。当初は、各施設で様々な診断基準が用いられていたが、2015年にJESREC studyにより好酸球性鼻副鼻腔炎(ECRS; Eosinophilic chronic rhinosinusitis)の診断基準が定められた¹⁾。これによって、統一した基準の元に治療適応や治療の有効性が比較可能となった。今回の調査においても、その浸透率が高いことが確認された。一方、欧米においてはポリープの有無により分類され、ポリープ合併がないものはCRSsNP、ポリープ合併があるものはCRSwNPと分類される³⁾。欧米ではCRSwNPの大半が好酸球性炎症を伴うものとされるが、本邦においては非好酸球炎症によるCRSwNPも少なくないので、比較する際に注意が必要である。

慢性鼻副鼻腔炎の手術適応については、NECRS, ECRSに共通して、鼻閉、ポリープの合併、患者の希望、保存的治療への抵抗性が重要視されていた。それに加え、NECRSでは鼻漏、後鼻漏、頭痛が、ECRSでは嗅覚障害の合併や気管支喘息の合併も手術を決める上で重要と考える施設が少なくなかった。これは、それぞれのフェノタイプの特徴を反映した結果だと考えられ、また、患者のQOLに影響を与える因子がそれぞれのフェノタイプで異なることを反映しているともいえる。

ECRSの術前管理における全身ステロイドを使用状況は、施設間によってばらつきがあることが明らかとなった。CRSwNPの術前・術後の全身ステロイドの使用は、副鼻腔の状態を良好に保つという報告⁴⁾や、術中出血量の減少や手術時間短縮が期待できるという報告もあり⁵⁾、加えて、気管支喘息合併例では、術中・術後喘息発作を管理するために、術前から全身ステロイドが必要となる症例も少なくない⁶⁾。しかし、術前ステロイド使用は、ECRS難病指定の診断基準の1つである、「組織中好酸球数」に影響を与える。したがって、術前に全身ステロイドを使用する場合には、あらかじめ外来で組織検査を施行するなどの工夫が必要がある。

術中・術後に、嗅裂や中鼻道にステロイド薬を浸潤した人工材料留置することが有用であるという報告があるが^{7,8)}、今回のアンケートでは、大多数の施設で導入されていなかった。局所へのステロイドのデリバリーはステロイドの全身副作用を軽減する可能性があるが、治療効果や効果持続期間などについてさらに質の高いエビデ

スの蓄積が求められる。

術後管理薬に関して、ECRSでは、鼻噴霧用ステロイド薬が9割弱の施設、抗ロイコトリエン薬が3/4強の施設で使用されていた。さらに、マクロライド系抗生物質、カルボシステインも約4割の施設で使用されていた。一方NECRSではマクロライド系抗生物質が3/4強、カルボシステインが約2/3、鼻噴霧用ステロイド薬が半分の施設で使用されていた。

マクロライド系抗生剤の投与期間はNECRS・ECRSともに半数が3か月と差が見られなかった。慢性副鼻腔炎に対するマクロライド療法のガイドライン⁹⁾を始め、多くの文献が3~6か月程度を投与期間の目安としているが、Nakamuraら¹⁰⁾は3か月と比較し6か月投与を行った群では術後1年での鼻漏・後鼻漏が有意に改善したとしている。海外からの報告でも、3か月以上の使用が推奨されている¹¹⁾。ただし、好酸球性炎症でのマクロライド系抗生物質の有効性は低いことも指摘されている。今回ECRSにおける使用割合は4割程度と比較的高かったが、今後、その有用性や投与対象の検討が必要と考えられる。ECRSに対する抗ロイコトリエン薬の使用については、ロイコトリエン薬が著効した例や¹²⁾、ECRS症例でのロイコトリエン受容体の発現増強や鼻ポリープ除去術後尿中システイニルロイコトリエン濃度の低下などからその関連及び臨床的有用性が指摘されている¹³⁻¹⁵⁾。一方で、EPOS2012¹⁶⁾や最近の報告¹⁷⁾ではCRSwNPに対する抗ロイコトリエン薬の併用はエビデンスがなく推奨されていない。抗ロイコトリエン薬は、気管支喘息にも有効性を有することから、気管支喘息やアスピリン喘息などの合併例には有効性が期待される¹⁸⁾。

本邦においては、慢性副鼻腔炎に保険適用となっている薬剤はマクロライド系抗生物質やカルボシステインなど、非常に限られており、鼻噴霧用ステロイド薬はアレルギー性鼻炎に、抗ロイコトリエン薬はアレルギー性鼻炎と気管支喘息にのみ適応を有する。今後、慢性鼻副鼻腔炎あるいは好酸球鼻副鼻腔炎への保険適用拡大もすすめていく必要があると考える。

術後早期の全身ステロイドは、ECRSでは使用する施設が多く認められたが、その使用量・期間については様々であった。全身ステロイド薬は好酸球性炎症には著効するが、長期使用による、骨粗鬆症、白内障、耐糖能異常、副腎機能不全など様々な合併症が問題となる。今後、統一したプロトコルの確立が大きな課題であろう。ポリープ再発時のステロイド使用についても同様である。

術後の鼻洗浄については、9割以上の施設で術後管理に使用されていた。患者自身への啓蒙とESS術後の鼻副

鼻腔粘膜の安定性を維持する目的で使用されているものと解釈され、CRS・ECRSともに今回の調査で明らかとなった標準治療のひとつといえる。

近年、慢性副鼻腔炎をフェノタイプ、エンドタイプに分類し、適切な治療に結び付けようと試みられている。例えば、嗅覚障害や気管支喘息の合併の有無も1つのフェノタイプといえる。特に好酸球性副鼻腔炎では高率に嗅覚障害を合併し、また気管支喘息の合併は疾患重症度にも影響する。オバマ前政権はPrecision Medicine(精密化医療)、すなわち「膨大なゲノム・オミックス情報を統合し、患者の疾患サブグループを決定し、疾患の発症予防、治療、予後予測に役立てる」ことを提唱した。現在は、非好酸球性/好酸球性あるいはCRSsNP/CRSwNPと大まかなフェノタイプ分類が用いられているが、将来的にはさらに詳細なエンドタイプ分類に基づいた治療が推進されていくことだろう。気管支喘息では複数の分子生物製剤が使用されてきている。今回の調査でも、気管支喘息合併例に対し分子生物製剤を使用している施設が散見された。今のところ、それぞれの製剤の有効性の指標は必ずしも明確ではないが、今後鼻副鼻腔炎の分子病態が解明されるにつれ、治療法も格段に進歩していくことが期待される。

病診連携については、ECRSでは逆紹介率が低く、逆紹介を行った場合でも併診している施設が多いことが明らかとなった。ECRSは再発率が高いことに加え、前述の通り有効な治療としてステロイド内服が必要となる例が多いため、小規模な施設では管理に限界がある現状が反映されているのであろう。

結 語

今回のアンケート調査により、各大学病院間でNECRS・ECRSの周術期治療方針が一樣でないことが確認された。今後、副鼻腔炎のフェノタイプ・エンドタイプの詳細な検討、また治療成績の報告が集積されることにより、診療ガイドライン制定を視野においた個々の患者の病態により即した適切な治療法の選択が可能になることが期待される。

本論文の要旨は、第56回日本鼻科学会総会・学術講演会にて発表した。

謝 辞

アンケートに御協力頂いた全国の大学病院の皆様へ心より感謝申し上げます。

利益相反

特になし。

参考文献

- 1) 藤枝重治, 坂下雅文, 徳永貴弘, 他: 好酸球性副鼻腔炎: 診断ガイドライン (JESREC Study). 日耳鼻 2015 ; 118 : 728-735.
- 2) 春名眞一, 鴻信義, 柳清, 森山寛: 好酸球性副鼻腔炎 (Eosinophilic Sinusitis). 耳展 2001;44: 195-201.
- 3) Akidis CA, Bachert C, Cingi C, et al : Endotypes and phenotypes of chronic rhinosinusitis: PRACTALL document of the European academy of allergy and clinical immunology and the American academy of allergy, asthma & immunology. J Allergy Clin Immunol 2013 ; 131 : 1479-1490.
- 4) Wright ED, Agarwal S : Impact of perioperative systemic steroids on surgical outcomes in patients with chronic rhinosinusitis with polyposis: Evaluation with the novel Perioperative Sinus Endoscopy (POSE) scoring system. Laryngoscope 2007 ; 117 (11 Pt 2 Suppl 115) : 1-28.
- 5) Sieskiewicz A, Olszewska E, Rogowski M, et al : Preoperative corticosteroid oral therapy and intraoperative bleeding during functional endoscopic sinus surgery in patients with severe nasal polyposis: A preliminary investigation. Ann Otol Rhinol Laryngol 2006 ; 115 : 490-494.
- 6) 家研也, 吉澤篤人, 平野聡, 他: 気管支喘息合併全身麻酔症例の周術期発作に関する検討. アレルギー 2010 ; 59 : 831-838.
- 7) 今野渉, 柏木隆志, 宇野匡祐, 他: 局所ステロイド処置による好酸球性副鼻腔炎 (ECRS) 術後の再燃抑制効果. 日鼻誌 2017 ; 56 : 97-102.
- 8) Hwang CS, Sharhan SSA, Kin BR, et al : Randomized controlled trial of steroid-soaked absorbable calcium alginate nasal packing following endoscopic sinus surgery. Laryngoscope 2018 ; 128 : 311-316.
- 9) 羽柴基之, 洲崎春海, 古田茂, 他: 慢性副鼻腔炎に対するマクロライド療法のガイドライン (試案). The Japanese Journal of Antibiotics 1998 ; 51 : 86-89.
- 10) Nakamura Y, Suzuki M, Yokota M, et al : Optimal duration of macrolide treatment for chronic sinusitis after endoscopic sinus surgery. ANL 2013 ; 40 : 366-372.
- 11) Oakley GM, Harvey RJ, Lund VJ : The role of macrolides in chronic rhinosinusitis. Curr Allergy Asthma Rep 2017 ; 17 : 30. doi: 10.1007/211882-017-0696-z
- 12) 野中学: 好酸球性中耳炎・副鼻腔炎の診断と治療 好酸球性副鼻腔炎の病態と治療. 日耳鼻 2007;110: 1-6.
- 13) Wu X, Hong H, Zuo K, et al : Expression of leukotriene and its receptors in eosinophilic chronic rhinosinusitis with nasal polyps. Int Forum Allergy Rhinol 2016 ; 6 : 75-81.
- 14) Higashi N, Taniguchi M, Mita H, et al : Clinical features of asthmatic patients with increased urinary leukotriene E4 excretion (hyperleukotrienuria): Involvement of chronic hyperplastic rhinosinusitis with nasal polyposis. J Allergy Clin Immunol 2004 : 13 : 277-283.
- 15) Smith TL, Sautter NB : Is montelukast indicated for treatment of chronic rhinosinusitis with polyposis? Laryngoscope 2014 ; 124 : 1735-1736.
- 16) Fokkens W, Lund V, Mullol J, et al : European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps. Rhinol 2012 ; (suppl 23) : 1-298.
- 17) Gervin LV, Langdon C, Cordero A, et al : Lack of long-term add-on effect by montelukast in postoperative chronic rhinosinusitis patients with nasal polyps. Laryngoscope doi: 10.1002/lary.26989
- 18) Levy JM, Rudmik L, Peters AT, et al : Contemporary management of chronic rhinosinusitis with nasal polyposis in aspirin-exacerbated respiratory disease: An evidence-based review with recommendations. Int Forum Allergy Rhinol 2016 ; 6 : 1273-1283.