

【第119回生涯教育講座】

慢性副鼻腔炎の病態と治療

かわ うち ひで ゆき
川 内 秀 之

キーワード：鼻副鼻腔炎，好酸球性副鼻腔炎，破壊型副鼻腔真菌症，
フェノタイプ，抗真菌薬

諸 言

上気道の炎症性疾患の代表的なものとして、アレルギー性鼻炎と副鼻腔炎がある。発症における病因論の立場から考えると、副鼻腔炎は上気道の細菌感染を契機として引き起こされる急性ならびに慢性の感染性炎症であると規定される。副鼻腔炎に関しては、アレルギー性鼻炎を合併した慢性副鼻腔炎や下気道の喘息を伴う好酸球性副鼻腔炎の存在が注目されており、急性や慢性の副鼻腔炎の病態から見た表現型（フェノタイプ）に基づいた分類と治療指針が提唱されている^{1,2)}。しかしながら、アレルギー性鼻炎を合併した難治性慢性副鼻腔炎や好酸球性副鼻腔炎など、マクロライドの少量長期投与など通常の保存的治療で改善が得られない症例も数多く見られ、これら難治性の症例の治療法の確立が待望されている。本稿では、慢性副鼻腔炎の分類と治療法について解説する。

鼻副鼻腔炎の定義・診断

1. 定義

鼻副鼻腔炎とは、鼻副鼻腔の炎症により、鼻閉、

鼻漏、後鼻漏、咳嗽といった呼吸器症状を呈する疾患で、頭痛、頬部痛や嗅覚障害などを伴う疾患であると定義される¹⁾。鼻内所見では、膿性、粘膿性もしくは粘性の鼻汁や鼻粘膜腫脹、または鼻茸を認める例も多い。画像検査により副鼻腔に陰影を認める。鼻腔のアレルギー性炎症を伴う副鼻腔炎も存在する。発症後1か月以内に症状が消失するものを急性副鼻腔炎とし、細菌感染もしくはウイルス感染が主因と考えられ、鼻汁は膿性であることが多く、頬部痛や発熱といった急性炎症症状を伴うことがある。3か月以上鼻閉、鼻漏、後鼻漏、咳嗽といった呼吸器症状が持続するものを慢性副鼻腔炎とする。慢性副鼻腔炎では、副鼻腔粘膜および中鼻道自然口ルートに治癒し難い形態的および機能的な障害を生じていることが多い。

2. 病型分類

欧米では、慢性鼻副鼻腔炎（chronic rhinosinusitis）を鼻茸の有無によって分類しているものが多い³⁾が、国内では、特殊型として、好酸球性副鼻腔炎、真菌性副鼻腔炎（寄生型、侵襲型）、アレルギー性真菌性副鼻腔炎といった臨床病理学的な分類を使用している（表1）。従来の好中球を浸潤細胞の本態とする副鼻腔炎の臨床病理学的特徴は、副鼻腔の慢性感染性炎症であり、保存的治療として、マクロライド療法が有効である。し

Hideyuki KAWAUCHI

島根大学医学部耳鼻咽喉科学講座

連絡先：〒693-8501 出雲市塩冶町89-1

島根大学医学部耳鼻咽喉科学講座

表1 最近の慢性副鼻腔炎の分類

慢性副鼻腔炎	- 鼻茸なし - 鼻茸あり
好酸球性副鼻腔炎	- 鼻茸なし - 鼻茸あり
真菌性副鼻腔炎	- 非破壊型 - 破壊型 - アレルギー性
欧米: Chronic rhinosinusitis with nasal polyp Chronic rhinosinusitis without nasal polyp	

かし、マクロライド療法の効果が不十分な病態として、アレルギー炎症を伴うもの、中鼻道を閉塞するような鼻茸を合併するもの、粘膜上皮下の浸潤細胞が好酸球優位な症例などがある。石戸谷ら⁴⁾を中心とした我々の研究グループでは、臨床的な特徴、血液検査、画像所見、組織の病理所見、さらには薬剤の有効性などの観点から、慢性副鼻腔炎をアレルギー性鼻炎を合併しないものと合併するもの、難治性の好酸球性副鼻腔炎と3つの範疇に分類し、症例を重ね、診断、治療、予後の観点から、検討してきた。特殊なものとして、真菌性副鼻腔炎（寄生型、破壊型）、歯性上顎洞炎なども挙げられている。

好酸球性副鼻腔炎は、慢性副鼻腔炎のフェノタイプのひとつである⁵⁾。通常の副鼻腔炎に対する

マクロライド療法が奏功せず、内視鏡下鼻副鼻腔手術を行っても再燃することが多いという臨床的特徴を有している。本疾患を有する患者は、気管支喘息を合併していることが多く、早期から嗅覚の低下を自覚している。鼻腔を観察するとムチン様の粘ちような鼻汁を認め、中鼻道や嗅裂付近に鼻茸を有している（図1）。組織学的には、好酸球の浸潤や活性化が特徴的であり（図2）、薬物療法としてはステロイド薬の全身投与しか有効でないというのが現状である。本疾患は難治性であるため、一昨年から厚労省の難病指定の疾患として取り扱われることになった。耳症状を合併する



図1 好酸球性副鼻腔炎患者の鼻内所見
中鼻道を中心に嗅裂にまで及ぶ鼻茸を認める。



図2 好酸球性副鼻腔炎患者のCT所見
篩骨洞や嗅裂を中心に上顎洞まで及ぶ陰影を認める。

症例では、滲出性中耳炎や鼓膜穿孔と耳漏を伴う慢性中耳炎(図3, 図4)を認めるだけでなく、時には内耳波及による感音難聴を来す場合もある。

真菌性副鼻腔炎は、周囲組織への浸潤を認めない非侵襲性の真菌症と骨組織の破壊など周囲組織への浸潤を伴う侵襲性の真菌症の2つに分類される。非侵襲性のものは、真菌が副鼻腔粘膜に付着し集落形成し塊状となって存在する寄生型真菌症(fungus ball, mycetoma)と真菌の局所進入がアレルギー反応をひきおこすことにより生じるアレルギー性真菌性副鼻腔炎(allergic fungal sinusitis)⁹⁾に分類される。

侵襲性(破壊型)に分類されるものは一般的に日和見感染症として発症すると言われており頻度は少ないが、骨破壊を伴い眼窩内あるいは頭蓋内合併症を引き起こし、予後が不良の転帰をとることが少なくない。寄生型副鼻腔真菌症は副鼻腔真菌症の大部分を占めるが、慢性副鼻腔炎の根治手術の際に真菌が同定され、予後は良好である。破壊型真菌症の起炎菌を見てみると、日本ではほとんどがアスペルギルスであり、ムコールは稀である。破壊型副鼻腔真菌症は、高齢者、糖尿病や悪性腫瘍の患者、抗癌剤、免疫抑制剤、副腎皮質ホルモン製剤などの投与を受けている患者などに発症し、感染抵抗性の低下による日和見感染症として捉えられている。破壊型真菌症は通常骨破壊を伴い、罹患した副鼻腔から容易に隣接する眼窩や頭蓋内へ進展するため寄生型真菌症とは異なる(表2)。罹患部位の疼痛などが一般的な症状であるが、眼窩内へ浸潤した場合には、眼球突出や眼窩先端症候群(Ⅱ, Ⅲ, Ⅳ, V₁, V₂, Ⅵに及ぶ脳神経症状)による視力低下や眼球運動障害、眼瞼下垂などを生じ、頭蓋内へ進展した場合には、髄膜炎、脳腫瘍や血栓形成による脳梗塞などの重

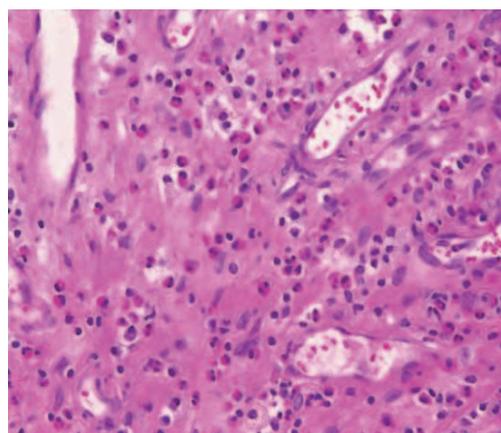


図3 副鼻腔粘膜の病理所見(H-E染色)
好酸球の浸潤が著明である。



図4 好酸球性中耳炎患者の左鼓膜穿孔と
粘ちような中耳貯留液

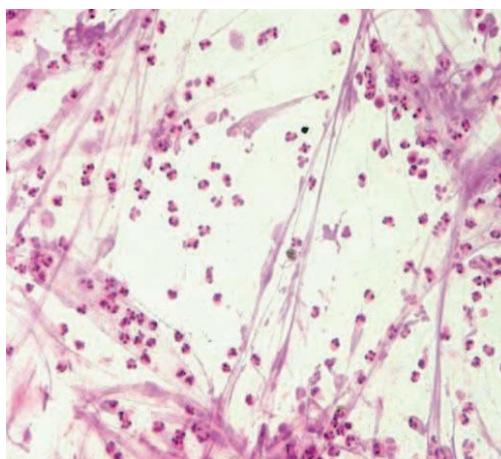


図5 好酸球性中耳炎患者の中耳貯留液中の好酸球

表2 破壊型副鼻腔真菌症例8例の臨床像

	1	2	3	4	5	6	7	8
年齢性	84/M	81/M	75/M	70/M	41/F	78/F	88/M	85/M
合併症	糖尿病	脱水 低Na血症	不整脈 狭心症	高血圧	AML (化学療法後)	糖尿病 高脂血症	糖尿病 高血圧	ラクナ梗塞
罹患洞	上顎洞	篩骨洞・蝶形洞	蝶形洞	前頭洞	篩骨洞・蝶形洞	上顎洞	上顎洞	篩骨洞
菌腫	<i>Aspergillus</i>	<i>Aspergillus</i>	<i>Aspergillus</i>	<i>Aspergillus</i>	<i>Aspergillus</i>	<i>Aspergillus</i>	<i>Aspergillus</i> or <i>mucor</i>	<i>Aspergillus</i>
βDグルカン	72.4	80	17.9	20.9	8.5	109.6	4.1 (他院 58.4)	2.9
神経症状	眼窩先端症 候群	脳神経Ⅱ、Ⅲ 麻痺	なし	上転障害	眼窩先端症 候群	なし	眼窩先端症 候群	視力障害
骨破壊 (初診時)	上顎洞後壁	篩骨洞 蝶形洞外側 壁	蝶形洞外側 壁	前頭洞天蓋	なし	眼窩底 上顎洞後壁	上顎洞後壁	篩骨洞外側壁
手術	<i>Caldwell-Luc</i>	鼻外篩骨洞 蝶形洞手術	ESS (蝶形 洞)	<i>Kilian</i> 法	ESS (篩骨・蝶 形洞)	<i>Caldwell-Luc</i>	<i>Caldwell-Luc</i>	ESS (篩骨・蝶 形洞)
抗真菌剤	FCZ (max100mg) ITZ (max100mg)	FCZ (max300mg)	FCZ (max1200mg) AMPH (max40mg) ITZ (max200mg)	FCZ (max100mg)	FCZ (max300mg) AMPH (max50mg) ITZ (max200mg)	MCFG (max100mg) FCZ (max100mg) VRCZ (max400mg)	L-AMB (max175mg)	L-AMB 150mg VRCZ 120mgiv. VRCZ 400mgs.c.
眼窩内進展 部位	初診時 眼窩先端部	初診時 眼窩先端部	—	初診時 眼窩内上方 壁	初診時 眼窩先端部	初診時 眼窩底部	初診時 眼窩先端部	初診時 視力障害
頭蓋内進展 部位	2ヵ月半 側頭葉	初診時 海綿静脈洞 周囲	1ヶ月 脳膿瘍	初診時 硬膜肥厚あり	初診時 側頭葉膿瘍	—	初診時 海綿静脈洞 周囲	—
転帰	原病死(93 日)	原病死(22 日)	原病死(120 日)	他病死	生存	生存	生存	生存

篤な病態を呈し致命的となることも少なくない。

臨床的表現型 (フェノタイプ)

から見た治療法の選択

1. アレルギー性鼻炎を伴わない慢性副鼻腔炎

小児や成人においても、通常は鼻副鼻腔の線毛運動輸送機能を改善する効果のあるカルボシステイン系の薬剤とマクロライド系抗菌薬の半量投与の併用が効果的で標準的な治療法と言える。14員環もしくは16員環マクロライド系抗生物質の作用機序については、細菌のバイオフィーム形成の抑制、炎症性細胞からの過剰のサイトカイン産生の調整作用、粘液腺からのムチンの過分泌の抑制、上皮細胞からのクロライドチャンネルを介しての水分の過剰分泌の抑制などが報告されている。中耳腔や副鼻腔にひとたび炎症が起こると閉鎖腔に

なり耳管や自然を介しての炎症産物の排泄ができにくくなる場所では、炎症の悪循環のサイクルを断ち切ることが重要であるが、これらの観点から考えると、マクロライドの臨床的有効性の高い評価は頷ける。我々の教室でも、慢性副鼻腔炎患者において、16員環マクロライドであるクラリスロマイシン (CAM) の少量長期投与を行い、その有用性を検討した。その中で特筆すべきは、脳性麻痺などでハンディキャップを有する児童をお世話している施設の耳鼻咽喉科での成績である⁷⁾。当施設では、1991年以来慢性副鼻腔炎患者の治療に CAM の少量長期療法を導入したが、以後5年間の観察において、同施設内の慢性副鼻腔炎患者の割合は13%から1%と著明に減少している。さらに当施設において行った CAM のみの単独投与での12症例の臨床的検討 (体重 30 kg 以下: 100

mg/kg/日, 体重 30 kg 以上: 200 mg/日を最長 3 ヶ月まで使用) では, 客観的鼻内所見と画像診断 (鼻単純 X-p あるいは CT) による観察で有用性を評価した。その結果, 鼻粘膜腫脹を除いて, 鼻汁の量, 性状, 後鼻漏については高い有効率が得られた。画像診断でも12例中 7 例で副鼻腔の所見が消失した。これらの患者は, 治療前に鼻症状が長期間持続しており, さらにマクロライド投与中も鼻処置やネブライザーなど他の治療も一切行っていないため, 自然治癒やマクロライド以外の治療効果を除外でき, 副作用も出現していない点も合わせ, 本治療法の有用性を示唆していると思われる。

2. アレルギー性鼻炎を合併した難治性慢性副鼻腔炎

慢性副鼻腔炎に対する保存的治療として, 消炎酵素薬を併用したマクロライド系抗生物質の少量長期投与が有効な治療法として頻用されているが, アレルギー性鼻炎や鼻茸などの閉塞性病変を有する場合は, 治療による改善が得られない場合がある。アレルギー性鼻炎を合併する難治例の副鼻腔粘膜では, 鼻粘膜組織中の好酸球浸潤が強く認められ, I 型アレルギーの関与も示唆されている。一方, アレルギー性鼻炎に副鼻腔病変を合併し, 粘性もしくは水性の鼻漏を有するアレルギー性副鼻腔炎という疾患概念が提唱され定着するに至ったが, 今回は, アレルギー性鼻炎を合併した副鼻腔の感染性炎症について焦点をあてて, 我々が行ってきた治療法⁸⁾について述べる。アレルギー性鼻炎を合併する慢性副鼻腔炎においては, アレルギー性の鼻粘膜腫脹により自然口が閉塞し, 換気障害, 排泄障害が起こっていることが想定される。この粘膜腫脹に対して抗アレルギー薬を併用し副鼻腔との換気状態を是正することで病態の改

善を図る方法が考えられる。また, 両疾患合併例においては, 鼻茸や副鼻腔粘膜に過剰な好酸球浸潤が見られ, 副鼻腔貯留液に IL-4 や IL-5 など好酸球の遊走・活性化に関与するサイトカインが存在することも報告されており, サイトカインの産生を抑制し, 好酸球の浸潤・活性化を抑制できる抗アレルギー薬の投与も治療法のひとつとして考えられる。このような理論武装で, 両疾患合併例に対して, ケミカルメディエーターの遊離抑制作用に加えて, Th2 細胞からのサイトカイン (IL-4, IL-5) 産生を抑制し, 好酸球の浸潤・活性化を抑制することが報告されているトシル酸スプラタストとマクロライドの併用投与による治療法について検討した。

対象は両疾患合併症例30例であり, 治療方法は, マクロライドの少量投与 (クラリスロマイシン 200 mg/日またはロキシスロマイシン 150 mg/日) に加え, トシル酸スプラタスト (300 mg/日) を原則として 2 ヶ月以上投与した。治療効果については, 自覚症状, 他覚所見, さらに画像診断について評価し, 判定基準をもとに総合的に判定した。その結果, 80%の有効率が得られた。そのうち19例は前医にて前治療が行われていた症例であり, 内訳として, 14例にマクロライドが, 10例にトシル酸スプラタスト以外のアレルギー治療薬は使用されていたが, いずれもその臨床効果は不変かやや有効であった。自覚症状と他覚所見を総合評価した臨床効果では著効37%, 有効43%で改善率は80%であった。前治療薬の中にアレルギー治療薬が含まれていた10症例では, 治療により著効 6 例, 有効 3 例で有効率は90%であった。さらにアレルギー治療薬とマクロライドが投与されていた 6 例においても, 本治療の効果は, 著効 3 例, 有効 3 例で有効率100%であった。この結果は他のアレ

アレルギー治療薬で効果を認めない症例においても免疫修飾作用を有するトシル酸プラタストを投与することにより臨床効果が得られることを示唆している。画像所見の変化は、著明改善が54%、改善が19%で、改善率が73%と比較的良好な結果であった。臨床効果が著明な症例においては、鼻汁中好酸球数の減少や、鼻洗浄液中のECP濃度の低下が見られた。自然口附近に鼻茸を有する患者から治療前後で鼻茸を採取し免疫染色を行った結果、鼻茸組織中の好酸球の浸潤が減少している症例が多く、さらにはIL-4陽性細胞数も治療後に減少し、毛細血管内皮の接着分子であるICAM-1の発現が明らかに低下しているケースも認めた。以上の臨床的検討の結果は、両疾患合併例での病態から見て、副鼻腔の炎症性産物の自然口からの排泄をつけるという合目的な治療法の確立という点で、一つの例を示唆したものと理解される。アレルギー性鼻炎を合併した治療に抵抗する慢性副鼻腔炎の保存的治療法として、マクロライドとアレルギー治療薬であるトシル酸プラタストの併用療法も有用な治療法のひとつとなろう。しかしながら、複数の副鼻腔に陰影があり中鼻道に大きな鼻茸を有するような症例には本治療法も限界があり、このような症例においては、非侵襲的内視鏡手術が有効な根治的治療の手段とされるべきである。

3. 好酸球性副鼻腔炎

好酸球性副鼻腔炎は、通常の副鼻腔炎に対するマクロライド療法が奏功せず、内視鏡下鼻副鼻腔手術を行っても再燃することが多い。薬物療法としてはステロイド薬の全身投与しか有効でないというのが現状である⁹⁾。これまで、通常の薬物療法に加えて、ロイコトリエン受容体拮抗薬や喘息合併例に対する抗IgEモノクローナル抗体の使

用も行われているが十分な検討は行われていない。鼻内視鏡手術を行った術後の再燃を防止する目的で、経口ステロイド薬やセレスタミン(第1世代抗ヒスタミン薬とステロイドの合剤)の投与が一定の期間施行されているのが現場の状況である。耳症状を合併する症例では、伝音性難聴を来す滲出性中耳炎や、鼓膜穿孔と粘ちような耳漏を伴う慢性中耳炎を認める。このような症例では、鼓膜切開や鼓膜チューブ留置を行い難聴を改善させる治療や、鼓膜穿孔がある症例では、中耳の炎症や内耳波及を防ぐ意味で、ケナコルトなどの徐放性の局所ステロイドなどの中耳腔への投与が有効とされている。

一昨年から厚労省の難病疾患のひとつに指定され、その確定診断のためには、1) 症状・鼻所見として、早期からの嗅覚障害と両側の鼻に鼻茸が多発していること。2) CT所見で、中等度以上の篩骨洞陰影(前、後とも)があることと、篩骨洞の陰影が上顎洞の陰影より高度であること、3) 末梢血中の好酸球の増多があること。4) 手術をしたあとも鼻茸の再発を容易に認めること、さらに再発した鼻茸の治療でステロイドの経口投与がよく効くことの4つの項目の診断基準がある。そのうち、1)から3)までの項目を満たせば、好酸球性副鼻腔炎の疑いとなり、1)から4)までのすべての項目を満たせば、好酸球性副鼻腔炎と診断することができる。

4. 真菌性副鼻腔炎

臨床的に、寄生型(非侵襲性)と破壊型(侵襲性)とに分類される。治療の原則は、病変(真菌)の除去と誘因となった基礎疾患の是正である。真菌症に有効な薬剤もあるが、副鼻腔真菌症に対しては、現在のところ薬物療法(抗真菌薬の投与)単独では根治を望めないのが現状である。

寄生型真菌症に対しては、病変（菌塊）を除去して、罹患洞を開放して好気性環境を確立することで予後が良好であることより、通常の外來での治療（鼻内からの真菌塊の除去や副鼻腔洗浄療法など）で治癒しない場合は手術療法が第一選択となる。

破壊型真菌症に対しても、罹患洞の嫌気的環境の改善をはかる点からしても手術療法は不可避であり、更に抗真菌薬の全身投与が必要となる。

薬物療法については、破壊型真菌症では抗真菌薬の全身投与が必要である。現在、抗真菌薬は、現在グリセオフルビン、ポリエン系、ピリミジン系、アゾール系（イミダゾール系とトリアゾール系）、カンディン系の5系統の薬剤が市販されている。この中で、アスペルギルス属など糸状菌を含めた真菌活性のスペクトラムが広く、その殺真菌的効果から深在性真菌症の第一選択薬であったポリエン系のアムホテリシンBが、副鼻腔破壊型真菌症にも汎用されてきた。抗真菌薬の投与に関しては、腎機能障害など副作用が生じる薬剤が多いため、全身状態を考慮し薬剤の選択を行い、効果判定は、臨床症状、局所所見のほか β -D グルカンの血中濃度を測定し、抗真菌薬の投与量の調節や薬剤の変更あるいは他の作用機序の異なる抗真菌薬の併用を考慮すべきである¹⁰⁾。

注射剤として使用できる抗真菌薬はポリエン系、ピリミジン系、アゾール系（イミダゾール系とトリアゾール系）、カンディン系の4系統の薬剤が市販されている。従来は、抗菌力が強いが副作用の強いアムホテリシンBや脳脊髄液への移行が良いフルコナゾールなどが汎用されていたが、近年アスペルギルス属を含む真菌属に対して感受性が高く、副作用の少ない薬剤（リポソーム型アムホテリシンB、ポリコナゾール、ミカファンギン

など）が開発され、破壊型副鼻腔真菌症に多く使用されるようになった^{11,12)}。アムホテリシンBは真菌細胞膜のエルゴステロールと結合して不可逆複合体を形成し、細胞膜リン脂質二重層の透過性を阻害して真菌の増殖を抑制するが、エルゴステロールを持たない動物細胞に対しても毒性を持つため、腎障害などの副作用が生じやすかったが、近年リポソーム型アムホテリシンB（アムビゾーム）が開発され、これらの副作用が軽減され、長期に大量使用しやすくなった。一方、アムホテリシンBは、脳脊髄液への移行が悪いため、頭蓋内浸潤がある場合は、抗真菌活性はやや弱いが、脳脊髄液への移行が良く比較的副作用が少ないアゾール系のフルコナゾールの併用がなされていたが、近年、フルコナゾールよりアスペルギルスに対して作用が強く、副作用の少ないポリコナゾールが開発され、広く使用されるようになってきている。カンディン系の薬剤であるミカファンギンは、真菌細胞壁の主要構成成分である β -D グルカンの生合成酵素を阻害する抗真菌薬であり、抗真菌スペクトラムは決して広くないもののアスペルギルス属やフルコナゾール低感受性のカンジダ属には強い抗真菌活性を有しているとされている。また、ヒト細胞には存在しない β -D グルカン合成酵素を阻害することにより抗真菌活性を示すことから、選択毒性が高く、安全域が高い薬剤であることより最近使用される例も多くなってきている。

いずれにしても、破壊型副鼻腔真菌症の治療において重要なのは、宿主の栄養状態、基礎疾患などを考慮した上で、抗真菌薬を全身投与を行い、副鼻腔局所の感染病巣の除去を可及的速やかに行うことである。しかしながら、眼窩内合併症や頭蓋内合併症をすでに発症して来院する患者においては、眼科、神経内科、脳外科などの診療科との

連携を緊密にとりながら、集中的な管理の上で治療にあたる必要があることを強調しておく。

結 語

以上に、慢性副鼻腔炎の病態から見た分類と治療について解説した。各項目で解説した臨床的特徴と病理学的所見を基盤とした分類による副鼻腔炎の治療は、薬物療法や外科的治療の判断と薬物選択の識別化に十分に役立っていると考えられる。しかしながら、難治性の副鼻腔炎の病態の解析や治療法の開発は十分とは言えない。

炎症性疾患の亜型に関する分類の試みとして、フェノタイプ、エンドタイプ、ジェノタイプという考え方が出てきて久しい¹³⁾。フェノタイプは臨床症状、血液検査、生理学的検査や画像検査などから見た臨床的表現型であるのに対し、エンドタイプは明確な分子病態に裏付けられた疾患の亜型のことである。一方、疾患感受性などに関わる場

合のジェノタイプという概念は遺伝子多型という言葉で置き換えられる。いずれも各々の疾患の有効な治療法を探索し、現場に提供するという目的で行われている研究の成果として出てきたものである。慢性副鼻腔炎を一例にとると、このような試みで十分な成果を挙げている研究成果としては、鼻茸中の好酸球の浸潤の程度と Th2 細胞由来と考えられている IL-5 の活性が相関していることや、好中球浸潤例での IFN- γ 、Th-17、鼻茸中の TGF- β の活性の低さと調節性 T 細胞の機能低下、それらのエンドタイプの違いによる抗 IL-5 抗体や抗 IgE 抗体などの生物学的製剤の有効性を検討した Akdis らの報告がある¹⁴⁾。今後も、このようなサイトカインに対する抗体や分子標的薬の開発など有効な生物学的製剤の開発において、国内外におけるエンドタイプやジェノタイプを規定する研究が推進され、より効果的な治療法が可能になることを期待している。

文 献

- 1) 副鼻腔炎診療の手引き 日本鼻科学会編 金原出版 2007.
- 2) 副鼻腔疾患の治療: 保存的か観血的かその決断の時 ENTONI 川内秀之編, 全日本病院出版会 2008.
- 3) Fokkens WJ, Lund VJ, Mullol J et al: European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps. *Rhinology* 2012; 50(1): 1-12.
- 4) Ishitoya J, Sakuma Y, Tsukuda M. Eosinophilic chronic rhinosinusitis in Japan. *Allergol Int.* 2010; 59: 239-245.
- 5) Tokunaga T, Sakashita M, Haruna T et al: Novel scoring system and algorithm for classifying chronic rhinosinusitis: The JESREC Study *Allergy* 2015; 70(8); 995-1003.
- 6) 川内秀之: 侵襲性副鼻腔真菌症の診断と治療 *日耳鼻* 2014; 117(12); 1492-1495.
- 7) 仲谷 茂, 小笠原圭子, 立脇綾子, 加藤太二, 片岡真吾他: 重症心身障害者における慢性副鼻腔炎の罹患状況とその治療. *小児耳鼻咽喉科* 1996; 17(1); 52-56.
- 8) 川内秀之: 上気道粘膜の生体防御機構と炎症性疾患の病態と治療 *耳鼻咽喉科展望* 2000; 43(1); 10-22.
- 9) Prokopakis E, Ioannis M, Vlastos Berrylin J, Ferguson et al: SCUAD and chronic rhinosinusitis. Reinforcing hypothesis driven research in difficult cases *Rhinology* 2014; 52(1); 3-8.
- 10) Kawauchi H, Fuchiwaki T, Umehara T et al: Updated diagnosis and treatment strategy of invasive aspergillosis in paranasal sinus -our experience of 6 cases- *Jap J of ORL infect* 2006; 24(1); 125-128.
- 11) Denning DW, Stevens DA: Antifungal and surgical treatment of invasive aspergillosis: review of 2121 published cases. *Rev Infect Dis* 1990; 12(6); 1147-1201.
- 12) Said T, Nampoory MR, Nair MP, et al: Safety of caspofungin for treating invasive nasal sinus

aspergillosis in a kidney transplant recipient. *Tranplant Proc* 2005; 37; 3038-3040.

13) Campo P, Rodríguez F, Sánchez-García S et al: Phenotypes and endotypes of uncontrolled severe asthma: new treatments. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2013; 23(2): 76-88.

14) Cezmi A. Akdis, Claus Bachert, Cemal Cingi et al:

Endotypes and phenotypes of chronic rhinosinusitis: A PRACTALL document of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology and the American Academy of Allergy, Asthma & Immunology
Cezmi A. Akdis, MDa, Claus Bachert, MD, *J Allergy Clin Immunol*. 2013; 131(6): 1479-1490.