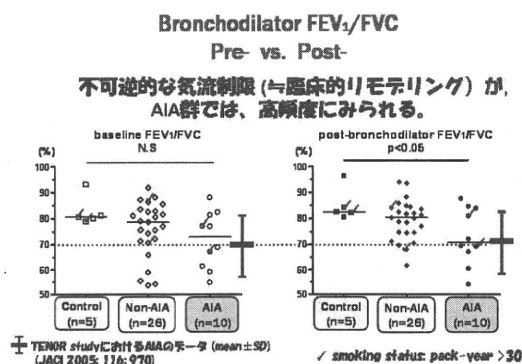


C. 研究結果

1. AIA 群では、他群と比較して、post-bronchodilator FEV₁/FVC は有意に低値であった(p<0.05)。喫煙歴など気道リモデリングに関係する他の因子の関与は認めなかった。

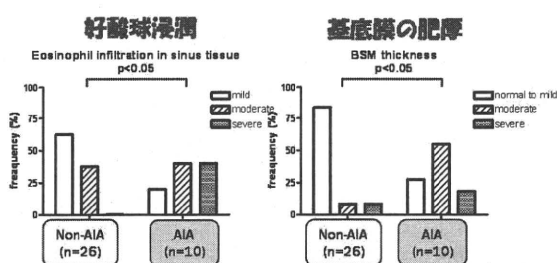
(図1)



- 図1 -

2. 副鼻腔組織においても、AIA 群では、non-AIA 群と比較しても好酸球浸潤や基底膜肥厚がより高度である(p<0.05)ことが示された(図2)

AIA群では、副鼻腔組織においても 下気道同様、好酸球浸潤やリモデリング変化が強い



- 図2 -

D. 考察

AIA 群では、欧米の疫学研究結果と同様、下気道における不可逆的な気流制限、すなわち臨床的リモデリングが高頻度に見られ、かつ、高度

のリモデリングの存在が確認された。同時に、上気道においても好酸球性炎症を介し高度の基底膜肥厚像を来すことが明らかとなった。興味深いことに、AIA は年齢が比較的若いにも関わらず (AIA vs ATA ; 49.4 歳 vs 53.1 歳)、上・下気道の気道リモデリングが高度であり、AIA の病態に早期にリモデリングが進行する分子細胞学的機序が存在する可能性が示唆された。

E. 結論

NSAIDs 過敏喘息は、鼻茸・好酸球性副鼻腔炎、非アトピー体質など成人発症喘息の難治化病態を併せ持ち、罹病期間が短期間でも不可逆的気道閉塞(臨床的リモデリング)を来すなど、従来の定説とは幾分異なる側面がある。従って、我々は、成人発症喘息の難治化病態の最適な疾患モデルと考えている。次年度、副鼻腔組織を用いて、アレルギー炎症の難治化に関わる分子細胞学的因子の解明を行う予定である。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

「総合研究報告書」

G. 研究発表 1. 論文発表 参照のこと

2. 学会発表

「総合研究報告書」

G. 研究発表 2. 学会発表 参照のこと

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

厚生労働科学研究費補助金（免疫アレルギー疾患等予防・治療研究事業）
分担研究報告書

NSAIDs 過敏反応にはマスト細胞が強く関与する

研究代表者 谷口正実 国立病院機構相模原病院 外来部長
(アレルギー科医長・臨床研究センター気管支喘息研究室長併任)
研究協力者 東 憲孝 国立病院機構相模原病院臨床研究センター 特別研究員
三田晴久 国立病院機構相模原病院臨床研究センター分子生物学研究室
研究員
山口裕礼 聖マリアンナ医科大学横浜市西部病院呼吸器内科 医師
梶原景一 国立病院機構相模原病院臨床研究センター分子生物学研究室
研究員

研究要旨：

我々は過去に、アスピリン喘息におけるアスピリン誘発反応には、好酸球活性は生じないが、マスト細胞活性化が生じることを証明し報告してきた (CEA2003, 2004, Allergy 2004 etc)。しかし、マスト細胞活性化の旧来の指標の増加はわずかであり、本当にマスト細胞活性化が生じているかは十分に解明されていなかった。我々は新規マスト細胞活性化指標である 2,3-dinor-9・11・PGF2 測定系をまず確立し、その変動をアスピリン喘息反応において検討した。その結果、旧来の指標以上に新規指標は増加し、その増加と U-LTE4 は強く相関し、アスピリン喘息におけるマスト細胞活性化が証明された (JACI 2010)。これらの成績は国際的にも初めてであり、AIA 機序の本質にせまる今後の研究の一助となる。

A. 研究目的

喘息型 NSAIDs 不耐症（いわゆるアスピリン喘息(以下 AIA)は COX-1 阻害を有するすべての NSAIDs 投与により、気道収縮反応を誘発する。その反応の主役はマスト細胞と考えられているが、十分な証拠は得られていない。

B. 研究方法

1) 国立病院機構相模原病院アレルギー科受診患者のうち、病歴から AIA が疑われた 18 名を対象に、診断目的で行われたアスピリン負荷試験を行った。負荷試験の結果、AIA10 名と非 AIA8 名であった。アナフィラキシー(AN)発作群 8 名も同様に検討した

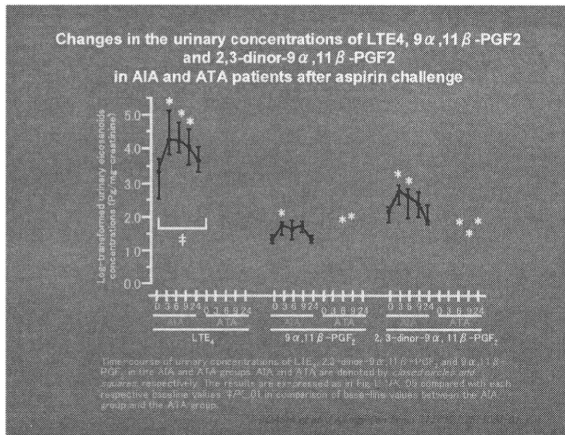
2) 負荷試験前後の尿を用いて、すべて HPLC による精製・抽出後 PGF2・・・・ent-PGF2・について EIA にて測定した。

(倫理面への配慮)

・倫理委員会の審査了解を得るのはもちろん、十分な倫理的配慮と個人情報保護に努める。
・患者へは十分な説明をした上で、文書同意を得る。

C. 研究結果

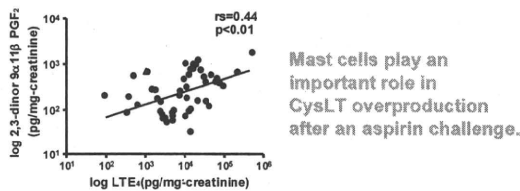
1) AIA 群においては、2,3-dinor-9・11・PGF2 (新規マスト細胞活性化指標で PGD2 代謝産物) が著増することが判明した (図 1)。



- 図 1 -

2) AIA ではU-LTE4 と新規マスト細胞活性化物質である 2,3-dinor-9・11・PGF2 が強く相関した (図 2)。

Significant correlations between urinary LTE4 and PGD2 metabolites during an aspirin challenge in AIA patients

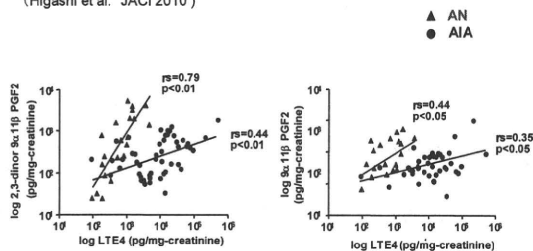


Higashi N. et al. JACI 2010

- 図 2 -

3) AIA 群も AN 発作群も尿中 LTE4 や尿中 PGD2 代謝産物には有意な正の相関が見られたが、その相関パターンは明らかに異なっていた (図 3)。

アスピリン過敏反応とアナフィラキシーにおける両者におけるU-LTE4増加とマスト細胞活性化の差異 (Higashi et al. JACI 2010)



- 図 3 -

D. 考察

アスピリン喘息では、アスピリン誘発時にマスト細胞が活性化し、CysLTs 産生の主役で有ることが証明された。さらに同様の反応を示すアナフィラキシーとは、病態が異なることが証明された。

E. 結論

アスピリン喘息において、新規バイオマーカーによる検討で、アスピリン過敏反応ではマスト細胞が強く関与していることが証明された。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

「総合研究報告書」

G. 研究発表 1. 論文発表 参照のこと

2. 学会発表

「総合研究報告書」

G. 研究発表 2. 学会発表 参照のこと

H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

厚生労働科学研究費補助金（免疫アレルギー疾患等予防・治療研究事業）
分担研究報告書

NSAIDs 過敏喘息において好塩基球の活性化は低下している

研究代表者 谷口正実 国立病院機構相模原病院 外来部長
(アレルギー科医長・臨床研究センター気管支喘息研究室長併任)
研究協力者 小野恵美子 ハーバード大学 研究員
東 憲孝 国立病院機構相模原病院臨床研究センター 特別研究員
梶原景一 国立病院機構相模原病院臨床研究センター分子生物学研究室
研究員
三田晴久 国立病院機構相模原病院臨床研究センター分子生物学研究室
研究員

研究要旨：

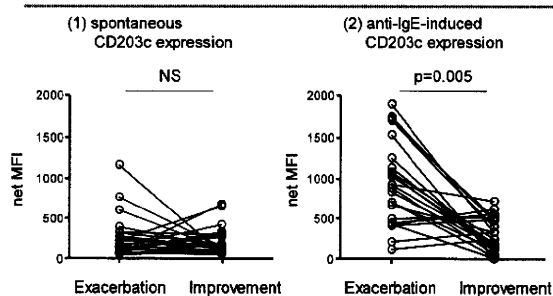
われわれは一般喘息において発作時に好塩基球の活性化を初めて証明した（JACI2010 小野恵美子ら）一方、アスピリン喘息は著明な Cys-LTs 産生亢進を示す病態でありながら、その産生源でありうる好塩基球の関与は全く不明であった。今回はアスピリン喘息における好塩基球の関与を証明することを目的とした。その結果、ヒト喘息では安定期でも好塩基球の活性化があり、発作時にはその活性化が有意に顕著になることがはじめて示された（Ono et al. JACI 2010）。また AIA と非 AIA の比較においては AIA のほうが有意に好塩基球の活性化細胞が少なく、アスピリン誘発時にはさらに減少する可能性が示唆された。これらの結果は少なくとも、ヒト喘息において、好塩基球が関与していること、さらにむしろアスピリン喘息では好塩基球活性化が抑制されている可能性を示唆している。

A. 研究目的

ヒト喘息において、好酸球や肥満細胞の活性化を中心としたアレルギー性炎症は広く研究され多くの確証が得られている。その一方で、末梢血中の好塩基球は、その重要性が以前から指摘されながらも、その役割はほとんど不明であった。すでに好塩基球はマスト細胞と並んでメディエーターの主要産生細胞であることが動物モデルにて報告されており、またヒトにおいては、喘息死剖検標本での好塩基球の気道への浸潤が報告されている。われわれは一般喘息において発作時に好塩基球の活性化を初めて証明した（JACI2010 小野恵美子ら 図1）。一方、アスピリン喘息は著明な Cys-LTs 産生亢進を示す病態でありながら、その産生源であり

うる好塩基球の関与は全く不明であった。今回はアスピリン喘息における好塩基球の関与を証明することを目的とした。

図1：ヒト喘息の自然発作時に好塩基球活性化が生じている (JACI 2010 Ono et al.)



- 図1 -

B. 研究方法

1) 国立病院機構相模原病院アレルギー科受診患者から、①喘息発作患者 24 例。安定喘息患者 16 例、健常者 11 例。②アスピリン喘息 14 例も追加検討した（安定期と負荷時）。

2) 方法：末梢血好塩基球の CD63、CD69、CD203c の各発現を flow cytometry を用いて測定した。また、anti-IgE, *Derp1*, IL-3, 15R-MePGD2 の各刺激に対する反応を測定した。

（倫理面への配慮）

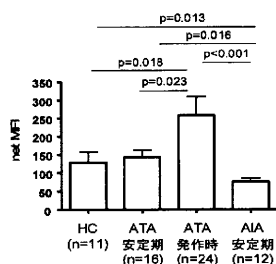
- ・倫理委員会の審査了解を得るのはもちろん、十分な倫理的配慮と個人情報の保護に努める。
- ・患者へは十分な説明をした上で、文書同意を得る。

C. 研究結果

1) アスピリン喘息の安定期では非 AIA に比し、好塩基球の活性化指標である CD203c の発現はむしろ有意に低下していた。

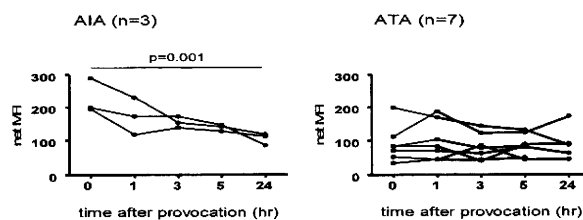
2) アスピリン喘息のアスピリン負荷試験時の好塩基球活性は、末梢血から好塩基球が消失したため、FACS による正確な解析は不能であったが、低下傾向を示した。

AIA患者、ATA患者、健常人におけるCD203c発現の比較



- 図 2 -

アスピリン負荷試験時のCD203c発現の推移



- 図 3 -

D. 考察

今回の検討で、ヒト喘息では安定期でも好塩基球の活性化があり、発作時にはその活性化が有意に顕著になることがはじめて示された（図 1: JACI 2010）。また AIA と非 AIA の比較においては AIA のほうが有意に好塩基球の活性化細胞が少なく（図 2）、アスピリン誘発時にはさらに減少する可能性が示唆された（図 3）。これらの結果は少なくとも、ヒト喘息において、好塩基球が関与していること、さらにアスピリン喘息では好塩基球活性化が抑制されている可能性を示唆しているが、特に後者の AIA に関しては今後の症例の集積が必要である。

E. 結論

- 1) ヒト喘息において安定期と発作時の好塩基球の活性化をはじめて証明した（JACI 2010）
- 2) AIA では、好塩基球活性化がむしろ抑制されている可能性がある

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

「総合研究報告書」

G. 研究発表 1. 論文発表 参照のこと

2. 学会発表

「総合研究報告書」

G. 研究発表 2. 学会発表 参照のこと

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

厚生労働科学研究費補助金（免疫アレルギー疾患等予防・治療研究事業）
分担研究報告書

アスピリン喘息に伴う鼻茸に臨床的かつ基礎的研究

研究分担者 藤 枝 重 治 福井大学医学部耳鼻咽喉科・頭頸部外科 教授
研究協力者 鈴 木 弟 福井大学医学部耳鼻咽喉科・頭頸部外科 医員
山田武千代 福井大学医学部耳鼻咽喉科・頭頸部外科 講師
坂 下 雅 文 福井大学医学部耳鼻咽喉科・頭頸部外科 助教
田 中 幸 枝 福井大学医学部分子生命化学 助教
春 名 眞 一 獨協医科大学耳鼻咽喉・頭頸部外科 教授
月 舘 利 治 獨協医科大学耳鼻咽喉・頭頸部外科 講師

研究要旨：

アスピリン喘息は、鼻茸を伴う篩骨洞中心の慢性副鼻腔炎、嗅覚障害を認める。この鼻茸と一般的な慢性副鼻腔炎における鼻茸の違いを臨床的かつ基礎的に検討した。臨床的側面として疫学調査を行った。副鼻腔炎を認める耳鼻咽喉科側からは 21.4%の気管支喘息の合併と認め、気管支喘息を認める内科側からは 41.3%の慢性副鼻腔炎合併率を認めた。さらに副鼻腔レントゲンにて確認した気管支喘息の初診ならびにそれに準ずる患者では、73.2%と高率の合併を認め、気管支喘息の分類の軽いものは慢性副鼻腔炎合併率が有意に低いことが判明した。

基礎的研究として慢性副鼻腔炎の鼻茸から線維芽細胞を初代培養し、好酸球遊走因子である Eotaxin 量に着目し、IL-19 の影響を検討した。その結果 IL-19 の 24 時間前処置することにより Eotaxin 産生は有意に低下した。その現象は、IL-19 が SOCS-1 を介して STAT6 のリン酸化を抑制するためであった。これらのことから IL-19 が NSAIDs 不耐性における鼻茸治療の標的分子の可能性が見出せた。

次にアスピリン喘息に伴う鼻茸と慢性副鼻腔炎の一般的鼻茸を網羅的蛋白解析法で比較検討した。その結果アスピリン喘息症例で慢性副鼻腔炎に比べ 2 倍以上発現が亢進したのは 61 蛋白（うち 5 倍以上は 9 蛋白、10 倍以上は 3 蛋白）であった。そこでアスピリン喘息症例で発現が亢進し、同定しえた蛋白 Eosinophil lysophospholipase と Protein-X（特許申請のため仮称）を実際の鼻茸からの組織切片を用いて免疫組織化学を行った。その結果、ともに陽性細胞数と好酸球数とには有意な正の相関を認めた。アスピリン喘息症例と非喘息群で比較すると浸潤している好酸球数が両群間で有意差があるので、両因子の陽性細胞数にも有意な差を認めた。しかし Eosinophil lysophospholipase は好酸球のみで陽性であったが、Protein-X は好塩基球など他の細胞でも陽性細胞が認められた。また鼻茸再発例では、Protein-X が有意に高値であった。以上から Protein-X は、好酸球と他の浸潤細胞に発現し、アスピリン喘息に伴う鼻茸に形成に関与する特異的蛋白の可能性が示唆された。

A. 研究目的

アスピリン喘息に伴う慢性副鼻腔炎は難治性であり、とりわけ鼻茸は外科的に手術をして

も何度も再発をきたす。組織学的には、好酸球浸潤が著明であり、臨床的には嗅覚障害と鼻閉が強く、回復はかなり困難を伴う。

本研究では、臨床研究として気管支喘息患者に伴う慢性副鼻腔炎と鼻茸の頻度を内科側から、逆に慢性副鼻腔炎に伴う気管支喘息とアスピリン喘息の頻度を耳鼻咽喉科側から調べることにした。

基礎研究としては、免疫抑制性サイトカインである IL-10 とそのファミリーである IL-19 に注目して、副鼻腔炎患者から採取した鼻茸の初代培養でえられた線維芽細胞からの好酸球遊走因子である Eotaxin の産生を指標にして IL-19 の影響を検討した。

さらに組織学的にみると副鼻腔炎症例の鼻茸組織よりアスピリン喘息症例の鼻茸の方が好酸球の浸潤が有意に増加しており、好酸球が重要な役割を担っていることが示唆されている。しかしアスピリン不耐性でどうして鼻茸ができるのか、どうして再発しやすいのかは、全くわかっていない。そこで一度に大量の情報が得られ、かつ予想もつかない因子を見つけることができる網羅的蛋白解析法を用いて、アスピリン喘息の鼻茸と慢性副鼻腔炎の鼻茸を比較検討した。

B. 研究方法

臨床研究：①福井大学、慈恵医科大学、広島大学、山梨大学、大阪医科大学の耳鼻咽喉科において、慢性副鼻腔炎と診断された患者に対して気管支喘息、アスピリン喘息の合併に関するアンケート調査（気管支喘息の発症時期、重症度、アスピリン過敏症の有無、気道・肺疾患の合併、好酸球数、治療）を行った。同時に同じ5大学の呼吸器内科において気管支喘息と診断された患者に対して慢性副鼻腔炎と鼻茸合併に関するアンケート調査（慢性副鼻腔炎の発症時期、

耳鼻咽喉科通院の有無、手術歴、手術と喘息症状の関連）を行った。②金沢大学、近畿大学、大阪市立大学呼吸器内科で気管支喘息と診断され初診患者、もしくは抗生物質を6ヵ月以上内服していない患者に対して副鼻腔レントゲンを撮影し、客観的に慢性副鼻腔炎の診断がつけられる頻度を求めた。

基礎的研究：慢性副鼻腔炎患者の手術時に摘出された鼻茸から樹立した線維芽細胞に対し、IL-4 刺激で誘導される Eotaxin 産生系に IL-19 を添加して、影響を調べた。Eotaxin 産生は ELISA で検討した。Eotaxin 産生に関わるシグナル伝達分子発現への IL-19 の影響を real time PCR にて調べた。またシグナル伝達分子発現を SiRNA を用いてノックアウトし、IL-19 の影響がどのように変化するか検討した。

アスピリン喘息症例の鼻茸 8 例（平均年齢 52.75 歳、男 3 例、女 5 例）とアスピリン耐性かつ慢性副鼻腔炎患者鼻茸 8 例（平均年齢 41.62 歳、男 5 例、女 3 例）を研究対象とした。いずれの症例も手術 2 週間前からステロイドの服用はなされていない。手術中に鼻茸組織を採取し、すぐに液体窒素中で凍結保存した。RIPA バッファーで蛋白を抽出し、IgG 除去キットを用いて蛋白精製を行った。蛋白濃度を一定に揃えた後、DIGE 用のバッファーへバッファー変換を行った。Ettan DIGE システムにより、8cm のゲルを用い、pH レンジを 4-7 の範囲で、2-DIGE 電気泳動を行った。Decyder により各スポットの発現強度を GeneSpring により解析した。統計的に有意な変化を示しているスポットについて質量分析 (mass spectrometry) を行った。ゲルを銀染色し、目的のスポットを Ettan Spot Picker により切り出した後、MALDI-TOFMS : AXIMA-CFR plus を用いて解析、

得られた Peptide mass fingerprint を Mascot データベースにより解析した。Mascot で得られた結果と Swiss-2DPAGE のデータが一致した、または複数回の MALDI-TOFMS→Mascot 解析により結果が再現された場合に同定したと判定した。

プロテオーム解析を行った結果、アスピリン喘息患者で有意に発現が亢進し、同定しえた蛋白を免疫組織化学にて鼻茸組織切片中で検討した。

慢性副鼻腔炎鼻茸 24 例、アスピリン喘息鼻茸 8 例であり、測定方法として、40 倍視野 3 ヶ所での陽性細胞数の平均をカウントした。さらに、それぞれの症例の H-E 染色切片で、同様に 40 倍視野 3 ヶ所での好酸球数の平均をカウントした。これらの症例で、好酸球とそれぞれの陽性細胞との相関関係、アスピリン喘息群、非喘息群での両蛋白の発現差、鼻茸再発の有無による発現差を検討した。

(倫理面への配慮)

「慢性好酸球性炎症疾患の網羅的遺伝子解析と網羅的蛋白解析に関する研究」、「アレルギー性鼻炎を中心とするアレルギー疾患の遺伝子解析と蛋白解析に関する研究」、「慢性副鼻腔炎に関する疫学調査と遺伝子解析研究」の題名で福井大学医学部倫理委員会の承認を受け、本研究を行った。またデータシートを作成は、個人を特定できる情報を削り、代わりに新しく符号を付けた。血清・血球の使用に関しては、実験に使用することを患者に十分説明し、文書で同意を得た。試料や診療記録は、分析する前に住所、氏名、生年月日などの個人を特定できる情報を削り、代わりに新しく符号を付け、どこの誰の試料かがわからないようにした上で厳重に保

管し、研究に使用した。遺伝子組み換えベクターに関する実験は、福井大学医学部遺伝子組み換え実験指針に基づき行った。

C. 研究結果

慢性副鼻腔炎患者 546 名（平均年齢 51.5 歳、罹病率 8.8 年、平均好酸球 5.7%、鼻茸合併率 57.6%、嗅覚障害 42.9%、手術歴 47.0%）において気管支喘息 21.4%、アスピリン喘息 5.8%、閉塞性肺疾患 4.1%の合併率であった。鼻茸ありの患者における気管支喘息合併 30%は鼻茸なしの 11%の合併に比べて有意に多かった。気管支喘息患者 330 名（平均年齢 58.3 歳、罹病率 12.3 年、平均好酸球 7.0%、アスピリン喘息 35 名、気道・肺疾患合併 10 名、軽症間欠型 30 名、軽症持続型 81 名、中等症持続型 147 名、重症持続型 70 名）においては、41.3%の慢性副鼻腔炎合併率であった。

発症に関し喘息が先か副鼻腔炎が先か検討すると耳鼻咽喉科側の調査では、喘息が先 44%、鼻が先 28%、同時 27%であったが、内科側の調査では、喘息が先 51%、鼻が先 37%、同時 12%となり、両者とも喘息発症が副鼻腔炎の発症よりも早い患者が多かった。気管支喘息症状別の副鼻腔炎頻度を調べると軽症間欠型 48.3%、軽症持続型 37.0%、中等症持続型 44.2%、重症持続型 35.7%と違いは認めなかった。気管支喘息症状別の副鼻腔炎頻度を調べると軽症間欠型 22.2%、軽症持続型 76.9%、中等症持続型 70.8%、重症持続型 81.8%であった。

鼻茸由来の線維芽細胞において IL-19 受容体の存在を証明した。線維芽細胞に IL-4 と同時に IL-19 を添加しても Eotaxin 量は変化しなかった。IL-19 を 24 時間前処理して IL-4 刺激

を行うと有意に Eotaxin 量が低下した。一方で IFN・は線維芽細胞から RANTES を産生させるが、IL-19 を同時もしくは 24 時間前処理しても RANTES 量には変化なかった。IL-19 の作用機序を検討することとした。IL-19 の 24 時間前処理は、IL-4 刺激で誘導される STAT6 のリン酸化を抑制した。IL-19 は、suppressors of cytokine signaling-1 (SOCS-1) を誘導していることが判明し、IL-4 刺激で誘導される STAT6 のリン酸化を SOCS-1 誘導にて抑制していた。SOCS-1 を RNAi にてノックダウンさせると、IL-19 の 24 時間前処理による Eotaxin 量の低下は解除された。IL-19 の処理は、線維芽細胞のアポトーシスや増殖には何ら影響を及ぼさなかった。IL-10 や IL-19 と受容体を一部共有する IL-20 では、IL-19 のような作用は認められなかった。IL-19 の産生は線維芽細胞でも認められたが、IL-4 刺激でもその発現に差は、認めなかった。

網羅的蛋白解析では、アスピリン喘息症例で慢性副鼻腔炎に比べ 2 倍以上発現が亢進したのは 61 スポット (うち 5 倍以上は 9 スポット、10 倍以上は 3 スポット) を見出した。逆に、アスピリン喘息症例で 0.5 倍以下に発現が低下していたのは 33 スポット (うち 0.2 以下は 5 スポット、0.1 以下は 2 スポット) であった。亢進していたスポットの内、蛋白を同定しえた 2 つの蛋白に焦点をあて検討した。一つはすでに好酸球に含まれていることが以前から知られている Eosinophil lysophospholipase であり、もう一つは Protein-X (特許申請のため仮称) である。両蛋白に対する抗体を用いて免疫組織化学で検討すると以下のことが判明した。

Eosinophil lysophospholipase と Protein-X とともにアスピリン喘息群、非喘息群

で発現が認められた。両蛋白ともに、鼻茸組織中の浸潤細胞の細胞質に発現していることが同定できた。Eosinophil lysophospholipase 陽性細胞数と Protein-X 陽性細胞数は、ともに好酸球細胞数と強い相関関係を認めた ($P < 0.0001$)。これらの相関は、好酸球細胞数が増加するほど、両陽性細胞数が増加する正の相関であった。アスピリン喘息群と非喘息群とで比較すると、アスピリン喘息群で有意に Eosinophil lysophospholipase と Protein-X とともに陽性細胞数が多かった ($p < 0.05$)。これまで唆されているように、好酸球陽性細胞数もアスピリン喘息群で有意に高かった ($p < 0.05$)。そのためアスピリン喘息群において両蛋白陽性細胞数が多いと考えられた。しかしアスピリン喘息群において Eosinophil lysophospholipase 陽性細胞は、ほとんどが好酸球であったが、Protein-X は好酸球以外の浸潤細胞も陽性であった。陽性細胞は単核球であった。非喘息群においては Protein-X 陽性細胞は、ほとんどが好酸球であった。

手術後における鼻茸の再発の有無と Protein-X 陽性細胞数との検討では、再発の有無が確実に経過フォローできている症例では、Protein-X 陽性細胞数が多いほど再発していた。

D. 考察

好酸球浸潤は、現在副鼻腔炎治療の上で大きな問題になっている。アスピリン喘息患者の副鼻腔粘膜も好酸球浸潤が著しい。すなわち好酸球浸潤を抑制できることがアスピリン喘息の治療に結びつく可能性がある。これまで好酸球浸潤を抑制する可能性があるのは、IFN・しか報

告がなかった。しかし今回の実験で IL-19 は、SOCS-1 を介して Eotaxin 産生を低下させることを示せた。これまで IL-19 は、STAT3 を活性化させ、SOCS-5 を誘導すると血管内皮細胞では報告され、気道上皮でも IL-19 の産生が証明されたが、細胞による IL-19 の効果に違いがあることが証明された。

これまでアスピリン喘息の発症機序として、アラキドン酸経路異常が考えられており、アスピリン喘息症例における鼻茸中にも、アラキドン酸経路に働く 15-HETE (15-hydroxy eicosatetraenoic) が過剰に存在するとされた。またストレスがかかるということで、HSP70 (heat shock protein 70) の発現亢進なども報告されていた。しかし、今回我々の解析では、Protein-X が有意にアスピリン喘息鼻茸で発現上昇していることが示唆された。この蛋白は、好酸球の数と正の相関関係をもっており、連続切片により、免疫染色と H-E 染色の比較で、好酸球の細胞質に発現を認めた。また好酸球以外の浸潤細胞にも発現が認められた。

Eosinophil lysophospholipase は別名 Charcot-Leyden crystals と呼ばれ、好酸球に特異的に存在する蛋白とされてきた。そのため今回 Protein-X の存在部位の対照として用いた。

これらより、Protein-X は浸潤細胞の機能発現において重要な役割を担っており、難治性鼻茸発症に関わっている可能性が高いと考えられる。

E. 結論

IL-19 がアスピリン喘息における鼻茸治療の標的分子の可能性が見出せた。IL-19 を誘導

する方法や鼻粘膜における線維芽細胞以外の IL-19 産生細胞を今後検討していく必要がある。IL-19 が関与したネットワークが上気道粘膜にも存在すると思われた。

アスピリン不耐性症例と耐性症例の鼻茸成因機序解明に蛋白レベルでの網羅的解析ができるプロテオーム解析は非常に有用である。今回の結果をもとに、他のスポット解析で蛋白同定、その発現部位同定、機能、他の pH レンジでの検討などが必要であり、現在検討及び解析中である。今回同定できた Protein-X については、*in vitro* で細胞株を用いて現在その機能を解析中である。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Yamada T, Lizhong S, Takahashi N, Kubo S, Narita N, Suzuki D, Takabayashi T, Kimura Y, Fujieda S.: Poly(I:C) induces BlyS-expression of airway fibroblasts through phosphatidylinositol 3-kinase. *Cytokine*. 2010, 50:163-9.
- 2) Yamamoto H, Yamada T, Takabayashi T, Sunaga H, Oh M, Narita N, Kojima A, Fujieda S.: Platelet derived endothelial cell growth factor/Thymidine phosphorylase enhanced human IgE production. *Allegol Int*. 2011 in press.

- 3) Matsumoto Y, Noguchi E, Imoto Y, Nanatsue K, Takeshita K, Shibasaki M, Arinami T, Fujieda S. : Upregulation of IL17RB during Natural Allergen Exposure in Patients with Seasonal Allergic Rhinitis. *Allergol Int.* 2011 in press.
- 4) Higashino M, Takabayashi T, Takahashi N, Okamoto M, Narita N, Kojima A, Hyo S, Kawata R, Takenaka H, Fujieda S. : Interleukin-19 downregulates Interleukin-4- induced eotaxin production in human nasal fibroblasts. *Allergol Int.* 2011 in press.
- 5) 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.* 2011 in press.
- 6) Imoto Y, Kojima A, Osawa Y, Sunaga H, Fujieda S. : Cough reflex induced by capsaicin inhalation in patients with dysphagia. *Acta Otolaryngol.* 2011, 131(1):96-100.
- 7) Yamamoto H, Yamada T, Kubo S, Osawa Y, Kimura Y, Oh M, Susuki D, Takabayashi T, Okamoto M, Fujieda S. : Efficacy of oral olopatadine hydrochloride for the treatment of seasonal allergic rhinitis: A randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Allergy Asthma Proc.* 2010. 31(4):296-303.
- 8) Makino Y, Noguchi E, Takahashi N, Matsumoto Y, Kubo S, Yamada T, Imoto Y, Ito Y, Osawa Y, Shibasaki M, Uchida K, Meno K, Suzuki H, Okubo K, Arinami T, Fujieda S. Apolipoprotein A-IV is a candidate target molecule for the treatment of seasonal allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2010, 126(6):1163-9. e5.
- 9) Takabayashi T, Xie MJ, Takeuchi S, Kawasaki M, Yagi H, Okamoto M, Tariqur RM, Malik F, Kuroda K, Kubota C, Fujieda S, Nagano T, Sato M. : LL5beta directs the translocation of filamin A and SHIP2 to sites of phosphatidylinositol 3, 4, 5-triphosphate (PtdIns(3, 4, 5)P3) accumulation, and PtdIns(3, 4, 5)P3 localization is mutually modified by co-recruited SHIP2. *J Biol Chem.* 2010:285:16155-65.
- 10) Imoto Y, Enomoto H, Fujieda S, Okamoto M, Sakashita M, Susuki D, Okada M, Hirota T, Tamari M, Ebe K, Arinami T, Noguchi E. : S2554X mutation in the filaggrin gene is associated with allergen sensitization in the Japanese population. *J Allergy Clin Immunol.* 2010, 125:498-500.
- 11) Sakashita M, Hirota T, Harada M, Nakamichi R, Tsunoda T, Osawa Y, Kojima A, Okamoto M, Suzuki D, Kubo S, Imoto Y, Nakamura Y, Tamari M, Fujieda S. : Prevalence of allergic rhinitis sensitization to common aeroallergens in a Japanese

population. *Int Arch Allergy Immunol.* 2010, 151:255-61.

12) Kimura Y, Sugimoto C, Takabayashi T, Tanaka T, Kojima A, Narita N, Fujieda S.: Bax-gene transfer enhances apoptosis by steroid treatment in human nasal fibroblasts. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2010, 267:61-6.

13) Takabayashi T, Takahashi N, Okamoto M, Yagi H, Sato M, Fujieda S.: Lipopolysaccharides increase the amount of CXCR4, and modulate the morphology and invasive activity of oral cancer cells in a CXCL12-dependent manner. *Oral Oncol.* 2009, 45:968-973..

14) Okubo K, Gotoh M, Fujieda S, Okano M, Yoshida H, Morikawa H, Masuyama K, Okamoto Y, Kobayashi M. A randomized double-blind comparative study of sublingual immunotherapy for cedar pollinosis. *Allergol Int.* 2008, 57(3):265-275.

15) Enomoto H, Hirata K, Otsuka K, Kawai T, Takahashi T, Hirota T, Suzuki Y, Tamari M, Otsuka F, Fujieda S, Arinami T, Noguchi E. Filaggrin null mutations are associated with atopic dermatitis and elevated levels of IgE in the Japanese population: a family and case-control study. *J Hum Genet.* 2008, 53(7):615-621.

16) Sakashita M, Yoshimoto T, Hirota T, Harada M, Okubo K, Osawa Y, Fujieda S, Nakamura Y, Yasuda K, Nakanishi K and Tamari M. Association of serum interleukin-33 level and the interleukin-33 genetic variant with Japanese cedar pollinosis. *Clin Exp Allergy*, 2008, 38:1875-1881.

2. 学会発表

1) 鈴木弟, 田中幸枝, 月舘利治, 扇和弘, 伊藤有未, 山田武千代, 春名眞一, 藤枝重治: アスピリン喘息および非喘息における鼻茸蛋白発現の違い. 第 111 回日本耳鼻咽喉科総会 2010.5.

2) 鈴木弟, 田中幸枝, 月舘利治, 坂下雅文, 山本英之, 山田武千代, 春名眞一, 藤枝重治: アスピリン喘息における鼻茸のプロテオーム解析. 第 49 回 日本鼻科学会総会 2010.8.

3) 鈴木弟, 田中幸枝, 月舘利治, 伊藤有未, 能美希, 児玉悟, 鈴木正志, 山田武千代, 出原賢治, 春名眞一, 藤枝重治: 鼻茸の病態・最近の知見から-当科での検討を中心に- アスピリン不耐症・難治性喘息研究会 2010.11.

4) 山田武千代, 山本英之, 窪 誠太, 藤枝重治, 春名眞一, 増山敬祐, 池田勝久, 竹中 洋, 平川勝洋, 森山 寛: 慢性副鼻腔炎と気管支喘息に対する疫学調査-上気道と下気道病態との関連・呼吸機能を中心に, 第 110 回日本耳鼻咽喉科学会総会 2009.5.

5) 新実彰男, 陣内牧子, 藤村政樹, 西村善博, 石原享介, 安場広高, 有田真知子, 郷間 巖,

吉村千恵、鈴木雄二郎、田口善夫、松本久子、藤枝重治、三嶋理晃、東田有智：頻回の増悪をきたす重症難治性喘息の臨床像と病態に関する多施設共同研究，第 21 回日本アレルギー学会春季臨床大会 2009. 6.

6) 藤枝重治 One airway one disease: 気管支喘息とアレルギー性鼻炎の関係 第 25 回日本小児難治性喘息・アレルギー疾患学会 2008. 5.

7) 山田武千代、藤枝重治：気管支喘息患者における慢性副鼻腔炎の実態：KiHAC 2008, 2008. 4.

8) 山田武千代、藤枝重治：One airway one disease としての上気道病態の重要なメディエーターは何か？：第 20 回日本アレルギー学会春季臨床大会，2008. 6.

9) 山田武千代、窪誠太、藤枝重治：「鼻副鼻腔粘膜の炎症病態の基礎的解明と将来的展望」B 細胞とアレルギー -B 細胞からみた免疫寛容と花粉症治療へのアプローチ-：第 44 回鼻科学会基礎問題研究会，2008. 9.

10) 山田武千代、意元義政、藤枝重治：Post nasal drip syndrome (後鼻漏症候群)は慢性咳嗽の診断治療に重要な疾患か？“後鼻漏症候群以外の疾患でも後鼻漏が重要”：第 10 回日本咳嗽研究会，2008. 11.

11) 山田武千代、山本英之、窪誠太、小嶋章弘、藤枝重治、春名眞一、増山敬祐、竹中洋 平川勝洋、池田勝久、森山寛：慢性副鼻腔炎と気管

支喘息に対する疫学調査：第 11 回好酸球と鼻茸の成因に関する研究会，2008. 11.

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)

1. 特許取得

アスピリン喘息における分子標的治療
(出願予定)

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

厚生労働科学研究費補助金（免疫アレルギー疾患等予防・治療研究事業）
分担研究報告書

アスピリン喘息に合併した副鼻腔炎の臨床的および組織学的検討

研究分担者 春名 眞一 獨協医科大学耳鼻咽喉・頭頸部外科 教授
研究協力者 月館 利治 獨協医科大学耳鼻咽喉・頭頸部外科 講師
吉川 衛 東京慈恵会医科大学耳鼻咽喉科 講師
相良 博典 獨協医科大学越谷呼吸器内科 教授

研究要旨：

アスピリン喘息を合併した副鼻腔炎(AIASinusitis)と喘息合併副鼻腔炎(ATASinusitis)と喘息合併なし副鼻腔炎(sinusitis)で臨床的、組織学的に比較し、治療法の確立と不良化因子について検討した。術後6ヶ月の短期ではすべての群で自覚所見の著明な改善が認められたが、長期経過では、AIASinusitis群では不良化の割合が高かった。しかし、AIASinusitisをコントロールすることで上気道のみならず下気道においても高い効果が示された。今回の検討から治療法として、軽度～中等度症例では点鼻ステロイド、抗ロイコトリエン薬で対応し、自覚症状として嗅覚症状の改善のない場合には、経ロステロイド薬あるいは手術療法を選択し、長期間の観察すべきと結論された。また難治性因子として肥満細胞の関与あるいは特殊な感染の検討をおこなったが、新たな知見には至っていない。

A. 研究目的

アスピリン喘息では、ほぼ全例に副鼻腔炎を合併し(AIASinusitis)は、副鼻腔組織に著明な好酸球浸潤を伴い好酸球性副鼻腔炎に属する。好酸球性副鼻腔炎では、従来の化膿性副鼻腔炎と異なる多くの臨床的特徴を有する。成人発症で、CT画像で篩骨洞病変が上顎洞病変に比べ優位に高度で、内視鏡所見でも鼻甲介を中心としてポリポイドを呈する。そのため嗅覚障害を呈しやすい。また、成人発症の喘息を合併することが多く、one airway one diseasesに属すると考えられる。治療面においてもマクロライド療法の効果は少ない、手術療法後も再燃しやすく、難治性副鼻腔炎と考えられている。

本研究の目的は、AIASinusitisと喘息合併副鼻腔炎(ATASinusitis)と副鼻腔炎(sinusitis)を臨床的および組織学的に比較し、経過不良因

子、ステロイド抵抗因子などを検討し、AIASinusitisの治療法の確立もめざした。さらには再手術例のみを検討し、難治性病変の再手術の意義を検討した。

B. 研究方法

AIASinusitis、ATASinusitisと喘息合併なし副鼻腔炎(sinusitis)の3群に分類し、内視鏡手術(Endoscopic sinus surgery:ESS)後治療として、約1ヶ月間ステロイド薬を漸減して投与する。その後、生理食塩水と鼻洗浄を2回/日と鼻洗浄後の点鼻ステロイド(リンデロン®、リノコート®)と抗ロイコトリエン拮抗薬を用い、術後6ヶ月と術後3年以上での長期経過で臨床的評価した。

上気道の評価には術前後の内視鏡下鼻内所見、

CT 画像、自覚症状（鼻閉、鼻漏、嗅覚障害）で確認する。これらの評価は Lund&Mackey の分類⁵⁾を参考にする。すなわち、内視鏡所見は中鼻道にポリープなし (N0)、単発性ポリープあり (N1)、中鼻道・嗅裂に多発性ポリープあり (N2)、鼻腔充満ポリープ (N3) で表し、CT 画像所見は片側の上顎洞、篩骨洞、前頭洞、蝶形骨洞の各副鼻腔陰影を 0-3 点の 4 段階として、片側副鼻腔陰影の合計点で重症度を評価する。自覚症状は、鼻閉、鼻漏、嗅覚障害それぞれを 0-3 点の 4 段階のスコア化して評価した。下気道では Peakflow 値、気道過敏性と呼気中 NO 濃度を計測する。手術時に採取した鼻ポリープ中の好酸球、肥満細胞数、杯細胞数と手術後の経過を比較する。鼻ポリープの採取および研究にあたっては、獨協医大倫理委員会の許可のもとに患者の承諾を得た。

ステロイド抵抗因子として喘息の重症例で肥満細胞に存在する Amphiregulin の増加は、杯細胞の増加を促し粘稠性分泌物を増加させている。3 群の中での手術不良例と良好例との間で組織中での Amphiregulin 発現および杯細胞数や mucin 遺伝子 (MUC2, MUC5A) を比較し、ステロイド抵抗因子の程度を比較する。最近、Staphylococcus aureus の enterotoxin がスーパー抗原となり Th2 リンパ球を刺激して IgE 抗体産生を増強していると報告された⁴⁾。3 群の中での手術不良例と良好例との間で組織中での IgE および Amphiregulin 発現と、副鼻腔鼻汁中での IgE を免疫染色し、比較する。

(倫理面への配慮)

1. 本研究は大学倫理委員会 (No. 1917) の認可を得ている。
2. 患者には以下の内容を説明し、同意書を得

る。①採取組織は、手術時の病的粘膜であり、患者の不利益になることはない。

②採取した組織は、匿名化番号がつけられ、獨協医大耳鼻咽喉・頭頸部外科教室に保管する。

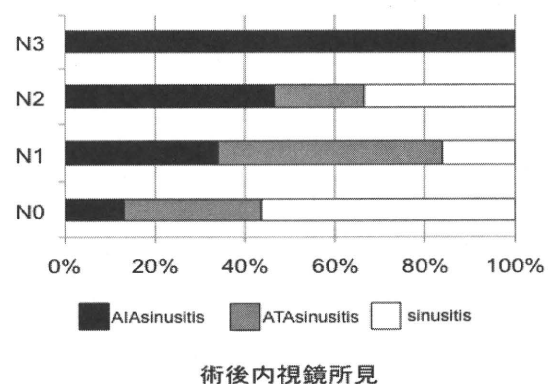
③研究用試料の遺伝子の状態や発現等の遺伝子についての測定ではなく、家系的に遺伝する遺伝子の特徴を見ることもない。

④協力に同意されなくても今後の治療や経過観察において、不利益になることはない。

C. 研究結果

AIAsinusitis 45 例 (22-56 歳、平均 29.6 歳)、ATAsinusitis 69 例 (28-60 歳、平均 36.3 歳)、sinusitis 68 例 (25-67 歳、平均 34.2 歳) に対して ESS を試行した。

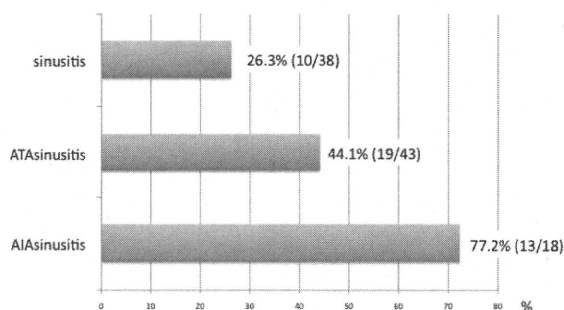
術後 6 ヶ月で、内視鏡篩骨洞所見で、術前に比べ 3 群ともに鼻内所見の著明な改善が認められた。しかしながら、AIAsinusitis では 3 群のなかで不良例を示す割合が高かった。



術後の CT 画像も同様に術前に比べ 3 群ともに有意な改善が認められたが、AIAsinusitis 群で最も悪化が認められた。また鼻閉、鼻漏の改

善も3群ではすべて著明に改善が認められた。

術後3年と長期観察で、内視鏡所見N1以上の術後経過不良例の割合は、AIAsinusitisが77.2%(13/18)、ATAsinusitisが44.1%(19/43)、sinusitisが26.3%(10/38)となり、AIAsinusitisが最も悪かった。



術後CT画像ではAIAsinusitis 3.9-10.1 (平均6.9)、ATAsinusitis 3.4-9.1 (平均5.5)、sinusitis 2.1-6.3 (平均2.3)であった。術前後のCT画像の改善度で、AIAsinusitisとATAsinusitisでは有意差が認められなかった。自覚症状の中で改善以上の割合は鼻閉でAIAsinusitis77.8%(14/18)、ATAsinusitis61.0%(22/43)、sinusitis73.6%(28/38)、sinusitisが26.3%(10/38)、鼻漏でそれぞれ55.6%、53.4%、76.3%と良好な改善効果が維持されていた。一方、嗅覚障害の改善以上は、それぞれ27.8%、30.2%、68.4%と喘息合併例では、有意に悪化が認められた。手術で採取した鼻ポリープ中の好酸球数はAIAsinusitis > ATAsinusitis >> sinusitisの順に多かった。一方、3者とも肥満細胞数は正常に比べ増加していた。鼻ポリープでのIgEおよび

Amphiregulinの発現は認められたが、術後不良例で発現した細胞数は有意に高くなかった。

	AIAsinusitis (n=7)	ATAsinusitis (n=8)	Sinusitis (n=8)
血中好酸球数(%)	8.43	8.29	6.45
組織中好酸球数(x400)	355	121	170
血清総IgE値	354	770	135
AA1(x100)	49	62	88
Amphiregulin(x100)	2.55	1.2	1.5
組織IgE(x100)	32	49	44

各群における組織学的検討

副鼻腔鼻汁中の細菌培養ではStaphylococcus aureusの検出率は全体の約1/4程度に認められた。しかし、術後不良時での副鼻腔細菌培養で有意にStaphylococcus aureusの検出率は高くなかった。

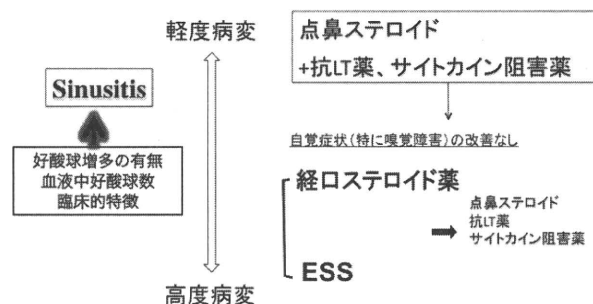
	AIAsinusitis(n=13)	ATAsinusitis(n=19)	sinusitis(n=10)	total
手術時培養	23.3%(3/13)	26.3%(5/19)	30.0%(3/10)	26.20%
経過不良時培養	15.4%(2/13)	31.5%(6/19)	20%(2/10)	19.20%

再手術例はAIAsinusitis15例(29-67歳、平均36.1歳)、ATAsinusitis12例(31-71歳、平均44.1歳)、sinusitis without asthma 5例(33-44歳、平均39.2歳)で手術を試行した。術後、1年以上経過で内視鏡篩骨洞所見で下図のごとく3群ともほとんどの症例でN1,N2を示し良好であった。CT画像での手術前後の評価も同様に、3群ともに全体の副鼻腔陰影は有意な改善が認められた。しかし、中鼻甲介から前頭洞陰影は、術前後に有意な差が認められなかった。自覚症状として、鼻閉、鼻漏、後鼻漏の改善は有意であったが、嗅覚障害の改善傾向は認められたが、有意差を認めなかった。特に

AIAsinusitis、ATA sinusitis 群では改善が少なかった。

D. 考察

AIAsinusitis、ATA sinusitis、sinusitis の3群で6ヶ月と短期での術後経過を比較すると、鼻症状の著明な改善とともに鼻内内視鏡所見も良好な改善が認められた。ただし、AIAsinusitis では他の群に比べ、不良例が多く認められた。術後長期経過での観察では、内視鏡所見で ATA sinusitis で約44%に、AIAsinusitis ではく、長期間の観察が必須であることが示唆された。自覚症状では、鼻閉、鼻漏などは良好であったが、多くの症例で嗅覚障害を呈したおり術後経過の良悪の指標になると考えられた (Haruna S, et al. A study of poor responders for long-term, low-dose macrolide administration for chronic sinusitis. *Rhinology* 47:66-71, 2009.)。CTでも(データは示していない)が、篩骨洞、前頭洞に陰影が再燃された。したがって、好酸球性副鼻腔炎では、再燃時も篩骨洞優位な陰影を呈すると考えられた。今回の臨床的検討から、このように、再燃した場合の再手術についても検討したが、すべての症例で、自覚、他覚的に著明改善を来した。このように好酸球浸潤の強い難治性副鼻腔炎の治療法として、以下のように考えられた。すなわち、副鼻腔炎が好酸球浸潤の強いものかを臨床的症状がからできるだけ判別し、軽度〜中等度症例では点鼻ステロイド、抗ロイコトリエン薬で対応し、自覚症状として嗅覚症状の改善のない場合には、経口ステロイド薬あるいは手術療法を選択する。



手術の意義は、各副鼻腔を可及的に開放し、術後に鼻洗浄や局所ステロイド薬の局所への到達を容易にして、再燃を防ごうとすることにある。手術の効果は上気道のみでなく下気道にも良好な効果がある。今回の我々の検討でも下気道過敏性や呼気NO値の有意な改善が認められた。術後のPeak Flow値は優位に改善したり (Ikeda K, et al.: Endoscopic sinus surgery improves pulmonary function in patients with asthma associated with chronic sinusitis. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 108, 1999)、尿中LTE4濃度を計測すると、副鼻腔炎を合併した場合に高い濃度が認められ、かつ手術をすることで術前にくらべて優位に減少するとされる (Higashi H, et al. Clinical features of asthmatic patients with increased urinary leukotriene E4 excretion: Involvement of chronic hyperplastic rhinosinusitis with nasal polyposis. *J Allergy Clin Immunol* 2004;113:1277-83.)。

経過不良になる因子を検討するために、保存的治療に抵抗する重傷喘息において肥満細胞に存在する Amphiregulin が注目されている (Okumura S, et al. FcεRI-mediated amphiregulin production by human mast cells increases mucin gene expression in

epithelial cells. J Allergy Clin Immunol 115:272-279, 2005.). また Amphiregulin の増加は、杯細胞の増加を促し、粘稠性分泌物を増加させていると報告されている。そこで、今回の治療効果不良例に Amphiregulin の局在を検討した。免疫組織学的に検討すると副鼻腔粘膜の中で肥満細胞に Amphiregulin が局在した。しかし、経過不良例に有意に高い結果は得られなかった。また Nasal polyposis では staphylococcus aureus が存在し、その enterotoxin がスーパー抗原となり Th2 リンパ球を刺激して IgE 抗体産生を増強していると報告されている (van Zele T, Gevaert P, Watelet JB, Claeys G, Holtappels G, Claeys C, van Cauwenberge P, Bachert C. Staphylococcus aureus colonization and IgE antibody formation to enterotoxin is increased in nasal polyposis. J Allergy Clin Immunol 114:981-3, 2004.)。組織中の IgE 抗体は各群ともに高い結果が得られたが、経過不良中における staphylococcus aureus 感染が有意に高いとの結果は得られなく、今後の検討を要すると考えられた。

E. 結論

AIAsinusitis は難治性であるが、薬物治療および手術療法を用いて、上気道のみならず下気道においても高い効果が示された。しかし、再燃の可能性も十分にあり、長期間の観察が重要である。難治性因子として肥満細胞の関与あるいは特殊な感染の検討をおこなったが、新たな知見にはいたらなかった。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1) Yoshimura T, Haruna S et al. Correlation between the prostaglandinD(2)/E(2) ration in nasal polyps and the recalcitrant pathophysiology of chronic sinusitis associated with bronchial asthma. Allergol Int 57 (84):429-436, 2008.

2) 春名眞一. 慢性副鼻腔炎再手術例に対する内視鏡下鼻内副鼻腔手術. 耳展52(2):64-72, 2009.

3) 春名眞一. 好酸球性副鼻腔炎とは 鼻内視鏡手術に照らして. ENTONI 106:1-5, 2009.

4) 春名眞一. 好酸球性副鼻腔炎の臨床. 小児科 50(9):1423-1429, 2009.

5) 春名眞一. 好酸球性副鼻腔炎の最新の知見. Allergy From the Nose to the Lung 気道のアレルギー 8:16-21, 2010.

6) Majima Y, Kurono Y, Hirakawa K, Suzaki H, Haruna S, Kawauchi H, Ichimura K, Moriyama H. Reliability and validity assessments of a Japanese version of QOL 20-Item Sino-Nasal Outcome Test for chronic rhinosinusitis. Auris Nasus Larynx. 2010 Aug;37(4):443-8.