

り、刺激後3時間において、TSLP、IL-6、IL-8の発現が強く誘導された。また、polyI:C刺激にアルテルナリアが共存するとIL-6、IL-8の発現は約2倍に増強された。これらの刺激はPAR2、IL-33のmRNAの発現には影響しなかった。気管支上皮細胞においてpolyI:CがTSLPを誘導することはすでに報告されているが、polyI:CはIL-6、IL-8も誘導し、かつアルテルナリアが共存すると、それらの発現誘導は約1.2～1.5倍に増強した。これらの刺激はPAR2、IL-33のmRNA発現には影響しなかった。

D. 考察

近年、気道上皮細胞より産生されるIL-25、IL-33、TSLPが好酸球性炎症の誘導に重要な役割を果たすことが明らかとなり、それらを誘導するメカニズムも明らかになりつつある。TSLPは近年、ゲノムワイド関連解析の手法により、好酸球性食道炎の関連遺伝子として報告されている。今回、鼻粘膜細胞においてpolyI:Cにより、TSLP、IL-6、IL-8が強く誘導されていた。IL-6はTh17細胞の誘導に関与し、IL-8も好中球炎症の増悪に働く。これらのサイトカインの誘導を抑制することにより、好酸球性副鼻腔炎/気管支喘息の急性増悪の症状が軽減される可能性が考えられる。今後、臨床の場で使用されている薬剤（グルココルチコイドなど）のこれらのサイトカインのmRNA誘導に対する影響を検討していく予定である。今回誘導が認められたTSLP、IL-6、IL-8については好酸球性副鼻腔炎、好酸球性中耳炎のサンプルを用いてエクソシークエンス等、遺伝子上のvariantの有無につき詳細な検討を行なう予定である（現在、サンプル収集中）。

E. 結論

鼻粘膜上皮細胞、気道上皮細胞より、ウイルス感染疑似物質のpolyI:C刺激によりTSLP、IL-6、IL-8のサイトカインのmRNAが強く誘導され、IL-6、IL-8の誘導はアルテルナリアによりさらに増強された。空中真菌のアルテルナリアはウイルス感染による気道上皮細胞からのサイトカイン産生を増大させ、環境因子として病態悪化に関与する可能性が考えられた。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Sakashita M, Hirota T, Harada M, Nakamichia 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 and Sensitization to Common Aeroallergens in a Japanese Population. *Int Arch Allergy Immunol.* 2010. 151(3):255-261
- 2) Hitomi Y, Ebisawa M, Tomikawa M, Imai T, Komata T, Hirota T, Harada M, Sakashita M, Suzuki Y, Shimojo N, Kohno Y, Fujita K, Miyatake A, Doi S, Enomoto T, Taniguchi M, Higashi N, Nakamura Y, Tamari M.: Associations of functional NLRP3 polymorphisms with susceptibility to food-induced anaphylaxis and aspirin-induced asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2009. 124(4):779-785.

- 3) Harada M, Obara K, Hirota T, Yoshimoto T, Hitomi Y, Sakashita M, Doi S, Miyatake A, Fujita K, Enomoto T, Taniguchi M, Higashi N, Fukutomi Y, Nakanishi K, Nakamura Y, Tamari M.:A functional polymorphism in IL-18 is associated with severity of bronchial asthma. *Am J Respir Crit Care Med.* 2009. 180(11):1048-1055.
- 4) Isada A, Konno S, Hizawa N, Tamari M, Hirota T, Harada M, Maeda Y, Hattori T, Takahashi A, Nishimura M.:A functional polymorphism (-603A --> G) in the tissue factor gene promoter is associated with adult-onset asthma. *J Hum Genet.* 2010. 55(3):167-174.
- 5) 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(2):498-500.
- 6) Undarmaa S, Mashimo Y, Hattori S, Shimojo N, Fujita K, Miyatake A, Doi S, Kohno Y, Okamoto Y, Hirota T, Tamari M, Hata A, Suzuki Y.:Replication of genetic association studies in asthma and related phenotypes. *J Hum Genet.* 2010. 55(6):342-349.
- 7) Harada M, Hirota T, Jodo AI, Hitomi Y, Sakashita M, Tsunoda T, Miyagawa T, Doi S, Kameda M, Fujita K, Miyatake A, Enomoto T, Noguchi E, Masuko H, Sakamoto T, Hizawa N, Suzuki Y, Yoshihara S, Adachi M, Ebisawa M, Saito H, Matsumoto K, Nakajima T, Mathias RA, Rafaels N, Barnes KC, Himes BE, Duan QL, Tantisira KG, Weiss ST, Nakamura Y, Ziegler SF, Tamari M.: TSLP promoter polymorphisms are associated with susceptibility to bronchial asthma. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 2010 in press.
- 日本語総説
- 8) 原田通成、広田朝光、人見祐基、玉利真由美：遺伝子多型とアレルギー疾患 アレルギーの臨床 30 : 164-167, 2010
- 9) 玉利 真由美、広田 朝光：基礎医学とのダイアログ、SNP解析を用いた稀少疾患の解明 THE LUNG perspectives 18 : 164-168, 2010
- 10) 玉利 真由美、広田 朝光:Topic/Science、慢性好酸球性肺炎の病態研究の現況 ヒューマンサイエンス誌 31:18-21, 2010
- 11) 玉利 真由美、広田 朝光：呼吸器疾患感受性-遺伝的背景- 気管支喘息、日本胸部臨床 69:687-694, 2010
- 12) 広田 朝光、富田かおり、玉利 真由美：特集:アレルギー疾患に対するオーダーメイド医療、I. アレルギー疾患の遺伝子と遺伝学、アレルギー・免疫 17:1652-1660, 2010
- 13) 玉利 真由美、富田かおり、広田 朝光：III. 診断の進歩、ゲノムワイド関連解析と呼

吸器多因子疾患、Annual Review 呼吸器 2011
140-146

14) 広田 朝光、富田かおり、玉利 真由美：
特集：小児アレルギー疾患の治療・管理の新しい展開、I. 基礎研究の進歩 2. アレルギー疾患と遺伝子多型、小児科臨床 第63:2409-2415, 2010

2. 学会発表

1) 玉利真由美、広田朝光：特別講演 遺伝子多型を用いたアレルギー疾患の病態解析。
愛媛県ENT臨床セミナー 2010年1月松山全日空ホテル

2) 玉利真由美、広田朝光：特別講演 遺伝子解析を用いた気管支喘息およびCOPDの病態の解明。第42回北陸呼吸器シンポジウム (FITs) 2010年2月 金沢都ホテル

3) 玉利真由美、広田朝光：ランチョンセミナーI アレルギー疾患と遺伝子 遺伝子多型と機能解析。第28回日本耳鼻咽喉科免疫アレルギー学会 2010年2月 福井AOSSA

4) 玉利真由美、広田朝光：アレルギー疾患の病態解析 遺伝子解析を中心に。第1回 新都心呼吸器セミナー 2010年4月 新宿ハイアットリージェンシー

5) 玉利真由美、広田朝光：アレルギー疾患の環境と遺伝のトピックス。第62回 関西耳鼻咽喉科アレルギー研究会 2010年4月 大阪薬業年金会館

6) 玉利真由美、広田朝光：シンポジウム「アレルギー疾患のオーダーメイド治療」研究者からの発信。第22回日本アレルギー学会春季臨床大会 2010年5月 国立京都国際会館

7) 玉利真由美、広田朝光、富田かおり：ランチョンセミナー 遺伝子多型を用いたアレルギー疾患の病態解析。第20回 日本耳科学会総会 学術講演会 2010年10月 松山ひめぎんホール

8) 竹内和秀、真下陽一、服部聡、下條直樹、富坂美奈子、有馬孝恭、森田慶紀、広田朝光、佐藤一樹、鈴木修一、西牟田敏之、渡辺博子、星岡明、山出品子、渡邊美砂、土居悟、宮武明彦、玉利真由美、羽田明、鈴木洋一：一般演題（口演）4 関連解析・多因子遺伝1（小児疾患）・「小児期発症喘息患者の重症度と呼吸機能に関連する遺伝子多型」 日本人類遺伝学会第55回大会 2010年10月 大宮ソニックシティ

9) 広田朝光、玉利真由美、佐伯秀久、常深祐一郎、中村祐輔、鎌谷直之：一般演題（口演）4 関連解析・多因子遺伝1（小児疾患）・「CCL22遺伝子多型とアトピー性皮膚炎の関連解析」 日本人類遺伝学会第55回大会 2010年10月 大宮ソニックシティ

10) 玉利真由美、広田朝光、富田かおり：(1) シンポジウム11 食物アレルギーをめぐる新たな進展・「食物アレルギーの遺伝子多型解析」第60回日本アレルギー学会秋季学術大会 2010年11月 東京国際フォーラム

11) 竹内和秀、真下陽一、服部聡、下條直樹、富坂美奈子、有馬孝恭、森田慶紀、広田朝光、佐藤一樹、鈴木修一、西牟田敏之、渡辺博子、星岡明、山出品子、渡邊美砂、土居悟、宮武明彦、玉利真由美、羽田明、鈴木洋一：(2) ミニワークショップMW3 サイトカイン・ケモカイン・MW3-5「小児期発症喘息患者の重症度と呼吸機能に関連する遺伝子多型」第60回日本アレルギー学会秋季学術大会 2010年11月 東京国際フォーラム

12) 広田朝光、佐伯秀久、玉利真由美：(3) ミニワークショップMW6 アトピー性皮膚炎 update・MW6-3「CCL22遺伝子多型とアトピー性皮膚炎の関連解析」第60回日本アレルギー学会秋季学術大会 2010年11月 東京国際フォーラム

13) 中村豊、長島広相、佐藤温子、佐々木信人、似内郊雄、中舘俊英、小林仁、宮本孝行、菅野祐幸、澤井高志、出原賢治、玉利真由美、広田朝光、井上洋西、山内広平：(4) 一般演題 「気管支喘息患者のIL-13遺伝子多型と気道リモデリング関連分子」第60回日本アレルギー学会秋季学術大会 2010年11月 東京国際フォーラム

14) 坂下雅文、広田朝光、富田かおり、扇和弘、伊藤有未、岡本昌之、大澤陽子、山田武千代、玉利真由美、藤枝重治：(5) 一般演題 「小児気管支喘息関連領域17q21のSNPsとアレルギー性鼻炎との関連解析」第60回日本アレルギー学会秋季学術大会 2010年11月 東京国際フォーラム

15) 増子裕典、金子美子、飯島弘晃、内藤隆志、坂本透、広田朝光、玉利真由美、檜澤伸之：

(6) 一般演題 「健常成人の呼吸機能におけるTSLP遺伝子多型の検討」第60回日本アレルギー学会秋季学術大会 2010年11月 東京国際フォーラム

16) 飯島弘晃、増子裕典、金子美子、坂本透、内藤隆志、広田朝光、玉利真由美、檜澤伸之：(7) 一般演題 「血清総IgE値、吸入抗原特異的IgE抗体(MAST)を用いた感作パターンの解析」第60回日本アレルギー学会秋季学術大会 2010年11月 東京国際フォーラム

17) 玉利真由美、広田朝光、富田かおり：シンポジウム3 皮膚アレルギー学の未来 アレルギー疾患の遺伝子多型解析の現況」第40回日本皮膚アレルギー・接触性皮膚炎学会総会・学術大会 2010年12月 広島国際会議場

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

慢性副鼻腔炎の鼻茸由来の線維芽細胞における IL-17A の作用に関する研究

研究分担者	池田勝久	順天堂大学耳鼻咽喉科	教授
研究協力者	村田潤子	順天堂大学耳鼻咽喉科	准教授
	神谷和作	順天堂大学耳鼻咽喉科	講師
	本間博友	順天堂大学耳鼻咽喉科	大学院生

研究要旨

慢性副鼻腔炎における線維芽細胞の免疫学的役割と IL-17A の作用について言及したもので、*in vitro* の実験系により 27 種類のサイトカインの同時測定を初めて行ったものである。その中で線維芽細胞の発現型の変化と考えられるようなサイトカイン分泌の差が好酸球群、非好酸球群、正常粘膜群の間で認められた。またそれらの群の間で鼻茸線維芽細胞における IL-17A レセプター mRNA の発現量に差がないことを初めて実証した。慢性副鼻腔炎症例から採取した線維芽細胞で有意に分泌が亢進しているサイトカインは IL-6 と MCP-1 でありそれぞれの特徴的な働きにより組織の炎症を引き起こされと考えられる。また本研究は IL-17A の刺激で鼻茸線維芽細胞からの IL-9 と G-CSF 分泌が著明に亢進することを初めて証明したもので、IL-9、G-CSF にはそれぞれ好酸球性炎症、好中球性炎症を亢進する作用があり、IL-17A が鼻茸線維芽細胞を介しどのように慢性副鼻腔炎の病態にかかわっているかが本研究により明らかにされた。

A. 研究目的

IL-17A は多種の組織中の構成細胞に対し強い影響を及ぼす重要なサイトカインの一つであり、IL-17A と慢性副鼻腔炎との関連について注目されている。我々は喘息を合併した慢性副鼻腔炎における IL-17A と好酸球浸潤の相関について報告してきた。喘息を伴う慢性副鼻腔炎で鼻茸に IL-17A 陽性細胞を多数認めた。IL-17A の陽性細胞は好酸球と CD4 陽性リンパ球であった。好酸球浸潤と IL-17A 陽性 T 細胞 (Th17) の数には相関を認め、好酸球の動員に IL-17A の関与が示唆された。IL-17A の役割をさらに検討するために、鼻茸を構成する線維芽細胞を IL-17A で刺激し、放出されるサイトカ

インの定量的解析によりその臨床像と比較した。

B. 研究方法

慢性副鼻腔炎患者から採取した鼻茸と正常の蝶形洞粘膜から線維芽細胞を純化培養し、好酸球性副鼻腔炎群、非好酸球性副鼻腔炎群、正常対象の 3 群にわけて比較を行った。IL-17A レセプター mRNA の発現を Real-time RT-PCR で測定したが病態ごとの差は認めなかった。線維芽細胞の平常時のサイトカイン分泌量と IL-17A で線維芽細胞を刺激した際に放出されるサイトカインを BioPlex サスペンションアレイを用い 27 種類同時に測定した。

C. 研究結果

この鼻茸線維芽細胞における IL-17A receptor の発現を Real-time PCR で測定し IL-17A receptor の発現量は好酸球群、非好酸球群、正常群において有意な差がないことを確認した。さらに線維芽細胞を IL-17A 刺激により放出されるサイトカイン 27 種類をマルチプレックス測定により定量解析した。無刺激の状態で IL-6, IL-8, MCP-1, VEGF は鼻茸線維芽細胞から高度に分泌されていた。19 種類のサイトカインは IL-17A 刺激で分泌が有意に亢進し、bFGF は IL-17A 刺激で分泌が抑制された。

D. 考察

これまで鼻茸においては組織リモデリングにより線維芽細胞が増殖し大量の線維芽細胞が炎症性サイトカインの刺激をうけて炎症反応を上昇させると考えられてきた。しかし今回の結果では、個々の線維芽細胞の機能的特徴が変化し、特に MCP-1 では正常鼻粘膜線維芽細胞の 33.3 倍(好酸球群)、22.2 倍(非好酸球群)量もの分泌能を獲得することが副鼻腔炎患者組織由来細胞より実証された。このことは長期間炎症環境に暴露されることにより細胞特性が変化し、正常環境下での線維芽細胞における転写活性が変化したことを示唆している。これにより炎症後に増殖した線維芽細胞が悪性化への悪循環を誘導する大きな要因であることが示唆された。

E. 結論

慢性副鼻腔炎症例から採取した線維芽細胞で有意に分泌が亢進しているサイトカインは

IL-6 と MCP-1 であった。IL-17A の刺激で鼻茸線維芽細胞からの IL-9 と G-CSF 分泌が著明に亢進することを初めて証明したもので、IL-9、G-CSF にはそれぞれ好酸球性炎症、好中球性炎症を亢進する作用があり、IL-17A が鼻茸線維芽細胞を介しどのように慢性副鼻腔炎の病態にかかわっているかが本研究により明らかにされた。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Saito T, Kusunoki T, Yao T, Kawano K, Kojima Y, Miyahara K, Onoda J, Yokoi H, Ikeda K. : Relationship between epithelial damage or basement membrane thickness and eosinophilic infiltration in nasal polyps with chronic rhinosinusitis. *Rhinology*. 2009. 47:275-279.
- 2) Saitoh T, Kusunoki T, Yao T, Kawano K, Kojima Y, Miyahara K, Onoda J, Yokoi H, Ikeda K. : Role of Interleukin-17A in the Eosinophil Accumulation and Mucosal Remodeling in Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyps Associated with Asthma. *Int Arch Allergy Immunol*. 2009. 151:8-16.
- 3) Yao T, Kojima Y, Koyanagi A, Yokoi H, Saito T, Kawano K, Furukawa M, Kusunoki T, Ikeda K. : Eotaxin-1, -2, and -3 immunoreactivity and protein concentration in the nasal polyps of eosinophilic chronic

rhinosinusitis patients. Laryngoscope.

2009. 119:1053-1059.

4) Ikeda K, Yokoi H, Kusunoki T, Saitoh T, Yao T, Kase K, Minekawa A, Inoshita A, Kawano K. : Relationship between olfactory acuity and peak expiratory flow during postoperative follow-up in chronic rhinosinusitis associated with asthma.

Ann Otol Rhinol Laryngol. 2010. 119:749-754.

5) Ikeda K, Yokoi H, Kusunoki T, Saitoh T, Yao T, Kase K, Minekawa A, Inoshita A, Kawano K. : Bacteriology of recurrent exacerbation of postoperative course in chronic rhinosinusitis in relation to asthma. Auris

Nasus Larynx. 2011. 38(4):469-473.

重症好酸球性副鼻腔炎における抗 IgE 抗体治療

研究分担者 飯野ゆき子 自治医科大学附属さいたま医療センター 耳鼻咽喉科 教授

研究協力者 吉田尚弘 自治医科大学附属さいたま医療センター 耳鼻咽喉科 准教授

研究要旨

抗 IgE 抗体 (omalizumab) の重症好酸球性副鼻腔炎及び合併する好酸球性中耳炎に対する有効性を 6 例に対して検討した。全ての症例で副鼻腔炎症状の改善を認めた。しかし内視鏡下の鼻内所見では有意な変化は認められなかった。また好酸球性中耳炎に対しては有意な改善は認められなかった。さらに鼻汁及び中耳貯留液中の種々の surrogate maker の変化を調べる予定である。

A. 研究目的

好酸球性副鼻腔炎は治療に抵抗する副鼻腔炎であり現在のところ副腎皮質ステロイド薬（以下ステロイドと略）の内服あるいは局所噴霧の有効性が報告されているが、有効性が低い症例も数多く存在する。近年、重症気管支喘息に対する抗 IgE 抗体 (omalizumab) の有効性が証明され、実際の臨床現場での使用が認可されている。そこでこの omalizumab の重症好酸球性副鼻腔炎及び合併する好酸球性中耳炎に対する有効性を検討した。

B. 研究方法

気管支喘息、好酸球性副鼻腔炎、好酸球性中耳炎を合併した患者に対し、omalizumab を正規の投与方法に準じて投与した。これまで 6 例の患者に対して最短 3 カ月、最長 7 カ月にわたり 2 週おきまたは 4 週おきに投与した。なお投与前に行っていた内服治療、鼻洗浄、ステロイドの鼻噴霧、中耳炎に対するステロイドの鼓室内注入はそのまま必要に応じて継続した。副鼻

腔炎に対する臨床効果は初回投与後 1 カ月、3 カ月、6 カ月に以下の指標によって評価した。自覚症状 (Sino-nasal outcome test: SNOT による)、内視鏡による鼻内所見及び鼻副鼻腔 CT 所見である。また中耳炎に対する効果は中耳貯留液の量、性状、粘膜の性状、聴力によって評価した。また Omalizumab 投与前、初回投与後 1 カ月、3 カ月、6 カ月において、血清中及び鼻汁中、中耳貯留液中の surrogate maker である ECP, IgE 及び種々のサイトカインを定量した。

本研究を行うにあたっては、あらかじめ個人情報には守られる事を明記した説明文書を作成の上、同意を得たものに関してのみ施行された。この件に関しては、自治医科大学の倫理審査委員会に計り許可を得た。

C. 研究結果

Omalizumab の投与により、SNOT による自覚症状の改善が認められた。しかし鼻内内視鏡所見での有意な改善は認められなかった。好酸球性

中耳炎に関しては6例中2例に貯留液の消失が認められたが、4例では投与前と変化は見られなかった。一方気管支喘息に関しては全例において症状の改善、ピークフローの改善が認められた。

血清、鼻中、貯留液における種々 surrogate maker に関しては現在定量中である。

D. 考察

好酸球性副鼻腔炎の鼻茸あるいは鼻汁中には高濃度の IgE が検出される事が報告されている。また私どものこれまでの研究成果でも、中耳粘膜中には多数の IgE 陽性細胞があり、また中耳貯留液にも高濃度の IgE が存在する。また IgE 高値の症例ほど骨導閾値上昇を来し、難治例が多いこともすでに報告済みである。これらのことから好酸球性中耳炎の治療として IgE 抗体を用いた治療の有効性が予想される。一方このような好酸球性副鼻腔炎や好酸球性中耳炎に対して抗 IgE 抗体である omalizumab を用いた臨床研究の報告はない。現在6例の症例に対して omalizumab を投与したが、全例とも副鼻腔炎症状の改善をみた。一方中耳炎に対する有効性は顕著なものではなかった。同様の上気道における好酸球性炎症である好酸球性副鼻腔炎と好酸球性中耳炎とで omalizumab に対する臨床効果が異なることは非常に興味深い。さらに種々の surrogate maker の結果ともあわせ、どのような変化があるのかを検討したい。

E. 結論

好酸球性副鼻腔炎及び好酸球性中耳炎に対する抗 IgE 抗体、omalizumab の有効性を検討した。投与した6例では全ての症例で副鼻腔炎

症状の改善を認めた。しかし内視鏡下の鼻内所見では有意な変化は認められなかった。また好酸球性中耳炎に対しては有意な改善はみとめられなかった。さらに鼻汁及び中耳貯留液中の種々の surrogate maker の変化を調べる予定である。

F. 研究発表

1. 論文発表

1) Iino Y, et al: Diagnostic criteria of eosinophilic otitis media, a newly recognized middle ear disease. *Auris Nasus Larynx*. 2011. 38: 456-461.

2) 飯野ゆき子：好酸球性中耳炎の臨床. 日本医師会雑誌 139: 2576-2578, 2011

3) Iino Y: Role of IgE in eosinophilic otitis media. *Allergol Int*. 2010. 59:233-238.

2. 学会発表

1) 松澤真吾、吉田尚弘、飯野ゆき子、他：好酸球性中耳炎における鼻・副鼻腔病変と中耳粘膜病変の関連性についての検討. 第49回日本鼻科学会 2010, 8. 札幌

2) Iino Y: Clinical characteristics and pathogenesis of eosinophilic otitis media. *The 7th International Symposium on Tonsils and Mucosal Barriers of the Upper Airways*, 2010, 7. Asahikawa.

好酸球性副鼻腔炎の診断基準作成に関する研究

研究分担者	石戸谷淳一	横浜市大	市民総合医療センター耳鼻咽喉科	教授
研究協力者	佐久間康徳	横浜市大	市民総合医療センター耳鼻咽喉科	助教
	塩野 理	横浜市大	市民総合医療センター耳鼻咽喉科	助教

研究要旨

好酸球性副鼻腔炎典型例の臨床的特徴を検討し、通常の外來診療で手術前に診断するための指標を検討した。その結果、日常診療における諸検査の中のうち、カットオフ値をそれぞれCT所見（Lund-Mackay staging system に準じて評価）の後部篩骨洞スコア ≥ 1 、嗅裂スコア ≥ 1 、および末梢血好酸球数増多とすると、これら3つの臨床所見で感度0.85 および特異度0.92 と高率に好酸球性副鼻腔炎が診断できることが明らかとなった

A. 研究目的

慢性副鼻腔炎の病態は多様であり、治療方法や予後の点からも好酸球性副鼻腔炎は他の慢性副鼻腔炎とは区別されるべきである。それ故、好酸球性副鼻腔炎を通常の外來診療の中で他の慢性副鼻腔炎と区別して診断する必要がある。しかし、未だ好酸球性副鼻腔炎の定義や診断基準は決められていない。そこで今回は術後症例を対象として、術後経過を含めて好酸球性副鼻腔炎典型例を診断し、その臨床的特徴を非好酸球性副鼻腔炎と比較検討して、日常診療で好酸球性副鼻腔炎を診断するための臨床的指標を検討した。

B. 研究方法

当科で内視鏡下副鼻腔手術をした鼻茸を有する両側慢性副鼻腔炎症例を対象とした。術後経過を含め、我々が提唱している基準で好酸球性副鼻腔炎典型例を臨床的に診断した。そして、好酸球性副鼻腔炎症例のCT所見や血液検査所見など非好酸球性副鼻腔炎症例と比較検討し、好酸球性

副鼻腔炎を診断する臨床的カットオフ値を解析した。なお、解析にはロジスティック解析とROC解析を用いた。

（倫理面への配慮）

対象患者には、臨床研究への協力に関して文章で説明し、同意書を得ている。

C. 研究結果

各CT所見、末梢血好酸球数、血清総IgE、喘息合併の有無、鼻茸への浸潤好酸球数の多くの臨床所見において、好酸球性副鼻腔炎群と非好酸球性副鼻腔炎群との間に統計学的な有意差が見られた。それらの中で、好酸球性副鼻腔炎を診断するための最も感度・特異度の高い臨床所見3つの組み合わせは、CT所見（Lund-Mackay staging system に準じて評価）の後部篩骨洞スコア ≥ 1 、嗅裂スコア ≥ 1 、および末梢血好酸球数増多であった。それらを用いると、感度・特異度はそれぞれ0.85 および0.92 と高率であった。

D. 考察と結論

好酸球性副鼻腔炎の臨床像は従来型の慢性副鼻腔炎とは様々な点で異なり、それぞれの病態を反映していると考えられる。今回の結果より、外来診療における3つの日常的な検査結果のカットオフ値のみで好酸球性副鼻腔炎典型例の診断が約9割も可能であるということは、これらの検査結果が診断基準作成に重要な指標となると考えられた。また、これらのカットオフ値は慢性副鼻腔炎の病態の相違を的確に示していることが示唆された。

欧米の鼻茸を有する慢性副鼻腔炎と日本をふくむ東アジアの慢性副鼻腔炎の heterogeneity には相違があり、病態や臨床像が異なると考えられる。それゆえ、今回、好酸球性副鼻腔炎の診断に有用な臨床指標が明らかになったことは、欧米と日本の慢性副鼻腔炎病態の相違を研究する上でもこれらの臨床的指標が貢献すると期待される。

F. 研究発表

1. 論文発表

1) Ishitoya J, Sakuma M, Tsukuda M. : Eosinophilic chronic rhinosinusitis in Japan. Allergol Int. 2010. 59: 239-245.

2) Sakuma M, Ishitoya J, Komatsu M, et al. : New clinical diagnostic criteria for eosinophilic chronic rhinosinusitis. Auris Nasus Larynx. 2011. 38(5):583-588.

3) 石戸谷淳一: 好酸球性中耳炎の臨床と病態. Otol Jpn 20 : 247-250, 2010

4) 大久保公裕、石戸谷淳一、松脇由典: 好酸球性副鼻腔炎の現状. 鼻アレルギーフロンティア 10: 133-140, 2010

5) 石戸谷淳一: 好酸球性副鼻腔炎・好酸球性中耳炎. アレルギーの臨床 31:133-138, 2011

6) 石戸谷淳一, 佐久間康徳, 塩野理、他: 好酸球性副鼻腔炎の病態 55: 印刷中, 2011

2. 学会発表

1) 石戸谷淳一: 好酸球性副鼻腔炎の病態. 第22回日本アレルギー学会春期大会、ミニシンポジウム「好酸球性副鼻腔炎の病態と治療」(京都、2010年5月)

2) 石戸谷淳一、松根彰志、岡野光博、他 : 国際的視野から見た日本の慢性副鼻腔炎病態研究のスタンスとは? 第49回日本鼻科学会(札幌、2010年8月)

3) 佐久間康徳、石戸谷淳一、塩野理、他 : 好酸球性副鼻腔炎の臨床的診断基準およびその検討. 第49回日本鼻科学会(札幌、2010年8月)

G. 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

特記すべきことはない

日本における慢性副鼻腔炎の実態調査に関する研究

研究分担者 河田 了 大阪医科大学耳鼻咽喉科 教授

研究協力者 吉村 勝弘 大阪医科大学耳鼻咽喉科 助教

研究要旨

慢性副鼻腔炎と下気道疾患の関連を検討する大規模調査は、本邦では施行されていない。その関連を検討するため疫学調査および病理組織学的検討を施行した。全症例における喘息合併は 23.1%であった。喘息合併例では非合併例に比べ、鼻茸と嗅覚障害の合併率が有意に高かった。喘息合併の鼻茸症例では、組織中好酸球浸潤が高度であった。好酸球の関与する副鼻腔炎（好酸球性副鼻腔炎）は、手術例の 35.7%を占めていた。

A. 研究目的

難治性副鼻腔炎である好酸球性副鼻腔炎が報告され、その特徴として鼻茸中の好酸球浸潤や下気道疾患である喘息の合併が指摘されている。

下気道疾患との関連は、以前より欧米では報告されているものの、本邦では今まで大規模な疫学調査は施行されていない。疫学調査を行うことで本邦での臨床疫学像を調査する。

B. 研究方法

5 つの異なる地域の大学附属病院耳鼻咽喉科（慈恵会医科大学、山梨大学、福井大学、大阪医科大学、広島大学）を受診した慢性副鼻腔炎患者を対象に、診察およびアンケート調査（生活歴、臨床症状、下気道疾患合併の有無など）を施行した。また手術症例に関しては摘出標本中の好酸球浸潤を病理組織学的に検討した（組織中好酸球浸潤を軽度（<15%）、中等度（15%≤、<30%）、高度（≥30%）と分類）。

各調査項目を統計学的に検討した。

（倫理面への配慮）

個人情報、匿名化し厳重に保管。治療の一環として施行した手術により摘出した標本を用いたため、対象者に不利益や危険は生じない。

C. 研究結果

対象症例は全 553 例。鼻茸合併率は 55.9%、嗅覚障害合併率は 38.0%であった。鼻茸合併症例の 57%で嗅覚障害を認め、鼻茸と嗅覚障害の間には、統計学的に有意な関連が認められた。

手術施行例 255 例中、67.5%に鼻茸を、47.5%に嗅覚障害を認めた。組織中好酸球浸潤 15%以上を認めた症例は、35.7%であった。

喘息合併率は 23.1%であった。喘息合併症例の鼻茸および嗅覚障害合併率は、喘息非合併症例に比べ統計学的に有意に高かった。喘息症例において、組織中好酸球浸潤 15%以上の症例は、97.4%であった。また、手術施行により

喘息合併例の 73.4%で、喘息の改善を認めた。

exposure unit. Auris Nasus Larynx. 2010.
37:694-699.

D. 考察

疫学的に、副鼻腔炎、特に鼻茸合併例と喘息の関連が確認された。さらに、鼻茸、嗅覚障害、喘息の3者にも有意な関連が認められた。本邦では、好酸球性副鼻腔炎の病理組織学的診断基準は、未だ検討中である。今回、診断基準を「組織中好酸球浸潤 15%≦」としたところ、手術症例の35%で該当し、また喘息合併例の95%以上が該当した。これら症例は、病理組織学的には好酸球性副鼻腔炎と診断された。今後、早急に好酸球性副鼻腔炎の病理組織診断基準を確立する必要があると考えられた。

E. 結論

疫学的調査および病理組織学的検討で、副鼻腔炎、特に鼻茸合併例と喘息との関連が確認された。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Yoshimura K, Kawata R, Haruna S, Moriyama H, Hirakawa K, Fujieda S, Masuyama K, Takenaka H. : clinical epidemiological study of 553 patients with chronic rhinosinusitis in Japan. Allergol Int. 2011, in press.
- 2) Ito K, Terada T, Yuki A, Ichihara T, Hyo S, Kawata R, Takenaka H, Amano K, Ishiguro T, Ro T. : Preliminary study of a challenge test to the patients with Japanese cedar pollinosis using an environmental

慢性副鼻腔炎術後における鼻噴霧ステロイド薬とロイコトリエン拮抗薬との併用についての探索的研究

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

研究要旨

好酸球性副鼻腔炎の術後治療として、点鼻ステロイドと抗ロイコトリエン薬の効果について検討した。ロイコトリエン拮抗薬のみ（A 群、n=10）、ロイコトリエン拮抗薬＋点鼻ステロイド（B 群、n=8）、点鼻ステロイドのみ（C 群、n=6）を手術後 3 ヶ月において臨床的に比較した。自覚症状（鼻閉、鼻漏、嗅覚障害）は 3 群ともに良好な改善効果を示した。また、CT 画像による変化で A, B 群で unchanged を示したものがあるが、3 群で有意差はなく、良好な改善効果を維持していると考えられた。さらに 3 群での血中好酸球の推移を比較すると B 群のみ治療前後で有意差が認められ、有意に減少していることが示唆された。したがって、上気道においてもステロイド点鼻＋抗 LT 薬は、好酸球性副鼻腔炎の術後治療法として確立できることが示唆された。

A. 研究目的

鼻茸は、慢性副鼻腔炎をはじめ、アレルギー性鼻炎及びアスピリン喘息等でしばしば観察される炎症性増殖性腫瘍（ポリープ）であり、鼻閉や嗅覚障害の原因となり、患者の QOL を低下させる要因の一つである。その一般的治療法として、内視鏡下鼻内副鼻腔手術により、鼻茸を切除する方法がある。ただし、難治性の慢性副鼻腔炎では、鼻茸が再発し、開放した副鼻腔が再閉塞することで、副鼻腔炎の再燃を来すことが知られている。

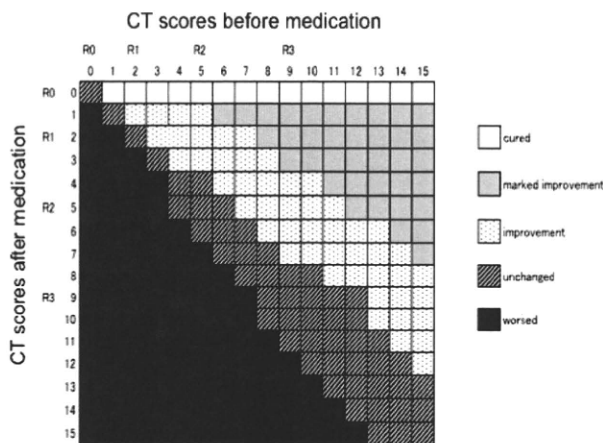
気管支喘息の長期管理におけるガイドラインでは、軽症持続型以上で、吸入ステロイド薬とロイコトリエン拮抗薬との連用が推奨されている。野中ら（Nonaka M, et al. (2010) One-Year evaluation of combined treatment with an intranasal corticosteroid and mometasone for chronic rhinosinusitis associated with asthma. J Nippon Med Sch 77, 21-28.）は、鼻茸を有する鼻副鼻腔炎患者（喘

息併発例）にて喘息治療同様に、ステロイドの局所投与とロイコトリエン拮抗薬の経口投与により、6 ヶ月後には、CT 像における陰影やポリープの大きさ、さらに、末梢血中好酸球数に至るまで、改善効果が認められたとされる。本研究では慢性副鼻腔炎患者の内視鏡手術施行後の長期管理方法を開発するために、気管支喘息の長期管理方法を参考とし、点鼻ステロイドと経口ロイコトリエン拮抗薬との併用療法の有用性を探索的に検討する。

B. 研究方法

鼻茸を有する慢性副鼻腔炎の内視鏡手術後症例をロイコトリエン拮抗薬のみ（A 群）、ロイコトリエン拮抗薬＋点鼻ステロイド（B 群）及び点鼻ステロイドのみ（C 群）の 3 群にわけ、臨床効果（自覚症状、内視鏡所見、CT 所見、血中好酸球数）を比較した。これらの評価を Haruna ら分類で評価する（Haruna S, et al. A study of poor responders

for long-term, low-dose macrolide administration for chronic sinusitis. *Rhinology* 47:66-71, 2009.). 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)、鼻腔充满ポリープ (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 段階でスコアー化して、片側副鼻腔陰影の合計点で重症度 (R1~R4) を評価する。術後治療前後での評価表で判定する。



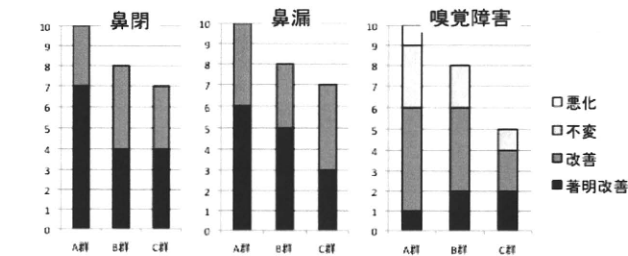
自覚症状は、鼻閉、鼻漏、嗅覚障害それぞれ 4 段階にスコアー化し、術前後で 2 段階以上改善した場合には著明改善、1 段階を改善、不変、悪化に分類した。3 群の中で組織中での IgE、Amphiregulin、LT と、副鼻腔鼻汁中での IgE を免疫染色し、比較する。また鼻茸中の LT 濃度を測定する。

- (倫理面への配慮)
1. 本研究は大学倫理委員会 (No. 22063) 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

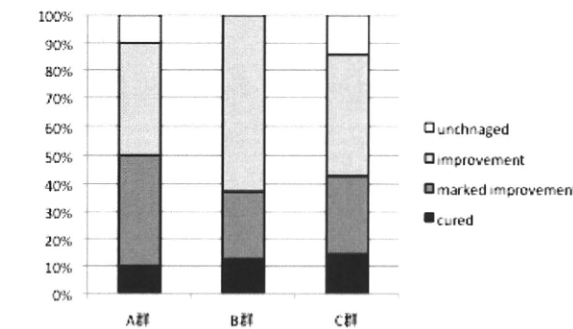
- の不利益になることはない。
- ②採取した組織は、匿名化番号がつけられ、獨協医大耳鼻咽喉・頭頸部外科教室に保管する。
- ③研究用試料の遺伝子の状態や発現等の遺伝子についての測定ではなく、家系的に遺伝する遺伝子の特徴を見ることもない。
- ④協力に同意されなくても今後の治療や経過観察において、不利益になることはない。

C. 研究結果

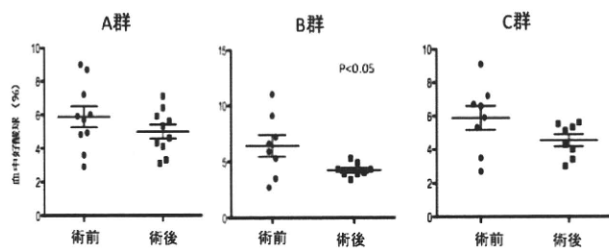
A 群 (n=10) , B 群 (n=8) , C 群 (n=6) を手術後 3 ヶ月において臨床的に比較した。自覚症状では鼻閉、鼻漏は 3 群ともに良好な改善効果を示し、嗅覚の改善効果はやや劣ったものの 3 群での有意差は認めなかった (下図)。



3 群での CT 画像による変化を下図に示す。A, B 群で unchanged を示したものがあるが、3 群で有意差はなく、良好な改善効果を維持していると考えられた。



3 群での血中好酸球の推移を比較すると B 群のみ治療前後で有意差が認められた (下図)。



内視鏡鼻内所見では、鼻腔を充満するような再発はなく、B群でポリープの再発抑制効果が高い傾向が認められた。

	N0	N1	N2
A 群	7	3	0
B 群	6	2	0
C 群	4	2	0

現在、組織中での IgE、Amphiregulin、LT 濃度を検討しているが、はっきりとした差は見いだしていない。

D. 考察

最近の慢性副鼻腔炎では、好中球より好酸球優位な炎症病態であり、さらに喘息合併する好酸球性副鼻腔炎の増加も指摘されている。従って、内視鏡手術を施行しても術後マクロライド療法での効果は期待できなく、如何に代用の薬物療法を確立するかが重要となる。喘息においては吸入ステロイドと抗 LT 薬がゴールドスタンダードであり、上気道においても期待される。本研究では、まず、術後3ヶ月と短期的であるが、点鼻ステロイドと抗 LT とを使用して臨床的效果を検討した。その結果、自覚症状では3群での差は見いだせなかった。CT 画像ではステロイド点鼻+抗 LT 群でやや良好な結果が見いだされ、血中好酸球においても有意な減少を認めた。したがって、ステロイド点鼻と抗 LT 薬を併用することで、臨床的效果が期待できる

と思われた。今後、長期的な検討および組織にて好酸球数、IgE、Amphiregulin、LT 濃度を評価するべきである。

E. 結論

上気道においてもステロイド点鼻+抗 LT 薬は、好酸球性副鼻腔炎の術後治療法として確立できることが示唆された。

F. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

1) 春名眞一：好酸球性副鼻腔炎、ミニシンポジウム、第22回日本アレルギー学会春季学術大会（京都）、アレルギー 59(3-4)・262・2010.

2) 春名眞一：慢性副鼻腔炎の Up to date. 第60回日本アレルギー学会秋季学術大会（東京）、教育講演、アレルギー、2010.

3) 春名眞一：アスピリン喘息を合併した好酸球性副鼻腔炎、アスピリン不耐症・難治性喘息研究会（東京）2010.

G. 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

慢性好酸球性炎症疾患の遺伝子解析と蛋白質解析に関する研究

研究分担者 平川勝洋 広島大学大学院 医歯薬学総合研究科
耳鼻咽喉科学・頭頸部外科学 教授
研究協力者 竹野幸夫 広島大学大学院 医歯薬学総合研究科
耳鼻咽喉科学・頭頸部外科学 准教授
石野岳志 広島大学病院 耳鼻咽喉科・頭頸部外科 助教
野田礼彰 広島大学病院 耳鼻咽喉科・頭頸部外科 医員
福入隆史 広島大学病院 耳鼻咽喉科・頭頸部外科 医科診療医

研究要旨

好酸球性副鼻腔炎における病態形成には、I 型アレルギーの関与以外に、副鼻腔局所における構成細胞や浸潤炎症細胞などにおける細胞内転写因子の活性化を伴う炎症の悪循環サイクルが重要な役割を果たしていることが、明らかになっている。そこで、今回の一連の研究では、副鼻腔炎症例のデータ収集を行い、罹患率の変遷、臨床背景や画像所見の特徴、術後経過などについて検討した。その結果、好酸球性副鼻腔炎の手術例はこの 10 年間で約 10%増加しており、これらは術前 CT スコアで高値例（重症例）が多く、篩骨陰影の比率が高いという特徴が観察された。また術後の改善率は、おおむね 70%前後であり、喘息合併など術後経過不良例に対する治療法の確立が必要と考えられた。一方、基礎的研究として、好酸球浸潤性疾患の病態成立の鍵となる諸問題すなわち、構成細胞における転写因子の活性化が好酸球関連サイトカイン発現に及ぼす影響、副鼻腔粘膜におけるステロイド受容体（GR）の発現と分布の解析、などの解明を行った。好酸球浸潤の高度な症例ほど不活型の GR β type の比率が高度で、かつ分布密度が篩骨洞優位（>上顎洞）の傾向が観察され、薬物療法抵抗性を呈する機序の一因となる可能性が考えられた。

A. 研究目的

近年、好酸球性副鼻腔炎と好酸球性中耳炎の疾患概念が提唱され、耳鼻咽喉科領域において非常に注目されている。疾患概念が提唱されて後、まだ研究すべきことは多く、基礎データについても調べる必要がある。そこで慢性副鼻腔炎症例のデータ収集を行ない、慢性好酸球性副鼻腔炎および、その合併症としての慢性好酸球性中耳炎の罹患率調査を行った。同時に、好酸球性副鼻腔炎に対するステロイド製剤の有効性に関する基礎的・臨床的なエビデンスの構築

を目的として、ヒト副鼻腔粘膜におけるステロイド受容体（GR）の発現と分布を分子生物学的に観察し、本製剤の抗炎症効果について解析を行った。

B. 研究方法

臨床的に好酸球性副鼻腔炎と好酸球性中耳炎と診断した患者に対して、現在の疾患の症状や過去の既往歴、生活歴に対する調査を行った。同時に副鼻腔粘膜における好酸球浸潤の程度、臨床背景（年齢と性別、臨床検査、鼻アレルギー

一合併、術前画像スコア)、術後経過などについて検討した。また採取した副鼻腔炎粘膜の病理組織学的観察とGR各 isoformの発現の評価、さらにはGR複合体と転写因子活性化についての制御機構の解析を行った。

(倫理面への配慮)

本研究計画の骨子についての倫理的内容については、広島大学医学部倫理委員会にて「慢性副鼻腔炎・気管支喘息に関する実態調査並びに病態の研究」(通知番号 第 459 号)、「アレルギー性鼻炎と副鼻腔炎症例における鼻腔由来の一酸化窒素(NO)濃度の測定と、手術症例で採取した粘膜組織におけるNO合成酵素の発現の研究」(通知番号 第・臨 181 号)、「慢性好酸球性疾患の遺伝子解析と蛋白質解析に関する研究」(通知番号 第 ヒ-50 号)にて承諾が得られている。これらの指針に従い、研究対象となる患者様に対しては、あらかじめ説明文書と同意文書にて、本研究の目的と趣旨を説明し、インフォームドコンセントを得た。

C. 研究結果

過去 10 年間の比較で広島地方においては、手術症例において好酸球性副鼻腔炎(好酸球浸潤例)は増加していることが判明した(22.5%→30.5%)。また臨床背景としては、鼻アレルギー一合併率にはほとんど変化なく、鼻アレルギー例では若年化の傾向ある、好酸球浸潤例は圧倒的に男性が多い、喘息合併例は著明な好酸球浸潤が認められる、などが判明した。術前のCTスコアによる検証では、スコア高値例(重症例)が多く、副鼻上顎洞・OMC領域に比較して、篩骨陰影の比率が高いという傾向は継続して観察された。

一方で基礎的な研究成果としては、慢性副鼻腔炎の鼻茸・篩骨洞粘膜において、GRの subtypeである活性型の・typeと不活型の・typeの発現部位とパターンに一定の傾向が認められた。それと同時に、好酸球浸潤の高度な症例ほど・typeの比率が高度で、かつ分布密度が篩骨洞優位(>上顎洞)の傾向が観察された。また臨床容量のステロイド製剤の使用により、好酸球関連サイトカイン、受容体発現の低下が観察された。さらにヒト培養副鼻腔上皮細胞を用いた実験系で、培養細胞におけるGRの発現と複合体の核内移行を観察した。細菌毒素成分であるLPS、PGN刺激に対する培養上皮細胞の応答が、細胞表面におけるTLR4とTLR2発現を介した転写因子NF- κ Bの活性化を伴っていることと、同時にステロイドによる抑制効果を確認した。

D. 考察

我が国においても、好酸球性副鼻腔炎という新しい疾患概念の登場・確立(森山、春名, 2001)してから10年近くが経過しており、難治化因子の主役としての好酸球の役割に注目が集まっている。今回の研究でも、疫学的にこの10年間で手術症例における割合は増加しているものの(約10%↑)、臨床像はこの10年間での変化はみられずほぼ確立した病態を呈していた。また最終的な診断基準には、組織学的評価が必要でありその一つの目安としては、20個/ $\times 400$ 視野が基準となるのではないかと考えられた。

好酸球性副鼻腔炎の治療に関しては、従来の慢性副鼻腔炎の薬物療法がマクロライド+粘液調整剤を中心にしてものであるのに対して、好酸球をターゲットとした治療指針が提唱さ

れている。薬物療法においても副鼻腔炎の非感染性な側面を考慮して、ステロイド製剤、ロイコトリエン受容体拮抗剤、あるいは TxA2 拮抗剤の有用性が報告されている。しかしながら今回の研究では、術後の内視鏡所見をもとにした改善率は、おおむね 70%前後とこの 10 年間では変化を認め得なかった。引き続き術後経過不良例（全体の約 1/4）に対する、治療法の検討が必要と考えている。

また好酸球性副鼻腔炎を生じる病態機序としては明確に確立されたものはいまだない。ただ遷延化する好酸球性炎症を生じる仮説として注目されているものに、粘膜構成細胞における転写因子の活性化機構がある。すなわち副鼻腔粘膜の易刺激性の原因として、上皮細胞などにおける転写因子の継続的な活性化が存在しており、それにより好酸球関連サイトカインの遺伝子発現を誘導し続けるというものである。今回の研究により得られた結果は、好酸球の浸潤機構における本転写因子の活性化の密接な関与を示すと同時に、副鼻腔粘膜の上皮細胞が有する多機能性と炎症病態における effector cell としての機能的意義をも示すものであると考えられる。

治療の観点から好酸球性副鼻腔炎の治療の主体となるステロイド製剤は、glucocorticoid 受容体 (GR) を介して、各種サイトカイン、炎症性メディエーターなどの発現と産生を転写・遺伝子レベルにて抑制することにより強力な抗炎症・抗アレルギー作用を発現することが知られている。今回確認された好酸球性副鼻腔炎症例における GR beta の発現亢進の現象は、GR 全体での結合レベルの値や局所の ECP 濃度が高値などの結果と併せて考えると、治療抵抗性の症例を早期に診断しうる有用なマーカー

となりうることが示唆された。

E. 結論

今回の一連の研究では、疫学的な副鼻腔炎症例のデータ収集と、基礎的研究として好酸球浸潤性疾患の病態成立の鍵となる諸問題の解明を行った。これらの成果は、現在大きくその病態が変貌しつつある副鼻腔炎に対する低侵襲で効果的な手術療法と、同時に臨床的に有用な術後の薬物治療法の開発に有用と考えられる EBM の集積に貢献するものと思われた。

F. 研究発表

1. 論文発表

1) Go K, Ishino T, Nakashimo Y, Miyahara N, Ookubo T, Takeno S, Hirakawa K.: Analysis of syndecan-1 and TGF-beta expression in the nasal mucosa and nasal polyps. *Auris Nasus Larynx*. 2010. 37(4):427-435.

2) Takeno S, Hirakawa K, Ishino T.: Pathological Mechanisms and Clinical Features of Eosinophilic Chronic Rhinosinusitis in the Japanese Population. *Allergol Int*. 2010. 59(3): 247-256.

3) Takeda K, Takeno S, Hirakawa K, Ishino T.: Expression and distribution of glucocorticoid receptor isoforms in eosinophilic chronic rhinosinusitis. *Auris Nasus Larynx*. 2010. 37(6):700-707.

4) 竹野幸夫: 5. Vidian 神経・後鼻神経切断術の EBM とは? A. アレルギー領域・花粉症 I. 鼻副鼻腔領域 EBM 耳鼻咽喉科・頭頸部外科の治療. pp. 16-19, 中外医学社、東