

Amagai M, Ezaki H, Takeuchi S, Furue M, Kamatani N, Nakamura Y, Kubo M, Tamari M: Variants of C-C motif Chemokine 22 (CCL22) are Associated with Susceptibility to Atopic Dermatitis: Case-Control Studies. PLoS One 2011;6:e26987.

11) Chang WC, Lee CH, Hirota T, Wang LF, Doi S, Miyatake A, Enomoto T, Tomita K, Sakashita M, Yamada T, Fujieda S, Ebe K, Saeki H, Takeuchi S, Furue M, Chen WC, Chiu YC, Chang WP, Hong CH, His E, Hank Juo SH, Yu HS, Nakamura Y, Tamari M: ORAI1 genetic polymorphisms associated with the susceptibility of atopic dermatitis in Japanese and Taiwanese populations. PLoS One 2012;7:e29387.

日本語総説

12) 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

13) 広田朝光、富田かおり、玉利真由美:特集 呼吸器疾患とエイジング、総説 薬剤の効果と遺伝要因 呼吸と循環 59 : 597-604, 2011

14) 広田朝光、富田かおり、玉利真由美:特集 II 食物アレルギー研究の新たな展開、食物アレルギーの遺伝子多型 臨床免疫・アレルギー科 55 : 629-635, 2011

15) 玉利真由美、富田かおり、広田朝光: 特集 インフラマソーム、インフラマソームのNLRP3

遺伝子多型とアレルギー疾患 生体の科学 62 : 233-236, 2011

16) 玉利真由美、富田かおり、広田朝光: 特集 遺伝子解析からアレルギー疾患の治療戦略を考える、アレルギー疾患と大規模遺伝子解析 小児科 52 : 817-822, 2011

17) 玉利真由美、富田かおり、広田朝光: 総説 他領域からのトピックス、アレルギー疾患の発症や重症化への遺伝子多型の関与 日本耳鼻咽喉科学会会報 114 : 477-484, 2011

18) 玉利真由美: 特集 アトピー性疾患のゲノム研究 アップデート、序: アレルギー疾患の病態解明・遺伝要因からのアプローチの現況 アレルギー・免疫 18 : 1283-1285, 2011

19) 広田朝光、富田かおり、田中翔太、玉利真由美: 特集 アトピー性疾患のゲノム研究 アップデート、VII: 食物アレルギーのゲノム解明の現況 アレルギー・免疫 18 : 1330-1336, 2011

20) 玉利真由美、富田かおり、広田朝光: 特集 気管支喘息包囲網ー喘息死ゼロへ向けた最後の10年へ、トピックス: 自然免疫と気管支喘息 内科 108 : 485-488, 2011

2. 学会発表

1) 玉利真由美、広田朝光、富田かおり: アレルギー最新研究情報. アレルギー週間講演会 2011年2月 青山こどもの城

2) 玉利真由美、広田朝光、富田かおり: アレ

- ルギー疾患、好酸球関連疾患の遺伝子解析研究の現況. 第 16 回免疫アレルギーアカデミー 2011 年 2 月 愛知医科大学
- 3) 玉利真由美、広田朝光、富田かおり: 気管支喘息重症化のメカニズム 最新の知見から. 第 9 回大阪 Zensoku 懇話会 2011 年 3 月 リーガロイヤルホテル大阪
- 4) 玉利真由美、広田朝光、富田かおり: 気管支喘息の遺伝要因の研究最前線. 第 42 回御堂筋アズマネットワーク勉強会 2011 年 3 月 大日本住友製薬株式会社本社
- 5) 玉利真由美、広田朝光、富田かおり: 第一回 みんなで楽しく学ぼう! アレルギーっ子ライフ! 2011 年 4 月 大阪府立呼吸器アレルギー医療センター
- 6) 玉利真由美、広田朝光、富田かおり: テーマ館フリータイムプログラム 鼻アレルギーの新たな知見 アレルギー疾患と遺伝子. 第 23 回日本アレルギー学会春季臨床大会 2011 年 5 月 千葉幕張メッセ
- 7) 玉利真由美、広田朝光、富田かおり、田中翔太: アレルギー疾患関連遺伝子研究の現況. 第 2 回次世代医療システム産業化フォーラム 2011 2011 年 7 月 シティプラザ大阪
- 8) 玉利真由美、広田朝光: 喘息の修飾因子をめぐって 体質 (遺伝) 基礎. 第 31 回六甲カンファレンス 2011 年 7 月 ウェスティン都ホテル
- 9) Tamari M, Hirota T: Effects of genetic polymorphisms in allergic diseases. Open Speech in University 2011 Sep, Kaohsiung Medical University, Taiwan
- 10) 玉利真由美、広田朝光: アレルギー疾患関連遺伝子解析. 第 29 回呼吸器免疫シンポジウム 2011 年 10 月 Top of the square
- 11) Tamari M, Hirota T: Genetic analysis of bronchial asthma. India-Japan Symposium on Global Challenges in Health and Environment 2011 Oct, Indian Embassy Auditorium
- 12) 玉利真由美、広田朝光: アレルギー疾患関連遺伝子・ゲノムワイド関連解析を中心に. 第 61 回日本アレルギー学会秋季学術大会 2011 年 11 月 グランドプリンスホテル新高輪国際館パミール
- 13) 増子裕典、金子美子、飯島弘晃、内藤隆志、坂本透、野口恵美子、広田朝光、玉利真由美: 健常者における 1 秒量の経年変化と Nrf2 遺伝子多型の検討. 第 61 回日本アレルギー学会秋季学術大会 2011 年 11 月 グランドプリンスホテル新高輪国際館パミール
- 14) 富田かおり、坂下雅文、広田朝光、藤枝重治、玉利真由美: アレルギー性鼻炎患者における ORM1L3 (ORM1-like 3) の関連解析. 第 61 回日本アレルギー学会秋季学術大会 2011 年 11 月 グランドプリンスホテル新高輪国際館パミール

15) 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、今野哲、西村正治、檜澤伸之：一般演題 血清 IgE および吸入抗原特異的 IgE を用いた感作パターン解析－茨城県と北海道の比較－ 第 61 回日本アレルギー学会秋季学術大会 2011 年 11 月 グランドプリンスホテル新高輪国際館パミール

16) 広田朝光、富田かおり、田中翔太、玉利真由美：ゲノムワイド関連解析による成人気管支喘息発症に関連する 3 つの新規ゲノム領域の同定。 第 61 回日本アレルギー学会秋季学術大会 2011 年 11 月 グランドプリンスホテル新高輪国際館パミール

17) 玉利真由美、広田朝光：アレルギー関連遺伝子と感染。 第 48 回日本小児アレルギー学会第 16 回アジア太平洋小児アレルギー呼吸器免疫学会合同学術大会 2011 年 10 月 福岡国際会議場

18) 山出史也、真下陽一、下条直樹、有馬孝恭、森田慶紀、広田朝光、土居悟、岡本美孝、河野陽一、玉利真由美、羽田明、鈴木洋一：日本人における喘息とマトリックスメタロプロテアーゼ 12 遺伝子多型との関連。 第 48 回日本小児アレルギー学会第 16 回アジア太平洋小児アレルギー呼吸器免疫学会合同学術大会 2011 年 10 月 福岡国際会議場

19) 玉利真由美 広田朝光 富田かおり 田中翔太：重症喘息のメカニズム TSLP を中心に。 第 1 回重症喘息研究フォーラム SARF 2011 年 12 月 経団連会館

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

1. 特許取得

特願 2011-151111(平成 23 年 7 月 7 日出願)
一塩基多型に基づく免疫疾患の検査方法

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

好酸球性副鼻腔炎の術後経過からみた重症度分類に関する研究

研究分担者 春名 眞一 獨協医科大学医学部 教授
 研究協力者 中山 元次 獨協医科大学医学部 助教

研究要旨

好酸球性副鼻腔炎の病態および治療法の確立には重症度の把握をすることが必要で、術後の長期間観察した症例の臨床所見を検討し、術前の病態と比較して重症度の評価を試みた。

	嗅覚障害(T&T)	鼻ポリープ	CT画像(篩骨洞優位)	喘息(AIA含)	血中好酸球数	組織中好酸球
軽症	中等度～高度	N0-N2	8以下	なし～●	6% \geq	OR 100個/HPM 以上
中等症	高度	N0-N2	9以上	なし～●	6% \geq	OR 100個/HPM 以上
重症	高度	N1-N2 N0 no polyp N1:mono polyp N2:multiple polyp	12以上 Lund&Mackeyから	●	10% \geq OR 2回以上の評価 が望ましい	200個/HPM 以上 400倍視野で好酸 球数の多く存在する 3カ所計測した平 均値

A. 研究目的

好酸球性副鼻腔炎の病態および治療法の確立は、鼻科学のトピックになって久しい。術後経過不良の割合が高く難治性副鼻腔炎と称されるが、長期間の術後経過を観察すると経過良好の状態を維持している症例も少なくなく、病態の細分化が必要であると考えられる。また重症度の把握をすることで、治療法の選択が可能になる。今回、術後の薬物療法で経過を長期間観察した症例の臨床所見を検討し、術前の病態と比較して重症度の評価を試みた。

B. 研究方法

好酸球性副鼻腔炎で術後3年以上経過した238例（初回手術238名、再手術59例）を対象とした。術前の血中好酸球数、CT画像、内視鏡鼻内所見、嗅覚障害の程度（T&T）、喘息の有

無、組織中好酸球数を調べた。CT画像はLund&Mackayの分類を利用した。内視鏡所見は、ポリープの有無で評価し、N0はポリープなし、N1は中鼻道あるいは嗅裂に単発性ポリープあるもの、N2は多発性ポリープのあるものとした。嗅覚障害の程度はT&Tオルファクトメトリーで評価した。内視鏡下手術は、病変のある副鼻腔を可及的に開放して病的粘膜を処置した。術後治療は、約1か月の経口ステロイド薬を投薬し経過良好状態を維持するために自宅での生食による鼻洗浄、抗LT薬と点鼻ステロイド薬を基本とした。術後評価は、内視鏡所見で評価し、経過良好例とはN0（中鼻道にポリープなし）症例とし、N1（中鼻道にポリープあり）、N2（中鼻道に多発性、あるいは充満）は経過不良と評価する。経過良好時には薬物の減量あるいは投与中止とし、最も良好例では鼻洗浄のみとなる。逆に経過不良時には、短

期間の経口ステロイド薬を服用させ、再度鼻洗浄、抗LT薬と点鼻ステロイド薬に変更し、経過を観察する。

(倫理面への配慮)

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

術後3年以上の外来で観察し、薬物療法を中心とした術後管理の状況を評価した。鼻洗浄、抗LT薬と点鼻ステロイド薬を基本として、内視鏡的良好を維持し、鼻洗浄と点鼻ステロイドのみで経過を見ているのは74例(初回例66例、再手術例8例)であった。さらに良好を維持し、鼻洗浄のみで経過観察できているものは31例(初回26例、再手術5例)であった。感染を繰り返し、鼻洗浄、抗LT薬と点鼻ステロイド薬とともに感冒等で少量の経口ステロイドが必要であった症例は64例(初回59例、再手術5例)であった。これら169例が術後経過良好例を示した。一方、頻回の感染にて悪化し、経口ステロイドを投与しているステロイド依存例は35例(初回例13例、再手術例22例)であった。ステロイド依存を断ち切るために再手術を施行したものは34例(初

回例15例、再手術例19例)であった。これら69例が術後経過不良例とし、全体の29.5%を示した。術後経過良好では、術前の臨床所見で、CT画像篩骨洞優位で8以下、血中好酸球6-10%、嗅覚障害中等度で組織中好酸球数100個/HPFを示した症例の割合が多かった。一方、術後経過不良では、CT画像12点以上、血中好酸球10%以上、嗅覚障害高度、組織中好酸球数200個/HPFの割合が高く、すべての症例がN1以上で喘息とくにアスピリン喘息の合併あった。

D. 考察

以下のごとく、重症度分類を考案した。

術後評価からみた好酸球性副鼻腔炎の重症度(案)

嗅覚障害 (T&T)	鼻ポリープ	CT画像 (篩骨洞優位)	喘息(AIA 含)	血中好酸球 数	組織中好酸球 数
軽症 中等度~高度	N0-N2	8以下	なし~●	6% \geq OR	100個/HPM 以上
中等 症 高度	N0-N2	9以上	なし~●	6% \geq OR	100個/HPM 以上
重症 高度	N1-N2	12以上	●	10% \geq OR	200個/HPM 以上
	N0 no polyp N1.mono polyp N2.multiple polyp	Lund&Mack ey		2回以上の評価が望ましい	400倍視野で好酸球数の多く存在する3力所で計測した平均値

E. 結論

考察のごとく、好酸球性副鼻腔炎の重症度を多くの臨床所見から3段階に分類した。重症例が真の難治性副鼻腔炎と考えられた。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1) Tsukidate T, Haruna S, Fukami S, Nakajima I, Konno W, Moriyama H: Long-term evaluation after endoscopic sinus surgery for chronic pediatric sinusitis with polyps. ANL 2012.

2) 春名眞一: 鼻閉に対するデイスージェリー下鼻甲介手術を除いて. 日耳鼻 114:755-60, 2011.

3) 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 Dec;60(4):491-6.

4) Majima Y, Kurono Y, Hirakawa K, Ichimura K, Haruna S, Suzaki H, Kawauchi H, Takeuchi K, Naito K, Kase Y, Harada T, Moriyama H.: Efficacy of combined treatment with S-carboxymethylcysteine (carbocysteine) and clarithromycin in chronic rhinosinusitis patients without nasal polyp or with small nasal polyp. Auris Nasus Larynx. 2012 Feb;39(1):38-47.

2. 学会発表

1) Haruna S: Revision Surgery for Eosinophilic sinusitis and Postoperative Treatment. 14th International Rhinologic Society/30th International Symposium on Infection and Allergy of the Nose.

Tokyo. 2011.

2) Haruna S: Clinical management for eosinophilic sinusitis. 11th Japan-Taiwan Conference on Otolaryngology-Head and Neck Surgery. Abstract 24. Kobe. 2011.

3) 春名眞一: 慢性副鼻腔炎の薬物治療—手術療法を含めて—. 第21回日本頭頸部外科学会. 宇都宮. 2011.

4) 春名眞一: 鼻内視鏡手術—基本から再手術まで—. 第21回日本頭頸部外科学会. 宇都宮. 2011.

5) 春名眞一: 月舘利治, 吉村剛. 前頭洞嚢胞再手術例に対する前頭洞単洞化手術 (Modified Lothrop Procedure). 第50回日本鼻科学会. 岡山. 2011.

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

慢性副鼻腔炎患者における細胞障害に対する研究

研究分担者	氷見 徹夫	札幌医科大学	耳鼻咽喉科	教授
研究協力者	関 伸彦	札幌医科大学	耳鼻咽喉科	助教
	小幡 和史	札幌医科大学	耳鼻咽喉科	医員

研究要旨

ウイルス感染やアレルギー感染患者と比較して、慢性副鼻腔炎患者における臨床症状は比較的軽微であることが以前から知られていたが、その臨床的特徴を示す明らかな検討はこれまでなされていなかった。今回、手術が必要であった慢性副鼻腔炎患者の副鼻腔粘膜を用いて、慢性副鼻腔炎の副鼻腔粘膜障害について免疫染色を用いて検討した。

A. 研究目的

副鼻腔炎の成立までの過程には、病原微生物やアレルゲンの侵入、上気道粘膜におけるバリア機構、中鼻道自然口を代表とする局所解剖学的要因が重要である。その他にも、遺伝素因などの内的要因や、栄養状態・住環境などの外的要因など様々な要因が複雑に関与し、副鼻腔炎が成立する。その中で、鼻粘膜はタイト結合で結ばれた多列円柱上皮、杯細胞からの粘液分泌、繊毛運動等の構造的な防御機能を持ち、バリア機構の一端を担っている。今日では、アレルギー性鼻炎やウイルス感染による鼻炎などに対し、抗原暴露によるタイト結合分子の減少とそのバリア機構の破たんが、アレルギー性鼻炎や上気道炎の発症、増悪に関与することが明らかになってきている。しかし、副鼻腔粘膜におけるそれは、未だ不明な点が多い。今回、正常鼻粘膜と慢性副鼻腔炎患者の副鼻腔粘膜において、組織障害やバリア機能の変化、繊毛や樹状細胞の発現について違いがあるかを評価した。

B. 研究方法

本研究は、札幌鉄道記念病院にて慢性副鼻腔炎にて手術を行った患者 11 例より採取した副鼻腔粘膜を用いて行った。タイト結合、繊毛、樹状細胞の発現、局在について、免疫染色を用いてタイト結合タンパクである claudin-1, -4, -7, occludin, tricellulin を調べた。また、免疫染色にて、繊毛の発現を A-tubulin、樹状細胞の発現を CD11c, CD123 を用いて、正常ヒト下甲介鼻粘膜のタンパク発現と比較し解析した。また、正常ヒト下甲介鼻粘膜と樹状細胞陽性細胞、樹状細胞陰性細胞での炎症の存在を、汎リンパ球マーカーである CD45 を用いて、免疫染色にて評価した。

（倫理面への配慮）

本研究は自主臨床研究として札幌医科大学附属病院に認可されており、所定の説明書を用いて説明した後、同意の得られた患者から同意書を取得して行われた。

C. 研究結果

免疫染色において、慢性副鼻腔炎罹患患者の副鼻腔粘膜で claudin-1, -4, -7, occludin, tricellulin のタイト結合は保たれていた。また、繊毛の発現については control である正常ヒト下甲介鼻粘膜と比較して、明らかな変化は認めなかった。慢性副鼻腔炎における副鼻腔粘膜の中には、樹状細胞のマーカーの1つである CD11c や CD123 陽性細胞を認めるものがあったが、CD11c、CD123 陰性の副鼻腔粘膜や下鼻甲介粘膜との CD45 の発現に明らかな差は認められなかった。

D. 考察

ヒト鼻粘膜上皮は、外来抗原に対する生体防御の最前線に位置し、タイト結合によるバリア機能により、アレルギーおよびウイルス感染防御に重要な役割を行っている。これまでの研究で、ウイルス感染により鼻粘膜のタイト結合が破壊され、バリア機能が低下することが分かっていたが、慢性副鼻腔炎におけるタイト結合の発現や絨毛・樹状細胞の発現については分かっていたいなかった。

今回の研究では、免疫染色を用いることで、慢性副鼻腔炎患者の副鼻腔粘膜におけるタイト結合の発現が低下していないことが明らかになった。副鼻腔の慢性炎症におけるバリア機能の破たんは明らかではなかった。このことは、副鼻腔の慢性炎症は細胞障害が少ないことを示しており、慢性副鼻腔炎罹患患者の炎症症状が強くないことの一部の証明となりうる。また、繊毛の発現が正常鼻粘膜と慢性副鼻腔炎患者において差が見られなかったことや、樹状細胞の有無と CD45 の発現に差が見られなかったこ

とからも、慢性副鼻腔炎における細胞障害が顕著ではないことを裏付けていると思われる。

しかし今回の研究において、症例数が極めて少ないことや、各種タンパクの発現の評価が免疫染色のみであるため、さらなる研究が必要であると思われる。また好酸球性副鼻腔炎症例などの検討も今後重要な課題である。

E. 結論

慢性副鼻腔炎患者における副鼻腔粘膜のタイト結合は保たれていた。慢性副鼻腔炎患者における副鼻腔粘膜細胞障害は軽微であることが、正常ヒト鼻粘膜と比較することにより明らかとなった。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1) Nomura K, Kojima T, et al. : Regulation of interleukin-33 and thymic stromal lymphopoietin in human nasal fibroblasts by proinflammatory cytokines. *Laryngoscope*. 2012 Mar 27. [Epub ahead of print]

2) Masaki T, Kojima T, et al : A nuclear factor- κ B signaling pathway via protein kinase C δ regulates replication of respiratory syncytial virus in polarized normal human nasal epithelial cells. *Mol Biol Cell*. 2011. 22 : 2144-2156.

3) Ogasawara N, Kojima T, et al : PPARgamma agonists upregulate the barrier function of tight junctions via a PKC pathway in human nasal epithelial cells. Pharmacol Res. 2010. 61 : 489-498,

4) Kamekura R, Kojima T, et al : Thymic stromal lymphopoietin induces tight junction protein claudin-7 via NF-kappaB in dendritic cells. Histochem Cell Biol. 2010. 133(3) : 339-348.

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	耳鼻咽喉科学・頭頸部外科学 助教
	野田 礼彰	広島大学病院	耳鼻咽喉科学・頭頸部外科学 医科診療医
	福入 隆史	広島大学病院	耳鼻咽喉科学・頭頸部外科学 医科診療医
	樽谷 貴之	広島大学病院	耳鼻咽喉科学・頭頸部外科学 医科診療医

研究要旨

前年度より継続して慢性副鼻腔炎症例のデータ収集を行ない、提唱した診断基準の妥当性について実地臨床にて評価した。その結果、過去 10 年間で好酸球性副鼻腔炎が手術症例に占める割合は約 10%増加しており、診断には組織学的評価が重要であり、術後経過不良例（全体の約 1/4 に相当）に対する治療法の検討が今後必要、であることが判明した。

一方、基礎的研究として、気道の好酸球性炎症の病態を反映するマーカーとして有用性が注目されている多機能分子である一酸化窒素（NO）に着目し、鼻副鼻腔における好酸球性炎症病態との関連性について検討を開始した。そして、1) 口呼気 NO（oral FeNO）と鼻呼気 NO（nasal FeNO）といった新たな指標を用いた鼻副鼻腔の機能的検査法の確立へのデータ収集。2) 好酸球性副鼻腔炎における治療効果との関連性の検討。3) 副鼻腔粘膜における NOS 合成酵素と好酸球関連サイトカイン発現についての分子生物学的解析。などを行った。

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。臨床的に極めて難治であるこれらの疾患はその概念が提唱されて後、まだ研究すべきことは多く、臨床データの集積も十分ではない。また局所粘膜への好酸球浸潤機序についても基礎的研究が必要である。そこで本年度は引き続き慢性副鼻腔炎症例のデータ収集を行ない、今回の研究で提唱された診断基準の妥当性について実地臨床にて評価した。また本年度からは、気

道の好酸球性炎症の病態を反映するマーカーとして有用性が注目されている多機能分子である一酸化窒素（NO）に着目し、鼻副鼻腔における好酸球性炎症病態との関連性について検討を開始した。

B. 研究方法

前年度に引き続き、副鼻腔炎患者に対して、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、

鼻アレルギー合併、術前画像スコア)、術後経過などについてもデータを収集し、新たに提唱された診断基準との合致性を解析した。また臨床研究に同意を頂いた患者さんについては、NO 濃度の測定と採取した手術時に採取した副鼻腔炎粘膜の分子生物学的解析を行った。

呼気中 NO 濃度 (fraction of exhaled nitric oxide, FeNO) の測定は、測定機器の発達と国際的な測定方法の標準化により、実地臨床レベルにおいても普及しつつある。また我々は新たに鼻呼気 NO (Nasal FeNO) の測定方法を考案しその妥当性を検討した。これには鼻ネブライザー用のノーズピースを密閉するように装着し、口を閉じた状態にて呼気測定と同様の流速 (50ml/sec) で吹き出すように指導をした。そして、日本人における正常分布、鼻アレルギーや副鼻腔炎における cut off 値の設定が可能かどうかなどの検討を行った。さらに好酸球性副鼻腔炎 (E CRS) 症例では、保存療法群 (局所ステロイドと LT 受容体拮抗剤による薬物療法) と手術療法群にわけ、継時的に FeNO 測定を行った。

(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

前年度に引き続いての臨床症例の調査では、1) この 10 年間で好酸球性副鼻腔炎が手術症例に占める割合は約 10%増加しており、2) 現時点ではその診断には組織学的評価が重要であり、3) またその臨床像には当該期間では変化は認められず、4) 術後経過不良例 (全体の約 1/4 に相当) に対する治療法の検討が今後も必要、であることが判明した。

一方、基礎的な研究として開始した NO 測定に関しては以下の結果が得られた。

1) 携帯型 NO 濃度測定モニタによる実地臨床における口呼気 NO (oral FeNO) と鼻呼気 NO (nasal FeNO) といった新しい炎症状態を評価可能な指標の確立。

今回発案した鼻呼気用アダプタとの組み合わせで nasal FeNO の測定が可能となった。正常例と通年性 AR 症例 (喘息非合併例) における呼気 FeNO 値の分布を検討してみると、正常例の口呼気 FeNO 値の中央値は 9 ppb で、AR 例の中央値は 17 ppb であった。実際に両群間の口呼気 FeNO 値には有意差が存在しているものの、半数以上の症例ではオーバーラップ領域に該当するため、敏感度 (sensitivity) の面からは口呼気 FeNO 値を鼻アレルギーの診断に用いるのは難しいと考えられた (同 24.4%)。これに対して鼻呼気 FeNO の分布は、両群ともに正規分布パターンを示しており、正常例の中央値は 34、AR 例では 51 と群

間の有意差が存在した。また cut off 値として、この自験例における 80 パーセントタイル値である 70 ppb を採用してみたところ、AR 症例における感受度は 59.3% (51/86 例) となった。このように鼻アレルギーにおいては、鼻腔 NO 測定が病態把握に有用な指標となる可能性が示唆された。

さらに AR 症例における自覚鼻症状スコアと正の相関関係、スギ花粉症症例やレーザー手術施行例における経時 follow にも有用であるなどの点が認められた。

2) 好酸球性副鼻腔炎 (ECRS) における治療効果との関連性。

好酸球性副鼻腔炎症例において、薬物療法と手術療法それぞれにおいて前向きに継続的な FeNO のモニタリングを行った。結果についてはまだ preliminary な段階であるが、ESS 施行症例においては術後口呼吸 NO の有意な低下と鼻呼吸 NO の上昇傾向が観察された。これらの FeNO 値の測定結果は、治療に伴う副鼻腔粘膜の正常化と同時に、下気道病変の改善の評価を行う上でも有用な指標となりうる可能性が考えられた。

3) 副鼻腔粘膜における NOS 合成酵素と好酸球関連サイトカイン発現についての分子生物学的解析。

篩骨洞粘膜と鼻茸組織における NOS isoform とサイトカイン発現を real-time PCR 法と免疫組織学的に検討したところ、下鼻甲介粘膜に比較して iNOS と IL-5 の有意な上昇が ECRS 症例では観察された。これらの所見から ECRS 症例における FeNO 値の変動には、疾患自体が有する気道粘膜の過敏性と粘液線毛輸送機能の回復のプロセスといった相反する 2 つの因子が密接に関与しているものと思われる。

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 年以上が経過しており、その診断基準の確立が急がれている。

好酸球性副鼻腔炎の薬物治療としては、難治化因子の主役である好酸球浸潤の軽減を直接的な標的とすることを基本とすべきであると考えられている 9)。また保存的な薬物療法単独では中長期的に安定した寛解状態を維持するのが困難な場合も多く、手術療法が選択される場合も多い。手術療法 (ESS) の位置づけとしては、副鼻腔各洞の病巣を手術的に清掃し、副鼻腔が生理的に有する排泄機能をより発揮しやすい状態にもっていく強力な手段と考えられる。手術操作により骨壁を削開し、不良粘膜を截除することにより治癒過程は促進され、術直後には良好な状態が回復される。その場合においても、術後における薬物療法の併用は病状の再燃防止に重要であり、これらの治療により概ね 70% 台の改善効果の維持が期待できることが今回の検討からも明らかとなった。今後は患者負担が少なく効率的な治療プロトコルの確立が望まれている。

また呼吸中 NO 測定に関しては、近年刊行された臨床実施ガイドライン (An official ATS clinical practice guideline) において、総括的に

その有用性についてまとめられている。主として気管支喘息領域における CQ と EBM に関してであるが、これらの中で強い推奨度が確立しているものとしては、1) 気道炎症のモニタリング、2) 好酸球性炎症の程度の診断、3) 気道炎症に対するステロイド製剤の反応性の指標、4) アレルギーへの持続的あるいは高度の暴露の有無の判定、

などである。

一方で、ヒトの鼻副鼻腔は恒常的に多量の NO を発生していることが知られている。従って種々の鼻副鼻腔疾患においても NO は、病態を反映するパラメータとして活用できる可能性を秘めている。過去の報告でも、慢性副鼻腔炎ではしばしば罹患洞において著明な NO 濃度の低下が認められている。この現象は粘液線毛輸送機能の低下による排泄機能障害の存在を反映しているものと考えられている。今回の検討でも示したように ESS 施行により、粘膜線毛上皮の再生と自然口を介した副鼻腔よりの排泄機能が回復することが推察される。このように FeNO 値の測定は、治療に伴う副鼻腔粘膜の正常化と同時に、下気道病変の改善の評価を行う上でも有用な指標となりうることが示唆された。今後、測定方法の標準化、日本人におけるデータ収集などが望まれている。

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) Takeno S, Noda N, Hirakawa K: Measurements of Nasal Fractional Exhaled Nitric Oxide with a Hand-held Device in Patients with Allergic

Rhinitis: Relation to Cedar Pollen Dispersion and Laser Surgery. Allergol Int. 2011; 61: 93-100.

2) 竹野 幸夫、中下陽介、石野岳志、宮原伸之、呉 奎真、野田礼彰、平川勝洋： 炭酸ガスレーザーによる下鼻甲介粘膜焼灼術の長期治療成績。日本鼻科学会誌 50： 7-12, 2011.

3) 竹野幸夫、野田礼彰、石野岳志、平川勝洋： 鼻アレルギー患者における呼気中並びに鼻呼気中における on-line 法による一酸化窒素 (NO) 濃度のモニタリングの有用性について。耳鼻免疫アレルギー (JJIAO) 29: 72-73, 2011.

4) 竹野幸夫、平川勝洋、石野岳志、野田礼彰、福入隆史、羽嶋正明、木村隆広、小川知幸： 当科における好酸球性副鼻腔炎手術症例の臨床背景と治療成績の変遷について。 広島医学 64: 399-402, 2011.

5) 竹野幸夫： 特集「花粉症アップデート」 VII 花粉症の病態と一酸化窒素 アレルギー・免疫 19: 60-66, 2012.

6) 竹野幸夫、久保田和法： 好酸球性副鼻腔炎 鼻科学領域、 特集 私の処方箋。 JOHNS 27: 1380-1382, 2011.

7) 竹野幸夫、野田礼彰： 一酸化窒素と活性酸素、 特集 慢性炎症の病態を理解する。 JOHNS 27: 1723-1728, 2011.

2. 学会発表

1) Noda N, et al: Analysis of exhaled and nasal nitric oxide by a simple and efficient on-line technique in diagnosis of patients with allergic rhinitis. the 14th IRS and the 30th ISIAN (Tokyo, Japan, Sep. 20-23, 2011)

2) Takeno S: Symposium “Recent Advances in Monitoring of Exhaled Nitric Oxide in Allergic Rhinitis and Chronic Rhinosinusitis” the 14th Japan-Korea Joint Meeting of Otorhinolaryngology-Head and Neck Surgery (Kyoto, Japan, April 12-14, 2012)

3) 竹野幸夫、野田礼彰、樽谷智之、石野岳志、平川勝洋：慢性鼻副鼻腔炎の治療における一酸化窒素（NO）濃度のモニタリングの有用性。第30回日本耳鼻咽喉科免疫アレルギー学会（平成24年2月16-18日、大津）

4) 竹野幸夫：「鼻副鼻腔のアレルギー炎症と好酸球浸潤——一酸化窒素（NO）とLT受容体拮抗剤を中心に——」Leukotriene Symposium in Okayama 2011（平成23年3月11日、岡山）

3. その他

なし

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

慢性副鼻腔炎の術後管理と予後に関する研究

研究分担者	吉川 衛	東京慈恵会医科大学耳鼻咽喉科	講師
研究協力者	鴻 信義	東京慈恵会医科大学耳鼻咽喉科	准教授
	松脇 由典	東京慈恵会医科大学耳鼻咽喉科	講師
	浅香 大也	東京慈恵会医科大学耳鼻咽喉科	助教
	大櫛 哲史	東京慈恵会医科大学耳鼻咽喉科	助教

研究要旨

慢性副鼻腔炎に対する手術治療のガイドラインを作成することを目的に、東京慈恵会医科大学附属病院で手術を受けた患者を対象として、内視鏡下鼻内副鼻腔手術の予後について前向き検討を行った。その結果、慢性副鼻腔炎患者の病態を分類する項目としては、欧米で一般的な鼻腔ポリープの有無よりも、副鼻腔粘膜組織中の好酸球浸潤の程度の方が、術後の予後（鼻腔ポリープの再発）と相関していた。今回の検討によって、慢性副鼻腔炎の重症度を評価する上で、鼻腔ポリープの有無よりも組織中の好酸球浸潤が重要であることを示唆した。

A. 研究目的

慢性副鼻腔炎に対する内視鏡下鼻内副鼻腔手術のガイドラインを作成するためのデータの収集を主な目的として、最終的には慢性副鼻腔炎の術後の予後に関与する要素の解明を行う。

B. 研究方法

東京慈恵会医科大学付属病院で内視鏡下鼻内副鼻腔手術を行った慢性副鼻腔炎患者を対象としてとした。

術後経過観察については、1年後まで含めて70%以上の症例を検討できるよう目指し、定期的に受診させ、術後早期（1～3ヶ月後）、術後晚期（6～18ヶ月後）に、鼻内所見の画像も含めたデータ収集を行った。また、経過良好例では6ヵ月以降に必ず症状、内視鏡所見、術後副鼻腔CT、スパイロ、アリナミンテスト、T&T（施設により）を施

行した。術前、検査前の内服中止の規定については、抗菌薬、ステロイド、抗ヒスタミン薬はできるだけ2週間前に中止とした。ただし、使用する場合は量、期間などを記載する。

術前に検討する項目は、

1. ID、名前（イニシャル）など
2. 術前診断
3. 症状アンケート
4. 問診（既往歴、アレルギー歴）
5. 内視鏡所見
6. CT所見
7. 血液検査（好酸球数、RIST、RAST）
8. スパイロ
9. アリナミンテスト
10. T&T
11. 皮内テスト
12. 術直前のステロイド、抗菌薬、抗ヒスタ

ミン薬の使用についての記載とした。

また、術中副鼻腔所見は、各副鼻腔の開放の有無を必ず記載し、嗅裂に関しては術中に処置していなくても、ポリープの評価と結肥の有無とともに必ず記載した。開放した副鼻腔では粘膜の評価を記載した。嗅裂に関してはポリープの評価と結肥の有無を必ず記載し、ポリープの評価が1以上の場合にはそれを認める部位についてそれぞれ「あり」「なし」を記載する。前頭洞を開放した場合は、前頭洞自然孔のポリープや鼻汁の状態や骨狭窄、閉鎖についての欄も記載する。開放した副鼻腔の分泌物の評価も記載する。分泌物に関しては分泌物の有無および性状についての評価を行い、量の評価は行わない。術中コメント欄に下記の内容など数値化できない内容に関して記入した。術中検体は、基本的に主病変と考えられる部位のポリープを採取する事とする。ポリープのない場合は篩骨洞や上顎洞の粘膜を採取し、必ずひとつは組織を採取し、ホルマリンにて病理に提出した。好酸球浸潤に関してはポリープや粘膜の上皮下で好酸球の最も多く認められる部位を探し、400倍視野にて好酸球数および総細胞浸潤数をカウントした。これを3回行い平均値をとった。細胞診については、基本的に主病変と考えられる部位の分泌物を採取しスメアを行った。分泌地物を認めた場合の採取法については、ムチンや膿汁を採取しスメアを行った。採取部位に関しては特定の部位ではなく最も疑わしい鼻汁を採取するので良い。採取する際は綿棒ではなく、鉗子類や吸引で採取するムチンはできれば組織としてもホルマリン固定で提出した。

分泌物を認めた症例に細菌培養と真菌培養を行った。培養は副鼻腔内より採取し、採取部位は

病態の中心とした。

退院後通院中に記入する項目は、

1. 各検査結果考察、術後診断
 2. 術後診察、
 3. 術後治療について
 4. 術後症状
 5. 術後内視鏡所見
 6. 術後 CT 所見
 7. 術後スパイロ（早期、晩期）
 8. 術後アリナミンテスト（早期、晩期）
 9. 術後 T&T
- とした。

（倫理面への配慮）

当研究課題に関しては東京慈恵会医科大学倫理委員会で十分審議され承認を得た。また、患者に対して、術後にも通常の医療行為の一環として血液検査や CT 検査を行なう必要があることと、得られた臨床データを解析に用いる旨を手術承諾書に記載し説明した上で、承諾を得て研究を遂行した。

また、患者の個人情報保護のため、臨床データはパスワードで厳重に保護された外部と接続されていないコンピュータで管理した。

C. 研究結果

昨年度からの継続課題として、術中副損傷および術後合併症の発生頻度とそれらに関わる因子について検討したところ、術中副損傷あるいは術後合併症を起こした症例が 5.8% あり、過去の報告と同様に眼窩内側壁損傷の頻度が一番高かった。副損傷/合併症群と非副損傷/合併症群とを比較すると性別、麻酔方法、糖尿病の既往の有無で有意差を認めた。また、多重ロジスティック回

婦分析では、患者が男性であること ($p=0.003$, オッズ比 2.50, 95%信頼区間 1.35-4.55)、全身麻酔下での手術 ($p=0.014$, オッズ比 3.21, 95%信頼区間 1.27-8.12) が副損傷/合併症に関わる因子であった。

また今年度は、内視鏡下鼻内手術後の再発の観点から、組織中好酸球数と鼻腔ポリープの有無のどちらが予後不良因子として重要であるかを検討した。Cox 比例ハザードモデルと受診者動作特性 (ROC) 曲線をもちいて統計学的に解析したところ組織中好酸球数が 70/HPF 以上の患者群において、有意に術後再発と関連したため、70/HPF を組織中好酸球増多と定義した。このような組織中好酸球増多を認める患者群においては、有意に再発率の上昇を認めるが ($p=0.0005$)、興味深いことに鼻腔ポリープの有無ではそのような有意差は認められなかった ($p=0.0535$)。なお、今回の検討では鼻腔ポリープを認める症例の 59.6%で組織中好酸球増多を認めた。これらの結果から、慢性副鼻腔炎において、術後の鼻腔ポリープ再発の観点から解析を行うと、鼻腔ポリープの有無より組織中好酸球数が予後を決定する重要な因子であると考えられた。

D. 考察

慢性副鼻腔炎の病態は、大別すると本邦においては好酸球性と非好酸球性に分類されるが、欧米においては鼻腔ポリープの有無での分類が広くコンセンサスを得ている。今回の結果から、本邦においては鼻腔ポリープではなく、組織中好酸球浸潤の程度で慢性副鼻腔炎を分類するのが適当であると考えた。このような欧米の診断基準との乖離の要因としては、欧米人の鼻腔ポリープの多くは好酸球浸潤が主体であるのに対して、日本人

の鼻腔ポリープでは必ずしも好酸球増多が認められるわけではない点にある。

しかし、組織中好酸球増多を認める患者群においても、予後良好な症例も一部存在するため、好酸球増多だけがすべての患者の術後の予後を決定してわけではなく、術後の予後の予測精度を上げるためには、他の予後不良因子の検索がさらに必要と考える。

E. 結論

今回の検討によって、慢性副鼻腔炎の重症度を評価する上で、鼻腔ポリープの有無よりも組織中の好酸球浸潤が重要であることを示唆した。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Nakayama T, Asaka D, Yoshikawa M, Okushi T, Matsuwaki Y, Moriyama H, Otori N : Identification of chronic rhinosinusitis phenotypes using cluster analysis. Am J Rhinol Allergy. 2012; in press.
- 2) Asaka D, Nakayama T, Hama T, Okushi T, Matsuwaki Y, Yoshikawa M, Yanagi K, Moriyama H, Otori N : Risk factors for complications of endoscopic sinus surgery for chronic rhinosinusitis. Am J Rhinol Allergy. 2012; 26(1): 61-4.
- 3) Nakayama T, Yoshikawa M, Asaka D, Okushi T,

- Matsuwaki Y, Otori N, Hama T, Moriyama H: Mucosal eosinophilia and recurrence of nasal polyps - new classification of chronic rhinosinusitis. *Rhinology*. 2011; 49(4):392-6.
- 4) Asaka D, Yoshikawa M, Okushi T, Nakayama T, Matsuwaki Y, Otori N, Moriyama H: Nasal splinting using silicone plates without gauze packing following septoplasty combined with inferior turbinate surgery. *Auris Nasus Larynx*. 2012; 39(1):53-8.
- 5) Okushi T, Yoshikawa M, Otori N, Matsuwaki Y, Asaka D, Nakayama T, Morimoto T, Moriyama H: Evaluation of symptoms and QOL with calcium alginate versus chitin-coated gauze for middle meatus packing after endoscopic sinus surgery. *Auris Nasus Larynx*. 2012; 39(1): 31-7.
- 6) 吉川衛, 中山次久, 浅香大也, 大櫛哲史, 松脇由典, 鴻信義, 森山寛: 好酸球性副鼻腔炎における再手術後の自覚症状についての検討. *耳鼻咽喉科展望* 2011; 54(3): 140-5.
- 7) 重田泰史, 大櫛哲史, 吉川衛, 飯田誠, 中山次久, 浅香大也, 濱孝憲, 森恵莉, 小島純也, 吉田拓人, 飯村慈朗, 和田弘太, 松脇由典, 柳清, 森山寛, 鴻信義: 内視鏡下鼻内手術における術中副損傷および術後合併症の検討. *日耳鼻* 2012; 115(1): 22-8.
2. 学会発表
- 1) Otori N: Concept and Basic Technique of ESS -For Safe and Proper Operation. 14th IRS & 30th ISIAN, Sep. 2011.
- 2) Yoshikawa M: Pre- and Postoperative Macrolide Therapy in Chronic Rhinosinusitis. 14th IRS & 30th ISIAN, Sep. 2011.
- 3) Matsuwaki Y: Differences and Similarities between Western Countries and Asia in Eosinophilic Rhinosinusitis. 14th IRS & 30th ISIAN, Sep. 2011.
- 4) Asaka D: Efficacy of Calcium Alginate Fiber in Patients after Endoscopic Sinus Surgery. 14th IRS & 30th ISIAN, Sep. 2011.
- 5) Okushi T: Surgical Approach to the Frontal Recess and Frontal Sinus using 70-Degree Endoscope. 14th IRS & 30th ISIAN, Sep. 2011.
- 6) Yoshikawa M, Asaka D, Yoshimura T, Okada N, Saito H, Moriyama H: Augmentation of CXCL10 Expression in Nasal Fibroblasts Derived From Patients with Recalcitrant Chronic Rhinosinusitis Associated with Bronchial Asthma. 22th WAC, Dec. 2011.
- 7) 浅香大也, 中山次久, 吉村剛, 大櫛哲史, 松脇由典, 吉川衛, 鴻信義, 森山寛: 鼻副鼻腔手術後における soft dressing の有用性について日耳鼻 2011; 114(4): 441. 第 112 回日本耳鼻咽喉

科学会総会・学術講演会, 2011年5月.

8) 大櫛哲史, 中山次久, 浅香大也, 松脇由典, 吉川衛, 鴻信義, 森山寛: 慢性副鼻腔炎手術症例における前頭窩および前頭洞へのアプローチ法について. 日耳鼻 2011; 114(4): 330. 第112回日本耳鼻咽喉科学会総会・学術講演会, 2011年5月.

9) 中山次久, 大櫛哲史, 浅香大也, 松脇由典, 吉川衛, 鴻信義, 森山寛: 当院における Endoscopic Modified Lothrop Procedure の検討. 日耳鼻 2011; 114(4): 329. 第112回日本耳鼻咽喉科学会総会・学術講演会, 2011年5月.

10) 中山次久, 浅香大也, 大櫛哲史, 松脇由典, 吉川衛, 鴻信義, 森山寛: 慢性副鼻腔炎における組織中好酸球数・鼻茸が予後に与える影響について. アレルギー 2011; 60: 9-10. 第61回日本アレルギー学会秋季学術大会, 2011年11月.

11) 浅香大也, 中山次久, 大櫛哲史, 松脇由典, 吉川衛, 鴻信義, 森山寛: Frontal recess の解剖学的検討と内視鏡下鼻内手術後の前頭洞口開存度について. 日鼻誌 2011; 50(3): 389. 第50回日本鼻科学会総会・学術講演会, 2011年11月.

12) 大前祥子, 中山次久, 大櫛哲史, 浅香大也, 松脇由典, 吉川衛, 鴻信義, 森山寛: 喘息を合併した慢性副鼻腔炎患者における呼吸機能の検討. 日鼻誌 2011; 50(3): 351. 第50回日本鼻科学会総会・学術講演会, 2011年11月.

13) 中山次久, 鴻信義, 浅香大也, 大櫛哲史, 松脇由典, 吉川衛, 森山寛: 上顎洞乳頭腫に対する Endoscopic modified medial maxillectomy. 日鼻誌 2011; 50(3): 380. 第50回日本鼻科学会総会・学術講演会, 2011年11月.

14) 大櫛哲史, 鴻信義, 中山次久, 浅香大也, 松脇由典, 吉川衛, 森山寛: 術後性上顎嚢胞に対する Endoscopic modified medial maxillectomy. 日鼻誌 2011; 50(3): 404. 第50回日本鼻科学会総会・学術講演会, 2011年11月.

15) 大村和弘, 大櫛哲史, 中山次久, 浅香大也, 松脇由典, 吉川衛, 鴻信義, 森山寛: アルギン酸カルシウムを用いた中鼻道パッキングの内視鏡下鼻内手術後創傷治癒に与える影響について. 日鼻誌 2011; 50(3): 407. 第50回日本鼻科学会総会・学術講演会, 2011年11月.

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)

1.特許取得

特になし

2.実用新案登録

特になし

3.その他

特になし

IV. 研究成果の刊行に関する一覧表