

厚生労働科学研究費補助金
(難治性疾患等克服研究事業 (難治性疾患克服研究事業))
分担研究報告書

重症好酸球性副鼻腔炎の臨床的研究

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 中山 元次 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に長期間観察し、重症例の臨床的検討を行うことを目的とした。術後2年以上の観察で、約3割の症例がステロイド依存性あるいは再手術例となっていた。その中でアスピリン喘息の占める割合が高かった。術後経過不良例での鼻ポリープ中に好酸球のみでなく好中球浸潤の割合が高く好酸球性炎症の重症化に関与することが想定され、また FeNO 測定は内視鏡所見の良悪との相関はなかったが副鼻腔サッカリン時間との相関があり、難治化に関与すると考えられた。

A. 研究目的

好酸球性副鼻腔炎 (ES) は副鼻腔粘膜に多数の活性好酸球浸潤を認め、従来の副鼻腔炎とは異なる臨床的と特徴を有すると定義される (春名眞一、好酸球性副鼻腔炎. 耳展 44:195-201, 2001.)。すなわち、成人発症で、血中および組織中著明な好酸球浸潤を示し、両側性病変、CT にて篩骨洞優位な副鼻腔陰影、早期から嗅覚障害を呈し、経口ステロイド薬に反応する。また、内視鏡下副鼻腔手術にて、従来の副鼻腔炎に比べ予後不良とされる。ES では、ノンアトピー型気管支喘息やアスピリン喘息するが多い。しかし、術後の経過を観察すると必ずしもすべてが予後不良ではなく、経過良好例も少なくない。喘息においては、重症喘息では、気管支粘膜に好酸球のみでなく好中球浸潤を多数認めたとの報告 (Nakagome K et al. Neutrophilic inflammation in severe asthma. Int Arch Allergy Immunol 102:96-102, 2012.) される。

しかし、実際に手術にてどの程度の改善率があり、また経過良好例と不良例の差異がどこにあるかについて報告は少ない。本研究では、術後長期間の観察で上記の臨床的検討することにある。

B. 研究方法

好酸球性副鼻腔炎 185 例 (喘息合併例 112 例、アスピリン喘息 46 例、eosinophilia 27 例) を対象とした。すべての症例は汎副鼻腔炎で両側多発性ポリープを認めた。

術後経口ステロイドを約1ヶ月内服させ、上皮化が良好になった状態で、点鼻ステロイド、抗 LT 薬と自宅での生食の鼻洗浄に切りかえ、長期間の経過観察を行う。当初は点鼻ステロイドを倍量使用するようにしている。良好な経過が維持できる場合には、点鼻ステロイドと洗浄に変更し、さらに悪化しない場合には洗浄のみで経過をみる。但し、経過中に感冒などで悪化が認められた場合には短期間の経口ステロイド投与を行い、改善した

場合に再度点鼻ステロイド、抗 LT 薬と自宅での生食の鼻洗浄に切りかえて経過を観察する。実際の診療において、患者に十分に再燃の可能性について説明し、経口ステロイド薬を常備させ、悪化した場合には本人の判断で内服を勧めている。悪化すると嗅覚障害が出現する場合が多く、改善すると嗅覚障害の改善を認めることでおよその鼻内の状態を本人も認識できる。

経過良好例の鼻ポリープ中の好酸球数および好中球数を比較した。また IL-8, IL-17, TNF- α の免疫組織学的検討をおこなった。また術後に呼気 NO 濃度を nasalFeNO と oralFeNO を測定し、同時に線毛機能を評価するために上顎洞内サッカリンテストを計測した。

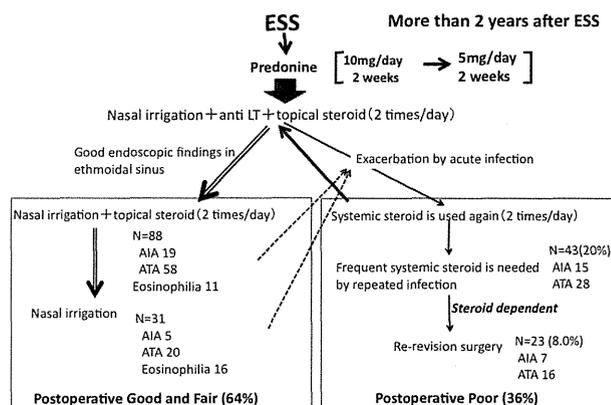
(倫理面への配慮)

1. 本研究は大学倫理委員会の認可を得ている。
2. 患者には以下の内容を説明し、同意書を得る。
 - ①組織採取は手術時に切除すべき組織材料であり、患者への不利益はない。
 - ②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。
 - ③NO 測定は非侵襲性であり、患者の負担は少ない。
 - 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。

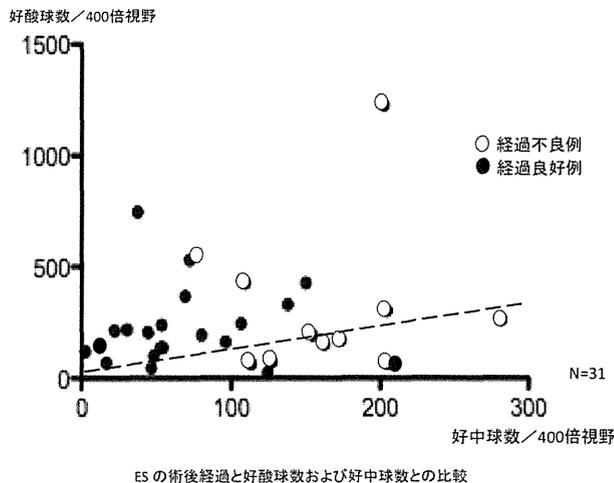
C. 研究結果

術後2年以上経過した状態で、内視鏡所見で経過良好例は約64%、経過不良例は36%を呈した(下図)。術後不良はすべて喘息合併例で、とくにアスピリン喘息合併例は約半数を呈した。全

体の8%に再手術を施行した。



経過良好例と不良例での好酸球数と好中球数を比較すると、詠歌不良例では好酸球数が高いとともに好中球浸潤も高い傾向が認められた(下図)。同時に好中球浸潤例には IL-8, IL-17, TNF- α の発現が認められた。



経過良好例と不良例での oralFeNO では有意差が認められたが、nasalFeNO では差を示さなかった。また内視鏡所見と nasalFeNO との差も認めなかった。但し、nasalFeNO と上顎洞サッカリン時間との間には相関関係が認められた。重症例では nasalFeNO 上昇と上顎洞サッカリン時間との延長が認められた。

D. 考察

好酸球性副鼻腔炎は難治性副鼻腔炎であるとされるが、どの程度の割合であるかの長期間のデータはない。今回の検討から以前より言われるように約3割が明らかに不良であり、ステロイド依存あるいは再手術になっている。その中には、アスピリン喘息合併例の比率が高い。アスピリン喘息合併副鼻腔炎では、ロイコトリエンの効果はなく、手術をしても不良であるとされる (Fokkens WJ, Lund VJ, Mullol J, Bachert C, et al. European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2012. Rhinol Suppl. 1-298, 2012.)

経過不良例と良好例での好酸球浸潤と好中球浸潤を比較すると、経過不良例には好中球浸潤の割合が高かった。Nakagomeらは重症喘息においては、好中球浸潤が高く、好酸球を誘導していると報告している。鼻組織中に好中球を誘導する L-8, IL-17, TNF- α の発現が多く認められ、副鼻腔においても重症化に寄与している可能性が高いと考えられた。

nasalFeNO と内視鏡所見による重症度の関連は認めなかったが、サッカリン時間との相関を認め、FeNO は難治化に関与していると想定された。

E. 結論

好酸球性副鼻腔炎は従来の慢性化膿性副鼻腔炎に比べ、難治性ある割合が高く、その因子に好中球浸潤や NO の関与することが示された。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 春名眞一: 慢性副鼻腔炎再手術症例に対する検討. 耳鼻臨床, 105:899-909, 2012.
- 2) 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, 39: 583-587, 2012.

2. 学会発表

- 1) Haruna S: Revision surgery treatment of Eosinophilic sinusitis. 5th World Congress for endoscopic surgery of the brain, skull base & spine combined the first global update on FESS, the sinuses & the nose, Vienna, 2012, 3.
- 2) Haruna S: Clinical evidence for macrolide therapy in chronic sinusitis and SOM. APAC, Seoul, 2012, 4.
- 3) Haruna S: Workshop: Endoscopic sinus surgery including eosinophilic sinusitis or revision sinusitis. 31th International Symposium of Infection & Allergy of the Nose, 24th Congress of the European Rhinologic Society, Toulouse, 2012, 6.
- 4) 春名眞一: 好酸球性副鼻腔炎のマネジメント. 第55回北海道耳鼻咽喉科懇話会, 旭川, 2012, 6.

5) 春名眞一: 慢性副鼻腔炎と下気道疾患との関連. 第13回 Tochigi Airway Conference, 宇都宮, 2012.10.

6) 春名眞一: 小児副鼻腔炎の診断のポイント. Allergic rhinitis forum, 横浜, 2012.11.

7) 春名眞一: 好酸球性副鼻腔炎の up to date. 第18回石川県鼻アレルギー研究会, 金沢, 2013.1.

8) 中山次久, 春名眞一, 他: 慢性副鼻腔炎における鼻呼気 NO 濃度測定の意義, 第32回耳鼻咽喉科免疫アレルギー学会, 倉敷, 2013,2.

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保健学研究院 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保健学研究院 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 医科診療医
	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
	樽谷 貴之	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

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。好酸球性副鼻腔炎（ECRS）の年齢分布割合は、現役世代（1）で20%、同（2）で31.8%、高齢者世代で37.2%、後期高齢者世代で22.2%であった。副鼻腔CT画像による重症度はECRSで高スコアであったが、世代間では差異を認めなかった。また副鼻腔手術（ESS）の手術時間に関してCTのスコアと手術時間の間には正の相関関係が認められた。一方、基礎研究であるFeNO測定とNO産生代謝機構に関しては以下の結果が得られた。ECRS群のoral FeNO値は、non-ECRS群、正常群に比較して高値であり、non-ECRS群のnasal FeNO値は有意に低値であった。副鼻腔粘膜の解析では、ECRS群で篩骨洞粘膜におけるiNOS、IL-5 mRNA発現亢進と、粘膜下の好酸球に一致して、nitrotyrosineの沈着を多く認めた。ESS術後の継続的なFeNO値の測定結果からも、ECRSにおけるNO産生と代謝機構はnon-ECRSのそれと異なっており、FeNOのモニタリングは本疾患の診断と治療評価を行う上で有用な指標となると考えられた。またアレルギー性ムチンにおける培養真菌の検討では、培養同定された真菌は、好酸球性炎症と関連する真菌が多く、その病原性と抗原性を考慮すると、これら真菌が難治性副鼻腔炎の病態惹起を引き起こしている可能性が高いことが解明された。

A. 研究目的

近年、好酸球性副鼻腔炎（ECRS）と好酸球性中耳炎（EOM）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。本年度も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検証した。また基礎的研究として上気道における一酸化窒素（NO）の産生・代謝機構に注目して、副鼻腔炎病態においてNO濃度を指標とした新たな診断法の確立を目的としたデータ収集と解析を行った。さらに日本人における難治性副鼻腔炎に合併す

るアレルギー性ムチン産生における真菌の関与の研究も行ない、同定された真菌の好酸球性副鼻腔炎への病態形成の可能性について考察した。

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。

1) 臨床研究：当科で過去 6 年間に慢性副鼻腔炎の診断で手術を施行した症例（約 250 例）について、1) 世代間：現役世代（1）（18 歳～44 歳）、現役世代（2）（45 歳～64 歳）、高齢者世代（65 歳～74 歳）、後期高齢者世代（75 歳～）における臨床像の特徴、2) 好酸球性副鼻腔炎と非好酸球性（化膿性）副鼻腔炎における相違、について検討した。

2) NO 濃度測定と NO 産生代謝機構の解析：臨床研究に同意を頂いた患者さんについては、呼気中 NO 濃度の測定と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。すなわち実地臨床における口呼気 NO（oral FeNO）と鼻呼気 NO（nasal FeNO）といった新たな炎症状態を評価可能なパラメータの確立。FeNO 値と副鼻腔炎病態との関連性。好酸球性副鼻腔炎症例に対する内視鏡下副鼻腔手術の治療効果判定への応用。さらには副鼻腔粘膜における NOS 合成酵素と酸化代謝産物の発現・産生に関する分子生物学的解析、などの研究を行った。

3) アレルギー性ムチンを用いた真菌培養：

①Ponikau らの方法に準じ sputolysin 溶液で溶解し上清液を培地に播種。②直接培地に塗布。③EDTA、Collagenase、Tween80 添加 PBS 溶液に懸濁し、上清液を培地に播種。最大 4 週間まで培養を行った。真菌は千葉大学真菌医学研究センターに送付し、菌種同定を行った。

（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、好酸球性副鼻腔炎と診断した割合は、現役世代（1）で 20%、同（2）で 31.8%、高齢者世代で 37.2%、後期高齢者世代で 22.2%であった。これは本研究の基準項目案に合致（15 歳～70 歳に多い）していた。症状発現から手術に至るまでの期間は、後期高齢者世代で有意に長かった。術前副鼻腔 CT 画像による陰影重症度は好酸球性副鼻腔炎で有意に高スコアであったが、世代間では差異を認めな

かった。また副鼻腔手術 (ESS) の手術時間に関しても、片側例、両側例ともに世代間では有意といえる差異を認めなかった。これに対して、副鼻腔 CT 陰影のスコアと手術時間の間には、片側例、両側例ともに有意な正の相関関係が認められた。

基礎研究である FeNO 測定と NO 産生代謝機構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。

2) ECRS 群と non-ECRS 群間の比較：臨床背景の比較では、気管支喘息の合併率 (0% vs. 54.5%)、末梢血の好酸球分画比率 (2.7% vs. 8.5%)、CT 画像スコア (10.3 vs. 15.3, Lund and Mackay) のいずれも ECRS 群で高値であった。治療前の FeNO の比較では、ECRS 群の oral FeNO 値は、non-ECRS 群、正常群に比較して有意に高値であった (47.6, 13.5, 15.3 ppb)。また、non-ECRS 群の nasal FeNO 値は ECRS 群、正常群に比較して有意に低値であった (30.5, 53.9, 45.5 ppb)。採取粘膜の PCR 解析では、ECRS 群で篩骨洞粘膜における iNOS、IL-5 mRNA 発現の有意な亢進を認めた。また ECRS 群では粘膜下の好酸球に一致して、nitrotyrosine (NT) の沈着を多く認めた。粘膜下における NT 陽性細胞の分布密度の測定でも、ECRS 群で有意に高値であった (57.8 vs. 17.7 cells/HPF)。

3) 好酸球性副鼻腔炎における治療効果：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。その結果、加療により口呼気 FeNO 値は低下、一方の鼻呼気 FeNO 値は上昇する傾向

が認められた。特に手術療法群ではこの変化が著明であり、術後 6 ヶ月後には oral FeNO 値で約 20% 弱の低下 (50.9 ppb vs. 36.8 ppb)、鼻呼気 FeNO 値で約 80% 強の増加 (50.6 ppb vs. 93.6 ppb) と、いずれも有意な変化を示した。

アレルギー性ムチンの検討については、同定された菌種は 14 種で、アスペルギルス属が多数を占めた。また病原性についてはその多く (12/14 : 85.7%) が多部位での感染症に関与することが認められた。さらにアレルギー性気管支肺真菌症 (ABPM) で報告された真菌が 7 種、アレルゲンとして認められている真菌が 6 種認められ。また産生されるプロテアーゼ、フィターゼがアレルゲンとして認められている真菌は 4 種であった。

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。本研究による一連の疫学調査をもとに日本人における好酸球性副鼻腔炎の発症率の推定値や臨床所見を基にした診断基準項目案が確立することとなった。また急速にすすむ社会の高齢化にともない、種々の基礎疾患を伴う高齢者の慢性副鼻腔炎を加療する機会も増加している。一方で、低侵襲手術の開発や麻酔管理の進歩により、高齢者でも手術加療を選択しやすい環境が広く普及してきている。さらに、内視鏡下鼻副鼻腔手術 (ESS) に関しても、手技の標準化と治療効果の客観的指標の確立の重要性が関連学会でも提唱されている。本検討では現在の医療環境では、高齢者においても現役世代と概ね同様の手術的加療が可能であり、手術の侵襲度

には年齢よりむしろ副鼻腔炎自体の病態（好酸球性 vs. 化膿性）と重症度（CT 画像スコア）などの因子を考慮すべきと考えられた。

好酸球性副鼻腔炎では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。ESS 術式については現在、副鼻腔炎手術技術評価委員会より副鼻腔単洞手術、選択的（複数洞）副鼻腔手術、汎副鼻腔手術、などの術式分類試案が提言されているが、今回の臨床研究の結果はこれらの内容を支持するものと考えられた。また、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一連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。

また一酸化窒素(NO)は、ヒトにおいて種々の重要な生理機能、並びに炎症の修飾と制御に深く関与している内因性調節因子である。呼気中 NO 濃度 (FeNO) の測定は、国際的な測定方法の標準化も進められている。しかしながら鼻副鼻腔における NO 濃度測定に関しては、骨壁に囲まれた副鼻腔の複雑な解剖学的構造、副鼻腔自然口を通じた生理的換気の影響因子、鼻漏や組織中に NO 自体が早期に吸収されてしまう、などの問題により、測定方法と基準値の標準化にはいたっていない。一方でヒト副鼻腔では生理的に重要な NO 産生の場であることより、種々の鼻副鼻腔疾患においても NO は、その濃度を継続的にモニタリングすることにより、病態診断や治療効果判定に役立つ新たな鼻腔機能検査法となる可能性を秘めている。

また今回の検討で ECRS における NO 産生と代

謝機構は non-ECRS のそれと異なっており、これらを背景とした FeNO のモニタリングは本疾患の診断と治療評価を行う上で有用な指標となる可能性が示唆された。

過去の報告でも慢性副鼻腔炎では罹患洞において 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。本研究でも ECRS 症例に対する 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。そしてこのような FeNO 値の変動には、ECRS 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が密接に関与している可能性が考えられた。

また好酸球性副鼻腔炎を病状増悪を惹起する原因として真菌の関与が指摘されている。今回の検討では、同定された 14 種中 12 種 (85.7%) が真菌症の起炎菌であることが判明し、多くが病原性を有していることが確認された。この結果からアレルギー性ムチンから培養される真菌は、必ずしも空気中に普遍的に認められる真菌であるとはいえず、むしろある種の病原性を有したものがアレルギー性ムチン内に定着したのか、あるいは、これら真菌が病原性を有するために難治性副鼻腔炎を引き起こした可能性が考えられた。

E. 結論

本年度の一連の研究では、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る。

F. 研究発表

1.論文発表

1) Takeno S, Taruya T, Ueda T, Noda N, Hirakawa K: Increased exhaled nitric oxide and its oxidation metabolism in eosinophilic chronic rhinosinusitis. *Auris Nasus Larynx*, Available online 13 March 2013.

2) Noda N, Takeno S, Fukui T, Hirakawa K: Monitoring of oral and nasal exhaled nitric oxide in eosinophilic chronic rhinosinusitis: A prospective study. *Am J Rhinol Allergy*, 26: 255-259, 2012.

3) 石野岳志、竹野幸夫、平川勝洋：難治性副鼻腔炎におけるアレルギー性ムチンより検出された真菌菌種の検討。日本耳鼻咽喉科感染症研究会会誌，30, 41-46, 2012.

4) 竹野幸夫、久保田和法：器官別機能と老化による病態 鼻腔機能。特集 高齢化社会と耳鼻咽喉科。JOHNS, 28: 1300-1305, 2012.

5) 竹野幸夫、樽谷貴之：喘息に伴う慢性副鼻腔炎の病態と治療。特集：副鼻腔気管支症候群と喘息の違いは。Monthly Book ENTONI, 143: 45-53, 2012.

6) 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。耳鼻免疫アレルギー (JJIAO), 30: 112-113, 2012.

2.学会発表

1) 竹野幸夫：一酸化窒素 (NO) のモニタリングと産生代謝からみた副鼻腔炎病態の比較。

第 31 回日本耳鼻咽喉科免疫アレルギー学会ミニシンポジウム，倉敷，2013,2.

2) 樽谷貴之，竹野幸夫，平川勝洋：鼻副鼻腔粘膜における NO 代謝と Asymmetric dimethylarginine (ADMA) についての検討。第 113 回日本耳鼻咽喉科学会総会・学術講演会，新潟，2012,5.

3) 野田礼彰，竹野幸夫，樽谷貴之，福入隆史，石野岳志，平川勝洋：好酸球性副鼻腔炎における一酸化窒素 (NO) 濃度のモニタリングについて。第 113 回日本耳鼻咽喉科学会総会・学術講演会，新潟，2012,5.

4) 福入隆史，樽谷貴之，宮里麻鈴，石野岳志，竹野幸夫，平川勝洋：年齢・世代と好酸球浸潤からみた当科における副鼻腔炎手術統計。第 51 回日本鼻科学会，千葉，2012,9.

5) 竹野幸夫：鼻副鼻腔における局所炎症の制御とエアロゾル療法。第 36 回日本医用エアロゾル研究会 ランチョンセミナー，下関，2012,9.

6) 竹野幸夫：鼻副鼻腔のアレルギー・炎症の

病態と治療 副鼻腔炎編. 第 51 回日本鼻科学会 ランチョンセミナー, 千葉, 2012,9.

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

厚生労働科学研究費補助金
(難治性疾患等克服研究事業 (難治性疾患克服研究事業))
分担研究報告書

再発性副鼻腔炎に関する研究

研究分担者	川内 秀之	島根大学医学部医学科	教授
研究協力者	青井 典明	島根大学医学部医学科	講師
	森倉 一朗	島根大学医学部医学科	助教
	清水 保彦	島根大学医学部医学科	助教
	清水 香奈子	島根大学医学部医学科	助教
	淵脇 貴史	島根大学医学部医学科	助教
	田村 優希江	島根大学医学部医学科	助教

研究要旨

鼻茸を有する副鼻腔炎はマクロライド系抗菌薬の併用治療により改善することも多いが、治療に抵抗性であるものが存在する。今回は、内視鏡鼻内手術の前後に、血中好酸球や組織中の好酸球を測定し再発の有無を検討した。また、再発した際にはステロイド薬（内服あるいは鼻噴霧）、Th2 反応の抑制作用を有するトシル酸スプラタスト（IPD）、ロイコトリエン受容体拮抗薬を併用し、その有用性について検討した。その結果、再発する鼻茸には様々な要因が関連しているため単純な指標を用いた評価は困難であり症例に対応した治療指針の作成が必要であると結論された。

A. 研究目的

慢性副鼻腔炎は副鼻腔の慢性感染性炎症であり、保存的治療としてシステム系薬剤とマクロライド系抗菌薬の少量長期投与が有効とされている。しかし組織学的に好酸球優位の細胞浸潤を示す副鼻腔炎は、本治療に抵抗性であることが知られている。手術的治療の後に再発を示す副鼻腔炎の好酸球やその他の因子を検討し他の薬剤の併用や変更を行い、その治療効果を検討した。

B. 研究方法

術前の鼻茸の有無や血液中の好酸球、組織学的な好酸球浸潤の程度を識別化して、再発の有無との関係を確認した。さらに再発症例に対して鼻内視鏡手術前後での薬理効果の異なる薬剤の併用

効果について、その有効性を臨床症状（自覚症状・他覚所見）と病理標本の組織所見から検討した。

（倫理面への配慮）

研究内容の公表などにあたり、患者の個人情報保護されていること、サンプル提供に対して事前の説明を行っていることの配慮がなされている。（本学付属病院倫理委員会で承認済）

C. 研究結果

鼻茸を有する副鼻腔炎は一部で難治性であることが分かっており好酸球浸潤を伴うものが数多く報告されている。今回我々の検討で3か月以内に明らかに再発を示した副鼻腔炎症例は2割程

度であった。これらの症例の多くは術前の血液中の好酸球の割合が高いものであった。しかし、血液中の好酸球は変動しており経過を追うと正常値を示すこともあった。手術によって摘出した鼻茸の病理標本でも再発を示した症例の鼻茸の好酸球浸潤の程度はまちまちで必ずしも好酸球浸潤の有無のみで予後が規定されるわけではないと考えられた。

また、再発症例にステロイド薬（内服あるいは鼻噴霧）、Th2 反応の抑制作用を有するトシル酸スプラタスト（IPD）、ロイコトリエン受容体拮抗薬を併用したところ、鼻茸の消失に至った症例はなかったが症状の緩和や鼻茸の抑制には効果があると考えられた。

D. 考察

鼻茸を有する鼻副鼻腔炎について再発に関連する因子は好酸球浸潤の有無は非常に重要である。ただしリウマチなどの合併症により免疫抑制剤やステロイドを投与されていたりアレルギー合併例やアスピリン喘息の症例も含まれているため評価が困難であった。血液中の好酸球の割合も常に変動しており再発性副鼻腔炎でも経過の中で血中好酸球が変動している症例が存在した。

副鼻腔炎は良性疾患であり手術をすれば治ると考えがちであるため術後経過を長期に観察することは困難で術後経過を他院に依頼した症例の中には再発している症例もあるかもしれない。

E. 結論

鼻茸を有する鼻副鼻腔炎について再発を予測する因子として好酸球が重要であるが現時点ではステロイド薬（内服あるいは鼻噴霧）、Th2 反応

の抑制作用を有するトシル酸スプラタスト（IPD）、ロイコトリエン受容体拮抗薬など病態に応じたテーラーメイドの薬物療法が選択される必要がある。術後再発をした副鼻腔炎の病態や治療については新たな治療戦略が必要であろう。

F. 健康危険情報

報告すべき情報はない。

G. 研究発表

1. 論文発表

1) Fujieda S, Kurono Y, Okubo K, Ichimura K, Enomoto T, Kawauchi H, Masuyama K, Goto M, Suzaki H, Okamoto Y, Takenaka H: Examination, diagnosis and classification for Japanese allergic rhinitis. Japanese guideline. *Auris Nasus Larynx*, 39:553-556, 2012.

2) 川内秀之：IRS（第14回国際鼻科学会）、ISIAN（第30回国際シンポジウム「鼻に関する感染とアレルギー」）。*感染炎症免疫*, 42(2), 2012年7月25日

3) 青井典明, 川内秀之：化学伝達物質遊離抑制薬．アレルギーの臨床, 32(4):(331)39-(335)43, 2012.

4) 荻野敏, 川内秀之, 原田保：スギ花粉症に対するプラナルカスト（オノン®）の有効性に関する検討-3年間の比較. *アレルギー・免疫*, 19(10), 2012,9.

5) 佐藤紀男：2012年のスギ花粉前線. 日本花粉学会会誌, 58(1):2012,6.

6) Nasal Physiology. Macrophage,2013

7) Kawauchi H: Nasal Physiology. Nasal defensive proteins.

8) 川内秀之：花粉症治療における初期療法の基本的な考え方. ALL-Ex, 特別号, 2013,1.

9) 川内秀之：特集 花粉症患者治療の実際と今後の方向性-特集に寄せて-. アレルギーの臨床, 33(1), 16, 2012,12.

2.学会発表

1) 淵脇貴史, 孫遜, 吉開泰信, 川内秀之：アレルギー性鼻炎におけるCD30 ligandの役割. 第113回日本耳鼻咽喉科学会総会・学術講演会, 新潟市, 2012,5.

2) 清水香奈子, 青井典明, 清水保彦, 川内秀之：肥満細胞の脱顆粒とサイトカイン産生に及ぼすH1受容体拮抗薬の作用. 第24回日本アレルギー学会春季臨床大会, 大阪市, 2012,5.

3) Kawauchi H: Mucosa immunity of nasopharynx and its clinical impact. 15th ASIAN RESEARCH SYMPOSIUM IN RHINOLOGY, Singapore, 2012,5.

4) Kanako Shimizu, Noriaki Aoi, Yasuhiko Shimizu, Hideyuki Kawauchi: In Vitro Mast

Cell Regulation with H1 Receptor Antagonists. 15th ASIAN RESEARCH SYMPOSIUM IN RHINOLOGY, Singapore, 2012,5.

5) Aoi N, Morikura I, Shimizu Y, Shimizu K, Tamura Y, Kawauchi H, Ogino S, Harada T: The efficacy of pretreatment using pranlukast for cedar pollinosis impact on impairment of work productivity and sleepiness in the daytime. 24th ERS – 31st

6) H. Kawauchi: Pharmacological effect of 14-ring membered Macrolide series of antibiotics and its clinical usage. 24th ERS – 31st ISIAN, Toulouse, France, 19 June, 2012

7) Kawauchi H: Mucosal immunity of the nasopharynx and its clinical application for downregulating allergic rhinitis. 24th ERS – 31st ISIAN, Toulouse, France, 2012,6.

8) Kawauchi H: Sublingual immunotherapy with a rice-based edible vaccine expressing cedar pollen multiple T cell epitopes attenuates the nasal symptoms in murine allergic rhinitis model with pollinosis. 24th ERS – 31st ISIAN, Toulouse, France, 2012,6.

9) Kawauchi, H, Yamada T, Tongu M, Aoi, N, Takagi H, Takaiwa F: Sublingual immunotherapy with a rice-based edible vaccine expressing cedar pollen multiple T

cell epitopes attenuates the nasal symptoms in murine allergic rhinitis model with pollinosis. European Academy of Allergy and Clinical Immunology Congress 2012 Geneva, Switzerland, 2012,6.

10) 清水香奈子, 青井典明, 清水保彦, Qu Yin Fei, 田村優希江, 川内秀之: スギ花粉症患者の薬物療法における抗ヒスタミン薬の位置づけ-臨床効果から見たその有用性と臨床薬理学的考察-. 第 16 回日本ヒスタミン学会, 岡山市, 2012,10.

11) 清水保彦, 青井典明, 清水香奈子, 淵脇貴史, 森倉一朗, 川内秀之: リポプロテイン刺激による上皮細胞からの IL-8 産生における抗ヒスタミン薬の抑制効果と臨床的意義. 第 16 回日本ヒスタミン学会, 岡山市, 2012,10.

12) Yin Fei Qu, Miki Tongu, Yukie Tamura, Takaya Yamada, Noriaki Aoi, Ichiro Morikura, Takafumi Fuchiwaki, Hideyuki Kawauchi : Sublingual immunotherapy induces regulatory function of IL-10 expressing CD4⁺ CD25⁺ Foxp3⁺ T cells of cervical lymph nodes and actually attenuates nasal symptoms upon allergen exposure in murine allergic rhinitis model. 第 31 回日本耳鼻咽喉科免疫アレルギー学会, 倉敷市, 2013,2.

13) 青井典明, 荻野敏, 原田保, 兵行儀, 川内秀之: スギ花粉症に対するプラシルカストによ

る初期療法の有用性-患者満足度調査を含めて (2012 年の検討). 第 31 回日本耳鼻咽喉科免疫アレルギー学会, 倉敷市, 2013,2.

14) 川内秀之, 青井典明, 清水保彦, 森倉一朗: 季節性アレルギー鼻炎患者に対するモメタゾンフランカルボン酸エステル水和物点鼻液の投与時期の違いによる有用性の検討. 第 31 回日本耳鼻咽喉科免疫アレルギー学会, 倉敷, 2013,2.

15) 青井典明: 作用機序から考えた第 2 世代抗ヒスタミン薬による初期療法の有用性. シンポジウム 23 スギ花粉症治療の最前線, 第 24 回日本アレルギー学会春季臨床大会, 大阪市, 2012,5.

16) AOI N: Toll-like receptors and its role in the pathogenesis of inflammation in sinonasal mucosa. 24th ERS - 31st ISIAN, Toulouse, France, 2012,6.

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

慢性副鼻腔炎における緑膿菌の感染経路に関する研究

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

研究要旨

緑膿菌はさまざまな耳鼻咽喉科疾患で検出され、慢性中耳炎、喀痰、慢性副鼻腔炎の順に多く認められるが、緑膿菌が鼻・副鼻腔粘膜に感染するメカニズムや経路に関しては、不明な点が多い。今回われわれは、ヒト鼻粘膜上皮細胞における緑膿菌による鼻・副鼻腔粘膜バリア機能への影響の検討を行ったのでここに報告する。

A. 研究目的

緑膿菌は弱毒菌であるため健常者に感染を引き起こすことはほとんどないが、免疫不全など全身的、あるいは慢性呼吸器感染症など局所的な感染防御機構が低下した場合に原因菌となることがある。耳鼻咽喉科領域では、さまざまな疾患で緑膿菌を検出することがあるが率は低く、慢性中耳炎、喀痰、副鼻腔炎の順に多く認められる。

緑膿菌は、色素やムコイド、外毒素など、本菌特有の多種類の物質を産生するが、これらの中でもエラスターゼは、菌が宿主細胞に侵入し定着する際に作用すると考えられており、蛋白質を分解するプロテアーゼの一つである。

緑膿菌が産生するエラスターゼは、ヒト気管上皮細胞において、タイト結合の破壊および細胞骨格の再構成により上皮細胞間隙の透過性を増加させ、上皮バリア機能の低下を導くと考えられているが、ヒト鼻粘膜上皮細胞ではその影響及び機序は不明である。

今回われわれは、緑膿菌が鼻副鼻腔に感染する機序を明らかにする目的に、ヒト鼻粘膜上皮細胞のタイト結合におけるエラスターゼによるバリア機能への影響の検討を行った。

B. 研究方法

慢性副鼻腔炎にて手術を行った患者より採取した鼻粘膜を用い、ヒト鼻粘膜上皮細胞を培養した。緑膿菌が産生するエラスターゼで処置し、タイト結合分子 (Claudin, Occludin, Tricellulin など)、上皮バリア機能の維持に重要な S100A7 (psoriasin) の発現の変化を観察した。

- ① 緑膿菌エラスターゼ投与後の経上皮電気抵抗を測定し、タイト結合機能の評価を行った。
- ② 緑膿菌エラスターゼ投与後の種々のタイト結合蛋白の変化を見た。
- ③ 緑膿菌エラスターゼ投与後の Occludin の局在の変化を免疫染色を行って観察した。
- ④ PAR2 を介したシグナル伝達経路の解明をす

るため、各種シグナル伝達経路阻害剤を用いた。

(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

① 緑膿菌産生エラスターゼ投与後一時的に経上皮電気抵抗の低下を認めタイト結合の破綻が起こっていると考えられるが、数時間後には回復している。

② Claudin-1, 4, Occludin, Tricellulin の蛋白において 30 分、1 時間で発現の低下がみられるが、4 時間までに回復している。PAR-2, S100A7 ではタイト結合蛋白と同様に 30 分、1 時間で発現の低下がみられ、4 時間までに回復している。PAR-1, S100A8/9, SPINK5 では変化を認めない。

③ 処置 1 時間後、一部の膜から occludin 蛋白の消失がみられ、その後時間経過とともに回復が認められる。

④ 緑膿菌産生エラスターゼによるタイト結合蛋白の変化は、いくつかのシグナル伝達経路を介していることが示唆された。

D. 考察

緑膿菌から産生されたエラスターゼは PAR2 を活性化し、PKC, MAPK, PI3K, JNK を介して核

内移行シグナルである NF κ B を介し核内に入る。タイト結合に作用する経路、あるいは、エラスターゼが直接的にタイト結合に作用する経路の二つの経路で、タイト結合の破壊をもたらすのではないかと考えられる。

緑膿菌などによりタイト結合機能が一時的に低下した時に細菌やカビが体内に侵入し、二次的感染がおこるのではないかと考えられた。

E. 結論

緑膿菌が原因の慢性副鼻腔炎ではエラスターゼにより一過性に一部のタイト結合蛋白の低下がみられ、その調節機構は分子間で異なる可能性が考えられた。緑膿菌エラスターゼ処置ヒト鼻粘膜上皮細胞において、タイト結合への直接的な作用の他に PAR2 を介した作用があると考えられた。緑膿菌産生エラスターゼによるタイト結合蛋白の変化は、いくつかのシグナル伝達経路を介していることが示唆された。

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*, 122(6):1185-92, 2012,6.

2) Shirasaki H, Kanaizumi E, Seki N, et al.: Localization and upregulation of the nasal

histamine H1 receptor in perennial allergic rhinitis. Mediators Inflamm, 2012. 951316, 2012.

3) Kamekura R, Kojima T, Go M, et al.: The role of IL-33 and its receptor ST2 in human nasal epithelium with allergic rhinitis. Clin Exp Allergy, 42: 218-28, 2012.

4) Shirasaki H, Kanaizumi E, Seki N, et al.: Correlation of local FOXP3-expressing T cells and Th1-Th2 balance in perennial allergic nasal mucosa. Int J Otolaryngol, 259867, 2011.

2. 学会発表

1) 野村一颯, 小島隆, 小幡和史, 平川賢史, 宮田遼, 計良宗, 郷充, 近藤敦, 黒瀬誠, 高野賢一, 大國毅, 澤田典均, 氷見徹夫: Elastase によるヒト鼻粘膜上皮バリア機能への影響. 第101回日本病理学会総会, 東京, 2012, 4.

2) 野村一颯, 小島隆, 小幡和史, 平川賢史, 宮田遼, 計良宗, 郷充, 近藤敦, 黒瀬誠, 高野賢一, 大國毅, 澤田典均, 氷見徹夫: Elastase によるヒト鼻粘膜上皮バリア機能への影響. 第33回日本再生・炎症学会総会, 福岡, 2012, 7.

3) 野村一颯, 小島隆, 小幡和史, 平川賢史, 宮田遼, 計良宗, 郷充, 近藤敦, 黒瀬誠, 高野賢一, 大國毅, 澤田典均, 氷見徹夫: Elastase によるヒト鼻粘膜上皮バリア機能への影響. 第51回日本鼻科学会総会・学術講演会, 千葉,

2012, 9.

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
(難治性疾患等克服研究事業(難治性疾患克服研究事業))
分担研究報告書

鼻茸における好酸球性炎症の歴史の変遷に関する研究

研究分担者 岡野 光博 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科耳鼻咽喉・頭頸部外科学 准教授
研究協力者 春名 威範 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科耳鼻咽喉・頭頸部外科学 医員
野山 和廉 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科耳鼻咽喉・頭頸部外科学 医員

研究要旨

慢性副鼻腔炎(鼻茸)における好酸球性炎症の頻度や程度は増加傾向にあると思われるが、経時的な変遷については不明な点が多い。そこで今回我々は、1960年代からの鼻茸(n=198)を対象として鼻茸浸潤好酸球数に関する歴史的コホート研究を行った。1960年代、1970年代、1980年代の間では浸潤好酸球数に有意な差を認めなかった。一方、2012年の浸潤好酸球数は1960年代、1970年代、1980年代のいずれと比較しても有意に高かった。2012年の標本のうち22.7%が一視野あたり100個以上の浸潤好酸球を認めたが、1980年代以前の標本ではそのような浸潤好酸球を認めたものはなかった。この要因として、衛生仮説、マクロライド療法の普及、喘息有病率の増加などが考えられた。以上の結果より、慢性副鼻腔炎(鼻茸)における好酸球性炎症は頻度も程度も増加している可能性が示唆された。

A. 研究目的

好酸球性副鼻腔炎の概念は森山らにより2002年に提唱された、比較的新しいものである。従って慢性副鼻腔炎(鼻茸)における好酸球性炎症の頻度や程度は増加傾向にあると思われるが、経時(歴史)的な変遷については不明な点が多い。そこで今回我々は、1960年代からの鼻茸を対象として、鼻茸浸潤好酸球数に関する歴史的コホート研究を行った。

B. 研究方法

岡山大学附属病院もしくは岡山済生会総合病院にて副鼻腔根本術あるいは内視鏡下鼻内副鼻腔手術を行った成人で、病理組織診断名に「鼻茸」と記載のある患者から得られた鼻茸スライド(n=198)を対象とした。ステロイド全身投与を行っている患者は除外した。400倍にて検鏡し、細胞浸潤が最も多くみられた5視野

の平均浸潤好酸球数を計測した。内訳は、1960年代が16例、1970年代が29例、1980年代が56例、2012年が97例であった。統計計算にはMann-WhitneyのU検定を用い、5%未満の危険率を有意とした。

(倫理面への配慮)

2012年の対象に関しては、学術的な意義について十分な説明を行い、同意・協力が得られた患者からの標本のみを使用した。本研究は岡山大学大学院医歯薬学総合研究科・倫理委員会による審査を受け(課題名:慢性副鼻腔炎およびアレルギー性鼻炎患者の鼻腔・副鼻腔内におけるアラキドン酸代謝関連酵素に関する研究、受付番号372)、承認されている。

C. 研究結果

1960年代の標本での平均浸潤好酸球数は6.4+/-3.9、1970年代の標本での平均浸潤好酸

球数は 11.8 \pm 10.8、1980 年代の標本での平均浸潤好酸球数は 10.1 \pm 12.3 であった。1960 年代、1970 年代、1980 年代の間では有意な差を認めなかった。一方、2012 年の標本での平均浸潤好酸球数は 61.8 \pm 65.2 であった。2012 年の平均浸潤好酸球数は 1960 年代、1970 年代、1980 年代のいずれと比較しても有意 ($p < 0.001$) に高かった。2012 年の標本のうち 22 例 (22.7%) が一視野あたり 100 個以上の浸潤好酸球を認めたが、1980 年代以前の標本では一視野あたり 100 個以上の浸潤好酸球を認めたものはなかった。

D. 考察

今回の結果では、近年になり鼻茸の好酸球性炎症が増加していることが示された。特に 1980 年代以前では著明な好酸球浸潤 (一視野あたり 100 個以上) を示す標本がみられなかったことから、いわゆる好酸球性副鼻腔炎は新しい疾患であることが示唆された。

近年になり好酸球性炎症が顕著となった背景としてはいくつかの要因が考えられる。ひとつには、アレルギー性鼻炎の増加と同様に衛生仮説 (hygiene hypothesis) が挙げられる。すなわち微生物への曝露の減少が Th2 型のアレルギーや好酸球性炎症を誘導するというものである。我々は、好酸球性副鼻腔炎における衛生仮説のエビデンスとして、グラム陰性菌の菌体成分であるリポ多糖 (LPS) の前曝露は鼻茸分離細胞による IL-5 の産生を有意に抑制することを最近報告した (Higaki T, Okano M, et al. COX/PGE₂ axis critically regulates effects of LPS on eosinophilia-associated cytokine production in nasal polyps. *Clinical and Experimental Allergy* 42: 1217-1226, 2012.)。特に本邦では、副鼻腔炎はかつて“蓄

膿症 (empyema)” と呼ばれていたように 1980 年代以前の副鼻腔炎では高菌量の細菌曝露により好酸球性炎症が抑制されていた可能性が考えられる。

1980 年代後半からの副鼻腔炎に対するマクロライド療法の普及も好酸球性副鼻腔炎の病態に関与する可能性が考えられる。マクロライド療法は IL-8 の産生抑制作用やバイオフィルム形成抑制作用などを介して好中球性の炎症や細菌の感染や定着を抑制する作用を有している。その結果として、前述した衛生仮説などを介して好酸球性炎症を誘導あるいは増悪させる可能性も示唆される。また好酸球性副鼻腔炎には喘息が合併する頻度が高いことも知られている。喘息の有病率の増加が好酸球性副鼻腔炎の増加に連鎖する可能性も否定できない。

一方、今回の検討では解釈の限界も指摘できる。例えば 1980 年代以前の症例では標本以外の診療情報を入手することが困難であった。標本作製がどのような副鼻腔炎患者を対象に行われていたか不明であり、選択バイアスを生じている可能性は否定できない。今後も好酸球性副鼻腔炎の頻度や程度について、プロスペクティブな疫学研究を進めることが望まれる。

E. 結論

鼻茸の好酸球性炎症は頻度も程度も増加している可能性が示唆された。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Makihara S, Okano M, Fujiwara T, Kimura M, Higaki T, Haruna T, Noda Y,

- Kanai K, Kariya S, Nishizaki K: Early interventional treatment with intranasal mometasone furoate in Japanese cedar/cypress pollinosis: a randomized placebo-controlled trial. *Allergy International*, 61; 295-304, 2012.
- 2) Higaki T, Okano M, Fujiwara T, Makihara S, Kariya S, Noda Y, Haruna T, Nishizaki K
- 3) :COX/PGE2 axis critically regulates effects of LPS on eosinophilia-associated cytokine production in nasal polyps. *Clinical and Experimental Allergy*, 42: 1217-1226, 2012.
- 4) Ohta N, Makihara S, Okano M, Kurakami K, Ishida A, Furukawa T, Suzuki Y, Watanabe T, Kakehata S, Aoyagi M: Roles of IL-17, Th1, and Tc1 cells in patients with IgG4-related sclerosing sialadenitis. *Laryngoscope*, 122: 2169-2174, 2012.
- 5) Okno M, Fujiwara T, Makihara S, Fujiwara R, Higaki T, Kariya S, Noda Y, Haruna T, Nishizaki K: Characterization of IL-18 expression and release in the pathogenesis of chronic rhinosinusitis. *International Archives of Allergy and Immunology*, 160: 275-286, 2012.
- 6) Higaki T, Okano M, Makihara S, Fujiwara T, Haruna T, Noda Y, Kariya S, Nishizaki K: Early interventional treatment with intranasal corticosteroids is superior to post-onset treatment in pollinosis. *Annals of Allergy Asthma and Immunology*, 109: 458-464, 2012.
- 7) Kariya S, Okano M, Higaki T, Makihara S, Haruna T, Eguchi M, Nishizaki K. Neutralizing antibody against granulocyte/macrophage colony-stimulating factor inhibits inflammatory response in experimental otitis media. *Laryngoscope*, 2012 (doi: 10.1002/lary.23795).
- 8) 岡野光博: 代替医療として有効なものに何があるか? *JOHNS*, 28: 85-88, 2012.
- 9) 岡野光博: ヒノキ花粉症についての知見. *アレルギー・免疫*, 19; 28-35, 2012.
- 10) 岡野光博: こどものアレルギー性鼻炎. *耳鼻咽喉・頭頸部外科*, 84: 23-28, 2012.
- 11) 岡野光博: Q29.アレルギー性鼻炎の診断. *小児科学レクチャー*, 2: 643-649, 2012.
- 12) 岡野光博: 抗 PGD2・TXA2 薬. *アレルギーの臨床*, 32: 319-324, 2012.
- 13) 岡野光博: アレルギー性鼻炎. *日本胸部臨床*, 71: S112-8, 2012.
- 14) 岡野光博: 序～真菌とアレルギー・炎症～. *アレルギー・免疫*, 19; 1041-1042, 2012.
- 15) 岡野光博: 慢性副鼻腔炎における真菌の関与. *アレルギー・免疫*, 19; 1080-1087, 2012.
- 16) 岡野光博: アレルギー性鼻炎における治