

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	講師
	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

好酸球性副鼻腔炎はその治療法や予後が従来型の慢性副鼻腔炎とは異なるので、外来診療の初期に的確に診断されなければならない。臨床的には早期からの嗅覚障害と両側多発性鼻茸を呈することが特徴である。それらの所見を反映する CT 画像所見は、“篩骨洞優位な高度の副鼻腔陰影”に加えて、“特に後部篩骨洞と嗅裂陰影が高度”である。これらの CT 画像所見と末梢血好酸球増多所見は好酸球性副鼻腔炎の臨床診断に有用である。

A. 研究目的

好酸球性副鼻腔炎はマクロライド療法や内視鏡下副鼻腔手術を用いても易再発性の難治性副鼻腔炎として臨床的に確立されてきた疾患概念であるが、いまだに日本鼻科学会や日本耳鼻咽喉科学会としての好酸球性副鼻腔炎の定義や診断基準は定められてはいない。一方、好酸球性副鼻腔炎の臨床的特徴や診断・治療に関してはコンセンサスが得られつつあり、特に鼻内所見や副鼻腔の CT 画像所見は特徴的であり臨床診断に重要である。

本研究では、かつては慢性化膿性副鼻腔炎などと呼ばれていた従来型の慢性副鼻腔炎（非好酸球性副鼻腔炎）と好酸球性副鼻腔炎の鑑別診断に重要な CT 画像所見の特徴を比較検討する。

B. 研究方法

当科で内視鏡下副鼻腔手術を施行した両側鼻茸を有する慢性副鼻腔炎症例を対象とし、以下のようにサブタイプに分類した。すなわち、昨年度の

分担研究で報告した好酸球性副鼻腔炎の診断基準によって好酸球性副鼻腔炎 (Eosinophilic chronic rhinosinusitis; ECRS) を診断した。好酸球性副鼻腔炎以外の症例は非好酸球性副鼻腔炎 (non-Eosinophilic chronic rhinosinusitis; non-ECRS) とし、さらに通年性アレルギー性鼻炎を合併する症例を非好酸球性副鼻腔炎アレルギー性鼻炎合併例 (non-ECRS w/AR)、通年性アレルギー性鼻炎を合併しない症例は非好酸球性副鼻腔炎アレルギー性鼻炎非合併例 (non-ECRS w/o AR) とした。そして 3 群の症例の副鼻腔 CT 画像を Lund-Mackay grading system (Lund-Mackey 分類) を用いて評価した。さらに、3 群の各副鼻腔陰影スコアをロジスティック回帰分析を用いて比較検討し、それぞれの群の副鼻腔陰影の特徴を調べた。

(倫理面への配慮)

対象者には本研究の目的を文書で説明し、同意を得ている。また、個人情報は匿名化し厳重に保

管しており、対象者に不利益や危険が生じないよう対応している。

C. 研究結果

CT 画像による副鼻腔陰影の評価には一般的に Lund-Mackey 分類が用いられているが、好酸球性副鼻腔炎では嗅裂病変が特徴の一つであることから、我々は Lund-Mackey 分類にさらに嗅裂陰影の評価を加えた独自の評価法 (Lund-Mackey 分類の変法) を用いた。ECRS と non-ECRS では上顎洞以外の篩骨洞、前頭洞、蝶形骨洞の CT スコアで有意差が見られ、ECRS の陰影が高度であった。また、嗅裂陰影も有意に ECRS が高度であった。これら有意差がみられた各副鼻腔陰影の中で、オッズ比が特に高かったのは後部篩骨洞、総篩骨洞 (前・後篩骨洞の和) と嗅裂陰影であった。また、ECRS と似た“篩骨洞優位”な副鼻腔陰影を呈する non-ECRS w/AR の場合には、前篩骨洞陰影が高度であっても後篩骨洞陰影や嗅裂陰影は軽度であった。

D. 考察

好酸球性副鼻腔炎の CT 画像所見の特徴は“篩骨洞優位な高度な副鼻腔陰影”に加え“後部篩骨洞と嗅裂にも高度な陰影”が見られることであり、この結果は好酸球性副鼻腔炎の病態をよく反映していると考えられる。好酸球性副鼻腔炎では鼻茸が中鼻道の内・外側に多発性に生じるが、これは上顎洞や前篩骨洞に加えて後篩骨洞や嗅裂にも病変を生じている事を意味し、上記の特徴的な CT 画像所見を一致する。

一方、ECRS と似た“篩骨洞優位”な副鼻腔陰影を示す non-ECRS w/AR は、前篩骨洞陰影が高度

であっても後篩骨洞陰影や嗅裂陰影は軽度であり、CT 画像所見画像所見上でも ECRS と鑑別される。

このような画像所見の違いは、サブタイプに分類された各慢性副鼻腔炎の罹患しやすい副鼻腔が異なることを示しており、単に phenotype の相違ではなく病態に関連した endotype の相違であることを示唆している。

E. 結論

好酸球性副鼻腔炎の CT 画像所見の特徴は、単に“篩骨洞優位な陰影”ではなく、後篩骨洞と嗅裂の高度な陰影を特徴としており、これらは好酸球性副鼻腔炎の病態に関連した endotype の特徴でもある。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1) 石戸谷淳一、塩野理：慢性炎症の概念と病態 炎症巣のリモデリング - JOHNS 27: 1713-1717, 2011

2) 石戸谷淳一、佐久間康徳：専門医のためのアレルギー学講座 好酸球増多を主徴とする疾患 好酸球性副鼻腔炎と好酸球性中耳炎 - アレルギー 60: 535-546, 2011

3) 石戸谷淳一、佐久間康徳、塩野理、小松正規、佃守：好酸球性副鼻腔炎の病態 - 臨床免疫・アレルギー科 55: 429-434, 2011

- 4) 石戸谷淳一、塩野理、佐久間康徳：好酸球性副鼻腔炎のCT画像・アレルギー・免疫, 19: 830-837, 2012
- 5) 石戸谷淳一、佐久間康徳、塩野理：好酸球性副鼻腔炎における診断基準の論点. 日鼻誌, 51: 41-44, 2012
- 6) 石戸谷淳一:免疫系の仕組みと基礎 細胞内シグナル伝達経路. JOHNS, 29:347-352, 2013
- 7) 石戸谷淳一：好酸球性副鼻腔炎と喘息 infoAllergy 62, 印刷中, 2013
- 8) 石戸谷淳一、佐久間康徳、塩野理：好酸球性副鼻腔炎の病態. JOHNS, 29, 印刷中, 2013
- 9) 佐久間康徳、石戸谷淳一：見落とししやすい耳鼻咽喉科疾患 好酸球性副鼻腔炎. MB ENT, 印刷中, 2013
- 10) 佐久間康徳、石戸谷淳一、平間真理子：オマリズマブ（抗IgEモノクローナル抗体）が効果を示した好酸球性中耳炎の一例. Otol Jpn, 印刷中, 2013
- 2.学会発表
- 1) 石戸谷淳一：好酸球性副鼻腔炎・好酸球性中耳炎と喘息 第51回日本呼吸器病学会・シンポジウム「気腔～肺胞までの粘膜病態：one airway, one disease」（東京、2011年4月）
- 2) 石戸谷淳一：好酸球をターゲットとした治療
- および副鼻腔炎合併症への対応 第23回日本アレルギー学会春期臨床大会・教育セミナー3「難治性アレルギー性鼻炎の治療戦略」（千葉、2011年5月）
- 3) 石戸谷淳一：好酸球性副鼻腔炎における診断基準の論点 - 第50回日本鼻科学会・鼻科学臨床問題懇話会「好酸球性副鼻腔炎の診断と評価基準作成の試み」（岡山、2011年12月）
- 4) 佐久間康徳、石戸谷淳一、平間真理子、塩野理、山下ゆき子、島田翔子、高田顕太郎、堀井千裕、佃守：好酸球性副鼻腔炎の臨床的診断基準とその問題点. 第112回日本耳鼻咽喉科学会総会, 京都, 2011.5
- 5) Sakuma Y, Ishitoya J, Shiono O, Hirama M, Tsukuda M : New Clinical Criteria for Chronic Eosinophilic Rhinosinusitis In Japan. 14th International Rhinologic Society—30th International Symposium On Infection and Allergy of the Nose, Tokyo, Japan, 2011,Sept.
- 6) 佐久間康徳、石戸谷淳一、平間真理子、河野敏朗、佃守：好酸球性中耳炎の局所IgEに関する検討. 第21回日本耳科学会, 沖縄, 2011.11
- 7) 佐久間康徳、石戸谷淳一、平間真理子、塩野理、山下ゆき子、佃守：好酸球性副鼻腔炎の臨床的診断基準とその問題点. 第50回日本鼻科学会, 岡山, 2011.12
- 8) 石戸谷淳一：好酸球性副鼻腔炎の病態と臨床.

第 24 回日本アレルギー学会・教育講演, 大阪,
2012, 5.

9) 石戸谷淳一、佐久間康徳、平間真理子、塩野
理、山下ゆき子：篩骨洞優位を示す副鼻腔陰影の
多様性と慢性副鼻腔炎の細分類. 第 51 回日本鼻
科学会, 千葉, 2012, 9.

10) 石戸谷淳一：喘息と副鼻腔炎. 第 31 回日
本耳鼻咽喉科免疫アレルギー学会・ランチョンセ
ミナー, 倉敷, 2013, 3

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

特記すべきことなし

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

好酸球性副鼻腔炎の診断基準作成と網羅的解析に関する研究

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	寺田 哲也	大阪医科大学	耳鼻咽喉科	講師
	鈴木 倫雄	大阪医科大学	耳鼻咽喉科	大学院生

研究要旨

鼻噴霧用ステロイド薬が慢性副鼻腔炎における鼻茸に及ぼす影響を検討し、鼻茸の成因について研究した。手術前1週間鼻噴霧用ステロイド薬を使用した鼻腔の鼻茸と噴霧していない鼻腔の鼻茸を比較検討した。iNOS および PGD2 産生抑制が示され、鼻茸および好酸球性副鼻腔炎の成因のひとつとして好酸球に発現する iNOS を介した NO または PGD2 の関与が示唆された。
の関与が考えられた。

A. 研究目的

鼻噴霧用ステロイド薬が慢性副鼻腔炎における鼻茸に及ぼす影響を検討し、慢性副鼻腔炎の発
生機序を解明することを目的とした

B. 研究方法

慢性副鼻腔炎手術予定の被験者に手術直前の1
週間に片方の鼻腔(広い方)にのみ鼻噴霧用ステ
ロイド薬を噴霧していただいた。両側の鼻茸を摘
出し左右を(噴霧側、非噴霧側を)比較検討した。

免疫組織化学で COX1、COX2、iNOS、H-PGDS
についての染色、qPCR で COX1、COX2、iNOS
を定量、ELISA で PGD2 の定量を施行し解析を
行なった。

(倫理面への配慮)

取得した検体の匿名化に配慮した。また、研究
対象者には手術前1週間に片側だけの鼻噴霧用
ステロイド薬を使用することによる不利益に関

し説明と同意を行い配慮した。

C. 研究結果

COX1 については、免疫組織化学で組織全体に
びまん性に発現していたが、qPCR では点鼻側が
抑制される傾向を認めた。COX2 については、免
疫組織化学では十分な免疫反応を得られず、
qPCR では COX1 同様に点鼻側が抑制される傾向
を認めた。有意差は認めなかった。iNOS は好酸
球を中心に発現しており、点鼻側で有意に抑制さ
れた。qPCR でも点鼻側で有意に抑制される結果
が得られた。H-PGDS については、免疫組織化学
を行い今後解析を行う段階である。PGD2 につい
ては、ELISA で定量を行い点鼻側で有意に抑制さ
れた。

D. 考察

鼻噴霧用ステロイド薬の作用機序として、
iNOS を介する NO 産生抑制、COX を介する

PGD2 産生抑制の可能性が示唆された。

2. 実用新案登録

無し

E. 結論

鼻茸および好酸球性副鼻腔炎の成因のひとつとして好酸球に発現する iNOS を介した NO または PGD2 の関与が考えられた。

3. その他

なし

F. 健康危険情報

特に無し

G. 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 Allergology International. 2011; 60: 491-496

2. 学会発表

2) 鈴木倫雄, 寺田哲也, 西角 章, 櫛原新平, 乾 崇樹, 河田 了: 鼻噴霧用ステロイド薬の効果発現機序についての検討. 第 51 回日本鼻科学会総会, 千葉, 2012,9.

3) 鈴木倫雄, 寺田哲也, 櫛原新平, 乾 崇樹, 河田 了: 鼻噴霧用ステロイド薬の効果発現機序についての検討. 第 31 回日本耳鼻咽喉科免疫アレルギー学会, 倉敷, 2013.2.

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)

1. 特許取得

無し

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

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、経ロ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人が多い。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。

術後経ロステロイドを約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ロ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ケースが多く、改善すると嗅覚障害の改善を認めることでお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。

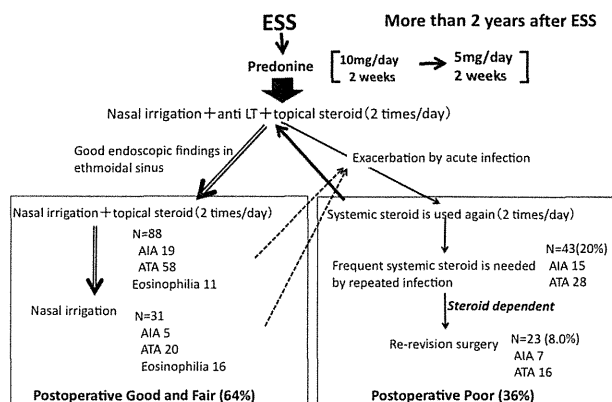
(倫理面への配慮)

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。

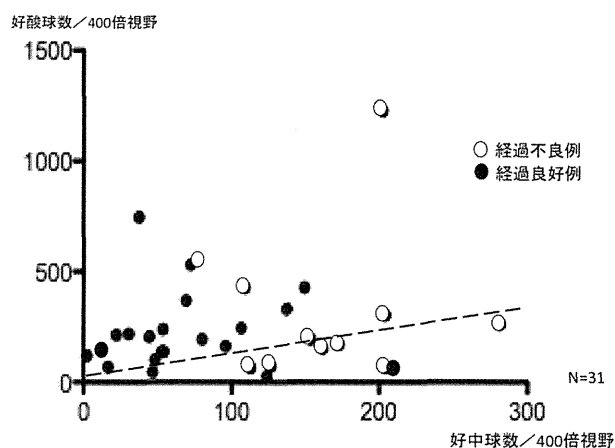
C. 研究結果

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、経過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。



ES の術後経過と好酸球数および好中球数との比較

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: 鼻閉に対するデイサージェリー下鼻甲介手術を除いて. *日耳鼻* 114:755-60, 2011.

2) 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.

3) 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.

4) 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.

5) 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 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.

6) 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.

7) Haruna S: Clinical evidence for macrolide therapy in chronic sinusitis and SOM. APAC, Seoul, 2012,4.

8) 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.

9) 春名眞一: 好酸球性副鼻腔炎のマネージメント. 第55回北北海道耳鼻咽喉科懇話会, 旭川, 2012.6.

10) 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.

11) 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.

12) 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.

13) 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（E CRS）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E CRS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。E CRS群のoral FeNO値は、non-E CRS群、正常群に比較して高値であり、non-E CRS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、E CRS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、E CRSにおけるNO産生と代謝機構はnon-E CRS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（E CRS）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 産生の場合であることより、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、必ずしも空气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, 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.

8) 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.

9) Noda N, Takeno S, Fukuiri 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.

10) 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誌, 30, 41-46, 2012.

11) 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.

12) 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.

13) 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) 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)

5) 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.

6) 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.

7) 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.

8) 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.

9) 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.

10) 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

鼻茸を有する鼻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鼻副鼻腔炎は、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) 木下芳一, 川内秀之, 天野祐二編集: 経鼻内視鏡検査の為のアトラス-鼻, 咽・喉頭, 食道の病変で困ったら. 南江堂, 131p, 2011 年 4 月 10 日

2) 川内秀之: 4. 抗真菌薬の使い方. 耳鼻咽喉科・頭頸部外科 Vol.85, No. 5 31-39, 2011

3) Yuichi Majima, Yuichi Kurono, Katsuhiko Hirakawa, Keiichi Ichimura, Shinichi Haruna, Harumi Suzaki, Hideyuki Kawauchi, Kazuhiko Takeuchi, Kensei Naito, Yasuhiro Kase, Tamotsu Harada, Hiroshi Moriyama: 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*, 39(1), 38-47, 2011

4) Takafumi Fuchiwaki, Xun Sun, Kenjiro

- Fujimura, Hisakata Yamada, Kensuke Shibata, Hiromi Muta, Eckhard R. Podack, Hideyuki Kawauchi, Yasunobu Yoshikai: The central role of CD30L/CD30 interactions in allergic rhinitis pathogenesis in mice. *European Journal of Immunology*, 41, 2947-2954, 2011
- 5) 川内秀之: 季節性アレルギー性鼻炎(花粉症)治療におけるフェキソフェナジン塩酸塩の有用性. *診療と新薬*, 48(9), 9(841)-15(847), 2011
- 6) 川内秀之: アレルギー性鼻炎(花粉症を含む). *診断と治療*, 100 巻増刊号, 437-443, 2012
- 7) 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.
- 8) 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
- 9) 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.
- 10) 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.
- 11) 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.
- 12) *Nasal Physiology. Macrophage*, 2013
- 13) Kawauchi H: *Nasal Physiology. Nasal defensive proteins.*
- 14) 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.
- 15) 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) 川内秀之, 青井典明, 清水香奈子, 兵行儀, 原田保, 荻野敏: プラナルカストによるスギ花粉症初期療法の有用性. 第 23 回日本アレルギー学会春季臨床大会, 千葉市, 5月14日
- 2) Ichiro Morikura, Noriaki Aoi, Yasuhiko Shimizu, Kanako Shimizu, Takafumi Fuchiwaki, Qu Yinfei, Hideyuki Kawauchi: Clinicopathological Features and Treatment Strategy of Invasive Type of Paranasal Sinus Aspergillosis. IRS & ISIAN 2011, Tokyo, 2011.9.20
- 3) Hideyuki Kawauchi: Mucosal Immunity of