

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

好酸球性副鼻腔炎に対する手術術式に関する研究

担当責任者	鴻 信義	東京慈恵会医科大学耳鼻咽喉科 教授
研究協力者	松脇 由典	東京慈恵会医科大学耳鼻咽喉科 講師
研究協力者	浅香 大也	東京慈恵会医科大学耳鼻咽喉科 講師
研究協力者	中山 次久	東京慈恵会医科大学耳鼻咽喉科 講師

研究要旨

好酸球性副鼻腔炎はしばしば中鼻道や嗅裂に鼻茸を伴うため、噴霧ステロイドや吸入また鼻洗浄などの局所加療がしにくく、手術療法が必要な症例が少なくない。しかし好酸球性副鼻腔炎においては、顕著な粘膜病変や骨病変などを除去する際に術野からの出血が比較的多い。このために内視鏡画面は血液の付着で妨げられやすく、鉗子操作の方向や術野のオリエンテーションを誤り眼窩壁や頭蓋壁を損傷してしまう可能性がある。手術時副損傷のリスクを回避し、適切な手術を好酸球性副鼻腔炎症例に対して施行し、治療成績を向上させるためには、1) 患者の体位や頭位をいつも同一にする、2) 術前CTより患者の副鼻腔形態やバリエーションの有無を詳細に確認する、3) 術中の出血をできるだけ減らす、4) 鉗子を適切に選択し使用する、5) 半月裂孔や篩骨胞、鼻堤蜂巢を確実に開放し、頭蓋と眼窩内壁のラインをしっかりと露呈する、6) ナビゲーションを利用する、ことが肝要と考える。

A. 研究目的

好酸球性副鼻腔炎はしばしば中鼻道や嗅裂に茸を伴うため、噴霧ステロイドや吸入また鼻洗浄などの局所加療がしにくく、手術療法(内視鏡下鼻副鼻腔手術、以下 ESS ちする)が必要な症例が少なくない。しかし好酸球性副鼻腔炎においては、顕著な粘膜病変や骨病変などを除去する際に術野からの出血が比較的多い。このために内視鏡画面は血液の付着で妨げられやすく、鉗子操作の方向や術野のオリエンテーションを誤り眼窩壁や頭蓋壁を損傷してしまう可能性がある。

本研究では、好酸球性副鼻腔炎症例に対して ESS を安全かつ適切に施行し、良好な術後経過が得られるような手術術式を検討し、本疾患に対する治療成績を向上させることを目的とする。

B. 研究方法

東京慈恵会医科大学付属病院で ESS を施行した好酸球性副鼻腔炎に対し、術前所見および手術時所見、使用した手術鉗子、ナビゲーション使用の有無などを中心に検討し、より効果的かつ安全で合併

症リスクの低い術式について考察する。

(倫理面への配慮)

本研究は、東京慈恵会医科大学倫理委員会の承認を得ている

C. 研究結果

ESS 術中副損傷のリスクを回避するためには、以下の事項が重要と考えられた。

1. 術者は患者の右側に立って執刀するため、右側副鼻腔の手術時は鉗子操作が内側に向かいやすく、また左側副鼻腔では外側すなわち眼窩内側壁方向に鉗子操作が向かいやすい。したがって、患者の頭をやや術者側に傾けると、鉗子操作が左右副鼻腔で同じになり、手術を進める方向を誤りにくなる。しかし、患者の頭を術者側に傾け過ぎ、しかも体位がセミファーラー位よりも低く頭部を下げて執刀していると、手術操作を患者の左側から行う形になるので、右眼窩内側壁の方向に鉗子操作が向かいやすくなる。
2. 術前 CT より症例の眼窩内側壁、眼窩内組織および

副鼻腔構造との解剖学的位いか、また陳旧性の眼窩壁骨折がないかどうかなどを確認しておく。また、眼窩内側壁の傾斜角にも注意を払う。

3. 術中の出血をコントロールし、術野をできるだけ血液のない状態に保つ。術野や内視鏡レンズが血液で汚れたら、ガーゼでこまめに拭き取るか、また生理食塩水で洗い流すとよい。

4. 鉗子を適切に選択し、正しく使用する。篩骨洞内では主に鋭匙鉗子よりも截除鉗子を用いる。とくに眼窩内側壁の近傍では、上向きの截除鉗子を用いて蜂巢骨の除去や粘膜病変を切除する。そのさい、上向きの截除鉗子は眼窩内側壁の傾斜に対して平行に当てて切除していく。原則的に直角には当てない。また、鋭匙鉗子も原則的に眼窩内側壁では用いない。截除鉗子では切除面が鉗子辺縁よりやや内側になるぶん内側壁骨は損傷しにくい、鋭匙鉗子では鉗子の先端や辺縁でも組織が切除されるため、内側壁骨も病変や蜂巢骨と一緒に切除してしまうリスクがある。なお、蜂巢骨や鉤上突起などの切除にはスタンツェも有用だ。また、マイクロデブリッダーの使用は、眼窩内側壁近傍では控えるべきである。

5. 半月裂孔および鼻堤蜂巢をしっかりと開放することで、眼窩内側壁の最外側が確認できる。ここをきっかけにして、眼窩内側壁のラインを後方～上方に追っていく。ちなみに半月裂孔の手前は涙道、後方は眼窩内側壁になる。

上顎洞膜様部を十分広くに開大し、篩骨上顎移行部が確認できれば、そこから眼窩内側壁のラインが追える。

6. 術中、適宜眼球を手指で圧迫すると、眼窩内側壁骨が損傷されていれば内視鏡下に骨壁が動くことが確認される。また脂肪組織が逸脱している症例では、眼球を圧迫するとさらに多量の脂肪組織が篩骨洞内に出てくる。逆に、眼球を圧迫しても内側壁が動かない時は、損傷は生じていないと判断できる。

7. 再手術例や術後性嚢胞など副鼻腔形態が著明に変貌している症例ではナビゲーションシステムを利用する。

D. 考察

ESS 施行中に生じる副損傷には、頭蓋損傷(篩板損傷やそれに伴う髄液鼻漏など)、眼窩損傷(眼窩内側壁損傷、外眼筋損傷、視神経管損傷など)、涙道損傷、また血管損傷(前篩骨動脈、蝶口蓋動脈損傷など)、多量の出血などがある。副損傷の結果、視力・視野障害などが永久的に残ってしまう症例から、幸いにして何の障害も生じなかった症例までその程度は様々であるが、ヒヤリ・ハット症例も含めれば、本邦における副損傷の発生頻度は看過できない状況にあると考える。以前、当教室が行った前向き検討では、ESS 中に何らかの副損傷が発生した症例は3.3%で、そのうち眼窩内側壁損傷が2.1%で最多だった。また頭蓋底部の骨損傷が0.5%あった。いずれも国立病院医療安全管理協議会が提唱するインシデントレベルで Grade 2 以下に相当し、髄液漏閉鎖などの追加処置を要した症例もあったが、永続的な障害を来した症例は幸いなかった。

合併症を起こした術者は経験が浅い若手医師から熟練した上級医まで様々であり、経験数さえ多ければよしというわけではない。また患者側の因子として、高度病変や過去の手術による鼻副鼻腔形態の変貌は副損傷が発生する土壌となりうるが、一方で軽度～中等度病変や初回手術であっても副損傷は生じている。近年マイクロデブリッダーが普及し、ESS の中で多用されているが、「持続吸引によりブレード内に引き込まれた部分を高速回転刃で切除する器械」なため、眼窩壁や頭蓋底の骨を気付かないうちに破碎してしまうか、あるいは病変により術前から欠損していると、眼窩内組織や脳硬膜などの軟らかな組織がブレード内に吸引され一気に切除されてしまう可能性がある。ESS を施行するさいには、これらのことを常に念頭に入れ副損傷を避ける必要がある。さらに、術野の血液はマメに拭い取り、できるだけ良好な内視鏡視野の下で鉗子操作を行うことを心がけ、仮に副損傷が発生してもすぐに認識しそれ以上は進行・拡大しないよう心掛ける。

副損傷が発生してしまった時の対処方法は副損傷の程度で異なるが、一般的に頭蓋底損傷で髄液漏となった場合には、周囲の病変をまず清掃したのち鼻粘膜や大腿筋膜・脂肪組織などで頭蓋底を再閉鎖する。また眼窩内側壁を損傷した場合、眼窩内脂肪の逸脱のみであれば脂肪を眼窩内に押し戻したのち

シリコンプレートなどで軽く固定しステロイド投与で眼窩内圧が過度に高まらないよう注意する。一方、内直筋や視神経自体を損傷してしまうと回復不可能な状況にもなりうるが、早期に気づいて損傷範囲が狭ければ、筋肉の縫合や視神経管開放で対処できる事もある。

E. 結論

ESSにおける眼窩内側壁損傷に関して重要な事は、まずは術野の出血をコントロールし、上顎洞や半月裂孔また上鼻甲介などのランドマークを術野にしっかりと露呈し、できるだけ内視鏡視野と術野を良好に保つことだ。また術中は常に鉗子先端に注目し、仮に眼窩内側壁や頭蓋底が損傷されてもできるだけ早い時点で状況に気づけば、術後の視器障害や髄膜炎などの後遺症の発生を防ぐことができる。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

1) Nakayama T, Otori N, Asaka D, Okushi T, Haruna S. Endoscopic modified medial maxillectomy for odontogenic cysts and tumours. *Rhinology*. 52; 376-380, 2014.

2) Nakayama T, Okushi T, Yamakawa S, Kuboki A, Haruna S. Endoscopic single-handed septoplasty with batten graft for caudal septum deviation. *Auris Nasus Larynx*. 41; 441-445, 2014.

3) 鴻 信義. 鼻科領域におけるナビゲーション手術の現状と今後の展望. *日耳鼻* 117. 775-781, 2014.

4) 鴻 信義. マイクロデブリッダーによる下鼻甲介粘膜手術. *耳喉頭頸* 87. 43-46, 2015.

5) 鴻 信義. 鼻性髄液漏閉鎖術のコツ. *JOHNS* 31. 215-218, 2015.

2. 学会発表

1) Otori N. (Lecture): Endoscopic Modified Medial

Maxillectomy: approaching to the anterior, inferior and lateral wall of the maxillary sinus. 22nd Seoul National University Hospital International Course on ESS of the Nose and Paranasal Sinuses. Seoul (Korea). April, 2014.

2) Otori N. (Round Table Discussion): Endoscopic surgery for Juvenile Nasopharyngeal Angiofibroma. 6th World Congress for Endoscopic Surgery of the Brain, Skull Base & Spine. Milan (Italy). April, 2014.

3) Otori N. (Round Table Discussion): FESS vs ESS; indications and technical hints. 6th World Congress for Endoscopic Surgery of the Brain, Skull Base & Spine. Milan (Italy). April, 2014.

4) Otori N. (Interactive Round Table): The Frontal sinus. 25th ERS & 32th ISIAN. Amsterdam (The Netherlands). June, 2014.

5) Otori N. (Interactive Round Table): Management of complications of acute rhinosinusitis. 25th ERS & 32th ISIAN. Amsterdam (The Netherlands). June, 2014.

6) 鴻 信義. 鼻副鼻腔疾患に対する内視鏡手術. 福岡県耳鼻咽喉科専門医会講演会. 福岡. 2014 年 10 月.

7) 鴻 信義. 小児副鼻腔炎に対する外科的アプローチ. 宮崎小児感染症研究会. 宮崎. 2014 年 10 月.

8) 鴻 信義. ESS におけるマイクロデブリッダーの安全かつ有効な使い方. 第 16 回耳鼻咽喉科手術支援システム・ナビ研究会. 米子. 2014 年 11 月.

9) 鴻 信義. 副鼻腔炎に対する内視鏡手術と術後ケア -最近の話題を中心に-. 第 35 回滋賀県耳鼻咽喉科専門医会. 大津. 2014 年 11 月.

10) Otori N. (Round Table): Powered endoscopic sinus surgery (PESS) -how to use microdebrider

safely & effectively. ISIAN-IRS-PARS 2014. Dubai (UAE). November, 2014.

11) Otori N. (Round Table): Endoscopic modified medial maxillectomy for the maxillary lesions. ISIAN-IRS-PARS 2014. Dubai (UAE). November, 2014.

12) Otori N. (Cadaver dissection): Trans-planum approach to skull base. ISIAN-IRS-PARS 2014. Dubai (UAE). November, 2014.

13) Otori N. (Round table): Endoscopic repair of the orbital wall fractures. ISIAN-IRS-PARS 2014. Dubai (UAE). November, 2014.

14) 鴻 信義. 副鼻腔炎に対する内視鏡手術と術後ケア -最近の話題を中心に-. 第 202 回長手久会. 名古屋. 2015 年 1 月.

15) 鴻 信義. 内視鏡下鼻副鼻腔手術 -基本手技、合併症の予防と対応、術後ケアを中心に-. 第 199 回兵庫県耳鼻咽喉科医会学術講演会. 神戸. 2015 年 1 月.

16) 鴻 信義. 内視鏡下鼻副鼻腔手術 -基本手技、副損傷の予防と対処-. 神戸鼻アレルギー講演会 神戸. 2015 年 2 月.

17) 鴻 信義. ESS における副損傷とその対応法 -眼窩損傷を中心に-. 第 25 回頭頸部外科学会 大阪. 2015 年 1 月.

18) 鴻 信義. 鼻手術における合併症とその対応について. 第 2 回阪神地区鼻手術講演会. 兵庫. 2014 年11月.

慢性副鼻腔炎における T 細胞の検討に関する研究

担当責任者 岡本 美孝 千葉大学大学院医学研究院 耳鼻咽喉科・頭頸部腫瘍学 教授
研究協力者 飯沼 智久 千葉大学大学院医学研究院 先進気道アレルギー学寄附講座 特任助教
研究協力者 大木 雄示 千葉大学医学部附属病院 耳鼻咽喉・頭頸部外科 医員

研究要旨

鼻副鼻腔炎局所での免疫応答について検討するために、手術で採取したポリープ中のサイトカインの濃度測定、分離したリンパ球の解析を行った。その結果、好酸球性副鼻腔炎の鼻ポリープ中には非好酸球性副鼻腔炎の鼻ポリープに比較して有意に Th2 サイトカインの濃度が高く、また CD4T 細胞には高い IL-17RB の発現がみられた。これらの CD4T 細胞は anti-CD3/CD28 と IL-25 刺激により多量の Th2 サイトカインの産生がみられ、好酸球性副鼻腔炎の病態形成に関わっている可能性が示唆された。

A. 研究目的

難治性副鼻腔炎に対する新規治療開発を目指して、鼻副鼻腔炎局所での免疫応答を明らかにする。これまで局所のリンパ球を分離した検討は少なく、特に浸潤する T 細胞の検討を行った。

B. 研究方法

手術にて採取した鼻ポリープを用いた。対照として副鼻腔炎の合併のないアレルギー性鼻炎患者あるいは肥厚性鼻炎患者の下鼻甲介粘膜を用いた。ホモゲナイズ後に上清のサイトカインを ELISA にて、FACSならびにセルソーターを用いて浸潤細胞を分離しその機能を解析した。

C. 結果

好酸球性副鼻腔炎 (ECRS;両側篩骨洞に強い陰影を呈し、組織中の好酸球数が $\times 400$ 倍で 70 個/1 視野以上存在) 31 症例、非好酸球性副鼻腔炎 (NECRS) 27 症例、対照鼻粘膜 (Control) 10 症例について解析を行った。分離した CD4 陽性 T 細胞は PCR にて検討した。

ECRS ポリープ中には IL-5, IL-13, IL-25 が NECRS や Control に比較して有意に高濃度に認められた。ポリープ中の浸潤 CD4 陽性 T 細胞の検討では、IFN- γ の mRNA 発現は NECRS に高く、GATA-3, IL-5, IL-9, IL-17RB, ST2 発現は ECRS 群で

有意に高値を呈した。IL-17RB、ST2 発現はアトピー群、非アトピー群と比較すると差は認められなかった。一方、ポリープ中の IL-25 濃度は同じくポリープ中の IL-5 濃度、好酸球数と相関が見られた。ポリープ浸潤 T 細胞について、サイトカイン産生を検討すると、IL-5 については ECRS 群では anti-CD3/CD28 あるいは IL-25 刺激により産生が誘導されるが、2 つの共刺激により著明に産生の増加が認められた。NECRS 群については刺激によっても IL-5 産生は低く、共刺激による産生増強も明らかではなかった。他方、IFN- γ 産生については共刺激によって NECRS 群では ECRS 群に比較して有意に高い産生が認められた。

D. 考察

好酸球性副鼻腔炎に浸潤する T 細胞は IL-17RB 及び ST2 発現を発現する CD4T 細胞が存在し、特に IL-25 濃度が上昇していた。T 細胞への抗原刺激と IL-25 の刺激により IL-5 などの Th2 サイトカインの多量の産生がみられることから、好酸球性副鼻腔炎の病態の形成に関与している可能性が示唆された。

E. 結論

好酸球性副鼻腔炎局所に浸潤する T 細胞には IL-17RB 発現の亢進がみられる。IL-25 に対する反応性の亢進が好酸球浸潤の増悪因子として作用し、pathogenic Th2 細胞として機能している可能性があ

る。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1) Endo Y, Hirahara K, Iinuma T, Shinoda K, Tumes DJ, Yamamoto H, Okamoto Y, Nakayama T. The IL-33/ST2-p38 axis confers memory Th2 cell pathogenicity in the airway. Immunity. 42, 294-308

2) Iinuma T, Okamoto Y, Yamamoto H, Inamine A, Sakurai D, Funakoshi U, Yonekura S, Sakurai D, Nakayama T. Mucosal T cells that express high IL-17RB levels are involved in the pathogenesis of eosinophilic chronic rhinosinusitis with nasal polyps. Annals of Allergy, Asthma and Immunology in press.

2. 学会発表

1) 岡本美孝. 上気道粘膜の免疫応答とその治療への応用;アレルギー性鼻炎と頭頸部がんに対して. 宿題報告. 第 115 回日本耳鼻咽喉科学会. 2014 年 5 月福岡

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

多重代入法による臨床データ解析に関する研究

担当責任者 浦島 充佳 東京慈恵会医科大学分子疫学研究部 教授

研究要旨

既存の臨床研究データを用いて多重解析法の妥当性の検討を行った。73%、70%のデータが保たれていれば、多重代入法を用いることにより、有意差をもって同じ結論を示した。一方、欠損値のまま解析すると有意差は損なわれた。来年度以降順次臨床試験が開始される予定であるが、欠損値が発生した場合にも、多重代入法を用いて結果の精度をより上げることができると考えられた。

A. 研究目的

最初から欠損値など無いに越したことはない。しかし臨床研究の現場では追跡不能例や欠損値が発生する。そこで、欠損値を埋める統計学的手法の1つである多重代入法: multiple imputation が考案された。

多重代入法 の合理性は以下である。「追跡不能や欠損が生じるには、何か理由があるからだ」と考えるべきである。仮に年収を訊ねる設問があり、その欠損値が 30% で一番多かったとする。欠損値は無視した年収の中央値が 500 万円だったとする。欠損値に 500 万円をあてはめるとバイアスを生じる。理由は、年収の低い人に無記載が多かったかもしれないからである。また、仮に中央値をあてはめようと、ヒストグラムを描いたとき、中央値の 500 万円のところだけが不自然に多くなり、分散が狭くなる。しかしながら年収が低い人全員が欠損値ではない。そこで、年齢、教育年数など諸々の因子から年収欠損値を予測して埋めるのである。この「欠損値を多くの因子から判断して埋める手法」を「多重代入法」と呼ぶ。中央値をあてはめるよりははるかに精度が高くなるはずである。

我々の過去に行った妊娠中の生活習慣が 3 歳時点の CBCL にみる行動異常に影響を与えるかを多重代入法で検討した。

B. 研究方法

Stata ver. 13.1 を購入し、以下のコマンドを使い解析した。100%揃っているデータに対して、適当な欠損値を作成し、結果の一致度を比較することで多重

代入法の妥当性を検証した。

C. 研究結果

100%そろったデータ・セットで得られる結論: ①「母親の教育年数が長いと児の行動異常は改善される」、②「妊娠中の喫煙は後の児の行動異常につながる」は、それぞれ 73%、70%のデータが保たれていれば、多重代入法を用いることにより、有意差をもって同じ結論を示した。一方、欠損値のまま解析すると有意差は損なわれた。

D. 考察

来年度以降順次臨床試験が開始される予定であるが、欠損値が発生した場合にも、多重代入法を用いて結果の精度をより上げることができると考えられた。

E. 結論

多重解析法もデータ解析の際、使用する。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1) Okamoto A, Sehouli J, Yanaihara N, Hirata Y, Braicu I, Kim BG, Takakura S, Saito M, Yanagida S, Takenaka M, Yamaguchi N, Morikawa A, Tanabe H, Yamada K, Yoshihara K, Enomoto T,

Itamochi H, Kigawa J, Matsumura N, Konishi I, Aida S, Aoki Y, Ishii N, Ochiai K, Akiyama T, Urashima M. Somatic copy number alterations associated with Japanese or endometriosis in ovarian clear cell adenocarcinoma. PLoS One. 2015 Feb 6;10(2):e0116977.

2) Hirata Y, Murai N, Yanaihara N, Saito M, Saito M, Urashima M, Murakami Y, Matsufuji S, Okamoto A. MicroRNA-21 is a candidate driver gene for 17q23-25 amplification in ovarian clear cell carcinoma. BMC Cancer. 2014 Nov 3;14:799.

3) Urashima M, Mezawa H, Noya M, Camargo CA Jr. Effects of vitamin D supplements on influenza A illness during the 2009 H1N1 pandemic: a randomized controlled trial. Food Funct. 2014 Sep;5(9):2365-70.

4) Kobayashi N, Murayama Y, Yuki I, Ishibashi T, Ebara M, Arakawa H, Irie K, Takao H, Kajiwara I, Nishimura K, Karagiozov K, Urashima M. Natural course of dissecting vertebrobasilar artery aneurysms without stroke. AJNR Am J Neuroradiol. 2014;35:1371-5.

2.著書(単著)

浦島 充佳: Stata による医療系データ分析入門
東京図書株式会社 2014 年 5 月

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)

なし

鼻茸マウスモデルの作成に関する研究

担当責任者	神田 晃	関西医科大学耳鼻咽喉科・頭頸部外科 講師
研究協力者	近藤 健二	東京大学医学部耳鼻咽喉科 講師
研究協力者	小林 良樹	関西医科大学耳鼻咽喉科・頭頸部外科 助手
研究協力者	尹 奏貴	関西医科大学耳鼻咽喉科・頭頸部外科 医員

研究要旨

本研究課題「重症好酸球性副鼻腔炎に対する新しい治療戦略」を遂行するためには、ヒト好酸球性副鼻腔炎の解析結果を検証するために疾患マウスモデルを用いた検討が必要となる。しかし、鼻茸を伴った好酸球性慢性副鼻腔炎モデルマウス作成の成功例は、ほとんどなく、十分に検討されていないため、本疾患マウスモデルの作成が急務となっている。ヒトのデーターを基にして、その疾患マウスを解析することで、好酸球性副鼻腔炎のメカニズム解明と新しい治療戦略の開発につながることを期待される。そこで鼻茸マウスモデルの作成に着手し検討をおこなったのでその研究結果を報告する。

A. 研究目的

重症好酸球性副鼻腔炎に対する新しい治療戦略の開発を遂行するためには、好酸球性副鼻腔炎の形成メカニズムを解明する必要がある。鼻茸を伴ったヒト好酸球性副鼻腔炎から得られたデーターの検討と疾患マウスモデルを用いた検討が求められる。現在、好酸球性副鼻腔炎マウスモデルは、Kim らが報告したプロトコールのみである(*Am J Rhinol Allergy*. 2011;25(6):e255-61)。しかし、そのプロトコールは、100 日以上膨大な時間と手間暇を要し、アレルギー性鼻炎モデルに *Staphylococcus aureus* enterotoxin B (SEB)で追加処理した実験系のため、より簡便でかつ好酸球自身の役割を検討することができる好酸球性副鼻腔炎マウスモデルの樹立が急務となっている。

分担研究者の神田は、好酸球自身の機能的な役割を検討するため、naïve ドナーマウス(wild type や SCID マウス)の下気道に経気道的に活性化好酸球を transfer し検討をおこなったところ、活性化好酸球はリンパ球非存在下でも気道リモデリングと気道過敏性を亢進させることを報告している(*J Allergy Clin Immunol*. 2009;124:573-82)。そこで、本分担研究において、より簡便な新たなアプローチを開発するため、活性化好酸球を経鼻的に transfer する実験系を

用いて検討する考えに至った。本研究は、今後の好酸球性副鼻腔炎のメカニズム解と新しい治療の開発に大きく寄与するモデルになると考えられる。

B. 研究方法

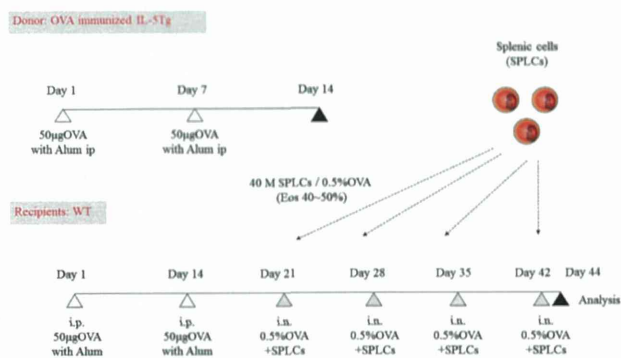
1. 好酸球性副鼻腔炎マウスモデルの作成

鼻茸を伴う好酸球性副鼻腔炎を作成するために、図に示すような好酸球を多く含む細胞(SPLCs 中の好酸球は 50%前後)を経鼻的に transfer モデルを用いて検討した。ドナーマウスとして IL-5Tg (Balb/c バックグランド)を使用した。IL-5 Tg マウスに ovalbumin (OVA)を腹腔内投与した後、脾臓から splenic cells (SPLCs)を分離し、0.5%OVA で 30min 刺激し(*in vitro* 下で)、活性化 SPLCs を準備した。尚、今回のプロトコールでは、SPLCs から好酸球を分離しなかった。一方、レスピエントマウス(Balb/c)は、OVA を2回腹腔内投与して全身感作させた後、ドナーマウスの脾臓から分離した活性化 SPLCs (0.5%OVA in PBS に再浮遊させた: 1×10^6 cells/ μ L)を経鼻的に隔週で 4 回 transfer (i.n.; intranasal)した後、検討をおこなった。比較検討をおこなうため、① PBS 経鼻投与群、② 0.5%OVA 経鼻投与群、③ SPLCs with 0.5%OVA 経鼻投与群の 3 群に分けて比較検討した。

2. 好酸球性副鼻腔炎マウスモデルの評価

レシピエントマウスは、当教室が開発したマウス鼻腔通気度検査測定装置を用いて検討した後、鼻・副鼻腔の組織染色をおこなった。還流固定をせずに凍結標本から鼻・副鼻腔の切片を作成できる川本法を用いてH&E染色した。また、マウスの一部は、研究協力者である東京大学耳鼻咽喉科教室の shipping し、絶食水状態後に嗅覚行動の実験をおこなった。嗅覚行動実験後、還流固定した後、鼻・副鼻腔の組織染色をおこなった。

尚、全ての動物実験は、関西医科大学動物実験委員会の承認を受けている(承認番号 14-085(02))。



C. 研究結果

現在、1 回目の実験の実験が終了し、2回目の実験を解析している最中である。以下にその結果を述べる。

1. 1 回目の実験結果:

3 回目の 40×10^6 SPLCs を transfer した後、SPLCs 投与群 6 匹中、5 匹が死亡した。transfer 直後に死亡したマウス 2 匹に関しては、そのまま鼻・副鼻腔の組織切片を作成し、H&E 染色をおこなった。明らかなポリープの形成は、認められなかったが、上皮が肥厚している所見があった。鼻腔通気度に関しては、解析予定のマウスが全て死亡したため、検討できなかった。

一方、嗅覚行動に関する検討は、今回 1 匹しか検討できなかったため、結論を得ることはできないが、他の群と比べ、明らかな嗅覚行動の異常が観察された。組織学的検討に関しては、同様にポリープの形成は認められなかった。

2. 2 回目の実験結果:

2 回目の実験では、 20×10^6 SPLCs まで減量して経鼻投与したが、8 匹中 4 匹が途中経過で死亡した。1 回目の嗅覚行動異常を検証するために研究協力者である東京大学医学部耳鼻咽喉科の近藤健二講師

に shipping し、検討をしたところ、ばらつきはあるものの他の群と比べ、嗅覚行動異常が認められた。組織学的検討に関しては、現在、解析中である。

D. 考察

本プロトコルは、マウスの嗅覚行動異常と鼻・副鼻腔の上皮層の肥厚を引き起す可能性があると考えられた。しかし、本プロトコルでは、明らかなポリープの形成には至らなかった。また、SPLCs with 0.5%OVA の OVA 感作マウスへの transfer は、半数以上のマウスが死亡したため、レシピエントマウスに対してかなり強いストレスが加わったものと推察された。経鼻投与の方法に関する改善が必要と考えられた。

以上のことから、プロトコルを再検討する必要があると思われる。今回、好酸球を多く含む SPLCs の transfer のみしか検討していないため、まずは、好酸球を単離して transfer する系をおこなっていく必要がある。また、Th2 コンディション下で実験をおこなっているため、好酸球を transfer する時、自然免疫系の活性化が必要と考えている。事実、Kim らは、Th2 pathology に SEB で処理したプロトコルで鼻茸の作成に成功している。特に好酸球は、TLR2 により強い活性化を示すので(Blood. 2009;113:3235-44)、好酸球を transfer する時に SEB や真菌成分などで刺激するプロトコルを検討している。

E. 結論

本研究は、まだ開始されたばかりであるため、検討を継続していく必要である。明らかな嗅覚行動異常と上皮層の肥厚を示唆する所見をすでに得ているため、本プロトコルを改良する必要があると思われる。本疾患モデルの作成に成功する事ができれば、実地臨床で大きな関心事項である好酸球性副鼻腔炎の解明につながり、社会に大きなインパクト与えることが出来る研究になると期待される。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1.論文発表 未発表

2.学会発表 未発表

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)

1.特許取得

新しいマウス慢性副鼻腔炎モデルの作成が成功すれば、発表前に関係各位と相談し、そのプロトコールを出願する予定である。

2.実用新案登録

なし

3.その他

なし

Ⅱ. 委託業務成果報告

(好酸球性副鼻腔炎治療に関する探索研究)

好酸球性副鼻腔炎鼻ポリープ由来の培養構成細胞からのサイトカインの分泌に関する研究

担当責任者	池田 勝久	順天堂大学耳鼻咽喉科学講座 教授
研究協力者	神谷 和作	順天堂大学耳鼻咽喉科学講座 准教授
研究協力者	本間 博友	順天堂大学耳鼻咽喉科学講座 助教
研究協力者	小野 倫	順天堂大学耳鼻咽喉科学講座 助教
研究協力者	広津 幹夫	順天堂大学耳鼻咽喉科学講座 助教
研究協力者	塩澤 晃人	順天堂大学耳鼻咽喉科学講座 助教

研究要旨

副鼻腔粘膜、鼻茸に多数の好酸球浸潤を伴う、難治性かつ再発性のいわゆる好酸球性副鼻腔炎が注目されている。本研究では、好酸球性副鼻腔炎の病態について真菌と IL-17A の面から検討した。鼻ポリープからの培養上皮細胞では、真菌抽出物は濃度依存的に好酸球性炎症関連サイトカインである IL-5/IL-13/RANTES や炎症性サイトカインである IL-6/IL-8/IL17A/TNF- α /GM-CSF を誘導し、L-17A 刺激は IL-6、TSLP、G- γ -CSF、GM-CSF、TNF α が有意に増加した。培養線維芽細胞は IL-17A 刺激で IL-9、G-CSF は著明な増加をみとめた。

A. 研究目的

副鼻腔粘膜、鼻茸に多数の好酸球浸潤を伴う、難治性かつ再発性のいわゆる好酸球性副鼻腔炎が注目されている。好酸球動員の機序には Th2 細胞の関与が指摘されているが IgE の上昇は必ずしも伴わず、Th2 型反応とは異なる病態が推察されている。我々は Th17 細胞に注目し in vivo における鼻茸への好酸球の動員および組織のリモデリングと IL-17A の関係についてこれまでに報告した(Int Arch Allergy Immunol. 151:8-16, 2010)。真菌のプロテアーゼによる好酸球の動員も考えられている。このような好酸球性副鼻腔炎や他の副鼻腔炎の病態を分子レベルで評価・分類するためには免疫エフェクター細胞とサイトカイン標的細胞との相互作用機序に焦点を当てた in vitro での評価系が有効と考えられる。今回我々は鼻茸を構成する代表的な細胞の一つである表面上皮細胞と線維芽細胞のエフェクター細胞としてののはたらきと IL-17A の標的細胞としての応答性について検討した。

B. 研究方法

慢性副鼻腔炎患者から採取した鼻茸と下垂体

手術の際に採取した正常の蝶形洞粘膜から上皮細胞と線維芽細胞を純化培養した。培養細胞を真菌抽出物や IL-17-A で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で網羅的に測定し、検討した。

C. 研究結果

培養上皮では真菌抽出物は濃度依存的に好酸球性炎症関連サイトカインである IL-5/IL-13/RANTES や炎症性サイトカインである IL-6/IL-8/IL17A/TNF- α /GM-CSF を誘導したが、上皮細胞由来サイトカインである IL-25 や IL-33 の誘導は観察されなかった。L-17A 刺激は上皮細胞では IL-6、TSLP、G- γ -CSF、GM-CSF、TNF α が有意に増加した。培養線維芽細胞は IL-17A 刺激で IL-9、G-CSF は著明な増加を認めた。

D. 考察

鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎の病態に内因性真菌症の原因となりうる真菌が関与している可能性を示唆した。

鼻ポリープ上皮細胞ではアレルギー性炎症や上

皮障害を反映して測定した炎症性サイトカインや上皮系サイトカインが健常と比べ高度に検出され、また、それらの一部は IL-17A 刺激下で更に高度に検出された。

鼻茸線維芽細胞では IL-6 分泌が亢進しており、IL-17A 刺激によりその分泌量はさらに増加する。IL-6 により Th2 細胞への分化が促進され好酸球性炎症を増強する可能性が示され、さらに IL-6 により Th17 細胞への分化も促進され IL-17A を介した炎症の悪循環が引き起こされる可能性が示唆された。また IL-9 には好酸球の IL-5 レセプターを増加させる作用があり、IL-5 による好酸球の活性化を増強する。さらに IL-9 で上皮細胞を刺激することで RANTES や eotaxin の分泌が亢進することも報告されている。今回の報告で IL-17A 刺激で線維芽細胞からの IL-9 分泌が亢進することが示され、IL-9 分泌亢進は好酸球炎症をさらに増強する一つの因子である可能性が示唆された。

E. 結論

好酸球性副鼻腔炎の病因に関与する真菌や IL-17A は鼻ポリープの構成細胞である上皮細胞や線維芽細胞を刺激して、各種のサイトカインの産生を促して炎症を惹起していると考えられた。

F. 健康危険情報

G. 研究発表

1. 論文発表

1) Ikeda K, Shiozawa A, Ono N, Kusunoki T, Hirotsu M, Homma H, Saitoh T, Murata J: Subclassification of chronic rhinosinusitis with nasal polyp based on eosinophil and neutrophil. Laryngoscope 2013 May 13

2) Ono N, Kusunoki T, Miwa M, Hirotsu M, Shiozawa A, Ikeda K: Reduction in Superoxide Dismutase Expression in the Epithelial Mucosa of Eosinophilic Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyps. Int Arch Allergy Immunol. 2013, 162(2):173-180.

3) 池田 勝久: 慢性鼻副鼻腔炎・鼻茸の病態と

治療. 耳鼻咽喉科臨床 2013, 106(7):573-580.

4) 池田 勝久: 【unified airway からみた鼻副鼻腔病変】気道疾患と鼻副鼻腔病変 鼻副鼻腔炎と気管支喘息. JOHNS 2013, 29(5):845-849.

5) Hirotsu M, Shiozawa A, Ono N, Miwa M, Kikuchi K, Ikeda K.: Fungal extracts detected in eosinophilic chronic rhinosinusitis induced cytokines from the nasal polyp cells. Laryngoscope. 2014 Sep; 124(9):E347-53.

2. 学会発表

1) 村田 潤子(順天堂大学 医学部耳鼻咽喉科), 岡田 弘子, 小松 広明, 本間 博友, 小野 倫嗣, 沖崎 貴子, 伊藤 伸, 池田 勝久 : ESS 後にアスピリン減感作療法を併用した AIA の臨床経過 効果と問題点の検討: 日本鼻科学会会誌 (0910-9153)53 巻 3 号 Page449(2014.09)

2) 池田 勝久 : 副鼻腔と中耳の細菌感染の治療戦略 ニューキノロンの位置付け: (順天堂大学 医学部耳鼻咽喉科学講座)Source: 日本耳鼻咽喉科感染症・エアロゾル学会会誌 (2188-0077)2 巻 3 号 Page44(2014.09)

3) 塩澤 晃人, 三輪 正人, 池田 勝久 : 鼻粘膜および鼻茸初代培養上皮細胞の IL-17A 刺激による各種サイトカインの網羅的解析: 耳鼻咽喉科免疫アレルギー (0913-0691)32 巻 2 号 Page131(2014.07)

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

好酸球性副鼻腔炎における嗅覚障害の予後因子に関する研究

担当責任者 三輪 高喜 金沢医科大学耳鼻咽喉科 教授
研究協力者 寺口 奏子 金沢医科大学耳鼻咽喉科 講師

研究要旨

好酸球性副鼻腔炎では高率に嗅覚障害が出現することが知られている。前年の研究により、好酸球性副鼻腔炎手術例の嗅覚障害の予後について検討したが、今年度は、保存的治療例、手術治療例の両者を含めてその治療成績について検討した。対象は嗅覚障害を有する慢性副鼻腔炎症例で、好酸球性副鼻腔炎と非好酸球性副鼻腔炎、保存的治療例と手術治療例に分けて検討した。結果として、好酸球性副鼻腔炎では年齢に関係なく 75% 程度の改善率を示したのに対し、非好酸球性副鼻腔炎では高齢者で改善率が悪く、65 歳未満では好酸球性副鼻腔炎と同程度の改善率を示した。好酸球性副鼻腔炎において、保存的治療例と内視鏡手術例とでは嗅覚改善率に差を認めなかったが、保存的治療での難治例に対して手術を行っていることから、内視鏡手術も治療の有用な手段となりうるものと思われた。予後不良因子としては、罹病期間 100 か月以上、静脈性嗅覚検査陰性例が挙げられた。

A. 研究目的

好酸球性副鼻腔炎では高率に嗅覚障害が出現することが知られている。疾患自体が易再発性で難治例が多いことから、嗅覚障害も改善の後、再発することが多い。好酸球性副鼻腔炎の治療として、保存的に副腎皮質ステロイドを投与方法と、内視鏡副鼻腔手術を行う方法があるが、治療に関して標準的なコンセンサスは得られていない。前年の研究により、好酸球性副鼻腔炎手術例の嗅覚障害の予後について検討したが、今年度は、保存的治療例、手術治療例の両者を含めてその治療成績について検討した。

B. 研究方法

2009 年 6 月から 2013 年 9 月までの間に当科を受診した慢性副鼻腔炎で、治療前後に嗅覚機能評価を行った 136 例を対象とした。136 例の内訳は、好酸球性副鼻腔炎 (ECRS) 102 例で、そのうち 41 例は保存的治療のみ、61 例は保存的治療の後、内視鏡手術を行った。非好酸球性副鼻腔炎 (NECRS) 34 例で、12 例は保存的治療のみであり、22 例は内視鏡手術を行った。ERS と NERS の分類は、JESREC study の基準により行った。

嗅覚機能は、T&T オルファクトメトリー、日常のお

いアンケート、visual analogue scale (VAS)、Open Essence、静脈性嗅覚検査により行った。

(倫理面への配慮)

対象患者には、個人情報that特定できないように配慮した上で、臨床データを研究に用いる旨、説明し、書面による同意を得た。

C. 研究結果

ECRS と NECRS を比較すると、背景因子として、性別、罹病期間、アレルギー性鼻炎合併率には差を認めなかった。平均年齢は ECRS 群の方が低く、喘息合併率、平均 CT スコア、平均鼻茸スコアは ECRS 群が高く、いずれも NECRS 群との間に有意差を認めた。治療前の嗅覚検査結果は、平均検知域値、平均認知域値は ECRS 群が有意に高く、Open Essence スコアは ECRS 群が有意に低かった。すなわち、ECRS 群の方が嗅覚障害は高度であった。また、静脈性嗅覚検査では ECRS 群で陽性者率が有意に高かった。治療後の嗅覚検査成績は、治療前とは逆で、平均検知域値、平均認知域値、においアンケートスコア、VAS スコアともに ECRS 群の方が有意に良好であった。日本鼻科学会嗅覚検査検討委員会による嗅覚障害改

善度基準による改善度で見ると、治癒、軽快を合わせた改善率が、ECRS 群では 74.5%であったのに対して、NECRS 群では 58.8%と、ECRS 群の方が有意に高い改善率を示した。ただし、両群で平均年齢に差があったため、65 歳未満と以上とに分けて再検討したところ、65 歳以上の NECRS 群のみが有意に改善率が不良であり、65 歳未満の NECRS 群では ECRS 群と差を認めず、また、ECRS 群の中では年齢の違いによる改善率の差は認めなかった。各群において保存的治療のみと手術例との間に改善度に有意差は認めなかった。次に背景における予後因子を解析したところ、単変量解析、多変量解析ともに罹病期間 100 か月以上、静脈性嗅覚検査陰性が予後不良因子となった。一方、性別、年齢、喘息合併の有無、アレルギー性鼻炎合併の有無、ECRS/NECRS、嗅覚障害程度、手術の有無は予後因子として有意差は出なかった。

D. 考察

今回の結果では、ECRS における嗅覚障害の改善率は NECRS と比較して良好であり、ECRS では年齢に関係なく、同程度の改善が得られた。また、ECRS において、保存的治療と手術例との間に改善率に有意な差を認めなかったが、したがって、一見、手術は必要ないとられるが、手術群は何らかの保存的治療を用いても嗅覚が改善しなかった例、あるいは保存的治療により改善してもほどなく再発を認める症例であることを考えると、内視鏡手術の意義を減じるものではない。予後因子として罹病期間と静脈性嗅覚検査が挙げられたが、罹病期間が長いほど嗅神経の変性が進行し、そのために静脈性嗅覚検査において陽性反応が得られなかったことが理由として考えられる。したがって、ECRS でも NECRS でも嗅覚障害の改善には、早期の治療介入が必要であり、それにより高率に嗅覚改善が得られることが示唆された。

E. 結論

慢性副鼻腔炎における嗅覚障害の改善度を、ECRS、NECRS また、保存的治療、内視鏡手術とに分けて比較検討した。その結果、ECR では NECRS よりも治療による改善率は高く、保存的治療、内視鏡手術ともに 75%程度の改善率を得ることができた。内視鏡手術例が保存的治療例の成績を上回ることとはなか

ったが、保存的治療で難治例に対して手術を行っていることから、内視鏡手術も治療の有用な手段となりうるものと思われた。予後不良因子としては、罹病期間 100 か月以上、静脈性嗅覚検査陰性例が挙げられた。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1) Shiga H, Yamamoto J, Kitamura M, Nakagawa H, Matsubasa T, Seo A. Combinations of two odorants of smell identification test for screening of olfactory impairment. *Auris Nasus Larynx* 41, 523-527, 2014.

2) Shiga H, Nagaoka M, Washiyama K, Yamamoto J, Yamada K, Noda T, Harita M, Amano R, Miwa T. Reduced nasal transport of insulin-like growth factor-1 to the mouse cerebrum with olfactory bulb resection. *Chem Senses* 39, 595-599, 2014.

3) 三輪高喜. 簡便な嗅覚検査. *JOHNS* 30, 586-588, 2014.

4) 三輪高喜. 嗅覚障害の疫学と臨床像. *日医師会誌* 142, 2623-2626, 2014.

5) 志賀英明, 三輪高喜. 嗅覚障害に対する局所薬物療法. *ENTONI* 168, 27-30, 2014.

6) 三輪高喜. 嗅覚と遺伝子. *JOHNS* 30, 709-713, 2014.

7) 三輪高喜. 神経再生に有効な薬剤. *JOHNS* 30, 1497-1500, 2014.

8) 三輪高喜. 嗅覚障害の現状と展望. *耳鼻臨床* 107, 849-857, 2014.

2. 学会発表

1) 寺口奏子, 張田雅之, 能田拓也, 山田健太郎,

木下裕子, 山本純平, 志賀英明, 三輪高喜:慢性副鼻腔炎における嗅覚障害の治療成績, 第115 回日本耳鼻咽喉科学会. 福岡市, 2014 年 5 月

2) Harita M, Yamada K, Yamamoto J, Teraguchi K, Miyazawa T, Shiga H, Suzuka Y, Miwa T.: Outcomes of olfactory function after endoscopic sinus surgery for eosinophilic chronic sinusitis, The 31st Congress of the Pan-Pacific Surgical Association Japan Chapter in Taipei, Taipei, 2014.10

3) Harita M, Yamada K, Noda T, Teraguchi K, Shiga H, Miwa T. : Predictors of olfactory dysfunction in chronic rhinosinusitis , Clinical Chemosensation 2014, Dresden, 2014.11

4) 志賀英明, 山本純平, 山田奏子, 三輪高喜:好酸球性副鼻腔炎手術療法における上鼻甲介部切除例と保存例の術後嗅覚の比較. 第53 回日本鼻科学会, 大阪市, 2014 年 9 月

5) 三輪高喜:鼻副鼻腔疾患の治療 Up To Date, 滋賀県耳鼻咽喉科研究会. 京都市, 2014 年 5 月

6) 三輪高喜:鼻副鼻腔炎と嗅覚障害. 静岡県耳鼻咽喉科医会. 静岡市, 2014 年 6 月

7) 三輪高喜:アレルギーと嗅覚障害. 第 10 回中国・四国喘息研究フォーラム. 岡山市, 2014 年 8 月

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

好酸球性副鼻腔炎による嗅覚障害に関する研究

担当責任者 小林 正佳 三重大学大学院医学系研究科耳鼻咽喉・頭頸部外科 准教授
研究協力者 坂井田 寛 三重大学大学院医学系研究科耳鼻咽喉・頭頸部外科 助教

研究要旨

好酸球性副鼻腔炎による嗅覚障害について、保存的なステロイド療法と手術療法の治療成績を分析した報告があまりないので、当施設のデータを解析して検討した。3 年間 79 例を対象とした解析の結果、ステロイド薬服用による改善例は 35%で、再発のない安定改善率は 17%であった。手術例の改善率は 81%であった。安定改善率は 54%であったが、再発した 44%例も 1 例を除いた全例がステロイド薬服用で改善していた。一方、術前に急性増悪を反復していた 8 例のうち 7 例で術後の急性増悪が抑制された。以上から、好酸球性副鼻腔炎による嗅覚障害のコントロールに手術療法は重要な手段であると考えられる。

A. 研究目的

好酸球性副鼻腔炎の症状のひとつに嗅覚障害があり、好酸球性副鼻腔炎症例の増加に伴い、嗅覚障害を主訴に耳鼻咽喉科を受診する患者数も増加している。この嗅覚障害に対する治療法には主にステロイド薬を使用する保存的療法と手術療法がある。しかし、好酸球性副鼻腔炎による嗅覚障害について、各療法の治療成績を分析した報告はあまりない。

B. 研究方法

そこで今回は当施設のデータに基づいてこの検討を施行したので報告する。

対象は 2010 年 8 月からの 3 年間に当施設で治療を行った患者のうち、厚生労働科学研究難治性疾患克服研究事業(藤枝班:JESREC Study)の診断基準で好酸球性副鼻腔炎に該当し、治療前後に基準嗅力検査で嗅覚改善度を評価した例とした。

嗅覚改善度は日本鼻科学会嗅覚検査検討委員会制定の判定基準に基づいた。

保存的治療は比較的軽度な例に対して施行し、保存的治療で難治な例と重症例には鼻内内視鏡手術を施行した。

(倫理面への配慮)

カルテ記録からの後ろ向き研究であり、患者の個人情報は一切含んでいない。

C. 研究結果

検討対象は 79 例であった。ステロイド薬による改善例は 35%であった。そのうちのおよそ半数例はステロイド薬投与終了後に嗅覚障害を反復しており、嗅覚障害再発のない安定改善率は 17%であった。

手術例の改善率は 81%であった。そのうち半数近く(44%)で嗅覚障害再発が認められたが、1 例をのぞく全例がステロイド薬再処方で回復した。また術前に嗅覚障害を反復していた 8 例のうち、7 例で術後嗅覚障害再発が皆無または減少となった。

D. 考察

好酸球性副鼻腔炎による嗅覚障害に対して、ステロイド薬による治療は有効であるが、完全にコントロールできない例も多い。そのような例に対して鼻内内視鏡手術は嗅覚障害の改善率の向上と再発率を低下させるのに有効であった。

E. 結論

以上から、好酸球性副鼻腔炎による嗅覚障害をコントロールするにあたり、手術療法は重要な手段であると考えられる。

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表

1.論文発表

なし

2.学会発表

小林 正佳: 好酸球性副鼻腔炎による嗅覚障害.
第 54 回日本鼻科学会好酸球シンポジウム
2014 年 9 月 25 日 大阪市

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