

分担研究報告書

好酸球性副鼻腔炎におけるレドックス制御とバイオマーカー、内視鏡下手術療法に関する研究

研究分担者	竹野 幸夫	広島大学大学院医歯薬保健学研究科	教授
研究協力者	石野 岳志	広島大学病院	耳鼻咽喉科・頭頸部外科 講師
	堀部裕一郎	広島大学病院	耳鼻咽喉科・頭頸部外科 助教
	高原 大輔	広島大学病院	耳鼻咽喉科・頭頸部外科 医科診療医
	西田 学	広島大学病院	耳鼻咽喉科・頭頸部外科 医科診療医
	竹本 浩太	広島大学病院	耳鼻咽喉科・頭頸部外科 医科診療医
	川住 知広	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

副鼻腔炎症例の臨床データ収集を行ない、JESREC study により確立した診断基準の妥当性について検討した。基礎的研究として、1)鼻副鼻腔における一酸化窒素(NO)濃度測定とNO産生代謝機構の解析、2)レドックス制御からみた副鼻腔炎粘膜における組織障害とについて、スカベンジャー受容体(SRs)特にLOX-1と副鼻腔炎重症度を中心とした検討、3)NO合成酵素(NOS)の遺伝子多型と副鼻腔炎病態との関連性の検討、を行った。臨床研究として、1) ECRS に対する標準術式の確立を目的とした前頭洞病変の処理と下鼻甲介遊離粘膜弁の狭窄予防効果、2)重症気管支喘息症例からみた ECRS 病態について検討した。

A. 研究目的

好酸球性副鼻腔炎(ECRS)の疾患概念が提唱され、JESREC スコアをもとにした診断基準と重症度分類が確立されている。しかしながら実地臨床の観点からみると、本疾患は臨床的に極めて難治であり、内視鏡下副鼻腔手術(ESS)の術後再発も高頻度である。また診断基準作成から間もないため、臨床データの集積も十分ではない。本年度も引き続き臨床背景と治療効果に関するデータ収集を行なった。

基礎的研究として、1)鼻副鼻腔における一酸化窒素(NO)濃度測定とNO産生代謝機構の解析、2)レドックス制御からみた副鼻腔炎粘膜における組織障害とについて、スカベンジャー受容体(SRs)特にLOX-1と副鼻腔炎重症度を中心とした検討、3)NO合成酵素(NOS)の遺伝子多型と副鼻腔炎病態との関連性の検討、を行った。

また臨床研究として、1) ECRS に対する標準術式の確立を目的とした前頭洞病変の処理と下鼻甲介遊離粘膜弁の狭窄予防効果、2)重症気管支喘息症例からみた ECRS 病態について検討した。

B. 研究方法

基礎的研究

1) 気道好酸球性炎症の良い指標である鼻腔 NO

(nasal NO)の鼻副鼻腔における濃度均衡の変化、点鼻ステロイド(INS)による効果について検討した。

2) 標的SRsの遺伝子(MSR1、SCARB1、LOX-1)発現、産生と同在をreal-time RT-PCR法、ELISA法、免疫組織染色にて検討した。また臨床背景と副鼻腔炎重症度との関連性を検討した。

3) NOS isoformと関連サイトカインの発現をRT-PCR法により検討した。また、NOS2のマイクロサテライトを標的としたプライマーを用いてPCRを行い、PCR産物をフラグメント解析し、CCTTT反復数を解析した。

臨床研究

1) ECRS に適した手術療法の確立

難治性前頭洞病変に対する単洞化手術と下鼻甲介遊離粘膜弁の臨床効果について、粘膜状態と排泄路の温存性について検討した。

2) 当院呼吸器内科で加療中の重症気管支喘息患者を対象に、特に抗体製薬の ECRS 合併症例に対する有効性を検討した。同時に喘息(症状,呼吸機能)の改善効果と鼻・副鼻腔炎との関連性を評価した。

(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、広島大学倫理委員会にて、「アレルギー性鼻炎症例

における薬物療法の臨床効果と鼻腔一酸化窒素 (NO) 濃度に関する前向き研究」(許可番号 臨-496 号、UMINID 00016536)、「上気道炎症疾患の遺伝子解析と炎症誘導因子の解析に関する研究」(許可番号 ヒ-136 号)、「好酸球性副鼻腔炎に対する手術治療および保存的治療の予後調査」許可番号 第 E-996 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

基礎的研究

1) 鼻腔 NO 濃度勾配の検討: 中鼻道 (MM area) と下鼻甲介表面 (IT area) の 2 か所でおこない経時的な変動を検討した。その結果 INS 投与後 2 カ月で、AR 症例では IT area で健常者より高値であったものが、2 カ月後には著明に低下したが、MM area においては変化がなかった。

2) 今回検討した SRs の中でも、LOX-1 遺伝子が対照群に比較して、ECRS の鼻茸・篩骨洞粘膜で有意に発現亢進を認めた。免疫組織化学染色では、マクロファージのマーカーである CD68 陽性の炎症細胞、並びに血管内皮に LOX-1 発現所見を認めた。ELISA による測定では、血清中 LOX-1 値は群間で差異を認めなかった。これに対して副鼻腔粘膜組織の測定では、副鼻腔炎症例粘膜の LOX-1 濃度が有意に高値を示していた。また LOX 濃度と術前の CT スコアには有意な正の相関が見られた。

3) 現在までの解析では、NOS isoform の genotype の相違に対応して副鼻腔炎症例における mRNA 発現が異なる傾向を認めた。さらに臨床経過に関しても術後再発率との関連性について検討中である。

臨床研究

1) 遊離下鼻甲介粘膜 graft にて被覆を行った EMLP 実施症例で、術後 12 カ月の時点での neo-ostium の開存度を評価した。その結果、graft の生着は 100% であり、neo-ostium の形態は全例馬蹄形を維持しており良好であった。また下鼻甲介の癒着や合併症は認めなかった。

2) 現在、症例をエントリー中であり、下気道病変と ECRS に関連する上気道症状の評価を行っている。同時に気管支喘息に適応のある抗体製薬による効果も検証中である。

D. 考察

今回検討した SRs の一種である LOX-1 は生体内の酸化ストレスによって生じる酸化 LDL (Oxidized Low-Density Lipoprotein; Ox-LDL) の主要な受容体である。Ox-LDL が取り込まれることで、内皮細胞機能不全や NO バイオアベイラビリティの低下を引き起こすことが知られている。今回の検討では、慢性副鼻腔炎における虚血状態に由来する炎症反応も LOX-1 が何らかの機能的役割に関与しているのではないかと仮定した。その結果、慢性副鼻腔炎症例において、篩骨洞粘膜を中心に好酸球とマクロファージなどの炎症細胞と血管内皮に LOX-1 の発現陽性と亢進を認めた。SRs は動脈硬化、炎症性腸疾患、アルツハイマー病などの病態形成に深く関与するといわれている。上気道炎症においても LOX-1 が関与しており、局所 NO の産生と代謝・吸収にも影響している可能性が高い。すなわち ELISA での組織中 LOX-1 値と CT スコアに正の相関が見られたことから、鼻腔内の低酸素環境が強いと LOX-1 発現が亢進されることが考えられる。

LOX-1 の産生亢進は NO 産生を低下させるとされる。NO の低下に伴い酸化ストレスが誘発され、iNOS が亢進し過剰な NO 産生となり、細胞障害が起きていると推察される。LOX-1 は生理的状态では非常に低く保たれているが、発現亢進によってスーパーオキシド (O⁻) などの活性酸素種 (Reactive Oxygen Species; ROS) の産生を亢進させる。スーパーオキシドは白血球の内皮接着性やケモカイン発現を亢進させるだけでなく、NO と反応することによってペルオキシナイトライト (ONOO⁻) となる。このペルオキシナイトライトが強い細胞障害・DNA 障害性を持ち、さらに LDL を ox-LDL に変える。この発現亢進によって ROS 産生優位となり、増悪サイクル (悪玉としての NO 循環) に陥っているのではないかと考えられる。

NOS isoform 遺伝子には遺伝子多型があることが知られており、疾患病態の関連性についても報告がある。地中海領域の患児を対象とした調査では、小児喘息症例において NOS3 遺伝子の 894G>T および -786T/C の遺伝子多型が季節性アレルギーに対する感作と相関することが報告されている。下鼻甲介と比較して鼻ポリープでは、NOS3 遺伝子と蛋白発現の増加を認め、同時にリン酸化レベルも有意に高かったと報告もある。そして鼻ポリープに特徴的な血管透過性や浮腫、慢性持続性炎症と、NOS3 のリン酸化との関連性が指摘されている。

NOS2 遺伝子は染色体 17cen-q11.2 にマッピングされており、そのプロモーター領域にあるマイクロサテライトの反復回数には、遺伝子多型が存在することが知られている。特にマイクロサテライトのひとつであ

る CCTT のコピー数については、CCTT 反復数が多いほうがより高い NOS2 の転写活性を有することが知られており、この遺伝子多型は様々な炎症性、循環器領域、感染症疾患などにおいて広く研究されてきた。気道領域における報告は、いまだ確立されたものはないが、このジェノタイプは炎症性サイトカインによって誘導される NOS2 発現および気管支上皮における酵素活性レベルの決定要因の候補として興味を持たれている。

今回臨床症例にて検討した Free IT graft に関しては、その特性上、鼻中隔粘膜と比較し骨膜および軟骨膜が付着しておらず、粘膜下組織を鋭匙で除去することで厚さ 1mm 以下の非常に薄い graft を容易に作成できるため neo-ostium の形態維持に有効であることが想定された。また今回 neo-ostium を確認できる症例において、Free IT graft からの鼻茸増生を認めなかった点は興味深いことといえる。詳細な理由は不明であるが、粘膜下組織が大幅に除去されていること、骨膜が同部位においては欠損していること、粘膜採取部位が下鼻甲介であることが鍵となっていると思われる。粘膜下組織が大幅に除去されていることで、炎症細胞や線維芽細胞を含む粘膜下組織からのサイトカイン産生等が抑制される可能性、アレルギー性炎症の誘導に関与するペリオスチンなどの産生が骨膜の除去により抑えられている可能性、下鼻甲介粘膜自体が鼻茸形成をしにくい何らかの組織的な相違がある可能性など、さまざまなものが想定される。今後長期的な経過観察等で安定性についてさらに検討を行うことが必要である。

E. 結論

本年度も ECRS の病態に関して基礎的研究と臨床的に手術療法の治療効果について臨床データ収集を行った。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

Takahara D, Kono T, Takeno S, Ishino T, Hamamoto T, Kubota K, Ueda T. Nasal nitric oxide in the inferior turbinate surface decreases with intranasal steroids in allergic rhinitis: A prospective study. *Auris Nasus Larynx* 2019;46: 506-512. DOI 10.1016/j.anl.2018.11.005

竹本浩太, 竹野幸夫, 大谷厚子, 高原大輔, 西田学, 石野岳志: 一酸化窒素 (NO) の産生・代謝機構からみた鼻副鼻腔炎症。耳鼻免疫アレルギー (JJIAO) 37 (4): 233-239, 2019

西田学, 竹野幸夫: 酸化ストレスと気道炎症。JOHNS 36 (3): 301-305, 2020.

竹本浩太, 竹野幸夫, 大谷厚子, 高原大輔, 西田学, 石野岳志: 一酸化窒素 (NO) の産生・代謝機構からみた鼻副鼻腔炎症。耳鼻免疫アレルギー (JJIAO) 37 (4): 233-239, 2019

石野岳志, 川住知弘, 高原大輔, 西田学, 園山徹, 竹本浩太, 河野崇志, 樽谷貴之, 濱本隆夫, 上田勉, 竹野幸夫: 拡大前頭洞手術における遊離下鼻甲介粘膜 graft とシリコンシート留置の有用性。日本耳鼻咽喉科学会会報 123(2): 145-151, 2019

2. 学会発表

Kawasumi T, Ishino T, Takahara D, Nishida M, Horibe Y, Takeno S. Free mucosal grafting of the inferior turbinate facilitates drainage pathways after extended frontal sinus surgeries. 15th Japan-Taiwan Conference on Otolaryngology-Head and Neck Surgery (Dec. 6-7, 2019, Hakata)

堀部裕一郎, 竹野幸夫, 石野岳志, 樽谷貴之, 河野崇志, 佐々木淳, 高原大輔: 広島県におけるスギ・ヒノキ花粉の飛散状況の変化と、アレルギー疾患患者の感作の時代変化。第 58 回日本鼻科学会 (2019 年 10 月 2-4 日、東京)

石野岳志, 西田学, 竹本浩太, 高原大輔, 堀部裕一郎, 竹野幸夫: Transglutaminase isoform と慢性副鼻腔炎との関連性。第 58 回日本鼻科学会 (2019 年 10 月 2-4 日、東京)

高原大輔, 國本優, 石野岳志, 竹野幸夫: アレルギー性鼻炎患者への点鼻ステロイド治療に対する効果判定としての鼻腔 NO の有用性。第 68 回日本アレルギー学会学術大会 (平成 31 年 6 月 14-16 日、東京)

石野岳志, 高原大輔, 竹野幸夫: 慢性副鼻腔炎鼻茸組織におけるトランスグルタミナーゼの発現と好酸球数との関連性について。第 68 回日本アレルギー学会学術大会 (平成 31 年 6 月 14-16 日、東京)

川住知弘, 石野岳志, 竹野幸夫: 拡大前頭洞手術における遊離下鼻甲介粘膜弁の有用性について。第 120 回日本耳鼻咽喉科学会 (平成 31 年 5 月 10 日、大阪市、2019)

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

なし

2. 実用新案登録
なし

3. その他

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患政策研究事業
分担研究報告書
好酸球性副鼻腔炎における治療指針作成とその普及に関する研究

研究分担者 檜垣 貴哉 岡山大学大学院 医歯薬学総合研究科 助教

研究要旨

難治性副鼻腔炎である、好酸球性副鼻腔炎（ECRS）について、これまでの研究で臨床スコア（JESREC スコア）および重症度分類が作成された。これらは、広く用いられるようになっている。本研究では、昨年度に引き続き、手術症例について、追加の検討を行うことで症例数や重症度の変化を検討するとともに、適切な治療について検討を行う。また、鑑別を要する疾患および合併する疾患について、症例について検討することで評価を試みた。

A．研究目的

これまでの研究にて作成された好酸球性副鼻腔炎の臨床スコア（JESREC スコア）および、重症度分類について、これらの策定後の状況について、疫学研究を行う事を目的とした研究である。

また、症例を収集することにより好酸球性副鼻腔炎の適切な治療・管理について検討を行う事を目的としている。

B．研究方法

副鼻腔炎手術症例を収集、解析する。手術症例において、各種臨床データを併せて収集した。

症例を電子登録し、他施設で収集されたデータと併せ解析する。

（倫理面への配慮）

代表研究施設である福井大学にて倫理委員会の承認を得た後、分担研究施設である岡山大学の倫理委員会でも承認を得た。

個人情報については個人を特定できる情報を削除し研究に使用した。

C．研究結果

昨年度に引き続き分担研究施設である岡山大学において、手術症例の収集・登録を行った。

D．考察

好酸球性副鼻腔炎について、これまでの研究により、診断基準が策定され、診療において有効に活用されている。

一方でその治療方針については、未だ統一された見解が得られていない。本研究により、多施設の症例・臨床データを集約することで、今後の診療における重

要な指針となると考えられる。

E．結論

本研究の分担研究施設である、岡山大学病院において、昨年度に引き続き好酸球性副鼻腔炎を含む副鼻腔炎手術症例を収集した。

F．健康危険情報

本分担研究において、健康上の問題となるような事案は生じていない。

G．研究発表

1. 論文発表

2. 学会発表

H．知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

研究要旨

好酸球性副鼻腔炎では、発症早期に嗅覚障害をきたす。好酸球性副鼻腔炎による嗅覚障害の予後を後ろ見的に観察した。対象は2009年から10年間に金沢医科大学病院嗅覚外来を受診した嗅覚障害患者である。1,683名中、慢性副鼻腔炎による嗅覚障害は39%を占めていた。3か月以上、治療を行い、治療前後に嗅覚検査を施行した症例では、嗅覚の改善率は66.0%であった。好酸球性副鼻腔炎では、非好酸球性副鼻腔炎よりも治療前の嗅覚障害の程度が高度であったにもかかわらず、治療成績は非好酸球性副鼻腔炎よりも良好であった。

A. 研究目的

好酸球性副鼻腔炎は、早期に嗅覚障害をきたすことが特徴である。発生機序としてはポリープによる嗅裂の閉塞が一因として考えられるが、十分に解明されていない。今回の目的は、金沢医科大学病院耳鼻咽喉科嗅覚外来を受診した嗅覚障害患者の治療成績を後ろ見的に観察することである。

B. 研究方法

2009年6月から2019年6月までに金沢医科大学耳鼻咽喉科嗅覚障害を訴えて受診した患者を対象とした。治療成績の評価は、治療前後に基準嗅力検査を施行し、3か月以上経過を観察し得た患者を対象とした。原因の診断は、問診、日内視鏡所見、CT、MRIなどの画像所見から行った。治療効果の判定は、治療前後のT&T オルファクトメトリーの平均認知域値の変化から、日本鼻科学会嗅覚検査検討委員会の判定基準を用いて行った。

(倫理面への配慮)

患者データは電子診療録に保存されたものから取り出したが、解析にあたっては性別、年齢以外の個人情報明らかとならない形で行った。

C. 研究結果

2009年6月から2019年6月までの10年間に、当院嗅覚外来を受診した嗅覚障害患者は1,683名であった。原因疾患として最も多いのは慢性副鼻腔炎であり、次いで感冒後嗅覚障害、外傷性嗅覚障害と続いた。原因不明の嗅覚障害も21%と多くを占めた(図1)

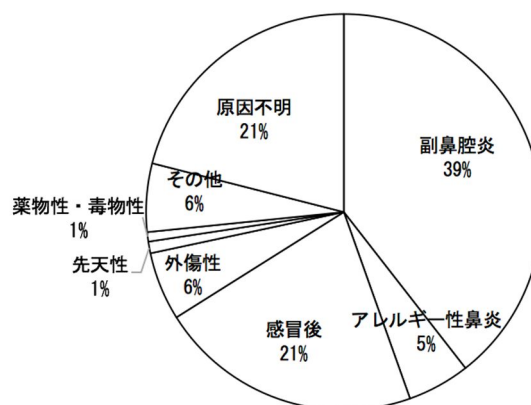
原因別の性別では、感冒後嗅覚障害では女性が男性の2.6倍を占めたのに対し、慢性副鼻腔炎は男性が

58%と多かった。

初回の嗅覚障害程度が中等度以上(平均認知域値2.4以上)で3か月以上治療あるいは経過観察を行った症例の改善率は、慢性副鼻腔炎では手術例、非手術例を含め、治癒36.2%、軽快29.8%、不変30.6%、悪化3.4%であり、軽快以上の改善率は66.0%であった。好酸球性副鼻腔炎では、初診時の嗅覚障害程度が非好酸球性副鼻腔炎よりも高度であったにもかかわらず、改善率は高く、治療後の障害程度はより軽度であった。しかし、好酸球性副鼻腔炎では、治療により一旦改善した後に、再発により悪化し多少例を認めた。

非好酸球性副鼻腔炎では、罹病期間が長いほど治療成績は不良であったが、好酸球性副鼻腔炎では、治療期間と治療成績に相関を認めなかった。

また、感冒後嗅覚障害では改善率は72%であり、外傷性嗅覚障害では改善率は35%であった。



D. 考察

嗅覚障害は、好酸球性副鼻腔炎の症状の一つであり、患者のQOLを低下させる一因である。現時点では治療は副腎皮質ステロイドが中心である。今回の研究では、

罹病期間が年余にわたる症例でも、ステロイド内服により数日で嗅覚が改善する症例が少なからず認められた。しかし、一旦改善しても、喘息発作や上気道炎の罹患により鼻茸の出現とともに嗅覚が低下する症例も認められた。ステロイド治療により十分な改善が得られない症例、あるいは再発までの期間が短く、ステロイド使用量が多い症例では内視鏡下副鼻腔手術が選択され、嗅裂を十分に開放することにより嗅覚の改善を得ることができた。しかし、手術後も再発例では嗅覚が再低下するため、頻回の鼻洗やステロイドの使用が求められた。しかし、術後はステロイドの使用量が術前よりも低用量に抑える事ができ、手術の意義はあるものと思われた。

E . 結論

好酸球性副鼻腔炎では高率に嗅覚障害を生じるが、副腎皮質ステロイドの内服、点鼻、噴霧ならびに内視鏡下副鼻腔手術により高率に嗅覚の改善を得ることができた。

F . 健康危険情報 なし。

G . 研究発表

1. 論文発表

- 1) Miwa T, Ikeda K, Ishibashi T, Kobayashi M, Kondo K, Matsuwaki Y, Ogawa T, Shiga H, Suzuki M, Tsuzuki K, Furuta A, Motoo Y, Fujieda S, Kurono Y. Clinical practice guidelines for the management of olfactory dysfunction - Secondary publication. *Auris Nasus Larynx*. 2019 Oct;46(5):653-662.
- 2) Noda T, Shiga H, Yamada K, Harita M, Nakamura Y, Ishikura T, Kumai M, Kawakami Z, Kaneko A, Hatta T, Sakata-Haga H, Shimada H, Miwa T. Effects of Tokishakuyakusan on Regeneration of Murine Olfactory Neurons In Vivo and In Vitro. *Chem Senses*. 2019 May 29;44(5):327-338.
- 3) Yamada K, Shiga H, Noda T, Harita M, Ishikura T, Nakamura Y, Hatta T, Sakata-Haga H, Shimada H, Miwa T. The impact of ovariectomy on olfactory neuron regeneration in mice. *Chem Senses*. 2020 Feb 3. [Epub ahead of print]
- 4) Harita M, Miwa T, Shiga H, Yamada K, Sugiyama E, Okabe Y, Miyake Y, Okuno T, Iritani O, Morimoto S. Association of olfactory impairment with indexes of sarcopenia and

frailty in community-dwelling older adults. *Geriatr Gerontol Int*. 2019 May;19(5):384-391.

- 5) Shiga H, Okuda K, Taki J, Watanabe N, Tonami H, Kinuya S, Miwa T. Nasal thallium-201 uptake in patients with parosmia with and without hyposmia after upper respiratory tract infection. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2019 Nov;9(11):1252-1256.
- 6) Okamoto K, Shiga H, Nakamura H, Matsui M, Miwa T. Relationship Between Olfactory Disturbance After Acute Ischemic Stroke and Latent Thalamic Hypoperfusion. *Chem Senses*. 2020 Mar 25;45(2):111-118.
- 7) 志賀英明、三輪高喜：嗅覚障害に対する内服・点鼻薬の使い方 . *ENTONI*, 231, 63-67.

2. 学会発表

- 1) Norishige Nishimae, Hideaki Shiga, Masami Kumai, Tomoko Ishikura, Yukari Nakamura, Masayuki Harita, Kentaro Yamada, Toru Yao, Takaki Miwa: Clinical features and treatment results of the patients with olfactory disorders. 15th Japan- Taiwan conference on otolaryngology- head and neck surgery. Fukuoka, 2019年12月.
- 2) Hideaki Shiga, Hiroshi Wakabayashi, Kohshin Washiyama, Tomohiro Noguchi, Tomo Hiromasa, Sadaharu Miyazono, Masami Kumai, Kazuma Ogawa, Junichi Taki, Seigo Kinuya, Takaki Miwa: Rotenone nasal exposure may increase the risk of neurodegenerative diseases via enhanced olfactory transport of metals to the olfactory bulb. 15th Japan- Taiwan conference on otolaryngology- head and neck surgery. Fukuoka, 2019年12月.
- 3) Yukari Nakamura, Toru Yao, Yuko Kinoshita, Hideaki Shiga, Takaki Miwa. A case report of respiratory epithelial adenomatoid hamartoma without rhinosinusitis with improved olfaction after endoscopic sinus surgery. 15th Japan- Taiwan conference on otolaryngology- head and neck surgery. Fukuoka, 2019年12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

なし

2. 実用新案登録
なし

3. その他

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患政策研究事業
分担研究報告書
好酸球性副鼻腔炎における治療指針作成とその普及に関する研究

研究分担者 小林 正佳 三重大学大学院医学系研究科 准教授

研究要旨

日本を中心とした東アジアで、好酸球浸潤の著明な難治性である好酸球性副鼻腔炎(ECRS)が 2000 年頃から増加してきた。この副鼻腔炎は、経口ステロイド薬のみが有効であるが、発症機序は不明であり、病態の理解も曖昧であった。2010 年～2013 年に全国多施設共同で過去 3 年間(2007 年～2009 年)の副鼻腔炎手術症例解析(3417 例)と予後調査を行った(JESREC 研究)。そして簡便な臨床スコア(JESREC スコア)による診断基準を作成し、組織標本において 400 倍視野で 70 個以上の好酸球を認めることで確定診断とした。さらに JESREC スコア、末梢血好酸球率、CT 所見、合併症の有無を調べることで、ECRS の重症度分類を作成し、耳鼻咽喉科専門医でなくとも判断できるようにした。これは 2015 年 Allergy (70:995-1003)に掲載され、自由にダウンロードできるようになっている。また日本耳鼻咽喉科学会総会、日本呼吸器学会、日本アレルギー学会、日本鼻科学会総会の教育講演として発表し、多くの学会員に影響をおよぼした。その結果、JESREC スコアと重症度分類は多くの教科書や医学雑誌に掲載され、かなり使用されるようになってきた。

本研究では、2014 年～2015 年の 2 年間に手術を行った症例を前回と同じく全国 18 施設共同で検討し、症例数(率)、重症度割合の変化を調べる。登録は電子登録とする。とりわけ鑑別を要する、アレルギー性真菌性副鼻腔炎、副鼻腔真菌症、一般的慢性副鼻腔炎との比率を求める。合併症として、気管支喘息、アスピリン不耐症、アレルギー性気管支肺アスペルギルス症、好酸球性食道炎、好酸球性胃腸炎、慢性好酸球性肺疾患、好酸球性膿疱性毛包炎、好酸球性筋膜炎との関連を再度検討する。さらに保存的治療、手術治療において、重症度別、CT 所見別にどれだけのかつどのくらいの治療効果があったかを、visual analog scale および QOL 評価表にて調べる。症状別には、嗅覚障害、粘稠な鼻汁、鼻閉の 3 つについて改善率と再発率を求める。手術療法においては、どのような術式が最も効果があるか、各施設を比較し同定する。以上のデータの検討結果をもとに、好酸球性副鼻腔炎の治療指針を作成し、その普及方法の立案の基盤の構築を図る。そしてこれを患者向けおよび医師向けホームページを開設して、普及に努める。

A . 研究目的

本邦における鼻副鼻腔疾患は、アレルギー疾患の増加とともに難治性の好酸球浸潤を主体とする疾患が増加した。好酸球性副鼻腔炎は、篩骨洞病変が主体、嗅覚障害が主訴、気管支喘息・アスピリン不耐症を合併、鼻茸の存在、鼻粘膜・血中好酸球増加を伴う疾患であった。これまでの研究で両側病変あり : 3 点、鼻茸あり : 2 点、篩骨洞陰影優位 : 2 点、血中好酸球率が 2-5% : 4 点、5-10% : 8 点、10% 超える : 10 点の臨床スコア(JESREC スコア)を作成し、合計 11 点以上あり組織中好酸球が 70 個以上あれば好酸球性副鼻腔炎

と診断するように決定した。発表当初、臨床症状を含まないあまりに簡単な JESREC スコアに懐疑的な意見も述べられたが、その後、多くの施設での追試において異論は出ず、ほとんど同様の結果となり JESREC スコアに対し賛同を得ている。またこの診断基準ができたために、適応する患者数が増加した可能性も高い。そこで本研究で、前回とほぼ同様の調査票を使用して大規模疫学研究を行う。症例の登録は電子登録とする。

B . 研究方法

調査票による患者調査：

2014年1月から2015年12月までの2年間18施設および関連施設にて行われた副鼻腔炎症例において、レントゲン、内視鏡検査、各種聴力検査、細胞診、鼻汁・中耳好酸球検査、末梢血液像、一般採血、CTを行った症例の臨床データを構築する。合併症について気管支喘息、アスピリン不耐症、アレルギー性気管支肺アスペルギルス症、好酸球性食道炎、好酸球性胃腸炎、慢性好酸球性肺疾患、好酸球性膿疱性毛包炎、好酸球性筋膜炎を調べる。データシートを回収し福井大学に集め、データを入力後、慈恵医大で解析する。好酸球性副鼻腔炎診断の重み付けに則り、各症例のスコアを算出し、感度、特異度、Positive predictive value、Negative predictive valueを計算するとともに重症度分類を行う。症例数は2000例を目標とする。症例登録は電子登録とする。

前回の調査では、2年間で30%の症例が再発していた。2018年時での再発率を計算し、症状別、重症度別、画像所見別の再発率を求める。

手術療法の検討

各施設での手術法を提出する。手術法による改善率の差を検討する。好成績になるためのコツを議論する。最終的に最も効果的な手術方法を完成させる。

治療別による改善率の検討

保存的治療：経口ステロイド薬（プレドニン、リンデロン、セレスタミン）によって、どの症状が改善し、どのくらい改善しているかを各施設で検討する。判定は、自己判定（大いに効果あり、効果あり、何ともいえない、あまり効果ない、全く効果ない）の5段階とVASで行う。症状としては、嗅覚障害、粘稠な鼻汁、鼻閉の3項目とする。

ホームページの開設：研究班で原稿を作成し、横山商事（株）ジャックビーンズに委託する。

（倫理面への配慮）

人を対象とする医学系研究に関する倫理指針に準じて本研究は行う。各施設の倫理委員会の承認を得る。

診療記録は、分析する前に住所、氏名、生年月日などの個人を特定できる情報を削り、代わりに新しく符号を付け、どこの誰の試料かがわからないようにした上で厳重に保管し、研究に使用する。

C．研究結果

令和元年度は三重大学において本学の事情により研究倫理委員会が長期間凍結されたため、本研究を施行するための倫理委員会申請を行ったものの、その審査が大幅に遅れ、研究開始も遅れた。そのため、この待機期間中にこれまでの好酸球性副鼻腔炎に関する手術治療、特に嗅覚改善のための治療方法について施行した後ろ向き研究を論文にまとめ、今後本研究を開始するにあたり、参考になるようにと図った。

D．考察

好酸球性副鼻腔炎の治療方針に関し、研究成果から診療ガイドラインを作成し、それに基づいて治療指針を作成する。またこれまでの診断基準、重症度分類の妥当性を治療効果から判定する。これらのことは、好酸球性副鼻腔炎患者のみならず、治療側にも極めて有用な情報を提供することになる。また好酸球性副鼻腔炎が増加している東アジア（台湾、韓国、中国）の耳鼻咽喉科に対しても、日本での治療方針および治療効果を発表することは、競争国もしくは指導国としても意義あることであると思う。

E．結論

診断基準、重症度分類、治療別の成績、軽症の治療例、推奨される第一選択の治療法、推奨する手術法をホームページに掲載することは、患者のみならず医師側にとっても極めて有用なものであると考える。とりあえず作成した診断基準（version 1）の見直しを行うことは、好酸球性副鼻腔炎の機序解明、治療法開発の上でも、大変重要であり今後の発展性を期待する上でも有意義なことである。さらにもう一つの重要な点は、

本疾患が成人発症であることである。高齢化社会が叫ばれる中、確実に本疾患は増えていくと思われる。ガイドラインと治療指針の作成によって、できれば青少年期からの予防対策のヒントが得られれば、今後の発展が期待できる。

F.健康危険情報

なし。

G.研究発表

1.論文発表

Miwa T, Ikeda K, Ishibashi T, Kobayashi M, Kondo K, Matsuwaki Y, Ogawa T, Shiga H, Suzuki M, Tsuzuki K, Furuta A, Motoo Y, Fujieda S, Kurono Y. Clinical practice guidelines for the management of olfactory dysfunction-Secondary publication. *Auris Nasus Larynx* 46: 653-662, 2019.

Ueda T, Sakamoto T, Kobayashi M, Kuwata F, Ishikawa M, Omori K, Nakagawa T. Optical coherence tomography for observation of the olfactory epithelium in mice. *Auris Nasus Larynx* 46: 230-237, 2019.

2.学会発表

2019年5月10日(金)

第120回日本耳鼻咽喉科学会総会・学術講演会(in 大阪, by 鹿児島大)

パネルディスカッション6

「内視鏡下鼻内副鼻腔手術の基本的な手技とその応用」
『型手術の基本的な手技とその応用』(パネルディスカッション講演)

2019年6月8日(土)

RhinoWorld Chicago 2019 / 38th International Society of Inflammation and Allergy of the Nose (ISIAN) / 20th International Rhinology Society Meeting (Chicago, IL, USA)

Panel Discussion

「The Diagnosis and Treatment of Olfactory Disorders」

『Early anti-inflammatory treatment is

effective! / Management of olfactory cleft』
(Panel Discussion Speaker)
Kobayashi M

2019年6月27日(木)

第81回耳鼻咽喉科臨床学会(in 名古屋, by 愛知医大)

シンポジウム

「私の手術法 -いかに創意・工夫したか-」
『鼻内内視鏡手術で創意工夫してきたこと』(シンポジウム講演)
小林正佳

2019年7月7日(日)

第45回日本耳鼻咽喉科学会夏期講習会(in 長野県北佐久郡軽井沢町, by 日本耳鼻咽喉科学会)

ビデオセッション()

『安全な鼻副鼻腔内視鏡手術を目指して』(講演)
小林正佳

2019年7月13日(木)

第67回日耳鼻中部地方部会連合会(in 金沢, by 金沢大)

『小児上顎洞疾患へのEndoscopic modified medial maxillectomy (EMMM) の適用』(口演)
小林正佳, 松田恭典, 坂井田寛, 竹内万彦

9月18日(水)

日本味と匂学会第53回大会(in 高知・by 高知大看護学科地域看護学)

『嗅覚改善のための鼻内内視鏡手術の手技の工夫』
(ポスター)
小林正佳 竹内万彦

2019年10月4日(金)

第58回日本鼻科学会(in 東京・by 日本医大)

シンポジウム3

「鼻副鼻腔炎の嗅覚診療の現状と方向性 -ガイドラインを生かす-」
『ガイドラインを生かした嗅覚障害診療』(シンポジウム講演)
小林正佳

2019年11月17日(日)

第33回日本耳鼻咽喉科学会専門医講習会(in 名古屋)領域講習9

「好酸球性副鼻腔炎手術のコツ」
『嗅覚改善への対応』(領域講習講演)(17日)

小林正佳

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)

1. 特許取得

2019年11月22日(金)

第8回LISA手術・感染症セミナー(in 和歌山・by 和歌山医大)

『鼻科学領域の内視鏡手術におけるコプレーターの有用性』(特別講演)

小林正佳

2020年1月31日(金)

第30回日本頭頸部外科学会(in 宜野湾・by 琉球大)教育セミナー7

『内視鏡下鼻副鼻腔手術』(セミナー講演)

小林正佳

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

研究分担者 近藤 健二 東京大学大学院医学系研究科 准教授

研究要旨

難治性疾患である好酸球性副鼻腔炎の治療指針作成に向けて、分担施設として治療データの蓄積に向けた作業を行った。現在症例の登録作業を進めている。またガイドラインの作成に向けて分担原稿の執筆を行った。

A. 研究目的

難治性疾患である好酸球性副鼻腔炎は JESREC study で診断基準が定まったが、治療の標準化は未だなされておらず、施設によって成績にも差がみられる。この点に鑑み本研究では国内共同疫学研究で好酸球性副鼻腔炎の保存的療法、手術療法の治療効果の検討を行い、治療の最適化を目指す。東京大学も分担施設として症例データの蓄積を行う。

B. 研究方法

本研究は全国 15 施設共同疫学研究であり、2015 年～2022 年の手術症例および 2017 年～2024 年の保存的治療症例の臨床データを蓄積する。データの送付は電子送信システムを用いる。

(倫理面への配慮)

本研究は東京大学医学部倫理委員会の承認を得て行う。

C. 研究結果

東京大学医学部倫理委員会の承認のもと、症例の登録作業を進めた。現在当院からは 13 名の参加者の臨床データの登録を行った。また診療ガイドラインの作成に向けて分担原稿の執筆を行った。

D. 考察

好酸球性副鼻腔炎の治療は現在ガイドラインと呼べるものがなく、手術方法、保存的治療いずれも施設ごとに対応が異なっている。本研究の遂行により国内における治療の標準化がなされ、治療成績の向上が期待される。

現在当院では症例データの効率的な入力システムを構築しているところであり、今後データの蓄積が順

調に進むことが期待される。

E. 結論

難治性疾患である好酸球性副鼻腔炎の治療指針作成に向けて、分担施設として治療データの蓄積に向けた作業を行った。現在症例の登録作業を進めている。またガイドラインの作成に向けて分担原稿の執筆を行った。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1: Miwa T, Ikeda K, Ishibashi T, Kobayashi M, Kondo K, Matsuwaki Y, Ogawa T, Shiga H, Suzuki M, Tsuzuki K, Furuta A, Motoo Y, Fujieda S, Kurono Y. Clinical practice guidelines for the management of olfactory dysfunction – Secondary publication. *Auris Nasus Larynx*. 2019;46:653-662.

2: Kanda A, Kondo K, Hosaka N, Kobayashi Y, Bui DV, Yun Y, Suzuki K, Sawada S, Asako M, Nakamura A, Tomoda K, Sakata Y, Tsuta K, Dombrowicz D, Kawauchi H, Fujieda S, Iwai H. Eosinophilic Upper Airway Inflammation in a Murine Model Using an Adoptive Transfer System Induces Hyposmia and Epithelial Layer Injury with Convex Lesions. *Med Sci (Basel)*. 2019;7: E22.

2. 学会発表

なし

なし

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

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患政策研究事業
分担研究報告書
好酸球性副鼻腔炎の手術症例における術後増悪因子に関する研究
研究分担者 都築 建三 兵庫医科大学医学部 准教授

研究要旨

好酸球性副鼻腔炎 (ECRS) 手術症例の術後増悪因子を鼻内視鏡所見 (E スコア) に基づいて求めた。E スコアは、術後 1 年以上経過すると有意に増悪した。部位別の検討では、1 年未満から前頭洞の所見が、1 年以上経過すると前頭洞、前・後部篩骨洞、嗅裂部の所見が有意に増悪した。多変量解析では、若年成人、気管支喘息、術前 CT スコア高値、手術中の前頭洞ポリープの存在が、E スコアの増悪因子として挙げられた。前頭洞排泄路および嗅裂部の病変処理が重要であることが示唆された。

A. 研究目的

慢性副鼻腔炎 (chronic rhinosinusitis, CRS) は、保存的治療に抵抗する場合、内視鏡下鼻副鼻腔手術 (endoscopic sinus surgery, ESS) が行われる。我々はこれまでに CRS 手術症例の術前、術中、術後の臨床的特徴を点数化することで統計学的に検討してきた (Tsuzuki K, et: J Laryngol Otol, 132:408-417, 2018)。

本研究は、好酸球性副鼻腔炎 (eosinophilic CRS, ECRS) における術後の鼻内所見に基づいて、術後増悪因子を決定することを目的とした。本研究で得られた成果から、治療成績の向上を目指す。

B. 研究方法

対象

2007 年 1 月から 2017 年 3 月の期間で、兵庫医科大学病院で初回の両側 ESS を行った成人 CRS の 281 症例を対象とした。男性 171 例、女性 110 例。平均年齢 52.1 歳 (21-83 歳)。両側 ESS は全例全身麻酔下に行った。本研究では CRS の保存治療例、腫瘍、外傷は除外した。

ECRS の診断基準

JESREC (Japanese Epidemiological Survey of Refractory Eosinophilic Chronic Rhinosinusitis) study による基準に従った。両側 3 点、鼻茸 2 点、篩骨洞優位 (篩骨洞/上顎洞比, E/M 1) 2 点、血中好酸球数 (2% < 4 点 5%、5% < 8 点 10%、10% < 10 点) の合計が 11 点以上を ECRS と診断した。本検討の対象症例では ECRS 群が 205 例あり、これに該当しない非 ECRS (non-ECRS) 群 76 例として分けて検討した。

スコアリングによる鼻副鼻腔の評価

CT スコア: Lund and Mackay によるスコアリングを用いた。各副鼻腔および OMC (ostiomeatal complex) の所見を混濁なし 0 点、部分混濁 1 点、完全混濁 2 点として、その合計を CT スコアとした (0~24 点)。術後内視鏡スコア (E スコア): ESS により開放した副鼻腔と嗅裂部の内視鏡所見をそれぞれ、異常なし 0 点、部分閉塞 1 点、完全閉塞 2 点と点数化したときの閉塞率 (%) を術後内視鏡スコア (E スコア) とした。これは我々が提唱した指標である (Tsuzuki K, et al: Auris Nasus Larynx, 41: 450-454, 2014)。術後 12 か月未満の短期 (平均 3.6 か月) と、12 か月以降の長期 (平均 16.4 か月) に分けた。

検討内容

術後の鼻内所見 (E スコア) の経時的変化を Wilcoxon signed rank sum test により検討した。ECRS 群と non-ECRS 群間の比較は Mann-Whitney U test により行った。E スコアの増悪因子を統計学的に決定するために、重回帰分析を用いて検討した。重回帰分析には、臨床的に重要と考えられる要因 (年齢、性別、気管支喘息、CT スコア、基準嗅力検査による平均認知域値、末梢血好酸球%、抗原非特異的総 IgE 値、手術所見) について検討した。

(倫理面への配慮)

本研究は、兵庫医科大学倫理審査委員会 (承認番号 1512) に基づいて行った。本研究に開示すべき私益相反 (COI) はない。

C. 研究結果

ECRS 群と non-ECRS 群の患者背景

両群間の年齢および性別に意差はなかった。喘息合併率は ECRS 群 (42.9%) が non-ECRS 群 (10.5%) よりも有意に高率であった ($p < 0.0001$)。また、治療前の

末梢血好酸球 ($p < 0.0001$)、抗原非特異的総 IgE 値 ($p < 0.0001$)、CT スコア ($p < 0.0001$)、嗅覚平均認知域値 ($p = 0.0042$) は、non-ECRS 群と比較して有意に高値であった。

E スコアの経時的変化

ECRS 群の E スコアは、短期 ($18.6 \pm 23.0\%$) から長期 ($29.1 \pm 28.9\%$) にかけて有意 ($p < 0.001$) に増悪した (図 1)。一方、非 ECRS 群の E スコアは、短期 ($14.4 \pm 20.8\%$) および長期 ($12.4 \pm 22.0\%$) は有意差なく良好に維持された。

E スコアの部位別検討

短期 E スコアの検討では、ECRS 群における前頭洞スコア (1.1 ± 1.5) のみが、non-ECRS 群 (0.5 ± 1.1) と比較して有意に高値 ($p < 0.05$) であった (図 2)。

長期 E スコアの検討では、ECRS 群のすべての部位で、非 ECRS 群のスコアと比較して有意に高値となった (図 3)。とくに、前頭洞、前・後部篩骨洞、嗅裂部のスコアが著しく増悪した ($p < 0.001$)。

術後 E スコアの増悪因子

ECRS 群における単変量解析では、若年成人、気管支喘息、術前 CT スコア高値、嗅覚平均認知域値、術中所見で副鼻腔におけるポリープの存在が、術後 E スコアの増悪因子として挙げられた。さらに多変量解析により、若年成人、気管支喘息、術前 CT スコア高値、術中の前頭洞ポリープの存在が E スコア増悪因子であることが明らかとなった。

D . 考察

CRS は、鼻閉、鼻汁、後鼻漏、咳嗽、痰、頭痛、嗅覚障害など様々な症状を引き起こし、生活の質 (QOL) を著しく低下させる。とくに ECRS は好酸球性炎症から多発する鼻茸を生じて、病初期から鼻閉による鼻呼吸の制限、嗅覚障害をきたす。気管支喘息合併例では重症例も多い。このため、正確な病態の新と治療が重要である。

我々は、治療前から ECRS の臨床経過を予測して適切な早期治療が行えることを目的として、術前、術中、術後の病態評価をリンクさせて検討してきた。その結果、術前では副鼻腔炎の程度 (CT スコア) と嗅覚障害の程度 (平均認知域値) の間に有意な相関性があることを報告した (Saito T, Tsuzuki K, et al. *Auris Nasus Larynx*, 43: 422-428, 2016)。術中所見から術後経過を予測しうる手術スコア (OP スコア) を提唱し、その妥当性を検証した。術後に関しては、本研究で用いた術後内視鏡スコア (E スコア) を提唱した。

これらの指標 (スコア) を用いた検討から、術前の副鼻腔 CT および嗅覚障害が重度な例は、術中の炎症所見が強く、術後の鼻内所見も不良となることが証明された。これらの結果を用いて CRS 患者へ治療前から経過を予測した病状の説明ができ、早期治療を行うことができる。

本研究では、鼻副鼻腔の部位別にみた E スコアの検討を行った。その結果、non-ECRS と比較して、ECRS における前頭洞の状態が術後 1 年以内に悪化し始め、1 年以上経過するとすべての鼻副鼻腔領域で増悪することがわかった。ECRS は術前後の各スコアが不良であるため、より長期的な経過観察と適切な治療が必要と考えられた。今後は他施設と共同研究の研究が必要と考える。

E . 結論

本研究で我々の提唱した術後内視鏡スコア (E スコア) を用いて、ECRS 手術症例における術後増悪因子を求めた。若年成人、気管支喘息、術前 CT スコア高値、手術中の前頭洞ポリープが術後鼻内所見の増悪因子として挙げられた。手術においては、前頭洞排泄路および嗅裂部の確実な病変の除去が必要であ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

Tsuzuki K, Hashimoto K, Okazaki K, Nishikawa H, Sakagami M: Predictors of disease progression after endoscopic sinus surgery in patients with chronic rhinosinusitis. *J Laryngol Otol* 2019;133:678-684

都築建三: アレルギー性鼻炎の病態と治療戦略. 西宮市医師会医学雑誌 2019;24:23-27

都築建三, 岡崎 健: 特集・鼻出血の対処法 鼻出血に対する保存的治療. *MB ENT* 2019;228:8-14

橋本健吾, 都築建三: 【初診時に必要十分な問診・検査オーダー虎の巻】鼻領域 嗅覚障害. *耳喉頭頸* 2019;91:347-349

都築建三: 【内視鏡下鼻副鼻腔手術 - エキスパートに学ぶスタンダードな手術手技】蝶形骨洞手術 蝶形骨洞へのアプローチと洞内病変の除去. *耳喉頭頸* 2019;91:737-74

三代康雄, 桂 弘和, 都築建三, 美内慎也, 池畑美樹, 大田重人, 阪上雅史: 耳小骨再建材料と術後聴力: ハイドロキシアパタイト VS 軟骨. *Otol Jpn*

2019;29:149-153

岡崎 健, 都築建三, 橋本健吾, 阪上雅史: 日常のにおいアンケート、VAS、カード式嗅覚検査、基準嗅力の結果と相互関係。耳鼻ニューロサイエンス

2019;33:42-45

2. 学会発表

Tsuzuki K, Hashimoto K, Okazaki K, Nishikawa H, Sakagami M: Predictors for disease progression after endoscopic sinus surgery in patients with chronic rhinosinusitis. Rhinoworld 2019. (Chicago), June, 2019

Tsuzuki K, Miwa T, Ikeda K, Ishibashi T, Kobayashi M, Kondo K, Ogawa T, Matsuwaki Y, Suzuki M, Furuta A, Shiga H, Motoo Y, Fujieda S, Kurono Y: Establishment of the new clinical practice guidelines for the management of olfactory dysfunction in Japan. (Invited Lecture) 57th Korean Rhinologic Society Annual Congress. (Seoul), March, 2019

Tsuzuki K: Novel clinical practice guidelines for the management of olfactory dysfunction in Japan. (Symposium) 15th Japan-Taiwan conference on Otolaryngology-Head and Neck Surgery. (Fukuoka) December, 2019

都築建三: アレルギー性鼻炎・副鼻腔炎の病態と治療。淡路市医師会学術講演会(日本医師会生涯教育制度) 2019.1(淡路市)

都築建三, 橋本健吾, 岡崎 健, 阪上雅史: 慢性副鼻腔炎における術後内視鏡の部位別評価と再発性の検討。第37回日本耳鼻咽喉科免疫アレルギー学会 2019.2(大阪市)

都築建三: アレルギー性鼻炎と舌下免疫療法。平成30年度アレルギー疾患医療従事者等研修会 兵庫県健康福祉部健康局疾病対策課・兵庫県アレルギー疾患医療連絡協議会開催 2019.2(西宮市)

都築建三: 鼻副鼻腔炎の診療 - アレルギー性鼻炎・好酸球性副鼻腔炎を中心に - 南あわじ市医師会臨床懇話会 2019.2(南あわじ市)

橋本健吾, 都築建三, 岡崎 健, 阪上雅史: 咽後膿瘍類似所見を認めた川崎病の2症例。第37回日本耳鼻咽喉科免疫アレルギー学会 2019.2(大阪市)

岡崎 健, 都築建三, 橋本健吾, 阪上雅史: 慢性副鼻腔炎患者における自覚症状の憎悪因子の検討。第191回日耳鼻兵庫県地方部会 2019.3(姫路市)

都築建三, 橋本健吾, 岡崎 健, 阪上雅史: 好酸球性副鼻腔炎に対する内視鏡下副鼻腔手術の工夫点の検討。第120回日本耳鼻咽喉科学会総会・学術講演

会 2019.5(大阪市)

都築建三: 鼻副鼻腔炎における診療のスコア。第5回南大阪ENT臨床研究会(耳鼻咽喉科領域講習) 2019.6(堺市)

武田俊太郎, 都築建三, 岡崎 健, 橋本健吾, 阪上雅史: 当院における鼻副鼻腔内反性乳頭腫の手術症例の検討。第192回日耳鼻兵庫県地方部会 2019.7(神戸市)

岡 直人, 岡村春樹, 都築建三, 阪上雅史: IL-18 ノックアウトマウスにおけるNK細胞に対するIL-12, 15, 18の機能。第37回耳鼻咽喉科ニューロサイエンス研究会 2019.8(大阪市)

都築建三: アレルギー性鼻炎・慢性副鼻腔炎による嗅覚障害に対する診療。福耳会筑後地区耳鼻咽喉科専門医講習会(耳鼻咽喉科領域講習) 2019.8(久留米市)

竹林宏記, 都築建三, 阪上雅史: 慢性涙のう炎に対する根本治療。第7回日本耳鼻咽喉科感染症・エアロゾル学会総会・学術講演会 2019.9(津市)

須川敏光, 宇和伸浩, 寺田友紀, 貴田紘太, 都築建三, 阪上雅史: 顎下部膿瘍から発覚した後天性免疫不全症候群(AIDS)の1例。第7回日本耳鼻咽喉科感染症・エアロゾル学会総会・学術講演会 2019.9(津市)

都築建三: 鼻副鼻腔炎における診断と治療。アレルギーセミナー in 南大阪 2019.09(堺市)

都築建三: 鼻副鼻腔炎の治療戦略 - 診療におけるスコア化 - 。播州地区耳鼻科医会・学術講演会(耳鼻咽喉科領域講習) 2019.9(姫路市)

都築建三: アレルギー性鼻炎・副鼻腔炎のスコアリングによる診療。第107回大分耳鼻咽喉科臨床研究会(耳鼻咽喉科領域講習) 2019.10(大分市)

都築建三: 好酸球性副鼻腔炎における内視鏡下副鼻腔手術症例の検討。(ミニシンポジウム)第58回日本鼻科学会総会・学術後援会 2019.10(東京都)

武田俊太郎, 都築建三, 岡崎 健, 橋本健吾, 阪上雅史: 鼻副鼻腔内反性乳頭腫に対する手術症例の検討。第58回日本鼻科学会総会・学術講演会 2019.10(東京都)

岡崎 健, 都築建三, 橋本健吾, 阪上雅史: 慢性副鼻腔炎による症状の憎悪因子の検討。第58回日本鼻科学会総会・学術講演会 2019.10(東京都)

橋本健吾, 都築建三, 岡崎 健, 阪上雅史: 甲状腺眼症に対する眼窩線圧術の検討。第58回日本鼻科学会総会・学術講演会 2019.10(東京都)

竹林宏記, 都築建三, 岡 秀樹, 児島雄介, 橋本健吾, 三浦依子, 岡崎 健, 森 望, 阪上雅史: 当施設における内視鏡下涙のう鼻腔吻合術の手術法の推移。

第 58 回日本鼻科学会総会・学術講演会 2019.10 (東京都)

都築建三: アレルギー性鼻炎と寒暖差アレルギー・アレルギーセミナー in HANSHIN 2019 Autumn 2019.10 (尼崎市)

都築建三: 慢性副鼻腔炎手術症例の診療 - 術前～術中～術後 -. NACI フォーラム 2019 2019.11 (大阪市)

都築建三: 鼻副鼻腔疾患のスコアリングによる診療. NAGOYA ENT セミナー2019 (耳鼻咽喉科領域講習) 2019.11 (名古屋市)

都築建三: 好酸球性副鼻腔炎の手術療法. 「上気道下気道関連疾患」.(パネルディスカッション 1) 第 71 回日本気管食道学会総会・学術講演会 2019.11 (宇都宮市)

岡崎 健, 都築建三, 橋本健吾, 阪上雅史: IgG4 関連硬化性胆管炎に併発した慢性副鼻腔炎に対する鼻腔内局所ステロイド治療により胆管炎が改善したと考えられた 1 例. 第 193 回日耳鼻兵庫県地方部会 2019.12 (西宮市)

藤木 惇也, 都築建三, 橋本健吾, 岡崎 健, 阪上雅史: 多発脳神経麻痺をきたした成人水痘の一例. 第 193 回日耳鼻兵庫県地方部会 2019.12 (西宮市)

都築建三: アレルギー性鼻炎・副鼻腔炎の病態と治療. 富田林市医師会学術講演会 (日本医師会生涯教育制度) 2019.12 (富田林市)

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

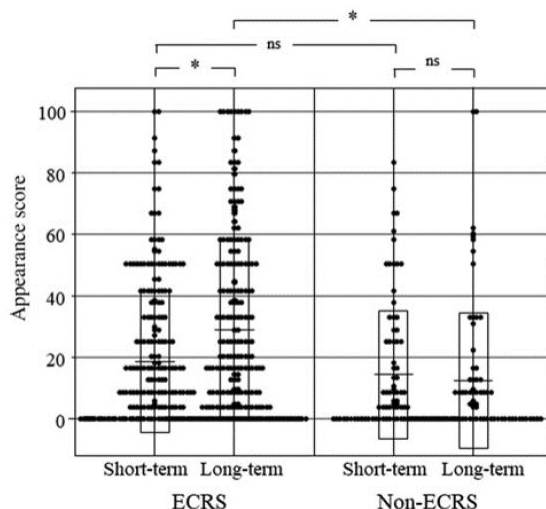


図 1 E スコアの経時的変化

*p < 0.001. ns = non-significant

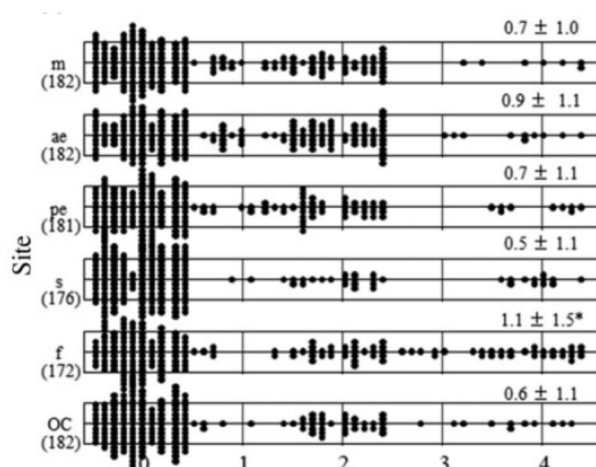


図 2 ECRS 群の短期 E スコア (部位別)

*p < 0.05.

m (上顎洞) ae (前部篩骨洞) pe (後部篩骨洞) s (蝶形骨洞) f (前頭洞) OC (嗅裂部)

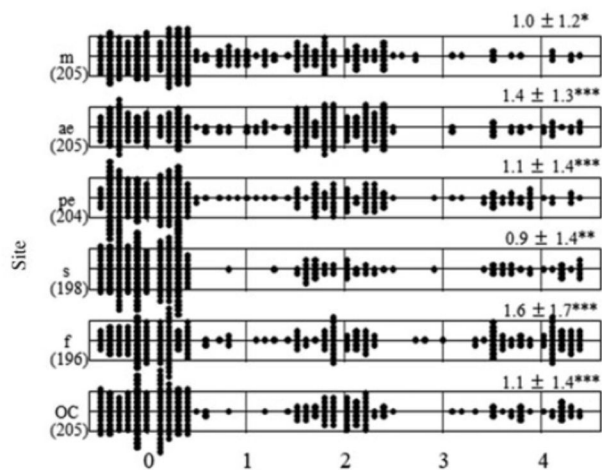


図3 ECRS 群の長期 E スコア (部位別)

* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$.

m (上顎洞) ae (前部篩骨洞) pe (後部篩骨洞)

s (蝶形骨洞) f (前頭洞) OC (嗅裂部)

研究要旨

好酸球性慢性副鼻腔炎 (CRS) は、Th2 サイトカインによって引き起こされる好酸球性炎症が特徴です。グルココルチコステロイドは、鼻ポリープを伴う CRS の最も一般的な一次治療です。従来の用量に耐性のある好酸球性 CRS の難治性鼻ポリープにおける鼻腔内副腎皮質ステロイドの二重投与による長期治療を評価し、全身性副作用のリスクを評価しました。内視鏡下副鼻腔手術後に好酸球性 CRS を発症した 16 人の被験者が、1 日 1 回 (200 µg) 鼻腔に 2 スプレー (100 µg) の用量でモメタゾンフロエートを術後適用した後、軽度から中等度の鼻ポリープを再発し、登録されました。すべての患者に、6 か月間、2 回スプレー (100 µg) の用量で各鼻孔にモメタゾンフロエートを 1 日 2 回 (400 µg) 投与しました。鼻腔内ステロイド治療の通常の投与中の症状の平均スコアは 5.2 + 2.2 でしたが、高用量投与の 6 か月後に 2.5 + 1.4 に有意に減少しました ($P < 0.05$)。ポリープのサイズは、通常の投与中に 1.38 の平均スコアを示し、2 倍投与により 0.43 ($P < 0.01$) に大幅に減少しました。HbA1c は、テストしたすべての患者で正常範囲を示しました。血漿コルチゾール濃度も正常でした。難治性好酸球性 CRS の術後フォローアップにおける再発性鼻ポリープの治療には、鼻局所スプレーモメタゾンフロエートの用量を 2 倍にすることが推奨される場合があります。

A. 研究目的

慢性副鼻腔炎 (CRS) は、約 3 か月続く鼻腔および副鼻腔粘膜の持続性炎症として定義されています¹。米国での疫学研究に基づく、成人約 2920 万人 (有病率: 14.2%) に CRS があります。CRS の有病率と医療費は増加しており、重要な社会問題になっています。² 鼻ポリープを伴う慢性副鼻腔炎の組織形態学的パターンは、好酸球と混合単核細胞が優勢ですが、好中球が比較的少ないため、指定することができます³。好酸球 CRS として、鼻ポリープを伴う CRS の好酸球による粘膜浸潤は、外科的治療に対してより難治性である可能性があり、気管支喘息と頻繁に関連しています⁴。好酸球性 CRS は、Th2 サイトカインによって引き起こされる好酸球性炎症によって特徴付けられます。⁵ 糖質コルチコステロイドには、好酸球によって媒介される炎症の減少を含む強力な抗炎症作用があるため⁶、7、鼻ポリープを伴う CRS の最も一般的な第一選択治療です。コルチコステロイドの局所療法は手術後のポリープの再発を減らすことが研究で示されています。¹ つのプラセボ対照試験では、症状とポリープのサイズを改善するための経口コルチコステロイドの短期コースの有効性が実証されました。¹¹ 経口コルチコステロイドの短期コースは鼻ポリープを伴う CRS で安全ですが、⁸ 経口ステロイドの反復または長期使用が関連する場合があります。全身性副作用のリスクが高い

12。

本研究では、従来の用量に耐性のある好酸球性 CRS の難治性鼻ポリープにおける鼻腔内副腎皮質ステロイドの二重投与による長期治療を評価し、視床下部-下垂体-副腎系および糖耐性などの全身性副作用のリスクを評価した。

B. 研究方法

好酸球性 CRS は JESREC 研究の基準に基づいて診断されました。¹³ アスピリン感受性や嚢胞性線維症を含む鼻ポリープを伴う特定のタイプの CRS 患者は除外されました。内視鏡下副鼻腔手術は基本的に以前の論文に従って行われました。¹⁴ 手術はすべて全身麻酔下で行われました。術後効果がなく、モメタゾンフロエートを 2 スプレー (100 µg) の用量で各鼻孔に 1 日に 1 回 (200 µg) 塗布した後、再発性の軽度および中程度の鼻ポリープが前向きに臨床試験に組み入れられました。2010 年 1 月から 2014 年 7 月の間に XX の外来クリニックの耳鼻咽喉科に入院した好酸球性 CRS (女性 3 人、男性 13 人、年齢 37~63 歳、平均年齢 49 歳) の 16 人の被験者が登録されました。すべての患者に、6 か月間、2 回スプレー (100 µg) の用量で各鼻孔にモメタゾンフロエートを 1 日 2 回 (400 µg) 投与しました。研究中に許可されなかった併用薬には、経口コルチコステロイド (軽度から中程度の持続性喘息の吸入

コルチコステロイドを除く) 抗ヒスタミン薬、充血除去薬、およびロイコトリエン経路修飾因子が含まれていました。鼻汁、鼻後ドレナージ、鼻閉塞、頭痛、無痛症の存在を記録し、その重症度を次のように定義しました: 以前の論文に基づいて、重症= 3、中等度= 2、軽度= 1、不在=0。14 ポリープのサイズは鼻腔ごとに0~3のスケールで等級付け(0、ポリープなし、1、中耳道のポリープ、2、中鼻甲介の下縁の下に到達するが、下鼻甲介の下縁には到達しないポリープ; 3、大きいポリープが下鼻甲介の下縁または下鼻甲介の内側境界に到達するか、またはその下に到達します) 15。研究の最後に、HbA1c と血漿コルチゾール濃度が分析されました。この研究は、XX の倫理委員会によって承認されました。すべて被験者はインフォームドコンセントを与えた後に研究に参加した。

データは平均値として表されました。統計分析は、StatMate IV for Windows で対応のある t 検定を使用して評価されました。差は、 $P < 0.05$ の場合に有意であると見なされました。

(倫理面への配慮)

患者への IC を取り、研究計画については倫理委員会にて承認を受けた。

C . 研究結果

鼻腔内ステロイド治療の通常の投与中の症状の平均スコアは 5.2 ± 2.2 で、パールは高用量投与の6か月後に 2.5 ± 1.4 に有意に減少しました ($P < 0.05$)。特に、すべての患者は重度 ($n = 9$) および中等度 ($n = 7$) の無嗅覚から軽度の無嗅覚 ($n = 10$) および正常な嗅覚 ($n = 6$) に回復しました。ポリープのサイズは、1人の患者で2から0のスコア、8人の患者で1から0のスコア、5人の患者で2から1のスコア、2人の患者で1から1のスコアに変化しました。ポリープのサイズは、通常の投与中に1.38の平均スコアを示し、2倍の投与によって0.43 ($P < 0.01$) のスコアに大幅に減少しました。

HbA1c は、テストしたすべての患者で正常範囲を示しました。血漿コルチゾール濃度も正常範囲内でした (図1)

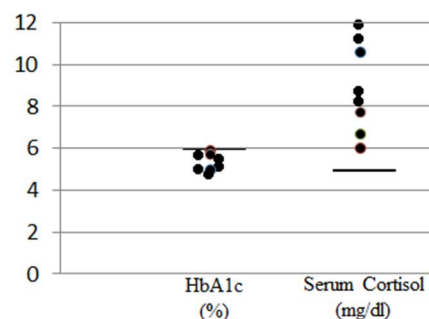


図1.鼻局所スプレーモメタゾンフロエートの用量を2倍にした後の HbA1c と血清コルチゾール濃度の分布。バーは、HbA1c および血清コルチゾール濃度の正常範囲の上限と下限をそれぞれ示しています。

D . 考察

本研究では、高用量の副腎皮質ステロイドの点鼻薬モメタゾンフロエートが、通常の用量と比較して、長期的な副作用なしに、嗅覚の鋭さやポリープのサイズの縮小などの鼻の症状を大幅に改善することが明らかになりました。鼻の閉塞と鼻漏が局所的な鼻のステロイドによく反応することはよく知られていますが、嗅覚の改善に関する論争的となっている所見が報告されています。16、17 腐敗、そして大気汚染。好酸球性 CRS は、嗅覚喪失の主な原因であり、生活の質に重要な影響を及ぼし、食欲や体重の減少、うつ病の発症に関連する高齢者の特に厄介な症状を構成します。喘息におけるフルチカゾンの用量反応効果が報告されており 18、おそらく上気道炎症の効果と互換性があります。

鼻の局所コルチコステロイドは一般に非常に安全ですが、コルチコステロイドの分子特性、投与量の処方、投与方法、および基礎疾患の重症度などのいくつかの要因が、全身循環へのステロイド吸収に影響を与える可能性があります。19 鼻腔内コルチコステロイドの全身バイオアベイラビリティ全身有害作用のリスクに影響を与える可能性があるいくつかの新しい分子からより古い分子へ。推奨用量では、副腎抑制が一部の副腎皮質ステロイドで発生する可能性があります。臨床的関連性は依然として不明ですが、副腎皮質ステロイドの過剰使用は副腎機能不全と骨ミネラル密度の低下の原因である可能性があります。21 皮膚に適用されたモメタゾンフロエートは、視床下部-下垂体-副腎系抑制を含む全身性の副作用を引き起こす可能性が低いとする臨床研究 22、23 アレルギー性鼻炎の治療用に、この副腎皮質ステロイドが鼻に適用さ

れる場合、全身活動を欠いている。一般的な臨床用量の最大 20 倍の用量で鼻粘膜にモメタゾンフロエートを適用しても、曲線下の血漿コルチゾール面積、尿中遊離コルチゾール、または朝の血漿コルチゾールには影響がありませんでした。24 したがって、高用量コルチコステロイドの鼻ステロイドスプレー全身性の副作用なしに、難治性の好酸球 CRS に有益な効果をもたらす可能性があります。

G . 研究発表

1. 論文発表

Motegi R, Ito S, Homma H, Ono N, Okada H, Kidokoro Y, Shiozawa A, Ikeda K. Complications of short-course oral corticosteroids for eosinophilic chronic rhinosinusitis during long-term follow-up. Sinusitis 2018 3:5
Ikeda K, Ito S, Hibiya R, Homma H, Ono N, Okada H, Kidokoro Y, Shiozawa A, Kusunoki T.
Postoperative Management of Eosinophilic Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyps : Impact of High-Dose Corticosteroid Nasal Spray. Int Arch Otorhinolaryngol. 2019 Jan; 23(1): 101-103.

H . 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)

1. 特許取得

2. 実用新案登録

3. その他

研究要旨

好酸球性副鼻腔炎に合併する好酸球性中耳炎の感音難聴のリスク因子、耳漏中の好中球遊走と難聴の関係を検討した。さらに耳漏と鼻汁の細菌培養の関係から感音難聴発症機序を検討した。好酸球性中耳炎の感音難聴のリスク、増悪因子としてコントロール不良の糖尿病、感染および中耳粘膜肥厚が認められた。さらに好中球遊走を伴う感染が骨導閾値の上昇と関連し、鼓膜穿孔、鼻腔と中耳貯留液の菌種の一致、特に緑膿菌の検出が感音難聴と関連する可能性が示唆された。好酸球性副鼻腔炎の長期経過、重症化により好酸球性中耳炎が生じ、感音難聴が進行しQOLの低下を生ずる。好酸球性副鼻腔炎と中耳炎との病態の関連のさらなる検討が必要である。

A. 研究目的

好酸球性副鼻腔炎に合併する好酸球性中耳炎では経過中に感音難聴が進行することが多い。感音難聴のリスク、増悪因子、さらにリスク因子としてみられた好中球遊走、感染、中耳貯留液/耳漏・鼻汁の菌種との関連を検討した。

B. 研究方法

2012年から2018年までの7年間に自治医科大学附属さいたま医療センターにて両側好酸球性中耳炎を診断されて治療を受けた72人144耳 男性32人 女性40人 平均年齢34-83才(平均57.8歳)観察期間5-163ヶ月(中央値:52.5ヶ月)を対象とした。臨床的特徴、感染、中耳貯留液中の好酸球/好中球遊走の程度、感染のリスク因子、細菌培養で同定された菌種を評価し骨導聴力との関連について検討を行った。

(倫理面への配慮)

倫理委員会の臨床研究承認を得て施行した。

C. 研究結果

観察期間中に感音難聴を認めたのは144耳中18耳で、感染があったのは61耳であった。ロジスティック解析における感音難聴と臨床的特徴との関連は、コントロール不良の糖尿病($p=0.0486$)、感染($p=0.0169$)および中耳粘膜肥厚($p=0.00115$)が有意差をもって関連していると示された。

さらにこの感染について耳漏中の好中球遊走と感音難聴の関連を検討すると、耳漏中の好中球割合で好中球の割合が40%未満の群と40%以上70%以下の群、

70%より多い群との比較において有意差をもって骨導聴力との関連が示された。

感染のリスク因子は、鼓膜穿孔と中耳・鼻腔の細菌培養結果の一致であった。好酸球性中耳炎144耳から得られた菌種は、黄色ブドウ球菌、MRSA、緑膿菌、真菌、*coagulase negative Staphylococcus (CNS)*、*Coryne bacterium*であった。144耳のうち耳と鼻の細菌培養結果が一致したのは52耳であった。一致がみられた緑膿菌、CNS、*Coryne*の3菌種で有意に骨導閾値との関連が示された。

D. 考察

好酸球性副鼻腔炎に合併する好酸球性中耳炎の難治化・重症化因子としてコントロール不良の糖尿病、感染および中耳粘膜肥厚が関与する。中耳粘膜肥厚の強い重症例では肥厚した肉芽組織の切除などの必要とされる。

好酸球性中耳炎では、好酸球が中耳貯留液中に認められるが、感染により好中球の遊走もみられる。好酸球性中耳炎において中耳貯留液、耳漏中の好酸球及の遊走と感音難聴には関連は認められなかった。一方で好中球遊走の亢進は感音難聴をきたしやすいことを示された。好酸球性気道炎症である気管支喘息のフェノタイプ分類において、好酸球性炎症に好中球炎症が付随して生じている症例では気管支喘息のコントロールが難しいとする報告があり、本研究結果もその報告と矛盾しないと考えられた。

好中球の遊走をきたす感染のリスク因子の1つは鼓膜穿孔であった。経過中の解析から穿孔により経外耳道感染が生じやすくなる可能性が示唆され、また大穿孔がより感染を生じやすい傾向が見られた。

中耳貯留液・耳漏の菌種と骨導閾値と関連があった菌種のうち特に鼻腔でも同時に認められる緑膿菌に注目する必要があると考えられた。好酸球性副鼻腔炎の経過中の緑膿菌感染は中耳炎の骨導閾値の上昇をきたす因子として注意する必要があると考えられた。

E. 結論

好酸球性副鼻腔炎と合併する好酸球性中耳炎においても、コントロール不良の糖尿病、感染および中耳粘膜肥厚が増悪因子として認められた。さらに好中球遊走を伴う感染が骨導閾値の上昇と関連し、鼓膜穿孔、鼻腔と中耳貯留液の菌種的一致特に緑膿菌の検出が感音難聴と関与する可能性が示唆された。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

1) Oka A, Ninomiya T, Fujiwara T, Takao S, Sato Y, Gion Y, Minoura A, Haruna SI, Yoshida N, Sakuma Y, Izuhara K, Ono J, Taniguchi M, Haruna T, Higaki T, Kariya S, Koyama T, Takabayashi T, Imoto Y, Sakashita M, Kidoguchi M, Nishizaki K, Fujieda S, Okano M.

Serum IgG4 as a biomarker reflecting pathophysiology and post-operative recurrence in chronic rhinosinusitis. Allergol Int. 2020 Jan 14.pii:S1323-8930(19)30201-1.doi:10.1016/j.alit.2019.12.004.

2) Nakayama T, Hirota T, Asaka D, Sakashita M, Ninomiya T, Morikawa T, Okano M, Haruna S, Yoshida N, Takeno S, Tanaka Y, Yoshikawa M, Ishitoya J, Hizawa N, Isogai S, Mitsui C, Taniguchi M, Kojima H, Fujieda S, Tamari M. A genetic variant near TSLP is associated with

chronic rhinosinusitis with nasal polyps and aspirin-exacerbated respiratory disease in Japanese populations. Allergol Int. 2020 Jan;69(1):138-140.

3) 吉田尚弘、江洲欣彦：好酸球性中耳炎に対する内服・外用薬の使い方。ENTON 231：14-19, 2019

4) 江洲欣彦、吉田尚弘：好酸球性中耳炎に対する治療戦略～臨床病態に則した局所治療の工夫から外科的介入まで～。アレルギーの臨床 39(12):p29-32,2019

2. 学会発表

1) Yoshida N, Iino Y, Hasegawa M: The onset and treatment of otitis media associated with eosinophilic granulomatous polyangiitis (EGPA). 9th International Vasculitis and ANCA Workshop, 2019年4月7-10日、Philadelphia, USA

2) 増田麻里亜、江洲欣彦、民井智、山本大喜、長谷川雅世、松澤真吾、窪田和、吉田尚弘：当院で人工内耳埋込術を行った好酸球性中耳炎の2例。第132回日耳鼻埼玉地方部会学術講演会、2019年6月2日、さいたま市

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

研究要旨

好酸球性副鼻腔炎 (ECRS; eosinophilic rhinosinusitis) の病態において、篩骨洞粘膜における IgE 産生の亢進は、非好酸球性副鼻腔炎 (NECRS) より有意に多いことが我々の検討でも明らかである。最近、欧州を中心に提起されている Local Allergic Rhinitis の病態では、鼻粘膜局所での抗原特異的 IgE 産生が重要と考えられる。以上のように、鼻副鼻腔粘膜局所での IgE 産生はこれまであまり注目されてこなかった現象であるが、難治性病変等の病態解明、診断と治療にとって重要な知見と思わ

A. 研究目的

鼻副鼻腔粘膜局所における IgE 抗体産生の検討を行い、それらを基本に ECRS の (NECRS と比較して) 篩骨洞粘膜局所での総 IgE、特異的 IgE の定量や免疫組織化学的検討を行い、ECRS の特徴病態を解明する手がかりとする。

B. 研究方法

末梢血中、ECRS、NECRS の篩骨洞粘膜の総 IgE、特異的 IgE の定量を行い、更に IgE、B 細胞、樹状細胞の篩骨洞粘膜における分布を免疫組織化学的方法によって検討する。

(倫理面への配慮)

データはすべて匿名化して処理される。目的が終了した標本は速やかに処理される。検体採取は、保険診療の範囲内での医療行為で得られたものを用いる。

C. 研究結果

ECRS と NECRS との比較で、末梢血中の総 IgE 値に差は認めなかったが、篩骨洞粘膜での総 IgE 量は、ECRS で有意に高値であった。抗原特異的 IgE については、スギとカンジダで ECRS で有意に高値 ($p < .05$) であった。ダニ、アスペルギルス、エンテロトキシン A, B では、高値の傾向 ($.10 > p > .05$) であった。末梢血中の総 IgE 値と篩骨洞粘膜の総 IgE 値について、NECRS では相関を認めしたが、ECRS では相関を認めなかった。免疫染色で、ECRS では 23 例中 11 例でリンパ球の集簇や濾胞形成を認め IgE も陽性であった。また、リンパ球の集簇を認めた例や濾胞樹状細胞を認めた例でこれらを認めなかった例よりも粘膜での総 IgE 値が有意に高値であった。

D. 考察

ECRS では NECRS とは異なり、篩骨洞粘膜での有意な IgE 産生亢進を末梢血中の IgE 値とは必ずしも相関せずに認めると考える。免疫組織化学によるリンパ球の集簇、濾胞形成や濾胞樹状細胞の染色性は、上記のような篩骨洞粘膜での IgE 抗体産生を形態学的に支持するものである。

E. 結論

ECRS の病態の特徴の 1 つとして、篩骨洞優位の炎症巣で有意な IgE 産生の亢進が認められた。

F. 健康危険情報

特記すべきことなし

G. 研究発表

1. 論文発表

松根彰志 ガイドラインのワンポイント解説 好酸球性副鼻腔炎 (第 6 章・その他) の「合併症」への新規追加と関連して 獲得免疫 自然免疫バランス論 (総説) アレルギー 10: 1188-91, 2019.

松根彰志. 加齢性鼻炎の診断と治療(解説) 日耳鼻 122(7):992-993, 2019.

Otsuka H, Otsuka K, **Matsune S**, Okubo K. Nasal Symptoms Reduction and Decreased Neutrophilia in Japanese Cedar Pollinosis With Prophylactic Treatment With a Combination of Montelukast, Fexofenadine, and Fluticasone Nasal Spray. Am J Rhinol Allergy. 33(4):369-377, 2019.

Wakamiya S, **Matsune S**, Okubo K, Aramaki E. Causal Relationships Among Pollen Counts, Tweet Numbers, and Patient Numbers for Seasonal Allergic Rhinitis Surveillance: Retrospective Analysis.
J Med Internet Res. 20;21(2), 2019.

Ishida M, **Matsune S**, Wakayama N, Ohashi R, Okubo K. Possibility of Local Allergic Rhinitis in Japan.
Am J Rhinol Allergy. *in press*

Otsuka K, Otsuka H, **Matsune S**, Okubo K. Allergen-specific subcutaneous immunotherapy for Japanese cedar pollinosis decreases the number of metachromatic cells and eosinophils in nasal swabs during the pre-season and in season.
Immun Inflamm Dis. *in press*

2. 学会発表

松根彰志、谷水弘毅、大久保公裕
ENT-Dib カテーテルを用いた好酸球性副鼻腔炎の術後治療の試み。
第 37 回日本耳鼻咽喉科免疫アレルギー学会
2019 年 2 月 7 日 (大阪市)

若山 望、大橋隆司、**松根彰志**、大久保公裕
好酸球性副鼻腔炎手術症例における IgE 局所増多の病理学的検討
第 37 回日本耳鼻咽喉科免疫アレルギー学会
2019 年 2 月 7 日 (大阪市)

松根彰志、谷水弘毅、若山 望、関根久遠、吉岡友真、大久保公裕
好酸球性鼻副鼻腔炎と ENT-DIB カテーテル治療
第 120 回日本耳鼻咽喉科学会
5 月 8 日 ~ 11 日 (大阪市)

岡本美孝、増山敬裕、岡野光博、寺田哲也、**松根彰志**
アレルギー性鼻炎に対する免疫療法の将来展望 特別講演
第 120 回日本耳鼻咽喉科学会
5 月 8 日 ~ 11 日 (大阪市)

藤枝重治 **松根彰志** 他。
重症の鼻茸を有する成人慢性副鼻腔炎 (CRSwNP) における Dupilumab 国際共同第 3 相試験
第 68 回日本アレルギー学会
6 月 14 日 ~ 16 日 (東京都)

松根彰志、藤枝重治 他
ミニシンポジウム
鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎を対象とする Dupilumab 第 3 相試験 全身ステロイド薬の使用法度と手術の減少
第 68 回日本アレルギー学会
6 月 14 日 ~ 16 日 (東京都)

Shoji Matsune
Symposium
Local Steroid Therapy by ENT-DIB in Eosinophilic Rhinosinusitis After Operation
第 58 回日本鼻科学会
10 月 3 日 ~ 5 日 (東京都)

Shoji Matsune
Phenotype of Eosinophilic Rhinosinusitis
15th Japan-Taiwan Conference on Otolaryngology-Head and Neck Surgery
Dec. 6, 2019. (Fukuoka City))

Wakayama N, **Matsune S**, Okubo K.
Examination of local IgE and follicular dendritic cells in the endotype of eosinophilic chronic rhinosinusitis
World Allergy Congress 2019 (WAC2019)
Dec. 12-14, 2019. (Lyon, France)

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 難治性疾患政策研究事業
分担研究報告書
好酸球性副鼻腔炎における治療指針作成とその普及に関する研究

研究分担者 中丸 裕爾 北海道大学大学院医学研究院 准教授

研究要旨

本研究では、2015年～2019年の5年間に手術を行った症例、および2017年～2021年の5年間に保存的治療を行った症例について、全国18施設共同で疫学調査を行い、症例数、重症度割合の変化を調べる。また、とりわけ鑑別を要する、アレルギー性真菌性副鼻腔炎、副鼻腔真菌症、一般的慢性副鼻腔炎との比率を求める。

A. 研究目的

日本を中心とした東アジアで、好酸球浸潤の著明な難治性である好酸球性副鼻腔炎（ECRS）が2000年頃から増加してきた。ECRSの治療は、経口ステロイド薬のみが有効で、発症機序、病態の理解も曖昧である。

今回 ECRS の全国疫学調査を行い、保存的治療、手術治療後の経過、再発率などを調査する。この結果に基づき ECRS の治療ガイドラインを作成することを目的とする。

B. 研究方法

2015年～2019年の5年間に手術を行った症例、および2017年～2021年の5年間に保存的治療を行った症例について、JESREC 研究と同じく全国18施設共同で疫学調査を行い、症例数（率）、重症度割合の変化を調べる。また、とりわけ鑑別を要する、アレルギー性真菌性副鼻腔炎、副鼻腔真菌症、一般的慢性副鼻腔炎との比率を求める。合併症として、気管支喘息、アスピリン不耐症、アレルギー性気管支肺アスペルギルス症、好酸球性食道炎、好酸球性胃腸炎、慢性好酸球性肺疾患、好酸球性膿疱性毛包炎、好酸球性筋膜炎との関連を再度検討する。

（倫理面への配慮）

研究者等は、北海道大学研究倫理審査委員会承認を得られた同意説明文書を研究対象者に渡し、文書及び口頭による十分な説明を行い、質問する機会、および同意するかどうかを判断するための十分な時間を与え、本研究の内容を理解した事を確認した上で、自由意思による同意を文書で取得する。

研究対象者の同意に影響を及ぼすような実施計画等の変更が行われる時は、速やかに研究対象者に情報提供し、研究等に参加するか否かについて研究対象者の意思を予め確認するとともに、事前に同倫理審査委

員会の承認を得て説明文書・同意文書等の改訂を行い、研究対象者の再同意を得る。

C. 研究結果

ECRS 患者より同意を得て症例登録を開始し、症例を蓄積中である。

D. 考察

今後症例登録を進め、治療経過を観察する予定である。

E. 結論

ECRS の予後調査を開始し、症例を蓄積中である。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

なし

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 難治性疾患政策研究事業
分担研究報告書
好酸球性副鼻腔炎における新しいプログラム細胞死の役割に関する研究

研究分担者 太田 伸男 東北医科薬科大学 教授

研究要旨

好酸球性副鼻腔炎は、気管支喘息の合併や嗅覚障害や聴覚障害を引き起こし患者のQOLを著しく低下させる疾患である。近年、炎症組織で認められる好酸球の脱顆粒を伴う細胞死の本態が、Extracellular trap cell death (ETosis) という新しいプログラム細胞死であることが報告されている。しかし、ETosisの好酸球性副鼻腔炎などの好酸球性炎症における役割についてはまだ十分な検討がなされておらず、この点を明らかにすることが本研究の目的である。

A. 研究目的

難治性である好酸球性副鼻腔炎から得られた分泌物を用いて、ETosisとの関連を明確にすることが本研究の目的である。また、ETosisを誘導・増悪する分子を同定することも重要なテーマであり、ETosisによって生じるDNA trapsの好酸球性炎症疾患における存在や、その性状について検討を加える予定である。ETosisに関与する分子を明確にすることで、関与する分子を標的とした治療方法の独創的で新規性のある治療戦略の展開が期待される。

好酸球性炎症の病態におけるETosisの役割を明らかにし関与する分子を標的とする治療方法を確立することは、好酸球性副鼻腔炎だけでなく難治性気管支喘息などの致死的な疾患の病態の解明と新しい治療方法への波及効果が期待される。

B. 研究方法

好酸球性副鼻腔炎患者から得られた組織標本のEEtosisについて測定する。EEtosisはDNAを染色し、共焦点顕微鏡にてその局在と核崩壊の程度を評価する。好酸球性炎症疾患の疾患活動性とEEtosisとの関連性について検討を行う。特に、好酸球性副鼻腔炎症例で特に薬物抵抗性かつ術後に早期に再発を来した症例から得られた鼻粘膜組織中のEEtosisの様式や好酸球性炎症が中耳から内耳へ進展した症例の中耳組織のEEtosisの程度と難聴の程度との関連性を検討し、EEtosisが好酸球性副鼻腔炎の再発あるいは好酸球性中耳炎の内耳障害のバイオマーカーとなる可能性についても検討する。

(倫理面への配慮)

検体(鼻腔洗浄液、耳漏、血液など)の採取に関しては患者に研究内容と安全性について十分に説明し、同意を得られた場合に行うが、治療の

ために行う治療であり患者に悪影響を及ぼす可能性は極めて低い。また、この同意は同意後いつでも取り消すことができ、同意しない場合も不利益がないこと、さらに結果について報告される可能性があるが、その際に氏名や個人が特定されるような情報が公表されることはなくプライバシーと人権が守られることを対象者に周知させる。

C. 研究結果

極めて粘調性の高い貯留液は、好酸球由来のDNAの塊と考えられる。これらの点を踏まえて、好酸球性副鼻腔炎患者から得られた血液、鼻腔粘液および耳漏のEEtosisの程度と臨床的な重症度との関連性を検討した結果、好酸球性副鼻腔炎および好酸球性中耳炎の鼻腔粘液と中耳潮流駅ではEEtosisが確認された。EEtosisを誘導する因子としてペリオスチンが関与している可能性が示唆された。

D. 考察

炎症の遷延化の機序としてアポトーシスと異なる新しいプログラム細胞死であるEEtosisが注目されている。プログラム細胞死の一つであるアポトーシスでは、細胞膜は保たれ、核の濃縮がり、表面にEat meサインが発現されていることから貪食細胞に捕捉され炎症は速やかに終息する。一

方、新しいプログラム細胞死である EEtosis では、好酸球は刺激によって活性化され、細胞膜は破れ、核の崩壊が生じて DNA と組織障害性蛋白である ECP などが細胞外に放出される。EEtosis では Eat me サインは発現されず、組織障害性蛋白を含めた細胞の貪食が進まないため好酸球性炎症の遷延化と重症化が生じるものと推測される。

E . 結論

好酸球性副鼻腔炎における炎症の重症化及び遷延化に EEtosis が関与している可能性が示唆された。EEtosis の関与分子であるペリオスチンと DNA を標的とした治療法を新しく展開することで好酸球性副鼻腔炎だけでなく気管支喘息などの治療への波及効果が期待される。

F . 健康危険情報

なし

G . 研究発表

1. 論文発表

- 1) Ohta N, Noguchi N, Takahashi T, Suzuki T, Kakuta R, Suzuki Y, Awataguchi T, Suzuki T, Takahashi Y, Shoji F, Wada K, Kawano T, Ono I, Kusano Y, Miyasaka T, Osafune H, Matsutani S, Yaginuma Y, Ishida Y, Saito Y, Yamazaki M, Ikeda R.: The expression of 11 beta hydroxysteroid dehydrogenase in severe allergic rhinitis. *Otolaryngol Pol* 2019; 73 (2): 1-5; DOI: 10.5604/01.3001.0012.6143
- 2) Fujitani H, Kasuga S, Ishihara T, Higa Y, Fujikawa S, Ohta N, Ono J, Izuhara K, Shintaku H.: Age-related changes in serum periostin level in allergic and non-allergic children. *Allergol Int.* 2019;68(2):285-286. doi: 10.1016/j.alit.2018.12.006
- 3) Oka M, Fukumoto T, Ohta N, Kozaru T.: Targetoid skin lesions following a Christmas tree pattern: viral or paraviral exanthem? *Eur J Dermatol.* 2019; 29(2):224-225. doi: 10.1684/ejd.2019.3506
- 4) Saito Y, Ohta N, Konosu-Fukaya S, Shoji F, Suzuki T, Noguchi N, Kakuta R, Ikeda R, Yamazaki M, Kusano Y, Ishida Y, Satake M, Ise K, Kagaya Y, Tamura R, Murakami K, Nakamura Y: Endoscopic treatment of sinonasal glomangiopericytoma: a case report in light of the literature. *Yonago Acta Medica* 2019;62(2):236-239 doi: 10.33160/yam.2019.06.009
- 5) Ikeda R, Kurakami K, Ohta N, Suzuki T, Saito Y, Kusano Y, Yamazaki M, Tateda Y, Kakehata S, Takahashi H, Sato K: Malignancies in patients with IgG4-related diseases in head and neck regions. *The Tohoku Journal of Experimental Medicine* 2019;249(4):285-290, doi: 10.1620/tjem.249.285
- 6) Ohta N, Suzuki Y, Ikeda H, Noguchi N, Kakuta R, Suzuki T, Ikeda R, Yamazaki M, Saito Y, Kusano Y, Ishida Y, Shoji F, Yoshioka H, Ono J, Takahashi T, Ohno I, Izuhara K: Efficacy of endoscopic sinus surgery for eosinophilic chronic rhinosinusitis with asthma. *Allergology International* 2019, 2019 Sep 5. pii: S1323-8930(19)30133-9. doi: 10.1016/j.alit.2019.08.004.
- 7) Ohta N, Fukase S, Kusano Y, Tateda Y, Saito Y, Ishida Y, Ikeda R, Yamazaki M, Ono J, Izuhara K: Treatment of auricular hematoma by OK-432 How and why it works. *Otology and Neurootology* 2019, 40(8):e820-e823. doi: 10.1097/MAO.0000000000002336.
- 8) Ikeda R, Ohta N, Fukaya S, Shoji F, Suzuki T, Noguchi N, Kakuta R, Hayashi K, Kiba T, Murakami K, Nakamura Y: Nodal Merkel Cell Carcinoma in Head and Neck Regions

- with an Unknown Primary: a Case Report in Light of the Literature. *Yonago Acta Medica* 2019;62(3):258-262, doi: 10.33160/yam.2019.09.003
- 9) Takahashi Y, Suzuki Y, Ohta N, Kawashima S, Mogami K, Yamashita Y, Kusada A, Ozu S, Kakehata S. Multipoint analysis of Japanese cedar pollen by Pollen Robo and the relation between pollen count and the severity of symptoms. *Aerobiologia*, 2019, in press
- 10) Kakuta R, Shimizu T, Goto H, Endo S, Kanamori H, Ohta N, Nakano R, Yano H, Katori Y, Kaku M. Abdominal Aortic Graft Infection Caused by stG485.0, ST29 *Streptococcus dysgalactiae* subsp. *equisimilis*. *Jpn J Infect Dis.* 2019 Sep 30. doi: 10.7883/yoken.JJID.2019.171.
- 11) Ohta N, Ueki S, Hirokawa M, Tomioka-Matsutani S, Kawano T, Miyasaka T, Takahashi T, Nakamura Y, Ohno I, Fujieda S. Possible clinical implication of eosinophil extracellular traps in eosinophilic otitis media. *Otorhinolaryngol Head Neck Surg* 2019, doi: 10.15761/OHNS.1000212
- 12) Gotoh M, Okubo K, Yuta A, Ogawa Y, Nagakura H, Ueyama S, Ueyama T, Kawashima K, Yamamoto M, Fujieda S, Sakashita M, Sakamoto H, Iwasaki N, Mori E, Endo T, Ohta N, Kitazawa H, Okano M, Asako M, Takada M, Terada T, Inaka Y, Yonekura S, Matsuoka T, Kaneko S, Hata H, Hijikata N, Tanaka H, Masuyama K, Okamoto Y. Safety profile and immunological response of dual sublingual immunotherapy with house dust mite tablet and Japanese cedar pollen tablet. *Allergol Int.* 2019 Aug 14. pii: S1323-8930(19)30108-X. doi: 10.1016/j.alit.2019.07.007.
- 13) Ishida Y, Sugiura Y, Magome T, Kamakura T, Takimoto Y, Hanada Y, Kitayama K, Nakamura Y, Shimada S, Ohta N, Naono-Nakayama R, Kamijo K. Expression Analysis of Serotonin Receptors, Serotonin Transporter and l-Amino Acid Decarboxylase in the Mouse Sphenopalatine Ganglion by RT-PCR, Northern Blot Analysis and In Situ Hybridization. *Neuroscience.* 2019 Jul 15;411:23-36. doi: 10.1016/j.neuroscience.2019.05.028. Epub 2019 May 23.
- 14) 太田伸男, 湯田厚司, 小川由起子, 東海林史, 粟田口敏一, 鈴木直弘, 千葉敏彦, 陳志傑, 草刈千賀志, 武田広誠, 神林潤一, 志賀伸之, 大竹祐輔, 鈴木祐輔, 柴原義博, 中林成一朗, 稲村直樹, 長舩大士, 和田弘太, 香取幸夫, 岡本美孝: スギ舌下免疫療法に関するアンケート調査1シーズン目、2シーズン目および3シーズン目の比較. *日耳鼻* 2019;122(1):35-44
- 15) 鈴木貴博, 野口直哉, 東海林史, 角田梨紗子, 小倉正樹, 香取幸夫: 耳下腺唾石の治療方針. *日耳鼻* 2019;122(1):45-51
- 16) 高原幹, 太田伸男: 唾液腺内視鏡の適応と限界は? 7mm以下のワルトン管内から移行部までの唾石が適応. *日本医事新報* 2019;4945:57
- 17) 鈴木貴博, 東海林史, 野口直哉, 角田梨紗子, 太田伸男: 耳下腺手術におけるS字状切開とfacelift incisionの比較. *耳鼻臨床* 2019;112(3):165-171
- 18) 東海林史, 内海法子, 吉田祐子, 藤村聡子, 太田伸男: 当院における顔面神経麻痺のリハビリテーションの工夫 「びっくり顔」(第2報) *Facial Nerve Research* 2019;38:144-146
- 19) 野口直哉, 太田伸男: 【役に立つ! アレルギー

ー診療の最新情報】下鼻甲介手術と後鼻神経切断術 コツと注意点.

耳鼻咽喉科・頭頸部外科 2019;91(1):18-24

- 20) 太田伸男, 新川智佳子, 阿部靖弘, 齋藤雄太郎:鼻出血の対処法 鼻出血に対する外科的治療. ENTONI 2019;228:15-19
- 21) 鈴木祐輔, 太田伸男:耳鼻咽喉科医が頻用する内服・外用薬 -選び方・上手な使い方 - II 鼻疾患 小児アレルギー性鼻炎における内服・点鼻薬の使用時の留意点. ENTONI 2019;231:47-51
- 22) 池田 怜吉, 太田 伸男, 日高 浩史太田伸男: 耳鼻咽喉科領域の外傷をマスターする 外耳外傷 JOHNS 2019;35:545-548
- 23) 太田伸男, 野口直哉, 草野佑典 :【鼻閉にまつわる問題とその解決策】治療上の副作用および合併症 薬剤性鼻炎. JOHNS 2019;35(11):1633-1635
- 24) 草野佑典, 太田伸男:早わかり!耳鼻咽喉科診断ガイドライン、手引き・マニュアル-私の活用法-】アレルギー性鼻炎に対する舌下免疫療法の指針2014 アレルギー性鼻炎に対する免疫療法の指針2011 私の活用法. ENTONI 2019;236:105-108
- 25) 太田伸男:アレルギー性鼻炎 最新のトレンド 臨床のあゆみ 2019;106: 11-12

2.学会発表

- 1) Nobuo Ohta:Luncheon Seminar Steroid resistant sinusitis -Cross Talk with Basic and Clinics- The 5th Rhinology Research Forum in Asia 2019 松江 2019年12月13日
- 2) Nobuo Ohta: Workshop Efficacy of Endoscopic Sinus Surgery for eosinophilic chronic rhinosinusitis with bronchial asthma. The 5th Rhinology Research Forum in Asia 2019 松江 2019年12月13日
- 3) 太田伸男:シンポジウム 耳鼻咽喉科と眼科の連携. 第68回日本アレルギー学会, 東京;2019年6月15日
- 4) 太田伸男:ランチョンセミナー 舌下免疫療

法におけるバイオマーカーの現状 -特異的IgG4 抗体の可能性- スギ花粉症血清中のスギ特異的 IgG4 は効果判定に有用か? 第58回日本鼻科学会, 東京;2019年10月5日

- 5) 太田伸男:国際化プログラム2 アドバンスコース:国際学会での英語での発表(口演 ポスター)や討論におけるポイントと実践. 第58回日本鼻科学会, 東京;2019年10月5日
- 6) 草野祐典, 池田怜吉, 川瀬哲明, 太田伸男: 雑音下語音明瞭度検査とABRを用いた感音難聴症例の検討. 第67回日本耳鼻咽喉科学会東北地方部会連合学術講演会, 弘前;2019年7月20日
- 7) 太田伸男:併存症から考える重症アレルギー性喘息の遅漏戦略. 上気道好酸球性疾患の下気道へ及ぼす影響 -その病態とマネージメント- 第6回総合アレルギー講習会, 横浜;2019年12月14日
- 8) 太田伸男:アレルギー性鼻炎 乳幼児・妊婦・授乳婦への対応 アレルギー性鼻炎診療のコツと落とし穴. 第6回総合アレルギー講習会, 横浜;2019年12月14日
- 9) 太田伸男, 鈴木祐輔, 高梨芳崇:実習“鼻腔所見の観察と鼻汁検査.” 第6回総合アレルギー講習会, 横浜;2019年12月14日
- 10) 熊谷園香, 大場千夏子, 東海林史, 吉田祐子, 藤村聡子, 東海林史, 太田伸男:顔面神経麻痺後リハビリテーション「びっくり顔」の有用性の検討. 第42回日本顔面神経学会, 大阪;2019年5月30日
- 11) 太田伸男, 深瀬滋, 東海林史, 八木沼裕司, 鈴木貴博, 野口直哉, 池田怜吉, 山崎宗治, 齋藤雄太郎, 草野佑典, 高梨芳崇, 松谷幸子, 高橋由起子, 石田雄介, 栗田口敏一:副咽頭間隙に進展したガマ腫に対する硬化療法. 第120回日本耳鼻咽喉科学会, 大阪;2019年5月9日
- 12) 鈴木貴博, 東海林史, 野口直哉, 池田怜吉, 山崎宗治, 齋藤雄太郎, 草野佑典, 太田伸男:唾石との鑑別を要した静脈石を伴う耳下腺静脈奇形症例. 第120回日本耳鼻咽喉科学会, 大阪;2019年5月9日
- 13) 池田怜吉, 日高浩史, 香取幸夫, 太田伸男, 小林俊光:一側小耳症における顔面神経ならびにアブミ骨筋の走行. 第120回日本耳鼻咽喉科学会, 大阪;2019年5月9日
- 14) 陳 志傑, 湯田 厚司, 小川 由起子, 太田伸男, 東海林 史, 栗田口 敏一, 野口 直哉, 草野 佑典, 鈴木 直弘, 千葉 敏彦, 武

- 田 広誠, 神林 潤一, 志賀 伸之, 大竹 祐輔, 鈴木 祐輔, 柴原 義博, 中林 成一郎, 長船 大士, 草刈 千賀志, 岡本 美孝: アンケートを用いた舌下免疫療法に関するスギ花粉症患者の実態調査 1 から 4 シーズン目の比較. 第 120 回日本耳鼻咽喉科学会, 大阪; 2019 年 5 月 9 日
- 15) 斎藤雄太郎, 池田怜吉, 山崎宗治, 野口直哉, 鈴木貴博, 東海林史, 太田伸男: 軽症の IgA 腎症に対する口蓋扁桃摘出術の治療効. 第 120 回日本耳鼻咽喉科学会, 大阪; 2019 年 5 月 9 日
- 16) 鈴木祐輔, 阿部靖弘, 倉上和也, 川合唯, 渡邊千尋, 浅野敬史, 太田伸男, 欠畑誠治: アレルギー性鼻炎患者における嗅覚障害に対する手術加療の効果. 第 68 回日本アレルギー学会, 東京; 2019 年 6 月 16 日
- 17) 後藤穰, 大久保公裕, 湯田厚司, 長倉仁史, 植山茂宏, 川島佳代子, 藤枝重治, 坂本浩一, 森恵理, 太田伸男, 岡野光博, 朝子幹也, 寺田哲也, 金子真也, 小林聡子, 増山敬祐, 岡本美孝: スギ花粉舌下錠及びダニ舌下錠の使用に関する安全性の検討. 第 68 回日本アレルギー学会, 東京; 2019 年 6 月 16 日
- 18) 斎藤雄太郎, 太田伸男: 鼻内内視鏡下に開放した鼻口蓋管嚢胞の 2 例. 第 81 回耳鼻咽喉科臨床学会, 名古屋; 2019 年 6 月 28 日
- 19) 山崎宗治, 東海林史, 鈴木貴博, 太田伸男: 咽頭針金異物の 1 例. 第 81 回耳鼻咽喉科臨床学会, 名古屋; 2019 年 6 月 28 日
- 20) 鈴木貴博, 東海林史, 野口直哉, 渡邊健一, 小倉正樹, 太田伸男: 頸部壊死性軟部組織感染症 4 例の治療経験. 第 81 回耳鼻咽喉科臨床学会, 名古屋; 2019 年 6 月 28 日
- 21) 太田伸男, 草野佑典, 湯田厚司, 小川由起子, 東海林史, 粟田口敏一, 野口直哉, 鈴木直弘, 千葉敏彦, 陳 志傑, 草刈千賀志, 武田広誠, 神林潤一, 志賀伸之, 大竹祐輔, 鈴木祐輔, 柴原義博, 中林成一郎, 稲村直樹, 欠畑誠治, 香取幸夫, 岡本美孝: 舌下免疫療法に対するスギ花粉症患者の実態調査 副反応を中心に. 第 67 回日本耳鼻咽喉科学会東北地方部会連合学術講演会, 弘前; 2019 年 7 月 21 日
- 22) 太田伸男, 草野佑典, 湯田厚司, 小川由起子, 東海林史, 粟田口敏一, 鈴木直弘, 千葉敏彦, 陳 志傑, 草刈千賀志, 武田広誠, 神林潤一, 志賀伸之, 大竹祐輔, 鈴木祐輔, 柴原義博, 中林成一郎, 稲村直樹, 長船大士, 和田弘太, 香取幸夫, 岡本美孝: スギ花粉症に対する最新の治療. 第 15 回宮城県免疫アレルギー懇話会, 仙台; 2019 年 7 月 18 日
- 23) 川瀬哲明, 佐藤剛史, 香取幸夫, 池田怜吉, 太田伸男: ラウドネス特性からみた機能性難聴. 第 67 回日本耳鼻咽喉科学会東北地方部会連合学術講演会, 弘前; 2019 年 7 月 2 日
- 24) 鈴木貴博, 東海林史, 野口直哉, 斎藤雄太郎, 太田伸男, 小倉正樹: エコー併用下に摘出した耳下腺唾石 2 例. 第 32 回日本口腔咽頭科学会, 大分; 2019 年 9 月 13 日
- 25) 太田伸男, 鈴木貴博: ガマ腫に対する高濃度 OK-432 注入療法. 第 32 回日本口腔咽頭科学会, 大分; 2019 年 9 月 13 日
- 26) 太田伸男, 東海林史, 八木沼祐司, 鈴木貴博, 野口直哉, 山崎宗治, 舘田豊, 斎藤雄太郎, 草野佑典, 山田武千代: 咽喉頭酸逆流症患者の睡眠障害と労働生産性の検討. 第 21 回日本咳嗽学会 秋田; 2019 年 9 月 21 日
- 27) 太田伸男, 湯田厚司, 草野佑典, 東海林史, 鈴木祐輔, 柴原義博, 中林成一郎, 稲村直樹, 岡本美孝: アンケートを用いた舌下免疫療法と皮下免疫療法に関する花粉症患者の実態調査. 第 58 回日本耳鼻科学会, 東京; 2019 年 10 月 4 日
- 28) 草野佑典, 湯田厚司, 太田伸男, 東海林史, 鈴木祐輔, 柴原義博, 中林成一郎, 稲村直樹, 岡本美孝: スギ花粉症に対する舌下免疫療法の 1 ~ 4 シーズン目のアンケート調査. 第 58 回日本耳鼻科学会, 東京; 2019 年 10 月 4 日
- 29) 権太浩市, 高地崇, 舘一史, 太田伸男, 東海林史, 鈴木貴博: サリルマブ投与による IL-6 シグナル系遮断環境下での遊離皮弁術 ~ 頻発する動脈攣縮との関連. 第 25 回日本形成外科手術手技学会 浜松; 2020 年 2 月 8 日
- 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

