

厚生労働科学研究費補助金

難治性疾患克服研究事業

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

平成24年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 藤枝 重治

平成25(2013)年5月

目次		
I. 研究組織	-----	1
II. 総括研究報告		
1. 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		
藤枝 重治	-----	3
III. 分担研究報告		
1. 好酸球性副鼻腔炎の病態形成における肥満細胞の役割に関する研究		
高林 哲司	-----	16
2. RNA-Seqを用いた好酸球性副鼻腔炎関連遺伝子の同定に関する研究		
野口 恵美子	-----	21
3. 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		
玉利 真由美	-----	24
4. 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		
池田 勝久	-----	31
5. 好酸球性副鼻腔炎患者の好酸球性中耳炎発症のリスク因子の解析		
飯野 ゆき子	-----	34
6. 好酸球性副鼻腔炎の診断基準作成に関する研究		
石戸谷 淳一	-----	39
7. 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		
河田 了	-----	43
8. 重症好酸球性副鼻腔炎の臨床的研究		
春名 眞一	-----	45
9. 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		
平川 勝洋	-----	49
10. 再発性副鼻腔炎に関する研究		
川内 秀之	-----	56
11. 慢性副鼻腔炎における緑膿菌の感染経路に関する研究		
氷見 徹夫	-----	62
12. 鼻茸における好酸球性炎症の歴史的変遷に関する研究		
岡野 光博	-----	65
13. 慢性副鼻腔炎の術後管理と予後に関する研究		
吉川 衛	-----	70
14. 好酸球性鼻茸病態におけるIDO(Indoleamine 2,3-dioxygenase)と各種サイトカインの関与		
谷口 正実	-----	77
IV. 研究成果の刊行に関する一覧表	-----	83



## 研究代表者

藤 枝 重 治 福井大学医学部耳鼻咽喉科・頭頸部外科学・教授

## 研究分担者

飯野 ゆき子 自治医科大学附属さいたま医療センター・耳鼻咽喉科・教授  
池田 勝久 順天堂大学医学部・耳鼻咽喉科・教授  
石戸谷 淳一 横浜市立大学 附属市民総合医療センター・耳鼻咽喉科・教授  
浦島 充佳 東京慈恵会医科大学・分子疫学・准教授  
鴻 信義 東京慈恵会医科大学・耳鼻咽喉科・准教授  
岡野 光博 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科・耳鼻咽喉・頭頸部外科学  
・准教授  
川内 秀之 島根大学医学部・耳鼻咽喉科・教授  
河田 了 大阪医科大学・耳鼻咽喉科・教授  
谷口 正実 国立病院機構相模原病院臨床研究センター病態総合研究部  
・部長  
玉利 真由美 理化学研究所ゲノム医科学研究センター 呼吸器疾患研究チーム  
・チームリーダー  
野口 恵美子 筑波大学人間総合科学研究科社会環境医学専攻遺伝医学分野・  
人類遺伝学・准教授  
春名 眞一 獨協医科大学医学部・耳鼻咽喉・頭頸部外科・教授  
氷見 徹夫 札幌医科大学・耳鼻咽喉科・教授  
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  
吉川 衛 東邦大学医学部・耳鼻咽喉科・講師  
坂下 雅文 福井大学医学部附属病院・耳鼻咽喉科・頭頸部外科・助教

## 研究協力者

池田 浩己 日本赤十字社和歌山医療センター・耳鼻咽喉科  
吉田 尚弘 自治医科大学附属さいたま医療センター・耳鼻咽喉科  
金沢 弘美 自治医科大学附属さいたま医療センター・耳鼻咽喉科  
佐久間 康徳 横浜市立大学 附属市民総合医療センター・耳鼻咽喉科  
塩野 理 横浜市立大学 附属市民総合医療センター・耳鼻咽喉科  
春名 威範 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科・耳鼻咽喉・頭頸部外科学  
野山 和廉 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科・耳鼻咽喉・頭頸部外科学

青井 典明	島根大学医学部・耳鼻咽喉科
森倉 一郎	島根大学医学部・耳鼻咽喉科
清水 保彦	島根大学医学部・耳鼻咽喉科
清水 香奈子	島根大学医学部・耳鼻咽喉科
淵脇 貴史	島根大学医学部・耳鼻咽喉科
田村 優希江	島根大学医学部・耳鼻咽喉科
寺田 哲也	大阪医科大学・耳鼻咽喉科
鈴木 倫雄	大阪医科大学・耳鼻咽喉科
広田 朝光	理化学研究所ゲノム医科学研究センター 呼吸器疾患研究チーム
中山 元次	獨協医科大学・耳鼻咽喉・頭頸部外科
関 伸彦	札幌医科大学・耳鼻咽喉科
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
石野 岳志	広島大学病院 耳鼻咽喉科・頭頸部外科
野田 礼彰	広島大学病院 耳鼻咽喉科・頭頸部外科
福入 隆史	広島大学病院 耳鼻咽喉科・頭頸部外科
樽谷 貴之	広島大学病院 耳鼻咽喉科・頭頸部外科
松脇 由典	東京慈恵会医科大学・耳鼻咽喉科
浅香 大也	東京慈恵会医科大学・耳鼻咽喉科
大櫛 哲史	東京慈恵会医科大学・耳鼻咽喉科
東 憲孝	国立病院機構相模原病院臨床研究センター病態総合研究部
三田 晴久	国立病院機構相模原病院臨床研究センター病態総合研究部
石井 豊太	国立病院機構相模原病院・耳鼻咽喉科
梶原 景一	国立病院機構相模原病院臨床研究センター病態総合研究部
三井 千尋	国立病院機構相模原病院臨床研究センター病態総合研究部
伊藤 潤	国立病院機構相模原病院アレルギー科
渡井 健太郎	国立病院機構相模原病院アレルギー科
南 崇史	国立病院機構相模原病院アレルギー科
林 浩昭	国立病院機構相模原病院アレルギー科
伊藤 伊津子	国立病院機構相模原病院臨床研究センター病態総合研究部
高林 哲司	福井大学医学部耳鼻咽喉科・頭頸部外科学
意元 義政	福井大学医学部附属病院耳鼻咽喉科・頭頸部外科
徳永 貴広	福井大学医学部耳鼻咽喉科・頭頸部外科学

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))  
総括研究報告書

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

研究代表者 藤 枝 重 治 福井大学医学部耳鼻咽喉科・頭頸部外科 教授  
研究分担者 坂 下 雅 文 福井大学医学部耳鼻咽喉科・頭頸部外科 助教  
意 元 義 政 福井大学医学部耳鼻咽喉科・頭頸部外科 助教

研究要旨

これまで本邦で多かった好中球浸潤優位の慢性副鼻腔炎にかわって、好酸球浸潤が著明な好酸球性副鼻腔炎 (Eosinophilic chronic rhinosinusitis: ECRS) が増加してきた。この副鼻腔炎は、難治性でステロイド内服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。H22年に全国11共同研究施設で過去3年間の副鼻腔炎手術症例3014例(うちECRS 27.6%)を解析検討し、ECRSに対する整数の重み付け診断基準案を作成した。これは8項目の臨床データからなるが、最終にスコア5点以上がECRSであると術前に判定すると、感度76%、特異度72%となった。この基準をもとに2年間(H23~24年)の手術症例を対象に、前向き研究を行った。これは診断基準から術前にECRSを診断し、組織結果とともに最終確認をしてその有用性を判断するものである。これまで574例の登録があり、うち33.8%がECRSであった。その結果、ECRSでも短期間で再発をきたす重症群と一般的副鼻腔炎のように順調な経過をたどる軽症群に分かれることが判明した。そこで再度、H22年に集めた3014例の予後調査を行い、重症群とそれ以外の違いを統計学的に検討している。一方で、ステロイド以外に有効な治療手段がないECRSの新しい治療法を確立することも重要である。標的分子として、鼻茸の網羅的蛋白解析から得られたL-plastin、上皮から産生し自然免疫に重要なTSLPとIL-33、マイクロアレーからCCL18とCCL26、Indoleamine 2,3-deoxygenase、IL-17、ヘモオキシゲナーゼが新たに見出された。また鼻腔一酸化窒素や尿中LTE4、PGD2、リポキシシンA4を臨床マーカーとして使用できる可能性も見出し、CTや末梢中好酸球率をベースにした慢性副鼻腔炎分類案なども提案できた。これらの成果は日本鼻科学会、日本耳鼻咽喉科学会、日本呼吸器学会、各種研究会で代表者および分担者が発表したとともに、鼻アレルギー診療ガイドライン、喘息予防・管理ガイドラインにも記載した。

A. 研究目的

好中球浸潤を主体とする慢性副鼻腔炎が本邦の特徴であったが、最近好酸球浸潤を主体とし、成人発症で気管支喘息を伴い、嗅覚脱失に至るステロイドにしか反応しない好酸球性副鼻腔炎が増加してきた。進行すると好酸球浸潤は中耳にまで進展し、聾に至る。唯一、効果の

あるステロイド内服も本疾患が致死的疾患でないため長期の服用は行えず、休薬中に炎症が悪化してしまう。一方で感覚神経障害(嗅覚神経・聴神経)が必発なため通院が終わることはなく、費やされる医療費は膨大なものである。これらの疾患に悩む患者、臨床医の数は増加しているが、大規模調査は行われておらず、有病

率などはっきりしたことはわかっていない。この疾患が成人発症であることから、今後確実に増えていくと思われ、ガイドライン作成とともに病因を解明し、青少年期からの予防対策が厚生労働行政には必須である。

平成 22 年度事業において全国 12 施設から平成 19~21 年度の副鼻腔炎手術 3014 症例の組織標本と臨床データを回収した。全組織標本中の好酸球数測定を終了し、各臨床項目との関係を多変量解析し、ガイドライン作成に向けた重み付けを行った。その結果、年齢 15 歳未満：-3 点、70 歳以上：-1 点 両側病変あり：+1 点、鼻茸あり：+1 点、嗅裂閉鎖あり：+1 点、薬物アレルギーあり：+1 点、篩骨洞陰影優位：+1 点、血中好酸球率が 3-5%：+2 点、5-8%：+3 点、8%以上：+4 点の重み付けを決定した。しかしこの診断基準は、すでに病理組織が存在する状態で、あとから診断をした症例から得られたもので、術前の診断には使用されていないものである。そこで、平成 23 年と 24 年の 2 年間において、術前に診断基準を用いて、臨床スコアを計算し、その後手術治療を行い確定診断をし、この診断基準が本当に有用であるか検討した。

またステロイドしか有効な手段がない現在、新しい治療標的分子の同定も急務である。そこで鼻茸を用いた網羅的な解析を行い検討することとした。

## B. 研究方法

平成 23 年 1 月から平成 24 年 12 月の間、各施設において行われる副鼻腔炎手術症例において、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 を行い、完全な臨床データ作成

(図 1) と診断基準による術前診断を行った。さらに網羅的解析用末梢血と血清を回収した。手術終了後、データシートを回収し福井大学に集め、データを入力、慈恵医大で解析した。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た後、術後の病理診断と最終的に比較検討した。さらに重み付けを適応し、診断の感度、特異度、陽性的中率、陰性的中率を検討した。

摘出した鼻茸は、網羅的蛋白解析と次世代シーケンサーによる網羅的 RNA 発現解析を行った。手術中に鼻茸組織を採取し、すぐに液体窒素中で凍結保存した。RIPA バッファーで蛋白を抽出し、IgG 除去キットを用いて蛋白精製を行った。蛋白濃度を一定に揃えた後、DIGE 用のバッファーへバッファー変換を行った。Ettan DIGE システムにより、8cm のゲルを用い、pH レンジを 4-7 の範囲で、2-DIGE 電気泳動を行った。Decyder により各スポットの発現強度を GeneSpring により解析した。統計的有意な変化を示しているスポットについて質量分析 (mass spectrometry) を行った。ゲルを銀染色し、目的のスポットを Ettan Spot Picker により切り出した後、MALDI-TOFMS: AXIMA-CFR plus を用いて解析、得られた Peptide mass fingerprint を Mascot データベースにより解析した。Mascot で得られた結果と Swiss-2DPAGE のデータが一致した、または複数回の MALDI-TOFMS→Mascot 解析により結果が再現された場合に同定したと判定した。

一方別に保存した鼻茸は、QIAzol を用い AGPC 法によって total RNA を抽出し、Ribo-Zero™Gold Kit を用いて rRNA を除去後、SOLiD™Total RNA-Seq Kit を用いてライブ

ラリーを作成した。次に Emulsion PCR 法にてライブラリーを増幅し、SOLiDTM 5500xl でシーケンシングを行った。Lifescape™ Genomic Analysis Software を用いてゲノムマッピングを行い、Avadis NGS にてデータの解析を行った。

(倫理面への配慮)

本研究は福井大学医学部倫理委員会および各分担研究者施設の承認を得て行った。鼻粘膜細胞の採取も、患者さんから文書での研究材料使用承諾書を得て行った。

### C. 研究結果

前向き研究は、574 例が登録された。うち術前での ECRS 診断は 33.8%であった。H22 の後ろ向き研究の時よりも ECRS の率が約 5% 増加した。血清 528 例、遺伝子解析に用いる全血 515 例、鼻茸 130 例が福井大学に送付され登録番号が付けられ保存された。現在検討中であるが、これまでの結果、短期間で再発をきたす重症群と一般的副鼻腔炎のように順調な経過をたどる軽症群に分かれることが判明した。

網羅的蛋白解析では、アスピリン喘息に伴う鼻茸で高発現をしていた L-plastin が ECRS の鼻茸においても高い発現を示していた。そこで免疫組織化学において、一般的慢性副鼻腔炎鼻茸、気管支喘息を伴う副鼻腔炎鼻茸、アスピリン喘息を合併する副鼻腔炎鼻茸の 3 群で浸潤している好酸球数と L-plastin の発現を検討した。すると一般的慢性副鼻腔炎鼻茸では、好酸球浸潤数は気管支喘息合併例、アスピリン喘息に比べ有意に低値を示した。すなわち気管支喘息を伴う副鼻腔炎鼻茸、アスピリン喘息を合併

する副鼻腔炎は ECRS であった。次に L-plastin 陽性細胞を調べた。すると一般的慢性副鼻腔炎鼻茸と気管支喘息合併鼻茸では、ほとんど差を認めなかった。一方で、アスピリン喘息を合併する副鼻腔炎鼻茸は、両群に比較して有意に L-plastin 陽性細胞が増加していた。L-plastin 陽性細胞は二重染色の結果、ほとんど好酸球であることが判明した。

次世代シーケンサーでは、36579 のゲノムマッピングを行い、全サンプルで低発現のものを除去し、ECRS と慢性副鼻腔炎で有意な発現差を認めるものを取り出すと、10 の既知遺伝子と 2 つの新規遺伝子が見つかった。また gene ontology 解析では、17 の候補遺伝子が見出され、線毛に関連するものが多く認められた。

### D. 考察

平成 22 年に定めた診断基準は、より ECRS の可能性ある症例を拾い上げるに優れるように作成した。しかしスコアを高くしてもより重症な ECRS が選択されるわけではなかった。

この診断基準を作成した症例の診断は、各施設に任せていた。ECRS と診断した症例、ECRS 以外と診断した症例を集めて 3014 例となっており、ほとんどの施設は病理診断書のコメントに「多数の好酸球を認める」と書かれていること、これまで春名らが提唱してきた臨床所見との一致性から診断がなされていた。すなわち ECRS と診断したものからさらに積み上げて ECRS の診断基準を作成したことになる。このことは、正式な診断基準が決定していない疾患の疫学調査上、仕方のないことであるが、問題も残る。そこで平成 23 年から 24 年の 2 年間は、鼻茸や鼻粘膜の組織診断を受ける前に、ECRS か慢性副鼻腔炎かどうかを表 1 の診断



基準で決定後、術後病理標本で最終診断をするという、前向き研究を行うこととした。さらに ECRS には、①気管支喘息を合併していない群、②通常の気管支喘息合併群、③アスピリン喘息や Churg-Strauss 症候群の合併群、計 3 つの群に分類できることがわかってきた。この中で①気管支喘息を合併していない群は、術後成績が一般的慢性副鼻腔炎とほぼ同等かやや劣っている程度で ECRS では予後が良好であった。②通常の気管支喘息合併群では、成績は明らかに低下し、③アスピリン喘息や Churg-Strauss 症候群の予後は最も不良であった。すなわち②と③が重症 ECRS、もしくは真の ECRS であると言え、この診断基準の作成が最終的に必要となってきた。鼻茸組織における L-plastin 陽性好酸球浸潤は、見事にこの分類と一致していた。最も予後不良の重症 ECRS で L-plastin 陽性好酸球浸潤が多いことを示した。L-plastin は、actin binding protein の一つで、大腸がん細胞に発現し、癌浸潤の関与していることが証明されている。また好酸球の刺激サイトカイン GM-CSF にてリン酸化が起こることも報告されている。T 細胞の活性化や B 細胞のリンパ濾胞形成に重要とされている。これまで我々が行った L-plastin の機能解析では、GM-CSF による細胞移動と走化性、血管浸潤 in vitro モデルにおける血管浸潤の亢進に深く浸潤の方向に関与していることがわかっている。今後更なる研究を行い、ECRS の標的治療分子になりえないか同定していきたい。次世代シーケンサーでスクリーニングされた遺伝子 12 個と 17 個に関しては、免疫組織化学や細胞株での発現を調べながら、今後機能的解析へと進んでいく予定である。

## E. 結論

ECRS にも重症度分類が必要である可能性が臨床的にも、また L-plastin の免疫組織化学を用いた病理組織学的にもみいだされた。

重症の ECRS が真の難治性 ECRS であると考えられるが、その診断基準は、3014 例の鼻茸再発を基準にした予後調査、また平成 23 年からの前向き研究での予後調査で、作成可能であると考えている。

作成した診断基準や臨床所見は、これまで多くの学会、研究会で発表しているため、かなりの啓蒙活動はできていると思われる。今後プライマリー医師でも、ECRS の可能性が見出せる診断手引きも必要であると考えている。

## F. 健康危険情報

なし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

1) Takabayashi T, Kato A, Peters AT, Hulse KE, Suh LA, Carter R, Norton J, Grammer LC, Tan BK, Chandra RK, Conley DB, Kern RC, Fujieda S, Schleimer RP.: Increased expression of factor XIII-A in patients with chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *J Allergy Clin Immunol.* 2013 [Epub ahead of print]

2) Takabayashi T, Kato A, Peters AT, Hulse KE, Suh LA, Carter R, Norton J, Grammer LC, Cho SH, Tan BK, Chandra RK, Conley DB, Kern RC, Fujieda S, Schleimer RP.: Excessive fibrin deposition in nasal polyps

caused by fibrinolytic impairment through reduction of tissue plasminogen activator expression. *Am J Respir Crit Care Med.* 2013; 187(1):49-57.

3) Takabayashi T, Kato A, Peters AT, Suh LA, Carter R, Norton J, Grammer LC, Tan BK, Chandra RK, Conley DB, Kern RC, Fujieda S, Schleimer RP.: Glandular mast cells with distinct phenotype are highly elevated in chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *J Allergy Clin Immunol.* 2012 ; 130(2):410-20.e5.

4) Hirota T, Takahashi A, Kubo M, Tsunoda T, Tomita K, Sakashita M, Yamada T, Fujieda S, Tanaka S, Doi S, Miyatake A, Enomoto T, Nishiyama C, Nakano N, Maeda K, Okumura K, Ogawa H, Ikeda S, Noguchi E, Sakamoto T, Hizawa N, Ebe K, Saeki H, Sasaki T, Ebihara T, Amagai M, Takeuchi S, Furue M, Nakamura Y, Tamari M.: Genome-wide association study identifies eight new susceptibility loci for atopic dermatitis in the Japanese population. *Nat Genet.* 2012; 44(11):1222-6.

5) Yamada T, Yamamoto H, Kubo S, Sakashita M, Tokunaga T, Susuki D, Narita N, Ogi K, Kanno M, Yamashita S, Terasawa Y, Kayano Y, Masada M, Fujieda S.: Efficacy of mometasone furoate nasal spray for nasal symptoms, quality of life, rhinitis-disturbed sleep, and nasal nitric oxide in patients with

perennial allergic rhinitis. *Allergy Asthma Proc.* 2012; 33(2):e9-16.

6) Tomita K, Sakashita M, Hirota T, Tanaka S, Masuyama K, Yamada T, Fujieda S, Miyatake A, Hizawa N, Kubo M, Nakamura Y, Tamari M.: Variants in the 17q21 asthma susceptibility locus are associated with allergic rhinitis in the Japanese population. *Allergy.* 2013; 68(1):92-100.

7) Kubo S, Yamada T, Osawa Y, Ito Y, Narita N, Fujieda S.: Cytosine-phosphate-guanosine-DNA induces CD274 expression in human B cells and suppresses T helper type 2 cytokine production in pollen antigen-stimulated CD4-positive cells. *Clin Exp Immunol.* 2012;169(1):1-9.

8) Yamamoto H, Yamada T, Sakashita M, Kubo S, Susuki D, Tokunaga T, Ogi K, Terasawa Y, Yamashita S, Kayano Y, Masada M, Kimura Y, Fujieda S.: Efficacy of prophylactic treatment with montelukast and montelukast plus add-on loratadine for seasonal allergic rhinitis. *Allergy Asthma Proc.* 2012;33(2):e17-22.

9) Haenuki Y, Matsushita K, Futatsugi-Yumikura S, Ishii KJ, Kawagoe T, Imoto Y, Fujieda S, Yasuda M, Hisa Y, Akira S, Nakanishi K, Yoshimoto T. A critical role of IL-33 in experimental allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2012;130(1):184-94. e11.

- 10) 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*. 2012 Dec;39(6):553-6. Epub 2012 Mar 7.
- 11) Chang WC, Lee CH, Hirota T, Wang LF, Doi S, Miyatake A, Enomoto T, Tomita K, Sakashita M, Yamada T, Fujieda S, Ebe K, Saeki H, Takeuchi S, Furue M, Chen WC, Chiu YC, Chang WP, Hong CH, Hsi E, Juo SH, Yu HS, Nakamura Y, Tamari M.: ORAI1 genetic polymorphisms associated with the susceptibility of atopic dermatitis in Japanese and Taiwanese populations. *PLoS One*. 2012;7(1):e29387.
- 12) Yamada T, Saito H, Kimura Y, Kubo S, Sakashita M, Susuki D, Ito Y, Ogi K, Imoto Y, Fujieda S. CpG-DNA suppresses poly(I:C)-induced TSLP production in human laryngeal arytenoid fibroblasts. *Cytokine*. 2012;57(2):245-50.
- 13) Osawa Y, Suzuki D, Ito Y, Narita N, Ohshima Y, Ishihara Y, Ishihara Y, Tsuchida S, Fujieda S.: Prevalence of inhaled antigen sensitization and nasal eosinophils in Japanese children under two years old. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2012;76(2):189-93.
- 14) 藤枝重治, 坂下雅文, 鈴木弟, 富田かおり, 徳永貴広 : 鼻茸 *JOHNS* 2012; 28:1105-10
- 15) 藤枝重治, 坂下雅文 : 好酸球性副鼻腔炎とアスピリン喘息の治療とステロイドの位置づけ *ENTONI* 2012; 139:73-80.
2. 学会発表
- 1) Susuki D, Tanaka Y, Ito Y, Yamada T, Nomi N, Kodama S, Suzuki M, Tsukidate T, Haruna S, Fujieda S. Proteomics analysis of nasal polyps in aspirin intolerant asthma (AIA) and chronic rhinosinusitis (CRS). The 14th Japan-Korea Joint Meeting of Otorhinolaryngology-Head and Neck Surgery, April, 13, 2012, Kyoto.
- 2) Fujieda S, Susuki D, Tanaka Y, Tsukidate T, Haruna S, Yamada T. Proteomics analysis of nasal polyps from patients with aspirin intolerant asthma (AIA). *Collegium oto-rhino-laryngologicum micitiae sacrum*. August 27, 2012, Roma.
- 3) 鈴木 弟 : アスピリン不耐症患者と慢性副鼻腔炎患者における鼻茸の相違・網羅的蛋白解析による検討- 第 51 回日本鼻科学会総会・学術講演会 シンポジウム 千葉市 2012. 9.28. 千葉
- 4) Fujieda S.: Eosinophilic chronic rhinosinusitis. The 45<sup>th</sup> congress of the Korean Rhinology Society. Sepecial lecture Seoul 2013, 3.10
- 5) 藤枝重治 : 併存症としての鼻・副鼻腔炎 (好酸球性中耳炎を含む) 第 53 回日本期間呼吸器学会 東京 2013.4.21

6) 藤枝重治：好酸球性副鼻腔炎の取り扱い  
第 114 回日本耳鼻咽喉科学会総会 札幌  
2013.5.16

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

表1 改訂データシート

ケースカード:慢性好酸球性炎症疾患

(施設番号) E (整理番号)

性別(M F) 年齢 \_\_\_才 生年月日 \_\_\_\_\_

H22 疫学参加あり、前回番号( )-( )

慢性副鼻腔炎 好酸球性副鼻腔炎  
慢性中耳炎 好酸球性中耳炎  
 記入時状況 手術前 外来管理

発症年齢

<10  10-19  20-39  
 40-49  50-59  60<

病変  片側  両側

術前状況

術前、2週以内の内服ステロイド使用  
 (あり(増悪時屯用含む) なし)

抗菌薬への反応 (あり なし 使用なし)

ステロイドへの反応  
 点鼻 (あり なし 使用なし)  
 内服 (あり なし 使用なし)

身体所見について

鼻茸 (あり なし)  
 粘稠な鼻汁 (あり なし)  
 後鼻漏 (あり なし)  
 顔面痛 (あり なし)  
 嗅覚障害 (脱失、あり なし)  
 嗅裂閉塞 (あり なし)  
 滲出性中耳炎 (あり なし)  
 ニカワ状中耳貯留液 (あり なし)  
 骨導閾値上昇(1周波数でも 30dB 以上)  
 (あり なし 未測定)

術後再発傾向について (あり なし)

鼻茸 粘稠な鼻汁 後鼻漏 顔面痛 嗅覚障害  
 嗅裂閉塞 滲出性中耳炎 ニカワ状中耳貯留液  
 骨導閾値上昇 (複数回答可)

喫煙について

今まで喫煙歴なし 以前ある(本/日、年間)  
現在ある(本/日、年間)

室内ペット飼育 (受診時あり 以前あり なし)

この症例の診断は、(各施設での基準で診断)

採血について

採血日 \_\_\_\_\_ 手術前 外来管理  
 採血時、2週以内の内服ステロイド使用  
 (あり なし)

呼吸機能検査について 手術前 外来管理

FVC 実測 \_\_\_\_\_ml 予想の \_\_\_\_\_%

FEV1.0 実測 \_\_\_\_\_ml 予想の \_\_\_\_\_%

上顎洞と篩骨洞の陰影濃度(Lund-Mackay: 0, 1, 2)

	F	AE	PE	M	S	OMC	OC
Rt							
Lt							

標本所見について 好酸球数(x400、一視野あたり)

① \_\_\_\_\_個 ② \_\_\_\_\_個 ③ \_\_\_\_\_個 平均 \_\_\_\_\_個

術中ステロイド使用 (あり なし)

合併症について

好酸球性中耳炎 (+ -)

好酸球性筋膜炎 (+ -)

好酸球性食道炎 (+ -)

好酸球性胃腸炎 (+ -)

好酸球性肺炎 (+ -)

好酸球性膿疱性毛包炎 (+ -)

慢性中耳炎 (+ -)

アスピリン喘息 (+ -)

アレルギー性鼻炎 (+ -)

気管支喘息 (+ -)

アトピー性皮膚炎 (+ -)

食物アレルギー (+ -)

蕁麻疹、薬剤アレルギー (+ -)

(薬剤名 \_\_\_\_\_)

Churg-Strauss syndrome (+ -)

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

好酸球性炎副鼻腔炎の病態形成における肥満細胞の役割に関する研究

研究代表者 藤枝重治 福井大学医学部耳鼻咽喉科・頭頸部外科学 教授  
研究協力者 高林哲司 福井大学医学部耳鼻咽喉科・頭頸部外科学 助教

研究要旨

過度の Th2 炎症による組織への好酸球浸潤の制御は好酸球性副鼻腔炎の治療法確立にとって極めて重要なテーマである。肥満細胞は生体が外界に接する至る所に存在し生体防御機構の中心的な役割を担っている。肥満細胞の活性化は Th2 炎症を蜂起することが知られているが、その存在部位によってサブタイプが異なり、発現するプロテアーゼを初め産生するサイトカイン、脂質代謝産物、更には薬剤に関する反応性も異なることから、病変における肥満細胞のサブタイプを明らかにすることは非常に重要である。我々は鼻内内視鏡手術症例 203 例から得られたサンプルをコントロール群、鼻茸を伴わない慢性副鼻腔炎群、鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎群の鈎状突起粘膜、および鼻茸組織の 4 群に分け、肥満細胞の分布を検討した。その結果、鼻茸組織においてその上皮と腺上皮で肥満細胞数が著明に増加していた。上皮における肥満細胞はそのプロテアーゼの発現パターンが tryptase(+), Chymase(-), CPA3(+) の従来の分類法である組織型と粘膜型のいずれにも当てはまらないタイプであった。また鼻茸の腺上皮に集積が見られた肥満細胞は 3 つのプロテアーゼ全て陽性のいわゆる組織型肥満細胞であった。

A. 研究目的

肥満細胞は抗原特異的 IgE のクロスリンクによって脱顆粒し、ヒスタミンを初めとしたケミカルメディエーターを放出することによってアレルギー反応の即時相に関与することが古くから知られている。一方、マウスモデルを用いた検討において肥満細胞を欠損させることによって組織への好酸球の浸潤が著しく阻害されることが報告されている。さらに T, B cell を活性化することによって獲得免疫にも関与し、特に T cell に対しては OX40L を介して抗原提示を行い、Th2 炎症を誘導することも知られている。肥満細胞が放出

するサイトカインやケモカインは、Th2 誘導性のものが多いことから、肥満細胞は好酸球性副鼻腔炎における Th2 環境の形成に大きく関与していることが予想される。また臨床試験において好酸球の分化、生存に必須の IL-5 の分子標的治療薬である Mepolizumab を患者に投与することによって、鼻茸が著しく縮小したという報告もあることから、好酸球性副鼻腔炎において肥満細胞を起点とした Th2 炎症の誘導から鼻粘膜への過剰な好酸球浸潤に至るまでのメカニズムを解明することは、現在ステロイドの全身投与が治療の中心である本疾患に対する根本的な治療法の確立に

非常に有益であると考えられる。

肥満細胞は生体が外界と接する至るところに存在するが、その存在部位によってサブタイプが異なっている。それらは含有するプロテアーゼの表現形から粘膜型(MC-T)、組織型(MC-TC)に分類され、産生する脂質代謝産物、サイトカインや補対に対する反応性、IgE レセプターの発現量、更にはステロイドを含めた薬剤に対する反応も異なっている。実際にアレルギー性の気管支喘息や花粉症では粘膜型が多く、重症の気管支喘息や関節リウマチ、アトピー性皮膚炎では組織型が優位であると言われている。これらの事から病変における肥満細胞のサブタイプを明らかにすることは病態メカニズムの解明に有効であり、特に Th2 炎症主体の好酸球性副鼻腔炎において、炎症の起点となる肥満細胞の動態や性状を検討することは本疾患の病態の解明、治療戦略の確立において極めて重要である。しかし、慢性副鼻腔炎における肥満細胞の検討は系統立てて行われたものが少なく、その検討もほとんどが免疫組織化学によるもので定量性に乏しい事は否めない。また鼻茸組織は中鼻道周辺の粘膜に限局して発生するにも関わらず、多くの検討ではコントロールとして下甲介粘膜が使われていることも結果を複雑にしている原因のひとつである。今回の検討では鼻茸の有無で分類した慢性副鼻腔炎の鼻粘膜における肥満細胞の定量、および部位による肥満細胞のサブタイプを明らかにし肥満細胞を起点とした好酸球性副鼻腔炎の病態形成メカニズムの解明を目的とした。

## B. 研究方法

脳外科において経鼻的に行われた手術症例で

鼻副鼻腔疾患無しのコントロール 42 例、また耳鼻咽喉科医による鼻内内視鏡手術症例で鼻茸を伴わない慢性副鼻腔炎 70 例、好酸球性で鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎 91 例を対象とした。

以上の様に分類した症例から鼻腔洗浄液、鼻粘膜擦過による粘膜上皮、および鼻内内視鏡手術時に鈎状突起、鼻茸組織を採取した。これらのサンプルを用いて real time PCR にて遺伝子の発現量の測定、ELISA による蛋白の定量、肥満細胞のプロテアーゼに対する抗体を用いて免疫組織化学、および蛍光二重染色による各種プロテアーゼの共局在判定を行った。

(倫理面への配慮)

全ての対象者には本研究の目的を口頭、文書両方で説明し、同意を得ている。また本研究は大学倫理委員会の認可を得ている。サンプルから患者を同定できないようにサンプルをランダムに番号化して検討を行った。

## C. 研究結果

Tryptase を肥満細胞のマーカーとして用いて検討を行った。鼻粘膜における tryptase と好酸球活性化のマーカーである eosinophil cationic protein (ECP)の蛋白発現レベルは有意に正の相関を示したことから、肥満細胞は鼻粘膜組織における好酸球浸潤に関与することが示唆された。組織全体、および上皮における tryptase 遺伝子の発現が鼻茸において有意に増加していた。また組織、および鼻腔洗浄液を用いた ELISA による検討でも同様に鼻茸において tryptase 発現の優位な増加が認められた。免疫組織化学で肥満細胞が、鼻茸の主上皮および腺上皮に有意に集積数が増

加していることが分かった。

肥満細胞のプロテアーゼのひとつである chymase 遺伝子の発現は、組織全体および上皮のいずれにおいても3群に分類した慢性副鼻腔炎において有意な違いは無かった。ただし免疫組織化学で、鼻茸の腺上皮に chymase 陽性の肥満細胞の集積増加を認めた。さらに肥満細胞のプロテアーゼである carboxypeptidase A3 (CPA3) 遺伝子の発現は、鼻茸において組織全体および上皮で有意に増加していた。また免疫組織化学では、CPA3 陽性の肥満細胞が鼻茸の主に上皮および腺上皮に有意に集積数が増加していた。

蛍光二重染色による検討にて鼻茸の上皮に集積していた肥満細胞は、プロテアーゼの発現タイプが tryptase+, chymase-, CPA3+ であり、これまでの分類には当てはまらないユニークなタイプであることがわかった。また腺上皮に集積していた肥満細胞は、tryptase+, chymase+, CPA3+ の組織型であることも判明した。

#### D. 考察

本検討では、慢性副鼻腔炎の鼻粘膜組織における肥満細胞の分布、サブタイプについて詳細な検討を行った。好酸球性副鼻腔炎の鼻茸において、肥満細胞数が有意に増加すること、またその増加は鼻粘膜上皮と腺上皮において著明であることが分かった。鼻粘膜上皮に肥満細胞が集積するメカニズムは良く分かっていないが、今回の検討で鼻粘膜において stem cell factor (SCF) と tryptase の発現が有意に正に相関することを発見し、さらに eotaxin-1,2,3 それぞれの発現も同様に tryptase と有意に正の相関を示した。一般に肥満細胞は eotaxin のレ

セプターである CCR3 を発現していると言われているので、好酸球性副鼻腔炎における Th2 優位の環境が上皮からの eotaxin の産生を誘導し、これが肥満細胞の上皮への集積に関与していると考えられる。また SCF は肥満細胞の分化、増殖、生存に必須であり、Th2 環境下では上皮における発現が亢進することが知られている。鼻粘膜に集積した肥満細胞は、SCF によって更に分化、増殖し、Th2 環境の positive feedback loop を形成すると考えられる。

鼻茸組織の鼻粘膜上皮に集積する肥満細胞のプロテアーゼの発現が tryptase+, chymase-, CPA3+ とこれまでの分類にあてはまらないユニークなものであった。最近他の Th2 炎症性疾患でも同様の報告がなされたが、なぜ上皮に集積した肥満細胞がこの様な表現系を示し、そして疾患の病態形成にどう関与するのかという事はよく分かっていない。Real time PCR のデータでは、鼻茸上皮における tryptase の発現量は組織全体のものと比べて10倍以上多い事から、単に肥満細胞数が増加しているだけではなく tryptase の発現自体も増加しているものと予想される。近年カビやいくつかの抗原のプロテアーゼが、気道上皮に発現している protease activated receptor-2 (PAR-2) を刺激することによって、組織における Th2 炎症に重要な役割を果たしていることが報告されている。Tryptase もまたそのプロテアーゼによって PAR-2 を活性化し、鼻茸上皮における tryptase の発現量の増加は PAR-2 を介した Th2 環境形成に深く関与していると考えられる。また血管内皮細胞にも PAR-2 が発現しており、tryptase の刺激によって血管透過性が亢進し、鼻茸における血漿蛋白の異常沈着による過度な浮腫を形成すると思われる。肥満細胞が



組織内の繊維化を促すことは古くから知られているが、繊維化の低形成は好酸球性副鼻腔炎の鼻茸の病理学的な特徴のひとつである。肥満細胞が著しく増加しているにもかかわらず、組織における繊維化が起きない理由として、chymase の発現減少が原因のひとつではないかと考えている。

Chymase は TGF- $\beta$  の発現および活性化を誘導し、組織の繊維化を促す働きがある。鼻茸上皮に増加していた肥満細胞は、chymase の発現が少ないため繊維化の形成が起きにくい可能性がある。また chymase は Th2 サイトカインを分解し炎症を収束させる事も知られており、chymase の低下が Th2 炎症の遷延化にも関与しているだろう。

今回の検討で発見した鼻茸の腺上皮における肥満細胞の浸潤が増加しており、その肥満細胞が組織型のサブタイプを示していたことは最も重要な所見の一つである。好酸球性副鼻腔炎の臨床症状の一つに粘調性分泌液の貯留があげられるが、これは本疾患を患う患者にとって極めて不愉快な症状である。更に粘液貯留は、様々な治療に抵抗し、本疾患の治療法を考える上で、非常に重要なものであると思われる。組織型肥満細胞は、シクロオキシゲナーゼ経路を介したプロスタグランジン D2 (PGD2) を産生し、これが MAC5B を誘導するとともに腺組織による粘液産生に関与している。また chymase 自身も腺組織における粘液産生を促す働きがあるという報告もあり、鼻茸腺組織に集積した組織型の肥満細胞が、好酸球性副鼻腔炎における粘調性分泌液の貯留亢進に関与している可能性が高い。

## E. 結論

好酸球性副鼻腔炎における鼻茸において上皮と

腺組織に肥満細胞の浸潤が多く見られ。それぞれ発現するプロテアーゼが異なっていた。組織における肥満細胞のサブタイプの違いは好酸球性副鼻腔炎に特徴的な病理組織や臨床症状の形成に深く関与していることが予想された。

## F. 健康危険情報

なし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

1) Tetsuji Takabayashi, Atsushi Kato, Anju Peters, Kathryn E. Hulse, Lydia A. Suh, Roderick Carter, James Norton, Leslie C. Grammer, Seong H. Cho, Bruce K. Tan, Rakesh K. Chandra, David B. Conley, Robert C. Kern, Shigeharu Fijieda, and Robert P. Schleimer: Glandular mast cells with distinct phenotype are highly elevated in chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *J Allergy Clin Immunol*, 130(2) 410-25, 2012.

### 2. 学会発表

1) Tetsuji Takabayashi, Atsushi Kato, Anju Peters, Kathryn E. Hulse, Lydia A. Suh, Roderick Carter, James Norton, Leslie C. Grammer, Seong H. Cho, Bruce K. Tan, Rakesh K. Chandra, David B. Conley, Robert C. Kern, Shigeharu Fijieda, and Robert P. Schleimer: Mast cells with a unique phenotype are highly elevated in chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *The American Academy of Allergy, Asthma & Immunology (AAAAI)*, Orlando, 2012,3.

2) 高林哲司. 好酸球性副鼻腔炎の病態形成にお

ける肥満細胞の役割. 第 25 回日本アレルギー学会春季臨床大会 シンポジウム, 横浜, 2013. 5.

#### H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)

##### 1. 特許取得

なし

##### 2. 実用新案登録

なし

##### 3. その他

なし

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

RNA-Seq を用いた好酸球性副鼻腔炎関連遺伝子の同定に関する研究

研究分担者	野口 恵美子	筑波大学遺伝医学	准教授
研究協力者	徳永 貴広	福井大学耳鼻咽喉科	大学院生

**研究要旨**

好酸球性副鼻腔炎は難治性の副鼻腔疾患であるが、その病態についてはいまだ不明な点が多い。本研究では次世代シーケンサーを使用した RNA-Seq を好酸球性副鼻腔炎、慢性副鼻腔炎患者の鼻茸から抽出した RNA を用いて行った。好酸球性副鼻腔炎患者において有意に発現が上昇・低下している複数の遺伝子が同定された。また、慢性副鼻腔炎患者の発現解析パターンは2つにわかれ、同じ慢性副鼻腔炎患者の中にもサブタイプに分かれる可能性が示唆された。

**A. 研究目的**

好酸球性副鼻腔炎は難治性の副鼻腔疾患であるが、その病態についてはいまだ不明な点が多い。本研究では新しい手法である RNA-Seq を用いて、好酸球性副鼻腔炎と関連する遺伝子を同定し、病態解明にせまることを目的とする。

**(倫理面への配慮)**

患者に対して研究に対する説明を行い、研究参加に対するインフォームドコンセントを取得した。本研究は福井大学および筑波大学の倫理委員会の承認を得て行われた。

**B. 研究方法**

手術時に採取された好酸球性副鼻腔炎または慢性副鼻腔炎の鼻茸から RNA を抽出し、リボゾーマル RNA の除去後、SOLiD™ Total RNA-Seq Kit を用いてライブラリの作成を行った。SOLiD5500(Life Technologies)を使用してシーケンシングを行い、得られたデータを SOLiD に付属している LifeScope version 2.5(Life Technologies)を用いてマッピングした。得られた Bam ファイルを使用して Avadis NGS (Agilent)による二次解析を行った。

**C. 研究結果**

慢性副鼻腔炎と比較して、好酸球性副鼻腔炎の鼻茸に有意に高く発現している 3 遺伝子を同定した。正常鼻上皮細胞との比較では、好酸球性副鼻腔炎で有意に高く発現しているが、末梢血好酸球では発現していない遺伝子は、784 存在していた。慢性副鼻腔炎と分類された 4 サンプルの中で、RNA-Seq において発現プロファイルの異なる 2 群が認められた。その 2 群間で発現の異なる遺伝子は、線毛や線毛軸糸に関連する遺伝子群であった。

## D. 考察

発現差が認められた遺伝子について、今後別の手法を用いてバリデーションを行う予定である。慢性副鼻腔炎と分類された患者の中で、線毛の構造や機能が異なる2群が存在することが示された。しかし、上記2群間で、症状や診断基準スコアに違いは認められなかった。

線毛に関連した遺伝子の発現が異なる原因としては、以下の可能性がある

- ① 生来発現が異なり、発症に影響を与えている。
- ② 発症するまでの、感染や抗原暴露が発現に影響を与えている。
- ③ 鼻茸形成過程において、発現が変化する。

今後はさらにサンプルサイズを増やして検討する予定である。

## E. 結論

慢性副鼻腔炎と比較して、好酸球性副鼻腔炎の鼻茸に有意に高く発現している3遺伝子を同定した。

慢性副鼻腔炎と分類された4サンプルの中でRNA-Seqにおいて発現プロファイルの違う2群が認められた。

## F. 健康危険情報

なし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

1) Hirota T, Takahashi A, Kubo M, Tsunoda T, Tomita K, Sakashita M, Yamada T, Fujieda S, Tanaka S, Doi S, Miyatake A, Enomoto T, Nishiyama C, Nakano N, Maeda K, Okumura

K, Ogawa H, Ikeda S, Noguchi E, Sakamoto T, Hizawa N, Ebe K, Saeki H, Sasaki T, Ebihara T, Amagai M, Takeuchi S, Furue M, Nakamura Y, Tamari M: Genome-wide association study identifies eight new susceptibility loci for atopic dermatitis in the Japanese population. *Nat Genet*, 44:1222-6, 2012.

2) Iijima H, Kaneko Y, Yamada H, Yatagai Y, Masuko H, Sakamoto T, Naito T, Hirota T, Tamari M, Konno S, Nishimura M, Noguchi E, Hizawa N: A Distinct Sensitization Pattern Associated with Asthma and the Thymic Stromal Lymphopoietin (TSLP) Genotype. *Allergol Int*, 2012.

3) Kaneko Y, Masuko H, Sakamoto T, Iijima H, Naito T, Yatagai Y, Yamada H, Konno S, Nishimura M, Noguchi E, Hizawa N: Asthma Phenotypes in Japanese Adults - Their Associations with the CCL5 and ADRB2 Genotypes. *Allergol Int*, 2012.

4) Ono M, Hamada Y, Horiuchi Y, Matsuo-Takasaki M, Imoto Y, Satomi K, Arinami T, Hasegawa M, Fujioka T, Nakamura Y, Noguchi E: Generation of induced pluripotent stem cells from human nasal epithelial cells using a Sendai virus vector. *PLoS One*, 7:e42855, 2012.

5) Saito M, Kamoda T, Nishimura K,

Miyazono Y, Kanai Y, Kato Y, Iwabuchi A, Fukushima H, Hamada H, Arinami T, Sumazaki R, Noguchi E: Association of adiponectin polymorphism with cord blood adiponectin concentrations and intrauterine growth. J Hum Genet, 57:109-14, 2012.

カー 特許第 5176229 号

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

## 2. 学会発表

1) 意元義政, 野口恵美子, 徳永貴広, 山田武千代, 藤枝重治: 鼻粘膜におけるスギ花粉症発症関連遺伝子の解析. 第 62 回日本アレルギー学会秋季学術大会, 大阪, 2012,11.

2) 谷田貝洋平, 増子裕典, 山田英恵, 金子美子, 透 坂, 飯島弘晃, 内藤隆志, 野口恵美子, 藤枝重治, 坂下雅文, 意元義政, 広田朝光, 玉利真由美, 哲 今, 西村正治, 檜澤伸之: 日本人血清総 IgE 値のゲノムワイド関連解析. 第 62 回日本アレルギー学会秋季学術大会, 大阪, 2012,11.

3) 徳永貴広, 意元義政, 野口恵美子, 有波忠雄, 藤枝重治: 次世代シーケンサーを用いた Whole Transcriptome 解析によるスギ花粉症関連遺伝子の同定. 第 62 回日本アレルギー学会秋季学術大会, 大阪, 2012,11.

4) 野口恵美子: 次世代シーケンサーのアレルギー疾患研究への応用. 第 24 回日本アレルギー学会春季臨床大会, 大阪, 2012,5.

## H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)

### 1. 特許取得

アレルギー疾患の治療薬且つ治療効果のマー

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 玉利 真由美 理化学研究所ゲノム医科学研究センター・呼吸器疾患研究チーム  
チームリーダー  
研究協力者 広田 朝光 理化学研究所ゲノム医科学研究センター・呼吸器疾患研究チーム  
研究員

**研究要旨**

本研究は好酸球性副鼻腔炎の関連遺伝子群を同定し、病態の科学的な解明を通してより良い予防法、治療法を確立することを目的とする。今回、我々は鼻ポリープのマイクロアレイ解析を行い、正常鼻粘膜組織、非好酸球性副鼻腔炎ポリープと好酸球性副鼻腔炎ポリープとで発現量に差異のある遺伝子群の同定を行った。その結果、POSTN, EGR1, FOS, SGK1遺伝子の発現が正常鼻粘膜組織と比し、鼻ポリープ組織で増加していた。また、CCL18, CST1(cystatin), CCL26遺伝子の発現が非好酸球性鼻ポリープと比し、好酸球性鼻ポリープ組織で増加していた。今後、独立に収集したサンプルで結果を検証し、バイオマーカーとしての有用性などの検討を行なっていく。

**A. 研究目的**

好酸球性副鼻腔炎は原因不明の鼻粘膜に多数の好酸球浸潤をきたす疾患で、嗅覚障害を主訴とし、気管支喘息を伴い、鼻茸のための鼻閉と粘調な鼻汁を示す副鼻腔炎である。難治再発例が多く、しばしば社会生活に影響をおよぼすことからその科学的な病態解明が待たれている。一方、アジア人において鼻ポリープを伴う慢性副鼻腔炎のうち、好酸球浸潤を伴わないもの（非好酸球性副鼻腔炎）が存在することが知られている。これらの症例はポリープの切除後に再発が少ないことも特徴である。近年、DNA マイクロアレイの手法が確立され、病変部位で重要な役割を果たす遺伝子群の同定が進んでいる。本研究は DNA マイクロアレイの手法を用いて好酸球性副鼻腔炎の関連遺伝子群を同定し、病態の科学的な解明を通じ、良い予防法、治療法を確立することを目的とする。

**B. 研究方法**

手術にて摘出された好酸球性副鼻腔炎ポリープ組織 4 例、非好酸球性副鼻腔炎ポリープ組織 5 例、正常鼻粘膜組織 3 例より mRNA を抽出し、それらを等量ずつ混合し、3'IVT Express kit を用い cDNA を合成した。マイクロアレイ (Human U133 Plus2.0 Chip) により発現量を比較検討した。

(倫理面への配慮)

本研究は三省合同「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」に準拠して行い、当該実施機関の倫理委員会の承認を受けたうえで研究を行っている。

**C. 研究結果**

好酸球性副鼻腔炎で高い発現が認められたのは POSTN (periostin), EGR1 (early growth response 1), FOS (FBJ murine osteosarcoma viral oncogene homolog), SGK1 (serum/glucocorticoid regulated

kinase 1)であった。それぞれコントロールと比較し約 5.0 倍、3.5 倍、4.4 倍、3.1 倍の mRNA の発現増加が認められた。さらに非好酸球性副鼻腔炎との比較では、それぞれ約 2.3 倍、2.6 倍、2.2 倍、2.0 倍高い発現を認めた。

また鼻ポリープ組織において、CCL18, CST1(cystatin), CCL26 の発現が非好酸球性に比し、好酸球性副鼻腔炎の鼻ポリープで高い発現を認めた。(それぞれ 80 倍、67 倍、50 倍)

#### D. 考察

好酸球性、非好酸球性ポリープで発現が増加している遺伝子群はポリープ形成に、また非好酸球性に比し、好酸球性ポリープで発現が増加している遺伝子群は好酸球浸潤に関連している可能性が高い。ペリオスチンは近年、アレルギー炎症の増幅・遷延化を引き起こす分子として注目されている。EGR1 は転写因子であり、EGFR を介した気道過敏性やリモデリングを抑制することが報告されている。

2012 年に慢性副鼻腔炎ポリープにおいて CCL18 の発現増加していることが報告され、主に M2 macrophage がその産生源であることが報告された。CCL18 は今回の実験系でも、非好酸球性と比し、好酸球性副鼻腔炎ポリープで強く発現していることが確認された。また CCL26 は肺の血管内皮細胞において IL-4 刺激により発現が誘導されるケモカインである。好酸球性副鼻腔炎ポリープはステロイド内服が著効することが多い。内皮細胞における好酸球遊走促進ケモカイン発現の増加は内服治療が著効する一つの要因である可能性が示唆された。

今後、独立に収集したサンプル群において、マイクロアレイの結果の検証、そしてそれらの蛋白産物がバイオマーカーとして好酸球性副鼻腔炎の診断や活動性評価に活用が可能かどうか血清を用いて検討していく。現在これらの血清は収集中である。

#### E. 結論

好酸球性副鼻腔炎ポリープ組織、非好酸球性副鼻腔炎ポリープ組織、正常鼻粘膜組織における遺伝子発現について DNA マイクロアレイ法を用いて検討した。その結果、POSTN, EGR1, FOS, SGK1 遺伝子の発現が正常鼻粘膜組織と比し、鼻ポリープ組織で増加していた。また、CCL18, CST1(cystatin), CCL26 遺伝子の発現が非好酸球性鼻ポリープと比し、好酸球性鼻ポリープ組織で増加していた。今後、独立に収集したサンプルで結果を検証し、バイオマーカーとしての有用性を含め、重症気管支喘息におけるこれらの役割など、詳細な検討を行なっていく予定である。

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

1) Hirota T, Takahashi A, Kubo M, Tsunoda T, Tomita K, Sakashita M, Yamada T, Fujieda S, Tanaka S, Doi S, Miyatake A, Enomoto T, Nishiyama C, Nakano N, Maeda K, Okumura K, Ogawa H, Ikeda S, Noguchi E, Sakamoto T, Hizawa N, Ebe Kinose D, Ogawa E, Hirota T, Ito I, Kudo M, Haruna A, Marumo S, Hoshino Y, Muro S, Hirai T, Sakai H, Date H, Tamari M, Mishima M: A NOD2 gene polymorphism is associated with the prevalence and severity of chronic obstructive pulmonary disease in a Japanese population. *Respirology*, 17:164-171,2012

2) Hirota T, Saeki H, Tomita K, Tanaka S, Ebe K, Sakashita M, Yamada T, Fujieda S,

- Miyatake A, Doi S, Enomoto T, Hizawa N, Sakamoto T, Masuko H, Sasaki T, Ebihara T, Amagai M, Ezaki H, Takeuchi S, Furue M, Kamatani N, Nakamura Y, Kubo M, Tamari M: Variants of C-C motif Chemokine 22 (CCL22) are Associated with Susceptibility to Atopic Dermatitis: Case-Control Studies. *PLoS One*, 6:e26987, 2011.
- 3) Chang WC, Lee CH, Hirota T, Wang LF, Doi S, Miyatake A, Enomoto T, Tomita K, Sakashita M, Yamada T, Fujieda S, Ebe K, Saeki H, Takeuchi S, Furue M, Chen WC, Chiu YC, Chang WP, Hong CH, His E, Hank Juo SH, Yu HS, Nakamura Y, Tamari M: ORAI1 genetic polymorphisms associated with the susceptibility of atopic dermatitis in Japanese and Taiwanese populations. *PLoS One*, 7:e29387, 2012.
- 4) Himes BE, Jiang X, Hu R, Wu AC, Lasky-Su JA, Klanderman BJ, Ziniti J, Senter-Sylvia J, Lima JJ, Irvin CG, Peters SP, Meyers DA, Bleecker ER, Kubo M, Tamari M, Nakamura Y, Szeffler SJ, Lemanske RF Jr, Zeiger RS, Strunk RC, Martinez FD, Hanrahan JP, Koppelman GH, Postma DS, Nieuwenhuis MA, Vonk JM, Panettieri RA Jr, Markezich A, Israel E, Carey VJ, Tantisira KG, Litonjua AA, Lu Q, Weiss ST: Genome-wide association analysis in asthma subjects identifies SPATS2L as a novel bronchodilator response gene. *PLoS Genet*, 8:e1002824, 2012
- 5) Yamaide F, Undarmaa S, Mashimo Y, Shimojo N, Arima T, Morita Y, Hirota T, Fujita K, Miyatake A, Doi S, Sato K, Suzuki S, Nishimuta T, Watanabe H, Hoshioka A, Tomiita M, Yamaide A, Watanabe M, Okamoto Y, Kohno Y, Tamari M, Hata A, Suzuki Y: Association Study of Matrix Metalloproteinase-12 Gene Polymorphisms and Asthma in a Japanese Population. *Int Arch Allergy Immunol*, 160:287-296, 2012.
- 6) Kumasaka N, Aoki M, Okada Y, Takahashi A, Ozaki K, Mushiroda T, Hirota T, Tamari M, Tanaka T, Nakamura Y, Kamatani N, Kubo M: Haplotypes with Copy Number and Single Nucleotide Polymorphisms in CYP2A6 Locus Are Associated with Smoking Quantity in a Japanese Population. *PLoS One*, 7:e44507, 2012.
- 7) K, Saeki H, Sasaki T, Ebihara T, Amagai M, Takeuchi S, Furue M, Nakamura Y, Tamari M: Genome-wide association study identifies eight new susceptibility loci for atopic dermatitis in the Japanese population. *Nat Genet*, 44:1222-1226, 2012.
- 8) Tomita K, Sakashita M, Hirota T, Tanaka S, Masuyama K, Yamada T, Fujieda S, Miyatake A, Hizawa N, Kubo M, Nakamura Y, Tamari M: Variants in the 17q21 asthma susceptibility locus are associated with allergic rhinitis in the Japanese population. *Allergy*, 68:92-100, 2013
- 9) Iijima H, Kaneko Y, Yamada H, Yatagai Y, Masuko H, Sakamoto T, Naito T, Hirota T,



Tamari M, Konno S, Nishimura M, Noguchi E, Hizawa N: A distinct sensitization pattern associated with asthma and the thymic stromal lymphopoietin genotype. *Allergol Int*, 2013 in press.

10) 田中翔太,富田かおり,広田朝光,玉利真由美: 特集 呼吸器病学 TOPICS 2012 2.アレルギー・免疫・炎症. 呼吸器疾患と自然免疫, 16:34-36, 2012.

11) 広田朝光,富田かおり,田中翔太,玉利真由美: 遺伝・ゲノム学 日本人成人気管支喘息のゲノムワイド関連解析. 医学のあゆみ, 240:535-537, 2012.

12) 玉利真由美,広田朝光: 遺伝子解析から考えるアレルギー疾患の治療戦略—アレルギー疾患は克服できるか? 日本医事新報, 4592:81-85, 2012.

13) 広田朝光,田中翔太,玉利真由美: 解説(基礎) GWASによる疾患遺伝子の解明. 呼吸, 31(7):605-611, 2012.

14) 玉利真由美,田中翔太,広田朝光: 特集 多遺伝子疾患 呼吸器疾患のゲノムワイド関連解析. *BioClinica*, 27 (11) :1044-1048, 2012.

## 2. 学会発表

1) 玉利真由美:アレルギー疾患のゲノムワイド関連解析. 第85回日本薬理学会年会, シンポジウム, アレルギー疾患の分子機構の新展開, 京都,2012.

2) Tamari M: Recent progress in the Pathogenesis and treatment of asthma Genetic factors for

adult asthma and asthma severity. 第52回日本呼吸器学会学術講演会, International symposium 3, 兵庫, 2012.

3) 玉利真由美: 呼吸器疾患のゲノムワイド関連解析. 第40回箱根呼吸討論会, 呼吸器病学における新しいパラダイム New paradigm in the study of respiratory medicine, 滋賀, 2012.

4) 玉利真由美: 好塩基球と皮膚アレルギー疾患ゲノムワイド関連解析(GWAS)によるアレルギー関連遺伝子の同定と好塩基球. 第42回日本皮膚アレルギー・接触性皮膚炎学会総会学術大会, 長野, 2012.

5) Tamari M: Genetic and Environmental Factors in Allergic Disorders Genome wide association study of aspirin-intolerant asthma in the Japanese population. 29th Symposium of the Collegium Internationale Allergologicum, 韓国濟州島, 2012.

6) 玉利真由美: アレルギーの病態解析の現況—気管支喘息とアトピー性皮膚炎を中心に—, 東大医科研勉強会, 東京, 2012.

## H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)

### 1. 特許取得

—塩基多型に基づくアトピー性皮膚炎の検査方法 (アトピー性皮膚炎の罹患リスク検査方法)

玉利真由美、広田朝光、久保充明: 理化学研究所

特願2012-192247 2013. 8. 31

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

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 (I)

研究分担者 池田 勝久 順天堂大学 耳鼻咽喉科 教授

**研究要旨**

好酸球性鼻茸は血中好酸球の増多、重症、予後不良の病態が確認され、好酸球性、好中球性、非好酸球・非好中球性の細分類は種々の病態生理を反映していることが分かった。

**A. 研究目的**

国際的なコンセンサスのある鼻副鼻腔炎の臨床的分類は①急性化膿性鼻副鼻腔炎、②鼻茸を伴わない慢性鼻副鼻腔炎、③鼻茸を伴う慢性鼻副鼻腔炎、④アレルギー性真菌性鼻副鼻腔炎である。鼻茸を伴う慢性鼻副鼻腔炎の病理組織学所見から、好酸球型と非好酸球型に区別することで慢性鼻副鼻腔炎の亜分類を試みたことから、好酸球性副鼻腔炎の概念が生まれた。近年、アジア人種の鼻茸には白色人種とは異なる生物学的な特徴が示唆されてきている。今回、日本人における鼻茸を伴う慢性鼻副鼻腔炎の細分類を試み、臨床像や病理像を検討した。

**B. 研究方法**

当院で内視鏡下副鼻腔手術を施行した鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎の患者 13~80 歳の 130 症例を対象とした。鼻茸組織の好酸球・好中球数と鼻茸再発の予後によって、好酸球性を 400 倍視野で 100 個、好中球性を 20 個以上として、それ以下を非好酸球・非好中球性と再分類した。

(倫理面への配慮)

検体の採取と研究の施行にあたっては説明ご承諾を頂き、その他本学倫理委員会の指示に沿って研究をすすめている。

**C. 研究結果**

好酸球性は 42 例、好中球性 27 例、非好酸球・非好中球性 61 例に分類できた。血中好酸球数と再発率は好酸球性で他の 2 群よりも有意に高かった。血中 IgE 値は好酸球性、非好酸球・非好中球性、好中球性の順に高かった。症状スコアと CT スコアは好酸球性が有意に好中球性より高かった。免疫組織学的には好酸球群で eotaxin、IL-17A、MUC5AC、CD68 の発現が他の 2 群よりも高かった。

**D. 考察**

**E. 結論**

好酸球性鼻茸は血中好酸球の増多、重症、予後不良の病態が確認され、好酸球性、好中球性、非好酸球・非好中球性の細分類は種々の病態生理を反映していることが分かった。

## F. 健康危険情報

なし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

1) Ikeda K, Shiozawa A, Ono N, Kusunoki T, Hirotsu M, Honma H, Saitoh T, Murata J: Subclassification of chronic rhinosinusitis with nasal polyp based on eosinophilic and neutrophilic infiltration. Laryngoscope, 2013 in press.

### 2. 学会発表

池田勝久,塩沢晃人,小野倫嗣,楠威志,村田潤子:  
鼻茸を伴う好酸球、好中球、非好酸球非好中球鼻  
副鼻腔炎の臨床と病理像. 第 31 回日本耳鼻咽喉  
科免疫アレルギー学会 2013.2, 倉敷

## H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)

### 1. 特許取得

なし

### 2. 実用新案登録

なし

### 3. その他

なし

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

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 (II)

研究分担者 池田 勝久 順天堂大学 耳鼻咽喉科 教授

**研究要旨**

アスピリン喘息を合併する慢性副鼻腔炎患者で手術治療を予定された方のうち、減感作療法併用を希望された7名について呼吸器内科と兼科の上術後アスピリン減感作療法を施行した。嗅覚を含め著しく症状が改善し予後良好であった症例がある一方腹部症状などのためにアスピリン (バファリン錠) 内服中断を余儀なくされた症例もあり、今後慎重に症例を増やしていくことでこのような予後の差異に関与する因子についても検討していきたいと考えている。

**A. 研究目的**

アスピリン喘息を合併する慢性副鼻腔炎患者に対する手術後の減感作療法の効果について検討する。

を余儀なくされた症例もあった。

**B. 研究方法**

アスピリン喘息患者の ESS 予定の方で術後減感作療法を希望された7名の方に ESS 後入院下にアスピリン減感作を施行し、その臨床経過について検討した。

**D. 考察**

**E. 結論**

今後は患者背景 (性別、年齢、喘息発症からの期間) のうち予後に関連する因子について症例を増やして検討予定である。

(倫理面への配慮)

減感作の施行にあたっては説明ご承諾を頂き、その他本学倫理委員会の指示に沿って研究をすすめている。

**F. 健康危険情報**

**G. 研究発表**

1. 論文発表

2. 学会発表

1) 村田潤子, 斉藤達矢, 本間博友, 沖崎貴子, 池田勝久: アスピリン喘息合併慢性副鼻腔炎に対しての内視鏡下鼻副鼻腔手術後のアスピリン減感作療法による治療の試み. 第51回鼻科学会 2012.9, 幕張

**C. 研究結果**

まだ症例が少ないが嗅覚を含めて著しい症状の改善が認められ良好な状態が継続している症例がある一方、腹部症状などのために中断

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

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

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 (Ⅲ)

研究分担者 池田 勝久 順天堂大学 耳鼻咽喉科 教授

**研究要旨**

本研究により、好酸球性副鼻腔炎の増悪因子として、好酸球のほか、マクロファージとそのマクロファージから産生される IL-17A (好酸球炎症を誘導する) が関与することが示唆された。さらに、マクロファージ、IL-17A、ムチン産生に関与する MUC5AC 遺伝子を抑制因子として、抗酸化剤である HO-1 (Hemoxygenase-1)、SOD (Superoxide dismutase) が考えられる可能性を導き出した。

**A. 研究目的**

好酸球性副鼻腔炎の増悪因子(マクロファージ、IL-17A、MUC5AC 遺伝子)と抑制因子(HO-1、SOD (Superoxide dismutase)) について検討した。

**B. 研究方法**

当科にて内視鏡下副鼻腔手術を施行し採取した鼻茸 21 症例、その内訳は、好酸球性副鼻腔炎 12 例、非好酸球性副鼻腔炎 9 例である。尚、対照群として、下垂体腫瘍手術時に採取した蝶形骨洞粘膜 5 症例を使用した。以上の組織からパラフィン切片 (3.5µm) を作成し HE 染色のほか、マクロファージ (CD68)、好中球エラスターゼ、MUC5AC、IL-17A、IL-8、Cu,Zn-SOD、HO-1 について免疫染色および m-RNA にて検討した。

**C. 研究結果**

マクロファージ、IL-17A、MUC5AC は、非好酸球性副鼻腔炎鼻茸より好酸球性副鼻腔炎鼻

茸に有意に多く発現を認め、さらに IL-17A は、マクロファージと MUC5AC とに有意に正の相関関係を示した。しかし IL-8、好中球については、好酸球性副鼻腔炎鼻茸と非好酸球性副鼻腔炎鼻茸の間には有意差は認めなかった。

Cu,Zn-SOD,HO-1 については、逆に非好酸球性副鼻腔炎鼻茸の方が好酸球性副鼻腔炎鼻茸に有意に多く発現を認めた。また、Cu,Zn-SOD とマクロファージ、IL-17A、MUC5AC とに有意な負の相関関係を示した。

**D. 考察**

**E. 結論**

本研究により、抗酸化剤である Cu,Zn-SOD は、好酸球性副鼻腔炎の促進因子であるマクロファージ、IL-17A、MUC5AC を抑制する可能性を示唆された。

**F. 健康危険情報**

なし

## G. 研究発表

### 1.論文発表

1) Kawano K, Kusunoki T, Ono N, Yao T, Saito T, Yokoi H, Ikeda K: Heme oxygenase-1 expression in chronic rhinosinusitis with eosinophilic infiltration. *Auris Nasus Larynx*, 39:387-392, 2012.

2) Ono N, Kusunoki T, Ikeda K: Relationships between IL-17A and macrophages or MUC5AC in pathological processes of eosinophilic chronic rhinosinusitis. *Allergy & Rhinology*, 3:1-5, 2012.

## H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)

### 1. 特許取得

なし

### 2. 実用新案登録

なし

### 3. その他

なし



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

好酸球性副鼻腔炎患者の好酸球性中耳炎発症のリスク因子の解析

研究分担者	飯野 ゆき子	自治医科大学附属さいたま医療センター	耳鼻咽喉科	教授
研究協力者	吉田 尚弘	自治医科大学附属さいたま医療センター	耳鼻咽喉科	准教授
	金沢 弘美	自治医科大学附属さいたま医療センター	耳鼻咽喉科	臨床助教

研究要旨

気管支喘息を合併した好酸球性副鼻腔炎症例 47 例を対象に好酸球性中耳炎発症の危険因子を調べた。これらの症例を好酸球性中耳炎(EOM)合併例 31 例と非合併例 16 例の 2 群にわけ、臨床像を比較検討した。その結果、EOM 合併例と非合併例では年齢、副鼻腔炎の CT スコア、末梢血好酸球%、血清 IgE 値で有意差を認めなかった。一方両群とも対照群 (健常人) に比較して耳管開放時間が有意に延長しており EOM 群でそれが顕著であった。質問表においても耳管開放症状が EOM 群で有意に多く認められた。よって好酸球性副鼻腔炎症例における好酸球性中耳炎発症の危険因子として耳管の閉鎖不全が重要な役割を演じていると考えられた。

A. 研究目的

好酸球性副鼻腔炎患者では好酸球性中耳炎 (EOM) を合併することがある。本研究班の集計ではその頻度は約 3% と報告された。一方好酸球性中耳炎患者における鼻茸を伴う副鼻腔炎の合併率は 62% であり、組織学的には好酸球優位の鼻茸で、好酸球性副鼻腔炎と考えられる。このように両疾患は非常に密接な関連性を有する。しかし好酸球性副鼻腔炎症例においてどのような機序で中耳炎を発症するのかはいまだ解明されていない。本研究ではその発症の危険因子に関し検討を加えた。

B. 研究方法

対象: 47 症例の気管支喘息を合併した好酸球性副鼻腔炎の患者 47 症例を対象とした。これらの好酸球性中耳炎合併の 31 症例 (EOM 合併群: 男

性 10 例、女性 21 例) と合併しない 16 例 (EOM 非合併例: 男性 7 例、女性 9 例) の 2 群に分けた。なお Churg-Strauss 症候群の症例は除外した。

方法: これらの症例に関し、副鼻腔 CT スコア (Lund-Mackay score)、末梢血好酸球%、血清総 IgE 値を調べた。また音響耳管法による耳管開放時間を測定した。対照として健常人 12 例 (男性 5 例、女性 7 例) に対しても耳管開放時間を測定した。さらに質問表により、気管支喘息、鼻副鼻腔炎、中耳炎の発症時期、および耳、鼻症状の有無、鼻手術の既往、鼻洗浄の実施状況を調べた。

統計学的な解析には t 検定、カイ二乗検定をもちい、*p* value 0.05 未満を有意差ありとした。

本研究を行うにあたっては、あらかじめ個人情報 は守られる事を明記した説明文書を作成の上、同意を得たものに対してのみ行われた。この件に関しては自治医科大学附属さいたま医療センタ

一の臨床研究倫理委員会に計り、許可を得た。

### C. 研究結果

EOM 合併群と EOM 非合併群の 2 群間で性別、年齢、副鼻腔 CT スコア、末梢血好酸球%、血清 IgE 値に有意な差は認めなかった。

音響耳管法を用いて測定した耳管開放時間は EOM 合併群は対照群に比較して有意な延長を認めした (P=0.009)。また EOM 非合併群においても対照群に比較して有意に延長していた (P=0.03)。EOM 合併例と非合併例の 2 群間においての有意差は認められないものの、*p* value からより耳管の閉鎖不全が前者において顕著であると考えられた。

質問表による各疾患の発症時期は、気管支喘息と鼻副鼻腔炎がほぼ同時期に前後して発症し、その後約 10 年後に好酸球性中耳炎が発症すると考えられた。また質問表による耳管開放症状は EOM 合併例で有意に多く認められた。さらに鼻洗浄は EOM 合併群、非合併群とも 13 症例で実施されていたが、前者では 10 例において鼻洗浄後に耳症状が悪化、あるいは中耳炎が再燃したため中止していた。一方非合併例では全例が鼻洗浄を継続していた。

### D. 考察

気管支喘息を合併する好酸球性副鼻腔炎症例では約 10 年後に好酸球性中耳炎が起こりうる可能性が示された。今回の研究ではその発症の危険因子を検討したが、副鼻腔炎の程度、好酸球性炎症の程度には相関が認められなかった。一方好酸球性中耳炎合併例では耳管開放時間が延長している症例が多く、また質問表による結果でも耳管

の閉鎖不全が存在する可能性が示唆された。このような耳管閉鎖不全状態は程度は軽いものの、非合併例でも証明されたことから好酸球性副鼻腔炎症例では常に好酸球性中耳炎を発症する可能性があると考えられる。耳管閉鎖不全状態では鼻咽腔に存在する好酸球性炎症を惹起する何らかの物質が中耳に到達しやすいものと考えられる。特に鼻副鼻腔手術後の鼻洗浄を契機に発症した症例もあり、耳管の閉鎖不全には十分注意する必要がある。

### E. 結論

気管支喘息を合併した好酸球性副鼻腔炎症例において耳管の閉鎖不全状態が好酸球性中耳炎の発症の危険因子と考えられた。

### F. 健康危険情報

なし

### G. 研究発表

#### 1. 論文発表

1) Yoshida N, Kanazawa H, Shinnabe A, Iino Y: Powered endoscopic dacryocysto rhinostomy with radiowave instruments: surgical outcome according to obstruction level. *Eur Arch Otorhinolaryngol*, 270(2): 579-84, 2013.

2) Shinnabe A, Hara M, Hasegawa M, Matsuzawa S, Kanazawa H, Kanazawa T, Yoshida N, Iino Y: Differences in middle ear ventilation disorders between pars flaccida and pars yensa cholesteatoma in

sonotubometry and patterns of tympanic and mastoid pneumatization. *Otol Neurotol*, 33(5):765-8, 2012.

3) Shinnabe A, Hara M, Hasetawa M, Matsuzawa S, Kanazawa H, Yoshida N, Iino Y: Clinical Characteristics and Surgical Benefits and Problems of Chronic Otitis Media and Middle Ear Cholesteatoma on Elderly Patients Older Than 70 Years. *Otology & Neurotology*, 33(7):1213-1217, 2012.

4) Iino Y, Hara M, Hasegawa M, Matsuzawa S, Shinnabe A, Kanazawa H, Yoshida N: Clinical Efficacy of Anti-IgE Therapy for Eosinophilic Otitis Media. *Otology & Neurotology*, 33(7):1218-1224, 2012.

5) 吉田尚弘,飯野ゆき子：好酸球性中耳炎の診断と治療-特に局所ステロイドの使い方-. *Monthly Book ENTONI*, 139:44-48, 2012.

6) Shinnabe A, Hara M, Hasegawa M, Matsuzawa S, Kanazawa H, Yoshida N, and Iino Y : A Comparison of patterns of Disease Extension in Keratosis Obturans and External Auditory Canal Cholesteatoma. *Otol Neurotol*, 34(1):91-94, 2013.

## 2.学会発表

1) 飯野ゆき子：特別講演 2「中耳炎に関する最近の話題」クラリス発売 20 周年記念講演会 IN 米子, 2012 年 1 月 20 日,鳥取.

2) 飯野ゆき子：「好酸球性中耳炎の外来診療」第 30 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 1,2012 年 2 月 16-17 日,pp57, 滋賀.

3)飯野ゆき子,金沢弘美,新鍋晶浩,吉田尚弘：好酸球性中耳炎に対する抗 IgE 抗体療法の臨床効果. 第 113 回 日本耳鼻咽喉科学会総会・学術講演会, 2012 年 5 月 9-12 日,新潟.

4) Iino Y, Kanazawa H, Yoshida N: Anti-IgE Therapy for Eosinophilic Otitis Media. The First Asian Otology Meeting & The 3rd East Asian Symposium on Otology, Nagasaki, June2-3, 2012.

5) Kanazawa H, Shinnabe A, Yoshida N, Iino Y: Clinical Characteristics of the Secondary Cholesteatoma of the Middle Ear. The First Asian Otology Meeting & The 3rd East Asian Symposium on Otology, Nagasaki, June 2-3, 2012.

6) Iino Y: Eosinophilic Otitis Media. The 9<sup>th</sup> international Conference on Cholesteatoma and Ear Surgery,Panel Discussion 11,Moderator, Nagasaki, June 3-7, 2012.

7) Yoshida N: Patulous Eustachian Tube Develops the Eosinophilic Otitis Media Followed by Chronic Rhinosinusitis. The 9<sup>th</sup>international

Conference on Cholesteatoma and Ear Surgery, Panel Discussion11,Panellets, Nagasaki, June 3-7, 2012.	なし 2. 実用新案登録 なし
8) 飯野ゆき子 : one air,one disease からみたア レルギー診療 -耳鼻科領域の立場から-. 第69回 臨床アレルギー研究会, 東京, 2012,6.	3. その他 なし
9) 飯野ゆき子 : 難治性中耳炎の臨床. 川口医師会 耳鼻科部会学術講演会, 川口市, 2012,7.	
10) 飯野ゆき子 : 成人の難治性中耳炎の臨床. 千葉県耳鼻咽喉科医会講演会, 千葉市, 2012,9.	
11) 飯野ゆき子 : 難治性アレルギー性疾患に対す るアプローチ 好酸球性中耳炎の診断と治療. 第 62 回日本アレルギー学会秋季学術大会, 大阪, 2012,11.	
12) 飯野ゆき子 : 気管支喘息に合併する難治性副 鼻腔炎・中耳炎. 第 39 回北陸アレルギー研究会, 金沢市, 2012,12.	
13) 飯野ゆき子 : 上気道における好酸球性炎症性 疾患のエビデンスと今後の展望. 第 31 回日本耳 鼻咽喉科免疫アレルギー学会, 倉敷, 2013,2.	
14) 金沢弘美,吉田尚弘,飯野ゆき子 : 好酸球性中 耳炎における憎悪因子について. 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

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 康德	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、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
- 2) 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
- 3) 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
- 4) 石戸谷淳一：好酸球性副鼻腔炎と喘息

infoAllergy 62, 印刷中, 2013

特記すべきことなし

5) 石戸谷淳一、佐久間康德、塩野理：好酸球性副鼻腔炎の病態. JOHNS, 29, 印刷中, 2013

6) 佐久間康德、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

7) 佐久間康德、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.

2) 石戸谷淳一、佐久間康德、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.

3) 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

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。

なし

## 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。

## F. 健康危険情報

特に無し

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

無し

### 2. 学会発表

1) 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.

2) 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

### 2. 実用新案登録

無し

### 3. その他

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よそ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- $\alpha$  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。

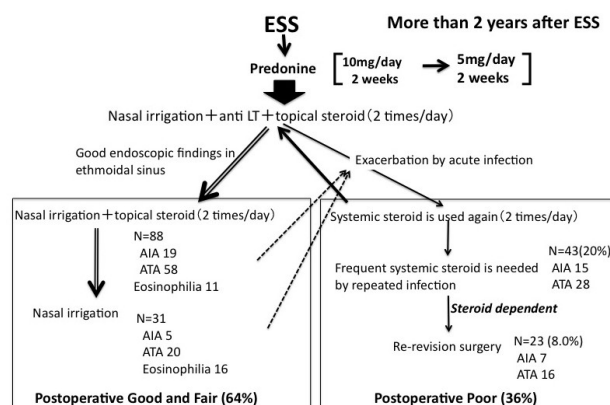
(倫理面への配慮)

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。

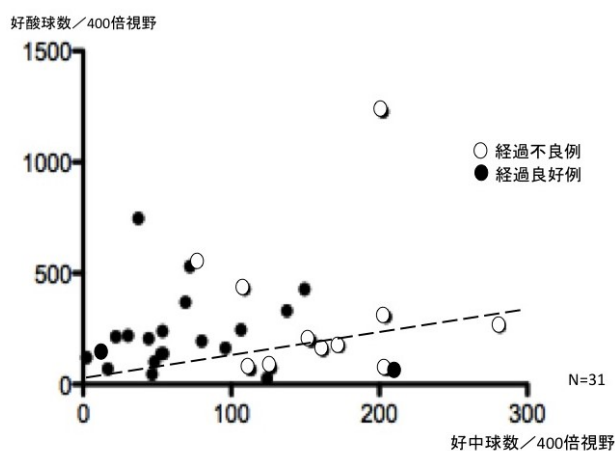
### C. 研究結果

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- $\alpha$  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- $\alpha$  の発現が多く認められ、副鼻腔においても重症化に寄与している可能性が高いと考えられた。

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

## E. 結論

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

## F. 健康危険情報

なし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

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

2) Tsukidate T, Haruna S, Fukami S, Nakajima I, Konno W, Moriyama H : Long-term evaluation after endoscopic sinus surgery for chronic pediatric sinusitis with polyps. *ANL*, 39: 583-587, 2012.

### 2. 学会発表

1) Haruna S: Revision surgery treatment of Eosinophilic sinusitis. 5<sup>th</sup> World Congress for endoscopic surgery of the brain, skull base & spine combined the first global update on FESS, the sinuses & the nose, Vienna, 2012, 3.

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

3) Haruna S: Workshop: Endoscopic sinus surgery including eosinophilic sinusitis or revision sinusitis. 31<sup>th</sup> International Symposium of Infection & Allergy of the Nose, 24<sup>th</sup> Congress of the European Rhinologic Society, Toulouse, 2012, 6.

4) 春名眞一: 好酸球性副鼻腔炎のマネージメント. 第 55 回北北海道耳鼻咽喉科懇話会, 旭川, 2012, 6.

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

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

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

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

#### H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)

##### 1. 特許取得

なし

##### 2. 実用新案登録

なし

##### 3. その他

なし

慢性好酸球性炎症疾患の遺伝子解析と蛋白質解析に関する研究

研究分担者	平川 勝洋	広島大学大学院医歯薬保健学研究院 耳鼻咽喉科学・頭頸部外科学 教授
研究協力者	竹野 幸夫	広島大学大学院医歯薬保健学研究院 耳鼻咽喉科学・頭頸部外科学 准教授
	石野 岳志	広島大学病院 耳鼻咽喉科・頭頸部外科 助教
	野田 礼彰	広島大学病院 耳鼻咽喉科・頭頸部外科 医科診療医
	福入 隆史	広島大学病院 耳鼻咽喉科・頭頸部外科 医科診療医
	樽谷 貴之	広島大学病院 耳鼻咽喉科・頭頸部外科 医科診療医

研究要旨

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

A. 研究目的

近年、好酸球性副鼻腔炎（ECRS）と好酸球性中耳炎（EOM）の疾患概念が提唱され、耳鼻咽喉科領域において非常に注目されている。臨床的に極めて難治であるこれらの疾患はその概念が提唱されて後、まだ研究すべきことは多く、臨床データの集積も十分ではない。また局所粘膜への好酸球浸潤機序についても基礎的研究が必要で

ある。本年度も引き続き慢性副鼻腔炎症例のデータ収集を行ない、今回の研究で提唱された診断基準の妥当性について実地臨床にて検証した。また基礎的研究として上気道における一酸化窒素（NO）の産生・代謝機構に注目して、副鼻腔炎病態においてNO濃度を指標とした新たな診断法の確立を目的としたデータ収集と解析を行った。さらに日本人における難治性副鼻腔炎に合併す

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

## B. 研究方法

前年度に引き続き、副鼻腔炎患者に対して、現在の疾患の症状や過去の既往歴、生活歴に対する調査を行った。同時に副鼻腔粘膜における好酸球浸潤の程度、臨床背景（年齢と性別、臨床検査、鼻アレルギー合併、術前画像スコア）、術後経過などについてもデータを収集し、新たに提唱された診断基準との合致性を解析した。

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

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

3) アレルギー性ムチンを用いた真菌培養：

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

（倫理面への配慮）

本研究計画の骨子についての倫理的内容については、広島大学医学部倫理委員会にて「慢性副鼻腔炎・気管支喘息に関する実態調査並びに病態の研究」（通知番号 第 459 号）、「アレルギー性鼻炎と副鼻腔炎症例における鼻腔由来の一酸化窒素（NO）濃度の測定と、手術症例で採取した粘膜組織における NO 合成酵素の発現の研究」（通知番号 第・臨 181 号）、「慢性好酸球性疾患の遺伝子解析と蛋白質解析に関する研究」（通知番号 第 ヒ-50 号）にて承諾が得られている。これらの指針に従い、研究対象となる患者様に対しては、あらかじめ説明文書と同意文書にて、本研究の目的と趣旨を説明し、インフォームドコンセントを得た。

## C. 研究結果

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

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

基礎研究である FeNO 測定と NO 産生代謝機構に関しては以下の結果が得られた。

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

2) ECRS 群と non-ECRS 群間の比較：臨床背景の比較では、気管支喘息の合併率 (0% vs. 54.5%)、末梢血の好酸球分画比率 (2.7% vs. 8.5%)、CT 画像スコア (10.3 vs. 15.3, Lund and Mackay) のいずれも ECRS 群で高値であった。

治療前の FeNO の比較では、ECRS 群の oral FeNO 値は、non-ECRS 群、正常群に比較して有意に高値であった (47.6、13.5、15.3 ppb)。また、non-ECRS 群の nasal FeNO 値は ECRS 群、正常群に比較して有意に低値であった (30.5、53.9、45.5 ppb)。採取粘膜の PCR 解析では、ECRS 群で篩骨洞粘膜における iNOS、IL-5 mRNA 発現の有意な亢進を認めた。また ECRS 群では粘膜下の好酸球に一致して、nitrotyrosine (NT) の沈着を多く認めた。粘膜下における NT 陽性細胞の分布密度の測定でも、ECRS 群で有意に高値であった (57.8 vs. 17.7 cells/HPF)。

3) 好酸球性副鼻腔炎における治療効果：保存療法群 (局所ステロイドと LT 受容体拮抗剤による薬物療法) と手術療法群にわけ、継時的に FeNO 測定を行った。その結果、加療により口呼気 FeNO 値は低下、一方の鼻呼気 FeNO 値は上昇する傾向

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

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

#### D. 考察

我が国においても、好酸球性副鼻腔炎という新しい疾患概念の登場・確立 (森山、春名, 2001) してから 10 年以上が経過しており、その診断基準の確立が急がれている。本研究による一連の疫学調査をもとに日本人における好酸球性副鼻腔炎の発症率の推定値や臨床所見を基にした診断基準項目案が確立することとなった。また急速にすすむ社会の高齢化にともない、種々の基礎疾患を伴う高齢者の慢性副鼻腔炎を加療する機会も増加している。一方で、低侵襲手術の開発や麻酔管理の進歩により、高齢者でも手術加療を選択しやすい環境が広く普及してきている。さらに、内視鏡下鼻副鼻腔手術 (ESS) に関しても、手技の標準化と治療効果の客観的指標の確立の重要性が関連学会でも提唱されている。本検討では現在の医療環境では、高齢者においても現役世代と概ね同様の手術的加療が可能であり、手術の侵襲度



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

好酸球性副鼻腔炎では保存的な薬物療法単独では中長期的に安定した寛解状態を維持するのが困難な場合も多く、手術療法が選択される場合も多い。ESS 術式については現在、副鼻腔炎手術技術評価委員会より副鼻腔単洞手術、選択的（複数洞）副鼻腔手術、汎副鼻腔手術、などの術式分類試案が提言されているが、今回の臨床研究の結果はこれらの内容を支持するものと考えられた。また、術後における薬物療法の併用は病状の再燃防止に重要であり、これらの治療により概ね 70% 台の改善効果の維持が期待できることが一連の検討からも明らかとなった。今後は患者負担が少なく効率的な治療プロトコルの確立が望まれている。

また一酸化窒素(NO)は、ヒトにおいて種々の重要な生理機能、並びに炎症の修飾と制御に深く関与している内因性調節因子である。呼気中 NO 濃度 (FeNO) の測定は、国際的な測定方法の標準化も進められている。しかしながら鼻副鼻腔における NO 濃度測定に関しては、骨壁に囲まれた副鼻腔の複雑な解剖学的構造、副鼻腔自然口を通じた生理的換気の影響因子、鼻漏や組織中に NO 自体が早期に吸収されてしまう、などの問題により、測定方法と基準値の標準化にはいたっていない。一方でヒト副鼻腔では生理的に重要な NO 産生の場合であることより、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, Taruya T, Ueda T, Noda N, Hirakawa K: Increased exhaled nitric oxide and its oxidation metabolism in eosinophilic chronic rhinosinusitis. *Auris Nasus Larynx*, Available online 13 March 2013.

2) Noda N, Takeno S, 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.

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

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

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

6) 竹野幸夫、野田礼彰、樽谷智之、石野岳志、

平川勝洋：慢性鼻副鼻腔炎の治療における一酸化窒素 (NO) 濃度のモニタリングの有用性。耳鼻免疫アレルギー (JJIAO), 30: 112-113, 2012.

### 2.学会発表

1) 竹野幸夫：一酸化窒素 (NO) のモニタリングと産生代謝からみた副鼻腔炎病態の比較。第 31 回日本耳鼻咽喉科免疫アレルギー学会ミニシンポジウム，倉敷，2013,2.

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

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

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

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

6) 竹野幸夫：鼻副鼻腔のアレルギー・炎症の

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

**G. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）**

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

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

再発性副鼻腔炎に関する研究

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

研究要旨

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

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

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

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

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

6) Nasal Physiology. Macrophage,2013

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

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

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

## 2.学会発表

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

11) 清水保彦, 青井典明, 清水香奈子, 淵脇貴史, 森倉一郎, 川内秀之: リポプロテイン刺激による上皮細胞からの IL-8 産生における抗ヒスタミン薬の抑制効果と臨床的意義. 第 16 回日本ヒスタミン学会, 岡山市, 2012,10.

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

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

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

14) 川内秀之, 青井典明, 清水保彦, 森倉一郎: 季節性アレルギー鼻炎患者に対するモメタゾンフランカルボン酸エステル水和物点鼻液の投与時期の違いによる有用性の検討. 第 31 回日本耳鼻咽喉科免疫アレルギー学会, 倉敷, 2013,2.

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

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

#### H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)

##### 1. 特許取得

なし

##### 2. 実用新案登録

なし

##### 3. その他

なし

## 鼻茸における好酸球性炎症の歴史的変遷に関する研究

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

### 研究要旨

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

### A. 研究目的

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

### B. 研究方法

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

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

(倫理面への配慮)

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

### C. 研究結果

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



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

#### D. 考察

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

近年になり好酸球性炎症が顕著となった背景としてはいくつかの要因が考えられる。ひとつには、アレルギー性鼻炎の増加と同様に衛生仮説 (hygiene hypothesis) が挙げられる。すなわち微生物への曝露の減少が Th2 型のアレルギーや好酸球性炎症を誘導するというものである。我々は、好酸球性副鼻腔炎における衛生仮説のエビデンスとして、グラム陰性菌の菌体成分であるリポ多糖 (LPS) の前曝露は鼻茸分離細胞による IL-5 の産生を有意に抑制することを最近報告した (Higaki T, Okano M, et al. COX/PGE<sub>2</sub> axis critically regulates effects of LPS on eosinophilia-associated cytokine production in nasal polyps. *Clinical and Experimental Allergy* 42: 1217-1226, 2012.)。特に本邦では、副鼻腔炎はかつて“蓄

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

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

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

#### E. 結論

鼻茸の好酸球性炎症は頻度も程度も増加している可能性が示唆された。

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

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

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

験の問題点. アレルギー・免疫, 19:  
1693-1700, 2012.

17) 岡野光博: スギ・ヒノキ花粉症に対する  
免疫療法. 臨床免疫・アレルギー科, 58:  
689-696, 2012

18) 岡野光博: 好酸球性副鼻腔炎の病態と治  
療. 日医雑誌, 141: 2191-2194, 2013.

19) 岡野光博: 鼻噴霧用ステロイド薬の新た  
な位置付け. アレルギーの臨床, 33: 37-41,  
2013

20) 岡野光博: 鼻噴霧用ステロイド薬の初期  
治療としての可能性. 医薬ジャーナル, 49:  
75-82, 2013.

## 2. 学会発表

1) 岡野光博ほか: 慢性副鼻腔炎における黄  
色ブドウ球菌 $\alpha$ トキシンによる免疫制御作用.  
第 113 回日本耳鼻咽喉科学会総会, 新潟,  
2012.

2) 野山和廉、岡野光博ほか: 慢性副鼻腔炎に  
おける Th22 関連分子の発現とその意義. 第  
51 回日本鼻科学会学術講演会, 千葉, 2012.

## 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

## 慢性副鼻腔炎における緑膿菌の感染経路に関する研究

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

### 研究要旨

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

### A. 研究目的

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

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

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

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

### B. 研究方法

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

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

るため、各種シグナル伝達経路阻害剤を用いた。

(倫理面への配慮)

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

### C. 研究結果

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

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

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

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

### D. 考察

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

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

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

### E. 結論

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

### F. 健康危険情報

なし

### G. 研究発表

#### 1. 論文発表

1) Nomura K, Kojima T, et al. : Regulation of interleukin-33 and thymic stromal lymphopoietin in human nasal fibroblasts by proinflammatory cytokines. Laryngoscope, 122(6):1185-92, 2012,6.

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

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

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

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

## 2. 学会発表

1) 野村一顕, 小島隆, 小幡和史, 平川賢史, 宮田遼, 計良宗, 郷充, 近藤敦, 黒瀬誠, 高野賢一, 大國毅, 澤田典均, 氷見徹夫: Elastase によるヒト鼻粘膜上皮バリア機能への影響. 第101回日本病理学会総会, 東京, 2012, 4.

2) 野村一顕, 小島隆, 小幡和史, 平川賢史, 宮田遼, 計良宗, 郷充, 近藤敦, 黒瀬誠, 高野賢一, 大國毅, 澤田典均, 氷見徹夫: Elastase によるヒト鼻粘膜上皮バリア機能への影響. 第33回日本再生・炎症学会総会, 福岡, 2012, 7.

3) 野村一顕, 小島隆, 小幡和史, 平川賢史, 宮田遼, 計良宗, 郷充, 近藤敦, 黒瀬誠, 高野賢一, 大國毅, 澤田典均, 氷見徹夫: Elastase によるヒト鼻粘膜上皮バリア機能への影響. 第51回日本鼻科学会総会・学術講演会, 千葉,

2012, 9.

## H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

### 1. 特許取得

なし

### 2. 実用新案登録

なし

### 3. その他

なし

慢性副鼻腔炎の術後管理と予後に関する研究

研究分担者	吉川 衛	東邦大学医学部耳鼻咽喉科 准教授
研究分担者	鴻 信義	東京慈恵会医科大学耳鼻咽喉科 准教授
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
	浅香 大也	東京慈恵会医科大学耳鼻咽喉科 助教
	大櫛 哲史	東京慈恵会医科大学耳鼻咽喉科 助教

研究要旨

慢性副鼻腔炎に対する手術治療のガイドラインを作成することを目的に、東京慈恵会医科大学附属病院および東邦大学医療センター大橋病院で手術を受けた患者を対象として、内視鏡下鼻内副鼻腔手術の予後について前向き検討を行い、術中副損傷および術後合併症の発生頻度とそれらに関わる因子について検討した。さらに、慢性副鼻腔炎患者 425 例の phenotype についてクラスタリング解析を行った結果、慢性副鼻腔炎患者の病態を分類する項目としては、欧米で一般的な鼻腔ポリープの有無だけでなく、副鼻腔粘膜組織中の好酸球浸潤も重要であることが示唆された。

A. 研究目的

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

B. 研究方法

東京慈恵会医科大学付属病院および東邦大学医療センター大橋病院で内視鏡下鼻内副鼻腔手術を行った慢性副鼻腔炎患者を対象としてとした。

術後経過観察については、1 年後まで含めて 70%以上の症例を検討できるよう目指し、定期的受診させ、術後早期（1～3 ヶ月後）、術後晩期（6～18 ヶ月後）に、鼻内所見の画像も含めたデータ収集を行った。また、経過良好例では 6 ヶ月以降に必ず症状、内視鏡所見、術後副鼻腔 CT、

スパイロ、アリナミンテスト、T&T（施設により）を施行した。術前、検査前の内服中止の規定については、抗菌薬、ステロイド、抗ヒスタミン薬はできるだけ 2 週間前に中止とした。ただし、使用する場合は量、期間などを記載する。

術前に検討する項目は、

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

12. 術直前のステロイド、抗菌薬、抗ヒスタミン薬の使用についての記載とした。

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

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

退院後通院中に記入する項目は、

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

（倫理面への配慮）

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

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

## C. 研究結果

術中副損傷および術後合併症の発生頻度とそれらに関わる因子について検討したところ、術中副損傷あるいは術後合併症を起こした症例が5.8%あり、過去の報告と同様に眼窩内側壁損傷



の頻度が一番高かった。副損傷/合併症群と非副損傷/合併症群とを比較すると性別、麻酔方法、糖尿病の既往の有無で有意差を認めた。また、多重ロジスティック回帰分析では、患者が男性であること ( $p=0.003$ , オッズ比 2.50, 95%信頼区間 1.35-4.55)、全身麻酔下での手術 ( $p=0.014$ , オッズ比 3.21, 95%信頼区間 1.27-8.12) が副損傷/合併症に関わる因子であった。

また、慢性副鼻腔炎患者 425 例の phenotype についてクラスタリング解析を行ったところ、4 つのクラスターに分類された。クラスター1 (180 例) は、血中好酸球数および組織中好酸球浸潤がともに少なく、ポリープスコアも低い群、クラスター2 (129 例) は、血中好酸球数および組織中好酸球浸潤がともに少なく、クラスター1 よりもポリープスコアが高い群、クラスター3 (50 例) は、組織中好酸球浸潤が多いが、ポリープ及び自覚症状スコアが低い群、クラスター4 (66 例) は、ポリープスコアが非常に高い群であった。その結果、病態の phenotype についてクラスタリング解析を行う上では、ポリープスコアと組織中好酸球浸潤が最も重要な因子であることが判明した。

#### D. 考察

慢性副鼻腔炎の病態は、大別すると本邦においては好酸球性と非好酸球性に分類されるが、欧米においては鼻腔ポリープの有無での分類が広くコンセンサスを得ている。今回の結果から、本邦においては鼻腔ポリープだけではなく、組織中好酸球浸潤の程度も加味して慢性副鼻腔炎を分類するのが適当であると考えた。このよう

な欧米の診断基準との乖離の要因としては、欧米人の鼻腔ポリープの多くは好酸球浸潤が主体であるのに対して、日本人の鼻腔ポリープでは必ずしも好酸球増多が認められるわけではない点にある。

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

#### E. 結論

今回の検討によって、慢性副鼻腔炎の重症度を評価する上で、鼻腔ポリープの有無だけでなく組織中の好酸球浸潤も重要であることが示唆された。

#### F. 健康危険情報

特になし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

1) Nakayama T, Asaka D, Yoshikawa M, Okushi T, Matsuwaki Y, Moriyama H, Otori N: Identification of chronic rhinosinusitis phenotypes using cluster analysis. *Am J Rhinol Allergy*, 26(3):172-6, 2012.

2) Asaka D, Nakayama T, Hama T, Okushi T, Matsuwaki Y, Yoshikawa M, Yanagi K, Moriyama H, Otori N: Risk factors for complications of endoscopic sinus surgery

for chronic rhinosinusitis. *Am J Rhinol Allergy*, 26(1):61-4, 2012.

3) Asaka D, Yoshikawa M, Nakayama T, Yoshimura T, Moriyama H, Otori N: Elevated levels of interleukin-33 in the nasal secretions of patients with allergic rhinitis. *Int Arch Allergy Immunol*, 158 Suppl 1:47-50, 2012.

4) Asaka D, Nakayama T, Hama T, Okushi T, Matsuwaki Y, Yoshikawa M, Yanagi K, Moriyama H, Otori N: Risk factors for complications of endoscopic sinus surgery for chronic rhinosinusitis. *Am J Rhinol Allergy*, 26(1):61-4, 2012.

5) Nakayama T, Asaka D, Okushi T, Yoshikawa M, Moriyama H, Otori N: Endoscopic medial maxillectomy with preservation of inferior turbinate and nasolacrimal duct. *Am J Rhinol Allergy*, 26(5):405-8, 2012.

6) 吉川 衛: 臨床医のための網羅的遺伝子発現解析 臨床サンプルを用いた解析の展望. *耳展*, 55(5): 274-78, 2012.

7) 鴻 信義: 鼻副鼻腔の臨床解剖 より安全な手術・より高度な手術を目指して. *日耳鼻*, 115(5): 530-533, 2012.

8) 重田泰史, 大櫛哲史, 吉川衛, 飯田誠,

中山次久, 浅香大也, 濱孝憲, 森恵莉, 小島純也, 吉田拓人, 飯村慈朗, 和田弘太, 松脇由典, 柳清, 森山寛, 鴻信義: 内視鏡下鼻内手術における術中副損傷および術後合併症の検討. *日耳鼻*, 115(1): 22-8, 2012.

## 2. 学会発表

1) Yoshikawa M, Yoshimura T, Asaka D, Moriyama H: CXCL10 expression in nasal fibroblasts derived from patients with chronic rhinosinusitis. 24th ERS & 31th ISIAN. June. 2012.

2) Otori N: Endoscopic frontal surgery. 24th ERS & 31th ISIAN. June. 2012.

3) Otori N: Revision surgery for CRS pearls & pitfalls. 24th ERS & 31th ISIAN. June. 2012.

4) Asaka D, Nakayama T, Okushi T, Matsuwaki Y, Yoshikawa M, Otori N, Yanagi K, Moriyama H: Risk factors for complications of endoscopic sinus surgery for chronic rhinosinusitis. 24th ERS & 31th ISIAN. June. 2012.

5) Okushi T, Otori N, Yoshikawa M, Matsuwaki Y, Asaka D, Yoshida T, Moriyama H, Nakayama T: Endoscopic endonasal surgery of postoperative maxillary cysts using mucoperiosteal flap

technique. 24th ERS & 31th ISIAN. June. 2012.

6) Nakayama T Haruna S, Okushi T, Asaka D, Yoshikawa M, Moriyama H, Otori N: Endoscopic modified medial maxillectomy for the odontogenic maxillary cysts and tumors. 24th ERS & 31th ISIAN. June. 2012.

7) 吉川 衛, 和田弘太, 浅香大也, 吉村 剛, 森山 寛: 喘息を合併した慢性副鼻腔炎患者由来の線維芽細胞における IP-10/CXCL10 の発現について. 第 62 回日本アレルギー学会秋季学術大会, 2012, 11.

8) 鴻 信義: 安全な内視鏡下鼻内手術を行うために 副損傷の回避と起こった際の対処 頭蓋底損傷. 第 51 回日本鼻科学会総会・学術講演会, 2012, 9.

9) 大櫛哲史, 大村和弘, 中山次久, 吉田拓人, 浅香大也, 松脇由典, 宮脇剛司, 鴻 信義, 森山 寛: 前彎を伴った鼻中隔彎曲症に対する手術工夫について. 第 51 回日本鼻科学会総会・学術講演会, 2012, 9.

10) 浅香大也, 中山次久, 吉田拓人, 大櫛哲史, 松脇由典, 鴻 信義, 森山 寛: Frontal recess における前篩骨神経管の走行と Suprabullar cell の新規分類の試み. 第 51 回日本鼻科学会総会・学術講演会, 2012, 9.

11) 吉田拓人, 浅香大也, 大櫛哲史, 鴻 信義, 森山 寛: 片側性副鼻腔炎の自覚症状についての検討. 第 51 回日本鼻科学会総会・学術講演会, 2012, 9.

12) 浅香大也, 中山次久, 吉村剛, 大櫛哲史, 松脇由典, 吉川衛, 鴻信義, 森山寛: Frontal recess に対する内視鏡下鼻内手術 Building Block Concept と Area Management. 第 113 回日本耳鼻咽喉科学会総会・学術講演会, 2012, 5.

13) 大櫛哲史, 中山次久, 浅香大也, 松脇由典, 吉川衛, 鴻信義, 森山寛. 術後性上顎嚢胞に対する粘膜弁の応用について. 第 113 回日本耳鼻咽喉科学会総会・学術講演会, 2012, 5.

14) 中山次久, 大櫛哲史, 浅香大也, 松脇由典, 吉川衛, 鴻信義, 森山寛: 歯原性嚢胞・腫瘍に対する Endoscopic modified medial maxillectomy. 第 113 回日本耳鼻咽喉科学会総会・学術講演会, 2012, 5.

#### H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)

##### 1. 特許取得

なし

##### 2. 実用新案登録

なし

##### 3. その他

なし

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

好酸球性鼻茸病態における IDO (Indoleamine 2, 3-dioxygenase) と各種サイトカインの関与

研究分担者	谷口正実	国立病院機構相模原病院臨床研究センター病態総合研究部	部長
研究協力者	東憲孝	国立病院機構相模原病院臨床研究センター病態総合研究部	特別研究員
	三田晴久	国立病院機構相模原病院臨床研究センター病態総合研究部	特別研究員
	石井豊太	国立病院機構相模原病院	耳鼻科医長
	梶原景一	国立病院機構相模原病院臨床研究センター病態総合研究部	研究員
	三井千尋	国立病院機構相模原病院臨床研究センター病態総合研究部	流動研究員
	伊藤潤	国立病院機構相模原病院アレルギー科	医師
	渡井健太郎	国立病院機構相模原病院アレルギー科	医師
	南崇史	国立病院機構相模原病院アレルギー科	医師
	林浩昭	国立病院機構相模原病院アレルギー科	医師
	伊藤伊津子	国立病院機構相模原病院臨床研究センター病態総合研究部	研究員

研究要旨

IDO は種々の炎症性サイトカイン等やウイルス感染により誘導され、制御性 T 細胞の誘導など免疫抑制作用(免疫寛容)の成立に非常に重要な役割を果たしている酵素である。今回、好酸球性鼻茸、特にアスピリン喘息の鼻茸において、Th2 サイトカイン濃度の増加だけでなく、IDO 活性の有意な増加を初めて確認した。IDO 増加の機序は不明であるが、好酸球性炎症、IL5、IL10 濃度と有意な強い関連を示したことから、アスピリン喘息や好酸球性鼻茸の基本的病態に関係している可能性がある。

A. 研究目的

インドールアミン-2,3-ジオキシゲナーゼ (indoleamine 2,3-dioxygenase、IDO) は、トリプトファン代謝酵素の一つで、トリプトファン +  $O_2 \rightleftharpoons N$ -ホルミル・キヌレニン を触媒する酸化還元酵素である。IDO は種々の炎症性サイトカイン等により酵素誘導され、抗原提示細胞 (マクロファージや樹状細胞等) をはじめ種々の上皮細胞や腫瘍細胞において強発現することで知られている。この酵素 (IDO) は制御性 T 細胞の誘導など免疫抑制作用(免疫寛容)の成立において非常に重要な役割を果たしており、多くの癌では IDO の高発現が認められ、がん細胞はその免疫抑制作用を巧みに利用して宿主の免疫監視機構を回避しつつ増殖していることが判明している。また近

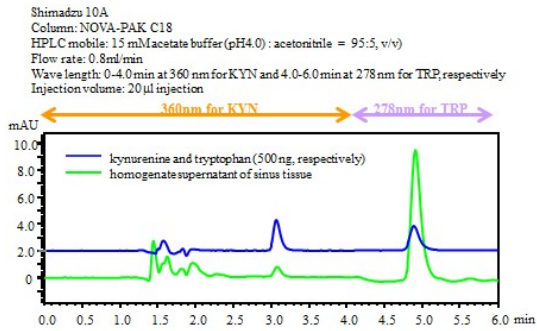
年ではウイルス感染での発現亢進、制御性 T 細胞の強力な調整作用の報告も増えている。今回我々は、IDO 活性が、好酸球性鼻茸病態へいかに関与しているかを、各種サイトカイン濃度との関連も含めて検討した。

B. 研究方法

副鼻腔手術を施行した 31 例 (AIA n=9, 非 AIA n=7, 非喘息 n=15) による前向き研究。ホモジネートした組織抽出物を Bioplex で測定し、局所蛋白濃度で補正した。IDO 活性は、HPLC にて、kynurenine/tryptophan の濃度比より算出した。可能な限り左右の鼻茸を別々に分けて検討を行い、合計サンプル数は 53 検体であった。

図1は IDO 酵素活性の測定方法を示した。鼻茸組織を生理食塩水を加えてホモジネート後、超遠心した上清を用いて、HPLC で測定した。測定波長は Kyn は、360nm, Trp は 278nm を用いた。

図1: IDO活性測定法



(倫理面への配慮)

- ・倫理委員会の審査了解を得るのはもちろん、十分な倫理的配慮と個人情報の保護に努める。
- ・患者へは十分な説明をした上で、文書同意を得る。

C. 研究結果

表1:対象症例の背景

	AIA	ATA	non-BA
Subjects, female: male, n	4:5	4:3	6:9
Sample, n	16	14	23
Age	49.2 (15.2)	56.6 (12.8)	59.2 (13.1)
Periph. eosinophil, ml	740 (380-780)*	340 (305-395)	200 (180-305)
CRSwNP:CRSsNP	14:2	10:4	20:3
Eosinophilic vs noneosinophilic severe eosinophilic, n (%)	14:2 (75.0)*	3 (21.4)	2 (8.7)

図2: サイトカイン局所産生の比較 - AIA vs ATA vs non-BA -

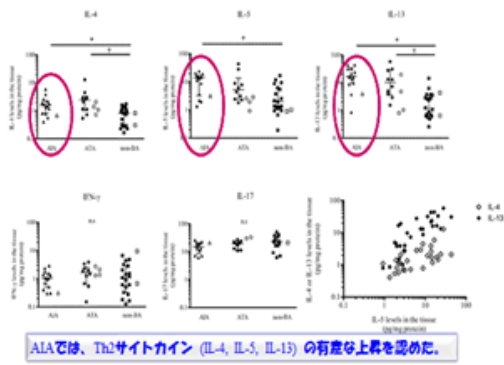


図2に示すように、サイトカインの局所濃度を

左から、AIA、非 AIA、非喘息群の順にプロットすると、(すべての濃度は 組織中の蛋白濃度で補正済み)、上段の Th2 サイトカイン濃度において AIA では有意な上昇を認め、更に非 AIA 群においても 非喘息群と比較して IL-4 と IL-13 では有意な上昇も認めた。これら Th2 サイトカインは 有意な相関関係も認めた。

一方、IFN-g, TNF-a では 3 群間では有意差は認めなかった。

図3: サイトカイン局所産生の比較 eosinophilic vs non-eosinophilic

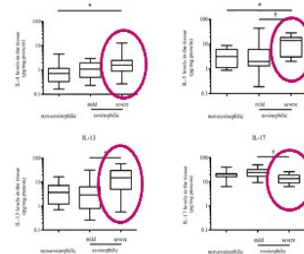


図3は好酸球性炎症 (好酸球浸潤の程度) と各種サイトカイン濃度の関連を見ているが、Th 2 サイトカイン濃度は好酸球性炎症が強度な鼻茸ほど高濃度であり、Th17はその逆に低下していた。

図4: IDO (Indoleamine 2,3-dioxygenase)

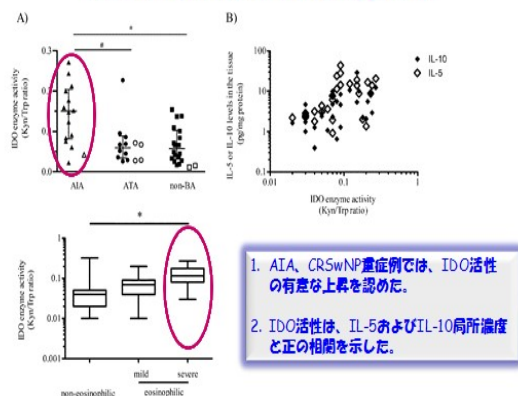


図4は IDO 活性と AIA、非 AIA、非喘息鼻茸の関連を示した。AIA 群では 非 AIA 群と比較し

て有意な上昇を認めた。また IDO 活性と IL5、IL10 濃度とは有意な正の相関を示した。

#### D. 考察

従来の報告どおり、好酸球性鼻茸、とりわけアスピリンの鼻茸では Th2 サイトカイン濃度の増加を確認した。さらに、今回初めて IDO 活性が、アスピリン喘息鼻茸や好酸球性炎症が強度の鼻茸で上昇していることが初めて判明した。IDO 活性は、好酸球浸潤が高度の鼻茸で有意に高く、また IL-5 とも正の相関を示すことから、IDO と好酸球性炎症が関連していることが示唆された。また同じく Th2 サイトカイン IL-10 局所濃度の増加に伴い、IDO 活性も正の相関をもって活性亢進を示した。この結果は、IDO 活性が、アスピリン喘息や好酸球性鼻茸の主病態に深く関係していることを示している。近年の研究において、IDO が免疫寛容に深く関係していること、ウイルス感染が IDO の発現亢進させることから、アスピリン喘息や好酸球性鼻茸の機序に、それらが強く関係している可能性が示された。

#### E. 結論

好酸球性鼻茸、特にアスピリン喘息の鼻茸では、Th2 サイトカイン濃度の増加だけでなく、IDO 活性の増加を認めた。今後、さらなる検討が必要である。

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

1) Higashi N, Taniguchi M, Mita H, Yamaguchi H, Ono E, Akiyama K:

Aspirin-Intolerant Asthma (AIA) Assessment Using the Urinary Biomarkers, Leukotriene E(4) (LTE(4)) and Prostaglandin D(2) (PGD(2)) Metabolites. *Allergol Int*, 61(3):393-403, 2012.

2) Fukutomi Y, Taniguchi M, Tsuburai T, Tanimoto H, Oshikata C, Ono E, Sekiya K, Higashi N, Mori A, Hasegawa M, Nakamura H and Akiyama K: Obesity and aspirin intolerance are risk factors for difficult-to-treat asthma in Japanese non-atopic women. *Clinical & Experimental Allergy*, 42(5): 738-46, 2012.

3) 谷口正実, 東憲孝, 小野恵美子, 三井千尋, 山口裕礼, 石井豊太, 三田晴久, 秋山一男: 気管支喘息に合併する病態. 鼻茸・アスピリン喘息. *喘息*(0914-7683)25(1): 45-53, 2012.

4) 谷口正実, 三井千尋, 東憲孝, 小野恵美子: I. アレルギー アスピリン喘息 (AIA, NSAIDs 過敏喘息). 足立満他 (編集) *アレルギー・リウマチ膠原病診療 最新ガイドライン 第 1 版*. 総合医学社 (東京), 24-30, 2012.

5) 三井千尋, 山口裕礼, 東憲孝, 三田晴久, 谷口正実: 難治性喘息研究の新展開 アスピリン喘息 病態解明と治療戦略. *呼吸器内科*(1884-2887)21(1): 24-30, 2012.

6) 谷口正実, 東憲孝, 小野恵美子, 三井千尋, 福富友馬, 谷本英則, 関谷潔史, 山口裕礼, 三田晴久, 秋山一男: NSAIDs 不耐症の病態、診断治療. *呼吸*(0286-9314)31(3): 209-218, 2012.

7) 谷口正実, 福富友馬: 高齢者の重症喘息の

特徴と悪化要因. 日本医事新報 (0385-9215)4595: 52-53, 2012.

8) 谷口正実, 東憲孝, 小野恵美子, 三井千尋, 山口裕礼, 石井豊太, 梶原景一, 三田晴久, 秋山一男: 特異的なアレルギーの発症機序: 最近の知見 アスピリン喘息の発症機序-最近の知見から. 臨床免疫・アレルギー科, 56(6):621-629, 2012.

9) Yamaguchi H, Higashi N, Mita H, Ono E, Komase Y, Nakagawa T, Miyazawa T, Akiyama K and Taniguchi M: Urinary concentrations of 15-epimer of lipoxin A4 are lower in patients with aspirin-intolerant compared with aspirin-tolerant asthma. *Clinical & Experimental Allergy*, 41(12): 1711-8, 2012.

10) Ono E, Taniguchi M, Higashi N, Mita H, Yamaguchi H, Tatsuno S, Fukutomi Y, Tanimoto H, Sekiya K, Oshikata C, Tsuburai T, Tsurikisawa N, Otomo M, Maeda Y, Hasegawa M, Miyazaki E, Kumamoto T, Akiyama K : Increase in salivary cysteinyl-leukotriene concentration in patients with aspirin-intolerant asthma. *Allergol Int*, 60(1): 37-43, 2011.

11) Hirota T, Takahashi A, Kubo M, Tsunoda T, Tomita K, Doi S, Fujita K, Miyatake A, Enomoto T, Miyagawa T, Adachi M, Tanaka H, Niimi A, Matsumoto H, Ito I, Masuko H, Sakamoto T, Hizawa N, Taniguchi M, Lima JJ, Irvin CG, Peters SP, Himes BE, Litonjua AA, Tantisira KG, Weiss ST, Kamatani N, Nakamura Y, Tamari M: Genome-wide

association study identifies three new susceptibility loci for adult asthma in the Japanese population. *Nat Genet*, 43(9): 893-6, 2011.

12) Higashi N, Mita H, Yamaguchi H, Fukutomi Y, Akiyama K, Taniguchi M: ARTICLE IN PRESS Letter to the Editor Urinary tetranor-PGDM concentrations in aspirin-intolerant asthma and anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol*, 2011.

13) 谷口正実, 東憲孝, 三田晴久: アスピリン喘息 (NSAIDs 過敏喘息) の病態とその治療戦略を探る. 編集 大田健 ~抗体治療時代の~気管支喘息治療の新たなストラテジー, 78-85, 2011.

14) Taniguchi M, Ono E, Tsuburai T, Higashi N, Mita H, Akiyama K.: Current research for exhaled breath condensate in relation to asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Airway Secretion Research*. Vol.XIII: 29-40, 2011.

15) 谷口正実, 東憲孝, 石井豊太, 三田晴久, 秋山一男: Review 2 好酸球性副鼻腔炎と喘息. *Allergy From the Nose to the Lung*9(1): 8-13, 2011.

16) 谷口正実, 東憲孝, 三井千尋, 福富友馬, 谷本英則, 関谷潔史, 秋山一男: 気管支喘息の病態、診断と治療;最近の進歩 アスピリン喘息 (NSAIDs 過敏喘息) の病態と救急対応. 救急医学 (0385-8162) 35(5): 562-566, 2011.

17) 谷口正実, 東 憲孝, 小野恵美子, 梶原景

- 一, 山口裕礼, 三田晴久, 秋山一男: 気管支喘息治療の最前線 成人喘息におけるロイコトリエンの関与-NSAIDs 過敏喘息も含めて-. 東京都医師会雑誌, 64(6): 13-20, 2011.
- 18) 谷口正実: 今月のことば 413 臨床の現場から, 世界へ情報発信する. アレルギーの臨床, 31(11): 13, 2011.
- 19) 谷口正実: 研究の周辺から 難治性病態を臨床現場から追求する. 呼吸, 30(10): 851-852, 2011 .
- 20) 谷口正実, 東憲孝, 小野恵美子, 山口裕礼, 三井千尋, 梶原景一, 三田晴久, 秋山一男: アレルギー疾患の病態, 脂質メディエーターの新展開-炎症性メディエーターと抗炎症性メディエーター-. 小児内科, 43(11): 1834-1838, 2011 .
- 21) 高橋健太郎, 谷口正実, 三田晴久, 美濃口健治, 秋山一男: 【脂質メディエーター最前線】脂質メディエーターと喘息病態 喘息増悪と脂質メディエーター. 喘息, (0914-7683)24(2): 179-186, 2011.
- 22) Higashi N, Mita H, Ono E, Fukutomi Y, Yamaguchi H, Kajiwara K, Tanimoto H, Sekiya K, Akiyama K, Taniguchi M: Profile of eicosanoid generation in aspirin-intolerant asthma and anaphylaxis assessed by new biomarkers. *J Allergy Clin Immunol*, 125(5): 1084-1091, 2010.
- 23) Ono E, Taniguchi M, Higashi N, Mita H, Kajiwara K, Yamaguchi H, Tatsuno S, Fukutomi Y, Tanimoto H, Sekiya K, Oshikata C, Tsuburai T, Tsurikisawa N, Otomo M, Maeda Y, Hasegawa M, Miyazaki E, Kumamoto T, Akiyama K: CD203c expression on human basophils is associated with asthma exacerbation. *J Allergy Clin Immunol*, 125(2): 483-489.e3, 2010.
- 24) 福富友馬, 谷口正実, 粒来崇博, 岡田千春, 下田照文, 尾仲章男, 坂英雄, 定金敦子, 中村好一, 秋山一男: 本邦における病院通院成人喘息患者の実態調査 国立病院機構ネットワーク共同研究. アレルギー, (0021-4884)59(1): 37-46, 2010.
- 25) 谷口正実: 薬物過敏症 drug hypersensitivity. 総編集 山口徹 他 今日の治療指針 私はこう治療している, 713-715, 2010.
- 26) 谷口正実, 東憲孝, 三田晴久, 秋山一男: 第 1 章アレルギー性疾患②アスピリン喘息. 編集: 永倉俊和, 森田寛, 足立満 アレルギー疾患イラストレイテッド第 2 版, 28-35, 2010.
- 27) 谷口正実: 第 3 章喘息の診断はどうする? -喘息に合併してくる病気と似ている病気 NSAIDs 過敏喘息 (アスピリン喘息) 診療のコツは? 長坂行雄(編集) いきなり名医! その咳と喘鳴、本当に喘息ですか?, 38-44, 2010.
- 28) 谷口正実, 東憲孝, 石井豊太, 三田晴久, 山本一博, 秋山一男: 病診・診診連携 アスピリン喘息における副鼻腔術後の変化 -耳鼻咽喉科と内科連携, 内科医からのメッセージ. 鼻アレルギーフロンティア 10(1): 46-49, 2010.



29) 谷口正実, 東憲孝, 三田晴久, 秋山一男: 解説 アスピリン喘息 (NSAIDs 過敏喘息) の病態と治療管理. 呼吸器内科, 18 (5) : 473-478, 2010.

30) 谷口正実: 特集 増加するアレルギー疾患—内科医にとっての最良のアプローチとは— <Editorial>増加するアレルギー疾患—変化する臨床像. 内科, Vol. 105 No.4 : 556-558, 2010.

31) 谷口正実, 東憲孝, 小野恵美子, 福富友馬, 谷本英則, 関谷潔史, 山口裕礼, 三田晴久, 秋山一男: 気管支喘息のフェノタイプについて, トリガーとなる因子から 喘息フェノタイプとしてみたアスピリン喘息 (NSAIDs 過敏喘息). 喘息, (0914-7683)23(2): 173-178, 2010.

32) 谷口正実, 東憲孝, 小野恵美子, 梶原景一, 山口裕礼, 三田晴久, 秋山一男: ロイコトリエン、リポキシシン ヒトアレルギー・炎症病態とのかかわり. 臨床免疫・アレルギー科, (1881-1930)54(2): 263-270, 2010.

33) 谷口正実, 東憲孝, 小野恵美子, 三田晴久, 秋山一男: 喘息発作を抑え込む, 喘息発作の治療 薬剤誘発喘息 特に NSAIDs 過敏喘息について. Mebio, (0910-0474)27(9) : 72-78, 2010.

34) 谷口正実: 内科疾患の診断基準 病型分類・重症度, 呼吸器 気管支喘息. 内科, (0022-1961)105(6) : 943-947, 2010.

35) 谷口正実, 龍野清香, 福富友馬, 谷本英則, 関谷潔史, 粒来崇博, 小野恵美子, 東憲孝, 前田裕二, 安枝浩, 石井豊太, 長谷川真紀, 秋山一男: One airway、one disease, アレルゲン感

作からみた One airway、one disease. 喘息, (0914-7683)23(1) : 25-32, 2010.

36) 福富友馬, 谷口正実, 東憲孝, 石井豊太, 龍野清香, 谷本英則, 押方智也子, 小野恵美子, 関谷潔史, 粒来崇博, 釣木澤尚実, 中澤卓也, 大友守, 前田裕二, 森晶夫, 長谷川真紀, 秋山一男: 成人喘息患者における持続的気流閉塞臨床的見地から. 呼吸, (0286-9314)29(5) : 535-537, 2010.

37) 谷口正実, 福富友馬, 秋山一男: 2. 成人喘息の長期予後, 治癒の可能性. 編集: 秋山一男, 森川昭廣, 足立満, 大田健, 東田有智 2010年における気管支喘息のすべて The 30th ROKKO CONFERENCE, 155-163, 2010.

## 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

研究成果の刊行に関する一覧表 (2012 年)

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書 籍 名	出版社名	出版地	出版年	ページ
岡野光博	難治性副鼻腔炎	市村恵一	Q&A耳鼻科診療の ピットフォール	金芳堂	京都	2012	53-54

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Takabayashi T, Kato A, Peters AT, Hulse KE, Suh LA, Carter R, Norton J, Grammer LC, Tan BK, Chandra RK, Conley DB, Kern RC, Fujieda S, Schleimer RP.	Increased expression of factor XIII-A in patients with chronic rhinosinusitis with nasal polyps.	J Allergy Clin Immunol		Epub ahead of print	2013
Takabayashi T, Kato A, Peters AT, Hulse KE, Suh LA, Carter R, Norton J, Grammer LC, Tan BK, Chandra RK, Conley DB, Kern RC, Fujieda S, Schleimer RP.	Excessive fibrin deposition in nasal polyps caused by fibrinolytic impairment through reduction of tissue plasminogen activator expression.	Am J Respir Crit Care Med	187(1)	49-57	2013
Takabayashi T, Kato A, Peters AT, Suh LA, Carter R, Norton J, Grammer LC, Tan BK, Chandra RK, Conley DB, Kern RC, Fujieda S, Schleimer RP.	Glandular mast cells with distinct phenotype are highly elevated in chronic rhinosinusitis with nasal polyps.	J Allergy Clin Immunol	130(2)	410-420	2012
Osawa Y, Suzuki D, Ito Y, Narita N, Ohshima Y, Ishihara Y, Ishihara Y, Tsuchida S, Fujieda S.	Prevalence of inhaled antigen sensitization and nasal eosinophils in Japanese children under two years old.	International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology	76(2)	189-193	2012

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
藤枝 重治, 坂下 雅文	好酸球性副鼻腔炎とアスピリン喘息の治療とステロイドの位置づけ	MB ENT	139	73-80	2012
藤枝 重治, 坂下雅文, 鈴木 弟, 富田かおり, 徳永 貴広	鼻茸	JOHNS	28(7)	1105-1110	2012
Iijima H, Kaneko Y, Yamada H, Yatagai Y, Masuko H, Sakamoto T, Naito T, Hirota T, Tamari M, Konno S, Nishimura M, Noguchi E, Hizawa N.	A Distinct Sensitization Pattern Associated with Asthma and the Thymic Stromal Lymphopoietin (TSLP) Genotype.	Allergology International	62	123-130	2013
Ono M, Hamada Y, Horiuchi Y, Matsuo-Takasaki M, Imoto Y, Satomi K, Arinami T, Hasegawa M, Fujioka T, Nakamura Y, Noguchi E.	Generation of induced pluripotent stem cells from human nasal epithelial cells using a Sendai virus vector.	PLoS One	7(8)	e42855	2012
Hirota T, Takahashi A, Kubo M, Tsunoda T, Tomita K, Sakashita M, Yamada T, Fujieda S, Tanaka S, Doi S, Miyatake A, Enomoto T, Nishiyama C, Nakano N, Maeda K, Okumura K, Ogawa H, Ikeda S, Noguchi E, Sakamoto T, Hizawa N, Ebe K, Saeki H, Sasaki T, Ebihara T, Amagai M, Takeuchi S, Furue M, Nakamura Y, Tamari M.	Genome-wide association study identifies eight new susceptibility loci for atopic dermatitis in the Japanese population.	Nat Gene	44	1222-1226	2012
Kaneko Y, Masuko H, Sakamoto T, Iijima H, Naito T, Yatagai Y, Yamada H, Konno S, Nishimura M, Noguchi E, Hizawa N.	Asthma Phenotypes in Japanese Adults - Their Associations with the CCL5 and ADRB2 Genotypes	Allergol Int	62	113-121	2013

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Saito M, Kamoda T, Nishimura K, Miyazono Y, Kanai Y, Kato Y, Iwabuchi A, Fukushima H, Hamada H, Arinami T, Sumazaki R, Noguchi E.	Association of adiponectin polymorphism with cord blood adiponectin concentrations and intrauterine growth.	J Hum Genet	57	109-114	2012
Ono N, Kusunoki T, Ikeda K.	Relationships between IL-17A and macrophages or MUC5AC in eosinophilic chronic rhinosinusitis and proposed pathological significance.	Allergy Rhinol	3(2)	e50-e54	2012
Kawano K, Kusunoki T, Ono N, Yao T, Saito T, Yokoi H, Ikeda K.	Heme oxygenase-1 expression in chronic rhinosinusitis with eosinophilic infiltration.	Auris Nasus Larynx	39	387-392	2012
Iino Y, Hara M, Hasegawa M, Matsuzawa S, Shinnabe A, Kanazawa H, Yoshida N.	Clinical Efficacy of Anti-IgE Therapy for Eosinophilic Otitis Media.	Otology & Neurotology	33(7)	1218-1224	2012
吉田尚弘, 飯野ゆき子	好酸球性中耳炎の診断と治療-特に局所ステロイドの使い方-	Monthly Book ENTONI	139	44-48	2012
Yoshida N, Kanazawa H, Shinnabe A, Iino Y.	Powered endoscopic dacryocystorhinostomy with radiowave instruments: surgical outcome according to obstruction level.	Eur Arch Otorhinolaryngol	270(2)	579-584	2013

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Shinnabe A, Hara M, Hasegawa M, Matsuzawa S, Kanazawa H, Kanazawa T, Yoshida N, Iino Y.	Differences in middle ear ventilation disor ders between pars flac cida and pars yensa cholesteatoma in sono tubometry and patterns of tympanic and mastoid pneumatization.	Otol Neurotol	33(5)	765-768	2012
Shinnabe A, Hara M, Hasetawa M, Matsuzawa S, Kanazawa H, Yoshida N, Iino Y.	Clinical Characteris tics and Surgical Bene fits and Problems of Chronic Otitis Media and Middle Ear Choles teatoma on Elderly Patients Older Than 70 Years.	Otology & Neurotology	33(7)	1213-1217	2012
Shinnabe A., Hara M, Hasegawa M, Matsuzawa S, Kanazawa H, Yoshida N, Iino Y.	A Comparison of patterns of Disease Extension in Keratosis Obturans and External Auditory Canal Choles teatoma.	Otology & Neurotology	34(1)	91-94	2013
Iino Y, Kanazawa H, Yoshida N.	Anti-IgE Therapy for Eosinophilic Otitis Media.	The First Asian Otology Meeting & The 3rd East Asian Symposium on Otology.		Program 44	2012
Kanazawa H, Shinnabe A, Yoshida N, Iino Y.	Clinical Characteristics of the Secondary Cholesteatoma of the Middle Ear.	The First Asian Otology Meeting & The 3rd East Asian. Symposium on Otology.		Program 62	2012

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Iino Y.	Eosinophillc Otitis Media.	The 9th international Conference on Cholesteatoma And Ear Surgery.		Program 44	2012
Yoshida,N.	Patulous Eustachian Tube Develops the Eosinophillc Otitis Media Followed by Chronic Rhinosinusitis.	The 9th inter National Conference on Cholesteatoma And Ear Surgery.		Program163	2012
石戸谷 淳一、塩野 理、佐久間 康德	好酸球性副鼻腔炎のCT画像	アレルギー・免疫	19(5)	830-837	2012
石戸谷 淳一、佐久間 康德、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(1)	41-44	2012
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
Tsukidate T, Haruna S,	Long-term evaluation after endoscopic sinus surgery for chronic pediatric sinusitis with polyps.	ANL	39	588-587	2012
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			2013
Noda N, Takeno S, Fukuiri T, Hirakawa K.	Monitoring of oral and nasal exhaled nitric oxide in eosinophilic chronic rhinosinusitis: A prospective study.	American Journal Rhinology & Allergy	26	255-259	2012
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(1)	41-46	2012

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
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
竹野 幸夫、樽谷 貴之	[特集：副鼻腔気管支症候群と喘息の違いは?] 喘息に伴う慢性副鼻腔炎の病態と治療	Monthly Book ENTONI	143	45-53	2012
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
Nomura K, Kojima T, Fuchimoto J, Obata K, Keira T, Himi T, Sawada N.	Regulation of interleukin-33 and thymic stromal lymphopoietin in human nasal fibroblasts by proinflammatory cytokines.	Laryngoscope	122	1185-1192	2012
Shirasaki H, Kanaizumi E, Seki N, Himi T.	Localization and upregulation of the nasal histamine H1 receptor in perennial allergic rhinitis.	Mediators Inflamm.		Article ID: 951316	2012
Kamekura R, Kojima T, Takano K, Go M, Sawada N, Himi T.	The role of IL-33 and its receptor ST2 in human nasal epithelium with allergic rhinitis.	Clin Exp Allergy	42	218-228	2012
Makihara S, Okano M, Fujiwara T, Kimura M, Higaki T, Haruna T, Noda Y, Kanai K, Kariya S, Nishizaki K.	Early interventional treatment with intranasal mometasone furoate in Japanese cedar/cypress pollinosis: a randomized placebo-controlled trial.	Allergology International	61	295-304	2012

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Higaki T, Okano M, Fujiwara T, Makihara S, Kariya S, Noda Y, Haruna T, Nishizaki K.	COX/PGE2 axis critically regulates effects of LPS on eosinophilia-associated cytokine production in nasal polyps.	Clinical and Experimental Allergy	42	1417-1226	2012
Ohta N, Makihara S, Okano M, Kurakami K, Ishida A, Furukawa T, Suzuki Y, Watanabe T, Kakehata S, Aoyagi M.	Roles of IL-17, Th1, and Tc1 cells in patients with IgG4-related sclerosing sialadenitis.	Laryngoscope	122	2169-2174	2012
Okano M, Fujiwara T, Makihara S, Fujiwara R, Higaki T, Kariya S, Noda Y, Haruna T, Nishizaki K.	Characterization of IL-18 expression and release in the pathogenesis of chronic rhinosinusitis.	International Archives of Allergy and Immunology	160	275-286	2012
Kariya S, Okano M, Higaki T, Makihara S, Haruna T, Eguchi M, Nishizaki K.	Neutralizing antibody against granulocyte/macrophage colony-stimulating factor inhibits inflammatory response in experimental otitis media.	Laryngoscope		doi: 10.1002/lary. 23795	2013
岡野光博	慢性副鼻腔炎における真菌の関与.	アレルギー・免疫	19	1080-1087	2012
岡野光博	好酸球性副鼻腔炎の病態と治療.	日医雑誌	141	2191-2194	2013
鴻 信義	鼻副鼻腔の臨床解剖より安全な手術・より高度な手術を目指して.	日耳鼻	115(5)	530-533	2012
Asaka D, Nakayama T, Hama T, Okushi T, Matsuwaki Y, Yoshikawa M, Yanagi K, Moriyama H, Otori N.	Risk factors for complications of endoscopic sinus surgery for chronic rhinosinusitis.	Am J Rhinol Allergy	26(1)	61-64	2012



発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Nakayama T, Asaka D, Yoshikawa M, Okushi T, Matsuwaki Y, Moriyama H, Otori N.	Identification of chronic rhinosinusitis phenotypes using cluster analysis.	Am J Rhinol Allergy	26(3)	172-176	2012
Higashi N, Taniguchi M, Mita H, Yamaguchi H, Ono E, Akiyama K.	Aspirin-Intolerant Asthma (AIA) Assessment Using the Urinary Biomarkers, Leukotriene E(4) (LTE(4)) and Prostaglandin D(2) (PGD(2)) Metabolites.	Allergol Int.	61(3)	393-403	2012
Fukutomi Y, Taniguchi M, Tsuburai T, Tanimoto H, Oshikata C, Ono E, Sekiya K, Higashi N, Mori A, Hasegawa M, Nakamura H and Akiyama K.	Obesity and aspirin intolerance are risk factors for difficult-to-treat asthma in Japanese non-atopic women.	Clinical & Experimental Allergy	42(5)	738-746	2012
Yamaguchi H, Higashi N, Mita H, Ono E, Komase Y, Nakagawa T, Miyazawa T, Akiyama K and Taniguchi M.	Urinary concentrations of 15-epimer of lipoxin A4 are lower in patients with aspirin-intolerant compared with aspirin-tolerant asthma.	Clinical & Experimental Allergy	41(12)	1711-1718	2012