

厚生労働科学研究費補助金

難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）

好酸球性副鼻腔炎の診療ガイドライン作成と実態調査

平成29年度 総括研究報告書

研究代表者 藤枝 重治

平成30（2018）年 5月

目 次

I. 総括研究報告

好酸球性副鼻腔炎の診療ガイドライン作成と実態調査	-----	1
藤枝 重治		
(資料) ケースカード、予後調査	-----	6

II. 分担研究報告

1. 好酸球性副鼻腔炎における好中球の関与ならびに低酸素条件下での 組織形態変化に関する研究	-----	11
春名 眞一		
2. 好酸球性副鼻腔炎のバイオマーカーと病態形成に関する研究	-----	13
竹野 幸夫		
3. 好酸球性副鼻腔炎の診療ガイドライン作成と実態調査に関する研究	-----	16
檜垣 貴哉		
4. 慢性副鼻腔炎の術後の予後に関する研究	-----	17
吉川 衛		
5. 好酸球性副鼻腔炎に対する安全かつ効果的な手術術式の確立に関する研究	-----	20
鴻 信義		
6. 疫学調査・症状改善調査に関する研究	-----	24
小林 正佳		
7. 好酸球性副鼻腔炎の病態および嗅覚障害に関する研究	-----	27
近藤 健二		
8. 好酸球性副鼻腔炎の診断、嗅覚障害、画像所見に関する研究	-----	30
都築 建三		
9. 好酸球性副鼻腔炎に対する手術治療および保存的治療の予後調査	-----	37
池田 勝久		
10. 好酸球性副鼻腔炎の重症化に伴う好酸球性中耳炎の感音難聴機序に関する研究	---	38
吉田 尚弘		
11. 好酸球性副鼻腔炎に関する研究	-----	40
松根 彰志		
12. 好酸球性副鼻腔炎に対する手術治療および保存的治療の予後に関する研究	-----	42
中丸 裕爾		
13. 好酸球性副鼻腔炎における新しいプログラム細胞死の役割に関する研究	-----	44
太田 伸男		
14. 内視鏡下鼻内手術における、Supra Bullae Recess に対する局所麻酔薬の 有効性の検討	-----	47
田中 康広		

III. 研究成果の刊行に関する一覧表	-----	49
---------------------	-------	----

好酸球性副鼻腔炎の診療ガイドライン作成と実態調査

研究代表者 藤枝 重治 福井大学 学術研究院医学系部門・教授

研究要旨

本研究題名のホームページを立ち上げた。さらに好酸球性副鼻腔炎の治療の現状を把握するために、電子登録システムを構築し稼働させた。2015年1月1日からの手術症例登録、保存的治療（抗菌薬、抗ロイコトリエン薬、経口ステロイド、鼻噴霧用ステロイド、漢方薬）効果を判定する症例に関し登録を開始した。患者背景は、診断基準作成時の JESREC 研究内容を踏襲し、比較検討できるようにした。治療効果は、鼻閉・粘稠な鼻汁・頭痛・嗅覚障害に関する VAS (visual analogue scale) とし、その改善度を数値で評価することとした。研究代表施設・福井大学での倫理委員会の承認後、共同施設でも順次倫理委員会の承認を受け登録を開始している。日本鼻科学会の協力を得て、好酸球性副鼻腔炎に関する市民講座を行った。

A. 研究目的

本研究班の JESREC 研究によって作成された好酸球性副鼻腔炎の診断基準と重症度分類アルゴリズムは、かなり普及し広く国内で用いられるようになった。もちろん好酸球性副鼻腔炎患者の増加もあると思われるが、これまで検討もされていなかった手術症例においても術前に診断されることが一般的となり、好酸球性副鼻腔炎患者の手術症例が増加してきた。2007年頃には、大学病院で30～40%であったが、最近では60%程度だとも言われている。そこで2015年1月1日から本研究グループで行われた手術症例を再度検討し、症例数（率）、重症度割合の変化を調べることを目的に、まずは電子登録システムを作成することとした。

好酸球性副鼻腔炎治療は、経口ステロイドのみが有効であるとされるが、実地臨床ではマクロライド抗菌薬、それ以外の抗菌薬、鼻噴霧用ステロイド、抗ロイコトリエン薬、漢方薬も使用されている。それらの効果についてはほとんどないと考えられているが、時に効果がある症例にも出会う。そこで本研究では、治療ガイドライン作成を目的に、手術症例用電子登録システムを使用して、保存的治療の経過を検討するシステムも同時に作成する。

B. 研究方法

電子登録システムは、本研究班が立ち上げた「好酸球性副鼻腔炎の診断ガイドライン作成と実態調査」に関する研究のホームページ (<https://jesrec.jp/index.html>) 内に Staff only の認証ページを作成し、そこから登録するようにした。登録内容は、施設番号、性別、年齢、発症年齢、身体所見（鼻茸、粘稠な鼻汁、後鼻漏、顔面痛、嗅覚障害、嗅裂閉鎖、骨導閾値上昇、中耳貯留液、滲出性中耳炎）、鼻茸スコア、喫煙、血液所見（血中好酸球率、白血球分画）、抗原特異的 IgE、総 IgE、呼吸機能、副鼻腔 CT スコア（Lund-Mackay スコア）、鼻茸組織中好酸球数、合併症（気管支喘息、アスピリン不耐症、好酸球性食道炎、好酸球性胃腸炎、慢性好酸球性肺疾患、好酸球性膿疱性毛包炎、好酸球性筋膜炎、アレルギー性気管支アスペルギルス症、アレルギー性鼻炎、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）、JESREC スコア、好酸球性中耳炎の大項目と小項目、最終診断を簡便に選択する方式にした（別紙1）。

さらに術後の予後調査として、手術日、手術様式、術後の使用薬剤（経口ステロイド、鼻噴霧用ステロイド）、鼻茸スコア、鼻洗浄の有無、再発の有無、サンプル採取の有無（血液、鼻茸、マイクロナイオーム）鼻閉・粘稠な鼻汁・頭痛・嗅覚

障害に関する VAS(visual analogue scale)を数回
行い、記載できるようにした(別紙2)。

保存的治療の予後調査は、患者登録内容は手術
用と同じとした。予後調査票は、手術関連の内容
を削除し、来院のたびごとに、使用薬剤(マクロ
ライド抗菌薬、それ以外の抗菌薬、経口ステロイ
ド、鼻噴霧用ステロイド、抗ロイコトリエン薬、
漢方薬)、鼻茸スコア、鼻閉・粘稠な鼻汁・頭痛・
嗅覚障害に関する VAS(visual analogue scale)
にて治療効果を判定できるようにした。

(倫理面への配慮)

平成 30 年 4 月 1 日から施行された「臨床研究
法」に則って、登録システムを作成した。情報管
理は万全の体制をとった。患者登録は、各施設に
おいて倫理委員会の承認を受けたのちに行うこ
ととした。福井大学において平成 29 年 10 月に倫
理委員会の承認を受け、共同研究施設に通知し、
順次承認をうけている。実際の登録時には、患者
からの同意を文書で得たのち、登録することとし
た。

C. 研究結果

本政策研究班ホームページとして、Home
(News& Topics)、概要(研究代表者挨拶、
JESREC Study とは、組織、関連リンク)、一
般の方へ(難治性好酸球性副鼻腔炎とは、オーブ
ンアクセス論文)、Staff only(認証ページ)、お
問い合わせ(Email)から構成されたページを作
成し掲載した(<https://jesrec.jp/index.html>)。

各症例の登録は、本政策研究班ホームページか
ら認証ページにアクセスし、User ID と Password
で login できるようにした。各研究分担者に別々
の ID と password を振り当て、それぞれが自分
の登録症例を閲覧することができ、統計処理もで
きるようにした。研究代表者のみが、すべてを閲
覧できる。

福井大学の手術症例は、患者同意を得たものか
ら順次入力を開始している。研究分担者の施設も
順次倫理委員会の承認を受け、患者の同意を取得
し始めている。

D. 考察

各研究分担者は、この登録システムを使用する
ことで、自験例の管理統括できるようになった。
このことは、学会発表などの際にカルテから情報
を引き出すことを不要とした。また統計処理も、
再発あり・なしなどの入力によってその主要因子
同定、他の基本情報との有意な関連性などを确实
に早く、正確に行える。平成 30 年度は、各施設
からの登録を増やしていく予定である。

さらにシステムを拡大する場合には、登録可能
施設を増やすことも考慮している。

E. 結論

今後利用上有益な、好酸球性副鼻腔炎患者登録
システムが完成した。厳重なセキュリティで稼働
させ、目標症例登録件数(2000 例)に近づける。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Imoto Y, Kato A, Takabayashi T, Sakashita M, Norton JE, Suh LA, Carter RG, Weibman AR, Hulse KE, Stevens W, Harris KE, Peters AT, Grammer LC, Tan BK, Welch K, Conley DB, Kern RC, [Fujieda S](#), Schleimer RP. Short-chain fatty acids induce tissue plasminogen activator in airway epithelial cells via GPR41&43. Clin Exp Allergy. 2018 May;48(5):544-554.
- 2) Kato Y, Takabayashi T, Sakashita M, Imoto Y, Tokunaga T, Ninomiya T, Morikawa T, Yoshida K, Noguchi E, [Fujieda S](#). The Expression and Functional Analysis of CST1 in Intractable Nasal Polyps. Am J Respir Cell Mol Biol. 2018 Apr 26. [Epub ahead of print]
- 3) Ohta N, Ueki S, Konno Y, Hirokawa M, Kubota T, Tomioka-Matsutani S, Suzuki T, Ishida Y, Kawano T, Miyasaka T, Takahashi T, Suzuki T, Ohno I, Kakehata S, [Fujieda S](#). ETosis-derived DNA trap production in middle ear effusion is a common feature of

- eosinophilic otitis media. Allergol Int. 2017 Dec 11. [Epub ahead of print]
- 4) Hirota T, Nakayama T, Sato S, Yanagida N, Matsui T, Sugiura S, Takaoka Y, Hizawa N, Fujieda S, Miyatake A, Sasaki T, Amagai M, Doi S, Ito K, Ebisawa M, Tamari M. Association study of childhood food allergy with genome-wide association studies-discovered loci of atopic dermatitis and eosinophilic esophagitis. J Allergy Clin Immunol. 2017 Dec;140(6):1713-1716.
 - 5) Morikawa T, Fukuoka A, Matsushita K, Yasuda K, Iwasaki N, Akasaki S, Fujieda S, Yoshimoto T. Activation of group 2 innate lymphoid cells exacerbates and confers corticosteroid resistance to mouse nasal type 2 inflammation. Int Immunol. 2017 May 1;29(5):221-233.
 - 6) Tokunaga T, Ninomiya T, Kato Y, Imoto Y, Sakashita M, Takabayashi T, Noguchi E, Fujieda S. The significant expression of TRPV3 in nasal polyps of eosinophilic chronic rhinosinusitis. Allergol Int. 2017 Oct;66(4):610-616.
 - 7) Takabayashi T, Imoto Y, Sakashita M, Kato Y, Tokunaga T, Yoshida K, Narita N, Ishizuka T, Fujieda S. Nattokinase, profibrinolytic enzyme, effectively shrinks the nasal polyp tissue and decreases viscosity of mucus. Allergol Int. 2017 Oct;66(4):594-602.
 - 8) 藤枝重治: 好酸球性副鼻腔炎. 日本気管食道科学会会報, 69(2):131-133, 2018.
 - 9) 藤枝重治, 二之宮貴裕, 森川太洋, 富田かおり. 好酸球性副鼻腔炎の特徴と臨床症状への対応 新薬と臨床 2017; 66: 86-91.
 - 10) 藤枝重治. 副鼻腔炎診療の update 週刊日本医事新報 2016; 4800: 23.
 - 11) 徳永 貴広, 藤枝重治. 好酸球性副鼻腔炎の診断と治療、日本医事新報、2016; 4800: 36-41
 - 12) 藤枝重治 抗体薬はアレルギー性鼻炎（好酸球性副鼻腔炎）のターゲットになるか Prog Med 2016; 36: 1529-1533.
 - 13) 藤枝重治 鼻炎・副鼻腔炎の対応 Medical Practice 2016; 33: 1979-1985.
 - 14) 藤枝重治: アレルギー相談室 Q&A [耳鼻咽喉科]好酸球性副鼻腔炎の指定難病への対応を教えてください。アレルギーの臨床, 36(4):89, 2016.
 - 15) 藤枝重治, 二之宮貴裕, 森川太洋, 富田かおり: 好酸球性副鼻腔炎. 臨床免疫・アレルギー科, 65(1):52-56, 2016.

2. 学会発表

- 1) Fujieda S :Clinical marker and new treatment for intractable CRS with nasal polyps. International Congress of ORL-HNS 2017, Seoul (Korea), 2017.04.
- 2) Fujieda S :Clinical markers for intractable eosinophilic chronic rhinosinusitis. The 102nd Scientific Conference the Taiwan Otolaryngological Society, Taito(Taiwan), 2017.05.
- 3) Fujieda S :New Clinical Marker for Intractable CRS with Nasal Polyps. Rhinology World Congress-Hong Kong 2017, Hong Kong, 2017.09.
- 4) 藤枝重治: 好酸球性副鼻腔炎の診断と治療 第 56 回日本鼻科学会（市民公開講座） 2017.09.30 甲府
- 5) 高林哲司、鈴木 弟、藤枝重治: 好酸球性副鼻腔炎の病態形成における L-plastin の働き 第 35 回日本耳鼻咽喉科免疫アレルギー学会 2017.04.13 旭川市
- 6) 坂下雅文、二之宮貴裕、早坂孝宏、正木紀隆、瀬藤光利、藤枝重治: イメージングマスペクトロメトリーを用いた慢性副鼻腔炎組織の脂肪酸解析 第 35 回日本耳鼻咽喉科免疫ア

アレルギー学会 2017.04.14 旭川市

- 7) 二之宮貴裕、徳永貴広、加藤幸宣、高林哲司、藤枝重治：好酸球性副鼻腔炎の新たなバイオマーカー 第 35 回日本耳鼻咽喉科免疫アレルギー学会 2017.04.13 旭川市
- 8) 吉田加奈子、高林哲司、意元義政、坂下雅文、成田憲彦、山田武千代、藤枝重治：好酸球性副鼻腔炎における鼻腔一酸化窒素濃度 (NO) の検討と可能性 第 35 回日本耳鼻咽喉科免疫アレルギー学会 2017.04.13 旭川市
- 9) 二之宮貴裕：好酸球性副鼻腔炎の新たなバイオマーカーの検索 第 56 回日本鼻科学会 2017.09.29 甲府
- 10) 意元義政、高林哲司、坂下雅文、徳永貴広、二之宮貴裕、成田憲彦、藤枝重治：鼻茸形成における凝固系と線溶系の因子の検討 第 56 回日本鼻科学会 2017.09.30 甲府
- 11) 高林哲司、坂下雅文、意元義政、加藤幸宣、徳永貴広、吉田加奈子、成田憲彦、藤枝重治：鼻粘膜の領域特異性からみた鼻茸形成メカニズムに関する検討 第 56 回日本鼻科学会 2017.09.30 甲府
- 12) 高林哲司、意元義政、吉田加奈子、成田憲彦、藤枝重治：好酸球性副鼻腔炎の病態形成における Plasminogen activator inhibitor-1 の役割 第 36 回日本耳鼻咽喉科免疫アレルギー学会 2018.02.24 下関市
- 13) 意元義政、高林哲司、坂下雅文、加藤幸宣、徳永貴広、成田憲彦、藤枝重治：凝固系因子が鼻茸形成に与える影響 第 36 回日本耳鼻咽喉科免疫アレルギー学会 2018.02.23 下関市
- 14) 加藤幸宣、高林哲司、意元義政、吉田加奈子、二之宮貴裕、徳永貴広、坂下雅文、藤枝重治：好酸球性副鼻腔炎における CST1 の発現と機能的解析 第 36 回日本耳鼻咽喉科免疫アレルギー学会 2018.02.23 下関市
- 15) 森川太洋、藤枝重治：鼻粘膜における Th2 細胞と ILC2 の関係性 第 36 回日本耳鼻咽喉科免疫アレルギー学会 2018.02.23 下関市

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

ケースカード：副鼻腔炎疫学調査

(施設番号) (整理番号)

性別 (M F) 年齢 ____才 生年月日 _____ 初診日 _____

発症年齢

<10 10-19 20-29 30-39 40-49 50-59 60<

初診時身体所見・症状

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)

喫煙

今まで喫煙歴なし 以前ある (本/日、年間) 現在ある (本/日、年間)

採血

採血日 _____

採血時、2週以内の内服ステロイド使用 (あり なし)

WBC _____ /mm³、RBC _____ × 10⁴/mm³、Hb _____ g/dL、Ht _____ %、Plt _____ × 10⁴/mm³

好中球 _____ %、好酸球 _____ %、好塩基球 _____ %、リンパ球 _____ %、単球 _____ %

非特異的 IgE _____ IU/mL

ハウスダスト	<input type="checkbox"/> (-)	<input type="checkbox"/> (1+)	<input type="checkbox"/> (2+)	<input type="checkbox"/> (3+)	<input type="checkbox"/> (4+)	<input type="checkbox"/> (5+)	<input type="checkbox"/> (6+)
コナヒョウヒダニ	<input type="checkbox"/> (-)	<input type="checkbox"/> (1+)	<input type="checkbox"/> (2+)	<input type="checkbox"/> (3+)	<input type="checkbox"/> (4+)	<input type="checkbox"/> (5+)	<input type="checkbox"/> (6+)
ヤケヒョウヒダニ	<input type="checkbox"/> (-)	<input type="checkbox"/> (1+)	<input type="checkbox"/> (2+)	<input type="checkbox"/> (3+)	<input type="checkbox"/> (4+)	<input type="checkbox"/> (5+)	<input type="checkbox"/> (6+)
スギ	<input type="checkbox"/> (-)	<input type="checkbox"/> (1+)	<input type="checkbox"/> (2+)	<input type="checkbox"/> (3+)	<input type="checkbox"/> (4+)	<input type="checkbox"/> (5+)	<input type="checkbox"/> (6+)
ヒノキ	<input type="checkbox"/> (-)	<input type="checkbox"/> (1+)	<input type="checkbox"/> (2+)	<input type="checkbox"/> (3+)	<input type="checkbox"/> (4+)	<input type="checkbox"/> (5+)	<input type="checkbox"/> (6+)
シラカンバ	<input type="checkbox"/> (-)	<input type="checkbox"/> (1+)	<input type="checkbox"/> (2+)	<input type="checkbox"/> (3+)	<input type="checkbox"/> (4+)	<input type="checkbox"/> (5+)	<input type="checkbox"/> (6+)
カモガヤ	<input type="checkbox"/> (-)	<input type="checkbox"/> (1+)	<input type="checkbox"/> (2+)	<input type="checkbox"/> (3+)	<input type="checkbox"/> (4+)	<input type="checkbox"/> (5+)	<input type="checkbox"/> (6+)
ブタクサ	<input type="checkbox"/> (-)	<input type="checkbox"/> (1+)	<input type="checkbox"/> (2+)	<input type="checkbox"/> (3+)	<input type="checkbox"/> (4+)	<input type="checkbox"/> (5+)	<input type="checkbox"/> (6+)
アスペルギルス	<input type="checkbox"/> (-)	<input type="checkbox"/> (1+)	<input type="checkbox"/> (2+)	<input type="checkbox"/> (3+)	<input type="checkbox"/> (4+)	<input type="checkbox"/> (5+)	<input type="checkbox"/> (6+)
カンジダ	<input type="checkbox"/> (-)	<input type="checkbox"/> (1+)	<input type="checkbox"/> (2+)	<input type="checkbox"/> (3+)	<input type="checkbox"/> (4+)	<input type="checkbox"/> (5+)	<input type="checkbox"/> (6+)

呼吸機能検査

VC _____ ml %VC _____ %
FEV1.0 _____ ml FEV1.0% _____ % %FEV1.0 _____ %

CT スコア (Lund-Mackay : 0, 1, 2 ★OMC と嗅裂については 0, 2)

	前頭洞	前篩骨洞	後篩骨洞	上顎洞	蝶形骨洞	OMC	嗅裂
右							
左							

鼻茸組織中好酸球数 好酸球数 (x400、視野数 22、一視野あたり)

① _____ 個 ② _____ 個 ③ _____ 個 平均 _____ 個

合併症について

- 気管支喘息 (+ -)
- アスピリン喘息 (+ -)
- 好酸球性筋膜炎 (+ -)
- 好酸球性食道炎 (+ -)
- 好酸球性胃腸炎 (+ -)
- 慢性好酸球性肺疾患 (+ -)
- 好酸球性膿疱性毛包炎 (+ -)
- 好酸球性多発血管炎性肉芽腫症 (+ -)
- 好酸球増多症候群 (HES) (+ -)
- アレルギー性気管支肺アスペルギルス症 (+ -)
- アレルギー性鼻炎 (+ -)
- 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 _____)
- 関節リウマチ (+ -)

最終診断

- 非好酸球性副鼻腔炎
- 好酸球性副鼻腔炎
- アレルギー性真菌性副鼻腔炎
- 副鼻腔真菌症
- その他 (_____)

JESREC

<JESREC スコア>			<難治性因子>	
病側	<input type="checkbox"/> 片側 (0 点) <input type="checkbox"/> 両側 (3 点)	点	<因子A> <input type="checkbox"/> 末梢血好酸球数 > 5% <input type="checkbox"/> CT 陰影: 篩骨洞 ≥ 上顎洞	} すべての因子が陽性 (1 点)
鼻茸	<input type="checkbox"/> なし (0 点) <input type="checkbox"/> あり (2 点)	点	<因子B> <input type="checkbox"/> 気管支喘息の合併・既往 <input type="checkbox"/> アスピリンアレルギーの合併 <input type="checkbox"/> NSAIDs アレルギーの合併	
CT 陰影	<input type="checkbox"/> 篩骨洞 < 上顎洞 (0 点) <input type="checkbox"/> 篩骨洞 ≥ 上顎洞 (2 点)	点		
血中好酸球	<input type="checkbox"/> ≤ 2% (0 点) <input type="checkbox"/> 2 < ≤ 5% (4 点) <input type="checkbox"/> 5 < ≤ 10% (8 点) <input type="checkbox"/> 10% < (10 点)	点		
合 計		点		

★判定: 11 点以上 → ECRS、10 点以下 → Non-ECRS

★JESREC 診断

<input type="checkbox"/> Non-ECRS	
<input type="checkbox"/> 軽症 ECRS	(難治性因子 0 点)
<input type="checkbox"/> 中等症 ECRS	(難治性因子 1 点)
<input type="checkbox"/> 重症 ECRS	(難治性因子 2 点)

好酸球性中耳炎診断基準 (該当であれば重症とする)

(好酸球性中耳炎診断項目)

大項目	
中耳貯留液中に好酸球が存在する滲出性中耳炎または慢性中耳炎	1. 該当 2. 非該当 3. 不明
小項目	
(1) にかわ状の中耳貯留液	1. 該当 2. 非該当 3. 不明
(2) 抗菌薬や鼓膜切開など、ステロイド投与以外の治療に抵抗性	1. 該当 2. 非該当 3. 不明
(3) 気管支喘息の合併	1. 該当 2. 非該当 3. 不明
(4) 鼻茸の合併	1. 該当 2. 非該当 3. 不明
鑑別診断	
以下の疾病を鑑別し、全て除外できる。	1. 全て除外可 2. 除外不可 3. 不明
<input type="checkbox"/> 好酸球性肉芽腫性多発血管炎 <input type="checkbox"/> 好酸球増多症候群	
最終診断	
大項目の 1 項目と小項目の 2 項目以上を満たし、鑑別疾病が除外できる	1. 該当 2. 非該当 3. 不明

手術症例：予後調査

(施設番号) (整理番号)

手術日 _____

術式 右：ESS (I型 II型 III型 IV型 V型) 鼻外手術 その他 (_____)

左：ESS (I型 II型 III型 IV型 V型) 鼻外手術 その他 (_____)

手術回数 _____ 回目

予後判定日 (受診日) _____ (術後 12 カ月後)

術後使用薬剤

	薬剤名	投与量・日数
ステロイド内服		
その他の内服		
ステロイド点鼻 (噴霧型)		
ステロイド点鼻 (滴下型)		

鼻茸スコア

	術前	予後判定日
右		
左		
合計		

鼻洗浄 行わなかった 行った 継続 _____ カ月

主治医の判断

再発なし 再発あり (再手術せず) 再発あり (再手術施行)

他の研究でのサンプル採取

血液： 保存した 保存していない

鼻茸： 凍結保存した 凍結保存していない

マイクロバイーム： 行った 行っていない

保存的治療症例：予後調査

(施設番号) (整理番号)

初診日 _____

予後判定日 (受診日) _____

使用薬剤

	薬剤名	投与量・日数
ステロイド内服		
その他の内服		
ステロイド点鼻 (噴霧型)		
ステロイド点鼻 (滴下型)		

鼻茸スコア

	術前	予後判定日
右		
左		
合計		

鼻洗浄 行わなかった 行った 継続 _____ カ月

主治医の判断

治癒 改善 やや改善 不変 悪化

好酸球性副鼻腔炎における好中球の関与ならびに低酸素条件下での組織形態変化に関する研究

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

研究要旨

好酸球性副鼻腔炎診療ガイドライン作成の一環として、その病態に関与する増悪因子の検討を行った。好酸球性副鼻腔炎と非好酸球性副鼻腔炎を比較すると、好酸球性副鼻腔炎には活性化好中球が明らかに多かった。また、低酸素状態において器官培養した鼻茸組織は、Room air の条件下でのそれに比べて組織ダメージが著明であった。診療ガイドライン作成の際には、従来の好酸球に加えて好中球浸潤の程度や、鼻茸形成による副鼻腔換気障害により惹起される局所の低酸素状態も考慮されるべきであると考えられた。

A. 研究目的

好酸球性副鼻腔炎の診療ガイドライン作成の一環として、その病態に関与する増悪因子の検討を行った。現在考えられている増悪因子として、

- 1) 副鼻腔炎における好酸球性炎症に伴う好中球浸潤
- 2) 鼻茸形成による副鼻腔換気障害により惹起される局所の低酸素状態

の2つが重要と考えられる。今回の研究では、好酸球性副鼻腔炎の鼻茸組織中の活性化好中球の程度を評価した。また、切除された鼻茸組織を器官培養し、低酸素条件下における組織形態学的変化を観察した。

B. 研究方法

1) 副鼻腔炎における好酸球性炎症に伴う好中球浸潤について

副鼻腔内視鏡手術のさいに外科的に切除された鼻茸組織を用いた。通常組織染色では好中球の局在や数の確認が困難なため、凍結切片を用いた蛍光染色を用いた。組織リモデリングに関与する Matrix metalloproteinase-8 (MMP-8) と好中球エラスターゼを二重染色し、double positive のものを活性化好中球としてその局在と数とを検討した。

2) 鼻茸形成による副鼻腔換気障害により惹起され

る局所の低酸素状態

もう一つの増悪因子である副鼻腔局所の低酸素状態がもたらす変化を検討するため、1)と同様に切除された鼻茸組織を細切し、器官培養をおこなった。その際、特殊な低酸素チャンバーを用いて、酸素濃度10%の環境に48時間置いた。比較のためにroom airに相当する酸素濃度21%の条件下においたものも器官培養した。それぞれの組織における粘膜上皮の損傷や胚細胞増生、基底膜直下の線維化の程度を比較した。

(倫理面への配慮)

すべての研究対象者に対し、研究方法による当該対象者に対する不利益、危険性の排除や研究への同意を取り下げる権利を説明し、同意を得た。当該対象者に対する人権擁護のため組織検体の取扱上の匿名性に配慮した。

C. 研究結果

1) 副鼻腔炎における好酸球性炎症に伴う好中球浸潤

好酸球性副鼻腔炎と非好酸球性副鼻腔炎を比較すると、好酸球性副鼻腔炎の鼻茸中MMP-8陽性好中球が明らかに多かった。また、その好中球は上皮内にも多数浸潤していた。ただし、患者末梢血中の好中球数と鼻茸組織中MMP-8陽性好中球数とは相関関係は見出せなかった。

2) 鼻茸形成による副鼻腔換気障害により惹起される局所の低酸素状態

低酸素下に置いた鼻茸組織では、粘膜上皮の脱落や胚細胞の増加、基底膜直下の線維化がみられた。Room air に置かれた組織にはそれらの変化が見られなかった。

D. 考察

好酸球性副鼻腔炎において、MMP-8 陽性の活性化好中球が明らかに増加していた。また、これらの好中球は粘膜上皮内にも明らかに浸潤していた。このことから、特に好中球でMMP-8 陽性のものが組織リモデリングをはじめとした好酸球性副鼻腔炎の増悪因子である可能性が示唆された。患者末梢血中の好中球数と鼻茸組織中MMP-8 陽性好中球数とは相関関係がなかったことから、MMP-8 陽性好中球は副鼻腔局所でのみ作用するのかもしれない。

低酸素状態における組織変化が著明であった点からは、低酸素状態における局所の組織ダメージを修復する際にリモデリングが起きたことが示唆された。

E. 結論

今回検討した鼻茸組織中の活性化好中球と、鼻茸形成による副鼻腔の低酸素状態が複雑に絡み合って好酸球性炎症を増悪させる可能性が示唆された。好酸球性副鼻腔炎の診療ガイドライン作成においては、好酸球とともに好中球浸潤についても検討する意味があると考えられた。また、鼻茸形成による副鼻腔換気障害により惹起される局所の低酸素状態も同様に考慮すべきと考えられた。

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表

1. 論文発表

該当なし

2. 学会発表

- 1) 金谷洋明, 柏木隆志, 平林秀樹, 春名眞一. 好酸球性副鼻腔炎鼻茸組織中の Matrix metalloproteinase 8 陽性好中球の検討 第35回日本耳鼻咽喉科免疫アレルギー学会 平成29年4月(旭川市)

- 2) 柏木隆志, 金谷洋明, 平林秀樹, 春名眞一. 低酸素条件下での副鼻腔組織形態の変化～器官培養モデルを用いた検討～第35回日本耳鼻咽喉科免疫アレルギー学会 平成29年4月(旭川市)

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)

1. 特許取得

該当なし

2. 実用新案登録

該当なし

3. その他

該当なし

好酸球性副鼻腔炎のバイオマーカーと病態形成に関する研究

研究分担者	竹野 幸夫	広島大学大学院医歯薬保健学研究院	耳鼻咽喉科学・頭頸部外科学	准教授
研究協力者	石野 岳志	広島大学病院	耳鼻咽喉科・頭頸部外科	助教
	久保田 和法	広島大学病院	耳鼻咽喉科・頭頸部外科	医科診療医
	高原 大輔	広島大学病院	耳鼻咽喉科・頭頸部外科	医科診療医
	岡林 大	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

昨年引き続き副鼻腔炎症例のデータ収集を行ない、JESREC studyにより確立した診断基準の妥当性について、手術後の予後調査、薬物療法の有効性に関して検証した。また基礎的研究として、1) 上気道NO濃度測定とNO産生代謝機構の解析、2) 副鼻腔各洞、特に前頭洞におけるNO代謝とTh2サイトカイン産生の検討、3) 副鼻腔炎の難治化、遷延化に及ぼす胃酸逆流、咽喉頭逆流症の影響の検討、を行った。その結果、1) AR群では鼻呼気NO値は、有意に高値である一方で、鼻腔通気抵抗は群間で有意差を認めなかった。鼻アレルギー診断のROC曲線では、カットオフ値38.5ppbの結果が得られた。2) 好酸球性副鼻腔炎患者群の前頭陥凹粘膜では、IL-5とIL-6の発現が前頭陥凹粘膜において好酸球性副鼻腔炎患者群で高い傾向を示した。3) H pylori陽性を指標としたGERD病態の影響の検討では、その主座は鼻茸や篩骨蜂巣が主体であった。胃酸逆流による影響は副鼻腔炎病態と部位により異なる可能性が示された。

A. 研究目的

好酸球性副鼻腔炎（ECRS）の疾患概念が提唱され、JESRECスコアをもとにした診断基準と重症度分類が確立されている。しかしながら実地臨床の観点からみると、本疾患は臨床的に極めて難治であることには変わりなく、手術成績も不良である。しかも診断基準作成から間もないため、臨床データの集積も十分ではない。従って難治化要因である局所粘膜への好酸球浸潤機序については更なる基礎的研究が必要な状態である。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った。

また基礎的研究として、1) 上気道NO濃度測定とNO産生代謝機構の解析、2) 副鼻腔各洞、特に前頭洞におけるNO代謝とTh2サイトカイン産生の検討、3) 副鼻腔炎の難治化、遷延化に及ぼす胃酸逆流、咽喉頭逆流症の影響の検討、を行った。

B. 研究方法

1) 上気道NO濃度測定とNO産生代謝機構の解析

鼻アレルギー症例と健常人を対象に鼻呼気NO（nasal FeNO）の測定を行い、鼻アレルギー診断のカットオフ値の算出と正診率について検討した。また鼻腔抵抗との関連性についても評価を行った。また続いて鼻噴霧ステロイド剤（intranasal steroids, INS）使用による臨床効果と、鼻呼気NO濃度変化の関係についても検討した。

2) 副鼻腔各洞、特に前頭洞におけるNO代謝とTh2サイトカイン産生の検討

好酸球性副鼻腔炎の病態とNO代謝の関連性をさらに理解するために、前頭洞病変におけるサイトカイン発現に関して検討した。手術時に鼻茸、篩骨洞粘膜、前頭陥凹粘膜の各部位の検体を採取し、リアルタイムRT-PCR法にてTGF- β 、IL-5、IL-6、iNOSのmRNA発現を測定し、比較検討した。一部の粘膜をHE染色とIL-5、IL-6による免疫組織化学染色を行い、サイトカインの局在について比較検討した。

3) 副鼻腔炎の難治化、遷延化に及ぼす胃酸逆流、咽喉頭逆流症の影響の検討

慢性副鼻腔炎における鼻腔組織への *H pylori* 感染と病態との関連性について、組織中の *H pylori* 感染を免疫染色および迅速ウレアーゼテスト、PCR 法にて研究し、好酸球性副鼻腔炎および非好酸球性副鼻腔炎の各病態別の関連性を検討した。

(倫理面への配慮)

本研究計画の骨子についての倫理的内容については、広島大学倫理委員会にて、「アレルギー性鼻炎症例における薬物療法の臨床効果と鼻腔一酸化窒素 (NO) 濃度に関する前向き研究」(許可番号 第 臨-496 号、UMINID 00016536)、「上気道炎症疾患の遺伝子解析と炎症誘導因子の解析に関する研究」(許可番号 第 ヒ・136 号)、「好酸球性副鼻腔炎に対する手術治療および保存的治療の予後調査」許可番号 第 E-996 号にて承諾が得られている。

また後ろ向き疫学調査については、「鼻アレルギー患者における臨床症状と鼻腔通気度、呼気 NO 濃度との関連性について」許可番号 第 E-356 号、「鼻アレルギー患者における手術療法の臨床効果について」許可番号 第 E-748 号、の承認が得られている。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

1) AR 群では鼻呼気 NO 値は、対照群に比較して AR 軽症群と AR 中等症以上群では有意に高値を認めた。一方で鼻腔通気抵抗は群間で有意差を認めなかった。また各鼻腔における鼻呼気 NO と鼻腔通気抵抗の値には相関を認めなかった。鼻呼気 NO 値を用いて鼻アレルギー診断の ROC 曲線を作成した。AR 群全体ではカットオフ値 38.5ppb の結果が得られた。

2) 好酸球性副鼻腔炎患者群の前頭陥凹粘膜で非好酸球性副鼻腔炎患者群に比較して粘膜下層に多数の好酸球浸潤を認めた。また同時に上皮細胞と粘膜下腺細胞の細胞質により強く IL-5 と IL-6 の発現増強を認めた。RT-PCR による mRNA 定量では、IL-5 はすべての部位において好酸球性副鼻腔炎患者群で有意に発現の増強を認めた。IL-6 の発現は、前頭陥凹粘膜において好酸球性副鼻腔炎患者群で高い傾向を示した。

3) 酵素組織学的検討では、*H pylori* 陽性は鼻茸や

篩骨蜂巢が主体であった。また免疫組織染色でも同様の結果が得られた。胃酸逆流による影響は副鼻腔炎病態と部位により異なる可能性が示された。

D. 考察

鼻呼気 NO 測定方法を工夫することにより、無加療の有症状鼻アレルギー単独症例では、有用な上気道のバイオマーカーとなり得ることが示された。同時に得られた AUC 値と敏感度・特異度とも良好なものであり、気管支喘息患者用に作成された「臨床家向けの臨床実施ガイドライン、ATS 2011」と比較しても遜色ないものと考えられた。

また今まで報告が見られなかった好酸球性副鼻腔炎患者の前頭陥凹粘膜のサイトカイン発現の特徴に関して検討した。組織のリモデリングに関与するサイトカインである。TGF- β は 2 群間で発現に有意差は認めなかった。一方で IL-5 は、すべての部位において好酸球性副鼻腔炎患者で有意に強く発現しており、本疾患の治療には好酸球炎症のコントロールが重要であることが示唆された。同時に IL-6 が好酸球性前頭洞炎の病態形成に関与していることが示唆された。

さらに難治性、再発性副鼻腔炎の病態形成の一端においては、胃酸逆流との関連性を示唆する報告が認められる。International Consensus Statement on Allergy and Rhinology: Rhinosinusitis (International Forum of Allergy & Rhinology 2016, 6) では、副鼻腔炎と胃酸逆流との関係を Aggregate Grade of Evidence で B と判定し、副鼻腔炎と胃酸逆流との間で因果関係がありそうであるとしている。その関与の機序としては、胃酸による鼻副鼻腔への直接刺激、*H pylori* 感染による炎症誘導、迷走神経刺激による鼻粘膜応答などが想定されている。本検討では胃酸逆流の部位別相違、胃酸による組織障害性と炎症誘導機序、などの一端が解明された。

E. 結論

今後、鼻副鼻腔局所におけるバイオマーカーとしての NO 濃度変化の検出、治療効果への反応性などの解明が期待されている。

好酸球性副鼻腔炎患者の前頭陥凹粘膜において IL-5 と IL-6 が高発現しており、好酸球性炎症の病態と関連していることが判明した。

副鼻腔炎の病状と胃酸逆流との関連性を検討して、難治性副鼻腔炎の指標として胃酸逆流の有無の判定が有効であ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) Takeno S, Okabayashi Y, Kohno T, Yumii K, Hirakawa K. The role of nasal fractional exhaled nitric oxide as an objective parameter independent of nasal airflow resistance in the diagnosis of allergic rhinitis. *Auris Nasus Larynx*. 2017 Aug;44(4): 435-441. doi:10.1016/j.anl.2016.09.007. Epub 2016 Sep 28. PMID: 27692400
- 2) Kubota K, Takeno S, Taruya T, Sasaki A, Ishino T, Hirakawa K. IL-5 and IL-6 are increased in the frontal recess of eosinophilic chronic rhinosinusitis patients. *J Otolaryngol Head Neck Surg*. 2017 May 2;46(1):36. doi:10.1186/s40463-017-0214-2. PMID: 28464955
- 3) Takahara D, Takeno S, Hamamoto T, Ishino T, Hirakawa K. Management of Intractable Nasal Hyperreactivity by Selective Resection of Posterior Nasal Nerve Branches. *Int J Otolaryngol*. 2017;2017:1907862. doi:10.1155/2017/1907862. Epub 2017 Dec 12. PMID: 29379524
- 4) 竹野幸夫、河野崇志、岡林 大、久保田和法、石野岳志、平川勝洋： 鼻呼吸一酸化窒素濃度 (nasal FeNO) を指標とした鼻噴霧ステロイド剤の有効性に関するパイロット研究。耳鼻咽喉科感染症・エアロゾル学会会誌 5 (1) : 38-42, 2017.
- 5) 竹野 幸夫、岡林 大、河野 崇志、弓井康平、平川 勝洋： 鼻アレルギー診断において鼻呼吸一酸化窒素濃度 (nasal FeNO) は鼻腔通気抵抗とは独立した客観的指標である。日耳鼻 121: 75-76,

2018.

2. 学会発表

- 1) Takeno S. English Session- Oral: Nasal nitric oxide measurement in the inferior turbinate can be an objective parameter for monitoring the therapeutic effects of intranasal steroids. The 66th Annual Meeting of Japanese Society of Allergology (Tokyo, June 16-18, 2017)
- 2) 竹野幸夫： 第118回日本耳鼻咽喉科学会「シンポジウム 2. 耳鼻咽喉科領域における新たな診療技術 鼻副鼻腔領域 一鼻腔機能の客観的検査法とバイオマーカー——」(平成29年5月19日、広島市、2017)
- 3) 石野岳志、竹野幸夫、平川勝洋： 第56回日本鼻科学会 パネルディスカッション「副鼻腔炎に対する precision medicine。一酸化窒素 (NO) 濃度、胃酸逆流の観点からの病態の相違に応じた治療」(平成29年9月28-30日、甲府市、2017)
- 4) 河野崇志、竹野幸夫、岡林大、久保田和法、石野岳志、平川勝洋： アレルギー性鼻炎に対する鼻噴霧ステロイド治療における下鼻甲介領域NOの測定意義。第56回日本鼻科学会 (平成29年10月1日、甲府)
- 5) 石川知慧、石野岳史、竹野幸夫、平川勝洋： 鼻副鼻腔炎における局所 urease 活性と H pylori の局在について。第36回日本耳鼻咽喉科免疫アレルギー学会 (平成30年2月22日~2月24日、下関)

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

好酸球性副鼻腔炎の診療ガイドライン作成と実態調査に関する研究

研究分担者 檜垣 貴哉 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科耳鼻咽喉・頭頸部外科 助教

研究要旨

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

A. 研究目的

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

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

B. 研究方法

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

症例を電子登録し、他施設で収集されたデータと併せ解析する。

（倫理面への配慮）

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

個人情報については個人を特定できる情報を削り研究に使用した。

C. 研究結果

分担研究施設である岡山大学において、手術症例の収集・登録を行った。

D. 考察

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

一方でその治療方針については、未だ統一された見

解が得られていない。本研究により、多施設の症例・臨床データを集約することで、今後の診療における重要な指針となると考えられる。

E. 結論

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

F. 健康危険情報

本分担研究において、健康上の問題となるような事案は生じていない。

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

慢性副鼻腔炎の術後の予後に関する研究

研究分担者 吉川 衛 東邦大学医学部耳鼻咽喉科学講座 教授

研究要旨

慢性副鼻腔炎に対する手術や術後管理による予後への影響を評価することを目的として、術後経過について解析を行った。すべての症例において手術による篩骨蜂巢の単洞化を行い、好酸球性副鼻腔炎と診断された症例に対しては鼻洗浄と鼻噴霧用ステロイドによる局所治療を必ず行った。すると、末梢血中の好酸球割合や、組織中の好酸球浸潤などが、再発例や難治例において統計学的にリスク因子とならなかった。このことから、適切な手術と術後管理を行うと、好酸球に関わる因子は制御できる可能性が示唆された。

A. 研究目的

近年、好酸球性副鼻腔炎と呼ばれる難治性の慢性副鼻腔炎が増加している。その臨床像として、鼻副鼻腔粘膜の著明な好酸球浸潤を特徴とし、ムチンと呼ばれる粘稠なニカワ状の分泌物や多発性の鼻茸を認めることが多い。また、気管支喘息などの下気道疾患の合併が多く、従来通りに手術治療を行うだけでは再発をくり返す。2001年にこの疾患概念が初めて提唱されてから約17年もの月日が経過し、指定難病に認定された現在でも、病態の詳細な機序は解明されていない。

治療については、現在のところ経口ステロイドの有効性が示されているが、副作用の問題もあり、内視鏡下鼻内副鼻腔手術（endoscopic sinus surgery: ESS）による副鼻腔の単洞化ののちに、鼻噴霧用ステロイド（intranasal corticosteroids: INCS）や鼻洗浄などの局所治療で病態を制御するのが望ましいとされている。しかし、施設によって術式や術後管理は大きく異なるため、適切な治療を模索するためには、それらを統一した上での予後評価が必要である。

B. 研究方法

東邦大学医療センター大橋病院において、慢性副鼻腔炎患者に対しESSを施行し、術後3ヶ月以上経過観察し得た症例を対象として、術後の予後について解析を行った。全例においてESSによる篩骨蜂巢の単洞化を行い、術後に好酸球性副鼻腔炎と診断された症例には、鼻洗浄とINCSによる局所治療を必ず行った。臨

床的に重要と思われる種々の因子を変数として多変量解析を行い、予後に関わるリスク因子を統計学的に同定した。

（倫理面への配慮）

上記臨床研究は、東邦大学医療センター大橋病院の倫理委員会に申請し、承認を得て実施した。

C. 研究結果

ESS後の予後に関わるリスク因子を統計学的に同定したところ、これまで予後との関連を指摘されてきた末梢血中の好酸球割合や組織中の好酸球浸潤などが、再発例や難治例において統計学的にリスク因子とならなかった。

D. 考察

このことから、適切なESSによる篩骨蜂巢の単洞化と局所治療による厳重な術後管理を行うと、好酸球に関連する因子は制御できる可能性が示唆された。

E. 結論

本研究において得られた結果より、統一された術式による手術や、局所治療を中心とした術後管理を厳重に行うことによって、慢性副鼻腔炎の術後の予後は良好となると考えた。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Okada N, Nakayama T, Asaka D, Inoue N, Tsurumoto T, Takaishi S, Otori N, Kojima H, Matsuda A, Oboki K, Saito H, Matsumoto K, Yoshikawa M: Distinct gene expression profiles and regulation networks of nasal polyps in eosinophilic and non-eosinophilic chronic rhinosinusitis. International Forum of Allergy & Rhinology : in press, 2018
- 2) Nakayama T, Okada N, Yoshikawa M, Asaka D, Kuboki A, Kojima H, Tanaka Y, Haruna S: Assessment of suitable reference genes for RT-qPCR studies in chronic rhinosinusitis. Scientific Reports : in press , 2018
- 3) Akiyama N, Yamamoto-Fukuda T, Yoshikawa M, Kojima H: Evaluation of YAP signaling in a rat tympanic membrane under a continuous negative pressure load and in human middle ear cholesteatoma. Acta otolaryngologica :1351040 , 2017
- 4) 吉川衛: 好酸球性副鼻腔炎の効果的な治療法—私の治療戦略— 好酸球性副鼻腔炎とは. ENTONI 209 :1 -7 , 2017
- 5) 吉川衛: 特集 手術に必要な画像診断—鼻編—内視鏡下鼻内副鼻腔手術 再手術症例の手術. JOHNS 33 (7) :855 -860 , 2017
- 6) 吉川衛: 特集 耳鼻咽喉科疾患と生活指導—予防とセルフケア 慢性副鼻腔炎. JOHNS 33 (8) :1023 -1026 , 2017
- 7) 吉川衛: [スキルアップ講座]鼻副鼻腔内視鏡手術の基本手技と合併症予防のポイント. 日本耳鼻咽喉科学会会報 120 (5) :746 -749 , 2017

2. 学会発表

- 1) 岡田直子, 中山次久, 浅香大也, 井上なつき, 吉川衛: 好酸球性副鼻腔炎における遺伝子発現プロファイル解析. 第36回 日本耳鼻咽喉科免疫アレルギー学会, 山口県下関市, 2018/02
- 2) 吉川衛: 副鼻腔炎病態の多様性に応じた治療戦略. 第128回日本耳鼻咽喉科学会福島県地方部

会, 福島県福島市, 2017/11

- 3) 井上なつき, 葉山奈々, 両角祥子, 中野光花, 高畑喜臣, 竹ノ谷亜希子, 久保田俊輝, 吉川衛: 内視鏡下鼻内副鼻腔手術を施行したアレルギー性真菌性鼻副鼻腔炎についての臨床的検討. 第56回日本鼻科学会総会・学術講演会, 山梨県甲府市, 2017/09
- 4) 井上なつき, 葉山奈々, 両角尚子, 中野光花, 高畑喜臣, 竹ノ谷亜希子, 久保田俊輝, 穂山直太郎, 吉川衛: 蝶形骨洞炎から斜台骨髄浮腫を来した小児急性副鼻腔炎の1例. 第5回日本耳鼻咽喉科感染症・エアロゾル学会総会・学術講演会, 大津, 日本, 2017/09
- 5) Nakano M, Inoue N, Hayama N, Morozumi S, Takahata Y, Takenoya A, Kubota T, Akiyama N, Yoshikawa M: Effects of postoperative topical intranasal corticosteroids in eosinophilic rhinosinusitis. Rhinology World Congress - Hong Kong 2017, Hong Kong, China, 2017/09
- 6) 吉川衛, 井上なつき, 葉山奈々, 両角尚子, 中野光花, 高畑喜臣, 久保田俊輝, 竹ノ谷亜希子, 穂山直太郎, 森脇宏人: アレルギー性真菌性鼻副鼻腔炎についての臨床的検討. 第48回日本職業・環境アレルギー学会総会・学術大会, 福井県福井市, 2017/07
- 7) 吉川衛: シンポジウム15 好酸球性副鼻腔炎、慢性副鼻腔炎のフェノタイプ—診断と治療、その違い— 遺伝子発現プロファイリングによる好酸球性副鼻腔炎の病態解析. 第66回日本アレルギー学会学術大会, 東京都千代田区, 2017/06
- 8) 吉川衛: スイーツセミナー「難治化するアスペルギルス症」 副鼻腔真菌症の多様な病態と治療戦略. 第38回関東医真菌懇話会, 東京都新宿区, 2017/06
- 9) 中野光花, 井上なつき, 葉山奈々, 両角尚子, 高畑喜臣, 竹ノ谷亜希子, 山口宗太, 穂山直太郎, 森脇宏人, 吉川衛: 好酸球性副鼻腔炎における術後治療のアドヒアランスと予後についての検討. 第118回日本耳鼻咽喉科学会通常総会・学術講演会, 広島県広島市, 2017/05

10) 吉川衛: モーニングセミナー (Meet the experts)

(3) 内視鏡下鼻内副鼻腔手術 内視鏡下鼻内副鼻腔手術—安全で確実な手術を行うために必要なこと。 第118回日本耳鼻咽喉科学会通常総会・学術講演会, 広島県広島市, 2017/05

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

好酸球性副鼻腔炎に対する安全かつ効果的な手術術式の確立に関する研究

研究分担者 鴻 信義 東京慈恵会医科大学耳鼻咽喉科 教授

研究要旨

好酸球性副鼻腔炎はしばしば鼻茸を伴う高度病変であり、内視鏡下鼻副鼻腔手術（ESS）の適応となることが多い。ESSにより術後の局所加療を中心としたケアが容易で効果的になる期待ができる。しかし本疾患は、手術を施行しても術後に病変の再燃を来すことが多く、より徹底的な病変の除去が手術時に求められる。一方で、ESSには眼窩損傷や頭蓋損傷といった重篤な副損傷発生のリスクがあるため、執刀に際しては安全かつ有効な手術とするための術式確立、また特に若手医師に対する技術習得のための教育システム構築が欠かせない。

本研究では、術前画像からの患者副鼻腔構造のイメージング、内視鏡、鉗子、マイクロデブリッダーの使用に関する off the job training と on the job training 双方を通し、よりの確な手術操作を普及するため、1) 内視鏡での適切な術野観察、2) 鉗子及びマイクロデブリッダーの適切な選択と使用、3) 各副鼻腔の十分な開放、4) 洞内病変の徹底的に除去し、残存病変がないようにする事、を目標とすべきと考えた。また、手術手技の到達度を評価するシステム構築も望まれる。

A. 研究目的

好酸球性副鼻腔炎に対する内視鏡下鼻副鼻腔手術（以下 ESS）は、しばしば対象となる症例は汎副鼻腔に病変を有する重症例である。従って、手術中にはある程度の出血があり、また骨病変やムチン、鼻茸、粘膜の浮腫腫脹が手術中のオリエンテーションを難しくする。とくに、再発が多い本疾患においては再手術例も多く、ESSにて病変を徹底的に除去するためにはしっかりとした技術が必須だ。技術が十分でない場合はもちろん、知識と技術があっても高度病変の中では手術時に副損傷を来すリスクがある。とくに、眼窩損傷と頭蓋損傷はひとたび発生すると重篤な状態に患者が陥ることが多い。

本研究では、高度病変で手術操作そのものが難しい症例において、安全かつ有効に ESS を施行するための術式や知識、トレーニング、教育方法の確立を目指す。

B. 研究方法

本研究において、主として対象となるのは ESS 執刀経験数が 100 例以下の若手医師である。これら若手医

師に対して以下の方法で手術の施行に関連する種々の必須項目・requirement について、以下の方法で執刀経験 300 例以上の熟練医が教育と評価を行う。

1. 解剖の理解および術前 CT 画像読影力のチェックを、理解度のチェックシートなどを用い、手術症例ごとにそれぞれ熟練医師が若手医師に対し、正確に把握できているかどうかを確認する。

2. ESS において主要な操作は、1) 内視鏡による術者の視野確保、2) 各種鉗子による病変の切除、3) マイクロデブリッダーによる病変の切除、である。これらの操作方法をベーシックとアドバンスに分け、副鼻腔手術練習用のモデルを用いて off the job でのトレーニングを行う。また実際に執刀する際には、熟練医師が安全かつ有効な手術操作を目指して適宜術中に on the job での指導をする。

（倫理面への配慮）

本研究に係る研究対象者の個人情報には、「学校法人

慈恵大学「個人情報保護に関する規程」、「個人情報の取得・利用ならびに第三者提供に関する細則」および「人を対象とした医学系研究に関する倫理指針」を遵守して取り扱う。

C. 研究結果

1. 執刀経験 100 例以下の若手医師であっても、手術前に知っておくべき解剖・基本構造の理解はほぼ満足できる状況にあると考える。また、CT を慎重に読影し、手術前に実際の症例における鼻副鼻腔内の状況・構造を病変の進展に伴う変貌すべてを含めてほぼ満足できるレベルで把握できていると考えられた。術前 CT 画像の読影方法に関しては、チェックシートが有効に活用されており、これに従って読影することが実際の患者鼻副鼻腔における構造のイメージングを容易にしていると考えられた。

2. すでに市販されている内視鏡下副鼻腔手術トレーニング用の模型、またパプリカの内部に鳥のレバーや半熟卵などを挿入し、それを鉗子やマイクロデブリッダーを用いて切除する off the job トレーニングは、再現性もあり、オフィスでも施行できることから簡便なトレーニングツールと考えられる。特に、マイクロデブリッダーのブレードによる step by step の切除の練習、またバーを用いて卵の殻を丁寧に切除していくモデルでは、マイクロデブリッダーの適切かつより効果的な操作方法の習得に非常に有効である。さらに、パプリカを2つ組み合わせて行う斜視鏡下鉗子操作のトレーニングも、斜視の扱いに関しての支援となると考えられた。

実際の ESS 中に行う、on the job での指導は、上記のトレーニングにて習得した適切な鉗子・マイクロデブリッダーの操作方法と鼻副鼻腔形態のイメージがしっかりと確立されたうえで行うため、安全かつ円滑に行われている。

D. 考察

上記の研究方法及び結果をふまえ、元来手術手技が難しいケースの多い好酸球性副鼻腔炎に対する ESS を安全かつ有効に行うためのポイント、特に若手医師であっても好酸球性副鼻腔炎に対して効果的な手術を副損傷のリスクを可及的に回避して安全に行うため

のポイントを以下に示す。

1. 内視鏡で適切に術野を観察しているか？

内視鏡での観察は、CCD カメラの向きに気を配り、モニター上で上下がずれないようにする。上方に鉗子操作を進めているつもりでもモニターが斜めにずれていたため実際には眼窩の方向に向かっている、または上顎洞内に操作を進めているつもりでも実際には斜め上方に向かっしまい眼窩内へと進んでしまう、このような理由で眼窩や頭蓋損傷を生じるリスクは決して少なくない。とくに前方斜視鏡下の手術は、内視鏡の挿入方向と視野また鉗子操作の方向がそれぞれ異なるため、「どこをどの方向から観察しているのか」を錯覚しやすい。

篩骨洞から蝶形骨洞へと操作を進めるさい、直視鏡では患者頭部の水平方向に手術を進めているように見えるが、実際には患者頭部の斜め上方が視野方向になるので、手術操作は途中から下方に向かうようなイメージを持つ。前頭洞単洞化手術では、直視鏡の視野が実際には患者頭部の上方に向かうため、画面の上は前方、画面の下は後方になることに注意する。

術野はずっと近くから見てばかりでなく、少し離れて見てオリエンテーションを確認する。ある一点に集中しすぎてしまうと、全体のオリエンテーションを失いかねない。

2. 鉗子の選択と使用方法は適切か？

上向き截除鉗子は篩骨洞手術などで多用されるが、病変の切除時にはしっかり挟んで適切に截除しないと、鉗子先端がずれて結果的に病変を擦るだけになり却って出血する。また、出血している病変の中に鉗子を入れ込んで截除しようとしても、出血でオリエンテーションがつかず、操作は進まない。

狭い鼻副鼻腔内では、弱彎鉗子より強彎鉗子の方が操作し難いが、例えば前頭洞手術では、弱彎鉗子は洞中の彎曲にしたがい鉗子先端が後方に向かうので、鉗子の先端が前方（前頭洞自然口前方）に向かう強彎鉗子よりも副損傷のリスクが多い。

3. マイクロデブリッダーは正しく使用しているか？

マイクロデブリッダーは正しく用いれば、本来は出血も同時に吸引除去するため視野は良好で、“粘膜温存手術”も可能だ。しかし、ブレードの先端を眼窩紙

様板や篩骨洞天蓋などに押し付けながら切除すると、薄い骨壁が破砕されて思わぬ副損傷を引き起こす。眼窩壁や副鼻腔天蓋周囲の病変を切除するさい、骨で隔てられた眼窩内組織や頭蓋内組織をデブリッダーで損傷することは本来ない。しかし、眼窩紙様板や頭蓋底の骨が破砕されているか、あるいは病変により欠損していると、眼窩内脂肪や脳実質という軟らかな組織がブレード内に吸引され切除されてしまうリスクがある。

基本的にマイクロデブリッダーは、回転させた状態のブレードで眼窩壁や副鼻腔天蓋を直接接触しない。回転を止め、吸引のみできる状態で眼窩壁や副鼻腔天蓋の骨に触れて位置を確認したら、必ずこれらの骨からブレードを浮かせ、ブレード内に吸引された軟組織のみを切除する。

切除はできるだけブレード先端付近で行う。ブレードの根元で切除している、先端が切除する必要がないところに触れて損傷している可能性がある。また、過度な回転速度での切除を避ける。粘膜病変であれば思っているより低回転(例えば1500 - 2000回転/分)でも十分に切除できる。とくに嗅裂など狭い部位にて高回転で操作していると、嗅粘膜を必要以上に切除してしまい、術後に鼻中隔穿孔の原因となりうる。

4. 各副鼻腔はしっかり開放できているか?

上顎洞自然口を大きく開放したつもりでも、実際には副口と周囲の膜様部を開大しているだけの事がある。自然口は鉤状突起垂直部と篩骨胞の間隙である篩骨漏斗外側部にあり、膜様部の前上方にあたり、通常は斜視鏡でのみ確認できる。自然口を開放しそこなうと、術後に後鼻漏が遷延することがある。また膜様部は上顎洞の天井が見えるまで上方向にしっかり開大しないと、斜視鏡を用いても洞底方向を見下ろすような観察ができない。膜様部を単に開大しただけだと、斜視鏡の視野が横方向にしかならない。

前頭洞自然口の開放は、中途半端になりやすい。適切に開大すると開放部は円形にはならない。眼窩壁のラインにそって外側後方にも拡大できることが多い。不十分な開放は、術後の狭小化や閉鎖の一因になる。また、前頭窩の蜂巢構造が複雑な場合、開放したつもりで実際には開放されていないことが少なくない。

5. 病変のとり残しがないか?

内視鏡特に斜視鏡で副鼻腔内をくまなく観察しないと、病変を取り残したことに気が付かないまま手術を終了することがある。例えば上顎洞真菌症では洞底の真菌塊を遺残させやすい。また好酸球性副鼻腔炎では蝶形骨洞にムチンが貯留していることが比較的多いが、直視鏡で観察していると洞底や外側部分が観察しにくいためムチンを除去しそこなうことがある。どちらにも彎曲した吸引管や洗浄で取り残しのないことをしっかり確認する。

篩骨蜂巢の残存は術後再燃の病巣となる。とくに眼窩内壁や頭蓋壁に沿った蜂巢が取り残しやすい。眼窩壁と頭蓋壁すなわち副鼻腔の外枠構造がしっかり露出されていることが肝要だ。

E. 結論

好酸球性副鼻腔炎におけるESSの位置づけは、現状での再発率の多さから、本疾患に対する根本治療にはなっていない。しかし、病変を徹底的に除去することにより、術後の局所加療を中心としたケアが容易で効果的になる期待ができる。この観点より特に若手医師であっても本疾患に対するESSを適切かつ安全に行えるよう、まずは術式を確立し、それに向けた手術教育・秘術評価システムの確立と標準化が重要と考える。

F. 健康危険情報

特記すべき事象はなし

G. 研究発表

1. 論文発表

1) 鴻 信義:内視鏡下副鼻腔手術 (ESS) V型の習得. 副鼻腔炎に伴う眼窩手術, 頭蓋底手術. 耳喉頭頸 147, 310-317, 2017.

2) 鴻 信義: 好酸球性副鼻腔炎の効果的な治療法 再発時の対応. MB ENT 209, 57-63, 2017.

2. 学会発表

1) 鴻 信義:安全なESSのための基本手技. 第43回日耳鼻夏期講習会. 軽井沢. 2017年7月.

2) 鴻 信義:内視鏡下鼻内副鼻腔手術のピットフォ

ール. 日耳鼻専門医講習会. 神戸. 2017年11月.

3) 鴻 信義, 飯村慈朗, 中村亮一, ほか:ナビゲーション情報を利用した内視鏡下鼻副鼻腔手術における手術技量定量評価の試み. 第19回耳鼻咽喉科手術支援システム・ナビ研究会. 福岡. 2017年11月.

4) Otori N: Eosinophilic CRS -clinical characteristics and difference with non-eosinophilic CRS. 4th Pan Pacific ORL conference. Honolulu. July, 2017.

5) Otori N: Frontal sinus surgery -how to use 70 degree endoscope. Rhinology World congress HKG & 36th ISIAN. Hong Kong. September, 2017.

6) Otori N: Education for future sinus surgeon -how to teach them, how to evaluate them. Rhinology World congress HKG & 36th ISIAN. Hong Kong. September, 2017.

7) Otori N: Concept and technique of Japanese FESS. Rhino Egypt 24 & PARS 9. Cairo. March, 2018.

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)

1. 特許取得

特になし

2. 実用新案登録

特になし

3. その他

特になし

疫学調査・症状改善調査に関する研究

研究分担者 小林 正佳 三重大学大学院医学系研究科 准教授

研究要旨

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

本研究では、2014年～2015年の2年間に手術を行った症例を前回と同じく全国18施設共同で検討し、症例数（率）、重症度割合の変化を調べる。登録は電子登録とする。とりわけ鑑別を要する、アレルギー性真菌性副鼻腔炎、副鼻腔真菌症、一般的慢性副鼻腔炎との比率を求める。合併症として、気管支喘息、アスピリン不耐症、アレルギー性気管支肺アスペルギルス症、好酸球性食道炎、好酸球性胃腸炎、慢性好酸球性肺疾患、好酸球性膿疱性毛包炎、好酸球性筋膜炎との関連を再度検討する。さらに保存的治療、手術治療において、重症度別、CT所見別にどれだけのかつどのくらいの治療効果があったかを、visual analog scale およびQOL評価表にて調べる。症状別には、嗅覚障害、粘稠な鼻汁、鼻閉の3つについて改善率と再発率を求める。手術療法においては、どのような術式が最も効果があるか、各施設を比較し同定する。以上から診断基準と重症度分類の見直しの必要性を判断し、診療ガイドライン作成を行う。

好酸球性副鼻腔炎に関する症状、診断基準、重症度分類、予後について、患者向けおよび医師向けホームページを開設する。

A. 研究目的

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

を作成し、合計11点以上あり組織中好酸球が70個以上あれば好酸球性副鼻腔炎と診断するように決定した。発表当初、臨床症状を含まないあまりに簡単なJESRECスコアに懐疑的な意見も述べられたが、その後、多くの施設での追試において異論は出ず、ほとんど同様の結果となりJESRECスコアに対し賛同を得ている。またこの診断基準ができたために、適応する患者数が増加した可能性も高い。そこで本研究で、前回とほぼ同様の調査票を使用して大規模疫学研究を行う。症例の登録は電子登録

とする。

B. 研究方法

調査票による患者調査：

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

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

手術療法の検討

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

治療別による改善率の検討

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

ホームページの開設：研究班で原稿を作成し、

横山商事（株）ジャックビーンズに委託する。

（倫理面への配慮）

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

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

C. 研究結果

平成29年度は三重大学において本学の事情により研究倫理委員会が長期間凍結されたため、本研究を施行するための倫理委員会申請を行ったものの、その審査が大幅に遅れ、研究開始も遅れた。そのため、この待機期間中にこれまでの好酸球性副鼻腔炎に関する手術治療、特に嗅覚改善のための治療方法について施行した後ろ向き研究を論文にまとめ、今後本研究を開始するにあたり、参考になるようにと図った。なお、平成30年度、4月によく倫理委員会での本研究の承認が得られたため、実質的には平成30年度から患者調査を開始する予定である。

D. 考察

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

E. 結論

診断基準、重症度分類、治療別の成績、軽症の治療例、推奨される第一選択の治療法、推奨する手術法をホームページに掲載することは、患者のみならず医師側にとっても極めて有用なものであると考える。とり

あえず作成した診断基準 (version 1) の見直しを行うことは、好酸球性副鼻腔炎の機序解明、治療法開発の上でも、大変重要であり今後の発展性を期待する上でも有意義なことである。さらにもう一つの重要な点は、本疾患が成人発症であることである。高齢化社会が叫ばれる中、確実に本疾患は増えていくと思われる。ガイドライン作成によって、できれば青少年期からの予防対策のヒントが得られれば、今後の発展が期待できる。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 小林正佳：嗅覚障害に対する手術治療. JOHNS 33 (2) : 234-238, 2017.
- 2) 森下裕之, 小林正佳：篩骨洞手術. JOHNS 33 (7) : 831-836, 2017.
- 3) 小林正佳：好酸球性副鼻腔炎に対する手術 –嗅裂の処置, 再手術例への対応を含めて-. MB ENT 216 : 36-46, 2018.

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

好酸球性副鼻腔炎の病態および嗅覚障害に関する研究

研究分担者 近藤 健二 東京大学耳鼻咽喉科 准教授

研究要旨

1. 好酸球性副鼻腔炎、非好酸球性副鼻腔炎の鼻茸組織中の mast cell の動態解析を行い、好酸球性副鼻腔炎ではとくに粘膜型の mast cell (MCT) が増加し、IgE 陽性率も高いことを示した。
2. 好酸球性副鼻腔炎に高率に合併する嗅覚障害に対して、上鼻道を開大する内視鏡下副鼻腔手術の術式が嗅裂の気流を増大させることを 3 次元の気流解析で示した。

1. 好酸球性副鼻腔炎、非好酸球性副鼻腔炎における mast cell の細胞動態の解析

A. 研究目的

好酸球性副鼻腔炎の鼻茸には同患者の下鼻甲介粘膜や非好酸球性副鼻腔炎のポリープに比べて有意に IgE 陽性細胞が多いことが示されている。また近年抗 IgE 抗体 (omalizumab) の投与が好酸球性副鼻腔炎や成人喘息に治療に有効であったという報告もあり、好酸球性副鼻腔炎の病態形成に IgE が関与していることが強く示唆される。しかし、病変における IgE の過剰産生が生じる分子メカニズム、また IgE が最終的に好酸球性炎症を引き起こす分子メカニズムについては不明な点が多く残されている。

今回我々は IgE の標的細胞である mast cell の組織中動態を好酸球性副鼻腔炎、非好酸球性副鼻腔炎症例で解析した。

B. 研究方法

好酸球性副鼻腔炎症例および非好酸球性副鼻腔炎症例の鼻茸、及び対照群としての非副鼻腔炎症例の鉤状突起を採取し、組織中の mast cell の分布を検討した。ヒトの mast cell は tryptase のみをもつ MCT と tryptase と chymase をもつ MCTC とに分類され、両者は各組織に混在しているが、粘膜表層には MCT が粘膜深層や皮膚、血管、結合組織には MCTC が多くとされている。本検討では両者を免疫組織染色にて識別し、それぞれ上皮内、粘膜固有層、腺周囲に分布する細胞数を計測した。さらに IgE との 2 重染色を行い、粘膜の各垂部位における MCT、MCTC の IgE 陽性率を調べた。

(倫理面への配慮)

本研究は東京大学大学院医学系研究科の倫理申請、承認を経て、各研究参加者から書面による同意を取得の上行った。

C. 研究結果

各群の mast cell のサブタイプを検索するため、mast cell chymase、tryptase について免疫染色と定量 PCR で検討した。各群の mast cell chymase の細胞数と定量 PCR による mRNA 発現は、細胞数、mRNA ともに非好酸球性群で増多していた。mast cell tryptase の細胞数と定量 PCR による mRNA 発現は、細胞数、mRNA ともに非好酸球性群で増多していたが、mRNA では好酸球性群はコントロールより高発現していた。好酸球性副鼻腔炎群ポリープでは tryptase のほうが chymase より高発現しており、非好酸球性副鼻腔炎群では tryptase と chymase が同様に高発現していることを加味すると好酸球性副鼻腔炎群ポリープでは MCT が優位であることが示唆された。IgE と mast cell tryptase の二重染色を行うと、好酸球性副鼻腔炎症例鼻茸において上皮内、腺組織内に浸潤した tryptase 陽性 mast cell の大部分が IgE 陽性であった。

D. 考察

本研究結果により、好酸球性副鼻腔炎と非好酸球性副鼻腔炎は mast cell の各サブタイプの動態に差があり、とくに好酸球性副鼻腔炎では MCT が優位と考えられること、また好酸球性副鼻腔炎では mast cell の IgE 陽性率が高いことが示唆された。よって好酸球性

副鼻腔炎においては鼻茸局所で産生された IgE は MCT に分布し、上皮組織、腺組織で作用していることが示唆された。

E. 結論

今後は mast cell に結合した IgE がどのような細胞内シグナルで作用を及ぼすのか、また mast cell が放出する因子で病態に関与するものは何かという点に重点をおいて研究を進めていく予定である。

2. 嗅裂気流を最適化する内視鏡下副鼻腔手術の術式に関する検討—3次元気流解析を用いた検討—

A. 研究目的

慢性副鼻腔炎に対する内視鏡下副鼻腔手術 (ESS) は術後の気流改善をその主要な目的の1つとするが、実際にどのような術式が術後の気流に最適かという点は明らかになっていない部分が多い。今回、Computational Fluid Dynamics (CFD) という気流解析手法を用いて、ESS において術後の鼻腔内、特に嗅裂の気流に関して、どのような手術術式が最適かという解析を行った。

B. 研究方法

正常鼻腔の4症例に対して Mimics Innovation Suite を用いて仮想鼻内副鼻腔手術 (virtual ESS) による汎副鼻腔開放を行い、非手術群、および手術群 (上鼻道開放群、上鼻道非開放群) の鼻腔モデルを作成した。作成された3DモデルはParaviewを用いて仮想内視鏡検査をおこない、Virtual ESS が実際の手術を反映していることを確認した。これらのモデルにおける安静時の吸気における鼻腔の気流を ANSYS CFX をもちいて気流をシミュレーションし、各群間における鼻腔気流、特に嗅裂気流の比較検討を行った。検討項目として velocity, streamline, mass flow rate を比較した。軸位断、冠状断にて評価を行い、速度に関しては嗅裂のエリアを抽出し平均値を算出した。

(倫理面への配慮)

本研究は東京大学大学院医学系研究科の倫理審査承認を経て施行した。

C. 研究結果

手術により汎副鼻腔を開放した群では、非手術群に比べ、篩骨洞への気流の velocity, streamline が増加していた。手術群の中でも上鼻道の開放を十分に行った群では、嗅裂の velocity および streamline がより増加していた。また mass flow rate も上鼻道を開放した手術群で著明に増加していた。

D. 考察

本研究では、従来の篩骨洞開放に比べ、上鼻道を同時に開放することが術後の嗅裂気流を増加させることをコンピューターシミュレーションで示した。したがって、上鼻道開放の術式は術後の嗅覚改善に寄与できる可能性があると考えられる。上鼻道を開放することにより、嗅裂から上鼻道を通り後部篩骨洞に抜ける新たな気流のルートができるため、気流の後方の抵抗が低下することが嗅裂気流増加の要因と考えられる。

E. 結論

今後は実際の手術症例を用いた手術前後の気流解析、嗅覚閾値の変化、実際の術後症例と virtual ESS 術症例との比較が必要である。最終的には各個人における治療の最適化、たとえば ESS のオーダーメイド手術など、日常診療に貢献できるような解析手法を目指していく。

F. 健康危険情報

特記事項なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Baba S, Kondo K, Suzukawa M, Ohta K, Yamasoba T. Distribution, subtype population, and IgE positivity of mast cells in chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *Ann Allergy Asthma Immunol* 119: 120-128, 2017
- 2) Nishijima H, Kondo K, Nomura T, Yamasoba T. Ethmoidectomy combined with superior meatus enlargement increases olfactory airflow. *Laryngoscope Investig Otolaryngol* 2: 136-146, 2017

2. 学会発表

- 1) 西嶋大宣, 近藤健二, 野村務, 山唄達也: 鼻ポリープの位置が嗅裂気流に与える影響. 第118回日本耳鼻咽喉科学会総会・学術講演会
2017. 5. 17-20 広島
- 2) Kondo K, Baba S, Kagoya R, Yamasoba T:
Local IgE Production and Mast cell Infiltration in Eosinophilic Rhinosinusitis. IFOS, ENT world congress
2017 2017. 6. 24-28 Paris. France
- 3) Nishijima H, Kondo K, Nomura T, Kikuta S, Shimizu Y, Mizushima Y, Yamasoba T:
Influence of the location of nasal polyps on the olfactory airflow and olfaction.
Rhinology World Congress, 36th congress of the International Society of Inflammation and Allergy of the Nose (ISIAN) 2017. 9. 1-3
香港
- 4) 近藤健二, 西嶋大宣, 野村務, 菊田周, 清水裕也, 水嶋優, 山唄達也: 鼻ポリープの位置が嗅裂気流および嗅覚に与える影響. 日本味と匂学会第51回大会 2017. 9. 25-27 神戸

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

好酸球性副鼻腔炎の診断、嗅覚障害、画像所見に関する研究

研究分担者	都築建三	兵庫医科大学	耳鼻咽喉科・頭頸部外科	准教授
研究協力者	橋本健吾	兵庫医科大学	耳鼻咽喉科・頭頸部外科	助教
研究協力者	岡崎 健	兵庫医科大学	耳鼻咽喉科・頭頸部外科	助教

研究要旨

好酸球性副鼻腔炎（ECRS）手術症例における臨床的特徴について、非好酸球性副鼻腔炎（non-ECRS）と比較した。鼻症状アンケート（NSQ）では、嗅覚障害と下気道病変に関するスコアが ECRS に有意に高かった。片側性副鼻腔炎例にも JESREC 診断基準を満たす例が存在し、健側へも慎重な対応が必要である。ECRS は術中に嗅裂所見が良好であることが術後の嗅覚改善因子と考えられた。本研究の成果は、ECRS の病態を早期に把握でき、予後を推測することに役立つと考えた。

A. 研究目的

薬物治療に抵抗する慢性副鼻腔炎（chronic rhinosinusitis, CRS）は内視鏡下鼻副鼻腔手術（endoscopic sinus surgery, ESS）の適応になる。本研究は、好酸球性副鼻腔炎（eosinophilic CRS, ECRS）手術症例の臨床的特徴について、病態が異なる非好酸球性副鼻腔炎（non-ECRS）のものと比較検討することを目的とした。統計学的に検討するために、症状、手術所見の点数化を提唱した。

B. 研究方法

ECRS の診断基準

JESREC（Japanese Epidemiological Survey of Refractory Eosinophilic Chronic Rhinosinusitis）study による基準に従った。両側 3 点、鼻茸 2 点、篩骨洞優位（篩骨洞/上顎洞比、E/M \geq 1）2 点、血中好酸球（eosinophils, Eo）値（2% < 4 点 \leq 5%、5% < 8 点 \leq 10%、10% < 10 点）の合計が 11 点以上を ECRS と診断した。これに該当しない CRS は非 ECRS（non-ECRS）として分け、以下の検討を行った。本研究は、腫瘍、外傷は除外した。

ECRS と non-ECRS による症状・QOL のスコア化に関する検討

我々は、新たに簡易化した 10 項目の鼻症状アンケート（nasal symptoms questionnaire, NSQ）を提唱し、その有用性を検討した（図 1）。

2015 年 6 月から 2016 年 4 月に、正常ボランティア 70 例（正常群；男性 37 例，女性 33 例，23.6 \pm 3.4 歳），鼻科手術症例 79 例（手術群；男性 56 例，女性 23 例，51.6 \pm 18.6 歳）を対象とした。手術群の内訳は、副鼻腔手術（ESS）を行った ECRS 群 25 例、non-ECRS 群 41 例、鼻腔手術（septoplasty）を行った Devi 群 13 例であった。これらの群における NSQ の結果を比較検討した。

JESREC 基準を満たす片側性 CRS に関する研究

2012 年 4 月から 2016 年 9 月の 4 年 6 か月間に初回 ESS を行った片側性 CRS 162 例を対象とした。男性 73 例，女性 89 例，平均年齢 51.9 歳（12-84 歳）。JESREC 基準項を満たした症例、鼻茸、末梢血好酸球、鼻副鼻腔 CT 検査で Lund-Mackay system に嗅裂部のスコアを加えた CT スコア、E/M 比、アレルギー疾患合併について評価した。

ECRS と non-ECRS の術中の嗅裂所見のスコア化に関する研究

我々は CRS に対する ESS の術中および術後所見のスコア化を試みてきた。本研究は、ESS 術中の嗅裂部の粘膜スコアリングシステム（score of olfactory clefts, SOCs）を提唱し、その有用性を検討した。2008 年 1 月から 2016 年 9 月に、術前に嗅覚障害を認めた CRS に対して ESS を行った 213 例を対象とした。男性 132 例、女性 81 例、平均年齢 53.4 \pm 14.2 歳。ECRS 群（n

=153)、non-ECRS 群 (n=60) であった。

嗅覚は、日本で保険適応のある T&T オルファクトメーターを用いた基準嗅力検査による平均認識域値により評価した。ESS 後 3 および 12 か月において、平均認知域値 2.0 以下、または術前 (ベースライン) と比較して 1.0 以上改善した例を改善群 (improvement group)、それ以外を不変群 (unchanged group) と定義した。

手術中の嗅裂部の粘膜所見を点数化した。鼻中隔側を含む嗅裂天蓋、中鼻甲介の嗅裂側、上鼻甲介の嗅裂側、上鼻道、蝶形骨洞自然口周囲の粘膜について、それぞれ、正常 0 点、浮腫 1 点、ポリープ 2 点として、両側の合計スコア (0~20 点) を嗅裂スコア (SOCs) とした (図 2)。ECRS 群と非 ECRS 群の SOCs を比較検討した。単変量、多変量解析を用いて嗅覚改善に関連する因子を調査した。

(倫理面への配慮)

本研究は、兵庫医科大学倫理審査委員会 (承認番号 1512、2298) に基づいて行った。

C. 研究結果

ECRS と non-ECRS による症状・QOL のスコア化に関する研究

NSQ スコアは、VAS と Spearman 順位相関係数 0.802 で有意 ($p < 0.01$, $n = 146$, VAS 未回答の 3 例を除く) に相関を認めた。NSQ スコアは既存アンケート (吉田・他、耳鼻展望 2010; 53: 293-299) と同 Spearman 順位相関係数 0.772 で有意 ($p < 0.01$, $n = 59$) に相関を認めた。

正常群の NSQ スコア (3.1 ± 3.9 点, $n = 70$) は、ECRS 群 (12.0 ± 4.5 点, $n = 25$)、non-ECRS 群 (8.4 ± 5.3 点, $n = 41$)、Devi 群 (12.5 ± 5.6 点, $n = 13$) よりも有意に低かった ($p < 0.01$, 図 3)。ROC 曲線の ROC-AUC (0.847) は good accuracy に該当して NSQ の高い診断能力が示唆され、カットオフ値は 4 点が妥当と考えられた (図 4)。症状別には、鼻閉は Devi 群が、嗅覚低下は ECRS 群が、痛み (頭痛・頭重感・顔面痛・歯痛) は non-ECRS 群が有意に高かった (図 5)。

JESREC 基準を満たす片側性慢性鼻副鼻腔炎に

関する研究

鼻茸は 19% (31 例)、末梢血 $E_o \leq 2\%$; 46% (75 例), $2\% < E_o \leq 5\%$; 38% (61 例), $5\% < E_o \leq 10\%$; 12% (20 例), $10\% < E_o$; 4% (6 例) で、 $E/M \geq 1$ は 6% (10 例) であった。JESREC 基準を満たした症例は 2% (3/162 例) あり (図 6)、真菌性副鼻腔炎 1 例、歯性上顎洞炎 1 例、慢性副鼻腔炎 1 例であった。いずれの 3 例も鼻茸があり、末梢血 E_o が 10% を超え、鼻茸組織中 E_o 浸潤も高度であった。平均 CT スコアは JESREC 基準を満たす群 (5.3 ± 0.6 , $n = 3$) が満たさない群 (3.9 ± 2.6 , $n = 159$) よりも高値であった (図 7)。喘息は 7% (12/192 例)、アレルギー性鼻炎は 65% (76/117 例) に合併を認めた。

ECRS と non-ECRS の術中の嗅裂所見のスコア化に関する研究

SOCs の各部位別検討において、両群 (ECRS 群および非 ECRS 群) とともに、嗅裂天蓋のスコアが術前の平均認知域値と最も高い相関係数を示した。術中所見では、両群ともに上鼻道のスコアが最も高値で、いずれの部位も ECRS 群が non-ECRS 群よりも有意に高値であった ($p < 0.05$, 図 8)。その結果、SOCs は ECRS 群 (12.97 ± 5.36 , $n = 153$) が non-ECRS (6.57 ± 6.12 , $n = 60$) と比較して有意に高値であった ($p < 0.001$)。

両群の SOCs は、それぞれ、術前、術後 3、12 か月いずれも平均認知域値と有意な相関を示した (Spearman 順位相関、図 9)。術後の嗅覚改善群の SOCs は、不変群のものよりも有意に低値であった (図 10)。多変量解析において、ECRS 群において、術後 3 か月では SOCs (odds ratio, OR 1.094, $p = 0.029$) と呼吸機能障害 (OR 3.084, $p = 0.025$)、術後 12 か月では SOCs (OR 1.134, $p = 0.017$) と平均認知域値 (OR 2.266, $p = 0.006$) が有意な予測因子として認められた。

D. 考察

NSQ は、過去のアンケート項目を参照に症状と QOL を 10 項目に絞ったものである。ECRS は嗅裂病変により嗅覚障害を伴いやすいと報告されており、NSQ を用いた本研究も「嗅覚の低下」の項目スコアで ECRS 群が有意に高かった。また「せき (咳) ・どのイガイガ」も、正常群に比べ ECRS 群のみが有意に高く、ECRS 群に下気道病変、気管支喘息の合併

例が多いことを反映した結果と考えられた。QOL に関する「生活面での支障」と「心身面への負担」のいずれの項目スコアも、正常群よりも手術群が有意に高く、鼻副鼻腔疾患による QOL の低下を識別できた。

一般に好酸球性病変は両側性が多いが、末梢血好酸球 (%) によっては片側性病変も JESREC 基準を満たす症例が存在する。本研究では、片側性 CRS において JESREC 基準を満たした症例は対象全体の 2% に認めた。片側性病変であっても、末梢血 Eo 増多で鼻茸組織中の Eo 浸潤も高度であれば、易再発性・難治性を考慮し、術後も厳重な経過観察と適切な治療が必要と考えられた。本研究では、術前の副鼻腔 CT 検査による画像評価で片側は混濁像を認めなかったため ESS は病側にのみ行った。JESREC 基準を満たした 3 症例が ECRS であったとすると、将来的に非手術側にも新たに好酸球性病変が生じる可能性がある。今回 JESREC スコア 8~10 点の症例は、健側にも好酸球性炎症が生じて両側 (+3 点) となった場合、JESREC 基準を満たす。これら予備群を含めると、16.0% (26/162) と少なからず存在する (図 6)。片側性 CRS においても、JESREC 基準を満たす場合は、健側の副鼻腔開放の適応も検討することが必要と考えられた。

我々は、CRS 手術症例において炎症が強くなるにつれ (CT スコアが高値)、嗅覚障害も重度 (平均認知域値の高値) となる傾向があることを報告してきた (Saito T, Tsuzuki K, et al., Auris Nasus Larynx, 2016)。ECRS が重症化する前に嗅覚障害の程度を判定して適切に早期診断し、早期治療することが重要と考えられた。本研究では、術中所見からの術後嗅覚予後因子を求めることを目標とした。そこで今回は、術中の嗅裂所見 (SOCs) に着目して術後予後因子を求めた。ECRS では SOCs が低値、すなわち術中の嗅裂所見が良好であることが、術後 3、12 か月の嗅覚改善因子と考えられた。手術中に嗅裂部の状態をよく確認することが術後嗅覚予後を推測できる一つの方法と考えられた。単一施設の手術症例についての検討であるため、多施設かつ手術症例のみならず保存的治療症例で検討していくことが今後の課題と考えられた。

E. 結論

ECRS 群では NSQ で嗅覚障害を訴える症例が多か

った。嗅覚障害を呈する CRS の ESS では、嗅裂部の手術操作が重要である。SOCs は CRS に対する ESS の術後嗅覚予後の推定に有用な方法の一つと考えられた。片側性 CRS で JESREC 基準を満たす場合は、健側も将来病変を認める可能性があることを念頭に置き、術後も慎重に診療していく必要があると考えられた。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Hashimoto K, Tsuzuki K, Okazaki K, Sakagami M. Influence of opacification in the frontal recess on frontal sinusitis. The Journal of laryngology and otology. 2017 Jul;131(7):620-626 査読(有)招待(無)
- 2) Okazaki K, Tsuzuki K, Hashimoto K, Nishikawa H, Takebayashi H, Oka H, Kojima Y, Yukitatsu Y, Mishiro Y, Sakagami M. Usefulness of our proposed olfactory scoring system during endoscopic sinus surgery in patients with chronic rhinosinusitis. Eur Arch Otorhinolaryngol 2018;275(2):415-423 査読(有)招待(無)
- 3) 都築建三、橋本健吾. ◆特集・実践! 内視鏡下鼻内副鼻腔手術-コツと注意点- 前頭洞手術-両側前頭洞単洞化を含めて- MB ENT 2018;216(3):21-29 査読(無)招待(有)
- 4) 都築建三. 【嗅覚とその障害】各種疾患と嗅覚障害 慢性副鼻腔炎と嗅覚障害. JOHNS 2017;33(2):191-196 招待(有)査読(無)
- 5) 都築建三. 第 23 回日本鼻科学会賞受賞講演. 副鼻腔手術の術後内視鏡スコア. 日鼻誌 2017;56(1):18-28 査読(有)招待(有)
- 6) 都築建三、橋本健吾. 【抗菌薬を使いこなす】《鼻・副鼻腔領域》慢性鼻副鼻腔炎. 耳喉頭頸 2017;89(6):419-426 査読(有)招待(有)
- 7) 都築建三. ◆特集・好酸球性副鼻腔炎の効果的な治療法-私の治療戦略- 外科的治療を優先す

る病態. MB ENT 2017;209(8):25-32 査読(無)招待(有)

- 8) 都築建三. 慢性副鼻腔炎の鼻内所見と嗅覚障害. 耳鼻免疫アレルギー (JIAO) 2017;35(3):267-270 査読(有)招待(有)
- 9) 岡崎 健, 都築建三, 橋本健吾, 竹林宏記, 岡秀樹, 児島雄介, 雪辰依子, 三代康雄, 阪上雅史. 簡易な鼻症状アンケートの有用性. 耳鼻臨床 2017;110(4):251-258 査読(有)招待(無)
- 10) 岡崎 健, 都築建三, 橋本健吾, 阪上雅史. 鼻症状アンケート作成の試み. 耳鼻咽喉科ニューロサイエンス 2017;31:46-48 査読(有)招待(無)
- 11) 橋本健吾, 都築建三, 岡崎 健, 阪上雅史. JESREC 基準を満たす片側性慢性副鼻腔炎の検討. 耳鼻免疫アレルギー (JIAO) 2017; 35 (3): 251-255 査読(有)招待(無)

2. 学会発表

- 1) Tsuzuki K, Hashimoto K, Okazaki K, Sakagami M. A Novel Scoring System for Endoscopic Sinus Surgery in Patients with Chronic Rhinosinusitis. Rhinology World Congress-Hong Kong2017 2017.9.3 Hong Kong (口頭/一般)
- 2) Hashimoto K, Tsuzuki K, Okazaki K, Sakagami M. Influence of Opacification in the Frontal Recess on Frontal Sinusitis. Rhinology World Congress-Hong Kong2017 2017.9.3 Hong Kong (口頭/一般)
- 3) Okazaki K, Tsuzuki K, Hashimoto K, Sakagami M. A novel Scoring system of surgical findings at olfactory cleft. 121th American Academy of Otolaryngology Head and Neck Surgery 2017.9.8 Chicago (ポスター/その他)
- 4) 岡崎 健, 都築建三, 橋本健吾, 阪上雅史. 上顎洞炎に対して下鼻道対孔を作成した ESS 症例の検討. 第27回日本頭頸部外科学会総会・学術講演会 2017.2.2 東京 (口頭/一般)
- 5) 橋本健吾, 都築建三, 岡崎 健, 阪上雅史. 片側性慢性鼻副鼻腔炎における JESREC 基準の検討. 第35回日本耳鼻咽喉科免疫アレルギー学会 2017.4.14 旭川 (ポスター/その他)
- 6) 都築建三, 橋本健吾, 岡崎 健, 阪上雅史. 好酸球性副鼻腔炎と非好酸球性副鼻腔炎の手術症例の比較検討. 第35回日本耳鼻咽喉科免疫アレルギー学会 2017.4.14 旭川 (ポスター/その他)
- 7) 岡 直人, 都築建三, 橋本健吾, 岡村春樹, 阪上雅史. ナチュラルキラー細胞の増殖, 表面抗原, 機能に及ぼすインターロイキン-12,-15,-18 の効果. 第35回日本耳鼻咽喉科免疫アレルギー学会 2017.4.15 旭川 (口頭/一般)
- 8) 都築建三, 橋本健吾, 岡崎 健, 竹林宏記, 阪上雅史. 鼻副鼻腔乳頭腫手術症例の臨床的検討. 第118回日本耳鼻咽喉科学会総会・学術講演会 2017.5.18 広島 (口頭/一般)
- 9) 岡崎 健, 都築建三, 橋本健吾, 竹林宏記, 岡秀樹, 児島雄介, 雪辰依子, 阪上雅史. 当院外来受診患者の嗅覚障害における臨床的検討. 第118回日本耳鼻咽喉科学会総会・学術講演会 2017.5.20 広島 (ポスター/その他)
- 10) 都築建三, 橋本健吾, 岡崎健, 阪上雅史. 好酸球性および非好酸球性副鼻腔炎の手術症例の臨床的検討. 第48回日本職業・環境アレルギー学会総会・学術大会 2017.6.30 福井 (口頭/一般)
- 11) 橋本健吾, 都築建三, 岡崎 健, 阪上雅史. 当科における Endoscopic Modified Lothrop Procedure 症例の検討. 第186回耳鼻兵庫県地方部会 2017.7.22 神戸
- 12) 岡崎 健, 都築建三, 橋本健吾, 竹林宏記, 岡秀樹, 児島雄介, 雪辰依子, 阪上雅史. 術中嗅裂スコアリングによる慢性副鼻腔炎患者の術後嗅覚予後の検討. 第186回耳鼻兵庫県地方部会 2017.7.22 神戸
- 13) 都築建三, 橋本健吾, 岡崎 健, 阪上雅史. 内視鏡下副鼻腔手術で下鼻道対孔作成を要した上顎洞炎の検討. 第5回日本耳鼻咽喉科感染症・エアロゾル学会総会・学術講演会 2017.9.21 大

津（口頭/一般）

- 14) 橋本健吾, 都築建三, 岡崎健, 阪上雅史. 当科で施行した Endoscopic Modified Lothrop Procedure 症例の検討. 第56回日本鼻科学会総会・学術講演会 2017.9.29 甲府（口頭/一般）
- 15) 都築建三, 橋本健吾, 岡崎 健, 竹林宏記, 阪上雅史. 慢性副鼻腔炎における術中および術後内視鏡スコアの検討. 第56回日本鼻科学会総会・学術講演会 2017.9.29 甲府（口頭/一般）

- 16) 岡崎 健, 都築建三, 橋本健吾, 竹林宏記, 岡 秀樹, 児島雄介, 雪辰依子, 阪上雅史. 慢性副鼻腔炎手術症例における嗅覚予後因子の検討. 第56回日本鼻科学会総会・学術講演会 2017.9.28 甲府（ポスター/その他）

- 17) 岡崎 健, 都築建三, 橋本健吾, 雪辰依子, 阪上雅史. 当科で提唱した鼻症状アンケート（NSQ）を用いた術前後の評価. 第187回日耳鼻兵庫県地方部会 2017.10.29 西宮

- 18) 黒田一毅, 都築建三, 橋本健吾, 岡崎 健, 阪上雅史. 外転神経麻痺を合併したアレルギー性真菌性鼻副鼻腔炎の1例. 第187回日耳鼻兵庫県地方部会 2017.10.29 西宮

- 19) 都築建三, 橋本健吾, 岡崎健, 黒田一毅, 阪上雅史. 外転神経麻痺を合併したアレルギー性真菌性鼻副鼻腔炎例. 第36回耳鼻咽喉科免疫アレルギー学会 2018.2.24 下関（ポスター/その他）

- 20) 橋本健吾, 都築建三, 岡崎健, 阪上雅史. 甲状腺眼症に対する目窩減圧術の経験. 第36回耳鼻咽喉科免疫アレルギー学会 2018.2.24 下関（ポスター/その他）

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

鼻症状アンケート
NSQ (nasal symptoms questionnaire)

I. 症状

- くしゃみ・鼻のかゆみ
- 鼻みず(鼻汁)
- はなづまり(鼻閉)
- 鼻みずがのどに流れる(後鼻漏・痰)
- におい(嗅覚)の低下
- 痛み(頭痛・頭重感・顔面痛・歯痛)
- 目のかゆみ・涙が流れる
- せき(咳)・のどのイガイガ

NSQスコア
0点: 症状なし
1点: 軽い
2点: 重い
3点: 非常に重い
総得点 30点

II. 鼻の症状による日常生活の支障度

- 生活面での支障(勉強・仕事・外出・社会生活)
- 心身面への負担(睡眠障害・体のだるさ・気分が晴れない)

III. 鼻症状の総括 (VASスケール)

図1. 鼻症状アンケート (NSQ)

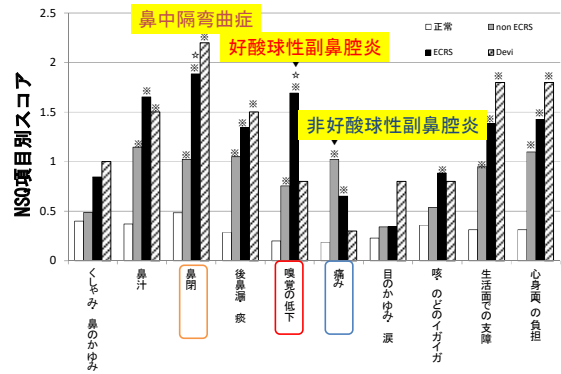


図5. 疾患群の項目別スコア

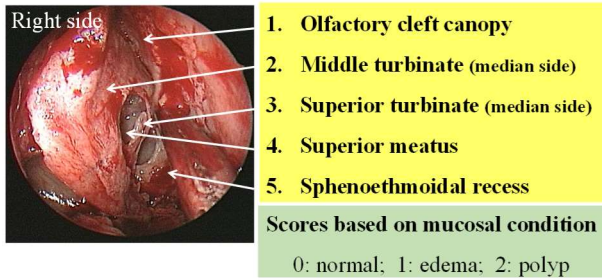


図2. 術中嗅裂部スコア (SOCs)

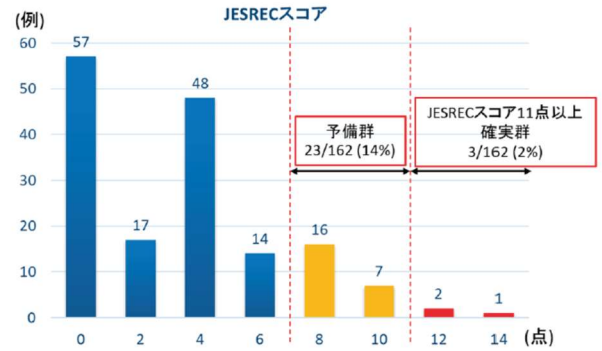


図6. 片側性 CRS における JESREC スコア

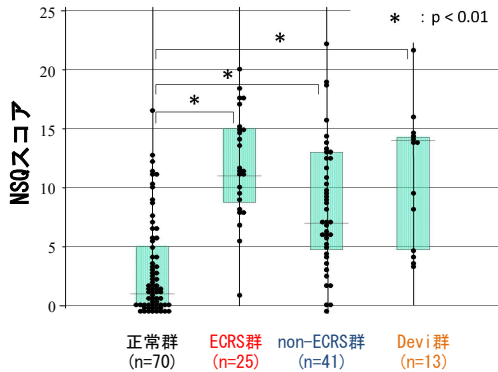


図3. 正常群と各疾患群の NSQ スコア比較

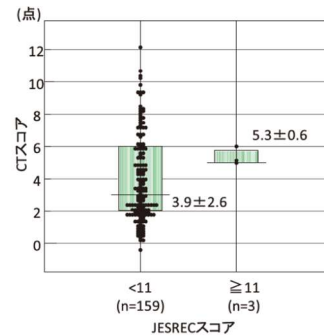


図7. 片側性副鼻腔病変における JESREC 基準と CT スコア

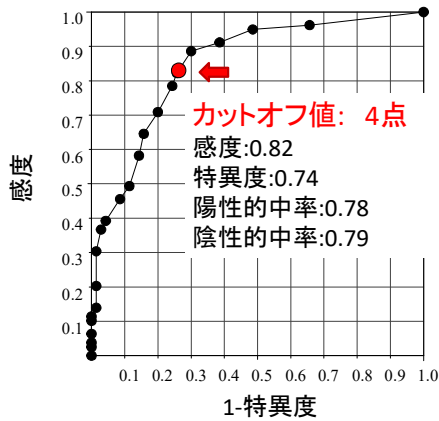


図4. NSQ の ROC 曲線

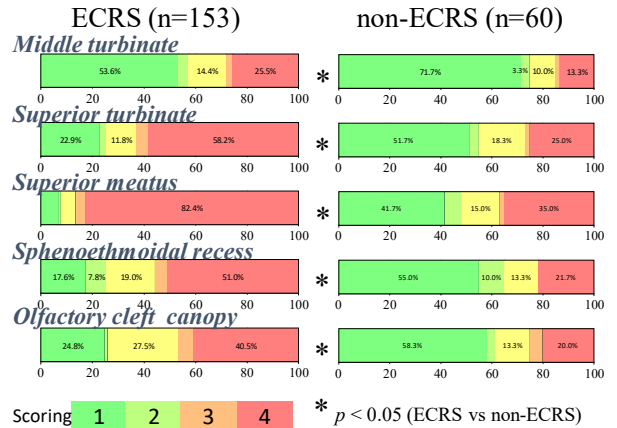


図8. ECRS 群と non-ECRS の SOCs 部位別

(凡例：各部位 0~4 点)

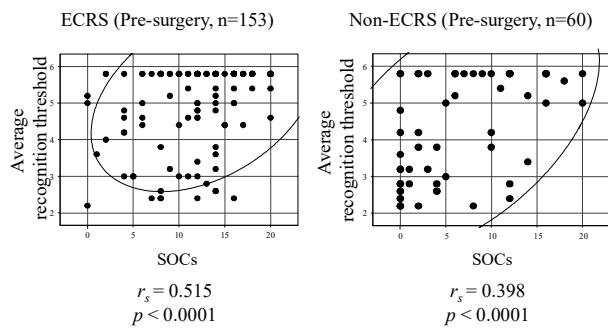


図 9. 術前 SOCs と平均認知域値

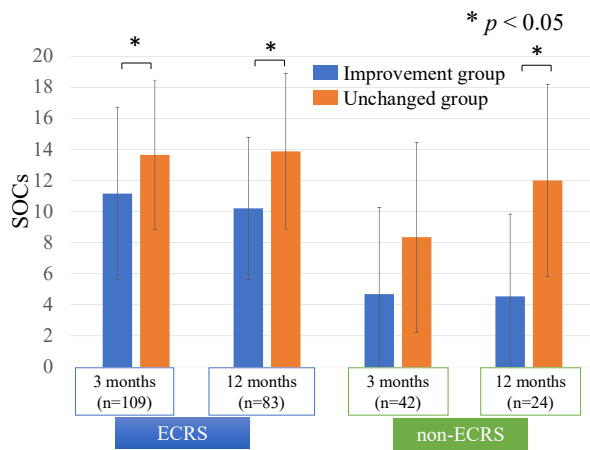


図 10. SOCs と術後嗅覚

好酸球性副鼻腔炎に対する手術治療および保存的治療の予後調査

研究分担者 池田 勝久 順天堂大学医学部耳鼻咽喉科学講座 教授

研究要旨

好酸球性副鼻腔炎症例に対し全国 18 施設共同で疫学調査を行い、症例数（率）、重症度割合の変化を調べる。さらに保存的治療および手術治療において、重症度別、CT 所見別にどれだけのかつどのくらいの治療効果があったかを、visual analog scale (VAS) にて調べることにより、診断基準と重症度分類の見直しの必要性を判断し、診療ガイドラインの作成を目指すことで、好酸球性副鼻腔炎の機序解明、治療法開発に繋げる。

A. 研究目的

好酸球性副鼻腔炎症例の大規模な疫学調査を行うことにより、好酸球性副鼻腔炎の機序解明とともに JESREC 診断基準の見直しを行う。さらに、本疾患が成人発症であるため、本疾患の予防対策の可能性を青少年期の特徴から探ることを目的としている。

B. 研究方法

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

さらに保存的治療、手術治療において、重症度別、CT 所見別にどれだけのかつどのくらいの治療効果があったかを、visual analog scale (VAS) にて調べる。症状別には、嗅覚障害、粘稠な鼻汁、鼻閉、頭痛について改善率と再発率を求める。手術療法においては、どのような術式が最も効果があるか、各施設を比較し同定する。

（倫理面への配慮）

同意を得られた患者からアンケートを行い、症例情報を蓄積するため、プライバシーの厳重な管理を心がける。

C. 研究結果

現在研究期間中であるため、解析中である。

D. 考察

現在研究期間中であるため、解析し次第報告予定。

E. 結論

現在研究期間中であるため、解析し次第報告予定。

F. 健康危険情報

特記事項なし

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

好酸球性副鼻腔炎の重症化に伴う好酸球性中耳炎の感音難聴機序に関する研究

研究分担者 吉田 尚弘 自治医科大学附属さいたま医療センター 教授

研究要旨

好酸球性副鼻腔炎に合併する好酸球性中耳炎の聴力と鼓膜穿孔、鼓室粘膜肥厚の程度、細菌感染の有無及びその起炎菌等、について検討した。ロジスティック解析により中耳粘膜の肥厚のリスク因子として感染、糖尿病、呼吸機能の低下、副腎皮質ステロイド内服の既往などが明らかとなった。また、感音難聴の進行には粘膜肥厚、黄色ブドウ球菌、緑膿菌などの感染がリスク因子であった。好酸球性副鼻腔炎の長期経過、重症化により好酸球性中耳炎が生じ難聴が進行する点から、副鼻腔炎と中耳炎の発症、状態の相関の検討が必要である。

A. 研究目的

好酸球性副鼻腔炎に続発する好酸球性中耳炎の感音難聴の進行は臨床上大きな問題である。好酸球性中耳炎の中耳粘膜肥厚、感染、鼓膜穿孔と聴力閾値との関係について検討を行った。

B. 研究方法

対象は 2008 年 4 月から 2017 年 12 月に自治医科大学附属さいたま医療センターにて好酸球性中耳炎と診断され、副腎皮質ステロイドの鼓室内投与治療が行われた 68 人（男性 30 人、女性 38 人）136 耳、年齢は 32 歳から 80 歳（平均 56 歳）。標準純音聴力検査結果と鼓室粘膜肥厚の程度、鼓膜穿孔の大きさ、感染菌種として黄色ブドウ球菌、CNS、MRSA、緑膿菌、肺炎球菌、モラクセラ・カタラーリス、肺炎球菌等を検討した。

（倫理面への配慮）

倫理委員会の臨床研究承認を得て施行した。

C. 研究結果

中耳粘膜肥厚のリスク因子は、ロジスティック回帰分析により感染、糖尿病、呼吸機能の低下、副腎皮質ステロイド内服の既往、肥満などが有意な因子と考えられたが、好酸球性副鼻腔炎に対する副鼻腔手術の既往の有無との関連について今回の症例数では統計上有意差は認められなかった。また、高度

粘膜肥厚症例は長期経過において有意に骨導閾値を上昇させた。感染菌種の検討では緑膿菌、黄色ブドウ球菌の感染が好酸球性中耳炎重症化の因子と考えられた。

D. 考察

好酸球性副鼻腔炎に合併する好酸球性中耳炎の難治化・重症化因子として中耳鼓室粘膜肥厚、感染の関与が示唆された。好酸球性中耳炎は好酸球性副鼻腔炎発症後時間が経過して、また内視鏡下鼻副鼻腔手術後に生ずることもある。好酸球性副鼻腔炎発症、重症、長期化と相関する好酸球性中耳炎の内耳障害の機序のさらなる検討が必要であると考えられる。

E. 結論

好酸球性副鼻腔炎も感染による増悪が知られており、好酸球性中耳炎においても、鼓膜粘膜肥厚と感染、重症喘息、肥満などが重症、難治化因子として関与す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) 吉田尚弘 難治性中耳炎 ENTONI 205:12-18, 2017.

- 2) 金沢弘美、吉田尚弘 好酸球性中耳炎 ENTONI
208:32-38, 2017.
- 3) 吉田尚弘 好酸球性中耳炎と好酸球性多発血管
炎性肉芽腫症 アレルギーの臨床 37(504):42-
45, 2017.
- 4) Esu Y, Masuda M, Iino Y, Kanazawa H,
Yoshida N. Proposal of a treatment strategy
for eosinophilic otitis media based on
middle ear condition. Otol Neurotol 2018
(in Press)

2. 学会発表

- 1) 増田麻里亜、江洲欣彦、金沢弘美、飯野ゆき子、
吉田尚弘：好酸球性中耳炎の中耳感染リスクに関
する検討、第 35 回日本耳鼻咽喉科免疫アレルギー
学会、2017 年 4 月 13 日 - 15 日、旭川

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

無し

好酸球性副鼻腔炎に関する研究

研究分担者 松根彰志 日本医科大学武蔵小杉病院 教授、耳鼻咽喉科部長

研究要旨

好酸球性副鼻腔炎について、その臨床像の特徴、診断基準、重症度分類については、一定の共通認識が得られ確立されるに至っているが、その病態については種々の説が提唱されている一方で未詳の点が多い。今回我々は、真菌のなんらかの関与について遅延型過敏反応（IV型アレルギー）の点からの検討を慢性副鼻腔炎手術症例を対象に行った。その結果、好酸球性副鼻腔炎（ECRS）症例では、非好酸球性副鼻腔炎（NECRS）症例と比べて有意にカンジダに対する遅延型過敏反応（皮内反応）の陽性率が高かった。また、術後の鼻茸再発率は、カンジダ皮内反応陽性例では同陰性例と比べて有意に高く経過は不良であった。そこで、ECRS 病態には、カンジダに対する遅延型過敏反応が関与している可能性があると考えられた。

A. 研究目的

諸説様々ある難治性副鼻腔炎、ECRS の病態について真菌の遅延型過敏反応の関与の観点から検討することを目的とする。

（倫理面への配慮）

通常の診療の範囲内での検討であり、特別な侵襲や経済的負担を加えるものではない。ただし、院内の倫理委員会での審査を経て、さらに本研究に対する患者の同意を得て実施された。

B. 研究方法

手術を目的として当科に入院した好酸球性副鼻腔炎症例を JESREC Study の診断基準を用いて ECRS と NECRS に分けた。

そして、通常手術症例に対して行っている以下の検査を実施した。

- ① 末梢血中の好酸球数、総 IgE 値、抗原特異的 IgE 抗体価（HD、ダニ、スギ、ヒノキ、ハンノキ、ブタクサ、カモガヤ、イヌ、ネコの皮膚、カンジダ、アスペルギルス）
- ② 鼻汁中好酸球
- ③ 皮内反応（15 分後、48 時間後判定）HD、スギ、カンジダ、アルテルナリア、アスペルギルス、コントロールの皮内反応を検討した。20 mm 以上の発赤または 9 mm 以上の腫疹で陽性とした
- ④ 副鼻腔粘膜の細菌、真菌培養
- ⑤ 術後 3 か月以上経過した時点で、鼻茸の再発の有無で術後経過の良、不良を判定した。

C. 研究結果

ECRS では NECRS と比較して、カンジダの遅延型反応（48 時間後）の陽性率が有意に高かった。さらに陽性例では陰性例と比べて術後経過の不良例が有意に高かった。

カンジダの皮内反応結果は、術中採取された副鼻腔粘膜の真菌培養検査結果を反映したものではなかった。

D. 考察

ECRS が難治性易再発性である原因とカンジダ遅延型皮内反応がなんらかの関係があることが示唆される。しかし、副鼻腔粘膜局所でのカンジダによる感染や即時型アレルギーが上記の皮内反応の結果と（病態論的に）関係する可能性は低いと考えられた。カンジダによる遅延型皮内反応陽性の機序を解明することが、ECRS の病態のを明らかにする手掛かりになると考えられる。

E. 結論

ECRS の病態に、カンジダに対する遅延型過敏反応が関与している可能性が考えられた。その原因となっているカンジダの局在は不明である。

F. 健康危険情報

今回の検討を通じて特に健康に危害を与えたと考えられる事象は認められなかった。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 松根彰志：アレルギー性鼻炎・好酸球性副鼻腔炎 アレルギー・免疫 Vol.24(4), 82-88, 2017.
- 2) 松根彰志：好酸球性副鼻腔炎に対する外科的治療, 私の工夫③-ENTONI 209:47-50, 2017.
- 3) Wakayama N, Matsune S, Okubo K. Delayed type of allergic skin reaction to *Candida albicans* in eosinophilic rhinosinusitis cases. *Auris Nasus Larynx*. 45(1):111-115, 2017.

2. 学会発表

- 1) 若山 望、高原恵理子、松根彰志、大久保公裕、北山康彦：当院における好酸球性副鼻腔炎粘膜における IgE 局所増多の検討. 第 35 回日本耳鼻咽喉科免疫アレルギー学会（旭川市）2017 年 4 月 13 日.
- 2) 松根彰志：副鼻腔炎と喘息・COPD の合併症例への対応. 第 24 回マクロライド新作用研究会（東京都）2017 年 4 月 13 日.
- 3) 若山 望、鈴木宏隆、石田麻里子、関根久遠、山口 智、松根彰志：副鼻腔炎における局所 IgE の検討. 日本耳鼻咽喉科学会神奈川県地方部会（横浜市）2017 年 9 月 2 日.
- 4) 若山 望、石田麻里子、松根彰志、大久保公裕、北山康彦：好酸球性副鼻腔炎粘膜における局所 IgE 増多及びび濾胞樹状細胞の検討. 第 56 回鼻科学会（甲府市）2017 年 9 月 28 日

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

好酸球性副鼻腔炎に対する手術治療および保存的治療の予後に関する研究

研究分担者 中丸裕爾 北海道大学大学院医学研究院 耳鼻咽喉科・頭頸部外科学教室 准教授

研究要旨

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

A. 研究目的

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

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

B. 研究方法

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

（倫理面への配慮）

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

研究対象者の同意に影響を及ぼすような実施計画等の変更が行われる時は、速やかに研究対象者に情報提供し、研究等に参加するか否かについて研究対象者の意思を予め確認するとともに、事前に同倫理審査委員会の承認を得て説明文書・同意文書等の改訂を行い、研究対象者の再同意を得る。

C. 研究結果

ECRS 患者より同意を得て症例登録を開始した。

D. 考察

今後症例登録を進め、治療経過を観察する予定である。

E. 結論

ECRS の予後調査を開始した。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

好酸球性副鼻腔炎における新しいプログラム細胞死の役割に関する研究

研究分担者 太田 伸男 東北医科薬科大学耳鼻咽喉科学 教授

研究要旨

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

A. 研究目的

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

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

B. 研究方法

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

可能性についても検討する。

（倫理面への配慮）

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

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

C. 研究結果

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

D. 考察

炎症の遷延化の機序としてアポトーシスと異なる新しいプログラム細胞死であるEEtosisが注目され

ている。プログラム細胞死の一つであるアポトーシスでは、細胞膜は保たれ、核の濃縮がり、表面に Eat me サインが発現されていることから貪食細胞に捕捉され炎症は速やかに終息する。一方、新しいプログラム細胞死である EEtosis では、好酸球は刺激によって活性化され、細胞膜は破れ、核の崩壊が生じて DNA と組織障害性蛋白である ECP などが細胞外に放出される。EEtosis では Eat me サインは発現されず、組織障害性蛋白を含めた細胞の貪食が進まないため好酸球性炎症の遷延化と重症化が生じるものと推測される。

E. 結論

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

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Ueki S, Ohta N, Takeda M, Konno Y, Hirokawa M: Eosinophilic Otitis Media: the Aftermath of Eosinophil Extracellular Trap Cell Death. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2017 May;17(5):33. doi: 10.1007/s11882-017-0702-5.
- 2) Takahashi Y, Suzuki Y, Ohta N, Kakehata S: Enrichment of airborne Japanese cedar (*Cryptomeria japonica*) pollen in mountain ranges when passing through a front accompanying temperate low pressure. *Aerobiologica* 2017
- 3) Ohta N, Ueki S, Konno Y, Hirokawa M, Kubota T, Tomioka-Matsutani S, Suzuki T, Ishida Y, Kawano T, Miyasaka T, Takahashi T, Suzuki T, Ohno I, Kakehata S, Fujieda S. EEtosis-

derived DNA trap production in middle ear effusion is a common feature of eosinophilic otitis media. *Allergol Int.* 2018 in press doi: 10.1016/j.alit.2017.11.007.

- 4) 湯田厚司, 小川由起子, 鈴木祐輔, 有方雅彦, 神前英明, 清水猛史, 太田伸男: スギ花粉症舌下免疫療法の治療 2 年目 133 例における症状改善の増強効果. *日耳鼻* 120(1):44-51, 2017
- 5) 鈴木貴博, 生島寛亨, 角田梨紗子, 野口直哉, 小倉正樹, 小川武則, 香取幸夫, 東海林史, 太田伸男: 耳下腺腫瘍 78 例の検討. *耳鼻臨床* 110(4):295-302, 2017
- 6) 湯田厚司, 小川由紀子, 萩原仁美, 鈴木祐輔, 太田伸男, 有方雅彦, 神前英明, 清水猛史: スギ花粉舌下免疫療法のヒノキ花粉飛散期の臨床効果. *日耳鼻* 120(6):833-840, 2017
- 7) 太田伸男, 湯田厚司, 小川由紀子, 東海林史, 栗田口敏一, 鈴木直弘, 千葉敏彦, 陳志傑, 武田広誠, 神林児潤一, 志賀伸之, 大竹祐輔, 鈴木祐輔, 柴原義博, 中林成一郎, 稲村直樹, 欠畑誠治, 香取幸夫: アンケートを用いた舌下免疫療法に関するスギ花粉症患者の実態調査 1 シーズン目と 2 シーズン目の比較. *日耳鼻* 120(7):914-921, 2017
- 8) 齋藤裕子, 木場崇剛, 高橋透, 平川寛之, 齋藤美帆, 大友千秋, 佐藤みほ, 渡邊善照, 坂口正展, 角田梨紗子, 野口直哉, 鈴木貴博, 栗田口敏一, 東海林史, 太田伸男: Merkel 細胞癌術後の Carboplatin/Etoposide 併用療法中に著明な血小板減少を来し治療に難渋した 1 例 癌と化学療法 44(8): 685-687, 2017.
- 9) 湯田厚司, 小川由紀子, 鈴木祐輔, 萩原仁美, 太田伸男, 神前英明, 清水猛史: スギ花粉症舌下免疫療法の治療 3 年目 112 例の臨床効果. *アレルギー* 66(9):1172-1180, 2017

2. 学会発表

- 1) 太田伸男: ランチョンセミナー 鼻閉と QOL. 第 118 回耳鼻咽喉科学会総会, 広島; 2017 年 5 月 20 日

- 2) 太田伸男:特別講演 耳鼻咽喉科免疫関連疾患のパラダイムシフト. 第65回日本耳鼻咽喉科東北連合学会, 秋田; 2017年7月22日
- 3) 太田伸男:特別講演 花粉症この奇妙な病気 病態とマネージメント. 第55回日本花粉学会, 浜松; 2017年9月16日
- 4) 太田伸男:花粉症 鼻耳科 第4回日本アレルギー学会 総合アレルギー講習会, 横浜; 2017年12月16日
- 5) 太田伸男:抗原回避 花粉症 第4回日本アレルギー学会 総合アレルギー講習会, 横浜; 2017年12月17日
- 6) 太田伸男:免疫療法 実際、適応と禁忌 第4回日本アレルギー学会 総合アレルギー講習会, 横浜; 2017年12月16日
- 7) 川合唯, 鈴木祐輔, 阿部靖弘, 倉上和也, 伊藤吏, 窪田俊憲, 古川孝俊, 八鍬修一, 浅野敬史, 渡邊千尋, 太田伸男, 欠畑誠次:当科における好酸球性副鼻腔炎症例の検討. 第65回日本耳鼻咽喉科東北連合学会, 秋田; 2017年7月22日
- 8) 川合唯, 鈴木祐輔, 阿部靖弘, 倉上和也, 渡邊千尋, 太田伸男, 欠畑 誠治:当科における好酸球性副鼻腔炎症例の検討. 第56回日本鼻科学会, 甲府; 2017年9月29日
- 9) 太田伸男, 鈴木貴博, 野口直哉, 角田梨紗子, 栗田口敏一, 東海林 史, 鈴木祐輔, 赤塚直子 木村病患者の好酸球活性化機構に関する検討. 日本唾液腺学会, 東京; 2017年11月25日
- 10) 佐竹雅史, 太田伸男, 湯田厚司, 鈴木直弘, 鈴木祐輔, 柴原義博, 稲村直樹, 角田梨紗子, 東海林史, 香取幸夫, 岡本美孝 アンケートを用いた舌下免疫療法に関するスギ花粉症患者の実態調査 1から3シーズン目の比較. 日本耳鼻咽喉科免疫アレルギー学会, 下関; 2018年2月22日
- 11) 太田伸男, 湯田厚司, 角田梨紗子, 東海林史, 佐竹雅史, 清水猛史, 榎本雅夫, 岡本美孝 スギ花粉症患者の血清中 IgG4 値の検討. 日本耳鼻咽喉科免疫アレルギー学会, 下関; 2018年2月22日
- 12) 川合唯, 鈴木祐輔, 阿部靖弘, 倉上和也, 渡邊千尋, 太田伸男, 欠畑政治 好酸球性副鼻腔炎に対する術前ステロイドの使用についての検討. 日本耳鼻咽喉科免疫アレルギー学会, 下関; 2018年2月22日
- 13) 鈴木祐輔, 高橋裕一, 倉上和也, 川合唯, 渡邊千尋, 太田伸男, 欠畑政治 鼻ポリープ組織中のD-アミノ酸の発現様式. 日本耳鼻咽喉科免疫アレルギー学会, 下関; 2018年2月22日
- 14) 倉上和也, 鈴木祐輔, 太田伸男, 川合唯, 渡邊千尋, 欠畑政治 山形県における舌下免疫療法の現状 ~2017年~. 日本耳鼻咽喉科免疫アレルギー学会, 下関; 2018年2月22日

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

内視鏡下鼻内手術における、Supra Bullae Recess に対する局所麻酔薬の有効性の検討

研究分担者 田中康広 獨協医科大学埼玉医療センター 教授

研究要旨

好酸球性副鼻腔炎症例に対する手術の予後因子の一つとして、残存蜂巢を無くすことが挙げられる。しかしながら、好酸球性副鼻腔炎は診断基準にもあるように、篩骨洞に優位なポリープ形成を特徴とする病態であり、ポリープからの出血も多く手術中の解剖学的ランドマークが確認しづらい。残存蜂巢を無くし、鼻内のポリープを除去する手術を安全に達成するためには、術野の出血量をコントロールすることは必須である。そこで我々は、当院にて好酸球性副鼻腔炎のため再手術を要した患者に対し、篩骨洞粘膜を主に栄養する前篩骨動脈の麻酔を術前に行うことによって、周術期の出血量が減少すると仮説を立て、その有用性の検討を行う。

A. 研究目的

好酸球性副鼻腔炎は診断基準にもあるように、篩骨洞に優位なポリープ形成を特徴とする病態である。篩骨洞に充満するポリープを除去する際に、ポリープからの出血が多く安全に蜂巢の除去をすることが困難なことがある。そのため、今回の研究では、10000 倍アドレナリン入り 2%キシロカインを塗布したガーゼを supra bullae に挿入する。術前に篩骨洞粘膜を栄養する前篩骨動脈を収縮させることで、手術中の視野や出血量にどのような影響を及ぼすか研究を行う。

B. 研究方法

JESREC STUDY のスコアリングにて好酸球性副鼻腔炎と診断され、当院または他院で初回手術を施行のちに術後再発した患者を対象とする。手術前に supra bullae cell (SBC) に塗布麻酔を行う群・コントロール群を作成し、前向き二重盲検試験にて検討する。評価項目としては、術中の出血量、術後 CT 所見による残存蜂巢の有無、などを用い、コントロール群と比較をする。

（倫理面への配慮）

遵守すべき倫理指針に関しては審査新臨床研究指針（人を対象とする医学系研究に関する倫理指針）に則る。倫理委員会での承認後、研究対象者に対しては手術に関する十分な説明を行い、全

例でインフォームド・コンセントを行った旨を書面に記録する。また研究対象者に不利益な合併症が生じないように手術操作に細心の注意を払う。

C. 研究結果

現在 12 例に対して手術を施行したが、術後のフォローアップ期間が一年に満たず、観察期間が短いため研究結果としての報告は次年度を予定している。

D. 考察

症例数が現在のところ十分ではないため、症例数を増やし、その結果を待って考察を行う。

E. 結論

最終的な結果を得たうえで本研究の結論を論じたい。

F. 健康危険情報

今回導入した麻酔の方法は、既存の術式内であり、施行に関しての新たな危険性は少ない。

しかしながら安全性をより確実にするため全症例に対して合併症のモニタリングを行い、発生した場合は直ちに当院に報告をする。

G. 研究発表

1. 論文発表

結果をまとめたのち、今後予定している

2. 学会発表

結果をまとめたのち、今後予定している

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)

1. 特許取得

予定共に無し

2. 実用新案登録

予定共に無し

3. その他

無し

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

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
藤枝 重治	好酸球性副鼻腔炎の病態生理と治療	山嵜 達也	医学のあゆみBOOKS 耳鼻咽喉科診療の進歩 40のエッセンス	医歯薬出版	東京	2018	109-113
呉 明美 藤枝 重治	好酸球性副鼻腔炎	小林 俊光 高橋 晴雄 浦野 正美	ENT臨床フロンティア 第2章 アレルギー・鼻	中山書店	東京	2017	144-149
藤枝 重治	好酸球性副鼻腔炎	三嶋 理晃	呼吸器疾患診断治療アプローチ 気管支喘息	中山書店	東京	2017	355-359
藤枝 重治	副鼻腔気管支症候群（後鼻漏を含む）と咳嗽、喀痰	藤森 勝也	咳の診かた、止めかた	羊土社	東京	2016	172-178

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
Imoto, Y. Kato, A. Takabayashi, T. Sakashita, M. Norton, J. E. Suh, L. A. Carter, R. G. Weibman, A. R. Hulse, K. E. Stevens, W. Harris, K. E. Peters, A. T. Grammer, L. C. Tan, B. K. Welch, K. Conley, D. B. Kern, R. C. Fujieda, S. Schleimer, R. P.	Short-chain fatty acids induce tissue plasminogen activator in airway epithelial cells via GPR41&43.	Clin Exp Allergy	48(5)	544-554	2018

Kato Y; Takabayashi T; Sakashita M; Imoto Y; Tokunaga T; Ninomiya T; Morikawa T; Yoshida K; Noguchi E; Fujieda S.	The Expression and Functional Analysis of CST1 in Intractable Nasal Polyps	Am J Respir Cell Mol Biol		Epub ahead of print	2018
Ohta N, Ueki S, Konno Y; Hirokawa M, Kubota T, Tomioka- Matsutani S, Suzuki T, Ishida Y, Kawano T, Miyasaka T, Takahashi T, Suzuki T, Ohno I, Kakehata S, Fujieda S.	ETosis-derived DNA trap production in middle ear effusion is a common feature of eosinophilic otitis media.	Allergol Int.			2017
Hirota T, Nakayama T, Sato S, Yanagida N, Matsui T, Sugiura S, Takaoka Y, Hizawa N, Fujieda S, Miyatake A, Sasaki T, Amagai M, Doi S, Ito K, Ebisawa M, Tamari M.	Association study of childhood food allergy with genome-wide association studies-discovered loci of atopic dermatitis and eosinophilic esophagitis.	J Allergy Clin Immunol	140(6)	1713-1716	2017
Morikawa T, Matsushita K, Iwasaki N, Akasaki S, Yoshimoto T, Fujieda S, Fukuoka, A, Yasuda K.	Activation of group 2 innate lymphoid cells exacerbates and confers corticosteroid resistance to mouse nasal type 2 inflammation	Int Immunol.	29(5)	221-233	2017

Tokunaga T, Ninomiya T, Kato Y, Imoto Y, Sakashita M, Takabayashi T, Noguchi E, Fujieda S.	The significant expression of TRPV3 in nasal polyps of eosinophilic chronic rhinosinusitis	Allergol Int	66(4)	610-616	2017
Takabayashi T, Imoto Y, Sakashita M, Kato Y, Tokunaga T, Yoshida K, Narita N, Ishizuka T, Fujieda S.	Nattokinase, profibrinolytic enzyme, effectively shrinks the nasal polyp tissue and decreases viscosity of mucus	Allergol Int.	66(4)	594-602	2017
Hosokawa Y, Kuboki A, Mori A, Kanaya H, Nakayama T, Haruna S.	Yellow Nail Syndrome With Dramatic Improvement of Nail Manifestations After Endoscopic Sinus Surgery.	Clin Med Insights Ear Nose Throat	10		2017
Nakayama T, Asaka D, Kanaya H, Kuboki A, Haruna S.	Prognostic factors for recurrence after endoscopic sinus surgery for chronic rhinosinusitis with nasal polyps.	Auris Nasus Larynx	43(6)	641-647	2016
Kubota K, Takeno S, Taruya T, Sasaki A, Ishino T, Hirakawa K.	IL-5 and IL-6 are increased in the frontal recess of eosinophilic chronic rhinosinusitis patients.	J Otolaryngol Head Neck Surg	46	36. doi: 10.1186/s40463-017-0214-2.	2017
Takeno S, Okabayashi Y, Kohno T, Yumii K, Hirakawa K.	The role of nasal fractional exhaled nitric oxide as an objective parameter independent of nasal airflow resistance in the diagnosis of allergic rhinitis.	Auris Nasus Larynx	44	435-441	2017

Takahara D, Takeno S, Hamamoto T, Ishino T, Hirakawa K.	Management of Intractable Nasal Hyperreactivity by Selective Resection of Posterior Nasal Nerve Branches.	Int J Otolaryngol		2017:1907 862. doi: 10.1155/20 17/190786 2.	2017
Noyama Y, Okano M, Fujiwara T, Kariya S, Higaki T, Haruna T, Makihara S, Kanai K, Koyama T, Taniguchi M, Ishitoya J, Kanda A, Kobayashi Y, Asako M, Tomoda K, Nishizaki K.	IL-22/IL-22R1 signaling regulates the pathophysiology of chronic rhinosinusitis with nasal polyps via alteration of MUC1 expression.	Allergol Int	66	42-51	2017
Okano M, Fujiwara T, Kariya S, Higaki T, Makihara S, Haruna T, Noyama Y, Koyama T, Omichi R, Orita Y, Miki K, Kanai K, Nishizaki K.	Regulatory effect of TLR3 signaling on staphylococcal enterotoxin-induced IL-5, IL-13, IL-17A and IFN- γ production in chronic rhinosinusitis with nasal polyps.	Allergol Int	65(1)	96-102	2016
Kariya S Okano M, Zhao Pengfei, Kataoka Y, Yoshinobu J, Maeda Y, Ishihara H, Higaki T, Nishizaki K.	Activation of NLRP3 inflammasome in human middle ear cholesteatoma and chronic otitis media...nucleotide-binding oligomerization domain-like receptor protein 3.	Acta Oto- Laryngologica1	36	136-140	2016
Okada N, Nakayama T, Asaka D, Inoue N, Tsurumoto T, Takaishi S, Otori N, Kojima H, Matsuda A, Oboki K, Saito H, Matsumoto K, Yoshikawa M.	Distinct gene expression profiles and regulation networks of nasal polyps in eosinophilic and non-eosinophilic chronic rhinosinusitis.	International Forum of Allergy & Rhinology	in press		2018

Nakayama T, Okada N, Yoshikawa M, Asaka D, Kuboki A, Kojima H, Tanaka Y, Haruna S.	Assessment of suitable reference genes for RT-qPCR studies in chronic rhinosinusitis.	Sci Rep.	in press		2018
Akiyama N, Yamamoto- Fukuda T, Yoshikawa M, Kojima H.	Evaluation of YAP signaling in a rat tympanic membrane under a continuous negative pressure load and in human middle ear cholesteatoma.	Acta otolaryngologica		1351040	2017
Kikuta S, Matsumoto Y, Sakamoto T, Akinori K, Kanaya K, Ueha R, Kagoya R, Nishijima H, Toma-Hirano M, Kikkawa Y, Kondo K, Yamasoba T, Mori K, Kataoka K, Kuboki A, Nakayama T, Asaka D, Otori N, Kojima H, Tsunoda K, Miyaji T, Yamaguchi T.	Longer latency of sensory response to intravenous odor injection predicts olfactory neural disorder.	Sci Rep.	6	35361	2016
Ando Y, Chiba S, Capasso Robson, Okushi T, Kojima H, Otori N, Wada K.	Risk factors for sleep impairment in adult patients with chronic rhinosinusitis.	Auris Nasus Larynx.	43(4)	418-421	2016
Hummel T, Whitcroft KL, et al.	Position paper on olfactory dysfunction..	Rhinology	54(26)	1-30	2017
Shiga H, Miwa T, Taki J, Okuda K, Watanabe N, Tonami H, Nakagawa H.	Prognostic value of olfactory nerve damage measured with thallium-based olfactory imaging in patients with idiopathic olfactory dysfunction.	Sci Rep.	7	3581	2017

Ishinaga H, Kobayashi M, Qtsu K, Nishida K, Sakaida H, Kitano M, Nakamura S, Chiyonobu K, Takeuchi K.	Endoscopic electrocauterization of pyriform sinus fistula.	Eur Arch Otorhinolaryngol.	274(11)	3927-3931	2017
Nishijima H, Kondo K, Nomura T, Yamasoba T	Ethmoidectomy combined with superior meatus enlargement increases olfactory airflow	Laryngoscope Investig Otolaryngol	2	136-146	2017
Umeda- Kameyama Y, Ishii S, Kameyama M, Kondo K, Ochi A, Yamasoba T, Ogawa S, Akishita M	Heterogeneity of odorant identification impairment in patients with Alzheimer's Disease	Sci Rep	7	4798	2017
Baba S, Kondo K, Suzukawa M, Ohta K, Yamasoba T.	Distribution, subtype population, and IgE positivity of mast cells in chronic rhinosinusitis with nasal polyps	Ann Allergy Asthma Immunol	119	120-128	2017
Nishijima H, Kondo K, Toma-Hirano M, Kikuta S, Ando M, Ueha R, Yamasoba T.	Prolonged denervation induces remodeling of nasal mucosa in rat model of posterior nasal neurectomy	Int Forum Allergy Rhinol	7	670-678	2017
Horikiri K, Kikuta S, Kanaya K, Shimizu Y, Nishijima H, Yamasoba T, Kondo K.	Intravenous olfactory test latency correlates with improvement in post-infectious olfactory dysfunction	Acta Otolaryngol	137	1083-1089	2017
Okazaki K, Tsuzuki K, Hashimoto K, Nishikawa H, Takebayashi H, Oka H, Kojima Y, Yukitatsu Y, Mishiro Y, Sakagami M.	Usefulness of our proposed olfactory scoring system during endoscopic sinus surgery in patients with chronic rhinosinusitis	Eur Arch Otorhinolaryngol	275	415-23	2018

Hashimoto K, Tsuzuki K, Okazaki K, Sakagami M.	Influence of opacification in the frontal recess on frontal sinusitis	The Journal of laryngology and otology	131	620-26	2017
Saito T, Tsuzuki K, Yukitatsu Y, Sakagami M.	Correlation between olfactory acuity and sinonasal radiological findings in adult patients with chronic rhinosinusitis.	Auris Nasus Larynx.	43(4)	422-428	2016
Kaga A, Higo R, Yoshikawa H, Yokoi N, Haruyama T, Komatsu H, Yabe A, Kusunoki T, Ikeda K.	A case of multiple empyema caused by Streptococcus intermedius.	Auris Nasus Larynx.	44(6):	745-748	2017
Nomura K. Yamanaka Y, Sekine Y, Yamamoto H, Esu Y, Hara M, Hasegawa M, Shinnabe A, Kanazawa H, Kakuta R.	Predicting postoperative fever and bacterial colonization on packing material following endoscopic endonasal surgery.	Eur Arch Otorhinolaryngol.	274(1)	167-173	2017
Wakayama N, Matsune S, Okubo K.	Delayed type of allergic skin reaction to Candida albicans in eosinophilic rhinosinusitis cases.	Auris Nasus Larynx.	45(1)	111-115	2017.
Kimura H, Konno S, Nakamaru Y, Makita H, Taniguchi N, Shimizu K, Suzuki M, Ono J, Ohta S, Izuhara K, Nishimura M.	Hokkaido-based Investigative Cohort Analysis for Refractory Asthma Investigators: Sinus Computed Tomographic Findings in Adult Smokers and Nonsmokers with Asthma. Analysis of Clinical Indices and Biomarkers.	Ann Am Thorac Soc	14	332-341	2017
Honma A, Takagi D, Nakamaru Y, Homma A, Suzuki M, Fukuda S.	Reduction of blood eosinophil counts in eosinophilic chronic rhinosinusitis after surgery.	J Laryngol Otol.	130(12)	1147-1152	2016

Ueki S, Ohta N, Takeda M, Konno Y, Hirokawa M.	Eosinophilic Otitis Media: the Aftermath of Eosinophil Extracellular Trap Cell Death.	Curr Allergy Asthma Rep.	17(5)	33	2017
Ohta N, Ueki S, Konno Y, et al.	ETosis-derived DNA trap production in middle ear effusion is a common feature of eosinophilic otitis media.	Allrgol Int.	doi: 10.1016/j .alit.2017 .11.007.	In press	2018
Ueki S, Konno Y, Takeda M, Moritoki Y, Hirokawa M, Honda K, Weller Peter F, Matsuwaki, Y, Ohta N, Yamamoto S, Takagi Y, Wada A.	Eosinophil extracellular trap cell death-derived DNA traps: Their presence in secretions and functional attributes.	J Allergy Clin Immunol.	137(1)	258-267	2016 Jan;
Omura K, Nomura K, Aoki S, Katori Y, Tanaka Y, Otori N.	Lacrimal sac exposure and a superior lateral anterior pedicle flap for improved outcomes after Draf type II and III procedures	Int Forum Allergy Rhinol	Article DOI: 10.1002/ alr.22122 .		2018
藤枝 重治	アレルギー相談室 Q&A [耳鼻咽喉科]好酸球性副鼻腔 炎の指定難病への対応を教え てください。	アレルギーの臨床	36(4)	89	2016
藤枝 重治, 二之宮 貴裕, 森川 太洋, 富田 かおり	好酸球性副鼻腔炎	臨床免疫・アレル ギー科	65(1)	52-56	2016
藤枝 重治	鼻炎・副鼻腔炎の対応	Medical Practice	33(12)	1979-1985	2016
藤枝 重治, 木村 幸弘, 加藤 雄士, 堤内 俊喜	抗体薬はアレルギー性鼻炎 (好酸球性副鼻腔炎) のター ゲットになるか	Prog Med	36(11)	1529-1533	2016
藤枝 重治, 二之宮 貴裕, 森川 太洋, 富田 かおり	好酸球性副鼻腔炎の特徴と臨 床症状への対処法	新薬と臨床	66(1)	86-91	2017

藤枝 重治	好酸球性副鼻腔炎	日本気管食道科学 会会報	69(2)	131-133	2018
金谷 洋明, 柏木 隆志, 平林 秀樹, 春名 眞一	好酸球性副鼻腔炎鼻茸組織中 のMatrix metalloproteinase 8陽性好中球の検討	耳鼻咽喉科免疫ア レルギー	35(2)	70-71	2017
柏木 隆志, 金谷 洋明, 平林 秀樹, 春名 眞一	低酸素条件下での副鼻腔組織 形態の変化 ～器官培養モデルを用いた 検討～	耳鼻咽喉科免疫ア レルギー	35(2)	126-127	2017
今野 渉, 柏木 隆志	局所ステロイド処置による好 酸球性副鼻腔炎術後の再燃抑 制効果	日鼻誌	56	97-102	2017
竹野 幸夫, 岡林 大, 河野 崇志, 弓井 康平, 平川 勝洋	鼻アレルギー診断において鼻 呼気一酸化窒素濃度 (nasal FeNO) は鼻腔通気抵抗とは独 立した客観的指標である。	日耳鼻	125	75-76	2017
鴻 信義	内視鏡下副鼻腔手術 (ESS) V 型の習得. 副鼻腔炎に伴う眼 窩手術, 頭蓋底手術.	耳喉頭頸	147	310-317	2017
鴻 信義	好酸球性副鼻腔炎の効果的な 治療法 再発時の対応	MB ENT	209	57-63	2017
小林 正佳	嗅覚障害に対する手術治療	JOHNS	33	234-238	2017
森下 裕之, 小林 正佳	篩骨洞手術	JOHNS	33	831-836	2017
小林 正佳	好酸球性副鼻腔炎に対する手 術 -嗅裂の処置, 再手術例 への対応を含めて-	MB ENT	216	36-46	2018
都築 建三, 橋本 健吾	◆特集・実践! 内視鏡下鼻内 副鼻腔手術-コツと注意点- 前頭洞手術-両側前頭洞単洞 化を含めて-	MB ENT	216	415-23	2018

都築 建三	嗅覚とその障害】各種疾患と嗅覚障害 慢性副鼻腔炎と嗅覚障害	JOHNS	33	191-96	2017
都築 建三	第23回日本鼻科学会賞受賞講演 副鼻腔手術の術後内視鏡スコア	日鼻誌	56	18-28	2017
都築 建三, 橋本 健吾	【抗菌薬を使いこなす】《鼻・副鼻腔領域》慢性鼻副鼻腔炎	耳鼻咽喉科・頭頸部外科	89	419-26	2017
都築 建三	◆特集・好酸球性副鼻腔炎の効果的な治療法-私の治療戦略- 外科的治療を優先する病態	MB ENT	209	25-32	2017
都築 建三	慢性副鼻腔炎の鼻内所見と嗅覚障害	耳鼻免疫アレルギー (JIAO)	35	267-70	2017
岡崎 健, 都築 建三, 橋本 健吾, 竹林 宏記, 岡 秀樹, 児島 雄介, 雪辰 依子, 三代 康雄, 阪上 雅史	簡易な鼻症状アンケートの有用性	耳鼻咽喉科臨床	110	251-58	2017
岡崎 健, 都築 建三, 橋本 健吾, 阪上 雅史	鼻症状アンケート作成の試み	耳鼻咽喉科ニューロサイエンス	31	46-48	2017
橋本 健吾, 都築 建三, 岡崎 健, 阪上 雅史	JESREC基準を満たす片側性慢性副鼻腔炎の検討	耳鼻免疫アレルギー (JIAO)	35	251-55	2017
吉田 尚弘	難治性中耳炎	ENTONI	205	12-18	2017
金沢 弘美, 吉田 尚弘	好酸球性中耳炎	ENTONI	208	32-38	2017
吉田 尚弘	好酸球性中耳炎と好酸球性多発血管炎性肉芽腫症 (EGPA)	アレルギーの臨床	37(504)	42-45	2017

松根 彰志	好酸球性副鼻腔炎に対する外科的治療, 私の工夫③	-ENTONI 209:47-50,	209	47-50	2017
松根 彰志	松根彰志. アレルギー性鼻炎・好酸球性副鼻腔炎	アレルギー・免疫	Vol.24(4)	82-88,	2017