

厚生労働科学研究費補助金

難治性疾患政策研究事業

好酸球性副鼻腔炎における手術治療および抗体治療患者の
QOL 評価と重症化予防に関する研究

令和4年度 総括研究報告書

研究代表者 藤枝 重治

令和5（2023）年 5月

目 次

I. 総括研究報告

好酸球性副鼻腔炎における手術治療および抗体治療患者の QOL 評価と重症化予防に関する研究 -----	1
藤枝 重治	

II. 分担研究報告

1. 好酸球性副鼻腔炎におけるバイオマーカー、上下気道病態の関連性、COVID-19 禍によるアレルギー感作に関する研究 -----	7
竹野 幸夫	
2. 好酸球性副鼻腔炎における嗅覚障害の病態解明と治療法に関する研究 -----	11
三輪 高喜	
3. 好酸球性副鼻腔炎における手術治療および抗体治療患者の QOL 評価と重症化予防に関する研究 -----	13
小林 正佳	
4. 好酸球性副鼻腔炎における手術治療および抗体治療患者の QOL 評価と重症化予防に関する研究 -----	15
近藤 健二	
5. 好酸球性副鼻腔炎の手術症例における術後予後の臨床的推測に関する研究 -----	17
都築 建三	
6. 好酸球性副鼻腔炎における手術治療および抗体治療患者の QOL 評価と重症化予防に関する研究 -----	23
吉田 尚弘	
7. 好酸球性鼻副鼻腔炎の病態における腸内カンジダの関与の可能性に関する研究 -----	25
松根 彰志	
8. 好酸球性副鼻腔炎に発症における SIRT1 の関与 -----	27
中丸 裕爾	
9. 好酸球性副鼻腔炎における手術治療および抗体治療患者の QOL 評価と重症化予防に関する研究 -----	29
太田 伸男	
10. 好酸球性副鼻腔炎における IL-4 受容体 α 鎖発現と粘膜内リンパ組織形成に関する研究 -----	33
岡野 光博	
11. 好酸球性副鼻腔炎における手術治療および抗体治療患者の QOL 評価と重症化予防に関する研究 -----	35
秋山 貢佐	
12. 好酸球性副鼻腔炎における手術治療および抗体治療患者の QOL 評価と重症化予防に関する研究 -----	37
平野 康次郎	

1 3.	好酸球性副鼻腔炎における手術治療および抗体治療患者の QOL 評価と重症化予防に関する研究	38
	朝子 幹也	
1 4.	鼻副鼻腔乳頭腫の増殖因子に関する研究	39
	上野 貴雄	
1 5.	好酸球性副鼻腔炎における手術治療および抗体治療患者の QOL 評価と重症化予防に関する研究	41
	館野 宏彦	
1 6.	好酸球性副鼻腔炎における治療指針作成とその普及に関する研究	43
	中村 真浩	
III.	研究成果の刊行に関する一覧表	46

好酸球性副鼻腔炎における手術治療および抗体治療患者の
QOL 評価と重症化予防に関する研究に関する研究

研究代表者 氏名 藤枝 重治 所属 福井大学 職名 教授

研究要旨

本研究班が開設したホームページにて、手術症例の登録と保存的治療症例の登録を継続した。現在手術症例 1093 例が登録された。鼻・副鼻腔手術ウェブ講義を開催し、登録者数は 435 人となっている。登録の際に実施したウェブ調査では、医師のステロイド使用調査の現況が分かり、この数年間で経口ステロイド使用は減少していることが分かった。基礎研究では、レチノイン酸による代替治療法の可能性が提示され、血管内皮細胞に発現している peripheral lymph node addressin (PNAd) を介して好酸球が鼻茸に浸潤していた。Transglutaminase (TGM) isoforms、苦み受容体も病態に関与している可能性を見出した。好酸球性副鼻腔炎では、非好酸球性副鼻腔炎に比べ、嗅覚障害の程度が重症で、客観的検査および自覚症状も有意に悪化していた。それらの嗅覚障害は、抗体治療と経口ステロイドで 70% の症例で回復を示していた。また好酸球性副鼻腔炎に合併している好酸球性中耳炎の症状は、生物製剤治療で軽快したが、その効果は一律ではなく、デュピルマブが最も有意に軽快させていた。血清中ペリオスチンは好酸球性副鼻腔炎の臨床マーカーとして有力であるが、デュピルマブが有効であった症例では有意に低下した。ハンズオンセミナー・手術手技セミナーは順調に開催され、参加者から好評を得ている。市民講座に関しても、患者およびその家族が出席し講演後に多数の質問を受け、この病気の啓蒙となっている。今後は患者ニーズ調査を充実させることで本疾患を取り巻く包括的な医療状況を評価できると思われる。

A. 研究目的

好酸球性副鼻腔炎 (E CRS) のコントロールに関して、経口ステロイド使用は、長期使用による副作用の発生を考慮して国際的には使用抑制の機運がある。その背景には E CRS に対して保険適応となった生物学的製剤の使用が大きい。これらの難治性副鼻腔炎治療に関する国際的な変化の中にあって、国内の医師の治療実態を適切に捉えた調査は重要である。

(1) レジストリ研究：本研究班による ESS 患者を電子登録システム利用により登録してレジストリーを作成しており、2015 年から 2020 年までの間の術後の経口ステロイド使用状況調査と、生物学的製剤が使用開始になった後の期間である 2022 年の経口ステロイド使用状況調査を行う。

(2) アンケート調査：E CRS の治療において重要な位置づけである内視鏡下鼻内手術 (ESS) については、効果的にかつ、安全に行うことが重要であるため、鼻・副鼻腔手術ウェブ講義を開催して全国の耳鼻咽喉科医に日本鼻科学会を通じて視聴者を募って実施する。

(3) 基礎研究：E CRS の治療薬には、従来から経口ステロイドがあったが、近年の生物学的製剤は重要な位置を占めつつある。一方で、医療費が高額になる、

休業の目安が不明確という課題がある。これらの治療薬のメリット、デメリットを補うための新規治療法の開発も必要になる。ステロイドホルモンとは別の作用を持つホルモンとして脂溶性ビタミンがあるが、ビタミン A やその活性化代謝物であるレチノイン酸を臨床応用するための用いた基礎研究を行う。

(4) 市民講座：第 61 回日本鼻科学会 (石川県金沢市、金沢市文化ホール、金沢ニューグランドホテル) にて市民講座を開催する。

(5) ハンズオンセミナー：同学会内で、効果的かつ、安全な手術療法の普及を目的とした研修目的の臨床ハンズオンセミナーを共催で実施する。

B. 研究方法

(1) 患者レジストリー調査は継続して行っており、各研究分担者の施設において手術を行った症例、保存的症例において使用した薬剤情報、鼻ポリープの再発情報、術前と比較した臨床症状の情報を蓄積する。2015 年から 2020 年までの間の術後の経口ステロイド使用状況調査を解析する。鼻・副鼻腔手術ウェブ講義に登録した 435 人に、医師の経験年数、E CRS に対する治療法 (ESS 手術、マクロライド少量長期療法、

経ロステロイド薬、鼻噴霧用ステロイド、生物学的製剤(デュピルマブ)、術後ステロイド、漢方薬)の経験、使用期間についてウェブアンケート調査を行った。

502名のECRSと500名のNon-ECRSで嗅覚障害の程度および各種検査データ、それぞれの治癒率を検討した。

ECRSに合併している好酸球性中耳炎に対して行われた生物学的製剤の効果を各製剤別に検討した。

(2) ECRSに対する鼻内視鏡手術(ESS)については、鼻・副鼻腔手術ウェブ講義を開催する。講演者は、国内で手術及び解剖学実習をオープン開催して教育を行っている大学のCSTコース(Cadaver dissection course)をオーガナイズしている講師とする。開催方法はZoomを用いたウェブ講義とし、手術教育方法や各施設の手術法についてのウェブ講義を年6回の予定で開催する。開催案内は日本鼻科学会のホームページに告知をして周知する。参加者は参加登録をする際に、ウェブアンケートに協力することとし、回答結果を本研究に使用していいことを了解したものの回答のみを使用する。

(3) アスピリン喘息に伴う副鼻腔炎(CRS)患者(AERD)は、易再発性の鼻ポリープにより再手術が複数回となるほどの重症であることが多い。この重症炎症を持つAERD患者の鼻ポリープについて、上皮機能の維持に必要な物質であるビタミンAおよびその活性化代謝物であるレチノイン酸が鼻ポリープ形成の病態に関与していることを明らかにするための解析を行う。

鼻副鼻腔疾患で手術施行した症例の味覚受容体T2R38の遺伝子多型(SNP)を解析した。またT2R14、38のmRNA発現をRT-PCRにて測定した。口腔(舌乳頭、陽性対照)と鼻副鼻腔組織を免疫染色により味覚受容体発現を確認した。

鼻茸組織と対照群として鈎状突起を用い、TGMアイソフォームの発現をRT-PCRを用いて定量し、各群におけるTGMアイソフォームmRNAの発現量の差について検討を行った。有意な発現量の差を認めたTGMアイソフォームについて、発現量と鼻茸組織中好酸球数との間の相関について検討した。さらに各TGMアイソフォームにおいて、HE染色と免疫組織化学染色を行い同蛋白の産生細胞について検討した。さらにレーザー走査型共焦点顕微鏡(LSCM)を用いて、TGMアイソフォームの細胞内局在について検討した。

さらにTGMアイソフォームと第XIII因子において、 α -トロンビン存在下でフィブリン凝固能を評価し、凝固物を分解した上清を用いて、SDS-PAGEでフィ

ブリン重合反応の相違を検討した。

血管内皮細胞に発現しているperipheral lymph node addressin(PNAd)を免疫組織化学で検討した。血清中ペリオスチンをELISAにて測定した。

(4) 第61回日本鼻科学会(石川県金沢市、金沢市文化ホール、金沢ニューグランドホテル)にて市民講座を開催する。

(5) 第61回日本鼻科学会で、効果的かつ、安全な手術療法の普及を目的とした研修目的の臨床ハンズオンセミナーを共催で実施する。

(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

(1) 電子登録システムには、2022年度末までに、手術症例1093名が登録されている。2015年から2020年までの間の術後のステロイド使用状況調査をまとめた結果からは、術後6か月時点で好酸球性副鼻腔炎患者のステロイド使用は68.6%と高かった。JESRECスコアによりECRSの重症度をより客観的に認識されたことにより、再発抑制のための経ロステロイド使用が多くなったものと考察した。その治療に使用する薬剤、特に経ロステロイド使用についてのコンセンサスは統一されていないことが課題であったが、生物学的製剤の登場により、経ロステロイドを含む治療薬の使用法については変化が予想されたため、ウェブ調査を行い全国の現況を調査解析した。第2回目までのウェブ講義登録者435人の内訳は、医師経験年数5年以下が84人、6~10年が89人、11~20年が129人、21年以上が119人であった。ESS手術の経験は6~10年、11~20年、21年以上の医師に多く、それらの医師において、経ロステロイド薬、鼻噴霧用ステロイド、生物学的製剤の使用が多かった。この結果から、ECRSの実臨床での担当医はこれらの経験数の医師が当たっていることが判明した。一方で、マクロライド少量長期療法は5年以下の医師も処方しているため、広く使用されている治療法であった。医師経験6年以上で、術後経ロステロイドの処方期間を調査した結果、2週間程度がおよそ半数で、1か月程度が2割

ほどであった。一方で、半年以上と答えたのは10%程度であった。術後に経口ステロイドを使用しないという答えも1割以上に見られた。

ECRS、NECRSともに性別では男性が女性の1.5倍多く、平均年齢はそれぞれ53.3歳、54.4歳と差はなかった。気管支喘息の合併率は、NECRSが13.4%であったのに対し、ECRSでは49.3%と半数が合併した。嗅覚障害の程度は、自覚的評価、VAS、SAOQ、平均検知域値、認知域値、Open EssenceスコアいずれもECRSの方が高度であった。治療としてECRSは、短期間の経口ステロイドの後、ステロイド点鼻、鼻噴霧用ステロイドを行い、易再発例に対しては内視鏡下副鼻腔手術(ESS)を行った。ESS後も再発例に対しては生物学的製剤・デュピルマブの投与を行った。NECRSに対しては、マクロライド系抗生物質の少量長期投与、粘液溶解薬の内服など保存的治療を行い、改善が得られない例に対してはESSを行った。

治療前の嗅覚障害の重症度が中等症以上、すなわち基準嗅力検査の平均認知域値が2.6以上の症例で、治療前後に基準嗅力検査による評価ができた症例、ECRS、NECRSそれぞれ297例、130例の治療後の嗅覚機能を比較検討した。日本鼻科学会診断基準で治癒、軽快となった改善率は、ECRSが72.1%、NECRSが63.6%であった。年齢による治療効果に関して、ECRS症例では、55歳未満の群で56歳以上の群よりも有意に改善率が高く、NECRS症例では治癒、軽快を合わせた改善率では年齢による有意差は出なかったものの、治癒に至る症例は51.1%と56歳以上の症例よりも高い傾向を示した。静脈性嗅覚検査で嗅感の発来を認めた症例は認めなかった症例よりも、ECRS、NECRSともに有意な改善を示した。デュピルマブを投与した21例は全例中等症以上であり、脱失例が15例(71.4%)を占めたが、デュピルマブ投与後には脱失は1例(4.8%)のみとなり、軽快と治癒を含めた改善率は81.0%であった。また、平均認知域値が1.0以下の正常にまで復した症例が8例(38.1%)認め、平均認知域値も治療前の5.40から治療後は2.25と著明な低下を認めた。

ECRSに合併している好酸球性中耳炎にはオマリズマブ(11例)で副腎皮質ステロイド鼓室内投与回数は減少した。メポリズマブ(8例)でステロイド鼓室内投与回数は減少したが粘膜肥厚、側頭骨粘膜腫脹のスコアが悪化した例があった。ベンラリズマブ(7例)：ステロイド鼓室内投与回数は増加した例があった粘膜肥厚の程度、側頭骨粘膜腫脹が全例で維持または改善した。今回の研究では評価人数が少なく、評価人数を増やして評価する必要がある。デュピルマブ(22例)：ステロイド鼓室内投与回数は減少、気導聴力閾値、側頭骨粘膜腫脹ともに有意差を認め改善し、粘膜腫脹

は全例で維持または改善した。

(2) 鼻・副鼻腔手術ウェブ講義は、2022年10月から第1回が開始となった。第1回の講師は愛媛大学の西田直哉氏が担当し、登録者304人、参加者158人であった。参加者のうち、医師の経験年数が11年以上の群が全体の60%を占めており、ECRS治療の実臨床担当者から指導医まで幅広く参加していた。第2回は2022年12月に開催され、講師は北海道大学の鈴木正宣氏が担当し、登録者466人、参加者184人であった。第3回は2023年2月に開催され、講師は京都大学の中川隆之氏、金沢医科大学の八尾亨氏が担当し、登録者512人、参加者は154人であった。

(3) 好酸球性副鼻腔炎の鼻ポリープ産生制御におけるレチノイン酸の役割

アスピリン喘息(AERD)患者、鼻ポリープを伴うCRS患者から鼻ポリープ組織を、鼻ポリープを伴わないCRS患者、健常者からは鈎状突起を採取して比較したところ、AERD患者の鼻ポリープにおいて、ビタミンAとレチノイン酸はCRS患者よりも低く、tPAも低下していた。(p<0.01)組織中のビタミンAとレチノイン酸、線溶系マーカーとしてtPAとdダイマー濃度をELISA法で測定した結果、線溶系マーカーであるtPAとdダイマー濃度はAERDにおいて最も低かった。(p<0.01)正常ヒト気道上皮細胞をレチノイン酸とIL-13の組み合わせで24時間刺激して培養細胞中のtPAのmRNA発現、培養上清中のtPAタンパク濃度を測定したところ、培養細胞ではレチノイン酸刺激によりtPA発現は15倍上昇し、同時刺激によりIL-13のtPA発現抑制を逆転させた。(p<0.01)AERD患者の組織ではレチノイドが減少しており、tPA産生減少に伴い線溶系活性を低下させている可能性がある。

ECRSとNon-ECRSのTAS2R38の遺伝子多型を解析した。疾患群ごとの比較では、副鼻腔炎群ではPAV/PAV(いわゆるsuper taster)のgenotypeの割合が少なく、PAV/AVIとAVI/AVIの割合が多い傾向を認めた。組織由来のmRNAレベルににおいてT2R14、38の発現を確認した。Non-ECRSの篩骨粘膜とECRSの鼻茸組織において、T2R38 mRNA発現量は有意差をもって低下を認め、病態との関連性が示唆された。

TGMアイソフォームであるTGM1、2、3、5は両群間の各サンプルにおいてそれぞれmRNA発現を認め、TGM1、2、3、5は対象群と比較して、CRSwNP群で有意なmRNA高発現を認めた。またTGM2では有意な低発現が認められた(p<0.01)。TGM1の発現量は鼻茸組織中好酸球数密度と有意な正の相関

($p < 0.05$, $r = 0.513$)を示した。

免疫組織化学染色において、TGM1 産生細胞は主として粘膜下層に認められたが、鉤状突起に比べて鼻茸でより高度に認められた。LSCM による評価にて、TGM1 産生細胞が好酸球 (MBP 陽性細胞) と共陽性所見を示しており、好酸球の細胞質領域に TGM1 が局在していることが示された。また α -トロロンビンの存在下において、TGM1 は第 XIIIa 因子と同様のフィブリン重合能を示した。SDS-PAGE におけるフィブリン重合体の構成要素の検討から、 α -、 β -、 γ -フィブリン単量体、 γ - γ 二量体、 α - α 重合体が TGM1 と第 XIIIa 因子ではほぼ同様に確認された。

血清ペリオスチンは ESS 前に高値を示していたものは、有意に再発しやすかった。デュピルマブによって効果のあった症例では、血清ペリオスチンは有意に低下した。

(4) 第 61 回日本鼻科学会 (石川県金沢市、金沢市文化ホール、金沢ニューグランドホテル) にて市民講座を開催した。テーマ「潤いのある暮らしは健康な鼻と耳から」日時: 10 月 15 日 (土) 16 時~17 時 30 分、会場: 金沢市文化ホール、講演「鼻から考える私達の健康~時代と共に変化する鼻の疾患~」講師: 高林哲司氏 (福井大学耳鼻咽喉科・頭頸部外科)

(5) 同学会内で、手術研修目的の臨床ハンズオンセミナーを共催で実施した。鼻・副鼻腔の構造を実際のモデルの CT 画像をもとに 3D プリンターによって構築され、粘膜に模したコーティングが施されており、より実際の手術に近いモデルを採用している。専門医、専修医、後期研修医、医学生が参加した。

D. 考察

(1) 術後の経口ステロイド使用期間は以前と比べてかなり見直されている実態が分かる。国際的なステロイド使用の減少が国内にも影響を及ぼしていると考えられた。今後、本研究班では、術前、術後の経口ステロイド使用について、使用する時期と使用の目的、使用する薬剤、用量、用法を提案していく必要がある。特に、術後の維持期に増悪予防目的に使用する経口ステロイドを減じ、急性増悪時に使用する対症療法に関して国内の共通認識を形成していく必要がある。

ECRS、NECRS とともに治療による嗅覚障害の改善は約 70% と高く、両者を比較すると、ECRS は NECRS に比較して嗅覚障害の程度は高度であるにもかかわらず、治療による効果は高かった。両者ともに治療により改善が得られなかった症例に関しては、嗅粘膜の閉鎖による気導性嗅覚障害のみならず、嗅神経の障害を合併している可能性が考えられる。静脈性

嗅覚検査で反応が得られない症例では、嗅覚の改善率が不良であり、それを示唆しているものと思われる。ECRS では従来の経口ステロイド療法、ESS で改善が得られない症例に対してデュピルマブの投与を行っているが、非常に高い改善率を示したことから、第三の治療手段として有効であり、今後は経口ステロイド、ESS においても予後不良が予想される症例では、早期の使用を検討する必要があるものと思われた。

ステロイドの鼓膜内投与は好酸球性中耳炎の基本的な治療である。細径の穿刺針を用いた鼓室内ステロイド投与でも頻回に投与すると鼓膜穿孔は起こりうるため、投与頻度を確認し、より低侵襲な投与方法を試みる必要がある。鼓膜穿孔のあり感染が比較的長期間みられない症例では鼓膜穿孔閉鎖術は長期的な感染予防、感音難聴進行防止の為に有用である可能性が示唆された。

耳漏や中耳粘膜肥厚を認める好酸球性中耳炎の患者に対して生物学的製剤の使用が有用である可能性がある。今後それぞれの病態に則した生物学的製剤を選択する必要がある。好酸球性中耳炎と類似した臨床像をもつ好酸球性多発血管炎性肉芽腫症もあり、疾患の鑑別と個々の症例に応じた治療法の選択を明らかにしていくことが求められる。

(2) 鼻・副鼻腔手術ウェブ講義は、登録者も多く、毎回の参加者も 150 人以上を確保しており、関心の高いものとなっている。これを継続することにより、標準的な手術療法や、その教育方法、トレーニングを受ける機会についての周知が図られていくため、今年度も継続していく。

(3) 好酸球性副鼻腔炎の鼻ポリープ産生制御におけるレチノイン酸の役割として、ビタミン A やレチノイン酸を患者に投与することにより、鼻粘膜上皮細胞からの tPA 産生を誘導し線溶系が活性化することにより鼻ポリープが縮小する、もしくは増大を予防するといった治療応用の可能性が示唆された。

(4) (5) 今後も日本鼻科学会での市民講座開催、同学会内での臨床ハンズオンセミナーを共催で実施していくことが有用である。

(その他) ECRS の患者ニーズ調査については、Patient and Public Involvement=患者・市民参画の観点から、本研究班で取り上げるべき重要な柱と考えている。現在、研究計画を班内で準備しており、倫理審査申請への準備を進めている。実施の骨子としては、上記のウェブ講義で登録の得られた全国 500 の医師に対して、紙ベースの調査用紙を配布し、各医師 5 人の患者調査用紙に記入してもらい、集計、解析を行う

予定である。患者やその家族、市民の方々の経験や知見・想いを積極的に将来の治療や ケアの研究開発、医療の運営に活かす取り組みを進めている。

E. 結論

予後調査のレジストリー、ウェブ登録者からの臨床実態調査から、経口ステロイド使用に関するコンセンサス形成に向けて学会での発表、論文作成を進める必要がある。また、医師のみの調査ではなく、患者ニーズ調査を加えていくことにより、本研究班の活動が国民の健康に資するものになるよう、成果を出す。市民講座による一般への普及活動も継続していく。新規治療法の開発、出口戦略についても進めていく。

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Sakashita M, Takabayashi T, Imoto Y, Homma T, Yoshida K, Ogi K, Kimura Y, Kato A, Stevens WW, Smith SS, Welch KC, Norton JE, Suh LA, Carter RG, Hulse KE, Seshadri S, Min JY, Pothoven KL, Conley DB, Tan BK, Harris KE, Kern RC, Haruna S, Matsuwaki Y, Ochiai R, Fujieda S, Schleimer RP. Retinoic acid promotes fibrinolysis and may regulate polyp formation. *J Allergy Clin Immunol*. 2022 Nov;150(5):1114-1124.
- 2) Izuhara K, Fujieda S, Ohta N.
The functional role and the clinical application of periostin in chronic rhinosinusitis. *Expert Rev Clin Immunol*. 2023 Mar 30:1-10.
- 3) Kato E, Tsutsumiuchi T, Muramoto A, Tokunaga T, Fujieda S, Kobayashi M. The Percentage of PNAd-Expressing Vessels is Correlated with Disease Severity in Eosinophilic Chronic Rhinosinusitis. *Am J Rhinol Allergy*. 2023 Jan;37(1):43-50.
- 4) Peters AT, Soler ZM, Kern RC, Heffler E, Maspero JF, Crampette L, Fujieda S, Lane AP, Zhang H, Nash S, Khan AH, Siddiqui S, Jacob-Nara JA, Rowe P, Deniz Y.
Improvement in patient-reported "taste" and association with smell in dupilumab-treated patients with severe chronic rhinosinusitis with nasal polyps from the SINUS-24 and SINUS-52 trials. *Clin Exp Allergy*. 2022 Sep;52(9):1105-1109.
- 5) Ogi K, Valentine R, Suzuki M, Fujieda S, Psaltis AJ, Wormald PJ. The anatomy of the foramina and efferent nerve fibers from the pterygopalatine ganglion in posterolateral nasal wall. *Laryngoscope Investig Otolaryngol*. 2022 May 20;7(3):679-683
- 6) Asano K, Tamari M, Zuberbier T, Yasudo H, Morita H, Fujieda S, Nakamura Y, Traidl S, Hamelmann E, Raap U, Babina M, Nagase H, Okano M, Katoh N, Ebisawa M, Renz H, Izuhara K, Worm M. Diversities of allergic pathologies and their modifiers: Report from the second DGAKI-JSA meeting. *Allergol Int*. 2022 Jul;71(3):310-317.
- 7) Yoshida H, Sakashita M, Adachi N, Matsuda S, Fujieda S, Yoshimura H. Relationship between infected tooth extraction and improvement of odontogenic maxillary sinusitis. *Laryngoscope Investig Otolaryngol*. 2022 Mar 17;7(2):335-341.
- 8) Imoto Y, Ueki S, Kato Y, Yoshida K, Morikawa T, Kimura Y, Kidoguchi M, Tsutsumiuchi T, Koyama K, Adachi N, Ito Y, Ogi K, Sakashita M, Yamada T, Schleimer RP, Takabayashi T, Fujieda S. Elevated Serum Leptin Levels in Patients With Eosinophilic Chronic Rhinosinusitis. *Front Pharmacol*. 2022 Jan 3;12:793607
- 9) Ishikura T, Shiga H, Nakamura Y, Kanitani T, Ishigaki Y, Miwa T: Olfactory regeneration with nasally administered murine adipose-derived stem cells in olfactory epithelium damaged mice. *Cells* 2023; 12(5): 765.
- 10) Demura T, Okuno T, Miwa T, Iritani O, Nakano H, Yamamoto J, Shiga H, Kodera K, Morimoto C, Demura N, Morimoto S: Sarcopenia and decline in appendicular skeletal muscle mass are associated with hypoperfusion in key hubs of central autonomic network on 3DSRT in older adults with progression of normal cognition to Alzheimer's disease. *Geriatr Gerontol Int* 2023; 23(1): 16-24.
- 11) Patel ZM, Holbrook EH, Turner JH, Adappa ND, Albers MW, Altundag A, Appenzeller S, Costanzo RM, Croy I, Davis GE, Dehgani-Mobaraki P, Doty RL, Duffy VB, Goldstein BJ, Gudis DA, Haehner A, Higgins TS, Hopkins C, Huart C, Hummel T, Jitaroon K, Kern RC, Khanwalkar AR, Kobayashi M, Kondo K, Lane AP, Lechner M, Leopold DA, Levy JM, Marmura MJ, McLelland L, Miwa T, Moberg PJ, Mueller CA, Nigwekar SU, O'Brien EK, Paunescu TG, Pellegrino R, Philpott C, Pinto JM, Reiter ER, Roalf DR, Rowan NR, Schlosser RJ, Schwob J, Seiden AM, Smith TL, Soler ZM, Sowerby L, Tan BK, Thamboo A, Wrobel B, Yan CH: International consensus statement on allergy and rhinology: Olfaction. *Int Forum Allergy Rhinol* 2022; 12(4): 327-680.
- 12) Ishino T, Takeno S, Takemoto K, Yamato K, Oda T, Nishida M, Horibe Y, Chikuie N, Kono T, Taruya T, Hamamoto T, Ueda T. Distinct Gene Set Enrichment Profiles in Eosinophilic and Non-Eosinophilic Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyps by Bulk RNA Barcoding and Sequencing. *Int J Mol Sci*. 2022 May 18;23(10):5653.

- 13) Sonoyama T, Ishino T, Takemoto K, Yamato K, Oda T, Nishida M, Horibe Y, Chikuie N, Kono T, Taruya T, Hamamoto T, Ueda T, Takeno S. Deep Association between Transglutaminase 1 and Tissue Eosinophil Infiltration Leading to Nasal Polyp Formation and/or Maintenance with Fibrin Polymerization in Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyps. *Int J Mol Sci.* 2022 Oct 26;23(21):12955.
- 14) Takemoto K, Lomude LS, Takeno S, Kawasumi T, Okamoto Y, Hamamoto T, Ishino T, Ando Y, Ishikawa C, Ueda T. Functional Alteration and Differential Expression of the Bitter Taste Receptor T2R38 in Human Paranasal Sinus in Patients with Chronic Rhinosinusitis. *Int J Mol Sci.* 2023 Feb 24;24(5):4499.
- 15) Yoshida N. Intractable otitis media - Pathogenesis and treatment of Eosinophilic otitis media (EOM) and otitis media with Antineutrophil cytoplasmic antibody (ANCA) -associated vasculitis (OMAAV). *Auris Nasus Larynx.* *Auris Nasus Larynx.* 2023 Apr;50(2):171-179.

2. 学会発表

高林哲司: 鼻から考える私達の健康～時代と共に変化する鼻の疾患, 第 61 回日本鼻科学会, 金沢市, 2022.10.15.

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)

1. 特許取得

特願 2019-101552 慢性副鼻腔炎の予防剤または治療剤、およびこれらを製造するためのスタチンの使用については、2019 年に出願済みであったが特許庁から拒絶通知があった。対応策として、拒絶理由通知に対するコメントを作成し、2023 年 3 月 13 日までに特許庁への応答を完了した。

2. 実用新案登録

該当なし

3. その他

該当なし

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）

分担研究報告書

好酸球性副鼻腔炎におけるバイオマーカー、上下気道病態の関連性、
COVID-19 禍によるアレルギー感作に関する研究

研究分担者	竹野 幸夫	広島大学	教授
研究協力者	石野 岳志	広島大学病院	講師
	堀部 裕一郎	広島大学病院	助教
	高原 大輔	広島大学病院	助教
	西田 学	広島大学病院	医科診療医
	小田 尊志	広島大学病院	医科診療医
	竹本 浩太	広島大学病院	医科診療医
	川住 知広	広島大学病院	医科診療医
	石川 智慧	広島大学病院	医科診療医

研究要旨

鼻副鼻腔炎症例の臨床データ収集を行ない、各評価項目に関して EDC によるデータ収集を担当した。これにより JESREC study により確立した診断基準の妥当性、治療効果について検討した。また疫学研究として、1) コロナ禍における感染予防策がスギ花粉症感作と発症に及ぼす影響の調査。基礎的研究として、1) 鼻副鼻腔粘膜における苦み味覚受容体の genotype 解析を含めた発現制御と NO 産生能力の関連性の解析、2) 鼻茸組織における transglutaminase isoforms の発現が、病態に及ぼす影響について検討した。

A. 研究目的

好酸球性副鼻腔炎 (E CRS) 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。この概念は病態と臨床予後に密な関連性が検証され、国際的にも認知が進んでいる。しかしながら実地臨床では、本疾患は極めて薬剤抵抗性 (難治) であり、内視鏡下鼻副鼻腔手術 (ESS) の術後再発も高頻度である。また診断基準作成から間もないため、疫学調査と臨床データと効果的な治療法の集積も十分ではない。また、新規に抗体製薬 (dupilumab) の保険適応承認が 2020 年より得られており、ステロイド内服にかわる新規治療として期待が持たれている。これらの疑問に関して、本年度も引き続き臨床背景と治療予後に関するデータ収集を行なった。

一方で、2020 年初頭からわが国でも pandemic となった COVID-19 感染流行の影響は、日本人の生活習慣と衛生行動に大きな影響を与えている。すなわち、不織布製マスクの着用、手洗い・うがいの励行、などの習慣化は外出時の抗原暴露の機会と程度を減少させている可能性が考えられる。そこで今回、過去 22 年間 (2000 年～2021 年) のスギ・ヒノキ花粉の飛散程度と抗原感作の指標である特異的 IgE 値を測定した症例を集計し、コロナ禍における感作と重症度の変化を

検証した。

また基礎的研究として、1) 鼻副鼻腔粘膜における苦み味覚受容体 (T2R) の genotype 解析を含めた発現制御と NO 産生能力の関連性の解析、2) 鼻茸組織における transglutaminase isoform の発現が、E CRS 病態に及ぼす影響について検討した。

臨床研究として、当院呼吸器内科と診療連携し重症喘息に対して抗体製薬を使用した症例について上気道病変の合併有無と気道過敏性に対する治療効果の変化について検討した。

B. 研究方法

1) 疫学研究： 過去 22 年間 (2000 年～2021 年) で何らかのアレルギー症状を有し、精査目的にて広島大学病院で特異的 IgE 値を測定した症例 (約 20,000 名) を集計した。そしてスギ、ヒノキ花粉などの花粉抗原、ハウスダスト、ダニなどの通年性抗原などに対する陽性率、RAST スコアなどの項目に関して経年的、年齢別変化を集計・解析した。比較期間としては 2015-2022 (COVID-19 流行前 2015-2019、流行後 2020-2022) と設定した。

2) 基礎的研究：

2-1) 味覚受容体の発現と局在の解析。

鼻副鼻腔疾患で手術施行した症例の T2R38 の遺伝子多型 (SNP) を解析した。また T2R14、38 の mRNA 発現を RT-PCR にて測定した。口腔 (舌乳頭、陽性対照) と鼻副鼻腔組織を免疫染色により発現を確認した。これらの測定結果と疾患 (control, AR, non-ECRS, ECRS) における関係を解析した。

2-2) 鼻茸組織と対照群として鈎状突起を用い、TGM アイソフォームの発現を RT-PCR を用いて定量し、各群における TGM アイソフォーム mRNA の発現量の差について検討を行った。有意な発現量の差を認めた TGM アイソフォームについて、発現量と鼻茸組織中好酸球数との間の相関について検討した。さらに各 TGM アイソフォームにおいて、HE 染色と免疫組織化学染色を行い同蛋白の産生細胞について検討した。さらにレーザー走査型共焦点顕微鏡 (LSCM) を用いて、TGM アイソフォームの細胞内局在について検討した。

さらに TGM アイソフォームと第 XIII A 因子において、 α -トロンビン存在下でフィブリン凝固能を評価し、凝固物を分解した上清を用いて、SDS-PAGE でフィブリン重合反応の相違を検討した。

(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、「上気道炎症疾患の遺伝子解析と炎症誘導因子の解析に関する研究」(許可番号 ヒ-136 号)、「好酸球性副鼻腔炎に対する手術治療および保存的治療の予後調査」(許可番号 第 E-996 号)、「気管支喘息などの慢性下気道疾患が好酸球性・アレルギー性鼻副鼻腔疾患病態に及ぼす影響の研究」(許可番号 第 E-2033 号)、「アレルギー疾患患者の抗原感作にスギ・ヒノキ花粉飛散が及ぼす影響に関する研究」(許可番号 第 E-1738 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

1) 疫学研究

COVID 以前の患者 1,879 名と COVID-19 期間の患者 686 名が後ろ向きに登録された。両群で年齢・性別の分布に大きな違いはなかった。スギ・ヒノキの花粉飛散量と飛散時期は、COVID-19 期間で増加する傾向にあったが有意差は認められなかった。

40~59 歳代においてスギとヒノキの陽性率が、COVID 以前の時代と比較して、COVID-19 期間には有意に減少していた。この年齢層では、感作陽性率はスギ

で 63.2% から 51.4% に ($p < 0.05$)、ヒノキで 53.7% から 31.0% に ($p < 0.01$) に減少が観察された。

また COVID-19 パンデミックが始まった後の患者の社会的行動と自覚的アレルギー症状の変化を、臨床記録に基づいて調査した。CAP スコアが陽性であるスギ/ヒノキ花粉症患者への問診では、COVID 時代の開始後に鼻症状と眼症状の改善を報告した患者の割合は、それぞれ 47.5% (58/122) と 30.3% (37/122) であった。鼻症状の改善率は、眼症状の改善率よりも有意に高かった ($p < 0.01$)。

2) 基礎研究

2-1) 対象症例の TAS2R38 の遺伝子多型を解析した。疾患群ごとの比較では、副鼻腔炎群では PAV/PAV (いわゆる super taster) の genotype の割合が少なく、PAV/AVI と AVI/AVI の割合が多い傾向を認めた。組織由来の mRNA レベルにおいて T2R14、38 の発現を確認した。Non-ECRS の篩骨粘膜と ECRS の鼻茸組織において、T2R38 mRNA 発現量は有意差をもって低下を認め、病態との関連性が示唆された。

2-2) TGM 1、2、3、5 は両群間の各サンプルにおいてそれぞれ mRNA 発現を認め、TGM 1、2、3、5 は対象群と比較して、CRS wNP 群で有意な mRNA 高発現を認めた。また TGM2 では有意な低発現が認められた ($p < 0.01$)。TGM1 の発現量は鼻茸組織中好酸球数密度と有意な正の相関 ($p < 0.05$, $r = 0.513$) を示した。

免疫組織化学染色において、TGM1 産生細胞は主として粘膜下層に認められたが、鈎状突起に比べて鼻茸でより高度に認められた。LSCM による評価にて、TGM1 産生細胞が好酸球 (MBP 陽性細胞) と共陽性所見を示しており、好酸球の細胞質領域に TGM1 が局在していることが示された。また α -トロンビンの存在下において、TGM1 は第 XIII A 因子と同様のフィブリン重合能を示した。SDS-PAGE におけるフィブリン重合体の構成要素の検討から、 α -、 β -、 γ -フィブリン単量体、 γ - γ 二量体、 α - α 重合体が TGM1 と第 XIII A 因子でほぼ同様に確認された。

D. 考察

感作されたスギ・ヒノキ花粉症患者では、抗原特異的 IgE レベルは、花粉曝露の量と期間によって強く影響を受ける。これらの患者の CAP スコアは、大量の花粉にさらされたり、長期間に及び花粉に暴露されると上昇し、次のシーズンまで高く維持される。COVID-19 以前までの解析では、スギとヒノキの両方の CAP スコアが陽性である患者の割合は過去 18 年間継続的に増加しており、かつヒノキの CAP スコアの増加率は

25%で、スギに比較しより顕著であることが報告されている。対照的に COVID-19 パンデミック期間中の感染予防処置は、潜在的に花粉感作能力を減弱したといえる。花粉 (10~100 μm) やダニの糞 (10~40 μm) などの吸入された空気中のアレルゲンは、アレルギー性鼻炎の典型症状において、IgE を介した免疫応答を引き起こす重要な役割を果たしている。これらは通常のサージカルマスクで十分な、防塵効果が得られるものと思われた。

2-1) 味覚受容体は口腔・舌のみならず気道系 (鼻副鼻腔) にも存在している。中でも苦味受容体 (T2R) と甘味受容体 (T1R) は上気道自然免疫に関与していることが近年、脚光をあびている。T2R には 25 種のサブタイプがあり、特に T2R38 はグラム陰性菌に刺激されることによって防御反応を引き起こす。また T2R38 には遺伝子多型 (SNP) の存在が確認されており、PAV / PAV 遺伝子型をもつ患者は AVI をもつ患者と比較して苦味に敏感で、副鼻腔感染頻度が低いことが海外で明らかになりつつある。そこでこの度、日本人を対象とした慢性鼻副鼻腔炎を含む症例の遺伝子多型や発現を検討することにした。そして慢性鼻副鼻腔炎における T2R38 を介した自然免疫機序の解析を行い、興味深い結果を得ることができた。

2-2) 鼻茸の成因に関する基礎的研究 :

組織中好酸球浸潤を伴う鼻茸が特徴の ECRS の病態は Type2 炎症が中心であり、好酸球の活性化による脱顆粒などにより生じた粘膜組織障害が末梢血管からの血漿タンパク漏出を誘導することなどで鼻茸が形成される機序が想定されている。そこで本年度は慢性鼻副鼻腔炎患者から採取した鼻茸を用いて、既知の第 XIII 因子を除く各 TGM アイソフォームの発現、TGM アイソフォーム発現量と鼻茸組織中好酸球との関連、第 XIII 因子と比較した TGM のフィブリン重合能に関して検討を行った。

また好酸球の細胞溶解と脱顆粒はフィブリノーゲンや IL-5、IL-33 などの II 型サイトカインの過剰な活性化によって誘導されるが、過剰活性化された Type2 サイトカインとフィブリノーゲンを含む漏出血漿タンパクにより生じる浮腫状粘膜においては、細胞質内および細胞膜結合性に存在する TGM1 が好酸球の脱顆粒を契機に放出されている可能性が考えられた。

E. 結論

COVID-19 感染流行の影響は、日本人の生活慣習と衛生行動に大きな影響を与えた。同時に不織布製マスクの着用、手洗い・うがいの励行、などの習慣化は外出時の花粉抗原暴露の機会と程度を減少させている可

能性が考えられた。

苦味受容体、特に T2R38 は慢性鼻副鼻腔炎の自然免疫能力を反映し、T2R38 の発現量や遺伝子多型の解析は副鼻腔炎の病型と治療予後推測に有用であると考えられる。

TGM isoform、特に TGM 1 の鼻茸形成における能動的機序が示唆された。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

Oda T, Maeda F, Takeno S, Tsuru Y, Ishikawa C, Ishino T, Takemoto K, Hamamoto T, Ueda T, Kawasumi T, et al. Impact of Preventive Measures on Subjective Symptoms and Antigen Sensitization against Japanese Cedar, Cypress Pollen and House Dust Mites in Patients with Allergic Rhinitis: A Retrospective Analysis in the COVID - 19 Era. *Atmosphere* 2022, 13, 1000. <https://doi.org/10.3390/atmos13071000>

Ishino T, Takeno S, Takemoto K, Yamato K, Oda T, Nishida M, Horibe Y, Chikuie N, Kono T, Taruya T, Hamamoto T, Ueda T. Distinct Gene Set Enrichment Profiles in Eosinophilic and Non-Eosinophilic Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyps by Bulk RNA Barcoding and Sequencing. *Int J Mol Sci.* 2022 May 18;23(10):5653. doi: 10.3390/ijms23105653.

Sonoyama T, Ishino T, Takemoto K, Yamato K, Oda T, Nishida M, Horibe Y, Chikuie N, Kono T, Taruya T, Hamamoto T, Ueda T, Takeno S. Deep Association between Transglutaminase 1 and Tissue Eosinophil Infiltration Leading to Nasal Polyp Formation and/or Maintenance with Fibrin Polymerization in Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyps. *Int J Mol Sci.* 2022 Oct 26;23(21):12955. doi: 10.3390/ijms232112955.

Takemoto K, Lomude LS, Takeno S, Kawasumi T, Okamoto Y, Hamamoto T, Ishino T, Ando Y, Ishikawa C, Ueda T. Functional Alteration and Differential Expression of the Bitter Taste Receptor T2R38 in Human Paranasal Sinus in Patients with Chronic Rhinosinusitis. *Int J Mol Sci.* 2023 Feb 24;24(5):4499. doi: 10.3390/ijms24054499.

2. 学会発表

Takeno S. Endoscopic resection of posterior

nasal nerves for severe allergic rhinitis in the COVID-19 era in Japan. BACO International 2023 (British Academic Conference in Otorhinolaryngology), (14-16 Feb, 2023, Buringham, UK)

竹野 幸夫, 高原 大輔, 岡野 敬子, 濱本 隆夫, 上田 勉: 慢性鼻副鼻腔炎の表現型の違いによる味覚機能の解析 第 35 回日本口腔・咽頭科学会総会ならびに学術講演会 (令和 4 年 9 月 8・9 日、倉敷)

竹野 幸夫, 石川 智慧, 小川 結衣, 竹本 浩太, 築家 伸幸, 西田 学, 小田 尊志, 堀部 裕一郎, 石野 岳志: 広島県におけるアレルギー感作の経年変化と COVID-19 流行の影響。第 2 回耳鼻咽喉科免疫アレルギー感染症学会。(令和 4 年 4 月 14 日、弘前)

川住知弘, 岡野敬子, 高原大輔, 石野岳志, 竹野幸夫: 閉塞性睡眠時無呼吸症候群に対する CPAP 治療アドヒアランスに及ぼす鼻腔生理因子の検討。第 61 回日本鼻科学会 (令和 4 年 10 月 13-15 日、金沢)

小田尊志 1, 石野岳志 1, 竹本浩太 1, 西田学 1, 堀

部裕一郎 1, 竹野幸夫 1, 岩本博志 2, 服部登 2: 嗅覚/味覚障害を呈した成人喘息症例と好酸球性副鼻腔炎の合併に関する検討。第 61 回日本鼻科学会 (令和 4 年 10 月 13-15 日、金沢)

石川智慧, 石野岳志, 竹野幸夫: Oncostatin M (OSM) の好酸球性副鼻腔炎における病態形成への関与についての検討。第 61 回日本鼻科学会 (令和 4 年 10 月 13-15 日、金沢)

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

研究分担者 三輪 高喜 金沢医科大学 教授

研究要旨

金沢医科大学病院で診断と治療を行った慢性鼻副鼻腔炎症例の臨床的特徴と治療成績について、好酸球性鼻副鼻腔炎（ECRS）と非好酸球性鼻副鼻腔炎とに分けて比較した。両者に男女比、平均年齢、受信までの罹病期間に差を認めなかった。喘息合併率はECRSでは49.3%と有意に高く、嗅覚障害の程度はすべての評価でECRSの方が高度であった。治療による改善度率はECRSの方が高かったが、両者に有意差を認めなかった。ECRSではステロイド療法、内視鏡下鼻副鼻腔手術により嗅覚障害の高い改善率が得られ、更に再発例に対しても生物学的製剤により改善が得られることが判明した。

A. 研究目的

嗅覚障害の原因として最も多いのは慢性鼻副鼻腔炎である。鼻副鼻腔炎の病態は多様であり、急性、慢性に分類されるほか、慢性でも2型炎症（好酸球性鼻副鼻腔炎：ECRS）と非2型炎症（非好酸球性鼻副鼻腔炎：NECRS）とに分類される。ECRSとNECRSとの嗅覚障害の病態の違いについて、当科を受診した症例を対象として患者情報から後ろ向きに比較検討した。

B. 研究方法

2009年6月から2022年12月までの間に、当科で診断、治療を行った慢性鼻副鼻腔炎による嗅覚障害患者は1,141例の内、歯性上顎洞炎、真菌性鼻副鼻腔炎、術後性鼻副鼻腔嚢胞などを除き、ECRS、NECRSと診断できた症例、それぞれ502例、500例について比較検討した。

検討事項は、性別、年齢、喘息の有無など臨床的背景、基準嗅力検査、Open Essence スコア、VAS、日常のにおいアンケート（SAOQ）など嗅覚検査成績、基準嗅力検査の平均認知域値による改善度の比較を検討した。

（倫理面への配慮）

カルテからの患者情報の使用にあたり、オプトアウト研究実施に関する院内倫理審査の承認を得た。

C. 研究結果

ECRS、NECRSともに性別では男性が女性の1.5倍多く、平均年齢はそれぞれ53.3歳、54.4歳と差はなかった。気管支喘息の合併率は、NECRSが13.4%であったのに対し、ECRSでは49.3%と半数が合併した。嗅覚障害の程度は、自覚的評価、VAS、SAOQ、平均検知域値、認知域値、Open Essence スコアいずれもECRSの

方が高度であった（表1）。

表1

	ECRS	NECRS
症例数	502	500
性別（女性／男性）	200/302	199/301
平均年齢	53.3	54.4
喘息合併率（%）	49.3	13.4
罹病期間（月）	68.4	72.7
異嗅症（%）	12.5	12.7
障害程度（1-5）	4.9	2.7
VAS（0-100）	23.2	41.5
SAOQ（0-100）	32.6	57.2
平均検知域値（-2-5.8）	3.66	1.94
平均認知域値（-2-5.8）	4.32	3.00
Open Essence（0-12）	3.2	5.4

治療としてECRSは、短期間のステロイド内服の後、ステロイドの点鼻、噴霧療法を行い、易再発例に対しては内視鏡下鼻副鼻腔手術（ESS）を行った。ESS後も再発例に対してはデュピルマブの投与を行った。NECRSに対しては、マクロライド系抗生物質の少量長期投与、粘液溶解薬の内服など保存的治療を行い、改善が得られない例に対してはESSを行った。

治療前の嗅覚障害の重症度が中等症以上、すなわち基準嗅力検査の平均認知域値が2.6以上の症例で、治療前後に基準嗅力検査による評価ができた症例、ECRS、NECRSそれぞれ297例、130例の治療後の嗅覚機能を比較検討した。日本鼻科学会診断基準で治癒、軽快となった改善率は、ECRSが72.1%、NECRSが63.6%であった。年齢による治療効果に関して、ECRS症例では、55歳未満の群で56歳以上の群よりも有意に改善率が

高く、NECRS 症例では治癒、軽快を合わせた改善率では年齢による有意差は出なかったものの、治癒に至る症例は 51.1%と 56 歳以上の症例よりも高い傾向を示した。静脈性嗅覚検査で嗅感の発来を認めた症例は認めなかった症例よりも、ECRS、NECRS とともに有意な改善を示した。デュピルマブを投与した 21 例は全例中等症以上であり、脱失例が 15 例 (71.4%) を占めたが、デュピルマブ投与後には脱失は 1 例 (4.8%) のみとなり、軽快と治癒を含めた改善率は 81.0%であった。また、平均認知域値が 1.0 以下の正常にまで復した症例が 8 例 (38.1%) 認め、平均認知域値も治療前の 5.40 から治療後は 2.25 と著明な低下を認めた。

D. 考察

ECRS、NECRS とともに治療による嗅覚障害の改善は約 70%と高く、両者を比較すると、ECRS は NECRS に比較して嗅覚障害の程度は高度であるにもかかわらず、治療による効果は高かった。両者ともに治療により改善が得られなかった症例に関しては、嗅裂の閉鎖による気導性嗅覚障害のみならず、嗅神経の障害を合併している可能性が考えられる。静脈性嗅覚検査で反応が得られない症例では、嗅覚の改善率が不良であり、それを示唆しているものと思われる。ECRS では従来のステロイド療法、ESS で改善が得られない症例に対してデュピルマブの投与を行っているが、非常に高い改善率を示したことから、第三の治療手段として有効であり、今後はステロイド、ESS においても予後不良が予想される症例では、早期の使用を検討する必要があるものと思われた。

E. 結論

慢性鼻副鼻腔炎による嗅覚障害は、ECRS と NECRS とで病態が異なるため、治療方法も異なる。適切な治療法を選択し、改善に向かわせるには正しい診断を下す必要がある。両者の鑑別には内視鏡検査、CT、血液検査が必要である。

F. 健康危険情報

特記すべきものなし

G. 研究発表

1. 論文発表

Ishikura T, Shiga H, Nakamura Y, Kanitani T, Ishigaki Y, Miwa T: Olfactory regeneration with nasally administered murine adipose- derived stem

cells in olfactory epithelium damaged mice. Cells 2023; 12(5): 765.

Demura T, Okuno T, Miwa T, Iritani O, Nakano H, Yamamoto J, Shiga H, Kodera K, Morimoto C, Demura N, Morimoto S: Sarcopenia and decline in appendicular skeletal muscle mass are associated with hypoperfusion in key hubs of central autonomic network on 3DSRT in older adults with progression of normal cognition to Alzheimer's disease. Geriatr Gerontol Int 2023; 23(1): 16-24.

Patel ZM, Holbrook EH, Turner JH, Adappa ND, Albers MW, Altundag A, Appenzeller S, Costanzo RM, Croy I, Davis GE, Dehgani-Mobaraki P, Doty RL, Duffy VB, Goldstein BJ, Gudis DA, Haehner A, Higgins TS, Hopkins C, Huart C, Hummel T, Jitaroon K, Kern RC, Khanwalkar AR, Kobayashi M, Kondo K, Lane AP, Lechner M, Leopold DA, Levy JM, Marmura MJ, Mclelland L, Miwa T, Moberg PJ, Mueller CA, Nigwekar SU, O'Brien EK, Paunescu TG, Pellegrino R, Philpott C, Pinto JM, Reiter ER, Roalf DR, Rowan NR, Schlosser RJ, Schwob J, Seiden AM, Smith TL, Soler ZM, Sowerby L, Tan BK, Thamboo A, Wrobel B, Yan CH: International consensus statement on allergy and rhinology: Olfaction. Int Forum Allergy Rhinol 2022; 12(4): 327-680.

2. 学会発表

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

好酸球性副鼻腔炎における手術治療および抗体治療患者の QOL 評価と重症化
予防に関する研究

研究分担者 小林 正佳 三重大学 准教授

研究要旨

好酸球性副鼻腔炎における手術治療および抗体治療患者の QOL 評価と重症化予防に関する研究の分担研究の一環として、まず、好酸球性副鼻腔炎の診療ガイドラインの原稿の分担執筆を施行した。また、耳鼻咽喉科医師が参加する国内学会、国際学会や Web セミナーにおいて、好酸球性副鼻腔炎に対する内視鏡下鼻・副鼻腔手術の留意点を講演し、サージカルトレーニングの講習会においては手術手技の技術指導を施行した。さらに耳鼻咽喉科月間における市民公開講座で好酸球性副鼻腔炎についての講演を施行し、一般社会において好酸球性副鼻腔炎についての啓蒙を図った。

A. 研究目的

難治性疾患である好酸球性副鼻腔炎は、本研究班の JESREC スコア（臨床スコア）からなる診断基準および重症度分類の作成（Allergy 70:995-1003, 2015）、採血（末梢血中好酸球率）、副鼻腔単純 CT、内視鏡での鼻腔内観察によって、早期に診断できるようになった。しかし平成30年度から、保存的治療にて好酸球性副鼻腔炎の症状および QOL を改善できるか検討すると、マクロライド少量長期療法、鼻噴霧用ステロイド、抗ロイコトリエン薬の保存療法にて、膿性鼻汁の改善は認められるも鼻茸縮小・嗅覚障害・QOL 改善は認められないことが判明した。

一方で、手術方法および術後処置を検討し、順次導入した結果、合計660例の登録手術症例において、内視鏡下鼻副鼻腔手術1年後の再発率は10%以下であり、最初の JESRECS 研究で調べた2007年～2009年のデータ（再発率21%）よりも有意に改善していることが判明した。これは、手術手技の向上と術後処置の貢献（ケナコルト付きガーゼ挿入・頻回な鼻洗浄・鼻噴霧用ステロイド鼻呼出法など）によるものと考えられ、啓蒙の重要性が示唆された。そこでその啓蒙のために以下の各取り組みを施行した。

B. 研究方法

1. 好酸球性副鼻腔炎の診療ガイドラインの作成

本研究班で作成に取り組んでいる好酸球性副鼻腔炎の診療ガイドラインの原稿の分担執筆を施行した。

2. 耳鼻咽喉科医に対する好酸球性副鼻腔炎の診療の情報提供と教育

耳鼻咽喉科医師が参加する国内学会、国際学会や Web セミナーにおいて、好酸球性副鼻腔炎に対する内視鏡下鼻・副鼻腔手術の留意点を講演し、サージカルトレ

ーニングの講習会においては手術手技の技術指導を施行した。

3. 一般社会に対する好酸球性副鼻腔炎の診療の情報提供と啓蒙

市民公開講座で好酸球性副鼻腔炎についての講演を施行し、一般社会において好酸球性副鼻腔炎についての啓蒙を図った。

（倫理面への配慮）

以上の活動において、COI は適切に開示し、患者個人情報などの公表は一切施行せず、倫理面に対して十分に配慮をし、問題が生じないように図った。

C. 研究結果

1. 好酸球性副鼻腔炎の診療ガイドラインの作成

この原稿の分担執筆において、手術治療に関する内容を担当し、好酸球性副鼻腔炎の内視鏡下鼻・副鼻腔手術における留意点、特に主症状である嗅覚障害改善のための留意点と工夫について、詳記した。

2. 耳鼻咽喉科医に対する好酸球性副鼻腔炎の診療の情報提供と教育

1) 2022年4月7～8日に大阪府大阪市で開催された第18回日韓耳鼻咽喉科合同学会、8月5～7日にインドネシア・マカッサルで開催された第4回インドネシア鼻科学会のそれぞれで、好酸球性副鼻腔炎での嗅覚障害を改善させるための内視鏡下鼻・副鼻腔手術の留意点をシンポジウムで講演した。

2) 2022年11月5日（土）～6日（日）に大阪府大阪市で開催された第36回日本耳鼻咽喉科学会秋季大

会の専門医講習会の実技講習で、内視鏡下鼻副鼻腔手術の基本手技の講師、インストラクターとして、好酸球性副鼻腔炎に対する手術手技の実習指導を施行した。

3) 2022年12月17～19日に栃木県下都賀郡壬生町で開催された第11回獨協医大内視鏡手術研修会、2023年2月11～12日に愛知県名古屋市で開催された第5回名古屋市立大学内視鏡下鼻内副鼻腔手術解剖実習、2月24～25日に岩手県紫波郡矢巾町で開催された岩手医科大学内視鏡下鼻内手術のための鼻副鼻腔解剖実習、3月4～5日に島根県出雲市で開催された第6回島根大学耳鼻咽喉科臨床解剖実習(高難度経鼻内視鏡手術)、3月18～19日に京都府京都市で開催された第6回京都大学鼻副鼻腔・頭蓋底CAL手術手技実習というサージカルトレーニングの講習会において、それぞれ講師として好酸球性副鼻腔炎に対する手術手技の実習指導と講義を施行した。

D. 考察

好酸球性副鼻腔炎の治療成績は研究目的にも述べたように、手術と術後診療の工夫により向上させることが可能と考えられる。ただし、手術というのは医師個人の技能によるところが大きく、医師の経験次第で技量は異なり、その技術の程度の違いがこの疾患の治療成績を大きく左右させると考えられる。よって、まず診療を担当する耳鼻咽喉科医師に対する好酸球性副鼻腔炎の教育が重要で、これが充実すればそれがそのまま治療成績の向上に反映されることが期待できる。また、同時に一般社会における好酸球性副鼻腔炎への理解度の向上も必要で、好酸球性副鼻腔炎に対する適切な診療と手術療法の位置づけと重要性を患者に理解してもらうことで、本疾患の診療がよりスムーズに施行されることに期待ができると思う。

E. 結論

好酸球性副鼻腔炎の治療成績向上のためには、臨床を担当する耳鼻咽喉科医師の教育と一般社会において本疾患に対する理解を啓蒙することが重要であると考えられる。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

小林正佳：好酸球性副鼻腔炎：手術治療の有効性。アレルギーの臨床 43 (4) : 247-250, 2023.

2. 学会発表

2022年4月7日(木)～8日(金)

18th Japan-Korea Joint Meeting of Otorhinolaryngology-Head and Neck Surgery (JKJM2022) (in Osaka, Japan, by 大阪公立大, Zoom開催)

Symposium 7 「How to manage eosinophilic chronic rhinosinusitis (ECRS)」

『Endoscopic sinus surgery for olfactory dysfunction caused by eosinophilic chronic rhinosinusitis』(シンポジウム講演)(8日)

○Kobayashi M

8月5日(金)～7日(日)

4th IndoRhino Makassar 2022 (in Makassar, Indonesia, by 4th IndoRhino Makassar 2022 Committee, Zoom参加)

Japan Session 「Eosinophilic chronic rhinosinusitis (ECRS)-updated informations on clinicopathological features and treatment strategy」

『Endoscopic sinus surgery: special attention to olfactory dysfunction of ECRS』(シンポジウムZoom講演)(6日)

○Kobayashi M

2023年1月8日(日)

第280回岡山県耳鼻咽喉科集談会(in岡山, by岡山大)

『鼻科領域の内視鏡手術～安全と確実、炎症から悪性腫瘍までの取り組みの軌跡～』(特別講演)

○小林正佳

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

研究分担者 近藤健二 東京大学 准教授

研究要旨

好酸球性副鼻腔炎の治療指針作成に向けて、分担施設として手術治療症例の登録作業を継続した。また好酸球性副鼻腔炎モデルマウスを使用して、嗅粘膜の病態生理の解析を行った。

A. 研究目的

難治性疾患である好酸球性副鼻腔炎は JESREC study で診断基準が定まったが、治療の標準化は今だにされておらず、施設によって成績にも差がみられる。この点に鑑み本研究ではまず国内共同疫学研究で好酸球性副鼻腔炎の保存的療法、手術療法の治療効果の検討を行い、治療の最適化を目指すことを目的とした。東京大学も分担施設として症例データの蓄積を行った。つぎに、好酸球性副鼻腔炎に代表される鼻茸のある副鼻腔炎に対して抗体治療薬が保険適応となり全国で導入が進んでいるが、どのような患者に有効性が高いかという効果予測の情報はまだない。この点を投与患者の背景因子、生体サンプル、投与前後の症状スコア変化の解析により明らかにすることを第2の目的とした。

さらに、好酸球性副鼻腔炎の病態解明の一環として、当科で確立した好酸球性副鼻腔炎モデルマウスの嗅粘膜の解析を行い、好酸球性副鼻腔炎に高率に合併する嗅覚障害の分子メカニズムを調べることを第3の目的とした。

B. 研究方法

1. 好酸球性副鼻腔炎の保存的療法、手術療法の治療効果の検討

2. 抗体治療患者の QOL 評価

本研究は全国 16 施設共同疫学研究であり、好酸球性副鼻腔炎の 2015 年～2019 年の手術症例および 2017 年～2021 年の保存的治療症例の臨床データを蓄積する。データの送付は電子送信システムを用いる。また抗体治療薬の投与症例は新規に登録を開始する。

2. 好酸球性副鼻腔炎モデルマウスにおける嗅粘膜の解析

雄の 8 週令 C57B6 マウスの耳介皮膚に活性化型ビタミン D3 アナログである MC903 と OVA を 14 日間塗布して TSLP を誘導し、その後 OVA を 5 日間点

鼻して好酸球性副鼻腔炎モデルマウスを作成した。同マウスを固定、鼻腔組織切片を作成して、olfactory marker protein (嗅神経細胞)、Ki67 (増殖細胞)、Caspase-3 (アポトーシス)、Siglec-F (好酸球)、Mcpt8 (好塩基球)、CD3 (リンパ球)、F4/80 (マクロファージ) の各細胞マーカーによる免疫染色を行い組織構築と炎症細胞浸潤の度合いを評価した。さらに嗅粘膜から RNA、蛋白を採取し、IL-4、IL-5、IL-13、TSLP、IL-33、IL-25、等の 2 型サイトカイン、上皮性サイトカインの発現を評価した。

(倫理面への配慮)

本研究は東京大学医学部倫理委員会の承認を得て行った。また動物実験は東京大学動物実験委員会の承認を得て施行した。

C. 研究結果

1. 好酸球性副鼻腔炎の保存治療・手術治療の検討

東京大学医学部倫理委員会の承認のもと、症例の登録作業を進めた。現在当院からは合計 62 名の参加者の臨床データの登録を行った。抗体治療薬に関する調査は現在東京大学で研究登録を申請中であり、承認されれば福井大学での一括審査を経て患者登録を開始する予定である。

2. 好酸球性副鼻腔炎モデルマウスにおけるモデルマウスの解析

対照群と比較して好酸球性副鼻腔炎モデルマウスでは嗅神経上皮の菲薄化、成熟嗅神経細胞の数の減少などの組織変化が見られ、また TSLP や 2 型サイトカインの増加が遺伝子レベル、蛋白レベルで認められた。

D. 考察

難治性疾患である好酸球性副鼻腔炎の治療指針作成に向けて、分担施設として症例の登録作業を継続した。また抗体治療薬の調査開始に向けて倫理委員会に

研究登録作業を進めた。

また当科で確立した好酸球性副鼻腔炎モデルマウスでは嗅粘膜にも組織変化や炎症が生じていることが明らかとなったが、嗅粘膜は神経組織のためにヒトからサンプルを採取することが難しい領域であるため今後本モデルを用いた解析が好酸球性副鼻腔炎の嗅神経系に与える影響を解明する上で有用と考えられた。

E. 結論

好酸球性副鼻腔炎の治療指針作成に向けて、分担施設として手術治療症例の登録作業を継続した。また好酸球性副鼻腔炎モデルマウスを使用して、嗅粘膜の病態生理の解析を行った。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

Kagoya R, Toma-Hirano M, Yamagishi J, Matsumoto N, Kondo K, Ito K: Immunological status of the olfactory bulb in a murine model of Toll-like receptor 3-mediated upper respiratory tract inflammation. *J Neuroinflammation* 19: 13, 2022

Patel ZM, Holbrook EH, Turner JH, Adappa ND, Albers MW, Altundag A, Appenzeller S, Costanzo RM, Croy I, Davis GE, Dehgani-Mobaraki P, Doty RL, Duffy VB, Goldstein BJ, Gudis DA, Haehner A, Higgins TS, Hopkins C, Huart C, Hummel T, Jitaroon K, Kern RC, Khanwalkar AR, Kobayashi M, Kondo K, Lane AP, Lechner M, Leopold DA, Levy JM, Marmura MJ, Mcllelland L, Miwa T, Moberg PJ, Mueller CA, Nigwekar SU, O'Brien EK, Paunescu TG, Pellegrino R, Philpott C, Pinto JM, Reiter ER, Roalf DR, Rowan NR, Schlosser RJ, Schwob J, Seiden AM, Smith TL, Soler ZM, Sowerby L, Tan BK, Thamboo A, Wrobel B, Yan CH: International consensus statement on allergy and rhinology: Olfaction. *Int Forum Allergy Rhinol.* 12: 327-680, 2022

近藤健二: 感覚器の基礎と臨床 嗅覚障害の基礎と臨

床—最近の話題— *BIO Clinica* 37: 132-136, 2022

近藤健二: 専門家による私の治療 慢性副鼻腔炎. *日本医事新報* 5148: 46-47, 2022

近藤健二: 免疫から診る鼻副鼻腔疾患 抗体療法. *日本耳鼻咽喉科頭頸部外科学会会報* 125: 1609-1612, 2022.

学会発表

近藤健二: 嗅覚障害 研究最前線 分子機構に基づいた嗅覚医学の新規診断・検査法の開発の試み(シンポジウム). 第 61 回日本鼻科学会, 2022.10.13-15, 金沢

Kondo K: Rapid fluorescent vital imaging of olfactory epithelium. *CORLAS2022*, 2022.11.14-16, Santiago, Chile

籠谷領二, 平野真希子, 山岸純也, 近藤健二: TLR3 誘導性上気道炎症モデルにおける嗅球ミクログリア及び炎症性サイトカインの解析. 第 2 回日本耳鼻咽喉科免疫アレルギー感染症学会, 2022.4.14-16, 弘前

菊田周, Han Bing, 吉原晋太郎, 西嶋大宣, 近藤健二, 山嵜達也: 嗅毒性物質による嗅上皮傷害程度と呼吸上皮化生との関連性について. 第 61 回日本鼻科学会, 2022.10.13-15, 金沢

籠谷領二, 岩波朋子, 清水裕也, 平野真希子, 近藤健二: 鼻副鼻腔の好酸球性炎症に対するリポタイコ酸の影響. 第 61 回日本鼻科学会, 2022.10.13-15, 金沢

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

近藤健二(取材協力) 嗅覚障害の原因と治療. *日本経済新聞* 2022年5月28日

研究要旨

本研究は、好酸球性副鼻腔炎の手術症例の予後を推測する臨床的な手段の解明を目的とした。術前ステロイド短期治療の嗅覚障害への反応性と術後再発について、我々が提唱したスコアリングを用いて解析した。術前ステロイド治療による嗅覚改善例は、術後良好な嗅覚が期待できる。術後治療として、ステロイドは 35%に、生物学的製剤・再手術は 10%に要した。術後鼻内再発率を示唆する内視鏡スコアが 30%以上であればステロイド、65%以上であれば生物学的製剤・再手術が必要になることが示唆された。

A. 研究目的

厚生労働省の指定難病の一つである好酸球性副鼻腔炎 (eosinophilic chronic rhinosinusitis, eCRS) は、嗅覚障害が主症状となり遷延することが多い。我々は、eCRS による嗅覚障害の治療成績を向上させるために、臨床背景の解析、病態の解明を試みている。

超高齢社会の日本において、加齢に伴う五感の低下は身体的のみならず精神的に悪影響を及ぼし、生活の質 (QOL) の著しい低下につながる。COVID-19 パンデミックの影響も受けて、嗅覚障害への関心は高まってきおり、eCRS 患者の増加も嗅覚障害に対する治療の重要性を高めている。

本研究は、eCRS の予後を推測する臨床的な手段を解明することを目的とした。とくに eCRS に対して内視鏡下副鼻腔手術 (endoscopic sinus surgery, ESS) を受けた症例に焦点を当て、術前におけるステロイドの嗅覚障害への影響および術後における再発について、我々が提唱したスコアリングシステムを用いてレトロスペクティブに検討した。

B. 研究方法

1. eCRS の術前ステロイド反応性に関する研究

2015 年 7 月から 2021 年 8 月の期間に、兵庫医科大学において、全身麻酔下に初回の両側 ESS (汎副鼻腔手術、IV 型) を行った eCRS 確定診断 128 例の中で、術前に副腎皮質ステロイド薬 (ステロイド) を短期的に経口投与し、かつ治療前後に鼻症状アンケート (nasal symptoms questionnaire, NSQ) の有効な回答が得られた 32 例を対象とした。男性 24 例、女性 8 例、年齢中央値 51 歳 (32~71 歳)。

術前の経口ステロイド (prednisolone, PSL) の総投与量は 1 日 5~20 mg で、投与期間の中央値は 7 日 (5~14 日) であった。用量と期間は、eCRS の重症度によって決定した。

術後追跡期間は中央値 19 か月 (2~72 か月) で、術後最長のデータを用いて解析した。

鼻症状アンケート (NSQ; Saito et al: ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec, 2018) は、以下の 10 項目から校正される (図 1) : ①くしゃみ・鼻のかゆみ、②鼻みず (鼻汁)、③はなづまり (鼻閉)、④鼻みずがのどに流れる (後鼻漏・痰)、⑤におい (嗅覚) の低下、⑥痛み (頭痛・頭重感・顔面痛・歯痛)、⑦目のかゆみ・涙が流れる、⑧せき (咳) ・のどのイガイガ、⑨生活面での支障 (勉強・仕事・外出・社会生活)、⑩心身面への負担 (睡眠障害・体のだるさ・気分が晴れない)。各項目を 0~3 点 (0: 症状なし、1: 軽度、2: 中等度、3: 重度) でスコア化した (NSQ スコア: 0~30 点)。

NSQ は、治療前 (Pre-PSL)、経口 PSL 投与後の術直前 (Post-PSL)、ESS 後 (Post-ESS) に回答してもらった (図 2)。術前のステロイドに対する反応性の検討では、Post-PSL の時点で、Pre-PSL と比較した NSQ スコアの変化量から、反応群 (改善が 3 点以上) と不応群 (改善が 2 点以下) に分けた。

嗅覚は 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知域値で評価した。

2. eCRS の術後経過に関する研究

2007 年 4 月から 2021 年 7 月の期間に、両側初回 ESS (汎副鼻腔手術、IV 型) を行った成人慢性副鼻腔炎症例において、レトロスペクティブに検討して JESREC 診断基準を満たした 339 例を対象とした。

術後の基本治療として、鼻噴霧ステロイドおよびロイコトリエン受容体拮抗薬は全例に投与された。これに追加する治療を要さなかった術後経過良好な群 (A 群)、局所あるいは全身ステロイド投与した群 (B 群)、生物学的製剤 dupilumab あるいは再手術を行った群 (C 群) の 3 群に分けた。各群の分布を調査することで再発率を考察した。

術後再発を定義するために、鼻内再発率を示唆する

術後内視鏡スコア (postoperative endoscopic appearance score, PEAS; Tsuzuki K, et al: Auris Nasus Larynx, 2014) を用いて、B 群および C 群に至る PEAS の臨床的カットオフ値を ROC 曲線を用いて解析した。

統計解析は、群間比較には Mann-Whitney U test、治療前後の比較には Wilcoxon 符号順位検定を用い、 $p < 0.05$ を有意差ありと判定した。

(倫理面への配慮)

本研究は、兵庫医科大学倫理審査委員会「鼻副鼻腔疾患および嗅覚障害に対する治療成績の向上を目的とする研究 (承認番号 1512)」、「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 (承認番号 2819)」に基づいて行った。

C. 研究結果

1. eCRS の術前ステロイド反応性に関する研究

反応群は 62.5% (20/32 例: 男性 14 例、女性 6 例、年齢中央値 52 歳、32~71 歳)、不応群は 37.5% (12/32 例: 男性 10 例、女性 2 例、年齢中央値 48 歳) に分けられた。

治療前 (Pre-PSL) における両群の患者背景の比較では、年齢、性別、術前 PSL 総使用量、BMI、末梢血好酸球数、鼻腔通气度 (Pa/cm³/s)、喘息の有無、嗅覚平均認知域値、Lund-Mackay CT スコアに有意差はなかった。

ESS 後 (Post-ESS) において、NSQ スコアは、いずれの群も有意に改善した (表 1)。平均認知域値は、反応群では有意に改善したが、不応群では有意な改善を認めなかった。また、反応群の平均認知域値は不応群と比較して有意に良好であった (図 3)。

2. eCRS の術後経過に関する研究

A 群 (65%, 221/339 例)、B 群 (35%, 118/339 例)、C 群 (10%, 34/339 例) に分けられた (図 4)。

PEES のカットオフ値は、B 群は 30% (ROC-AUC: 0.8725, sensitivity: 0.8118, specificity: 0.7971, positive predictive value: 0.8313, negative predictive value: 0.7747)、C 群は 65% (ROC-AUC: 0.7895, sensitivity: 0.8947, specificity: 0.4762, positive predictive value: 0.6296, negative predictive value: 0.8462) であった。

治療前の患者背景として、A 群は B 群および C 群と比較して、末梢血好酸球数、喘息合併率、平均認知域値、Lund-Mackay CT スコアが有意に良好であった。

D. 考察

本研究は eCRS の手術症例において、術前のステロ

イド治療の嗅覚への反応性と術後再発率を臨床的に検討した。

生物学的製剤が登場するまでは、eCRS に有効な薬物の主役はステロイドであった。そこで本研究は、NSQ スコアを用いて短期経口ステロイド治療の嗅覚障害への反応性を評価した。このステロイドによる改善群は 65% を占め、不応群 (35%) よりも術後嗅覚が良好に維持されていたことが分かった。とくに不応群では、罹病期間の長さや嗅神経性嗅覚障害の可能性を考慮して、診療に臨む必要がある。1 週間程度のステロイド投与の効果判定は、術後嗅覚予後を推測しうることが示唆された。今後も症例を増やして検討する必要がある。

eCRS は易再発性であることに異論はないが、何をもって「再発」とするか、その定義は定まっていない。そこで本研究で、我々が提唱した PEAS を用いて再発率について検討した。我々が経験した鼻科手術症例で eCRS の確定診断の基準を満たした症例を対象に検討した。「再発」の定義を、「術後ステロイド治療を要すること」とすれば再発率は 35%、「生物学的製剤あるいは再手術を要すること」とすれば再発率は 10% になると考えられた。

PEAS は術後の鼻内再発率を示唆する指標と考えられる。PEAS が 30% 以上であればステロイド、65% 以上であれば生物学的製剤あるいは再手術が必要となることが示唆された。自覚症状と術後の鼻内所見、さらに喘息など下気道病変があればその病勢を鑑みて、総合的に治療方針を決定することが必要である。

現在の eCRS に対する薬物は根治薬ではないこと、とくにステロイドは副反応のリスクを常に考慮する必要がある。また、鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎 (CRSwNP) に対する生物学的製剤 dupilumab の臨床効果は過去に報されているが、効果不十分な症例について詳細に検討することが今後の課題である。

E. 結論

ステロイドの短期的な経口投与に反応性を示す eCRS 症例は、術後に嗅覚が良好に維持されることが期待できる。eCRS の手術症例において、再発を避けるためには術後の治療も非常に重要である。鼻腔内所見が重度なほど、より高度な治療が必要になる。術後鼻内所見を十分に考慮して治療戦略を立てることの重要性が示唆された。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1.論文発表

1. Okumura S, Saito T, Okazaki K, Fushimi K, Tsuzuki K: Clinical features of olfactory dysfunction in elderly patients. *Auris Nasus Larynx* 2022;18;S0385-8146(22)00163-8
2. Fushimi K, Gyo K, Okunaka M, Watanabe M, Sugihara A, Tsuzuki K: Analysis of risk factors for post-tonsillectomy hemorrhage in adults. *Auris Nasus Larynx* 2022;DOI: 10.1016/j.anl.2022.06.001
3. Nomura R, Nagasawa Y, Misaki T, Ito S, Naka S, Okunaka M, Watanabe M, Tsuzuki K, Matsumoto-Nakano M, Nakano K: Distribution of periodontopathic bacterial species between saliva and tonsils. *Odontology* 2022; DOI:org/10.1007/s10266-022-00776-8
4. 都築建三: 「第123回日本耳鼻咽喉科頭頸部外科学会総会シンポジウム」慢性副鼻腔炎による嗅覚障害. *日耳鼻頭頸部外会報* 2022;125(12):1640-1647
5. 都築建三: (専攻医講習) 内視鏡下鼻副鼻腔手術の基本手技. 第36回日本耳鼻咽喉科頭頸部外科学会秋季大会 2022;218-222
6. 都築建三: 口腔インプラント治療における鼻副鼻腔炎への対策. *日歯先技研会誌* 2023;29(1):5-9
7. 齋藤孝博: (領域講習講習) 嗅覚障害の診断と治療. 第36回日本耳鼻咽喉科頭頸部外科学会秋季大会 2022;129-133
8. 伏見勝哉, 都築建三: 【検査結果・検査報告書をどう読むかー感染症・整理機能検査編】生理機能検査の結果を読むー治療効果の評価 嗅覚・味覚障害の治療効果を判定する. *JOHNS* 2022;38(4):435-437
9. 齋藤孝博, 都築建三: 【副鼻腔炎診療は変わったか?最新の疾患別マネジメント】慢性副鼻腔炎. *JOHNS* 2023;39(2):157-162

2.学会発表

1. Saito T, Okazaki K, Fushimi K, Tsuzuki K: Usefulness of postoperative endoscopic score for recurrent eosinophilic chronic rhinosinusitis. 18th Japan-Korea Joint Meeting of Otorhinolaryngology - Head and Neck Surgery (JKJM2022) 2022.4.6 Osaka, Japan
2. Okazaki K, Saito T, Fushimi K, Tsuzuki K: A novel scoring system of surgical findings at the sinus in patients with chronic rhinosinusitis. 18th Japan-Korea Joint Meeting of Otorhinolaryngology - Head and Neck Surgery (JKJM2022) 2022.4.6 Osaka, Japan
3. 都築建三: (シンポジウム)「嗅覚障害診療の新展開 Bench to Clinic」. 第123回日本耳鼻咽喉科頭

4. 都築建三: (ランチョンセミナー) 鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎における疾病負荷と治療戦略. 第52回日本職業・環境アレルギー学会総会・学術大会 2022.6.18 福井
5. 都築建三: (シンポジウム)「耳鼻咽喉科疾患診療の最前線 鼻科」. 第84回耳鼻咽喉科臨床学会総会・学術講演会 2022.7.8 広島
6. 都築建三: (シンポジウム) 嗅覚障害 研究最前線 嗅覚障害の臨床的特徴 過去～現在～未来. 第61回日本鼻科学会総会・学術講演会 2022.10.13 金沢
7. 都築建三: (専攻医講習) 内視鏡下鼻副鼻腔手術の基本手技. 第36回日本耳鼻咽喉科頭頸部外科学会秋季大会 2022.11.5 大阪
8. 都築建三: (教育講演) アレルギー性鼻炎 手術. 日本アレルギー学会主催 第9回総合アレルギー講習会～Total Allergistをめざして～. 2023.3.18 大阪
9. 齋藤孝博, 岡崎 健, 伏見勝哉, 都築建三: 好酸球性副鼻腔炎の術前ステロイド反応性と術後予後因子の関連. 第2回日本耳鼻咽喉科免疫アレルギー感染症学会総会・学術講演会 2022.4.15 弘前
10. 岡崎 健, 伏見勝哉, 齋藤孝博, 都築建三: 当科においての COVID-19 による嗅覚障害についての検討. 第2回日本耳鼻咽喉科免疫アレルギー感染症学会総会・学術講演会 2022.4.15 弘前
11. 岡崎 健, 伏見勝哉, 齋藤孝博, 竹林宏記, 岡 秀樹, 橋本健吾, 都築建三: コロナウイルス感染症による嗅覚障害と感冒後嗅覚障害患者の臨床的比較. 第123回日本耳鼻咽喉科頭頸部外科学会総会・学術講演会 2022.5.26 神戸
12. 齋藤孝博, 岡崎 健, 伏見勝哉, 都築建三: 好酸球性副鼻腔炎の術後治療の検討. 第123回日本耳鼻咽喉科頭頸部外科学会総会・学術講演会 2022.5.27 神戸
13. 伏見勝哉, 岡崎 健, 齋藤孝博, 都築建三: 鼻内手術におけるポリグリコール酸シートの有用性. 第123回日本耳鼻咽喉科頭頸部外科学会総会・学術講演会 2022.5.27 神戸
14. 伏見勝哉, 任智美, 大館たかえ, 都築建三, 西井智子: 慢性副鼻腔炎による味覚・嗅覚低下に対する内視鏡下副鼻腔手術の有効性. 第35回日本口腔・咽頭科学会総会・学術講演会 2022.9.8 倉敷
15. 齋藤孝博, 岡崎 健, 伏見勝哉, 都築建三: 好酸球性副鼻腔炎に対する内視鏡下副鼻腔手術と生物学的製剤の治療効果. 第61回日本鼻科学会総会・学術講演会 2022.10.14 金沢
16. 橋本健吾, 本多麻里子, 今岡理仁, 都築建三: 鼻症状アンケートを用いた慢性副鼻腔炎手術症例

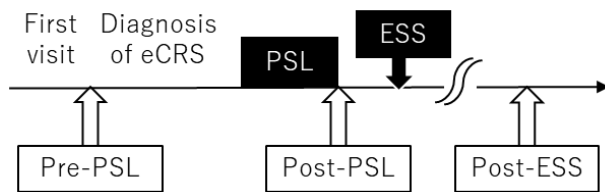
- の検討. 第 61 回日本鼻科学会総会・学術講演会 2022.10.14 金沢
17. 柴田朋美, 貴田朋子, 西井智子, 黒田一毅, 岡 秀樹, 竹林宏記, 都築建三: 当科における好酸球性副鼻腔炎に対するデュピルマブの使用経験について. 第 61 回日本鼻科学会総会・学術講演会 2022.10.14 金沢
 18. 廣瀬智紀, 齋藤孝博, 岡崎 健, 伏見勝哉, 都築建三: 【若手優秀発表賞】嗅覚障害診療における日常のにおいアンケート (SAOQ) の有用性. 第 61 回日本鼻科学会総会・学術講演会 2022.10.15 金沢
 19. 岡崎 健, 伏見勝哉, 齋藤孝博, 都築建三: 疾患別にみた嗅覚障害患者の検討. 第 61 回日本鼻科学会総会・学術講演会 2022.10.15 金沢
 20. 伏見勝哉, 岡崎 健, 齋藤孝博, 廣瀬智紀, 都築建三: 内視鏡下副鼻腔手術前後のいずれも嗅覚脱失と判定された慢性副鼻腔炎症例に関する検討. 第 61 回日本鼻科学会総会・学術講演会 2022.10.15 金沢
 21. 竹林宏記, 岡崎 健, 齋藤孝博, 伏見勝哉, 岡 秀樹, 橋本健吾, 雪辰依子, 森 望, 都築建三: 原因を同定し, 内視鏡下涙嚢鼻腔吻合術 (E-DCR) を行なった症例について. 第 61 回日本鼻科学会総会・学術講演会 2022.10.15 金沢
 22. 橋本健吾, 本多麻里子, 今岡理仁, 都築建三: 鼻症状アンケートを用いた慢性副鼻腔炎の検討. 第 198 回日耳鼻兵庫県地方部会 2022.7.10 神戸
 23. 伊藤真一, 任 智美, 岡崎 健, 伏見勝哉, 齋藤孝博, 西井智子, 大館たかえ, 都築建三: 嗅覚・味覚低下を伴う慢性副鼻腔炎に対する内視鏡下副鼻腔手術の治療効果. 第 198 回日耳鼻兵庫県地方部会 2022.7.10 神戸
 24. 島田祥吾, 伏見勝哉, 岡崎 健, 齋藤孝博, 都築建三: IgG4 関連疾患に併存した慢性副鼻腔炎 4 症例. 第 199 回日耳鼻兵庫県地方部会 22.11.27 西宮
 25. 廣瀬智紀, 齋藤孝博, 岡崎 健, 伏見勝哉, 都築建三: 術後再発なく経過した好酸球性副鼻腔炎の術前嗅覚脱失例の嗅覚予後に関する検討. 第 199 回日耳鼻兵庫県地方部会 22.11.27 西宮
 26. 伏見勝哉, 岡崎 健, 齋藤孝博, 都築建三: ポリグリコール酸シートの鼻科手術への応用. 第 23 回耳鼻咽喉科手術支援システム・ナビ研究会 2022.7.10 広島
 27. 大館たかえ, 任 智美, 伏見勝哉, 齋藤孝博, 岡崎 健, 都築建三: 新型コロナウイルス感染症 (COVID-19) 罹患後の遷延する嗅覚味覚異常例の検討. 第 39 回耳鼻咽喉科ニューロサイエンス研究会 2022.8.20 京都
 28. 齋藤孝博, 岡崎 健, 伏見勝哉, 都築建三: 好酸球性副鼻腔炎に対するデュピルマブの治療効果の検討. 第 39 回耳鼻咽喉科ニューロサイエンス研究会 2022.8.20 京都
 29. 都築建三: (耳鼻咽喉科領域講習) 鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎に対する治療戦略—～日常のにおいアンケートの有効活用と Dupilumab の位置づけ～. 神戸地区耳鼻咽喉科医会学術講演・臨床セミナー 2022.7.9 神戸
 30. 都築建三: 嗅覚障害診療ガイドライン改訂進捗状況. 第 8 回 嗅覚冬のセミナー in 夏の京都 2022.8.21 京都
 31. 齋藤孝博, 岡崎 健, 伏見勝哉, 塚本千佳子, 都築建三: 鼻症状アンケートによる好酸球性副鼻腔炎の術前ステロイド反応性と術後嗅覚の関連. 第 8 回 嗅覚冬のセミナー in 夏の京都 2022.8.21 京都
 32. 都築建三: (耳鼻咽喉科領域講習) 鼻副鼻腔炎のスコアリングと治療戦略. 第 45 回東京医科大学医療連携耳鼻咽喉科・頭頸部外科講習会 2023.10.27 東京都
 33. 都築建三: アレルギー性鼻炎一発症機序と根本治療—. 令和4年度兵庫県アレルギー疾患対策事業 (令和 4 年度アレルギー疾患医療従事者研修会) 2023.1.29 web
 34. 都築建三: (耳鼻咽喉科領域講習) 鼻副鼻腔炎のスコアリングと治療戦略. 令和4年度日本耳鼻咽喉科頭頸部外科学会高知県地方部会・高知県耳鼻咽喉科医会合同講演会 2023.2.4 web
 35. 都築建三: アレルギー性鼻炎・好酸球性副鼻腔炎の疾病負荷と治療戦略. 第 434 回三田市医師会生涯教育研修会 三田市医師会 2023.2.16 web
 36. 都築建三, 岡崎 健, 齋藤孝博, 伏見勝哉: (実習) 鼻喉頭の観察・評価と鼻噴霧ステロイド薬のコツ. 日本アレルギー学会主催 第 9 回総合アレルギー講習会～Total Allergist をめざして～. 2023.3.18 大阪
- H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)
- 1.特許取得
なし
 - 2.実用新案登録
なし
 - 3.その他
なし

図1 鼻症状アンケート (Nasal Symptoms Questionnaire)

	0. none	1. mild	2. moderate	3. severe
I. Symptoms				
1. Sneezing, nasal itching	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. Nasal discharge	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. Nasal obstruction	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4. Postnasal drip, sputum	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5. Loss of smell	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6. Pain (headache, orofacial pain)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7. Eye itching, watery eyes	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8. Cough, feeling of irritation in the throat	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
II. Difficulties in daily life due to the symptoms				
1. Problems in daily life (study, work, outings, social life)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. Psychosomatic problems (sleep disorder, fatigue, depression)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

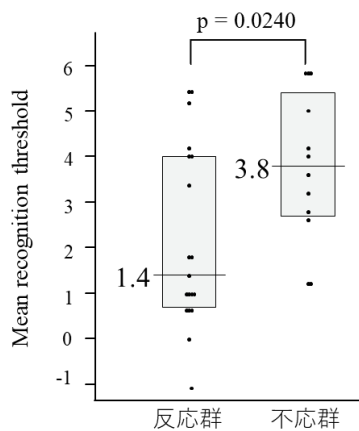
Department of Otolaryngology-Head and Neck Surgery, Hyogo Medical University

図2 eCRS の診断と治療の流れ



治療前 (Pre-PSL)、経口 PSL 術前投与後の術直前 (Post-PSL)、ESS 後 (Post-ESS) の段階で検討した。Pre-PSL と Post-PSL の間の NSQ スコアの変化から、ステロイド反応群 (改善が3点以上) と不応群 (改善が2点以下) に分けた。

図3 術前ステロイドの反応性と嗅覚予後

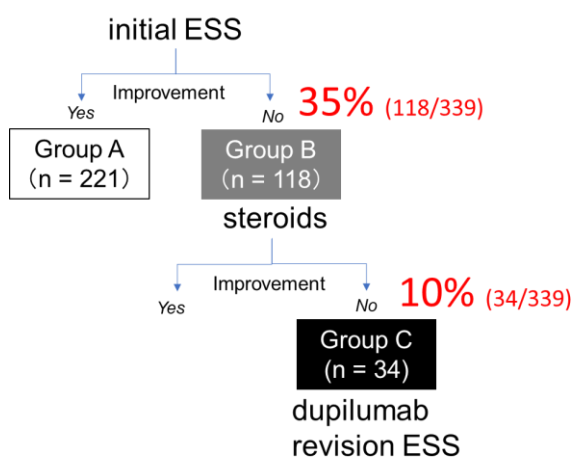


ESS 後 (Post-ESS) の平均認知域値は、反応群が不応群よりも有意に良好であった。

表 1 治療後の NSQ と嗅覚平均認知域値の変化

	反応群			不応群		
	Pre-PSL	Post-ESS	P-value	Pre-PSL	Post-ESS	P-value
NSQ	14.5 (7-24)	5.0 (1-12)	< 0.001	7.0 (3-12)	3.0 (0-8)	< 0.01*
Mean recognition threshold	5.8 (0.8-5.8)	1.4 (-0.4-5.4)	< 0.001	5.2 (0.4-5.8)	3.8 (0-5.8)	ns

図 4 eCRS の術後経過



治療の流れ：鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎（CRSwNP）であればまずESSを先行して、病変除去と洗浄により改善を図った（A群）。術後、増悪例には局所あるいは全身ステロイド治療を行った（B群）。ステロイドでコントロール不良例には、生物学的製剤 dupilumab による薬物治療あるいは再手術を行った（C群）。

研究要旨

好酸球性副鼻腔炎の経過中、耳管の開放傾向、重症化等により好酸球性中耳炎が発症する。副腎皮質ステロイドの鼓室内ステロイド投与を基本的治療として、感染時には抗菌薬投与、骨導閾値上昇時には全身投与が行われる。頻回の鼓室内ステロイド投与や炎症増悪により生じた鼓膜穿孔は感染機会を増加させる。鼓膜穿孔閉鎖は、長期的に好酸球性中耳炎の炎症の安定化、感染機会を減少させる。鼓膜穿孔に対する鼓膜穿孔閉鎖術の方法、効果、さらに生物学的製剤による好酸球性中耳炎への効果を検討した。

A. 研究目的

好酸球性中耳炎は、好酸球性副鼻腔炎に合併し炎症が遷延すると経時的に難聴が進行する難治性中耳炎である。穿刺針による副腎皮質ステロイドの鼓室内投与が基本的な治療となるが、炎症をコントロールするため頻回の鼓室内投与はしばしば鼓膜穿孔を残存させる。細菌感染は好酸球性中耳炎を難治化させ、感染耳からの耳漏/中耳貯留液のコントロールを困難にし、感音難聴の進行を引き起こす。本研究では、鼓膜穿孔症例に対する鼓膜穿孔閉鎖術の方法、効果を検討した。また、好酸球性中耳炎に合併する気管支喘息、好酸球性副鼻腔炎には近年複数の生物学的製剤（抗体治療）が多く用いられるようになってきている。これら生物学的製剤（抗体治療）の好酸球性中耳炎への効果を検討した。

B. 研究方法

2012年から2022年までの10年間に自治医科大学附属さいたま医療センターにて両側性の好酸球性中耳炎を診断されて治療を受けた148人296耳を対象とした。そのうち38名に生物学的製剤が使用されていた。患者は1-3か月に1回来院し、使用前後の中耳の状態（白血球分画の測定を含む）、標準純音聴力検査、感染のある場合には細菌培養検査等を行い、副腎皮質ステロイド全身および局所治療の変化を比較し各生物学的製剤の有効性を検討した。

また、2015年から2020年当科初診され2年以上経過観察できた鼓膜穿孔があり感染なく3ヶ月に1回程度の副腎皮質鼓室内投与で中耳貯留液がなく臨床像が落ち着いていた20症例に対して鼓膜穿孔閉鎖術（接着法）、あるいはヒト塩基性線維芽細胞成長因子（basic fibroblast growth factor: bFGF）製剤（リティンパ®）を行い聴力予後について検討した。

（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

気管支喘息、好酸球性副鼻腔炎の診断で生物学的製剤（抗体治療）を使用された患者は計38名（内訳：オマリズマブ11例、メポリズマブ8例、ベンラリズマブ7例、デュピルマブ22例）であった。そのうち、半年以上同一の生物学的製剤が投与されている症例（内訳：オマリズマブ11例、メポリズマブ8例、ベンラリズマブ7例、デュピルマブ15例）について検討した。オマリズマブ投与された症例では副腎皮質ステロイド（ケナコルト®）鼓室内投与は11例中4例で中止、7例で回数の減少できていたが中耳粘膜肥厚は改善に乏しかった。メポリズマブ投与例では副腎皮質ステロイド鼓室内投与は2例で中止、10例で回数の減少していた。ベンラリズマブ投与例では7例が副腎皮質ステロイド鼓室内投与中止、1例が回数の減少、デュピルマブ投与例では8耳で副腎皮質ステロイド鼓室内投与が中止、22例で回数が減少、粘膜肥厚、耳漏ともに減少した。

気導、骨導聴力閾値ともにオマリズマブ、メポリズマブ、ベンラリズマブでは変化無かったがデュピルマブ投与例では有意な気導聴力閾値の改善がみられた。

鼓膜穿孔閉鎖術を行った症例では、行わなかった症例と比べて数ヶ月後以降の重症度スコアが減少する傾向が見られた。

D. 考察

好酸球性中耳炎症例において中耳粘膜の肥厚が骨導閾値上昇のリスクを高めることを既に我々は報告しており、いかに粘膜肥厚を改善させるかが臨床上重要である。一方で重症例では頻回に副腎皮質ステロイド鼓室内投与が必要となるため鼓膜穿孔を生じやすい。穿孔のない患者群、穿孔前、穿孔後の各患者群に

において、感染の確率が順次上昇することが観察されている。一方で耳漏、感染が比較的長期間ない症例では低侵襲の鼓膜穿孔閉鎖術は長期的な感染予防、感音難聴進行防止の為に有用と考えられる。20例に行った鼓膜穿孔閉鎖には結合組織、フィブリン製剤を用いたいわゆる接着法に加えてリティンパ®による鼓膜穿孔閉鎖の方法も行ったところ、好酸球性中耳炎に対する穿孔閉鎖と有効性と差のない結果であった。

近年、気管支喘息、好酸球性副鼻腔炎の重症例において生物学的製剤（抗体治療）が使用されるようになった。好酸球性中耳炎を合併した症例について、それら生物学的製剤を使用した効果は下記のようにまとめられる。

1) オマリズマブ 副腎皮質ステロイド鼓室内投与回数は減少した。

2) メポリズマブ 副腎皮質ステロイド鼓室内投与回数は減少したが粘膜肥厚、側頭骨粘膜腫脹のスコアが悪化した例があった。

3) ベンラズマブ 副腎皮質ステロイド鼓室内投与回数は増加した例があった粘膜肥厚の程度、側頭骨粘膜腫脹が全例で維持または改善した。今回の研究では評価人数が少なく、評価人数を増やして評価する必要がある。

4) デュピルマブ 副腎皮質ステロイド鼓室内投与回数は減少、気導聴力閾値、側頭骨粘膜腫脹ともに有意差を認め改善した 粘膜腫脹は全例で維持または改善した。

以上の結果からは耳漏や中耳粘膜肥厚を認める好酸球性中耳炎に対して生物学的製剤の使用は有用である可能性が示唆された。

E. 結論

副腎皮質ステロイドの鼓膜内投与は好酸球性中耳炎の基本的な治療である。細径の穿刺針を用いた鼓室内ステロイド投与でも頻回に投与すると鼓膜穿孔は起こりうるため、投与頻度を確認し、より低侵襲な投与方法を試みる必要がある。鼓膜穿孔のあり感染が比較的長期間みられない症例では鼓膜穿孔閉鎖術は長期的な感染予防、感音難聴進行防止の為に有用である可能性が示唆された。

耳漏や中耳粘膜肥厚を認める好酸球性中耳炎の患者に対して生物学的製剤の使用が有用である可能性がある。今後それぞれの病態に則した生物学的製剤を選択する必要がある。好酸球性中耳炎と類似した臨床像をもつ好酸球性多発血管炎性肉芽腫症もあり、疾患の鑑別と個々の症例に応じた治療法の選択を明らかにしていくことが求められる。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

1) Yoshida N. Intractable otitis media - Pathogenesis and treatment of Eosinophilic otitis media (EOM) and otitis media with Antineutrophil cytoplasmic antibody (ANCA) -associated vasculitis (OMAAV). *Auris Nasus Larynx*. doi: 10.1016/j.anl.2022.07.005. Epub 2022 Aug 5.

2) 増田麻里亜、江洲 欣彦、飯野ゆき子、吉田 尚弘。好酸球性中耳炎における細菌感染のリスク因子 日本耳鼻咽喉科頭頸部外科学会誌 125(12)、1734-1735、2022。

2. 学会発表

1) 江洲欣彦、窪田和、島崎幹夫、高橋英里、民井智、金沢弘美、鈴木政美、吉田尚弘：難治性中耳炎の診断。第123回日本耳鼻咽喉科学会総会・学術講演会、2022年5月25-28日、神戸市

2) 澤 允洋、江洲欣彦、島崎幹夫、関根康寛、高橋英里、金沢弘美、窪田 和、鈴木政美、吉田尚弘：IL-4/13受容体モノクローナル抗体(デュピルマブ)の好酸球性中耳炎に対する臨床効果の検討。第123回日本耳鼻咽喉科学会総会・学術講演会、2022年5月25-28日、神戸市

3) 澤 允洋、江洲欣彦、吉田尚弘：難治性中耳炎における好酸球性中耳炎の診断と分子標的薬の効果 第32回日本耳科学会 2022年10月19-21日、横浜市

4) 金沢弘美、吉田尚弘：難治性中耳炎 up to date：好酸球性中耳炎における臨床上的の問題点について。第32回日本耳科学会総会・学術講演会、2022年10月19-21日、横浜市

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

研究分担者 松根彰志 日本医科大学 教授

研究要旨

好酸球性鼻副鼻腔炎は、効率に喘息の合併を伴う難治性鼻副鼻腔炎で、難病指定されている。Type 2 炎症がその病態と考えられている。鼻副鼻腔粘膜からの異物の侵入が、Innate Lymphocyte 2, と helper T 2 細胞を活性化して発症、難治化に至ると考えられている。しかし、日常生活に同様の異物を経鼻的に吸入していても発症する例と発症しない例がいるのはなぜなのか。Type 2 炎症のもっと上流にその点に影響を与える全身的な要因があると考えた。

A. 研究目的

これまでの当科における検討や、動物実験での腸内フローラと気道好酸球性炎症や喘息の増悪といった他施設の研究成果をもとに、腸内フローラにおけるカンジダの増殖が、好酸球性副鼻腔炎（ECRS）の非好酸球性副鼻腔炎（NECRS）と比較した特徴と考えた。この仮説を検証するために、当科での副鼻腔炎入院手術症例を対象に、入院時糞便中カンジダチェックを実施し、検証することとした。

B. 研究方法

鼻茸を伴う慢性鼻副鼻腔の当科手術症例を対象として、入院時に前日または当日に採取した検便スワブを提出していただいた。JESREC スコアに基づいて ECRS20 例、NECRS15 例との間で便スワブのカンジダ検出率について比較検討した。カンジダ選択的培地 CHROM CANDIDA II を用いて検討した。

（倫理面への配慮）

日本医科大学武蔵小杉病院・倫理委員会で本研究の倫理面について検討され、承認が得られた。2020年3月25日（承認番号59-31-58）。

C. 研究結果

便スワブ中のカンジダ陽性について、ECRS では20例中12例で陽性、NECRS では、15例中3例で陽性であった。有意に ECRS で陽性率が高かった。（カイ2乗検定、 $p=0.037$ ）

ECRS では、便スワブ陽性で皮内テスト・カンジダ遅延型反応が陽性7例中6例、便スワブ陰性では同皮内反応陽性6例中1例であった。便スワブでのカンジダ陽性例では、有意に同皮内反応の陽性率が高かった。（カイ2乗検定、 $p=0.029$ ）血清中の β dグルカン陽性率は、ECRS と NECRS で有意差は認めなかった。篩骨洞粘膜の病理、菌検査では ECRS, NECRS の両群でカンジダ

を含め真菌は陰性であった。

D. 考察

当科では ECRS では NECRS と比較して、カンジダの遅延型皮内反応陽性率が有意に高い。アスペルギルスやアルテルナリアについてはこうした結果は得られないとの論文報告を既に行っている。採血や粘膜局所では、真菌関連の有意な結果は得られなかった。便スワブのカンジダ陽性率で興味深い結果が得られ、腸内フローラにおけるカンジダの増加が、ECRS の病態に関与している

可能性がある。腸内フローラにおけるカンジダの増加と遅延型皮内反応、Type 2 炎症発症がしやすくなる機序について検討する必要がある。

E. 結論

腸内フローラにおけるカンジダの増加が、ECRS の病態に関与している可能性がある。ECRS の診断と予防、治療の新しい方法論を構築する手がかりとなる可能性がある。

F. 健康危険情報

現時点で認めていない。

G. 研究発表

1. 論文発表

英文論文、投稿中。

2. 学会発表

依頼講演で一部を公表したのみで、学会未発表である。

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)

1. 特許取得

申請準備中の案件が1つあり。内容はここに記載不可である。

2. 実用新案登録
なし

3. その他
なし

研究要旨

好酸球性副鼻腔炎は難治の副鼻腔炎で中高年において発症する。鼻腔粘膜上皮の脆弱化が発症の一因とされているが、詳細は不明である。鼻腔 粘膜組織において上皮に SIRT1 が強発現していることを見出したため本研究の着想にいたった。1 好酸球性副鼻腔炎炎症局所における SIRT1 発現、2SIRT1 による鼻粘膜上皮バリア機能の変化を評価した。まず好酸球性副鼻腔炎炎症局所の SIRT1 の発現を免疫組織化学染色で確認した。1. 手術時に摘出した好酸球性副鼻腔炎患者鉤状突起粘膜および鼻茸組織および対照として肥厚性鼻炎にて手術した下鼻甲介粘膜より凍結切片を作成。2. 抗 SIRT1 抗体を用い、切片を染色。ABC 法にて発色して観察。3. 好酸球性副鼻腔炎 炎症局所における SIRT1 の局在を検討した。結果、下鼻甲介粘膜における SIRT1 の発現は、上皮細胞に多く認められた。特に上皮の基底層に強い発現を認めた。

A. 研究目的

本研究では、好酸球性副鼻腔炎の発症の引き金となる鼻粘膜上皮バリア機能障害における SIRT1 の関与を調べることを目的とする。好酸球性副鼻腔炎は中高年で発症するが、鼻粘膜は生下時から感染やストレスにさらされているにもかかわらず、なぜ中高年で発症するのか不明であった。本研究では老化の保護因子である SIRT1 蛋白質に注目し、好酸球性副鼻腔炎鼻粘膜上皮バリア機能障害における SIRT1 の関与を調べる。SIRT1 が関与することが証明できれば、好酸球性副鼻腔炎の病態において最も重要な発症の引き金が解明される。すでに SIRT1 活性化剤はポリフェノールの 1 成分（レスペラトロール）を含め複数存在する。本薬剤の使用で鼻粘膜バリア機能が改善されれば新たな好酸球性副鼻腔炎の治療あるいは予防につながることを期待される。

B. 研究方法

鼻腔上皮のバリア機能維持における SIRT1 の関与を検討するため以下の実験を行う。

A. 好酸球性副鼻腔炎炎症局所の SIRT1 蛋白質の局在と発現量の検討。

B. 培養鼻腔上皮細胞における SIRT1 抑制剤、促進剤の上皮バリア機能に対する影響を検討。

C. 同細胞の SIRT1 遺伝子を knock down し上皮バリア機能に対する影響を検討。

（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にて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

本年度までに、1 好酸球性副鼻腔炎炎症局所における SIRT1 発現、2SIRT1 による鼻粘膜上皮バリア機能の変化を評価した。まず好酸球性副鼻腔炎炎症局所の SIRT1 の発現を免疫組織化学染色で確認した。1. 手術時に摘出した好酸球性副鼻腔炎患者鉤状突起粘膜および鼻茸組織および対照として肥厚性鼻炎にて手術した下鼻甲介粘膜より凍結切片を作成。2. 抗 SIRT1 抗体を用い、切片を染色。ABC 法にて発色して観察。3. 好酸球性副鼻腔炎 炎症局所における SIRT1 の局在を検討した。結果、下鼻甲介粘膜における SIRT1 の発現は、上皮細胞に多く認められた。特に上皮の基底層に強い発現を認めた。

D. 考察

今後バリア機能に対する SIRT1 の役割を検討する。

E. 結論

好酸球性副鼻腔炎発症における SIRT1 の役割を検討している。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

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貯留液では 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。さらに術前に得られた血中のペリオスチンの濃度が 130 $\mu\text{g/ml}$ 以上の症例で有意に再発が高い傾向があり、予後診断のバイオマーカーの可能性があると示唆された。

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) Fujieda S, Matsune S, Takeno S, Ohta N, Asako M, Bachert C, Inoue T, Takahashi Y, Fujita H, Deniz Y, Rowe P, Ortiz B, Li Y, Mannent LP. Dupilumab efficacy in chronic rhinosinusitis with nasal polyps from SINUS-52 is unaffected by eosinophilic status. *Allergy*. 2022;77(1):186-196. doi: 10.1111/all.14906. Epub 2021 Jun 4.
- 2) Ohta N, Shirane S, Fukase S, Kawata R, Sato T, Satani N, Suzuki T. OK-432 Treatment of Ranula Intruding into the Cervical Region. *Clin Pract*. 2022;12(2):215-218. doi: 10.3390/clinpract12020025.
- 3) Tateda Y, Ikeda R, Kakuta R, Ono J, Izuhara K, Ogawa T, Ise K, Shimada H, Murakami K, Murakami K, Nakamura Y, Katori Y, Ohta N. Expression of Periostin in Vocal Fold Polyps. *Tohoku J Exp Med*. 2022; 258(1):55-62. doi: 10.1620/tjem.2022.J055. Epub 2022 Jul 7.
- 4) Ohta N, Suzuki T, Noguchi N, Shirane S, Ansai N, Sato T, Ishida Y, Murakami K, Murakami K, Nakamura Y. A facelift procedure for resection of a branchial cleft cysts. *Auris Nasus Larynx*. 2022 Jul 13;S0385-8146(22)00185-7. doi: 10.1016/j.anl.2022.06.009.
- 5) Okano M, Fujieda S, Gotoh M, Kurono Y, Matsubara A, Ohta N, Kamijo A, Yamada T, Nakamaru Y, Asako M, Sakurai D, Terada T, Yonekura S, Sakashita M, Okubo K. Executive summary: Japanese guidelines for allergic rhinitis 2020. *Allergol Int*. 2022 Dec 9;S1323-8930(22)00128-9. doi: 10.1016/j.alit.2022.11.003. Online ahead of print.
- 6) Sato T, Ikeda H, Murakami K, Murakami K, Shirane S, Ohta N. Periostin is an aggravating factor and predictive biomarker of eosinophilic chronic rhinosinusitis. *Allergol Int*. 2022 Sep 12;S1323-8930(22)00093-4. doi: 10.1016/j.alit.2022.08.006.
- 7) Kitaya S, Ikeda R, Suzuki J, Oshima H, Nomura Y, Kusano Y, Ohta N, Kawase T, Ise K, Murakami K, Nakamura Y, Sasano H, Katori Y. Immunohistochemical localization of d-β-aspartic acid in congenital and acquired middle ear cholesteatoma. *Laryngoscope Investig Otolaryngol*. 2022;7(4):1155-1163. doi: 10.1002/lio2.856. eCollection 2022 Aug.
- 8) 佐藤輝幸, 太田伸男, 湯田厚司, 小川由紀子, 鈴木貴博, 東海林史, 野口直哉, 鈴木直弘, 草刈千賀志, 田畑邦次, 郭冠宏, 沖津尚弘, 長谷川純, 柴原義博, 中林成一郎, 稲村直樹, 大井聖幸, 高梨芳崇, 鈴木淳, 菅原充, 野村和弘, 香取幸夫, 岡本美孝 スギ花粉症に対する舌下免疫療法の小児と成人における比較調査. *日本耳鼻咽喉科頭頸部外科学会会報* 2022;125;876-883
- 9) 太田伸男: 厄介な花粉症の治療戦略 合併症と重症例の対応・コツと落とし穴. *日本医事新報* 2022;5101;1:22-37
- 10) 鈴木貴博, 太田伸男: CT 典型所見アトラス まずはここを診る! 咽喉頭頭頸部領域 口腔疾患. 舌がん/ガマ腫/唾石/口腔底膿瘍. *耳鼻咽喉科・頭頸部外科* 2022; (4);1:342-345
- 11) 太田伸男, 白根しおん, 佐藤輝幸; 【花粉症診療は変わったか?】鼻アレルギー診療ガイドライン 2020 年版のポイント アレルギー性鼻炎の新分類 *JOHNS* 2022;38(1):5-7

- 12) 鈴木貴博, 太田伸男; 結果の読み方がよくわかる! 耳鼻咽喉科検査ガイド V 口腔・咽頭・唾液腺の検査 唾液腺分泌検査. 耳鼻咽喉科・頭頸部外科 2022;94(5):174-177
- 13) 太田伸男;鼻アレルギー診療ガイドライン 2020 COVID-19 感染症下のアレルギー性鼻炎のマネージメント. アレルギー 2022;71(3):186-190

2. 学会報告

(1) 国際学会シンポジウム

- 1) Nobuo Ohta: Educational Seminar Steroid resistant rhinosinusitis. Closs Talk with Basic and Clinics- 18th Japan-Korea Joint Meeting of Otorhinolaryngology - Head and Neck Surgery, 大阪; 2022年4月7日
- 2) Nobuo Ohta: Educational Seminar Eosinophilic chronic rhinosinusitis (ECRS) -updated informations on clinicopathological features and treatment strategy- Diagnosis and Management of ECRS Steroid resistant rhinosinusitis. 4th Japan IndoRhino Makassar conference, Makassar; 2022年8月6日

(2) 国内の学会

i) シンポジウム

- 1) 太田伸男: ランチョンセミナー COVID-19 感染症下の鼻アレルギー診療の Up to date. 第2回日本耳鼻咽喉科免疫アレルギー感染症学会, 弘前; 2022年4月1日
- 2) 太田伸男: 教育講演 好酸球性副鼻腔炎・中耳炎. 第3回日本喘息学会総会学術大会 名古屋; 2022年7月17日
- 3) 太田伸男: イブニングシンポジウム スギ花粉ダニアレルギー性鼻炎に対する舌下免疫療法 -小児科耳鼻科の視点から-. 舌下免疫療法-up to date-. 第71回日本アレルギー学会 東京; 2022年10月7日
- 4) 太田伸男, 山崎宗治, 佐藤輝幸, 北沢博, 高橋秀肇, 中村豊, 川上民裕, 高梨芳崇, 大野勲: ミニシンポジウム 好酸球中耳炎における eosinophil extracellular DNA trap cell death (EETosis). 第71回日本アレルギー学会 東京; 2022年10月7日
- 5) 太田伸男: ランチョンセミナー 上気道難治性好酸球性炎症の下気道病変に及ぼす影響 -その病態とマネージメント-. 第61回日本鼻科学会, 金沢; 2022年10月13日

ii) 一般演題

- 1) 白根しおん, 野口直哉, 舘田豊, 佐藤輝幸, 東海林史, 太

田伸男: 頭頸部組織における D アミノ酸. 第2回耳鼻咽喉科免疫アレルギー感染症学会, 弘前; 2022年4月15日

- 2) 太田伸男, 深瀬滋, 白根しおん, 野口直哉, 舘田豊, 角田利紗子, 北谷栞, 佐藤輝幸, 東海林史: 耳介血腫に対する OK-432 局所注入療法 臨床効果と作用機序. 第2回耳鼻咽喉科免疫アレルギー感染症学会, 弘前; 2022年4月15日
- 3) 佐藤輝幸, 太田伸男, 湯田厚司, 東海林史, 野口直哉, 鈴木直弘, 草刈千賀志, 柴原義博, 稲村直樹, 香取幸夫, 岡本美孝 スギ花粉症に対する舌下免疫療法の小児と成人における比較調査. 第2回耳鼻咽喉科免疫アレルギー感染症学会, 弘前; 2022年4月15日
- 4) 北谷栞, 太田伸男, 鈴木 淳, 池田 怜吉, 大島 英敏, 野村有理, 草野 佑典, 川瀬 哲明, 香取 幸夫: 先天性真珠腫および後天性真珠腫におけるアスパラギン酸の発現の検討. 第123回日本耳鼻咽喉科頭頸部外科学会, 神戸; 2022年5月25日
- 5) 佐藤輝幸, 鈴木貴博, 野口直哉, 山崎宗治, 舘田豊, 白根しおん, 石田雄介, 太田伸男: 学生臨床実習への Covid-19 の影響. 第123回日本耳鼻咽喉科頭頸部外科学会, 神戸; 2022年5月25日
- 6) 太田伸男, 松谷幸子, 石田雄介, 白根しおん, 野口直哉, 山崎宗治, 佐藤輝幸, 高梨芳崇, 八木沼裕司, 東海林史, 鈴木貴博, 川瀬哲明: 好酸球性中耳炎における eosinophil extracellular DNA trap cell death (EETosis). 第123回日本耳鼻咽喉科頭頸部外科学会, 神戸; 2022年5月25日
- 7) 山崎宗治, 東海林史, 鈴木貴博, 野口直哉, 太田伸男 呼吸障害を呈した小児喉頭嚢胞の1例. 第84回耳鼻咽喉科臨床学会, 広島; 2022年7月8日
- 8) 太田伸男, 佐藤輝幸, 東海林史, 野口直哉, 舘田 豊, 山崎宗治, 鈴木貴博 ガマ腫に対する高濃度 OK-432 局所注入療法. 第84回耳鼻咽喉科臨床学会, 広島; 2022年7月8日
- 9) 鈴木貴博, 野口直哉, 山崎宗治, 佐藤輝幸, 太田伸男 頸部リンパ節腫脹 183 例の検討. 第84回耳鼻咽喉科臨床学会, 広島; 2022年7月8日
- 10) 佐藤輝幸, 鈴木貴博, 野口直哉, 山崎宗治, 舘田 豊, 太田伸男 最近経験した Facelift approach により摘出した

側頸嚢胞の2例. 第84回耳鼻咽喉科臨床学会, 広島;
2022年7月8日

- 11) 白根しおん, 鈴木貴博, 佐藤輝幸, 山崎宗治, 野口直哉, 舘田豊, 安斎奈々子, 太田伸男, 松岡孝幸, 川本俊輔, 大井康平 術後縦隔炎による両側反回神経麻痺の一例. 第70回日本耳鼻咽喉科頭頸部外科学会東北地方部会連合学術講演会, 山形; 2022年7月23日
- 12) 太田伸男, 白根しおん, 野口直哉, 東海林史, 山崎宗治, 鈴木貴博 副咽頭間隙に進展したガン腫に対するOK-432局所注入療法. 第35回日本口腔咽頭科学会, 倉敷; 2022年9月8日
- 13) 白根しおん, 草野佑典, 鈴木貴博, 安齋菜々子, 太田伸男 HIV関連唾液腺疾患の3症例. 第35回日本口腔咽頭科学会, 倉敷; 2022年9月8日
- 14) 山崎宗治, 太田伸男, 川瀬哲明 当科における小児機能性難聴の検討. 第67回日本聴覚医学会, 山形; 2022年10月7日
- 15) 北沢博, 高橋秀肇, 中村豊, 川上民裕, 大野勲, 太田伸男 当院アレルギーセンターに紹介された成人食物アレルギー症例の検討. 第71回日本アレルギー学会, 東京; 2022

年10月7日

- 16) 太田伸男, 藤枝重治, Bachert C, Khan AH, Fokkens WJ, Hopkins C, Gevaert P, Han JK, Hellings PW, Lee SE, 竹内まき子, Msihid J, Nash S, Siddiqui S, Jacob-Nara JA, Deniz Y, Rowe PJ 鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎(CRSwNP)におけるデュピルマブの効果発現,維持,および持続性の検討. 第61回日本鼻学会, 金沢; 2022年10月30日
- 17) 太田伸男, 鈴木貴博: 副咽頭間隙に進展したガン腫に対するOK-432局所注入療法. 日本唾液腺学会, 東京; 2022年11月26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

研究分担者 岡野 光博 国際医療福祉大学 教授

研究要旨

好酸球性副鼻腔炎における抗体治療薬のターゲットのひとつとなる IL-4 受容体 α 鎖 (IL-4R α) の鼻副鼻腔粘膜における発現を検討した。IL-4R α 陽性細胞は非好酸球性副鼻腔炎に比較し好酸球性副鼻腔炎で有意に高値を示した。また粘膜内リンパ組織は鈎状突起に比較して鼻茸で多く認めた、さらに粘膜内リンパ組織を構成する B 細胞の多くが IL-4R α を発現していた。以上より、IL-4R α は粘膜内リンパ組織の形成に関わり、IgE 産生に関与する可能性が示唆された。

A. 研究目的

好酸球性副鼻腔炎における抗体治療薬のターゲットのひとつとなる IL-4R α の効果発現メカニズムを検討するために、鼻副鼻腔粘膜における IL-4R α の発現およびその意義を解析した。

B. 研究方法

手術時に得られた好酸球性副鼻腔炎を含む慢性副鼻腔炎患者の鼻茸および鈎状突起粘膜を対象とした。抗 IL-4R α 抗体にて免疫染色を行い、組織中の IL-4R α 陽性細胞数を測定した。

(倫理面への配慮)

国際医療福祉大学成田病院倫理委員会で承認された研究である（慢性副鼻腔炎の難治化因子とその制御機構に関する研究）。

C. 研究結果

IL-4R α 陽性細胞は非好酸球性副鼻腔炎に比較し好酸球性副鼻腔炎で有意に高値を示した。特に中等症～重症好酸球性副鼻腔炎で顕著であった。また粘膜内リンパ組織は鈎状突起に比較して鼻茸で多く認めた、さらに粘膜内リンパ組織を構成する CD19/CD20 陽性 B 細胞の多くが IL-4R α を発現していた。

D. 考察

抗 IL-4R α 抗体の投与により、血清総 IgE 量の低下がみられる。今回の結果からは、IL-4R α を介するシグナルが粘膜内リンパ組織形成を促し、血清総 IgE 量の増加を誘導している可能性が考えられた。

E. 結論

IL-4R α は粘膜内リンパ組織の形成を介して、IgE 産生など好酸球性副鼻腔炎の病態に関与す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

- Asano K, Tamari M, Zuberbier T, Yasudo H, Morita H, Fujieda S, Nakamura Y, Traidl S, Hamelmann E, Raap U, Babina M, Nagase H, Okano M, Katoh N, Ebisawa M, Renz H, Izuhara K, Worm M. Diversities of allergic pathologies and their modifiers: Report from the second DGAKI-JSA meeting. *Allergology International* 71: 310-317, 2022.
- Makaira S, Kariya S, Miyamoto S, Uruguchi K, Oka A, Tsumura M, Noda Y, Okano M. Serum 1,25-dihydrovitamin D3 levels in patients with eosinophilic chronic rhinosinusitis. *Acta Medica Okayama* 76: 527-533, 2022.
- Oka A, Gomi-Yano H, Kiryu S, Noguchi Y, Imanishi Y, Watanabe Y, Kanai K, Akamatsu M, Okano M. A case of bacterial sphenoid sinusitis accompanied by a pituitary abscess. *Otolaryngology Case Reports* 23: 100432, 2022.

2. 学会発表

- Okano M, Oka A, Haruna S, Yoshida N, Sakuma Y, Ninomiya T, Fujieda S, Kariya S, Nishizaki K.

Serum IgE as a biomarker reflecting pathophysiology and post-operative recurrence in chronic rhinosinusitis. 18th Japan-Korea Joint Meeting of Otorhinolaryngology – Head and Neck Surgery. April 6, 2022.

2. 岡野光博. 難治性副鼻腔炎の治療戦略. 第 123 回日本耳鼻咽喉科頭頸部外科学会総会. 2022 年 5 月 26 日.

3. Okano M. Pathogenesis of ECRS: Role of type 2 inflammation. 4th INDORHINO Conference. August 2, 2022.

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

好酸球性副鼻腔炎における手術治療および抗体治療患者の QOL 評価と重症化予防に関する研究

研究分担者 秋山 貢佐 香川大学 助教

研究要旨

好酸球性副鼻腔炎は難治性疾患である。手術方法や外来での管理は標準化されておらず、施設間で治療成績には差が存在すると考えられる。また各種薬剤使用や管理方法についても確立しておらず、治療のアウトカムが不明確なため、日常診療において多様な疑問点が存在する。

好酸球性副鼻腔炎の日常診療における不明確な点について、最適な治療方法を検討していくためにこれまでの症例を後ろ向きに検討し、難治化因子の解明などを行った。

A. 研究目的

好酸球性副鼻腔炎の日常診療における重症化に関連する因子を分析し、治療成績への影響を検討する。最終的には最適な治療方法の確立を目的とする。

B. 研究方法

①新規に本邦で確立された術後内視鏡スコアリングシステムを用いて好酸球性副鼻腔炎術後経過について検討し、経過不良に関連する因子について検討を行った。

②自施設で手術治療を行った患者の長期予後を検討し、抗体治療薬が導入となった患者の背景、二次治療が必要となることを早期に予期しうるかについて後ろ向きに検討を行った。

（倫理面への配慮）

現在前向き研究は行っておらず、後ろ向き試験のみを施行している。そのため非侵襲的で患者に対する不利益などは生じる危険性はない。各研究についてはすべて倫理委員会の承認のもとで施行している。

C. 研究結果

①術後経過不良例は術後3か月時点ですでに内視鏡スコアが高値であり、長期術後経過は術後3か月での内視鏡スコアと有意な相関があることが明らかとなった。このことから術後比較的早期の内視鏡所見が予後不良例の予測因子であることを明らかとした。

②術後の長期経過観察中（中央値3年）に抗体薬もしくは再手術が必要となった患者が17%存在しており、低年齢、術前CT値高値、術後3ヶ月の内視鏡所見が二次治療導入の指標となることが明らかとなった。

D. 考察

好酸球性副鼻腔炎は難治性・易再発性疾患であるが

手術コンセプトや周術期治療の工夫により JESREC study が発表された当時よりも治療成績は向上している。しかし一定数の術後再発例は存在し追加治療を余儀なくされる場合は少なくない。予後不良患者を術前もしくは術後早期から予見することで、難治例に対して再手術や生物製剤の投与をスムーズに導入することが可能となると考える。

E. 結論

好酸球性副鼻腔炎に対する治療方針、予後推定因子について一定のエビデンス構築に寄与できたと考える。

F. 健康危険情報

当該研究に関連した健康被害は生じていない。

G. 研究発表

1. 論文発表

・Akiyama K et al. Short-term outcomes of olfaction in patients with eosinophilic chronic rhinosinusitis after endoscopic sinus surgery and an assessment of prognostic factors. International Forum of Allergy & Rhinology 2020 Feb;10(2):208-216.

・Akiyama K et al. Olfactory cleft polyposis and respiratory epithelial adenomatoid hamartoma (REAH) in eosinophilic chronic rhinosinusitis (ECRS). International Forum of Allergy & Rhinology 2020;10(12):1337-1339

・秋山 貢佐. 【嗅覚障害の病態と治療】好酸球性副鼻腔炎手術治療. アレルギーの臨床. 2022年. 42; 9-12. 北陸館

・秋山 貢佐. 好酸球性副鼻腔炎：手術治療とステロイド. アレルギーの臨床. 2022年. 43; 26-29. 北陸館

・Akiyama K et al. Early postoperative endoscopic

score can predict the long-term endoscopic outcomes in eosinophilic chronic rhinosinusitis (ECRS) patients. Brazilian Journal of Otorhinolaryngology. 2023; 89:136-143.

2. 学会発表

- ・第 58 回日本鼻科学会 Impact of preoperative systemic corticosteroids on the histology and diagnosis of eosinophilic chronic rhinosinusitis.
- ・第 121 回日耳鼻総会国際シンポジウム Impact of preoperative systemic corticosteroids on the histology and diagnosis of eosinophilic chronic rhinosinusitis.

- ・第 58 回日本鼻科学会 ECRS における嗅裂ポリープと REAH の比較
- ・第 122 回日耳鼻総会 好酸球性副鼻腔炎術後における内視鏡所見の長期経過

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手術治療および抗体治療患者の QOL 評価と重症化予防に関する研究

研究分担者 平野 康次郎 昭和大学 講師

研究要旨

抗 IL-4R α 抗体 dupilumab が、好酸球性副鼻腔炎を含む難治性慢性副鼻腔炎に対して有効である。dupilumab が IL-4/IL-13 のシグナルを dual に阻害し、Type2 炎症を広汎に抑制することで、様々な炎症関連物質発現やバイオマーカーの値が変動する。dupilumab の導入により生体のうち、特に局所における periostin 発現に与える影響については報告がない。dupilumab の導入により鼻茸における periostin 発現の変化を調べることで、鼻茸、特に dupilumab 抵抗性の鼻茸の病態を解明する。

A. 研究目的

Dupilumab は IL-4/IL-13 のシグナルを dual に阻害し、Type2 炎症を広汎に抑制することで、様々な炎症関連物質発現やバイオマーカーの値が変動する。dupilumab の導入により生体のうち、特に局所における periostin 発現に与える影響については報告がない。dupilumab の導入により鼻茸における periostin 発現の変化を調べることで、鼻茸、特に dupilumab 抵抗性の鼻茸の病態を解明する。

B. 研究方法

当院で、好酸球性副鼻腔炎に対して dupilumab (300mg, q2w) が 24 週間以上投与された患者 17 名に対し、薬剤導入前・後に血清、鼻腔洗浄液、鼻茸組織の採取を行った。血清・鼻腔洗浄液：periostin (ELISA)。鼻茸組織：periostin・MUC5AC (IHC), PAS 染色, H-E 染色を検討した。

(倫理面への配慮)

人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針に則り、昭和大学で規定された倫理審査を受け、当該研究機関の長の承認を得ている書面を用いて研究対象者に説明し、同意を得ている。

C. 研究結果

dupilumab 導入で好酸球性副鼻腔炎症例の末梢血中・鼻汁中の periostin は減少するのに比し、残存鼻茸組織中の periostin 発現は増強した。

D. 考察

dupilumab の作用で鼻茸組織の上皮下の浮腫は減少し、鼻茸は縮小した。残存している鼻茸では、periostin 産生量が増強したのではなく、組織が凝縮して相対的に発現が上昇しているように見えてい

ると推察される。IL-4 および IL-13 が、periostin の発現を誘導する作用に加え、組織から体液へと分泌・放出を促進する作用を有する可能性が示唆された。

E. 結論

生体内の periostin 発現は dupilumab の影響を受け、体液中と局所組織で異なった動態を示した。血清 periostin 値は dupilumab を導入後に、生体内で薬効作用をモニタリングするバイオマーカーとして有用な可能性がある。dupilumab 導入後も残存する鼻茸の形成病態には、periostin による線維化が関連している可能性がある。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

投稿中

2. 学会発表

第 61 回日本鼻科学会総会・学術講演会で発表
(日本鼻科学会誌 61 巻 3 号 499, 2022.)

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

研究要旨

難治性疾患である好酸球性副鼻腔炎は通常治療に抵抗性で決め手となる治療が存在しない。しかし、手術治療や抗体治療は病態に大きな変化をもたらす **disease modifier** として位置づけられる。これら治療の QOL や重症化予防に関する検討を後方視的に行う。

A. 研究目的

好酸球性副鼻腔炎治療における手術治療、抗 IL-4Ra 抗体の効果、QOL 改善効果、重症化に与える影響を検討する。

B. 研究方法

当院において令和 3 年 1 月から 12 月にかけて好酸球性副鼻腔炎に対して手術、抗 IL-4Ra 抗体投与を行った症例を後方視的に検討を行う。ポリープスコア、SNOT-22、CT スコア、再手術あるいは継続的ステロイド全身投与を行っている症例を評価項目とした。

（倫理面への配慮）

個人情報 は匿名化し保護されている

C. 研究結果

手術治療による大幅な QOL、CT 及び内視鏡所見の改善を見る一方で、1 年内の比較的短期でも 30% の増悪を認める。抗 IL-4Ra 抗体投与を行った症例では有効率が 96% であった。

D. 考察

手術は完治が望める治療ではあるものの、再発例も少なくない。長期管理薬として抗体治療を併用することで再発、重症化を抑制できる。

E. 結論

好酸球性副鼻腔炎に対する手術は QOL 症状 所見の改善に有効である。一方で抗 IL-4Ra 抗体も QOL 症状所見の改善に有効で長期管理薬として有用である。

F. 健康危険情報

抗 IL-4Ra 抗体で一部頭痛、高好酸球血症を認めた。

G. 研究発表

1. 論文発表

好酸球性炎症の新たな展開 好酸球性副鼻腔炎における活性化好酸球の役割. 日本鼻科学会会誌 61 (1) 242-244. 2022.

2. 学会発表

- 好酸球性副鼻腔炎の術後長期経過についての検討. 日本アレルギー学会 2022
- 好酸球性副鼻腔炎・中耳炎 デュピルマブ治療による鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎 (CRSwNP) 患者の無症状日の達成. 日本アレルギー学会 2022
- 好酸球性副鼻腔炎・中耳炎 Type2 気道炎症における biomarker としての CCL4. 日本アレルギー学会 2022
- 好酸球性副鼻腔炎組織中の ILC2 の存在とその活性化. 日本鼻科学会 2022
- 好酸球性副鼻腔炎治療経過中に発症した好酸球性肺炎症例の検討. 日本鼻科学会 2022
- 好酸球性気道炎症における CCL4 産生メカニズムの検証. 日本呼吸器学会. 2022
- アレルギー性鼻炎、慢性鼻副鼻腔炎の新しい疾患概念と治療. 日本耳鼻咽喉科学会 2022

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

研究要旨

鼻副鼻腔反転乳頭腫（SNIP）は、扁平上皮癌（SCC）に進展する悪性腫瘍の可能性を持つ良性腫瘍である。上皮成長因子受容体（EGFR）のリガンドであるヘパリン結合 EGF 様因子（HB-EGF）の過剰発現が、SNIP にて報告されている。しかし、その発現については十分に解明されていない。本研究では、SNIP における HB-EGF の発現状況および HB-EGF の発現制御因子を免疫組織化学染色にて検討した。HB-EGF、ADAM12、HIF-1 α とともに SNIP にて発現を認め、pro HB-EGF のエクストドメインを剥がし、EGFR に結合して活性化し、SNIP の増殖に寄与するシグナル伝達経路を確立している可能性が示唆された。

A. 研究目的

鼻副鼻腔反転乳頭腫（SNIP）の発生と悪性化を説明するために多くの因子が提案されているが、未だ統一された見解はない。最近、成長因子、特に EGF ファミリーとの関連性が問題視されている。

ヘパリン結合性 EGF 様成長因子（HB-EGF）は EGF ファミリーの一種で、ADAM12 などの特定のメタロプロテイナーゼによって排出され、EGFR を活性化して細胞増殖を促進することが報告されている。

SNIP では正常鼻粘膜と比較して HB-EGF の mRNA が高発現していることがこれまでの報告で明らかにされている。本研究では、SNIP における HB-EGF の発現状況および HB-EGF の発現制御因子を検討した。

B. 研究方法

SNIP 患者 32 名、SNIP 関連副鼻腔扁平上皮癌（SNSCC）3 名、SNIP 非関連 SNSCC27 名について、HB-EGF、EGFR、リン酸化-EGFR の発現を免疫組織化学的に検討した。そして、細胞質膜に結合した HB-EGF を細胞表面外に排出させる促進因子である ADAM12 と HIF-1 α の発現を免疫組織化学染色にて検討した。

（倫理面への配慮）

金沢大学医学倫理審査委員会の承認を得て実施（2012-031）

C. 研究結果

SNIP 患者全例に HB-EGF と ADAM12 の発現が認められた。HB-EGF の発現率は SNSCC（52%）と比較して有意に高かった（ $p < 0.01$ ）。EGFR と ADAM12 の発現率は両群間に差はなかったが、p-EGFR の発現率は SNIP と SNIP+SNSCC で SNSCC と比較して有意に高かった。SNIP33 人中 29 人（88%）が HIF-1 α 陽性で、

SNIP+SNSCC3 人全員が HIF-1 α の強い発現を示した。

D. 考察

調べたすべての SNIP 組織において、HB-EGF とその排出酵素である ADAM12 が強く発現していた。また、HB-EGF のエクストドメインが結合する EGFR は、これまでの報告と同様に、ほぼすべての SNIP で高発現しており、活性化された p-EGFR の陽性率は約 70%と高値であった。

これらのことから、SNIP では ADAM12 が pro HB-EGF のエクストドメインを剥がし、それが EGFR に結合して活性化し、SNIP の増殖に寄与するシグナル伝達経路を確立している可能性が考えられた。

加えて ADAM12 の発現誘導を担う HIF-1 α は SNIP と SNIP+SCC で HIF-1 α の強い発現があり、乳がんと同様に SNIP でも HIF-1 α によって ADAM12 が誘導されている可能性が考えられた。

E. 結論

HB-EGF の豊富な発現は、SNIP の特徴であり、ADAM12、HIF-1 α を介して、EGFR 活性化経路を誘導、増殖や悪性化に寄与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
投稿準備中

2. 学会発表
未発表

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

研究要旨

本研究では、2015 年～2022 年の 7 年間に手術を行った症例、および 2017 年～2024 年の 7 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。

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目指す。

A. 研究目的

本研究では、2015 年～2022 年の 7 年間に手術を行った症例、および 2017 年～2024 年の 7 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。

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。

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目指す。

B. 研究方法

同意を得られた患者からアンケートを行い、そのアンケート結果と電子カルテから得られた症例情報をホームページ上の EDC（電子症例報告書）に入力する。

EDC のホームページは、パスワードにより厳重にセキュリティが保たれており、入力の履歴が残るようになっている。パスワードは各施設に 1 つずつ配布し、厳重に管理する。

（倫理面への配慮）

研究者等は、研究倫理審査委員会で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した。

C. 研究結果

今年度は副鼻腔炎に対し、手術加療を行った 37 症例を対象とした。16 例が好酸球性副鼻腔炎であり、内訳は重症 4 例、中等症 10 例、軽症 2 例であった。術後 6 ヶ月の時点で再発は 4 例であった。

症状別では粘稠な鼻汁、鼻閉、頭痛については最初から症状がなかった例を除き全例が術後症状改善を認めた。嗅覚障害については 9 例が改善し、改善率は 56.3%であった。

D. 考察

難治性で手術抵抗性といわれる好酸球性副鼻腔炎であっても手術によりある程度の治療効果を認めた。過去の報告では好酸球性副鼻腔炎の術後の嗅覚障害の改善率は 50-70%であり、本研究でも 56.3%と類似していた。

E. 結論

未だ研究途上であり、引き続き症例を集めて研究を継続する必要がある。

F. 健康危険情報

本研究は既存試料・情報およびアンケートを用いた研究のため該当せず。

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

研究要旨

好酸球性副鼻腔炎は副腎皮質ステロイド経口投与により反応性に炎症の改善を認めることができるが、反復投与の蓄積による合併症が問題視されている。そこで内視鏡下鼻・副鼻腔手術による鼻副鼻腔の単洞化が、本疾患による Th2 炎症の局所コントロールを行う上で非常に重要であることが広く知られるようになった。一方で再発性・難治性である本疾患は、術後局所処置にも抵抗性を示し、副腎皮質ステロイド経口投与を要する症例も少なくない。我々は後方視的に術後再発因子の検討を行った。

A. 研究目的

好酸球性副鼻腔炎は、Th2 炎症によって生じる鼻副鼻腔粘膜への好酸球浸潤、goblet cell の過形成、ムチン産生、抗原非特異的低親和性 IgE の誘導、フィブリンの過形成と鼻茸増生を来す難治性疾患である。局所炎症のコントロールのため、内視鏡下鼻・副鼻腔手術による鼻副鼻腔の単洞化が有効とされ、下気道の病勢にも効果的であることが知られている。しかし術後の再発がしばしば問題となり、一般的に用いられてきた副腎皮質ステロイドも反復投与の蓄積による合併症が問題視されている。そこで、好酸球性副鼻腔炎症例の症状、患者背景の情報の集積および術後再発の制御が困難であった好酸球性副鼻腔炎症例の患者背景について検討した。

B. 研究方法

好酸球性副鼻腔炎に対し 2016 年 7 月から 2019 年 12 月までに最終手術を行い、当院外来で経過観察している 44 例について、患者背景および症状、嗅裂病変の有無について検討した。また、観察期間中に確認し得た好酸球性副鼻腔炎術後症例 31 例について、SCS (systemic corticosteroids 全身性ステロイド薬) を必要としたエピソードの有無を検討項目とし、それまでの期間を「無再発期間」として両群の比較検討を行った。ただし好酸球性副鼻腔炎以外の疾患に対して副腎皮質ステロイド経口投与が継続的に行われている症例については除外した。(倫理面への配慮)

また、術後経過中に抗 IL-4/13 受容体モノクローナル抗体 Dupilumab の適応となり実際に投与を開始された症例についても本検討に含めないこととした。

侵襲を伴わない非介入研究でありモニタリングおよび監査は実施しない。また研究に参加する

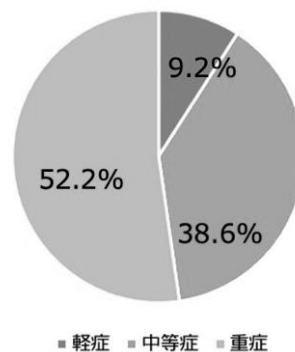
ことによる被験者の費用負担は発生しない。

C. 研究結果

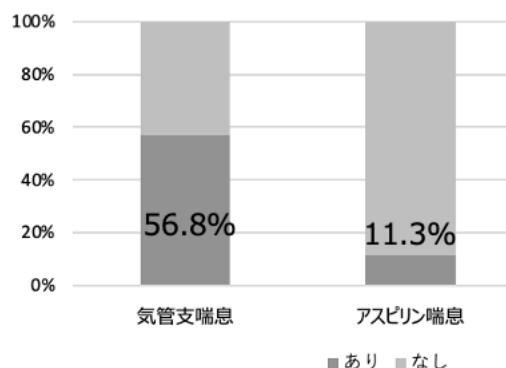
当科にて好酸球性副鼻腔炎に対し内視鏡下鼻・副鼻腔手術を施行した症例は 44 例で、平均末梢血好酸球 9.47% (3.1~30.0)、鼻茸好酸球数 158.2 個/400 倍視野 (26~635)、JESREC スコア 14.9 (11~17)、一秒率 74.7% (56.7~99.3)、CT スコア (Lund-Mackay スコア) 16.7 (6~24) であった。好酸球性副鼻腔炎重症度は軽症 9.2%、中等症 38.6%、重症 52.2% であり、気管支喘息合併例は 56.8%、アスピリン喘息症例は 11.3% であった。

【図 1】

a) 好酸球性副鼻腔炎術後症例の重症度の割合



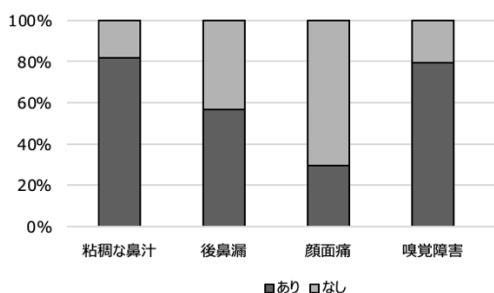
b) 好酸球性副鼻腔炎術後症例の既往症の割合



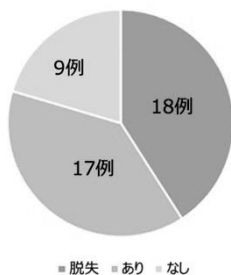
症状については、粘稠な鼻漏を訴えていた症例は44例中36例(81.8%)、後鼻漏を訴えていた症例は44例中25例(56.8%)、顔面痛を訴えていた症例は44例中13例(29.5%)、嗅覚障害を訴えていた症例は44例中35例(79.5%)であった。嗅覚障害があった症例の中で基準嗅覚検査にて嗅覚脱失の所見を認めた症例は35例中18例であった。嗅裂病変が明らかであった症例は嗅覚脱失では18例中18例、嗅覚障害あり(脱失を除く)は17例中11例、嗅覚障害なしは9例中3例であった。

【図2】

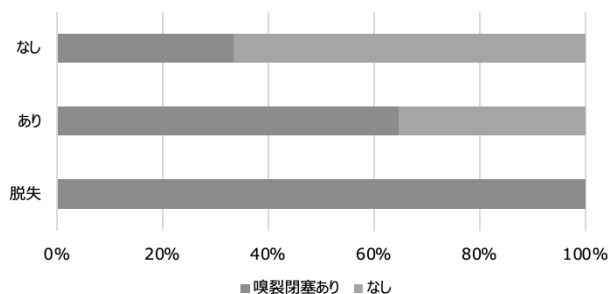
a) 好酸球性副鼻腔炎術後症例の症状の割合(複数回答可)



b) 嗅覚障害の有無および嗅覚脱失の割合



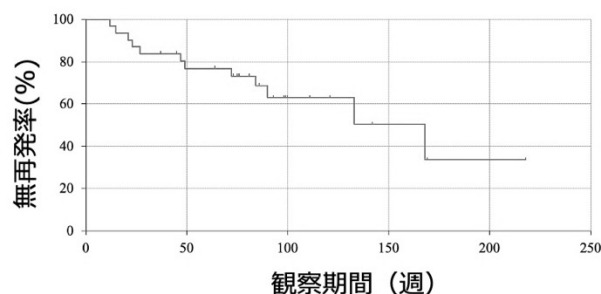
c) 嗅覚障害の有無毎の嗅裂病変の有無の割合



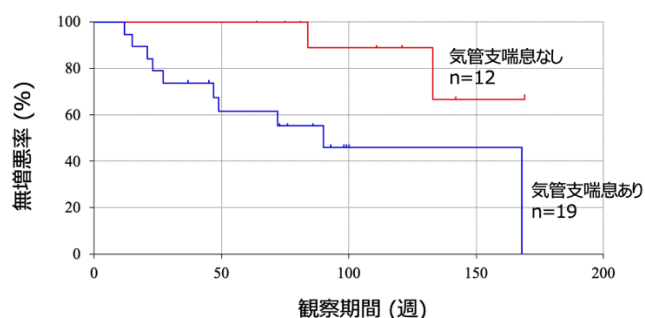
また、観察期間中に調査項目の全てが揃っていた好酸球性副鼻腔炎術後症例31例の「無再発期間」として両群の比較検討を行ったところ、既往症、重症度、呼吸機能検査所見、NPS、JESREC score、嗅裂病変の有無などの各背景因子を、Kaplan-Meier法によるlog-rank検定により評価した。結果、気管支喘息の既往のある症例において統計学的に有意にイベント発生率が高かった($p=0.01$)。

【図3】

a) 術後 SCS 投与までの観察期間



b) 気管支喘息 有無別の術後 SCS 投与までの観察期間



D. 考察

鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎の術後症例は1年で約10%、6年間では50%が再発し、好酸球性副鼻腔炎においては1年で30%、4年で約50%が再発を認める難治性疾患である(藤枝ら、日耳鼻 118: 728-735, 2015)。再発に関連する因子を単変量Cox比例ハザードモデルで解析された結果、両側性、鼻茸、粘稠な鼻汁、嗅覚障害、嗅裂閉鎖、末梢血好酸球比率、篩骨洞優位の陰影、ダニ・スギアレルギー、アスピリン喘息、アレルギー性鼻炎、気管支喘息、蕁麻疹、NSAIDsアレルギー、アスピリン不耐症に有意差が報告され、今日の診断基準および重症度分類に至っている。今回の当院手術症例のみでの比較的小さなサンプルサイズでも気管支喘息についてはリスク因子であることが確認できた。

E. 結論

当院において全身麻酔下内視鏡下鼻・副鼻腔手術に至った好酸球性副鼻腔炎の症例は、粘稠な鼻汁、嗅覚障害、後鼻漏、顔面痛の順に訴えを認め、嗅覚障害を訴えた症例の多くが嗅裂病変を伴っていることがわかった。

また、術後症例の再発には気管支喘息の有無が

関与していると考えられた。

F. 健康危険情報

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Nakamura M, Anzai T, Arakawa A, Takata Y, Sonoda K, Ishimizu E, Matsumoto F. Upper and Lower Respiratory Mucous Membrane Plasmacytosis with a Cobblestone Appearance: a Case Report. *Ear Nose Throat J.* 2022 Nov 10;1455613221134412. doi:10.1177/01455613221134412. Online ahead of print.
2. Tajima S, Nakamura M, Ito S, Matsumoto F, Ikeda K. Presence of anaerobic bacteria and symptoms supports diagnosis of odontogenic sinusitis. *Am J Otolaryngol.* 2022 Sep-Oct;43(5):103544. doi:10.1016/j.amjoto.2022.103544. Epub 2022 Jul 26.
3. Fujio K, Inomata T, Fujisawa K, Sung J, Nakamura M, Iwagami M, Muto K, Ebihara N, Nakamura M, Okano M, Akasaki Y, Okumura Y, Ide T, Nojiri S, Nagao M, Fujimoto K, Hirosawa K, Murakami A. Patient and public involvement in mobile health-based research for hay fever: a qualitative study of patient and public involvement implementation process. *Res Involv Engagem.* 2022 Sep 2;8(1):45. doi:10.1186/s40900-022-00382-6.
4. Akasaki Y, Inomata T, Sung J, Okumura Y, Fujio K, Miura M, Hirosawa K, Iwagami M, Nakamura M, Ebihara N, Nakamura M, Ide T, Nagino K, Murakami A. Reliability and Validity of Electronic Patient-Reported Outcomes Using the Smartphone App AllerSearch for Hay Fever: Prospective Observational Study *JMIR Form Res.* 2022 Aug 23;6(8):e38475. doi:10.2196/38475.
5. Inomata T, Sung J, Fujio K, Nakamura M, Akasaki Y, Nagino K, Okumura Y, Iwagami M, Fujimoto K, Ebihara N, Nakamura M, Midorikawa-Inomata A, Shokirova H, Huang T, Hirosawa K, Miura M, Ohno M, Morooka Y, Iwata N, Iwasaki Y, Murakami A. Individual multidisciplinary clinical phenotypes of nasal and ocular symptoms in hay fever: Crowdsourced cross-sectional study using AllerSearch. *Allergol Int.* 2023 Feb 3;S1323-8930(23)00001-1. doi: 10.1016/j.alit.2023.01.001.

Online ahead of print.

6. Yoshikawa A, Inoshita A, Sata N, Nakamura M, Suzuki Y, Ishimizu E, Suda S, Naito R, Kasai T, Matsumoto F. Impact of antiallergy agents on CPAP therapy and sleep quality with spring pollinosis in Japanese. *Sleep Breath.* 2023 Feb 10;1-9. doi:10.1007/s11325-023-02788-2. Online ahead of print.

2. 学会発表

1. 好酸球性副鼻腔炎セミナー (2022. 10. 24)
当院における好酸球性副鼻腔炎診療
2. 第2回 Type2 Management Forum in Urayasu. (2022. 11. 17) Type2 炎症性慢性副鼻腔炎に対する治療戦略
3. Tokyo Total Allergy Conference. (2023. 3. 31) 好酸球性副鼻腔炎治療の変遷

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)

1. 特許取得

2. 実用新案登録

3. その他

研究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
三輪高喜	嗅覚障害・味覚障害	下畑享良	COVID-19 神経ハンドブック	中外医学社	東京	2022	350-356
三輪高喜	嗅覚障害・聴覚障害	田口真源	精神科医のための認知症予防	ワールドプランニング	東京	2023	
都築建三	ESS (II~IV型)	大森孝一	耳鼻咽喉科 外来処置・外来手術 最新マニュアル<第2巻> (プラクティス耳鼻咽喉科の臨床)	中山書店	東京	2022	140-150
松根彰志、大久保公裕	耳鼻咽喉科と呼吸器疾患の関連性	弦間昭彦	最新ガイドラインに基づく呼吸器疾患診療指針	総合医学者	東京	2022	136 - 142
松根彰志	アレルギー性鼻炎	福井次矢 高木 誠 小室一成	今日の治療指針 2023	医学書院	東京	2023	1574-1577
秋山 貢佐	【嗅覚障害の病態と治療】好酸球性副鼻腔炎手術治療	都築 建三	アレルギーの臨床	北陸館	東京	2022	9-12.
秋山 貢佐	好酸球性副鼻腔炎：手術治療とステロイド	中川 隆之	アレルギーの臨床	北陸館	東京	2023	26-29.

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
Izuhara K, Fujieda S, Ohta N.	The functional role and the clinical application of periostin in chronic rhinosinusitis.	Expert Rev Clin Immunol	30:1-10. doi: 10.1080/1744666X.2023.2192928.		2023

Kato E, Tsutsumiuchi T, Muramoto A, Tokunaga T, Fujieda S, Kobayashi M.	The Percentage of PNAd-Expressing Vessels is Correlated with Disease Severity in Eosinophilic Chronic Rhinosinusitis.	Am J Rhinol Allergy	37(1) doi: 10.1177/19458924221129903.	43-50	2023
Peters AT, Soler ZM, Kern RC, Heffler E, Maspero JF, Crampette L, Fujieda S, Lane AP, Zhang H, Nash S, Khan AH, Siddiqui S, Jacob-Nara JA, Rowe P, Deniz Y.	Improvement in patient-reported "taste" and association with smell in dupilumab-treated patients with severe chronic rhinosinusitis with nasal polyps from the SINUS-24 and SINUS-52 trials.	Clin Exp Allergy	52(9) doi: 10.1111/cea.14194.	1105-1109	2022
Ogi K, Valentine R, Suzuki M, Fujieda S, Psaltis AJ, Wormald PJ.	The anatomy of the foramina and efferent nerve fibers from the pterygopalatine ganglion in posterolateral nasal wall.	Laryngoscope Invest Otolaryngol	7(3) doi: 10.1002/lio2.808.	679-683	2022
Sakashita M, Takabayashi T, Imoto Y, Homma T, Yoshida K, Ogi K, Kimura Y, Kato A, Stevens WW, Smith SS, Welch KC, Norton JE, Suh LA, Carter RG, Hulse KE, Seshadri S, Min JY, Pothoven KL, Conley DB, Tan BK, Harris KE, Kern RC, Haruna S, Matsuwaki Y, Ochiai R, Fujieda S , Schleimer RP.	Retinoic acid promotes fibrinolysis and may regulate polyp formation.	J Allergy Clin Immunol	150(5) doi: 10.1016/j.jaci.2022.05.021.	1114-1124.e3.	2022
Asano K, Tamari M, Zuberbier T, Yasudo H, Morita H, Fujieda S , Nakamura Y, Traidl S, Hamelmann E, Raap U, Babina M, Nagase H, Okano M, Katoh N, Ebisawa M, Renz H, Izuhara K, Worm M.	Diversities of allergic pathologies and their modifiers: Report from the second DGAKI-JSA meeting.	Allergol Int	71(3) doi: 10.1016/j.allit.2022.05.003.	310-317	2022
Yoshida H, Sakashita M, Adachi N, Matsuda S, Fujieda S, Yoshimura H.	Relationship between infected tooth extraction and improvement of odontogenic maxillary sinusitis.	Laryngoscope Invest Otolaryngol	7(2) doi: 10.1002/lio2.765.	335-341	2022

Imoto Y, Ueki S, Kato Y, Yoshida K, Morikawa T, Kimura Y, Kidoguchi M, Tsutsumiuchi T, Koyama K, Adachi N, Ito Y, Ogi K, Sakashita M, Yamada T, Schleimer RP, Takabayashi T, Fujieda S.	Elevated Serum Leptin Levels in Patients With Eosinophilic Chronic Rhinosinusitis.	Front Pharmacol	12:793607. doi: 10.3389/fphar.2021.793607.		2022
Hyo Y, Fujieda S, Matsubara A, Takeuchi K, Ohki M, Shimizu T, Kurono Y.	Survey of nebulizer therapy for nasal inflammatory diseases in Japan before and during the COVID-19 pandemic.	Auris Nasus Larynx	49(3) doi: 10.1016/j.anl.2021.11.007.	504-510	2022
Takabayashi T, Yoshida K, Imoto Y, Schleimer RP, Fujieda S.	Regulation of the Expression of SARS-CoV-2 Receptor Angiotensin-Converting Enzyme 2 in Nasal Mucosa.	Am J Rhinol Allergy	36(1) doi: 10.1177/19458924211027798.	115-122	2022
Fujieda S, Matsune S, Takeno S, Ohta N, Asako M, Bachert C, Inoue T, Takahashi Y, Fujita H, Deniz Y, Rowe P, Ortiz B, Li Y, Mannent LP.	Dupilumab efficacy in chronic rhinosinusitis with nasal polyps from SINUS-52 is unaffected by eosinophilic status.	Allergy	77(1) doi: 10.1111/all.14906.	186-196	2022
Ishino T, Takeno S, Takemoto K, Yamato K, Oda T, Nishida M, Horibe Y, Chikuie N, Kono T, Taruya T, Hamamoto T, Ueda T	Distinct Gene Set Enrichment Profiles in Eosinophilic and Non-Eosinophilic Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyps by Bulk RNA Barcoding and Sequencing.	Int J Mol Sci	23(10):5653. doi: 10.3390/ijms23105653.		2022
Oda T, Maeda F, Takeno S, Tsuru Y, Ishikawa C, Ishino T, Takemoto K, Hamamoto T, Ueda T, Kawasumi T. et al.	Impact of Preventive Measures on Subjective Symptoms and Antigen Sensitization against Japanese Cedar, Cypress Pollen and House Dust Mites in Patients with Allergic Rhinitis: A Retrospective Analysis in the COVID - 19 Era.	Atmosphere	13, 1000 https://doi.org/10.3390/atmos13071000		2022
Sonoyama T, Ishino T, Takemoto K, Yamato K, Oda T, Nishida M, Horibe Y, Chikuie N, Kono T, Taruya T, Hamamoto T, Ueda T, Takeno S.	Deep Association between Transglutaminase 1 and Tissue Eosinophil Infiltration Leading to Nasal Polyp Formation and/or Maintenance with Fibrin Polymerization in Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyps.	Int J Mol Sci.	23(21):12955. doi: 10.3390/ijms232112955.		2022

Takemoto K, Lomude LS, Takeno S, Kawasumi T, Okamoto Y, Hamamoto T, Ishino T, Ando Y, Ishikawa C, Ueda T.	Functional Alteration and Differential Expression of the Bitter Taste Receptor T2R38 in Human Paranasal Sinus in Patients with Chronic Rhinosinusitis.	Int J Mol Sci.	24(5):4499. doi: 10.3390/ijms24054499		2022
Ishikura T, Shiga H, Nakamura Y, Kanitani T, Ishigaki Y, Miwa T	Olfactory regeneration with nasally administered murine adipose-derived stem cells in olfactory epithelium damaged mice	Cells	12(5)	765	2023
Demura T, Okuno T, Miwa T, Iritani O, Nakano H, Yamamoto J, Shiga H, Kodera K, Morimoto C, Demura N, Morimoto S	Sarcopenia and decline in appendicular skeletal muscle mass are associated with hypoperfusion in key hubs of central autonomic network on 3DSRT in older adults with progression of normal cognition to	Geriatr Gerontol Int	23(1)	16-24	2022
三輪高喜	COVID-19 後遺症 嗅覚・味覚障害	JOHNS	39(1)	41-44	2022
三輪高喜	高齢者に多い耳鼻咽喉科疾患 嗅覚障害	鼻アレルギーフロンティア	22(2)	94-100	2022
三輪高喜	嗅覚の老化とアンチエイジング	ENTONI	274	25-32	2022
三輪高喜	コロナ感染症の後遺症 嗅覚障害・味覚障害	カレントセラピー	40(8)	735-740	2022
小林正佳	好酸球性副鼻腔炎：手術治療の有効性	アレルギーの臨床	43 (4)	247-250	2023

Kagoya R, Toma-Hirano M, Yamagishi J, Matsumoto N, Kondo K, Ito K:	Immunological status of the olfactory bulb in a murine model of Toll-like receptor 3-mediated upper respiratory tract inflammation.	J Neuroinflammation	19	13	2022
Patel ZM, Holbrook EH, Turner JH, Adappa ND, Albers MW, Altundag A, Appenzeller S, Costanzo RM, Croy I, Davis GE, Dehgani-Mobaraki P, Doty RL, Duffy VB, Goldstein BJ, Gudis DA, Haehner A, Higgins TS, Hopkins C, Huart C, Hummel T, Jitaroon K, Kern RC, Khanwalkar AR, Kobayashi M, Kondo K, Lane AP, Lechner M, Leopold DA, Levy JM, Marmura MJ, McLelland L, Miwa T, Moberg PJ, Mueller CA, Nigwekar SU, O'Brien EK, Paunescu TG, Pellegrino R, Philpott C, Pinto JM, Reiter ER, Roalf DR, Rowan NR, Schlosser RJ, Schwob J, Seiden AM, Smith TL, Soler ZM, Sowerby L, Tan BK, Thamboo A, Wrobel B, Yan CH:	International consensus statement on allergy and rhinology: Olfaction.	International Forum of Allergy and Rhinology	12	327-680	2022
近藤健二 :	感覚器の基礎と臨床 嗅覚障害の基礎と臨床—最近の話題—	BIO Clinica	37	132-136	2022
近藤健二 :	専門家による私の治療 慢性副鼻腔炎.	日本医事新報	5148	46-47	2022
近藤健二:	免疫から診る鼻副鼻腔疾患 抗体療法.	日本耳鼻咽喉科頭頸部外科学会会報	125	1609-1612	2022

Fushimi K, Gyo K, Okunaka M, Watanabe M, Sugihara A, <u>Tsuzuki K</u>	Analysis of risk factors for post-tonsillectomy hemorrhage in adults	Auris Nasus Larynx		DOI: 10.1016/j.ansl.2022.06.001	2022
Nomura R, Nagasawa Y, Misaki T, Ito S, Naka S, Okunaka M, Watanabe M, <u>Tsuzuki K</u> , Matsumoto-Nakano M, Nakano K	Distribution of periodontopathic bacterial species between saliva and tonsils	Odontology		DOI: 10.1007/s10266-022-00776-8	2022
伏見勝哉, <u>都築建三</u>	【検査結果・検査報告書をどう読むかー感染症・整理機能検査編】 生理機能検査の結果を読むー治療効果の評価 嗅覚・味覚障害の治療効果を判定する	JOHNS	38(4)	43-5-437	2022
<u>都築建三</u>	「第123回日本耳鼻咽喉科頭頸部外科学会総会シンポジウム」慢性副鼻腔炎による嗅覚障害	日耳鼻頭頸部外科学会報	125(12)	1640-1647	2022
<u>都築建三</u>	(専攻医講習) 内視鏡下鼻副鼻腔手術の基本手技	第36回日本耳鼻咽喉科頭頸部外科学会秋季大会		218-222	2022
齋藤孝博, <u>都築建三</u>	【副鼻腔炎診療は変わったか?最新の疾患別マネジメント】慢性副鼻腔炎	JOHNS	39(2)	157-162	2023

都築建三	口腔インプラント治療における鼻副 鼻腔炎への対策	日歯先技 研究会誌	29(1)	5-9	2023
Yoshida N.	Intractable otitis media -Auris Pathogenesis and treatment of Eosinophilic otitis media (EOM) and otitis media with Antineutrophil cytoplasmic antibody (ANCA) -associated vasculitis (OMAAV).	Nasus Larynx		doi : 10.10 16/j.a nl.20 22.07 .005. Epub 2022 Aug 5.	2022
増田麻里亜、江洲 欣彦, 飯 野ゆき子, 吉田 尚弘	好酸球性中耳炎における細菌感染の リスク因子	日本耳鼻 咽喉科頭 頸部外科 学会誌	125 (12)	1734- 1735	2022
Fujieda S Matsune S et al. 原著	Dupilumab efficacy in chronic rhinosinusitis with nasal polyps from SINUS-52 is unaffected	Allergy	77 (1)	22-25	2022
高原恵理子、金井憲一、 松根彰志、大久保公裕 原著	当科におけるスギ花粉症に対する SLIT の現状と評価 ～JRQLQ を用い て～	耳鼻咽喉 科展望	65 (5)	22-27	2022
臼倉典宏 松根彰志 他 原著	当科における好酸球性鼻副鼻腔炎に 対する dupilumab 治療効果に関す る検討	日本鼻科 学会誌	61 (4)	607 -615	2022
松根彰志	鼻粘膜洗浄と上顎洞洗浄に関する質 問への回答	鼻アレルギー フロンテ ィア	Vol.22 No.2 48- 49	48-49	2022
松根 彰志	加齢性鼻漏とその対策	ENTONI	No.274	33-35	2022

松根彰志 白倉典宏	デュピルマブを用いた好酸球性鼻副 鼻腔炎術後再発例の治療	耳鼻咽喉 科・頭頸 部外科	94 (1)	24-27	2022
松根彰志	【花粉症診療は変わったか?】花粉症 治療に関する最近の話題 治療オプ ションとしての点鼻血管収縮薬と経 口ステロイドの問題点	JOHNS	38 (1)	73 - 76	2022
Sato T, et al	Periostin is an aggravating factor and predictive biomarker of eosinophilic chronic rhinosinusitis.	Allergol Int	2022 Sep 12:S1323- 8930(22)00 093-4		2022
Fujieda S, Matsune S, Takeno S, Ohta N,	Dupilumab efficacy in chronic rhinosinusitis with nasal polyps from SINUS-52 is unaffected by eosinophilic status.	Allergy	77(1)	186- 196	2022
Asano K, Tamari M, Zuberbier T, Yasudo H, Morita H, Fujieda S, Nakamura Y, Traidl S, Hamelmann E, Raap U, Babina M, Nagase H, Okano	Diversities of allergic pathologies and their modifiers: Report from the second DGAKI-JSA meeting.	Allergolo gy Internati onal	71	310- 317	2022
Makaira S, Kariya S, Miyamoto S, Uraguchi K, Oka A, Tsumura M, Noda Y, Okano M.	Serum 1,25-dihydrovitamin D3 levels in patients with eosinophilic chronic rhinosinusitis.	Acta Medica Okayama	76	527- 533	2022
Oka A, Gomi-Yano H, Kiryu S, Noguchi Y, Imanishi Y, Watanabe Y, Kanai K, Akamatsu M, Okano M.	A case of bacterial sphenoid sinusitis accompanied by a pituitary abscess.	Otolaryngo logy Case Reports	23	1004 32	2022
Kosuke Akiyama	Early postoperative endoscopic score can predict the long-term endoscopic outcomes in eosinophilic chronic rhinosinusitis (ECRS) patients	Brazilian Journal of Otorhinol aryngolog y	89	136- 143.	2023
尹 泰貴, 神田 晃, 小林 良樹, 他	好酸球性副鼻腔炎における活性化好 酸球の役割	日鼻誌	61 (1)	242- 244	2022

Nakamura M, Anzai T, Arakawa A, Takata Y, Sonoda K, Ishimizu E, Matsumoto F	Upper and Lower Respiratory Mucous Membrane Plasmacytosis with a Cobblestone Appearance: a Case Report	Ear Nose Throat J	Online	Online	2022
Tajima S, Nakamura M, Ito S, Matsumoto F, Ikeda K	Presence of anaerobic bacteria and symptoms supports diagnosis of odontogenic sinusitis	Am J Otolaryngol	43(5)	1035-44	2022
Fujio K, Inomata T, Fujisawa K, Sung J, Nakamura M, Iwagami M, Muto K, Ebihara N, Nakamura M, Okano M, Akasaki Y, Okumura Y,	Patient and public involvement in mobile health-based research for hay fever: a qualitative study of patient and public involvement implementation process	Res Involv Engagem	8(1)	45	2022
Akasaki Y, Inomata T, Sung J, Okumura Y, Fujio K, Miura M, Hirosawa K, Iwagami M, Nakamura M, Ebihara N, Nakamura M, Ide T,	Reliability and Validity of Electronic Patient-Reported Outcomes Using the Smartphone App AllerSearch for Hay Fever: Prospective Observational Study	JMIR Form Res	6(8)	e38475	2022
Inomata T, Sung J, Fujio K, Nakamura M, Akasaki Y, Nagino K, Okumura Y, Iwagami M, Fujimoto K, Ebihara N, Nakamura M,	Individual multidisciplinary clinical phenotypes of nasal and ocular symptoms in hay fever: Crowdsourced cross-sectional study using AllerSearch	Allergol Int	S1323-8930(23)	00001-1	2023
Yoshikawa A, Inoshita A, Sata N, Nakamura M, Suzuki Y, Ishimizu E, Suda S, Naito R, Kasai T, Matsumoto F	Impact of antiallergy agents on CPAP therapy and sleep quality with spring pollinosis in Japanese	Sleep Breath	1	9	2023

国立保健医療科学院長 殿

機関名 国立大学法人福井大学

所属研究機関長 職 名 学長

氏 名 上田 孝典

次の職員の令和4年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患政策研究事業

2. 研究課題名 好酸球性副鼻腔炎における手術治療および抗体治療患者の QOL 評価と重症化予防に関する研究

3. 研究者名 (所属部署・職名) 学術研究院医学系部門・教授

(氏名・フリガナ) 藤枝 重治・フジエダ シゲハル

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	福井大学	<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

国立保健医療科学院長 殿

機関名 国立大学法人広島大学

所属研究機関長 職 名 学長

氏 名 越智 光夫

次の職員の令和4年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患政策研究事業
2. 研究課題名 好酸球性副鼻腔炎における手術治療および抗体治療患者の QOL 評価と重症化予防に関する研究
3. 研究者名 (所属部署・職名) 大学院医系科学研究科・教授
(氏名・フリガナ) 竹野 幸夫・タケノ サチオ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	広島大学	<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査の場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

国立保健医療科学院長 殿

機関名 金沢医科大学

所属研究機関長 職 名 学長

氏 名 宮澤 克人

次の職員の令和4年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患政策研究事業
2. 研究課題名 好酸球性副鼻腔炎における手術治療および抗体治療患者のQOL評価と重症化予防に関する研究
3. 研究者名 (所属部署・職名) 医学部・教授
(氏名・フリガナ) 三輪 高喜・ミワ タカキ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	金沢医科大学	<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査の場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

令和 5 年 4 月 5 日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 国立大学法人三重大学

所属研究機関長 職 名 学長

氏 名 伊藤 正明

次の職員の令和4年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患政策研究事業

2. 研究課題名 好酸球性副鼻腔炎における手術治療および抗体治療患者の QOL 評価と重症化予防に関する研究

3. 研究者名 (所属部署・職名) 大学院医学系研究科・准教授

(氏名・フリガナ) 小林 正佳 ・ コバヤシ マサヨシ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

令和5年5月1日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 国立大学法人東京大学

所属研究機関長 職 名 学長

氏 名 藤井輝夫

次の職員の令和4年度厚生労働科学研究費補助金の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

- 研究事業名 難治性疾患政策研究事業
- 研究課題名 好酸球性副鼻腔炎における手術治療および抗体治療患者のQOL評価と重症化予防に関する研究
- 研究者名 (所属部署・職名) 医学部附属病院・准教授
(氏名・フリガナ) 近藤健二・コンドウケンジ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無 有 無	左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
		審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/> 有 <input type="checkbox"/> 無	<input checked="" type="checkbox"/>	東京大学	<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/> 有 <input checked="" type="checkbox"/> 無	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/> 有 <input checked="" type="checkbox"/> 無	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称：研究機関等における動物実験等の実施に関する基本指針)	<input checked="" type="checkbox"/> 有 <input type="checkbox"/> 無	<input checked="" type="checkbox"/>	東京大学	<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査の場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

国立保健医療科学院長 殿

機関名 兵庫医科大学

所属研究機関長 職 名 学長

氏 名 野口 光一

次の職員の令和4年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患政策研究事業

2. 研究課題名 好酸球性副鼻腔炎における手術治療および抗体治療患者のQOL評価と重症化予防に関する研究

3. 研究者名 (所属部署・職名) 医学部・教授

(氏名・フリガナ) 都築建三・ツヅキケンゾウ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	兵庫医科大学	<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

国立保健医療科学院長 殿

機関名 自治医科大学

所属研究機関長 職 名 学長

氏 名 永井 良三

次の職員の令和4年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患政策研究事業

2. 研究課題名 好酸球性副鼻腔炎における手術治療および抗体治療患者のQOL評価と重症化

予防に関する研究

3. 研究者名 (所属部署・職名) 附属さいたま医療センター ・ 教授

(氏名・フリガナ) 吉田 尚弘 (ヨシダ ナオヒロ)

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査の場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

国立保健医療科学院長 殿

機関名 日本医科大学

所属研究機関長 職 名 学長

氏 名 弦間 昭彦

次の職員の令和4年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患政策研究事業

2. 研究課題名 好酸球性副鼻腔炎における手術治療および抗体治療患者の QOL 評価と重症化

予防に関する研究

3. 研究者名 (所属部署・職名) 日本医科大学医学部 教授

(氏名・フリガナ) 松根彰志 マツネ ショウジ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	日本医科大学	<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査の場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

国立保健医療科学院長 殿

機関名 北海道大学

所属研究機関長 職名 総長

氏名 寶金 清博

次の職員の令和4年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患政策研究事業

2. 研究課題名 好酸球性副鼻腔炎における手術治療および抗体治療患者のQOL評価と重症化予防に関する研究

3. 研究者名 (所属部署・職名) 大学院医学研究院・准教授

(氏名・フリガナ) 中丸 裕爾・ナカマル ユウジ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	北海道大学	<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。

・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

国立保健医療科学院長 殿

機関名 東北医科薬科大学

所属研究機関長 職 名 学長

氏 名 高柳 元明

次の職員の令和4年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患政策研究事業
2. 研究課題名 好酸球性副鼻腔炎における手術治療および抗体治療患者の QOL 評価と重症化予防に関する研究
3. 研究者名 (所属部署・職名) 医学部・教授
- (氏名・フリガナ) 太田 伸男・オオタ ノブオ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	東北医科薬科大学病院	<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査の場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

国立保健医療科学院長 殿

機関名 国際医療福祉大学

所属研究機関長 職 名 学長

氏 名 鈴木 康裕

次の職員の令和4年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患政策研究事業
2. 研究課題名 好酸球性副鼻腔炎における手術治療および抗体治療患者のQOL評価と重症化予防に関する研究
3. 研究者名 (所属部署・職名) 医学部・教授
(氏名・フリガナ) 岡野光博・オカノミツヒロ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	国際医療福祉大学	<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査の場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

令和 5 年 3 月 28 日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 国立大学法人香川大学

所属研究機関長 職 名 学長

氏 名 寛 善行

次の職員の令和4年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患政策研究事業

2. 研究課題名 好酸球性副鼻腔炎における手術治療および抗体治療患者の QOL 評価と重症化

予防に関する研究

3. 研究者名 (所属部署・職名) 医学部 助教

(氏名・フリガナ) 秋山 貢佐 ・ アキヤマ コウスケ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	香川大学医学部倫理委員会	<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査の場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

国立保健医療科学院長 殿

機関名 昭和大学

所属研究機関長 職 名 学長

氏 名 久光 正

次の職員の令和4年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患政策研究事業

2. 研究課題名 好酸球性副鼻腔炎における手術治療および抗体治療患者のQOL評価と重症化

予防に関する研究

3. 研究者名 (所属部署・職名) 昭和大学医学部・講師

(氏名・フリガナ) 平野 康次郎・ヒラノ コウジロウ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	昭和大学	<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査の場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

国立保健医療科学院長 殿

機関名 関西医科大学

所属研究機関長 職 名 学長

氏 名 木梨 達雄

次の職員の令和4年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患政策研究事業
2. 研究課題名 好酸球性副鼻腔炎における手術治療および抗体治療患者のQOL評価と重症化予防に関する研究
3. 研究者名 (所属部署・職名) 総合医療センター・ 病院教授
(氏名・フリガナ) 朝子 幹也・アサコ ミキヤ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

国立保健医療科学院長 殿

機関名 国立大学法人金沢大学

所属研究機関長 職 名 学長

氏 名 和田 隆志

次の職員の令和4年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患政策研究事業2. 研究課題名 好酸球性副鼻腔炎における手術治療および抗体治療患者の QOL 評価と重症化予防に関する研究3. 研究者名 (所属部署・職名) 附属病院・助教(氏名・フリガナ) 上野 貴雄・ウエノ タカヨシ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	金沢大学	<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

国立保健医療科学院長 殿

機関名 国立大学法人富山大学

所属研究機関長 職 名 学長

氏 名 齋藤 滋

次の職員の令和4年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患政策研究事業
2. 研究課題名 好酸球性副鼻腔炎における手術治療および抗体治療患者の QOL 評価と重症化予防に関する研究
3. 研究者名 (所属部署・職名) 学術研究部医学系・助教
(氏名・フリガナ) 舘野 宏彦・ タチノ ヒロヒコ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無 有 無	左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
		審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	富山大学・疫学研究等に関する倫理審査委員会	<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

国立保健医療科学院長 殿

機関名 順天堂大学

所属研究機関長 職 名 学長

氏 名 新井 一

次の職員の令和4年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患政策研究事業
2. 研究課題名 好酸球性副鼻腔炎における手術治療および抗体治療患者の QOL 評価と重症化予防に関する研究
3. 研究者名 (所属部署・職名) 医学部・助教
(氏名・フリガナ) 中村 真浩 (ナカムラ マサヒロ)

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無 有 無	左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
		審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	順天堂大学	<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。