

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5年度 総括研究報告書

研究代表者 藤枝 重治

令和6（2024）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、鼻副鼻腔における感染防御機構の解析	5
竹野 幸夫	
2. 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	
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	
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	
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	
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

研究代表者 藤枝 重治 福井大学 教授

研究要旨

生物学的製剤のデュピルマブは日本人の好酸球性副鼻腔炎にも有用であるが、実際にはどのような患者に使用されているか調べると、治験時の適応条件（SINUS-24, 52）よりも軽症の症例に使用されていたが、欧米で使用されている患者よりも重症であった。治療前の QOL も日本人症例は重症であった。好酸球性副鼻腔炎患者の鼻腔では、*Fusobacterium* 菌の一種である *Fusobacterium nucleatum* が減少しており、この菌の LPS は上皮細胞由来好酸球遊走因子の産生を抑制していた。また細菌叢全体では、LPS の産生酵素が減少し、LPS 代謝酵素が促進している状態であった。副鼻腔炎 CT を自動で読影し、診断するシステムが順調に開発でき、実用化のめどが立ってきた。

A. 研究目的

好酸球性副鼻腔炎（eCRS）のコントロールに関してステロイド使用は、長期予後の悪化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 eCRS に対して保険適応となった生物学的製剤の使用がある。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つて、国内の現況を適切に捉えた調査は重要である。JESREC スタディ報告以後の予後調査では、術後管理の全国の現況を調査解析する。

令和 2 年 4 月から抗体薬（dupilumab）が、好酸球性副鼻腔炎を含む鼻茸を有する慢性副鼻腔炎に保険適応となった。抗体薬使用には適正使用ガイドラインに従うことが必須であるが、その治療効果は、これまで類を見ない程著効する症例が多い。かなり dupilumab が使用されるようになってきたが、現在どのような臨床背景を持つ患者に使用されているかは不明である。そのため本研究では、抗体治療を行った患者を登録し、臨床背景、臨床データを登録しその特徴を解析するとともに、新規投与患者では投与前後の SNOT-22 による QOL 評価を行う。

好酸球性副鼻腔炎の病態解明は、極めて重要である。アトピー性皮膚炎においては、便の細菌叢に多様性が少ないとの報告がなされている。好酸球性副鼻腔炎においては、まだ細菌叢の検討は行われていない。そこで鼻腔、口腔、便の細菌叢を次世代シーケンサーを用いたマイクロバイーム解析で明らかにし、好酸球性副鼻腔炎、非好酸球性副鼻腔炎、健常人との違いを解析する。

慢性副鼻腔炎鼻茸には、浸潤している細胞や上皮細胞、線維芽細胞の種類によって、エンドタイプが異なる。ほとんどの鼻茸は、内視鏡下鼻副鼻腔炎手術によ

って摘出される。そこで摘出された鼻茸組織から RNA を抽出し、RNAseq によって遺伝子を解析し、内視鏡下鼻副鼻腔炎手術予後との関連を求める。

好酸球性副鼻腔炎は、専門医には容易に診断がつくが、非専門医においては副鼻腔 CT の読影がやや難しく、その読影に確実性が伴わないことが多い。そこで Artificial Intelligence（AI）を用いて、副鼻腔 CT を読影して、好酸球性副鼻腔炎の診断を可能とするシステムを構築すると非常に有用性が高く、医師および患者にとっても公益性のあるプロジェクトと考えられる。

B. 研究方法

ESS 症例を電子登録システム利用により継続して登録する。

市民公開講座、ハンズオンセミナーを日本耳鼻咽喉科頭頸部外科学会、日本鼻科学会にて実施する。

2022 年から日本で抗体薬・Dupilumab と投与された症例、同じく米国、イタリア、カナダ、ドイツ、オランダで投与された症例を検討する。検討内容は、年齢、性別、BMI、総 IgE、喘息・NSAID-ERD の合併率、副鼻腔手術の既往歴の結果、抗菌薬の使用歴とする。さらに投与時の鼻閉スコア、嗅覚障害スコア、客観的嗅覚検査、QOL 評価（SNOT-22）を調べる。

内視鏡下鼻副鼻腔の手術を受けた（好酸球性副鼻腔炎、非好酸球性副鼻腔炎）を対象に鼻ぬぐい液、唾液、便サンプル中に含まれる細菌性 DNA を抽出し、次世代シーケンサーを用いて 16S リボゾーム RNA を増幅しマイクロバイーム解析した。

好酸球性副鼻腔炎と非好酸球性副鼻腔炎の内視鏡下鼻副鼻腔手術時採取した鼻茸病理検体（FFPE）250 例

から、RNeasy FFPE kit を用いて RNA を抽出し、nCounter® SPRINT により、FKN-panel を用いて約 600 遺伝子の発現量を測定した。

診断支援システム・診断判定処理装置の試作品を作成した。CT 画像のアノテーション、疾患 CT 画像の病変部濃淡パターンの数値化（重症度スコア）、副鼻腔の骨が受ける疾患変化の数値化、(iv) 対応する疾患データ入力 of 4 つの行程から教師データを作成し、CT 画像と鼻・副鼻腔疾患との関係を学習させ、診断疾患名を提示するようにした。

（倫理面への配慮）

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

C. 研究結果

電子登録システムには手術症例 1422 名が登録されている。

2022 年から日本で抗体薬・Dupilumab が処方された 50 例と米国 173 例、イタリア 68 例、カナダ 9 例、ドイツ 2 例、オランダ 1 例の症例、計 303 例に関して検討した。その結果、日本の 50 例では、平均年齢 50 歳、男性 46%、BMI: 22.7、総 IgE: 200、喘息の合併: 86%、NSAID-ERD の合併: 34%、副鼻腔炎手術の既往: 78%、抗菌薬の処方歴: 74%であった。これは外国の症例、BMI: 28.0、喘息の合併: 71%、NSAID-ERD の合併: 26%、副鼻腔炎手術の既往: 62%、抗菌薬の処方歴: 45%に比べると、日本で抗体薬を投与される症例は、より重症の慢性副鼻腔炎であった。しかし日本の症例においても、治験のデータ（SINUS-24 および SINUS-52）と比べると鼻閉スコア、嗅覚障害スコアにおいて、いずれもスコアが低い症例および客観的嗅覚検査、QOL 評価（SNOT-22）において軽度の症例に導入されていた。

内視鏡下鼻副鼻腔の手術を受けた 143 名（好酸球性副鼻腔炎患者 65 名、非好酸球性副鼻腔炎患者 45 名、その他の手術患者 33 名）を対象に、鼻の中のぬぐい液を採取し、細菌由来 DNA を抽出し、次世代シーケンサーにて測定しマイクロバイオーーム解析した。その結果、好酸球性副鼻腔炎と非好酸球性副鼻腔炎は異なる細菌組成であり、好酸球性副鼻腔炎では特定の菌種系統が減少していることが示唆された。そこで、それらを構成する菌種について詳細に分析したところ、好

酸球性副鼻腔炎では *Corynebacterium*、*Staphylococcus*、*Moraxella*、*Propionibacterium* 菌が増加しており、*Fusobacterium*、*Porphyromonas*、*Parvimonas*、*Treponema*、*Prevotella* 菌が減少していた。その中でも、*Fusobacterium* 菌の減少が最も顕著であった。さらに細かな菌種まで確認したところ、*Fusobacterium* 菌の一種である *Fusobacterium nucleatum* であることが判明した。細菌データベースを参考にして細菌機能について予測し、好酸球性副鼻腔炎と非好酸球性副鼻腔炎の細菌機能を比較したところ、多数の細菌機能が異なっていることを確認し、その中でも好酸球性副鼻腔炎においてリポ多糖（LPS）生合成の低下が最も顕著であった。*Fusobacterium nucleatum* はリポ多糖（LPS）を生成する菌種として広く知られており、*Fusobacterium nucleatum* 由来の LPS の機能について検証を行った。*Fusobacterium nucleatum* を培養し、精製した LPS を用いてヒト気管上皮細胞へのはたらきについて検討した。*Fusobacterium nucleatum* 由来の LPS を前刺激した場合は、2 型炎症において重要な役割を果たす *ALOX15* 遺伝子の発現を抑制することが確認された。この効果はほかの菌（大腸菌）が産生する LPS では認められなかった。つまり、*Fusobacterium nucleatum* 由来の LPS には保護的な働きがあり、好酸球性副鼻腔炎では *Fusobacterium nucleatum* 由来の LPS が減少していることで保護的な働きが欠落し、発症の原因となっている可能性が示唆された。

nCounter によるエンドタイプの検討については、手術後の再発の状態を比較検討することで、600 遺伝子のうち 15 の遺伝子の発現量で、5 つのエンドタイプに分類できることが判明し、極めて活用性が高いことが解った（論文作成中）。この遺伝子パネルを用いて抗体薬使用患者の鼻茸を解析する予定である。

慢性副鼻腔炎患者の CT を自動で読影して、診断するシステムに関しては、これまで副鼻腔真菌症、上顎癌、内反性乳頭腫など慢性副鼻腔炎と鑑別が必要な疾患、篩骨洞病変から好酸球性副鼻腔炎の診断が可能となった。

D. 考察

研究により得られた成果の今後の活用・提供：抗体薬・Dupilumab が日本および欧米でどのような症例に投与されているのか、判明した。日本においては、最適使用ガイドラインが発表され、専門医はそれを忠実に守っている様子が判明した。しかし一部重症気管支喘息に伴う慢性副鼻腔炎に使用されている症例が存在した。日本と保険制度が異なる欧米では、その使用基準は日本に比べてかなり緩かった。これまで Dupilumab が上市されてから、日本の有効率の方が、

欧米の有効率よりも高いことが報告されていたが、適切な患者の選択をしていることが、今回の比較でも判明した。今後は、登録症例の抗体薬効果を調べる。

難治性である好酸球性副鼻腔炎は非好酸球性の副鼻腔炎とは異なるマイクロバイオーームであることが確認され、鼻腔マイクロバイオーームを構成する細菌種やその代謝産物に変化することにより難治性副鼻腔炎（好酸球性副鼻腔炎）を発症、増悪する可能性が示された。今後は、鼻腔マイクロバイオーームを改善させることによる好酸球性副鼻腔炎の治療効果を検証し、生活習慣の予防やプロバイオティクスなど新規治療薬の開発へと繋げたいと考えている。好酸球性副鼻腔炎で減少していた *Fusobacterium* 菌は、主に口腔内に存在する嫌気性菌で、非好酸球性副鼻腔炎の場合に検出されやすくなる。40 年前の日本と比較すると非好酸球性副鼻腔炎であろうと考えられる好中球優位の慢性副鼻腔炎は減少するとともに、上顎癌の罹患率も有意に減少した。*Fusobacterium nucleatum* は、大腸癌の原因とも言われており、もしかすると上顎癌とも関連性があるのかもしれない。このような菌の存在が好酸球遊走を抑制していたが、それがなくなることで好酸球浸潤が起これ、好酸球主体の炎症が誘導され、好酸球性副鼻腔炎を起こしている可能性もあると思われる。

副鼻腔 CT における診断支援・診断判定処理システムの有用性は高く、総合診療、内科、鼻科を専門としない耳鼻咽喉科で汎用されると思われる。現在順調に成果を上げ、約 3 年以内に完成できると考えている。

E. 結論

予後調査の症例集積を進めつつ、生物学的製剤の使用に関する臨床情報を集積する。nCounter によるエンドタイプ決定、生物製剤が効果のある症例の選択、RNA 発現とマイクロバイオーーム解析とのマルチオミックス解析に発展させていく。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

1) Takeuchi K, Abo M, Date H, Gotoh S, Kamijo A, Kaneko T, Keicho N, Kodama S, Koinuma G, Kondo M, Masuda S, Mori E, Morimoto K, Nagao M, Nakano A, Nakatani K, Nishida N, Nishikido T, Ohara H, Okinaka Y, Sakaida H, Shiraishi K, Suzaki I, Tojima I, Tsunemi Y, Kainuma K, Ota N, Takeno S, Fujieda S. Practical guide for the

diagnosis and management of primary ciliary dyskinesia. *Auris Nasus Larynx*. 2024 Jun;51(3):553-568. doi: 10.1016/j.anl.2024.02.001.

2) Kidoguchi M, Imoto Y, Noguchi E, Nakamura T, Morii W, Adachi N, Ii R, Koyama K, Aoki S, Miyashita K, Hosokawa Y, Omura K, Tanaka Y, Tanaka K, Hida Y, Ninomiya T, Kato Y, Sakashita M, Takabayashi T, Fujieda S. Middle meatus microbiome in patients with eosinophilic chronic rhinosinusitis in a Japanese population. *J Allergy Clin Immunol*. 2023 Dec;152(6):1669-1676.e3. doi: 10.1016/j.jaci.2023.06.029.

3) Tsuda T, Suzuki M, Kato Y, Kidoguchi M, Kumai T, Fujieda S, Sakashita M. The current findings in eosinophilic chronic rhinosinusitis. *Auris Nasus Larynx*. 2024 Feb;51(1):51-60. doi: 10.1016/j.anl.2023.08.002.

4) 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 3;12:793607. doi: 10.3389/fphar.2021.793607.

5) Saito K, Orimo K, Kubo T, Tamari M, Yamada A, Motomura K, Sugiyama H, Matsuoka R, Nagano N, Hayashi Y, Arae K, Hara M, Ikutani M, Fukuie T, Sudo K, Matsuda A, Ohya Y, Fujieda S, Saito H, Nakae S, Matsumoto K, Akdis CA, Morita H. Laundry detergents and surfactants-induced eosinophilic airway inflammation by increasing IL-33 expression and activating ILC2s. *Allergy*. 2023 Jul;78(7):1878-1892. doi: 10.1111/all.15762.

2. 学会発表

1) Baseline Disease Burden Among Patients with Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyps in Global AROMA Registry. Peters AT, Buchheit KM, Shah R, Heffler E, Fujieda S, Xia C (Stats), De Prado Gomez L, Nash S. ACAAI 2023 Anaheim 2023/11/10 国際、口頭

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)

1. 特許取得

副鼻腔疾患判定補助プログラム、副鼻腔疾患判定学習プログラム、情報処理装置、副鼻腔判定補助方法および副鼻腔疾患判定学習法 特願 2022-181463 坂下雅文、張潮、藤枝重治、吉田寿人、扇和弘、足立直人

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バイオマーカー、上下気道病態の関連性、
鼻副鼻腔における感染防御機構の解析

研究分担者	竹野幸夫	広島大学大学院 医系科学研究科 耳鼻咽喉科学・頭頸部外科学	教授
研究協力者	石野岳志	広島大学病院 耳鼻咽喉科・頭頸部外科	講師
	堀部裕一郎	広島大学病院 耳鼻咽喉科・頭頸部外科	助教
	西田 学	広島大学病院 耳鼻咽喉科・頭頸部外科	助教
	竹本 浩太	広島大学大学院 医系科学研究科 耳鼻咽喉科学・頭頸部外科学	助教
	川住 知広	広島大学大学院 医系科学研究科 耳鼻咽喉科学・頭頸部外科学	助教
	小田 尊志	広島大学病院 耳鼻咽喉科・頭頸部外科	医科診療医
	石川 智慧	広島大学病院 耳鼻咽喉科・頭頸部外科	医科診療医

研究要旨

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 により確立した好酸球性副鼻腔炎（ECRS）の診断基準の妥当性、治療効果について検討した。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の発現制御と NO 産生能力の関連性の解析、2) 好酸球浸潤を伴う Type2 炎症における神経原性炎症の関与について検討した。また臨床研究として、気管支喘息症例からみた上気道病変としての ECRS 病態の解析を進めた。

A. 研究目的

好酸球性副鼻腔炎（ECRS）の疾患概念が提唱され、JESREC スコアをもとにした診断基準と重症度分類が確立されている。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、本疾患は依然として極めて薬剤抵抗性（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。一方で、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と解析を行なった。

また基礎的研究として、我々が蓄積した研究技術と症例データベースを活用し、1) 鼻副鼻腔粘膜における苦み味覚受容体（T2R）の発現制御機構と一酸化窒素（NO）産生能力の関連性の解析、2) 好酸球浸潤を伴う Type2 炎症における神経原性炎症の関与についての検討を行った。これらの研究により、鼻のかゆみ（知覚神経刺激閾値の低下）症状が、治療効果指標としての客観的な

EBM 確立に寄与する指標となりうるかを検証した。

さらに臨床研究として、当院呼吸器内科と診療連携し気管支喘息症例からみた上気道病変としての ECRS 病態の解析と治療効果の変化について検討した。

B. 研究方法

1) 基礎的研究：

1-1) 味覚受容体の発現と局在の解析、鼻副鼻腔の NO 産生とのクロストーク展望

鼻副鼻腔疾患で手術施行した症例の 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。

1-2) Type2 炎症における神経原性炎症の関与
具体的標的分子として、Oncostatin M（OSM）と血小板活性化因子（Platelets activating factor, PAF）を候補に検討した。OSM は IL-6 ファミリーに属するサイトカインの一員であり、好中球や好酸球、T 細胞等の造血系細胞で多く発現してい

る。また OSM 受容体 (OSMR) は OSMR β と gp130 から構成されている。そこで CRS 患者の副鼻腔粘膜試料における OSM および OSMR の発現と分布を観察し、同時に炎症性サイトカインレベルと臨床的特徴 (phenotype) との関連性を解析した。

血小板活性化因子 (PAF) はリン脂質由来の炎症性メディエータであり、好酸球の活性化や遊走などさまざまな炎症状態を引き起こす。本研究では、PAF 代謝に関連する遺伝子、1) 合成に関与する酵素 (LPCAT1、LPCAT2、LPCAT3、および LPCAT4)、2) PAF 分解に関与する酵素 (PAFAH1B2、PAFAH1B3、および PAFAH2) に加えて、3) PAF 受容体の遺伝子 (PTAFR) の発現を、CRS の臨床病態と階層分析に基づいた分類によって解析した。CRSwNP (ECRS (n=9)、非 ECRS (n=8)、アスピリン喘息合併 ECRS (n=3)、正常コントロール (n=6)) を用いたバルク RNA バーコーディングおよびシーケンス (BRB-seq) を用いたトランスクリプトーム解析を行った。

2) 臨床研究：気管支喘息症例からみた上気道病変としての ECRS 病態の解析

本研究では喘息患者における FeNO 値によって嗅覚障害の病因や発症頻度が異なるという仮説をもとに一連の解析を行った。患者背景と臨床所見として、年齢、性別、肥満度、喘息コントロールテスト、喘息コントロール質問票、喘息治療薬の使用状況、肺機能検査結果、FeNO 値、血中好酸球数を検討した。嗅覚障害の有無と重症度は、T&T オルファクトメトリー、Sino-Nasal Outcome Test (SNOT) -22、問診結果から評価した。嗅覚障害の病因は、診療録、血液検査、鼻内内視鏡検査、単純 X 線撮影、CT、MRI 画像に基づいて診断した。

(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)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

1-1) 味覚受容体の発現と局在の解析

疾患群ごとの比較では、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。また鼻呼気 NO (nasal FeNO) 測定値との間にも有意な相関を確認した。

1-2) 副鼻腔粘膜試料における OSM および OSM 受容体 (OSMR) の発現と分布

CRS 患者では篩骨洞粘膜における OSM mRNA レベルが有意に増加しており、同時に OSM 遺伝子レベルは、TNF- α 、IL-1 β 、IL-13、および OSMR- α 遺伝子発現と正の相関が確認された。さらにヒト気管支上皮細胞株 BEAS-2B を用い、OSM の刺激効果によるサイトカイン受容体発現レベルを検討した。その結果 OSM 処理により OSMR- α 、IL-1R1、および IL-13Ra mRNA レベルが有意に増加した。これらの結果は OSM が Type1 および Type2 炎症の両者を介した CRS 病態に関与しており、同時に上皮間質相互作用 (epithelial stromal interactions) の修飾作用も有していることを示唆している。OSM シグナル経路は潜在的な CRS 病態の治療標的として考えられる。

1-3) 鼻副鼻腔疾患と PAF 代謝解析

CRSwNP (ECRS (n=9)、非 ECRS (n=8)、アスピリン喘息合併 ECRS (n=3)、正常コントロール (n=6)) を用いたバルク RNA バーコーディングおよびシーケンス (BRB-seq) を用いたトランスクリプトーム解析を行った。PTAFR は ECRS および非 ECRS で上昇していた。低中程度の Type2 炎症レベルを示すクラスター1および高レベル Type2 炎症を示すクラスター2を反映する分析では、クラスター1 では LPCAT2 の有意な down regulation と PTAFR 発現の上昇、クラスター2 では LPCAT1、PAFAH1B2、および PTAFR の上昇、および PAFAH2 発現の down regulation が認められた。重度の Type2 炎症群に密接に関連した PAF 代謝を理解することは、CRSwNP の治療と管理に新たに貴重な情報を提供する可能性がある。

2) 臨床研究

47 人の喘息患者は ECRS 群 (n=17)、非好酸

球性副鼻腔炎(NCRS)群 (n=13), CRS のない群 (n=17) の 3 群に分類した。FeNO 値および血中好酸球数は、ECRS 群で有意に高値であり、また ECRS 群では内視鏡検査による鼻茸スコアおよび嗅覚障害の有病率が、CRS のない群と比較して有意に高値であった。嗅覚障害は喘息患者 47 例中 30 例に認められた。最多の病因は CRS であり、同時に FeNO 値が高値の喘息患者においては ECRS が最多の病因であった。一方で、FeNO 値が低値の喘息患者においては、NCRS が最多の病因であった。また、嗅覚障害の有無と FeNO 値による分類では、嗅覚障害があり FeNO の高値患者群では ECRS の有病率が有意に高いことが示された。本研究で、ECRS と NCRS の両方が喘息患者における嗅覚障害の主たる病因であることが示された。さらに FeNO 値により CRS 病態の表現型の推測が可能であることも示された。さらに ECRS 合併リスクが高い喘息患者は、FeNO 値と嗅覚障害の有無を組み合わせることで高確率に抽出可能であることが判明した。これらの結果は、嗅覚障害を合併した喘息患者において上気道炎症と下気道炎症が密接に関連することを裏付けるものといえる。

D. 考察

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、注目をあびている。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。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標的遺伝子の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。

さらに、好酸球浸潤を伴う Type2 炎症における神経原性炎症の関与についての検討を行った。これらの研究により、鼻のかゆみ（知覚神経刺激閾値の低下）症状が、治療効果指標としての客観的な EBM 確立に寄与する指標となりうるかを検証した。具体的標的分子として、Oncostatin M（OSM）と血小板活性化因子（Platelets

activating factor, PAF）を候補に検討した。その結果 OSM が Type1 および Type2 炎症の両者を介した CRS 病態に関与しており、同時に上皮間質相互作用（epithelial stromal interactions）の修飾作用も有していることを確認した。さらに重度の Type2 炎症群に PAF 代謝は密接に関連しておりその解明は、CRSwNP の治療と管理に新たに貴重な情報を提供する可能性がある。両者のシグナル経路は潜在的な CRS 病態の治療標的として有用な候補と考えられた。

また実臨床における上下気道病変を有する患者を対象とした survey では、ECRS と NCRS の両方が喘息患者における嗅覚障害の主たる病因であることが示された。さらに FeNO 値により CRS 病態の表現型の推測が可能であることも示された。これらの結果より ECRS 合併リスクが高い喘息患者は、FeNO 値と嗅覚障害の有無を組み合わせることで高確率に抽出可能であることが判明した。嗅覚障害を合併した喘息患者において上気道炎症と下気道炎症が密接に関連することを裏付けるものといえる。

E. 結論

苦み受容体、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。

また好酸球浸潤を伴う Type2 炎症における神経原性炎症の関与についての検討では、鼻のかゆみ（知覚神経刺激閾値の低下）症状が、治療効果指標としての客観的な EBM 確立に寄与する可能性が示唆された。

また実臨床における上下気道病変を有する患者を対象とした survey では、ECRS と NCRS の両方が喘息患者における嗅覚障害の主たる病因であることが示された。さらに FeNO 値により CRS 病態の表現型の推測も可能であることも示された。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

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.

Hirai, T.; Ueda, T.; Ishino, T.; Takeno, S. An Evaluation of the Caudal End Deviation of the Nasal Septum Using the Quantitative Analysis of Computed Tomography. *Surg. Tech. Dev.* 12, 3, 145-155, 2023. DOI10.3390/std120300142023, 12, x. <https://doi.org/10.3390/xxxxx>

Oda T, Iwamoto H, Takeno S, Kawasumi T, Takemoto K, Nishida M, Chikuie N, Horibe Y, Yamaguchi K, Sakamoto S, Higaki N, Taruya T, Horimasu Y, Masuda T, Hamamoto T, Nakashima T, Ishino T, Ueda T, Fujitaka K, Hamada H, Hattori N. Exhaled Nitric Oxide and Olfactory Dysfunction in Patients with Asthma: Association with Chronic Rhinosinusitis. *Medicina (Kaunas).* 2023 Oct 5;59(10):1776. doi: 10.3390/medicina59101776.

Ishikawa C, Takeno S, Okamoto Y, Kawasumi T, Kakimoto T, Takemoto K, Nishida M, Ishino T, Hamamoto T, Ueda T, Tanaka A. Oncostatin M's Involvement in the Pathogenesis of Chronic Rhinosinusitis: Focus on Type 1 and 2 Inflammation. *Biomedicines.* 2023 Dec 5;11(12):3224. doi: 10.3390/biomedicines11123224.

Ishino T, Oda T, Kawasumi T, Takemoto K, Nishida M, Horibe Y, Chikuie N, Taruya T, Hamamoto T, Ueda T, Takeno S. Severe Type 2 Inflammation Leads to High Platelet-Activating-Factor-Associated Pathology in Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyps-A Hierarchical Cluster Analysis Using Bulk RNA Barcoding and Sequencing. *Int J Mol Sci.* 2024 Feb 9;25(4):2113. doi: 10.3390/ijms25042113.

竹野幸夫、川住知弘、石川智慧：好酸球性副鼻腔炎 4 鼻副鼻腔の感染症/炎症 耳鼻咽喉科・頭頸部外科 処方マニュアル 第95巻5号 pp. 99-102、丹生健一、鴻信義、大石直樹編、医学書院、東京、2023

小田 尊志、石野 岳志、竹本 浩太、西田 学、堀部 裕一郎、高原 大輔、竹野 幸夫：好酸球性副鼻腔炎に対するデュピルマブの使用経験 耳鼻臨床 116 巻 12 号. 1179-1188、2023 DOI

<https://doi.org/10.5631/jibirin.116.1179>

2. 学会発表

Takeno S, Oda T, Iwamoto H, Ishino T: The Prevalence of Elevated Exhaled Nitric Oxide and Olfactory Dysfunction associated with CRS comorbidity in Asthma Patients. 19th Korea-Japan Joint Meeting of Otorhinolaryngology - Head and Neck Surgery (KJJM 2024). (21-22 March, 2024, Seoul, Korea)

竹野幸夫：第9回日本アレルギー学会アレルギー講習会 学術セミナー「好酸球性副鼻腔炎の病態と治療（アドバンス）」（令和5年3月18、19日、大阪市）

竹本浩太 竹野幸夫：上気道の味覚受容体を介した炎症制御と genotype 解析。シンポジウム 2 上気道の難治性疾患病態～ non-Type2 炎症を中心として～ 第62回日本鼻科学会（2023年9月26日、津）

石野岳志、石川智慧、竹野幸夫：慢性副鼻腔炎の病態と血小板活性因子ーtranscriptome 解析からの検討ー。ミニシンポジウム 27 好酸球性副鼻腔炎 第72回日本アレルギー学会学術大会（2023年10月20-22日、東京）

石川智慧、斎藤玲、末廣昌敬、柳田のぞみ、竹野幸夫、田中暁生：Oncostatin M は皮膚における末梢感覚神経線維を伸長する。ミニシンポジウム 48 第72回日本アレルギー学会学術大会（2023年10月20-22日、東京）

竹野幸夫：好酸球性副鼻腔炎の病態と治療。教育講演 4 第6回日本アレルギー学会中国・四国地方会（2024年3月2日、松江）

加藤秀範、服部貴好、川住知弘、石川智慧、小田尊志、西田学、竹本浩太、堀部裕一郎、石野岳志、竹野幸夫：当科における dupilumab の使用経験 第48回中国四国地方部会連合学会（令和5年7月1・12日、高知市）

川住知弘、竹本浩太 竹野幸夫：慢性副鼻腔炎患者の副鼻腔粘膜における苦味受容体の発現と機能。第40回耳鼻咽喉科ニューロサイエンス研究会（2023年8月26日、大津）

加藤 秀範、小田 尊志、服部 貴好、川住 知弘、石川 知慧、西田 学、竹本 浩太、堀部 裕一郎、石野 岳志、竹野 幸夫：当院における好酸球性副鼻腔炎症例に対するデュピルマブの使用経験 第62回日本鼻科学会（2023年9月26-28日、津）

石野 岳志, 川住 知弘, 西田 学, 竹本 浩太, 堀部裕一郎, 石川 知慧, 竹野 幸夫: 難治性副鼻腔炎におけるデュピルマブ投与での血液・鼻茸の遺伝子発現の変化 第 62 回日本鼻科学会 (2023 年 9 月 26-28 日、津)

堀部裕一郎, 竹野幸夫, 石野岳志, 樽谷貴之, 竹本浩太, 西田学, 小田尊志, 川住知弘, 石川知慧, 安藤友希, 服部貴好, 平位知久: 硬性鏡 0° で開ける前頭洞手術 第 62 回日本鼻科学会 (2023 年 9 月 26-28 日、津)

川住 知弘, 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 62 回日本鼻科学会 (2023 年 9 月 26-28 日、津)

竹本浩太, 竹野幸夫, 石野岳志, 濱本隆夫: 慢性鼻副鼻腔炎症例における副鼻腔画像陰影の定量解析 第 33 回日本頭頸部外科学会 (令和 6 年 2 月 1 日、松山市)

堀部裕一郎, 竹野 幸夫, 石野 岳志, 竹本 浩太, 川住 知弘, 石川 知慧: アレルギー性真菌性鼻副鼻腔炎 (AFRS) と上下気道炎症—当科経験症例をもとに— 第 6 回日本アレルギー学会中国・四国地方会 (令和 6 年 3 月 2 日、松江市)

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 三輪 高喜 金沢医科大学耳鼻咽喉科学 教授

研究要旨

金沢医科大学病院耳鼻咽喉科嗅覚外来を受診する嗅覚障害患者のデータを解析し、慢性鼻副鼻腔炎による影響、治療効果を検討した。その結果、今年度も嗅覚障害の原因として慢性鼻副鼻腔炎が 40%と最多であり、COVID-19 による嗅覚障害が 16%と 2 番目に多かった。慢性鼻副鼻腔炎による嗅覚障害を制することが重要であり、特に好酸球性鼻副鼻腔炎においてはステロイド、内視鏡下鼻副鼻腔手術に加えて抗体製剤が有効であることが示唆された。

A. 研究目的

好酸球性鼻副鼻腔炎（ECRS）は非好酸球性鼻副鼻腔炎（NECRS）と比較し、嗅覚障害、気管支喘息の合併頻度など病態が異なる。中でも嗅覚障害は患者の生活の質を低下させる重大な要因であり、分担者は嗅覚障害に関して研究を進めてきた。その結果、ECRS は NECRS を比較して、嗅覚障害の合併頻度が高く、障害程度も重症であることが明らかとなった（令和 4 年度本研究報告）。

今年度は引き続き金沢医科大学病院耳鼻咽喉科嗅覚外来受診者のデータを蓄積し、その臨床的特徴、治療成績を検討し、その成果を学会、セミナー、著書ならびに論文で公表した。

B. 研究方法

令和 5 年に金沢医科大学病院耳鼻咽喉科嗅覚外来受診患者について、障害の原因、嗅覚障害の程度、各種嗅覚検査結果を蓄積した。

（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

令和 5 年に新たに当科を受診した嗅覚障害初診患者は 212 名であり、そのうち ECRS、NECRS を含めた慢性副鼻腔炎患者は 84 名（40%）であった。従来、副鼻腔炎について多かった感冒後嗅覚障害は 10 名（5%）と減少し、新型コロナウイルス感染後の嗅覚障害患者が 34 名（16%）と増加した。

ECRS 患者に対する治療として、内視鏡手術例、ステロイド使用後の再発例に対して、抗体製剤デュピルマブを使用する患者が増加した。

D. 考察

ECRS は再発性の高い疾患であり、ステロイド治療や内視鏡手術施行後も再発傾向が高い。嗅覚障害は鼻閉などの他の副鼻腔炎症状が改善した後も残存する症状であり、嗅覚障害を制御することがすなわち ECRS を制御すると言っても過言ではない。デュピルマブ投与により、ステロイド治療後あるいは内視鏡手術後の再発例に対しても嗅覚機能の改善が得られることが判明した。今後は抗体製剤の試用期間、中止後の再発の有無などを把握する必要があり、QOL に関して嗅覚障害に係る指標を用いての評価が求められる。

E. 結論

嗅覚障害患者のデータを蓄積し、その結果を検討した。慢性副鼻腔炎による嗅覚障害が 40%と最多であり、慢性副鼻腔炎による嗅覚障害の制御が重要であることが再認識された。

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

1. 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 Feb 27; 12(5): 765.
2. 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 Jan; 23(1): 16-24.
3. Hernandez AK, Landis BN, Altundag A, Fjaeldstad AW, Gane S, Holbrook EH, Huart C, Konstantinidis I, Lechner M, Macchi A, Portillo Mazal P, Miwa T, Philpott CM, Pinto JM, Poletti SC, Vodicka J, Welge-Luessen A, Whitcroft KL, Hummel T. Olfactory Nomenclature: An Orchestrated Effort to Clarify Terms and Definitions of Dysosmia, Anosmia, Hyposmia, Normosmia, Hyperosmia, Olfactory Intolerance, Parosmia, and Phantosmia/Olfactory Hallucination. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec*. 2023; 85(6): 312-320.
 4. Kobayashi M, Miwa T, Mori E, Shiga H, Tsuzuki K, Okutani F, Hayama M, Akazawa H, Nakamura Y, Suzuki M, Matsuwaki Y, Ogino E, Shikina T, Ikeda K, Hyo Y, Kashiwagi T, Kondo K, Shibata M, Ueno T. Efficacy of tokishakuyakusan and mecobalamin on post-infectious olfactory dysfunction: A prospective multicenter study. *Auris Nasus Larynx*. 2024 Feb; 51(1): 99-105.
 5. Whitcroft KL, Altundag A, Balungwe P, Boscolo-Rizzo P, Douglas R, Enecilla MLB, Fjaeldstad AW, Fornazieri MA, Frasnelli J, Gane S, Gudziol H, Gupta N, Haehner A, Hernandez AK, Holbrook EH, Hopkins C, Hsieh JW, Huart C, Husain S, Kamel R, Kim JK, Kobayashi M, Konstantinidis I, Landis BN, Lechner M, Macchi A, Mazal PP, Miri I, Miwa T, Mori E, Mullol J, Mueller CA, Ottaviano G, Patel ZM, Philpott C, Pinto JM, Ramakrishnan VR, Roth Y, Schlosser RJ, Stjärne P, Van Gerven L, Vodicka J, Welge-Luessen A, Wormald PJ, Hummel T. Position paper on olfactory dysfunction: 2023. *Rhinology*. 2023 Oct 1; 61(33): 1-108.
 6. Hosoya K, Komachi T, Maeda Y, Akazawa H, Ogino E, Yoshida A, Okubo K, Miwa T. Evaluation of odor recognition threshold measurement methods in T&T olfactometry: A survey study. *Auris Nasus Larynx*. 2024 Feb; 51(1): 61-68.
 7. Miwa T Mori E, Sekine R, Kimura Y, Kobayashi M, Shiga H, Tsuzuki K, Suzuki M, Kondo K, Suzaki I, Inokuchi G, Aiba T, Chujo K, Yagi-Nakanishi S, Tsukatani T, Nakanishi H, Nishijo M, Iinuma Y, Yokoyama A. Olfactory and taste dysfunctions caused by COVID-19: a nationwide study. *Rhinology*. 2023 Dec 1; 61(6): 552-560.
 8. Makizako H, Nakai Y, Akaida S, Taniguchi Y, Miwa T, Morimoto S. Association of olfactory and gustatory function with memory among community-dwelling independent older adults. *Ann Geriatr Med Res*. 2024 Mar 13. Online ahead of print.
 9. Nakamura Y, Miwa T, Shiga H, Sakata H, Shigeta D, Hatta T. Histological changes in the olfactory bulb and rostral migratory stream due to interruption of olfactory input. *Auris Nasus Larynx*. 2024 Jun;51(3):517-524.
 10. 日本鼻科学会「鼻副鼻腔炎診療の手引作成委員会」. 鼻副鼻腔炎診療の手引. *日鼻誌* 2024; 63(1): 1-85.
 11. 三輪高喜. 嗅覚低下とフレイル. *Progress in Medicine*. 2023; 4(7): 591-596.
 12. 三輪高喜. 新型コロナウイルス感染症の罹患後症状 嗅覚・味覚障害. *Bio Clinica*: 2023; 12(1): 32-36.
 13. 三輪高喜. COVID-19 後遺症 嗅覚・味覚障害. *JOHNS*: 2023; 39(1): 41-44.
 14. 志賀英明, 石倉友子, 三輪高喜. 嗅神経性嗅覚障害診断と嗅覚再生医療の展望. *日本味と匂学会誌*. 2023; 30(1): 7-12.
- ## 2. 学会発表
1. Miwa T: PROS and CONS of developing a Universal Olfactory Test for adults? ERS IRS ISIAN, 2023. 6, Sophia,

- Bulgaria.
2. 三輪高喜, 佐伯静華, 中村有加里, 石倉友子, 志賀英明: 先天性嗅覚障害の臨床的検討. 第 18 回日本小児耳鼻咽喉科学会, 2023. 11, 別府.
 3. 湊梨穂, 志賀英明, 石倉友子, 蟹谷貴子, 石垣靖人, 三輪高喜: 健常ボランティア脂肪組織由来幹細胞からの神経成長因子分泌の解. 第 62 回日本鼻科学会, 2023. 9, 津.
 4. 三輪高喜, 中村有加里, 石倉友子, 志賀英明: 嗅裂閉鎖による嗅覚障害症例の検討. 第 62 回日本鼻科学会, 2023. 9, 津.
 5. 三輪高喜: 嗅覚障害の診療 こうして治す. 第 62 回日本鼻科学会, 2023. 9, 津.
 6. 三輪高喜: 嗅覚系の神経基盤. 第 3 回日本耳鼻咽喉科免疫アレルギー感染症学会, 2023. 4, 和歌山.
 7. 志賀英明, 八尾亨, 三輪高喜: デュピルマブ治療による好酸球性副鼻腔炎の嗅覚障害改善効果の考察 気導性か嗅神経性か. 第 124 回日本耳鼻咽喉科頭頸部外科学会, 2023. 5, 福岡.
 8. 中村有加里, 茂田大地, 坂田ひろみ, 八田稔久, 三輪高喜: 嗅神経細胞の傷害が嗅球新生細胞の動態に及ぼす影響. 第 124 回日本耳鼻咽喉科頭頸部外科学会, 2023. 5, 福岡.
 9. 三輪高喜: 嗅覚障害 病態に基づく診療アプローチ. 第 124 回日本耳鼻咽喉科頭頸部外科学会, 2023. 5, 福岡.
 10. 三輪高喜: アフターコロナへの対応～嗅覚障害と味覚障害～ 新型コロナウイルス感染症による嗅覚・味覚障害の治療と予後. 第 37 回日本耳鼻咽喉科頭頸部外科学会秋季大会, 2023. 11, 横浜.
 11. 三輪高喜, 加納恒, 中村友加里, 石倉友子, 山本純平, 志賀英明: 新型コロナウイルス感染症後の嗅覚障害症例の検討. 第 40 回耳鼻咽喉科ニューロサイエンス研究会, 2023. 8, 大津.
 12. 三輪高喜: 北陸耳鼻咽喉科緩和ケア・感染症研究会 2023. 4, 福井.
 13. 三輪高喜: COVID-19 と嗅覚・味覚障害. 南西 TaMa 耳鼻咽喉科研究会 2023, 2023. 1, Web.
 14. 三輪高喜: 嗅覚障害について知っておくべきこと. 日本抗加齢医学会講習会, 2023. 2, 東京.
 15. 三輪高喜: アレルギー性鼻炎と嗅覚障害. 第 125 回富山県耳鼻咽喉科臨床研究会, 2023. 3, 富山.
 16. 三輪高喜: 嗅覚障害・最新の話題 COVID-19 と嗅覚障害. 品川気道アレルギー研究会, 2023. 4, 東京.
 17. 三輪高喜: 新型コロナウイルス感染症における罹患後症状 罹患後症状としての嗅覚・味覚障害. 第 97 回日本感染症学会第 71 回日本化学療法学会合同学会, 2023. 4, 横浜.
 18. 三輪高喜: 鼻副鼻腔のアレルギー性・炎症性疾患と嗅覚障害. 第 59 回兵庫県臨床アレルギー研究会, 2023. 5, 神戸.
 19. 三輪高喜: 嗅覚障害から考える CRSwNP の疾病負荷と治療への動機づけ. AIRWAY WEBI, 2023. 6, Web.
 20. 三輪高喜: もっと知ってほしい嗅覚障害. ABC クッキングスタジオ, 2023. 7, 東京.
 21. 三輪高喜, 中村 有加里, 石倉 友子, 志賀 英明: 新型コロナウイルス感染症後の嗅覚障害症例の検討. 第 57 回日本味と匂学会, 2023. 9, 東京.
 22. 三輪高喜: 嗅覚障害の診断と治療. 自治医科大学臨床セミナー「Meet the Expert」. 2023. 10, Web.
 23. 三輪高喜: 鼻副鼻腔炎による嗅覚障害治療のエビデンス. 日本アレルギー学会北陸支部第 5 回地方会, 2023.11, 福井.
 24. 三輪高喜: 鼻副鼻腔炎と嗅覚障害. 副鼻腔炎セミナーIN 山口, 2023. 11, 山口.
 25. 三輪高喜: 嗅覚障害 ―最新の話題―. 第 103 回日耳鼻千葉県地方部会, 2024. 1, 千葉.
 26. 三輪高喜: おいしく食べて健康長寿・嗅覚・味覚を大切に-. 北國新聞文化センター すこやか健康セミナー, 2023.10, 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
 2. 実用新案登録
 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

三重大学大学院医学系研究科

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

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実行した。

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) ① 2023 年 6 月 24 日に米国バージニア州立大学で開催された第 29 回 G. Douglas Hayden 耳鼻科シンポジウムの招待講演、② 7 月 6～7 日に東京都で開催された第 35 回日本頭蓋底外科学会の

教育委員会企画・教育セミナー、③ 7 月 20 日に東京都で開催された第 210 回御茶ノ水耳鼻咽喉・頭頸科治療研究会の招待講演、④ 7 月 29 日に台湾・高雄市で開催された 2023 台湾鼻科学会の招待講演、⑤ 9 月 28～30 日に三重県津市で開催された第 62 回日本鼻科学会のラウンドテーブルディスカッション、⑥ 2024 年 1 月 25 日に山口県宇部市で開催された第 69 回山口アレルギー疾患研究会の特別講演、⑦ 3 月 21 日に宮崎県宮崎市で開催された第 79 回宮崎県耳鼻咽喉科懇話会臨床セミナーの特別講演のそれぞれで、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) 2023 年 12 月 16～18 日に栃木県下都賀郡壬生町で開催された第 12 回獨協医大内視鏡手術研修会、2024 年 2 月 10～11 日に愛知県名古屋市で開催された第 6 回名古屋市立大学内視鏡下鼻内副鼻腔手術解剖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考える。

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

Whitcroft KL, Altundag A, Balungwe P, Boscolo-Rizzo P, Douglas R, Enecilla MLB, Fjaeldstad AW, Fornazieri MA, Frasnelli J, Gane S, Gudziol H, Gupta N, Haehner A, Hernandez AK, Holbrook EH, Hopkins C, Hsieh JW, Huart C, Husain S, Kamel R, Kim JK, Kobayashi M, Konstantinidis I, Landis BN, Lechner M, Macchi A, Mazal PP, Miri I, Miwa T, Mori E, Mullol J, Mueller CA, Ottaviano G, Patel ZM, Philpott C, Pinto JM, Ramakrishnan VR, Roth Y, Schlosser RJ, Stjarne P, Van Gerven L, Vodicka J, Welge-Luessen A, Wormald PJ, Hummel T. Position paper on olfactory dysfunction: 2023. *Rhinology* 61 (suppl 31): 1-108, 2023.

Shah SA, Kobayashi M. Pathogenesis of chronic rhinosinusitis with nasal polyp and a prominent T2 endotype. *Heliyon* 9: e19249, 2023.

上田航毅, 小林正佳, 竹内万彦: Endoscopic modified Lothrop procedure 術後前頭洞狭窄の誘因と予防法の検討. *日鼻誌* 62 (4): 619-624, 2023.

小林正佳: 嗅覚のための手術のあれこれ. *新薬と臨床* 72 (8): 701-710, 2023.

石神瑛亮, 小林正佳: 研修医から専攻医のための最新画像診断・副鼻腔. *JOHNS* 40 (2): 185-193, 2024.

2. 学会発表

2023 年 6 月 24 日 (土)

29th Annual G. Douglas Hayden Otolaryngology Symposium in Department of Otolaryngology Head and Neck Surgery, Virginia Commonwealth University (Richmond, VA, USA)

『Endoscopic sinus surgery for improvement of olfactory dysfunction in eosinophilic rhinosinusitis』(招待講演)

○Kobayashi M

7月6日(木)～7日(金)

第35回日本頭蓋底外科学会(in 東京、by 東京医歯大頭頸部外科)

教育委員会企画 教育セミナー

『経鼻内視鏡下頭蓋底手術における嗅覚温存、嗅覚機能検査とその評価』

○小林正佳

7月20日(木)

第210回御茶ノ水耳鼻咽喉・頭頸科治療研究会(in 東京、by 順天堂大)

『鼻科領域の内視鏡手術 ～安全・確実性を求めた取り組みの軌跡～』(講演)

○小林正佳

7月29日(土)

2023 Taiwan Rhinology Society Annual Meeting in KCGMH (Kaohsiung, Taiwan)

『Endoscopic sinus surgery for improvement of olfactory dysfunction in eosinophilic chronic rhinosinusitis』(招待講演)

○Kobayashi M

9月28日(木)～30日(土)

第62回日本鼻科学会(in 津、by 三重大)

ラウンドテーブルディスカッション

「鼻科診療における病診連携」

『鼻科病診連携での大学病院の責務』(ラウンドテーブルディスカッション

演者)(30日)

○小林正佳

2024年1月25日(木)

第69回山口アレルギー疾患研究会(in 宇部、by 山口大)

『好酸球性副鼻腔炎 ～嗅覚障害をエンドポイントとした治療戦略～』(特別講演)

○小林正佳

3月21日(木)

第79回宮崎県耳鼻咽喉科懇話会臨床セミナー(in 宮崎、by 宮崎大)

『鼻科学領域の内視鏡手術 ～安全と確実、炎症から悪性腫瘍までの取り組みの軌跡～・・・アレルギー関連も含めて』(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、また抗体治療患者の QOL 評価に関する倫理申請作業を継続した。鼻茸を伴う慢性鼻副鼻腔炎に対する Dupilumab の薬物治療満足度調査を分担施設として施行した。また好酸球性副鼻腔炎モデルマウスを使用して、鼻副鼻腔の好酸球性炎症の難治化に黄色ブドウ球菌の菌体成分であるリポタイコ酸が関与する可能性を示した。

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なされておらず、施設によって成績にも差がみられる。この点に鑑み本研究では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解析を行い、鼻腔の好酸球性炎症に黄色ブドウ球菌の菌体成分であるリポタイコ酸が与える影響について実験的研究を行った。

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～年の手術症例および 2017 年～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。

3. 鼻茸を伴う慢性鼻副鼻腔炎に対する Dupilumab の薬物治療満足度調査

国際医療福祉大学を主施設とする多施設共同研究で、鼻茸を伴う慢性鼻副鼻腔炎に対して抗体医薬である Dupilumab を使用した患者に対し、包括的な薬物治療満足度評価票である TSQM-9（Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication-9）を用いて、Dupilumab に対する薬物治療満足度を評価した。

4. 好酸球性副鼻腔炎モデルマウスにおいてリポタイコ酸が好酸球性炎症に及ぼす影響の解析

雄の 8 週令 Balb/c 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 を誘導した ECRS 群、耳介に MC903 の溶媒のみを塗布した control 群を作成した。ECRS 群はさらに OVA を 5 日間点鼻した群（ECRS 群）と OVA+リポタイコ酸を点鼻した群（ECRS+LTA 群）を作成した。Control 群は生理食塩水を 5 日間点鼻した群（control 群）およびリポタイコ酸のみを点鼻した群（LTA 群）を設定した。マウスを固定、鼻腔組織切片を作成して、好酸球（Sirius red 染色）、好塩基球（Mcpt8）、マクロファージ（F4/80）の各細胞マーカーによる免疫染色を行い炎症細胞浸潤の度合いを評価した。また上皮細胞の核におけるリン酸化 NF- κ B とリン酸化 JNK の発現を定性的に評価した。

（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
2. 抗体治療患者の QOL 評価

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福井大学での一括倫理審査が承認され、現在東京大学で研究登録を申請中である。審査を経て患者登録を開始する予定である。

3. 3. 鼻茸を伴う慢性鼻副鼻腔炎に対する Dupilumab の薬物治療満足度調査

全施設で 124 例の患者より回答を得た。各ドメインの平均スコアは、有効性ドメインで 82.3、利便性ドメインで 74.3、全般満足度ドメインで 81.6 であった。

4. 好酸球性副鼻腔炎モデルマウスにおいてリポタイコ酸が好酸球性炎症に及ぼす影響の解析

Control および LTA 群では呼吸上皮下の好酸球浸潤は認められなかった。ECRS 群では呼吸上皮下の好酸球浸潤が認められ、ECRS+LTA 群では ECRS 群に比べ好酸球浸潤が有意に増加した。

好塩基球についても同様で、Control および LTA 群では呼吸上皮下の好塩基球浸潤は認められなかった。ECRS 群では呼吸上皮下の好塩基球浸潤が認められ、ECRS+LTA 群では ECRS 群に比べ好塩基球浸潤が有意に増加した。

マクロファージの呼吸上皮下の浸潤は 4 群のいずれにも認められたが、ECRS+LTA 群に最も多く、次いで ECRS 群で多かった。

上皮細胞の核におけるリン酸化 NF- κ B とリン酸化 JNK の発現については、呼吸上皮では Control 群以外の 3 群においてリン酸化 NF- κ B とリン酸化 JNK 陽性の核を持つ上皮細胞が認められ、ECRS+LTA 群で多い傾向が見られた。

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。

分担施設として施行した、鼻茸を伴う慢性鼻副鼻腔炎に対する Dupilumab の薬物治療満足度調査に関しては、TSQM-9 を用いて検討した、わが国における Dupilumab 承認前の CRSwNP に対する薬物治療満足度は、有効性ドメインが 54.2、利便性ドメインが 62.9、全般満足度ドメインが 57.5 であった (Okano M, Kondo K, et al.

Allergol Int 70: 370, 2021.)。今回の Dupilumab 使用による各ドメインの平均値はいずれも Dupilumab 承認前の値を大きく上回っており、鼻茸のある慢性副鼻腔炎に対する Dupilumab による治療は患者満足度が高い治療であることが示唆された。

また好酸球性副鼻腔炎モデルマウスを用いた鼻副鼻腔好酸球性炎症へのリポタイコ酸の関与の解析では、リポタイコ酸の投与が既存の好酸球性炎症を悪化させること、一方リポタイコ酸単独では好酸球性炎症を惹起しないことが明らかとなった。この結果は、リポタイコ酸を菌体成分として有する黄色ブドウ球菌の感染が既存の好酸球性鼻副鼻腔炎の難治化因子である可能性を示唆した。また転写因子 NF- κ B、細胞内シグナル伝達分子 JNK はリポタイコ酸による好酸球性炎症の増幅に寄与していることが示唆された。

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、また鼻茸を伴う慢性鼻副鼻腔炎に対する Dupilumab の薬物治療満足度調査を分担施設として施行した。また好酸球性副鼻腔炎モデルマウスを使用して、鼻副鼻腔の好酸球性炎症の難治化に黄色ブドウ球菌の菌体成分であるリポタイコ酸が関与する可能性を示した。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

Kobayashi M, Miwa T, Mori E, Shiga H, Tsuzuki K, Okutani F, Hayama M, Akazawa H, Nakamura Y, Suzuki M, Matsuwaki Y, Ogino E, Shikina T, Ikeda K, Hyo Y, Kashiwagi T, Kondo K, Shibata M, Ueno T: Efficacy of tokishakuyakusan and mecobalamin on post-infectious olfactory dysfunction: A prospective multicenter study. *Auris Nasus Larynx* 51: 99-105, 2023

Koike-Ieki M, Kagoya R*, Toma-Hirano M, Sasajima Y, Ito K: Improvement of eosinophilic chronic rhinosinusitis after infection with severe acute respiratory syndrome corona virus 2 during dupilumab therapy: A case report. *Frontiers in Allergy* 4:1053777, 2023

近藤健二：【耳鼻咽喉科・頭頸部外科処方マニュアル】嗅覚障害．耳鼻咽喉科・頭頸部外科 95: 278-281, 2023

近藤健二：【意外と知らないステロイドの知識】嗅覚・味覚障害に対するステロイド療法. JOHNS 39: 399-404, 2023

近藤健二：【みみ・はな・のどの“つまり”対応】高齢者の鼻閉・鼻漏・後鼻漏. ENTONI289: 81-87, 2023

籠谷領二：鼻腔炎症に伴う嗅球の免疫応答．耳鼻咽喉科免疫アレルギー感染症学会誌 3: 73-77, 2023

2. 学会発表

Kondo K: Eosinophilic chronic rhinosinusitis: clinical and research progress in Japan. CORLAS2023, 2023.8.28-30, Tokyo

近藤健二：「みる」をささえる五感の科学最前線 嗅覚系の解剖と生理、病態．第 127 回日本眼科学会総会、2023.4.6-9、東京

近藤健二：「嗅覚研究の活物窮理」嗅覚機能における嗅粘液の役割の解析．第 3 回日本耳鼻咽喉科免疫アレルギー感染症学会・学術講演会、2023. 4.13-15、和歌山

籠谷領二，岩波 朋子，平野 真希子，近藤 健二，伊藤 健：鼻副鼻腔の好酸球性炎症に対する Toll 様受容体 3 刺激の影響．第 3 回日本耳鼻咽喉科免疫アレルギー感染症学会・学術講演会、2023. 4.13-15、和歌山

近藤健二：嗅覚の加齢変化．第 62 回日本鼻科学会・学術講演会、2023.9.28-30、三重

木下紗也香，村田 翔太郎，赤澤 仁司，細矢 慶，森 恵莉，志賀 英明，近藤 健二，小林 正佳，都築 建三，藤田 修二，三輪 高喜：基準嗅力検査における新規におい語表の提案と健常者における評価．第 124 回日本耳鼻咽喉科頭頸部外科学会総会・学術講演会、2023. 5.17-20、福岡

籠谷領二，岸本 めぐみ，小川 慶，西畠 大宣，近藤 健二：好酸球性副鼻腔炎モデルにおける嗅球

の組織学的検討．第 62 回日本鼻科学会・学術講演会、2023.9.28-30、三重

岡野光博，西嶋 亜未，松根 彰志，細矢 慶，小町 太郎，村上 亮介，大久保 公裕，平野 康次郎，洲崎 勲夫，志村 智隆，小松崎 敏光，神崎 晶，若林 健一郎，小澤 宏之，岡本 康秀，近藤 健二，西畠 大宣，金井 健吾，岡 愛子：鼻茸を伴う慢性鼻副鼻腔炎に対する Dupilumab の薬物治療満足度調査．第 62 回日本鼻科学会・学術講演会、2023.9.28-30、三重

西畠大宣，山本 高久，籠谷 領二，小川 慶，上羽 瑠美，近藤 健二：Computational fluid dynamics による小児嗅裂気流の解析．第 62 回日本鼻科学会・学術講演会、2023.9.28-30、三重

菊田周，西山 秀徳，原 將太，近藤 健二，野村 泰之，大島 猛史：嗅覚障害の病因予測のための嗅覚検査の新たな活用法について．第 62 回日本鼻科学会・学術講演会、2023.9.28-30、三重

近藤健二：高齢者の外来診療—鼻科領域—．第 37 回日本耳鼻咽喉科頭頸部外科学会秋季大会、2023. 11.18-19、横浜

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

本研究は、手術治療を受けた好酸球性鼻副鼻腔炎（ECRS）患者における術後の経過と治療方法について後方視的に検討し、最適な術後の対応を考察することを目的とした。我々が提唱した鼻内の再発率を示唆する術後内視鏡スコア（PEAS）を用いて、術後の治療別に統計学的に検討した。PEASが30%未満にできればステロイド薬を使用せずに良好な経過を維持でき、65%以上になると dupilumab あるいは再手術治療が必要となることが分かった。

A. 研究目的

好酸球性鼻副鼻腔炎（eosinophil chronic rhinosinusitis, ECRS）の動向に関するキーワードとして、2型炎症の病態の解明、全身性疾患との関連性、診断基準の確立、厚生労働省指定難病、生物学的製剤の登場などが挙げられる。そのECRSに対する治療は、局所処置、薬物治療、内視鏡下副鼻腔手術（ESS, endoscopic sinus surgery）を上手く組み合わせることが求められる。ECRSは再発例も多く、良好な経過を維持するためには、手術治療を受けたECRS症例も、術後は定期的に経過を観察して増悪があれば早期に適切な治療を行うことが必要である。現在のところ、ECRSに対する術後の治療方針は確立していない。

術後の治療を適切に行うために鼻内所見の評価が必要であることから、我々は術後内視鏡スコア（postoperative endoscopic appearance score, PEAS）を提唱した（Tsuzuki et al: Auris Nasus Larynx, 2014）。このPEASは鼻内再発率を示唆する指標の一つである。

本研究の目的は、ESSを受けたECRS症例において、術後の治療別にPEASを臨床的に比較検討し、最適な術後治療を考察することである。

B. 研究方法

2007年4月から2021年7月の期間、成人ECRS症例で、初回の両側ESSを受けた339例を対象とした。男性193例、女性146例。年齢中央値52歳（22～82歳）。ECRSの診断は、後方視的にJESREC診断基準を満たしたものとした。すべての症例において、十分なインフォームドコンセントの上、全身麻酔下にESS（汎副鼻腔手術：IV型）を行った。

当施設では、ECRS確定診断例に対して、まず①手術（ESS）により汎副鼻腔および嗅裂部の開放と洗浄を行い、術後経過に応じて、②局所または全身（経口）ステロイド薬（ステロイド治療）、さらに③ステロイド治療に抵抗する鼻茸再発例には生物学的製剤あるいは再手術の順に選択して行う治療を原則としている。対象症例の術後治療を後方視的に調査し、その治療別に3群（A, B, C群）に分けた（図1）。

A群：術後に追加の治療が必要なく良好に維持できた例

B群：術後にステロイド治療を要した例

C群：ステロイド治療（B群）にもコントロールが不良なため、生物学的製剤（dupilumab）または再手術を要した例

本研究では、JESREC基準を満たさない例、副鼻腔手術の病歴がある例、外傷、嚢胞、腫瘍病変は除外した。

本研究は後方視的シリーズデザインである。検討内容は、治療前の患者背景として、年齢、性別、JESRECスコア、末梢血好酸球（%）、喘息合併率、基準嗅力検査を用いた平均認知域値による嗅覚障害の重症度、Lund-Mackayスコアリンシステムに基づくCTスコアについて群間比較した。統計解析はMann-Whitney U testを用いて、 $p < 0.05$ 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の承認（承認番号：1512、2819、3308）の上、ヘルシンキ宣言の原則に従って行った。

C. 研究結果

全体の65%（221/339例）は、初回ESSによ

り良好な術後経過を維持できた（A 群）（図 1）。残りの 35%（118/339 例）は、術後にステロイド治療を要した（B 群）。さらに 10%（34/339 例）は、生物学的製剤（dupilumab）の投与または再手術を受けた（C 群）。B 群の内訳は、局所ステロイド治療例 31%（106/339 例）、経口ステロイド薬の投与例 14%（47/339 例）であった（重複含む）。C 群の内訳は、dupilumab 投与例 6%（19/339 例）、再手術 5%（18/339 例）であった（重複含む）。

喘息の合併率は、全体の 49%（166/339 例）に認めた。A 群（39%、87/221 例）、B 群（68%、80/118 例）、C 群（71%、24/34 例）となり、追加治療を要するにつれて合併率が上昇した。A 群と比較して、B 群（ $p = 0.00001$ ）および C 群（ $p = 0.0008$ ）の合併率は有意に高率であった（表 1）。

治療前の嗅覚障害の重症度は、3 群ともに平均認知域値の中央値が 5.8（scale out）であったが、A 群が B 群（ $p = 0.0039$ ）および C 群（ $p = 0.0205$ ）よりも有意に良好であった（表 1）。

ECRS の重症度は、A 群と比較して B 群の軽症（ $p = 0.0136$ ）および中等症（ $p = 0.0216$ ）の患者の割合が有意に高率であった。重症患者の割合は、A 群と比較して B 群（ $p = 0.00001$ ）および C 群（ $p = 0.0094$ ）において有意に高率であった（表 2）。

鼻腔内の状態が術後治療の決定に及ぼす影響を分析するために、PEAS（%）を用いて検討した。A 群および B 群における PEAS の ROC 分析では、術後（中央値 5 か月）のステロイド治療を必要とした PEAS の最適カットオフ値は 30%であった（ROC-AUC = 0.8725、感度 0.8118、特異度 0.7971、陽性的中率 0.8313、陰性的中率 0.7747）（図 2）。B 群における PEAS は、ステロイド治療前（中央値 50%、33~83%、 $n = 106$ ）から治療後 13%（0~25%、 $n = 106$ ）に改善した。

A 群および C 群における PEAS の ROC 分析では、術後中央値 69 か月の時点で、PEAS のカットオフ値を 65%と設定すると（ROC-AUC = 0.7895、感度 0.8947、特異度 0.4762、陽性的中率 0.6296、陰性的中率 0.8462）、dupilumab または再手術の必要性を予測しうることが実証された（図 3）。C 群における PEAS は、dupilumab による投与前 83%（50.0~100%、 $n = 19$ ）から投与後 25%（0~67%、 $n = 19$ ）に改善した。

D. 考察

本研究では、ECRS 手術症例の術後は、65%が良好な状態を維持できた。一方、35%はステロイ

ド治療が、さらに 10%は生物学的製剤あるいは再手術が必要であった。術後の鼻内の病変再発率を示唆する PEAS が 30%以上であればステロイド治療が行われ、65%以上であれば dupilumab あるいは再手術（ESS）が行われていた。ステロイドなしで良好な状態を維持することを ECRS の治療ゴールとする場合、鼻内再発率（PEAS）を 30%未満に維持することが目標の一つと考えられた。ECRS の術後の症状が改善することは、我々の過去の研究でも実証している。今後の研究で、症状と鼻内所見を合わせた治療ゴールを決定していく。

ECRS の厚生労働省指定難病の申請は、術前の確定診断時、術後の再発時などに行われているが、適切な申請時期は定まっていない。本研究の治療フローチャート（図 1）においては、術後ステロイド治療に抵抗する鼻茸再発認例で生物学的製剤あるいは再手術が必要（C 群）となる時こそが難病申請の至適時期とも考えられた。

ECRS は慢性疾患であるが、罹病期間が短い例は長い例と比較して良好な治療成績が得られると報告されるため、確定診断後は早期に治療介入が必要と考える。また気道疾患として喘息合併など下気道病変の治療も必要である。本研究では、約半数が喘息を合併しており、追加の治療が必要になるにつれて喘息合併率が上昇したことから、ECRS の喘息合併例ではよりスピード感をもった早期治療が必要と考えられる。吸入ステロイド治療は、経鼻呼出によりレトロネイザルに上鼻道、後部篩骨洞、嗅裂天蓋にステロイド薬の到達が期待できる方法（airway medicine）が非常に合理的な治療と考える。

2021 年度より検討してきた本研究の成果は、英文誌（Saito T, et al: J Laryngol Otol 2024;138(2):162-168）に受理された。

E. 結論

ECRS の術後症例が再発を回避するために、術後の定期診察と急性増悪に対する早期な治療介入が非常に重要である。PEAS は ECRS 患者の術後再発に対する治療方針を決定するために役立つ指標の一つと考えられた。症状とともに鼻腔内の所見が重篤であるほど、より生物学的製剤あるいは再手術の必要性が高まる。患者にも提示できる ECRS の治療ゴールを設定して、治療効果を判定していくことが課題である。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- Okumura S, Saito T, Okazaki K, Fushimi K, Tsuzuki K: Clinical features of olfactory dysfunction in elderly patients. *Auris Nasus Larynx* 2023;50(2):241-246
- 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* 2023;50(3):389-394
- 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* 2023;111(3):719-727
- Hirano Y, Nakagomi T, Nakano-Doi A, Kubo S, Minato Y, Sawano T, Sakagami M, Tsuzuki K: Microglia Negatively Regulate the Proliferation and neuronal differentiation of neural stem/progenitor cells isolated from poststroke mouse brains. *Cells* 2023 Aug 10;12(16):2040. doi: 10.3390/cells12162040
- Saito T, Okazaki K, Fushimi K, Tsuzuki K: Usefulness of post-operative endoscopic score for optimal treatment selection in recurrent eosinophilic chronic rhinosinusitis. *J Laryngol Otol* 2024;138(2):162-168
- 都築建三: 嗅覚障害の臨床的特徴 過去～現在～未来. *日鼻誌* 2023;62(1):218-220
- 都築建三: 内視鏡下副鼻腔手術の基本手技. 専攻医トレーニング講座. *日本耳鼻咽喉科学会会報* 2023;126:738-742
- 木下紗也香, 藤田修二, 都築建三: 近年の嗅覚検査技術. *日本味と匂学会誌* 2023;30(1):59-66
- 都築建三: リハビリテーション専門職が支える認知症と超高齢社会 (2) —認知症と言語聴覚療法—認知症患者にみられる嗅覚障害と味覚障害. *保健の化学* 2023;65(8)520-525
- 大館たかえ, 任 智美, 伏見勝哉, 都築建三: 新型コロナウイルス感染症罹患後に遷延する嗅覚味覚異常症例の検討. *口腔・咽頭科* 2023;36(2):178-185
- 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. *耳鼻咽喉科ニューロサイエンス*

2. 学会発表

- Tsuzuki K: (Rhino-Keynote Lecture) Diagnosis and therapeutic strategy for olfactory dysfunction. The 19th Korea-Japan Joint Meeting of Otorhinolaryngology-Head and Neck Surgery (KJJM 2024) 2024.3.22 Seoul
- Ueda T, Adachi T, Tsuzuki K, Kuroda E: Bisphenol A induces allergic airway inflammation through the activation of ocular immune systems. *JSICR/MMCB* 2023 2023.5.25 Wakayama
- 都築建三: 鼻副鼻腔炎の診療のコツ. 第3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 (ランチョンセミナー) 2023.4.13 和歌山
- 上田龍生, 黒田悦史, 都築建三: 環境化学物質 (Bisphenol A) の眼曝露は涙道関連リンパ組織 (TALT) の活性化を介したアレルギー性気道炎症を惹起する. 第3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 2023.4.14 和歌山
- 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術後デュピルマブの反応性の比較. 第3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 2023.4.15 和歌山
- 伏見勝哉, 島田祥吾, 岡崎 健, 齋藤孝博, 廣瀬智紀, 都築建三: IgG4 関連疾患に併存した慢性副鼻腔炎に関する検討. 第124回日本耳鼻咽喉科頭頸部外科学会総会・学術講演会 2023.5.18 福岡
- 齋藤孝博, 岡崎 健, 伏見勝哉, 廣瀬智紀, 都築建三: 好酸球性副鼻腔炎における術前嗅覚脱失例の検討. 第124回日本耳鼻咽喉科頭頸部外科学会総会・学術講演会 2023.5.20 福岡
- 廣瀬智紀, 齋藤孝博, 岡崎 健, 伏見勝哉, 都築建三: 日常のにおいアンケート (SAOQ) における項目別の検討. 第124回日本耳鼻咽喉科頭頸部外科学会総会・学術講演会 2023.5.20 福岡
- 塩野弘晶, 竹林宏記, 福永明子, 須川敏光, 岡 秀樹, 橋本健吾, 森 望, 都築建三: 内視鏡下涙のう鼻腔吻合術 (E-DCR) を行った炎症性疾患の検討. 第124回日本耳鼻咽喉科頭頸部外科学会総会・学術講演会 2023.5.20 福岡
- 伏見勝哉, 塚本千佳子, 廣瀬智紀, 齋藤孝博, 岡崎 健, 都築建三: 後頭部硬膜下腫瘍を合併した慢性副鼻腔炎急性増悪の1例. 第85回日本

耳鼻臨床学会総会・学術講演会 2023.6.24 東京

伊藤真一, 岡崎 健, 黒田一毅, 西井智子, 貴田朋子, 都築建三: アンケートを用いた鼻副鼻腔術前における疾患ごとの症状の検討. 第 200 回日耳鼻兵庫県地方部会 2023.7.23 神戸

平山沙季, 齋藤孝博, 伏見勝哉, 廣瀬智紀, 都築建三: 好酸球性副鼻腔炎の治療中に好酸球性多発血管炎性肉芽腫症を発症した症例. 第 200 回日耳鼻兵庫県地方部会 2023.7.23 神戸

都築建三: (特別企画) 鼻科学会発最新の診療指針を理解する 嗅覚障害診療ガイドライン. 第 62 回日本鼻科学会総会・学術講演会 2023.9.28 津

廣瀬智紀, 齋藤孝博, 伏見勝哉, 都築建三: 日常においてアンケート (SAOQ) とカード型嗅覚同定検査 (Open Essence) における共通項目の検討. 第 62 回日本鼻科学会総会・学術講演会 2023.9.28 津

伏見勝哉, 齋藤孝博, 廣瀬智紀, 都築建三: 嗅裂炎に対する手術経験. 第 62 回日本鼻科学会総会・学術講演会 2023.9.28 津

岡崎 健, 貴田朋子, 西井智子, 黒田一毅, 伊藤真一, 都築建三: 疾患別にみた鼻副鼻腔疾患の症状、QOL の検討. 第 62 回日本鼻科学会総会・学術講演会 2023.9.29 津

齋藤孝博, 伏見勝哉, 廣瀬智紀, 都築建三: 好酸球性副鼻腔炎の術後再発における治療反応性. 第 62 回日本鼻科学会総会・学術講演会 2023.9.29 津

平山沙季, 齋藤孝博, 伏見勝哉, 廣瀬智紀, 都築建三: 好酸球性多発血管炎性肉芽腫症を発症した好酸球性副鼻腔炎例. 第 62 回日本鼻科学会総会・学術講演会 2023.9.30 津

都築建三: (口腔三学会合同シンポジウム) 鼻副鼻腔炎と関連疾患. 第 68 回 (公社) 日本口腔外科学会総会・学術大会 2023.11.11 大阪

伏見勝哉, 齋藤孝博, 廣瀬智紀, 都築建三: 片側性慢性鼻副鼻腔炎に対する手術症例の術後経過. 第 201 回日耳鼻兵庫県地方部会 2023.11.26 西宮

都築建三, 伏見勝哉, 齋藤孝博, 廣瀬智紀: 片側性慢性鼻副鼻腔炎に対する手術症例の検討. 第 33 回日本頭頸部外科学会総会・学術講演会 2024.2.1 松山

伏見勝哉, 都築建三: 鼻科手術における他科連携の取り組み. 第 33 回日本頭頸部外科学会総会・学術講演会 2024.2.1 松山

都築建三: アレルギー性鼻炎・好酸球性副鼻腔炎

の疾病負荷と治療ゴール. 令和 5 年度慶耳会学術講演会 2024.2.3 東京

齋藤孝博, 伏見勝哉, 廣瀬智紀, 都築建三: 当科における嗅覚刺激療法症例の検討. 第 9 回嗅覚冬のセミナー 2024.3.2 松江

伏見勝哉, 齋藤孝博, 廣瀬智紀, 都築建三: 味覚低下を主訴に当科味覚外来を受診した風味障害例に関する検討. 第 9 回嗅覚冬のセミナー 2024.3.2 松江

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

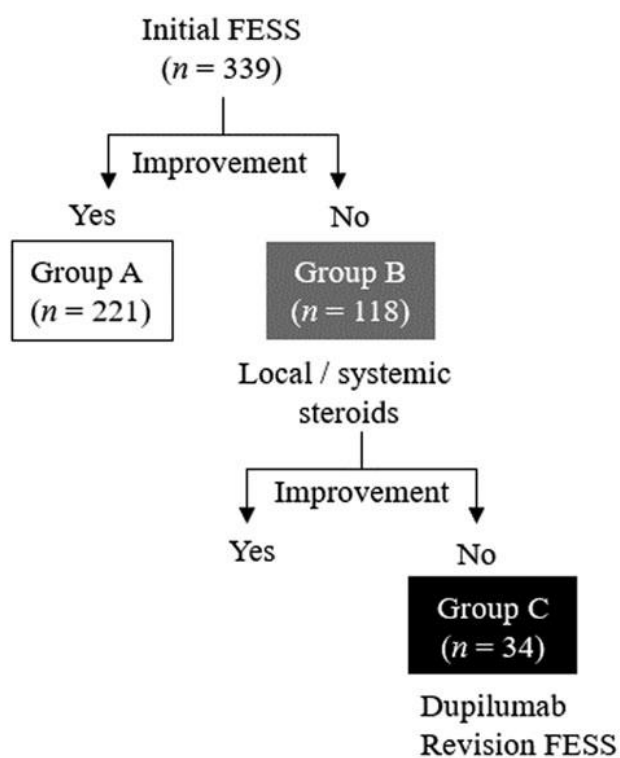


図1 ECRS手術症例の術後治療別にみたフローチャート

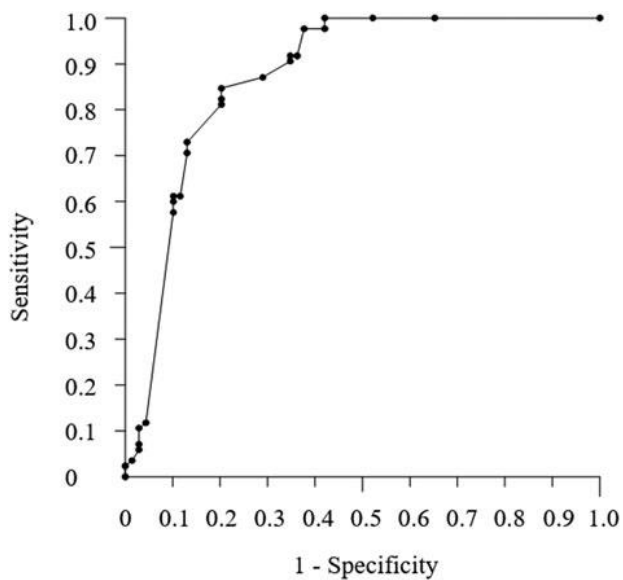


図2 ECRS術後症例のステロイド治療の必要性 (PEASを用いたROC分析)

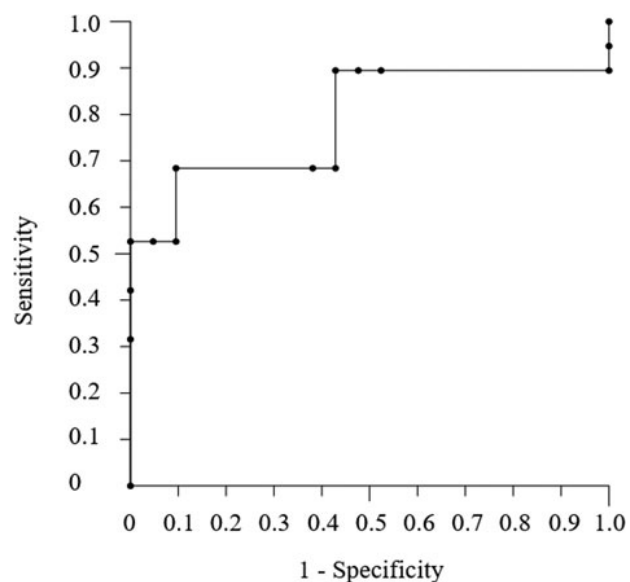


図3 ECRS術後症例の生物学的製剤・再手術の必要性 (PEASを用いたROC分析)

表 1 治療前の患者背景

Characteristics	Group A	Group B	Group C	P-values	
				A vs B	A vs C
Age (median (range); years)	53 (23–82)	50 (22–75)	51 (29–75)	0.00345*	0.2640
Sex, male/female (n)	126/95	67/51	21/13	0.5701	0.7102
JESREC diagnostic score (median (range))	15 (11–17)	15 (11–17)	15 (9–17)	0.00001*	0.00179*
Peripheral blood eosinophils (median (range); %)	6.9 (1.5–38)	9.2 (2.2–27)	8.7 (2.3–27)	0.00005*	0.02945*
Presence of bronchial asthma, yes/no (n)	87/134	80/38	24/10	0.00001*	0.0008*
Severity of eosinophilic chronic rhinosinusitis, moderate/severe (n (%))	170/221 (76.9)	104/118 (88.1)	30/34 (88.2)	0.0136*	0.0418*
SAOQ score (median (range); %)	27.0 (0–97.5)	5.0 (0–97.5)	36 (0–80)	0.00022*	0.00082*
Mean olfactory recognition threshold (range)	5.6 (0–5.8)	5.8 (0–5.8)	5.8 (0–5.8)	0.00390*	0.02049*
CT score (median (range))	14 (3–24)	16 (0–28)	18 (0–28)	0.00030*	0.00093*

Group A – no additional post-operative treatment required, n = 221. Group B – local/systemic steroids required post-operatively, n = 118. Group C – dupilumab and/or revision surgery required, n = 34. *p < 0.05. JESREC = Japanese Epidemiological Survey of Refractory Eosinophilic Chronic Rhinosinusitis; SAOQ = self-administered odour questionnaire; CT = computed tomography

表 2 ECRS 重症度

Severity	Group A (n (%))	Group B (n (%))	Group C (n (%))	P-values	
				A vs B	A vs C
Mild	51 (23.1)	14 (11.9)	4 (11.8)	0.0136*	0.1794
Moderate	106 (48.0)	41 (34.7)	12 (35.3)	0.0216*	0.1978
Severe	64 (28.9)	63 (53.4)	18 (52.9)	0.00001*	0.0094*

Group A – no additional post-operative treatment required, n = 221. Group B – local/systemic steroids required post-operatively, n = 118. Group C – dupilumab and/or revision surgery required, n = 34. *p < 0.05.

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 吉田 尚弘 自治医科大学 教授

研究要旨

好酸球性中耳炎の基本的治療はトリアムシノロンアセトニドの鼓室内投与であるが、合併する好酸球性副鼻腔炎、気管支喘息に対して生物学的製剤が使用されている症例がある。各病態の endotype が指摘され、なかでも Type2 炎症を抑制するデュピルマブ（抗 IL-4/13 受容体抗体）は難治性副鼻腔炎の治療に用いられている。本研究では好酸球性副鼻腔炎に合併した好酸球性中耳炎において、中耳病勢と抗 IL-4/13 受容体抗体の有効性に関する因子について検討した。

A. 研究目的

好酸球性中耳炎は、好酸球性副鼻腔炎に合併する難治性中耳炎である。好酸球性中耳炎に合併する気管支喘息には近年複数の生物学的製剤（抗体治療：オマリズマブ、メポリズマブ、ベンラリズマブ、デュピルマブ）が多く用いられるようになってきた。また、好酸球性副鼻腔炎や気管支喘息に関する基礎的および臨床的研究から、様々な上下気道の炎症カスケードが明らかにされており、病態解明と共に生物学的製剤が臨床応用されている。各病態の endotype が指摘され、その中でも Type2 炎症を抑制する生物学的製剤（抗 IL-4/13 受容体抗体：デュピルマブ）は難治性副鼻腔炎の治療に用いられ、好酸球性中耳炎に対する治療効果に関する報告も散見されている。本研究では好酸球性中耳炎において、中耳病勢と生物学的製剤特に抗 IL-4/13 受容体抗体の有効性に関するターゲットとなるサイトカイン・ケモカインを明らかにすることを目的とした。

B. 研究方法

2020 年 10 月より 2022 年 9 月の間に、自治医科大学附属さいたま医療センターにおいて好酸球性中耳炎の治療経過中に、好酸球性副鼻腔炎および気管支喘息に対して生物学的製剤（抗 IL-4/13 受容体抗体）が導入された 28 人を対象とし、好酸球性中耳炎に対する治療効果を検討した。評価には、好酸球性中耳炎の重症度スコア、すなわち 1)両耳の中耳貯留液または耳漏の量、2)中耳粘膜の病的変化・肥厚度 [Grade 分類:G1~G3]、3)トリアムシノロンアセトニドの鼓室内投与頻度 4)副腎皮質ステロイド、5)抗菌薬の全身投与の頻度の 5 項目を用いた。また、対象症例のうち 19 耳の中耳貯留液を回収し、免疫蛍光分析装置を用

いて生物学的製剤投与前後の 中耳貯留液に発現するサイトカイン・ケモカイン（タンパク分子）を比較検討した。

（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

抗 IL-4/13 受容体抗体投与 1 年後、重症度スコアは全例で低下した（中央値 -4: -1~-14）。重症度スコアの低下が 4 未満であった 10 例のなかで 4 例は内視鏡下鼻副鼻腔手術が未施行であった。中耳粘膜病変を有する 16 耳のうち、13 耳は中耳粘膜病変が残存した。中耳貯留液の解析において抗 IL-4/13 受容体抗体投与後、発現の低下を認めた分子は IL-1ra・IL-2・IL-4・IL-13・IL-17・IP-10・Eotaxin・FGF basic・G-CSF・GM-CSF・MCP-1・MIP-1 α ・MIP-1 β ・PDGF-bb・RANTES であった。中耳粘膜の病的肥厚に関わる分子として、IL-1ra・IL-4・IL-10・IL-12・IL-17・FGF basic・GM-CSF・MIP-1 α ・MIP-1 β ・IFN- γ ・TNF- α ・RANTES であった。19 耳中、中耳所見の改善の乏しい 10 耳において、IL-1ra・IL-8・IL-9・IL-12・GM-CSF・MIP-1 β が優位に発現していた。

D. 考察

近年、気管支喘息、好酸球性副鼻腔炎の重症例に対して生物学的製剤の使用例が増えている。好酸球性中耳炎の基本的治療は、トリアムシノロンアセトニドの鼓室内投与であり、生物学的製剤の保険適応はないが、合併する好酸球性副鼻腔炎、あるいは気管支喘息に対して生物学的製剤が使用されている症例がある。

好酸球性中耳炎症例において、抗 IL-4/13 受容体抗体の投与は多くの症例で中耳貯留液の減少または性状変化を認めた。IL-4・IL-13 などの Type2 炎症に関わるサイトカインや Eotaxin・MCP-1・MIP-1 α ・MIP-1 β ・RANTES などの好酸球遊走に関わるケモカインは、抗 IL-4/13 受容体抗体投与後、有意な低下を認めていた。しかし、重症例や難治例の中耳貯留液中にはこれらの分子に加え、IL-10・IL-12・IFN- γ や IL-8・IL-9 などの Non-Type2 サイトカインも発現していた。中耳貯留液の網羅的解析によって、好酸球性中耳炎における endotype の多様性とこれらの混在が治療抵抗性に寄与することが示唆された。

E. 結論

生物学的製剤は作用点が明確である点において、病態の機序を検討する上で有用である。好酸球性中耳炎に対して抗 IL-4/13 受容体抗体投与症例を縦断的に評価した。抗 IL-4/13 受容体抗体により好酸球性中耳炎の重症度スコアは投与後 52 週において全例改善傾向(-1~-14)を示したが改善傾向が乏しい症例があり、改善不良難治例や中耳粘膜肥厚病変を有する重症例では non-Type2 サイトカインの発現がみられ、病態に影響していると考えられた。

個々の症例のサイトカインの発現に則した治療法の選択が今後必要と考えられた。

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*. 50,171-179, 2023.

2) 吉田 尚弘：中耳の慢性炎症性疾患
ENTONI 284, 21-29, 2023.

3) 吉田尚弘：最新ガイドラインに基づく耳鼻咽喉科頭頸部疾患診療方針 1.中耳疾患 好酸球性中耳炎。総合医学社, 12-16, 2023.

2. 学会発表

1) 江洲欣彦, 澤 允洋, 民井 智, 金沢 弘美, 吉田 尚弘：好酸球性中耳炎に対する生物学的製

剤の治療効果および中耳貯留液の解析. 第 33 回日本耳科学会総会・学術講演会, 2023 年 11 月 1-4 日, 高崎市

2) 吉田尚弘：Type2 炎症疾患と生物学的製剤. 第 33 回日本耳科学会総会・学術講演会, 2023 年 11 月 1-4 日, 高崎市

3) 吉田尚弘：難治性中耳炎の診断と治療. 第 37 回日本耳鼻咽喉科頭頸部外科学会秋季大会, 2023 年 11 月 18-19 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

鼻副鼻腔炎診療にかかわる Local Allergic Rhinitis (LAR) の病態に関する研究

研究分担者

松根彰志

日本医科大学

教授

研究要旨 難治性鼻副鼻腔炎診療における鼻炎合併の評価は重要な問題である。アレルギー性鼻炎を疑う問診結果や鼻鏡所見が得られても血清抗体価や皮膚試験ですべて陰性で診断に難渋することがある。欧米でこうした症例は Local Allergic Rhinitis (LAR) として論じられている。市販 HD ディスクを用いた鼻誘発試験方法を用いて、ダニによる LAR の可能性を検討した。スギのディスクは市販されていないため、ダニにおいてのみ検討を行った。さらに LAR の鼻粘膜での病理組織学的所見の特徴をアレルギー性鼻炎、非アレルギー性鼻炎の同所見と比較検討し、LAR の病態検討の一助とすることとした。検討結果から、鼻誘発法の確立や標準化がアレルギー性鼻炎診断学において重要な意義があることを示した。

A. 研究目的

アレルギー性鼻炎を疑う問診結果や鼻鏡所見が得られても血清抗体価や皮膚試験ですべて陰性で診断に難渋することがある。欧米でこうした症例は Local Allergic Rhinitis (LAR) として論じられている。日常診療での市販 HD ディスクを用いた鼻誘発試験方法を用いて、ダニによる LAR の可能性を検討した。スギのディスクは市販されていないため、ダニにおいてのみ検討を行った。さらに LAR の鼻粘膜局所での病理組織学的所見の特徴をアレルギー性鼻炎、非アレルギー性鼻炎の同所見と比較検討し、LAR の病態検討の一助とする。

B. 対象、方法

鼻炎症状を有し、当科で手術加療を行った 21 例を対象とした。①術前に末梢血のダニに対する特異的 IgE 抗体価の測定、②術前に鼻誘発試験 (HD ディスク)、③下鼻甲介粘膜中のダニ特異的 IgE 抗体価の測定、④下鼻甲介粘膜標本の HE 染色と抗 CD40 抗体による免疫染色を行った。

(倫理面への配慮) 当院倫理委員会での承認を経て (受付番号 669-4-43)。更に患者本人からの同意取得を行った。

C. 研究結果

末梢血中の特異的 IgE 抗体の陽性例は 8 例、全項目陰性例は 13 例であった。末梢血中の特異的 IgE 抗体が全項目陰性例 (13 例) の中で①下鼻甲介粘膜中のダニ特異的 IgE 抗体と HD 鼻誘発試験がともに陰性であった症例が 8 例、②下鼻甲介粘膜中のダニ特異的 IgE 抗体陰性で HD 鼻誘発試験陽性であった症例が 2 例であった。また、③下鼻甲介粘膜中のダニ特異的 IgE 抗体陽性で HD 鼻誘発試験陰性であった症例が 2 例、④下鼻甲介粘膜中のダニ特異的 IgE 抗体陽性と HD 鼻誘発試験が

ともに陽性例であった症例が 1 例であった。下鼻甲介粘膜中のダニ特異的 IgE 抗体陽性かつ HD 鼻誘発試験陽性例を LAR 確定例 (④)、下鼻甲介粘膜中のダニ特異的 IgE 抗体陽性または HD 鼻誘発試験陽性例 (②及び③) を LAR 疑い例とした。LAR 確定例 (④) 及び LAR 疑い例 (②及び③) を併せて LAR 症例とした。

AR 症例、LAR 症例、NAR (非 AR) 群における組織像を示す。下鼻甲介粘膜中の好酸球数、総 IgE 値、ダニ特異的 IgE 値、CD40 陽性細胞集簇数の結果を図に示す。下鼻甲介粘膜中の好酸球数、総 IgE 値、ダニ特異的 IgE 値、CD40 陽性細胞集簇数をそれぞれ AR 群 (8 例)、LAR 群 (5 例)、NAR 群 (8 例) の間で比較検討した。

(1) 下鼻甲介粘膜中の好酸球数：

下鼻甲介粘膜中の好酸球数の中央値は AR 群、LAR 群、NAR 群の順で高く、3 群間比較で有意な差を認めた ($p=0.015$)。各群での比較では AR と LAR ($p=0.011$)、AR と NAR ($p=0.002$) との間に有意な差を認めた。LAR と NAR ($p=0.524$) との間に有意な差は認めなかった。

(2) 下鼻甲介粘膜の総 IgE 値：

下鼻甲介粘膜中の総 IgE 値の中央値は AR 群、LAR 群、NAR 群の順で高く、3 群間比較で有意な差を認めた ($p<0.001$)。各群での比較では AR と LAR ($p=0.011$)、AR と NAR ($p<0.001$) との間に有意な差を認めた。LAR と NAR ($p=0.284$) との間に有意な差は認めなかった。

(3) 下鼻甲介粘膜のダニ特異的 IgE 値：

下鼻甲介粘膜中のダニ特異的 IgE 値の中央値は AR 群、LAR 群、NAR 群の順で高く、3 群間比較で有意な差を認めた ($p<0.001$)。各群での比較では AR と LAR ($p=0.003$)、AR と NAR ($p<0.001$) との間に有意な差を認めた。LAR と NAR ($p=0.093$)

との間に増加傾向が認められた ($0.05 < p < 0.1$)

(4) CD40 陽性細胞集簇数：

AR群、LAR群、NAR群それぞれにおいてCD40陽性細胞の集簇が観察されたが、3群間比較で有意な差を認めなかった($p=0.572$)。

D. 考察

今回の市販HDディスクを用いた検討から、ダニアレルギーによるLARの存在の可能性が改めて示された。

欧州でのLARの診断基準は①アレルギー性鼻炎症状を認める。②皮膚試験や採血検査結果で原因と考えられる吸入抗原が確認できない。③鼻粘膜局所で即時型アレルギー反応による鼻症状を引き起こす。これらを全て満たすことが必要とされる。鼻粘膜局所と鼻粘膜局所以外の臓器(皮膚、血液)での検査結果は通常一致するが、違いがあることがLARの特徴と思われる。皮膚試験については、皮内テストとプリックテストがあるが感度は皮内テストの方が高く、両者の結果が異なることがある。欧州ではほとんどがプリックテストである。そのような皮膚試験の多様性を考慮して、今回は鼻粘膜以外の臓器での検査結果の代表として血液データを用いた。また、③と関連して鼻誘発試験は重要である⁹⁾。欧州で主流となっている鼻誘発試験の方法は噴霧式スプレーであるが⁸⁾、本邦ではディスク法である。ただし、市販されているのはHDとブタクサのディスクのみである。前回の我々の検討の目的はそもそも本邦でLARはあり得るかについての検討であったので、疫学上本邦で最も高頻度に認められるダニアレルギーまたはスギ花粉症を対象とする必要があった為、市販の治療用ダニ、スギ抗原をコントロールディスクに滴下して浸み込ませて鼻誘発試験を実施した³⁾。今回は診断を本邦において原則的な方法として、市販のHDアレルギーディスクを用いてダニアレルギーのみを対象として検討を行った。HDアレルギーディスクによる反応が主としてダニの成分によって起こっているとされているため、ダニに対する検査として代用した。そのため、ペットや昆虫などの他抗原によるLARの可能性も僅かながらある。

本研究では末梢血中のダニ特異的IgE抗体陰性例に対して、アレルギーディスク(HD)を用いて鼻誘発試験を施行した。本研究におけるダニ抗原に対するLAR確定例割合は7.7%(1/13)、LAR確定+LAR疑い割合は38.4%(5/13)であった。13例中8例(61.5%)がNARでこの中には本邦のガイドラインで非アレルギー性とされる血管運動性鼻炎や好酸球増多性鼻炎などが含まれると考え

られる。以前に当科で行った研究方法ではダニLAR確定割合は23.8%(5/21)であった。また欧州での噴霧式スプレーを用いた鼻誘発試験による研究ではLAR確定例の割合は45%以上と報告されている。LARの診断に誘発試験は重要な位置を占める。しかし、誘発試験の方法はディスク法やスプレー法のように多彩であり、誘発試験方法の違いは誘発試験の結果を変える可能性がある。そのため、その集積としての疫学データに影響を与える。

これらの結果から末梢血中の検査した全ての特異的IgE抗体陰性例に対してのLARと診断される割合は鼻誘発試験方法の違いにより異なる可能性がある。そのため外来診療でのLAR診断のために、本邦における鼻誘発試験用ディスクの販売が2023年3月で終了した中で対応法が問題となる。治療用抗原液を滴下したコントロールディスクを用いるという方法は検査の再現性や一貫性という点で問題を生じる。欧州で実施されているスプレー法の実施について検討する必要があるが、欧州内でも様々な会社により販売されており、国ごとにも異なる中で標準化は困難である。また、ダニに代表される世界的に広く認められる抗原を用いての誘発には問題が少ないかもしれないが、スギ・ヒノキのような本邦で特徴的な抗原による試験の実施については課題が残る。

噴霧式スプレー法は下鼻甲介の前端にアレルギーを噴霧する。簡便で鼻腔への送達量が多く、気管支への漏れも少なく再現性が高いというメリットがある。吐出量には多少のばらつきが生じるが許容範囲内であるとされている。しかし、噴霧するデバイスによるばらつきがあるため、疫学的検討の際はデバイスの統一は必須である。誘発試験はLAR診断の意味だけではなく、病態研究上も重要な検査であり、これまで本邦で使用されていた市販誘発ディスクの製造・販売中止となった現時点で標準化を検討すべき課題である。また鼻汁中の局所特異的IgE濃度の測定もLARの診断に有用な検査法であると報告されている。治療については、LARの治療は基本的にARと同様である。アレルギー免疫療法に関しても、症状の改善を期待できるとの報告もある。

ARではLARやNARと比べて下鼻甲介粘膜中の好酸球浸潤や総IgE値が有意に高いことが確認された。CD40はB細胞がヘルパーT細胞からの主にIL-4の刺激により成熟し、抗体産生細胞に分化して、クラススイッチを経てIgEを産生するに至る過程で不可欠なB細胞膜表面に発現されている分子である。局所での抗体産生については、

CD40 陽性細胞の細胞数ではなく抗体産生機能に形態学的に直結した集簇数に焦点をあてて検討した。この時、浸潤好酸球や総 IgE 値のように、AR が LAR や NAR と比べて有意に多い傾向という結果は得られず、同等で有意差も傾向も認められなかった。これは従来の AR 発症の有無に関係なく、下鼻甲介粘膜局所で抗原刺激による反応が 3 群で同等に起こっていることを示唆する。その上で、注目すべき点は LAR の下鼻甲介粘膜中でのダニ特異的 IgE 値が NAR と比べて高い傾向にあった($p=0.093$)ということである。下鼻甲介粘膜中の総 IgE 値は LAR と NAR との間で差が認められない一方で下鼻甲介粘膜中のダニ特異的 IgE 値では両群間に差がある ($0.05 < p < 0.1$) との結果である。

鼻粘膜におけるアレルギー反応は IgE 依存性の I 型アレルギー反応である。成熟 B 細胞での IgE 産生の際、免疫グロブリン産生にかかわる遺伝子の再編成が生ずる。その結果、IgM や IgG から IgE 産生へのクラススイッチが生じる。この時、B 細胞上の IL-4 受容体や CD40 への刺激が必要となる。遺伝子の改変を経て IgE が産生されるが、免疫グロブリンの定常 (Fc) 領域は IgE として共通構造であるが、クラススイッチの遺伝子再編成の様式によって可変 (Fab) 領域は多様であり、抗原親和性が強いものから弱いものまで生ずる。

鼻粘膜局所では LAR と NAR は同様にクラススイッチを経て IgE は産生されるが、LAR では NAR と比べてダニ抗原への親和性が強い Fab を有する IgE が産生される可能性がある。その結果、LAR では NAR よりも鼻粘膜局所で I 型アレルギー反応が強く認められると思われる。つまり LAR の病態は、鼻粘膜局所のみならず所属リンパ節での反応を介して末梢血中の抗原特異的 IgE の亢進など全身レベルでの反応が見られる通常の AR とは異なったものであるといえる。LAR を長期的に追跡しても NAR を同様に追跡した場合と比べて AR を発症した頻度に有意差が無かったとの報告があるが、AR と LAR を別の疾患と考えると理解することができる。AR は LAR の延長線上には必ずしも存在しないという疾患概念である。なぜ LAR として発症する例があるのかなど、病態に基づく臨床的、疫学的な疑問は多々存在しており今後の更なる検討が必要である。こうした研究はアレルギー疾患の発症と抗体産生およびその増幅、発症のメカニズムを明らかにする極めて重要なものとなる。

E. 結論

今回の検討においても、ダニアレルギーによる LAR の存在の可能性が示された。鼻誘発法の確立や標準化は極めて重大なアレルギー性鼻炎診断学上の課題である。CD40 の免疫組織学的検討等をもとに LAR の病態仮説を検討した。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

香中優美、臼倉典宏、若山 望、松根彰志
当科鼻科手術におけるナビゲーションシステム使用の現状. 耳鼻展 66(3) 121-127, 2023.
春名良洋、松根彰志、石田麻里子、許田典男、大久保公裕
市販ディスク診断によるダニ・局所アレルギー反応性鼻炎 (LAR) の組織学的検討と病態仮説
耳鼻展 (印刷中)

2. 学会発表

第 202 回日本耳鼻咽喉科頭頸部外
神奈川県地方部会 2023.3
春名良洋、細矢 慶、香中優美、松根彰志.
当科における好酸球性副鼻腔炎治療
第 3 回日本耳鼻咽喉科免疫アレルギー学会
2023.04.
細矢 慶、小町太郎、香中優美、春名良洋、
後藤 穰、松根彰志、大久保公裕.
Dupilumab を投与した下気道疾患合併好酸球性副鼻腔炎の検討
第 85 回耳鼻咽喉科臨床学会 2023.06.
春名良洋、松根彰志、香中優美、細矢 慶、
大久保公裕
当科における好酸球鼻副鼻腔炎の難病申請と
生物学的製剤使用の現状
第 62 回日本鼻科学会 2023.09.
岡野光博、西嶋亜美、松根彰志、細矢 慶、
小町太郎、村上亮介、大久保公裕、他 12 名
鼻茸を伴う慢性鼻副鼻腔炎に対する
Dupilumab の薬物治療満足度調査

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)

1. 特許取得

名前 ; アレルギー検査方法
国際出願番号 : PCT/JP2023/038492
弊所整理番号 : C23-383WO1

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

好酸球性副鼻腔炎に発症における SIRT1 の関与

研究分担者

中丸裕爾

北海道大学

准教授

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されれば、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事が期待される。

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

研究分担者

太田伸男

東北医科薬科大学

教授

研究要旨

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

A. 研究目的

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

好酸球性炎症の病態における ETosis の役割を明らかにし関与する分子を標的とする治療方法を確認することは、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) 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* 2023 Jan;72(1):41-53. doi: 10.1016/j.alit.2022.11.003. Epub 2022 Dec 9.

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

3) 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* 2023;72(1):161-168. doi: 10.1016/j.alit.2022.08.006. Epub 2022 Sep 13.

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* 2023 Apr;50(2):272-275. doi: 10.1016/j.anl.2022.06.009.

5) Tateda Y, Ikeda R, Kakuta R, Izuhara K, Ogawa T, Ise K, Shimada H, Murakami K, Murakami K, Nakamura Y, Katori Y, Nobuo

Ohta N. Immunohistochemical Localization of D-β-Aspartic Acid and Periostin in Vocal Fold Polyps.

Tohoku J Exp Med 2023;260(3):223-230. doi: 10.1620/tjem.2023.J035.

6) Sato T, Tareishi Y, Suzuki T, Ansai N, Asaka C, Ohta N. Effect of second-generation antihistamines on nighttime sleep and daytime sleepiness in patients with allergic rhinitis. *Sleep Breath.* 2023;in press doi: 10.1007/s11325-023-02857-6.

7) Ikushima H, Suzuki J, Hemmi T, Ikeda R, Kobayashi Y, Ohta N, Katori Y. Effects of zinc deficiency on the regeneration of olfactory epithelium in mice. *Chem Senses.* 2023;bjad023. doi: 10.1093/chemse/bjad023. Online ahead of print.

8) Yamazaki M, Kawase T, Hino-Fukuyo N, Morimoto T, Metoki H, Takahashi H, Fukuchi N, Takanashi Y, Ohta N.

Functional hearing loss and developmental imbalances. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2023 Aug 16;173:111700. doi: 10.1016/j.ijporl.2023.111700.

9) Tateda Y, Sato T, Ikeda R, Kakuta R, Izuhara K, Ogawa T, Ise K, Shimada H, Katoh M, Murakami K, Murakami K, Nakamura Y, Katori Y, Ohta N. Immunohistochemical localization of CD31, CD34, and periostin in vocal fold polyps. *Acta Otolaryngol.* 2023 Oct 30:1-8. doi: 10.1080/00016489.2023.2263483. Online ahead of print. PMID: 37902571

10) 権太浩一, 太田伸男, 東海林 史, 鈴木貴博 顔面神経麻痺評価法のあるべき姿と、新旧整合的な柳原法の修正. *Nacial N Res Jpn* 2024;43:165-169

11) 太田 伸男, 岡野光博, 湯田厚司 ;【スギ・ヒノキ花粉症診療の現況と展望 2024 年、そして 10 年先の未来へ】. *鼻アレルギーフロンティア* 2024;24(1):7-14

12) 太田伸男:実践！花粉症治療マニュアル 2024 小児花粉症への対応. *耳鼻咽喉科・頭頸部外科* 2024;96(2):166-172

13) 太田伸男;調査で知る！臨床医の View Point 花粉症編. *臨床のあゆみ* 2023;114:12-13 耳鼻咽喉科

14) 北谷 葉, 太田 伸男 ;【スポーツと顔面外傷】顔面の部位別外傷 鼻、頬 鼻骨骨折、頬骨骨折.

臨床スポーツ医学 2023;40(3):244-248

15) 太田 伸男, 竹野 幸夫, 竹内 万彦, 大原 浩達, 沖中 洋介, 上條 篤, 児玉 悟, 洲崎 勲夫, 常見 泰弘, 戸嶋 一郎, 仲野 敦子, 西田 直哉, 増田 佐和子, 森 恵莉, 坂井田 寛, 森本 耕三, 慶長 直人, 後藤 慎平, 近藤 光子, 阿保 未来, 金子 猛, 肥沼 悟郎, 錦戸 知喜, 長尾 みづほ, 中谷 中, 伊達 洋至, 白石 晃司, 藤枝 重治, 貝沼 圭吾, 線毛機能不全症候群の診療の手引き作成委員会 線毛機能不全症候群の診療の手引き(解説) 日本鼻科学会会誌 2023;62(1): 1-108

16) 太田伸男; 治療法の再整理とアップデートのために 専門家による私の治療 副鼻腔嚢胞. 日本医事新報 2023;5154:57-58

17) 鈴木貴博, 佐藤輝幸, 太田伸男 高齢者の疑問にどう答えるか 唾液腺の手術を受けると, 唾液は減るのでしょうか? JHONS 2023;39(9):1159-1162

18) 太田伸男; 副鼻腔嚢胞. 日本医事新報 2023;(5154): 57-58

19) 太田伸男, 佐藤輝幸, 野口直哉 好酸球性副鼻腔炎とペリオスチン 日本耳鼻咽喉科免疫アレルギー感染症学会誌 2023;3(4): 189-193

2. 学会発表

1) Nobuo Ohta: Symposium Fungal Sinusitis. Acute invasive fungal disease of the sinuses. 29th Congress of European Rhinologic Society, Sofia, Bulgaria ; 2023 年 6 月 20 日

2) Nobuo Ohta: Round Table Discussion Antigen Immunotherapy for allergic rhinitis in Japan. How we became an advanced country on AIT. Overview; History of AIT in Japna. 40th Congress of the International Society of Inflammation an Allergy of the Nose (ISIAN), Sofia, Bulgaria ; 2023 年 6 月 21 日

3) Nobuo Ohta: Round Table Discussion Antigen Immunotherapy for allergic rhinitis in Japan. How we became an advanced country on AIT. Overview; History of AIT in Japna. 40th Congress of the International Society of Inflammation an Allergy of the Nose (ISIAN), Sofia, Bulgaria ; 2023 年 12 月 21 日

4) 太田伸男: シンポジウム 新型コロナ感染症流行期のアレルギー診療 COVID-19 感染症下の鼻アレルギー診療 post・with コロナのアレルギー性鼻炎診療. 第 3 回日本耳鼻咽喉科免疫アレルギー感染症学会, 和歌山 ; 2023 年 4 月 15 日

5) 太田伸男: ランチョンセミナー みんなが知りたい鼻アレルギー診療のノウハウ・ドゥハウ 押さえておきたい! スギ花粉症の診療のコツと落とし穴. 第 124 回日本耳鼻咽喉科頭頸部外科学会総会 博多 ; 2023 年 5 月 20 日

6) 館田 豊, 佐藤 輝幸, 香取 幸夫, 太田 伸男 帯ポリープにおける CD31, CD34 とペリオスチンの発現の検討. 第 4 回日本耳鼻咽喉科免疫アレルギー感染症学会, 枚方;2024 年 4 月 13 日

7) 太田伸男, 野口直哉, 鈴木祐輔, 鈴木貴博, 東海林史: 上顎洞血腫の臨床的および病理組織学的な検討. 第 124 回日本耳鼻咽喉科頭頸部外科学会, 福岡; 2023 年 5 月 20 日第 196 回日本耳鼻咽喉科頭頸部外科学会 第 196 回例会・学術講演会, 仙台; 2024 年 3 月 4 日

8) 館田豊, 池田怜吉, 角田梨紗子, 小川武則, 香取幸夫, 太田伸男: 声帯ポリープにおける D-アスパラギン酸およびペリオスチンの発現の検討. 第 124 回日本耳鼻咽喉科頭頸部外科学会, 福岡; 2023 年 5 月 20 日

9) 佐藤輝幸, 池田浩己, 野口直哉, 館田豊, 山崎宗治, 鈴木貴博, 太田伸男 術後鼻茸再発マーカーとしてのペリオスチン. 第 71 回日本耳鼻咽喉科東北連合学会, 仙台;2023 年 7 月 15 日

10) 石田雄介, 太田伸男 In vivo 電気生理実験でラットの上喉頭神経の応答をとる. 第 71 回日本耳鼻咽喉科東北連合学会, 仙台;2023 年 7 月 15 日

11) 生島寛享, 鈴木 淳, 逸見朋隆, 太田伸男, 香取幸夫 マウス嗅上皮の組織傷害後再生における亜鉛欠乏の影響. 第 71 回日本耳鼻咽喉科東北連合学会, 仙台;2023 年 7 月 15 日

12) 佐藤輝幸, 鈴木貴博, 浅香力, 野口直哉, 山崎宗治, 東海林史, 太田伸男 第 2 世代抗ヒスタミン薬脳内占拠率の差がアレルギー性鼻炎患者の睡眠に与える影響. 第 62 回日本鼻科学会, 津;2023 年 9 月 29 日

13) 太田伸男, 野口直哉, 佐藤輝幸, 東海林史, 鈴木貴博, 鈴木祐輔 副鼻腔血腫の臨床的および組織学的な検討. 第 62 回日本鼻科学会, 津;2023 年 9 月 29 日 14)

14) 北沢博, 阿部聖, 佐藤輝幸, 宮坂智充, 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を受診した小児科からの紹介患者の分析・成人移行の問題の検討. 第 72 回日本アレルギー学会, 東京;2023 年 10 月 21 日

15) 佐藤輝幸, 池田浩己, 太田伸男 好酸球性副鼻腔炎増悪因子と再発予測因子としてのペ

リオスチン． 第 72 回日本アレルギー学会，東京；2022 年 10 月 7 日

16) 舘田豊，佐藤輝幸，鈴木貴博，野口直哉，山崎宗治，白鳥秋菜，中角美穂，東海林史，太田伸男 声帯ポリープにおけるペリオスチンの免疫組織学的局在． KTENT クロスカンファランス，仙台；2023 年 10 月 28 日

17) 佐藤輝幸，太田伸男 漢方教育に対する本学の取り組み． 第 38 回日本耳鼻咽喉科漢方研究会，東京；2023 年 11 月 11 日

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

研究分担者

岡野 光博

国際医療福祉大学

教授

研究要旨

薬物治療満足度を評価する包括的質問票である TSQM-9 を用いて、鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎に対する Dupilumab の薬物治療満足度を評価した。有効性ドメインのスコアは 83.3、利便性ドメインのスコアは 72.2、全般満足度ドメインのスコアは 85.7 となった。いずれのスコアも、Dupilumab 導入前の副鼻腔炎治療に比較して高値を示し、鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎に対する Dupilumab での治療はこれまでの治療に比較して満足度が高いことが示唆された。

A. 研究目的

好酸球性副鼻腔炎は難治疾患であり、長期に渡る治療が必要である。一方、好酸球性副鼻腔炎に対する治療満足度については不明な点が多い。今回は、薬物治療満足度を評価する包括的質問票である TSQM-9（Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication - 9）日本語版を用いて、鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎に対する Dupilumab の薬物治療満足度を評価した。

B. 研究方法

20 歳以上の鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎患者のうち、最適使用推進ガイドラインの適応基準に合致し Dupilumab を 3 カ月以上使用した患者を対象とした。調査項目は患者背景、治療前後での投与薬物、TSQM-9 などである。

（倫理面への配慮）

自由意志で調査が行われた。

C. 研究結果

123 例を解析対象とした。全例が好酸球性副鼻腔炎であった。有効性ドメインのスコアは 83.3、利便性ドメインのスコアは 72.2、全般満足度ドメインのスコアは 85.7 となった。通院間隔は 8 週間隔の方が 4 週間隔よりも有効性ドメインスコアが高値で、注射間隔は 4 週間隔の方が 2 週間隔よりも利便性ドメインスコアが高値であった。また血中好酸球比率が 10%以上の患者や若年者で全般満足度ドメインが高値であった。Dupilumab 使用により全身ステロイドなどの薬物使用率は減弱し、59.3%の患者では Dupilumab 以外の薬物使用は不要となった。

D. 考察

過去に報告された鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎に対する生物学的製剤導入前の薬物治療満足度は、有効性ドメインのスコアは 54.2、利便性ドメインのスコアは 62.9、全般満足度ドメインのスコアは 57.5 であり、Dupilumab を導入した今回の検討ではいずれのドメインスコアも有意に高値であった。

E. 結論

鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎に対する Dupilumab を用いた治療は、Dupilumab 導入前の治療と比較して有意に治療満足度を向上させた。好酸球性副鼻腔炎に対する抗体治療において、TSQM-9 質問票を利用した QOL 評価は有用である可能性が示唆された。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Oka A, Kanai K, Higaki T, Makihara S, Noda Y, Kariya S, Ando M, Nishimura W, Okano M. Macroarray expression analysis of cytokines and prostaglandin metabolism-related genes in chronic rhinosinusitis. Journal of Allergy and Clinical Immunology Global. 2: 100123, 2023.

2. Oka S, Kanai K, Oka A, Kitamura H, Furutate S, Oyamada S, Takahashi M, Iwasaki S, Koike S, Mochizuki T, Okano M. A case of intractable chronic rhinosinusitis without nasal polyps leading remission after treatment switching from anti-IL-5 to anti-IL-4Ra monoclonal antibody.

2. 学会発表

1. 岡野光博、藤枝重治、Zach Soler、Andrew P. Lane、Zara M. Patel、Jose L. Mattos、Changming Xia、竹内まき子、Asif H. Khan、Scott Nash. 鼻茸を伴う慢性鼻副鼻腔炎患者における嗅覚障害と疾病負荷、および dupilumab の有効性との関連. 第 124 回日本耳鼻咽喉科学会総会・学術講演会 2023 年 5 月 19 日.
2. Mitsuhiro Okano. Type 2 inflammation and clinically relevant improvements in CRSwNP with biologics. 13th Singapore Sleep, Allergy & Rhinology Conference. 2023 年 7 月 27 日.
3. 岡野光博. 鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎における疾病負荷と治療 Goal: 治療 Goal を治療満足度から考える. 第 62 回日本鼻科学会総会・学術講演会 2023 年 9 月 29 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好酸球性副鼻腔炎に高率に合併する気管支喘息の診断、治療への耳鼻咽喉科医からの介入について、診断および鼻局所病態への関与についての検討を行った。

②自施設で手術加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好酸球性副鼻腔炎患者を対象として、呼気一酸化窒素を用いてスクリーニングを行うことが未診断喘息の診断において有益であることを明らかにした。

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 et al. Assessment of eosinophilic rhinosinusitis cases that required secondary treatment (biologics or reoperation) during long-term postoperative courses. *Auris Nasus Larynx*. 2024;51: 167-173

秋山 貢佐 他. 好酸球性副鼻腔炎術後の嗅覚評価法による相違性. *日鼻誌* 2023;62: 129-134.

秋山 貢佐 他. 好酸球性副鼻腔炎患者に対する呼気一酸化窒素を用いた下気道スクリーニングの検討. *アレルギー* 2023;72: 288-294.

2. 学会発表

第 124 回日本耳鼻咽喉科総会. ECRS の未診断喘息検出における呼気一酸化窒素測定の有用性

第 48 回日本耳鼻咽喉科中国四国地方部会. 当科における好酸球性副鼻腔炎治療成績

第 62 回日本鼻科学会. 当科における好酸球性副鼻腔炎術後 Dupilumab 導入の実態

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

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

Suzaki I, Hirano K, et al. Eur Arch Otorhinolaryngol. 2024 281(4):1807-1817.
doi: 10.1007/s00405-023-08336-8.

2. 学会発表

第 62 回日本鼻科学会総会・学術講演会で発表
（日本鼻科学会誌 62 巻 3 号 539, 2023.）

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）
分担研究報告書
好酸球性副鼻腔炎における抗体治療患者の臨床的寛解に関する研究

研究分担者 朝子 幹也 関西医科大学 病院教授

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。抗 IL-4Ra 抗体の効果は非常に高く寛解が目指せるポテンシャルを持っている。抗 IL-4Ra 抗体を継続使用している症例が効果を維持している状況を作れるかを検討する。

A. 研究目的

好酸球性副鼻腔炎治療における抗 IL-4Ra 抗体の効果と寛解させることができるかを検討する。

B. 研究方法

当院において令和 5 年 1 月から 12 月にかけて好酸球性副鼻腔炎に対して抗 IL-4Ra 抗体投与を継続している症例を対象に、後方視的に検討を行った。嗅覚脱失や鼻閉などの患者の訴えがなく、鼻茸スコアが 3 点以下、1 年以上増悪がなく、併存症の増悪もない状態を 1 年以上全身性ステロイド投与がない状態で維持できていることを寛解とし、検討した。

（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

抗 IL-4Ra 抗体投与 1 年継続時点で 51 症例中 40 症例（78%）、2 年継続時点で 35 症例中 27 症例（77%）と高い寛解率を示した。一方で 3 年継続では 21 症例中 11 症例（52%）、4 年では 10 症例中 4 症例（40%）と下がる傾向であった。

D. 考察

抗 IL-4Ra 抗体治療は早期に寛解状態へ誘導できるポテンシャルがあることがわかった。一方で寛解状態でも全身ステロイド投与を要する症例も長期的には存在し、短期に寛解を達成しても安易な中断は避けることが望ましい。

E. 結論

好酸球性副鼻腔炎に対する抗 IL-4Ra 抗体投与は臨床的寛解を早期に達成するが、中止を決定するには長期的な経過観察を要する。

F. 健康危険情報

抗 IL-4Ra 抗体で一部高好酸球血症を認めた。

G. 研究発表

1. 論文発表

上下気道の好酸球性炎症疾患(好酸球性副鼻腔炎と気管支喘息). jmed mook(89)63-66. 2023

2. 学会発表

ISAIN&IRS 2024. Long-Term Outcomes and Clinical Remissions of Dupilumab

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）
分担研究報告書
スギ花粉症におけるセルフメディケーションの実態に関する研究

研究分担者 上野 貴雄 金沢大学 助教

研究要旨

スギ花粉症は国民病である。近年、薬局におけるスイッチ OTC 薬も増加し、中等症までの花粉症であれば、適切な OTC 薬を選ぶことで、十分に症状を抑えることが可能であるが、その実態は不明である。花粉症様の鼻炎症状で薬局を訪れ、抗アレルギー薬を購入した人、および花粉症様の鼻炎症状で耳鼻咽喉科を訪れ、抗アレルギー薬の処方を受けた人に対して、WEB アンケートにて実態調査を行っている。

A. 研究目的

これまでセルフメディケーションと医療機関における花粉症治療の効果を比較した研究は少ない。そこで、本研究では薬局にてセルフメディケーションを行った患者さんと、耳鼻咽喉科で治療を行った患者さんに WEB アンケートを実施し、症状の違いや、治療内容、効果、副作用、患者満足度などを比較検討し、セルフメディケーションを含めたよりよい花粉症治療の構築が目的である。

B. 研究方法

花粉症様の鼻炎症状で薬局を訪れ、抗アレルギー薬を購入した人、および花粉症様の鼻炎症状で耳鼻咽喉科を訪れ、抗アレルギー薬の処方を受けた人に対して、WEB アンケートにて調査を行い、この 2 群間における、症状の重症度の違いや、治療内容の違い、治療による症状の変化や満足度の違いを検討する。

（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（2022-267）

C. 研究結果

2024 年 3 月に石川県と富山県の耳鼻咽喉科 73 施設および、薬局 64 施設にて、花粉症様の鼻炎症状にてセルフメディケーションに薬局を訪れた人および、耳鼻咽喉科を受診した方を対象に、アンケートエントリー用紙を配布した。耳鼻咽喉科から 304 件、薬局から 65 件の WEB アンケートへのログインがあり、耳鼻咽喉科 223 件、薬局 50 件の回答を得た。

D. 考察

2 群間での症状の程度や重症度の違いは認めなかった。耳鼻咽喉科群で、症状のつらさの VAS スコアの低下が有意な可能性が考えられたが、症例数が少なくさらなる症例の集積が必要と考えられた

E. 結論

2024 年も同様の研究を実施中であり、症例数を増やして検討する予定である。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表
未発表

2. 学会発表
未発表

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)

1. 特許取得
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。12 例が好酸球性副鼻腔炎であり、内訳は重症 5 例、中等症 5 例、軽症 2 例であった。術後 6 ヶ月の時点で再発は 3 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 75%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。特に粘稠な鼻汁、鼻閉、頭痛については十分な効果を期待できると考えられる。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%である。本研究では改善率は 75%であったため、やや過去の報告よりもよい結果となった。

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

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

研究分担者 中村真浩 順天堂大学 助教

研究要旨

好酸球性副鼻腔炎は鼻閉、後鼻漏、嗅覚障害などの症状を来す鼻副鼻腔粘膜の慢性 Type2 炎症性疾患である。また、鼻症状のみならず睡眠障害にも関与があることが注目されている。今回、我々の調査によって好酸球性副鼻腔炎術後再発症例に対し Dupilumab による介入を行うことによって、睡眠障害を改善できる可能性が示唆された。

A. 研究目的

好酸球性副鼻腔炎は粘性鼻漏、鼻閉、後鼻漏、嗅覚障害、頭重感などの症状だけでなく睡眠障害を来すことが知られている。Dupilumab は type2 炎症の主要な要素である IL-4 および IL-13 のシグナル伝達を阻害するモノクローナル抗体である。Dupilumab による睡眠障害への効果の報告は限定的である。

今回、好酸球性副鼻腔炎患者に対し、Dupilumab による介入が睡眠に与える影響について検討した。

B. 研究方法

好酸球性副鼻腔炎に対し内視鏡下鼻・副鼻腔手術Ⅳ型施行後に再発を来し、Dupilumab 投与の適応となった生物学的製剤の投与歴のない 16 名を対象とした。Dupilumab 導入後 3 ヶ月以内に有害事象による継続困難となった症例は除外することとした。

Dupilumab 導入 3 ヶ月後の症状スコアと ESS、PSQI を評価し、治療介入前後のスコアの比較を行った。Dupilumab は 300mg を 2 週間間隔で皮下投与を行った。症状スコアは鼻漏・鼻閉を最も悪いものを重度として、最重症（スコア 4）、重症（スコア 3）、中等症（スコア 2）、軽症（スコア 1）、無症状（スコア 0）として 5 段階で、後鼻漏・頭重感・嗅覚障害を重症（スコア 3）、中等症（スコア 2）、軽症（スコア 1）、無症状（スコア 0）として 4 段階で集計した。またその 5 種類の症状スコアの合計を総症状スコアとして 17 点満点として治療前後で比較した。QOL スコアは最も不良をスコア 4 とし、良好をスコア 0 として 5 段階で評価した。睡眠スコアは日本語版 Epworth Sleep Scale (EpSS)、日本語版 Pittsburgh Sleep Quality Index

(PSQI) を用いた。

（倫理面への配慮）

侵襲を伴わない非介入研究である。個人情報 は匿名化し保護されている。

C. 研究結果

1. 対象患者の基本情報

対象者の特性を表 1 に示す。全対象患者 16 名（男性 8 名、女性 8 名）で平均年齢 51.3 ± 13.6 歳であった。末梢血中好酸球は平均 10.0 ± 7.16 % であり、JESREC スコアの中央値は 15 点（最小 11 点、最大 17 点）であった。気管支喘息合併例は 11 名であり全体の 61.1 % であった。Dupilumab 導入前の総症状スコアの合計は平均 8.94 ± 3.15 であり、QOL スコアの平均は 1.81 ± 0.63, EpSS の平均は 10.93 ± 4.06, PSQI の平均は 9.63 ± 3.44 であった。今回、Dupilumab 導入後 3 ヶ月以内に有害事象による継続困難となった症例はいなかった。

表1 対象者の背景

	n=16
性別, 男性 (%)	8 (50.0)
年齢 (歳)	
Mean ± SD	51.3 ± 13.6
Median (Min-Max)	50 (18-74)
末梢血中好酸球(%), Mean ± SD	10.0 ± 7.16
鼻茸スコア, Median (Min-Max)	6 (6-8)
JESRECスコア, Median (Min-Max)	15 (11-17)
気管支喘息合併, 人数 (%)	11 (61.1)
総症状スコア, Mean ± SD	8.94 ± 3.15
QOLスコア, Mean ± SD	1.81 ± 0.63
PSQIスコア, Mean ± SD	9.63 ± 3.44

JESREC=Japanese Epidemiological Survey of Refractory Eosinophilic Chronic Rhinosinusitis; QOL = Quality of Life; PSQI = Pittsburgh sleep quality index; SD = Standard deviation. By Wilcoxon signed rank test for paired data or Fisher exact test. p <0.05 was considered statistically significant. *p <0.05, **p <0.01, ***p <0.001, n.s.: non significant

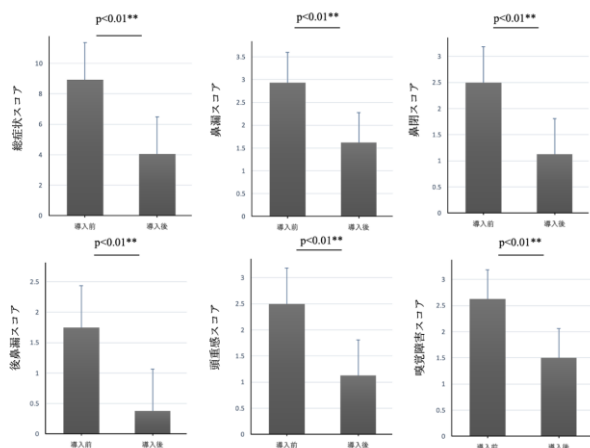
2. 症状スコアと ESS, PSQI スコアの変化

Dupilumab 導入 3 ヶ月後の平均鼻茸スコアは有

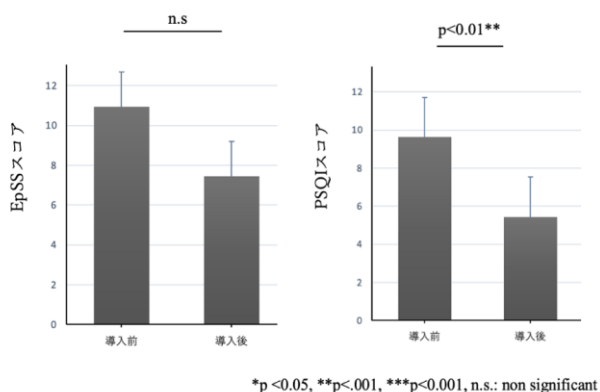
意に改善を認めた (mean±SD, 導入前後: 6.38 ± 0.78 vs 1.56 ± 1.50, $p < 0.01$)。

また、Dupilumab 導入前後の症状スコアの比較を図 1 にそれぞれ示す。鼻漏スコア、鼻閉スコア、後鼻漏スコア、頭重感スコアおよび嗅覚障害スコアにおいて統計学的に有意な改善を示した (mean±SD, 導入前後: 鼻漏スコア、2.94 ± 1.03 vs 1.63 ± 1.11, $p < 0.01$; 鼻閉スコア、2.50 ± 1.06 vs 1.13 ± 0.93, $p < 0.01$; 後鼻漏スコア、1.75 ± 1.15 vs 0.38 ± 0.70, $p < 0.01$; 頭重感スコア、0.94 ± 0.90 vs 0.13 ± 0.33, $p < 0.01$; 嗅覚障害スコア、2.63 ± 0.78 vs 1.50 ± 1.00, $p < 0.01$)。

【図 1】 Dupilumab 導入前後の症状スコアの変化



【図 2】 Dupilumab 導入前後の睡眠スコアの変化



PSQI スコアについてそれぞれのコンポーネント (C1~7) を含めた Dupilumab 導入前後の比較を表 2 に示す。導入前後で有意に改善を認めたコンポーネントは「C1 睡眠の質」、「C2 入眠時間」、「C3

睡眠時間」、「C5 睡眠困難」、「C7 日中の眠気」であった。また、合計 PSQI スコアも導入 3 ヶ月後に有意に改善を認めた (mean±SD, 導入前後: 9.63 ± 3.44 vs 5.44 ± 2.78, $p < 0.01$)。EpSS スコアは導入前後で統計学的有意差を認めなかった。

EpSS スコアと症状スコアの相関について検討したところ、Dupilumab 導入前後の鼻閉スコアに正の相関を有意に認めた ($r=0.58$, $p=0.03$)。

表2 Dupilumab導入前後のコンポーネント別PSQIスコアの比較

	導入前	導入後	p-value
	Mean ± SD	Mean ± SD	
C1 睡眠の質	2.06 ± 0.75	1.06 ± 0.66	<0.01**
C2 入眠時間	1.44 ± 1.12	0.69 ± 0.85	<0.01**
C3 睡眠時間	2.06 ± 0.83	1.56 ± 0.93	0.03*
C4 睡眠効率	0.50 ± 1.00	0.00 ± 0.00	n.s.
C5 睡眠困難	1.38 ± 0.48	0.94 ± 0.43	0.01*
C6 睡眠薬の使用	0.50 ± 1.06	0.38 ± 0.99	n.s.
C7 日中の眠気	1.69 ± 0.68	0.81 ± 0.81	<0.01**
合計 PSQI スコア	9.63 ± 3.44	5.44 ± 2.78	<0.01**

PSQI = Pittsburgh sleep quality index; SD = Standard deviation

By Wilcoxon signed rank test for paired data or Fisher exact test.

$p < 0.05$ was considered statistically significant. * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, n.s.: non significant.

D. 考察

好酸球性副鼻腔炎は鼻副鼻腔粘膜の Type2 炎症による慢性疾患である。国外では鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎 (chronic rhinosinusitis with nasal polyp: CRSwNP) として以前から注目されており、鼻漏、鼻閉、後鼻漏、頭重感、嗅覚障害による生活の質の低下が注目され、上気道のみならず下気道の炎症とも関連している。慢性副鼻腔炎による症状の評価には SNOT-22 を用いられることが多く、そこに含まれる睡眠ドメインを用いて睡眠障害を来すと報告されてきた。

本研究では 3 ヶ月間の Dupilumab 投与により好酸球性副鼻腔炎症例に対し、PSQI を用いて睡眠障害の改善が得られることが示唆された。PSQI 質問表は 9 つの質問を集計し、C1~C7 の 7 種類のコンポーネントに分けられる。これらのスコアの合計のカットオフ値を 6 未満とすることで睡眠障害の診断の感度 89.6%、特異度 86.5%と報告されている。今回、Dupilumab 導入前後において「C1 睡眠の質」、「C2 入眠時間」、「C3 睡眠時間」、「C5 睡眠困難」、「C7 日中の眠気」で有意にスコアの改善を認め、IL-4 および IL-13 シグナル伝達による type 2 炎症が引き起こす症状がこれらに影響を与えていることが示唆された。一方で、EpSS スコアと症状スコアの間に相関を認めた項目は鼻閉スコアのみであった。コンポーネント別の改善度や症状スコアとの相関をより詳細に検討するためには症例数や治療期間が不足しているため、今後

はより多くの症例を集積する必要があると考える。

Dupilumab 導入によって鼻茸スコアの有意な低下、鼻漏、鼻閉、後鼻漏、頭重感、嗅覚障害すべての症状スコアの有意な改善は、多くの既報の通り本研究のような小さなサンプルサイズでも確認できた。これらに加えて PSQI を用いた睡眠障害の評価が可能であっただけでなく、内包された7つのコンポーネントの変化についても睡眠障害の要素を確認できた。

E. 結論

好酸球性副鼻腔炎患者に対し、Dupilumab による介入が睡眠に与える影響について検討した。3ヶ月の Dupilumab 投与は症状スコアおよび睡眠障害スコアを有意に改善した。また、PSQI を用いた睡眠障害の評価が可能であっただけでなく、内包された7つのコンポーネントの変化についても睡眠障害の要素を確認できた。鼻閉が強い好酸球性副鼻腔炎症例は日中の眠気を自覚することが示唆された。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Nakamura M, Anzai T, Ishimizu E, Ashikawa K, Inoshita A, Takata Y, Matsumoto F. Intravascular papillary endothelial hyperplasia of the maxillary sinus extending into the contralateral nasal cavity. Eur Arch Otorhinolaryngol. 2024 Mar 19. Online ahead of print.

2. Nakamura M, Anzai T, Saeki H, Ide T, Inoshita A, Takata Y, Matsumoto F. A Patient With Lobular Capillary Hemangioma Originating From the Inferior Turbinate Following Cauterization With Silver Nitrate. J Craniofac Surg. 2023 Nov 13;35(2):e139-e140.

3. Trujillo-Paez JV, Peng G, Le Thanh Nguyen H, Nakamura M, Umehara Y, Yue H, Ikutama R, Takahashi M, Ikeda S, Ogawa H, Okumura K, Niyonsaba F. Calcitriol modulates epidermal tight junction barrier function in human keratinocytes. J Dermatol Sci. 2024 Feb

7:S0923-1811(24)00015-X.

4. Inomata T, Sung J, Nakamura M, Iwagami M, Akasaki Y, Fujio K, Nakamura M, Ebihara N, Ide T, Nagao M, Okumura Y, Nagino K, Fjimoto K, Eguchi A, Hirose K, Midorikawa-Inomata A, Muto K, Fujisawa K, Kikuchi Y, Nojiri S, Murakami A. Using the AllerSearch Smartphone App to Assess the Association Between Dry-Eye and Hay Fever: mHealth-Based Cross-Sectional Study. J Med Internet Res. 2023 Sep 12;25:e38481.

2. 学会発表

第4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 好酸球性副鼻腔炎に対する Dupilumab 投与の睡眠障害改善効果に関連する因子の検討

Tokyo Total Allergy Conference 2nd 好酸球性副鼻腔炎の診療アプローチ

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

研究成果の刊行に関する一覧表

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 病態に基づく診療アプローチ	三輪高喜	嗅覚障害 病態に基づく診療アプローチ	中西印刷	東京	2023	1-125
吉田尚弘	好酸球性中耳炎	村上信五	最新ガイドラインに基づく耳鼻咽喉科頭頸部疾患診療方針	総合医学社	東京	2023	12-16
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	医学書院	東京	2023	1574-1577
松根彰志	慢性鼻副鼻腔炎	丹生健一、鴻信義、大石直樹	耳鼻咽喉科・頭頸部外科 処方マニュアル	医学書院	東京	2023	94-95
松根彰志	篩骨蜂巣の開放から前頭窩～鼻前頭管の開放を中心に	白馬伸洋	エキスパートによる短期入院のための耳鼻咽喉科手術主義	日本医事新報社	東京	2023	124-130
秋山貢佐			アレルギーの臨床	北陸館		2023	26-29

朝子幹也	上下気道の好酸球性炎症疾患(好酸球性副鼻腔炎と気管支喘息).	寺田哲也	ひとりでできるアレルギー診療 Total allergist 的診療の手引き	日本医事新報	東京	2024	63-66
------	--------------------------------	------	--	--------	----	------	-------

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
Takeuchi K, Abo M, Date H, Gotoh S, Kamijo A, Kaneko T, Keicho N, Kodama S, Koinuma G, Kondo M, Masuda S, Mori E, Morimoto K, Nagao M, Nakano A, Nakatani K, Nishida N, Nishikido T, Ohara H, Okinaka Y, Sakaida H, Shiraishi K, Suzaki I, Tojima I, Tsunemi Y, Kainuma K, Ota N, Takeno S, <u>Fujieda S.</u>	Practical guide for the diagnosis and management of primary ciliary dyskinesia	Auris Nasus Larynx	Jun;51(3)	553-568 doi: 10.1016/j.annl.2024.02.001.	Epub 2024 Mar 27.
Kidoguchi M, Imoto Y, Noguchi E, Nakamura T, Morii W, Adachi N, Ii R, Koyama K, Aoki S, Miyashita K, Hosokawa Y, Omura K, Tanaka Y, Tanaka K, Hida Y, Ninomiya T, Kato Y, Sakashita M, Takabayashi T, <u>Fujieda S.</u>	Middle meatus microbiome in patients with eosinophilic chronic rhinosinusitis in a Japanese population.	J Allergy Clin Immunol	152(6)	1669-1676.e3. doi: 10.1016/j.jaci.2023.06.029.	2023
Tsuda T, Suzuki M, Kato Y, Kidoguchi M, Kumai T, <u>Fujieda S.</u> , Sakashita M.	The current findings in eosinophilic chronic rhinosinusitis.	Auris Nasus Larynx	51(1)	51-60 doi: 10.1016/j.annl.2023.08.002.	2024 Feb

Saito K, Orimo K, Kubo T, Tamari M, Yamada A, Motomura K, Sugiyama H, Matsuoka R, Nagano N, Hayashi Y, Arae K, Hara M, Ikutani M, Fukuie T, Sudo K, Matsuda A, Ohya Y, <u>Fujieda S</u> , Saito H, Nakae S, Matsumoto K, Akdis CA, Morita H	Laundry detergents and surfactants-induced eosinophilic airway inflammation by increasing IL-33 expression and activating ILC2s	Allergy	78(7)	1878-1892	2023
Takemoto K, Lomude LS, Takeno S, Kawasumi T, Okamoto Y, Hamamoto T, Ishino T, Ando Y, Ishikawa C, Ueda T. PMID: 36901926;	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.	2023
Hirai, T.; Ueda, T.; Ishino, T.; Takeno, S.	An Evaluation of the Caudal End Deviation of the Nasal Septum Using the Quantitative Analysis of Computed Tomography.	Surg. Tech. Dev	12, 3, 145-155, 2023.	DOI10.3390/std120300142023, 12, x. https://doi.org/10.3390/xxxxx	2023
Ishikawa C, Takeno S, Okamoto Y, Kawasumi T, Kakimoto T, Takemoto K, Nishida M, Ishino T, Hamamoto T, Ueda T, Tanaka A.	Oncostatin M's Involvement in the Pathogenesis of Chronic Rhinosinusitis: Focus on Type 1 and 2 Inflammation.	Biomedicines	Dec 5;11(12):3224.	doi: 10.3390/biomedicines11123224.	2023
Oda T, Iwamoto H, Takeno S, Kawasumi T, Takemoto K, Nishida M, Chikuie N, Horibe Y, Yamaguchi K, Sakamoto S, Higaki N, Taruya T, Horimasu Y, Masuda T, Hamamoto T, Nakashima T, Ishino T, Ueda T, Fujitaka K, Hamada H, Hattori N.	Exhaled Nitric Oxide and Olfactory Dysfunction in Patients with Asthma: Association with Chronic Rhinosinusitis.	Medicina (Kaunas)	2023 Oct 5;59(10):177	doi: 10.3390/medicina59101776.	2023

Ishino T, Oda T, Kawasumi T, Takemoto K, Nishida M, Horibe Y, Chikui N, Taruya T, Hamamoto T, Ueda T, Takeno S.	Severe Type 2 Inflammation Leads to High Platelet-Activating-Factor-Associated Pathology in Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyps-A Hierarchical Cluster Analysis Using Bulk RNA Barcoding and Sequencing.	Int J Mol Sci.	Feb 9;25(4):2113.	doi: 10.3390/ijms25042113.	2023
小田 尊志, 石野 岳志, 竹本 浩太, 西田 学, 堀部 裕一郎, 高原 大輔, 竹野 幸夫	好酸球性副鼻腔炎に対するデュピルマブの使用経験	耳鼻臨床	116 巻 12 号 . 1179-1188	https://doi.org/10.5631/jibirin.116.1179	2023
竹野幸夫、川住知弘、石川智慧	好酸球性副鼻腔炎 4 鼻副鼻腔の感染症/炎症	耳鼻咽喉科・頭頸部外科 処方マニュアル	第 95 巻 5 号 pp. 99-102	医学書院	2023
Ishikura T, Shiga H, Nakamura Y, Kanitani T, Ishigaki Y, <u>Miwa T</u> .	Olfactory Regeneration with Nasally Administered Murine Adipose-Derived Stem Cells in Olfactory Epithelium Damaged Mice.	Cells.	12(5)	765	2023
Demura T, Okuno T, <u>Miwa T</u> , Iritani O, Nakano H, Yamamoto J, Shiga H, Koderu 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	Geriatr Gerontol Int.	23(1)	16-24	2023

Hosoya K, Komachi T, Maeda Y, Akazawa H, Ogino E, Yoshida A, Okubo K, <u>Miwa T</u> .	Evaluation of odor recognition threshold measurement methods in T&T olfactometry: A survey study.	Auris Nasus Larynx.	51(1)	61-68	2024
Hernandez AK, Landis BN, Altundag A, Fjaeldstad AW, Gane S, Holbrook EH, Huart C, Konstantinidis I, Lechner M, Macchi A, Portillo Mazal P, <u>Miwa T</u> , Philpott CM, Pinto JM, Poletti SC, Vodicka J, Welge-Luessen A, Whitcroft KL, Hummel T.	Olfactory Nomenclature: An Orchestrated Effort to Clarify Terms and Definitions of Dysosmia, Anosmia, Hyposmia, Normosmia, Hyperosmia, Olfactory Intolerance, Parosmia, and Phantosmia/Olfactory Hallucination.	ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec.	85(6)	312-320	2023
Kobayashi M, <u>Miwa T</u> , Mori E, Shiga H, Tsuzuki K, Okutani F, Hayama M, Akazawa H, Nakamura Y, Suzuki M, Matsuwaki Y, Ogino E, Shikina T, Ikeda K, Hyo Y, Kashiwagi T, Kondo K, Shibata M, Ueno T.	Efficacy of tokishakuyakusan and mecobalamin on post-infectious olfactory dysfunction: A prospective multicenter study.	Auris Nasus Larynx.	51(1)	99-105	2024
<u>Miwa T</u> Mori E, Sekine R, Kimura Y, Kobayashi M, Shiga H, Tsuzuki K, Suzuki M, Kondo K, Suzaki I, Inokuchi G, Aiba T, Chujo K, Yagi-Nakanishi S, Tsukatani T, Nakanishi H, Nishijo M, Iinuma Y, Yokoyama A.	Olfactory and taste dysfunctions caused by COVID-19: a nationwide study.	Rhinology	61(6)	552-560	2023
Makizako H, Nakai Y, Akaida S, Taniguchi Y, <u>Miwa T</u> , Morimoto S.	Association of olfactory and gustatory function with memory among community-dwelling independent older adults.	Ann Geriatr Med Res.			2024 Online ahead of print

Whitcroft KL, Altundag A, Balungwe P, Boscolo-Rizzo P, Douglas R, Enecilla MLB, Fjaeldstad AW, Fornazieri MA, Frasnelli J, Gane S, Gudziol H, Gupta N, Haehner A, Hernandez AK, Holbrook EH, Hopkins C, Hsieh JW, Huart C, Husain S, Kamel R, Kim JK, Kobayashi M, Konstantinidis I, Landis BN, Lechner M, Macchi A, Mazal PP, Miri I, <u>Miwa T</u> , Mori E, Mullol J, Mueller CA, Ottaviano G, Patel ZM, Philpott C, Pinto JM, Ramakrishnan VR, Roth Y, Schlosser RJ, Stjärne P, Van Gerven L, Vodicka J, Welge-Luessen A, Wormald PJ, Hummel T.	Position paper on olfactory dysfunction: 2023.	Rhinology	61(3)	1-108	2023
Nakamura Y, <u>Miwa T</u> , Shiga H, Sakata H, Shigeta D, Hatta T.	Histological changes in the olfactory bulb and rostral migratory stream due to interruption of olfactory input.	Auris Nasus Larynx	51(3)	517-524	2024
日本鼻科学会「鼻副鼻腔炎診療の手引作成委員会」	鼻副鼻腔炎診療の手引	日鼻誌	63(1)	1-85	2024

三輪高喜	嗅覚低下とフレイル	Progress in Medicine	4(7)	591-595	2023
三輪高喜	新型コロナウイルス感染症の罹患後症状 嗅覚・味覚障害	Bio Clinica	12(1)	32-36	2023
三輪高喜	COVID-19 後遺症 嗅覚・味覚障害	JOHNS	39(1)	41-44	2023
志賀英明, 石倉友子, 三輪高喜	嗅神経性嗅覚障害診 断と嗅覚再生医療の 展望	日本味と匂学 会誌	30(1)	7-12	2023
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
Whitcroft KL, Altundag A, Balungwe P, Boscolo-Rizzo P, Douglas R, Enecilla MLB, Fjaeldstad AW, Fornazieri MA, Frasnelli J, Gane S, Gudziol H, Gupta N, Haehner A, Hernandez AK, Holbrook EH, Hopkins C, Hsieh JW, Huart C, Husain S, Kamel R, Kim JK, Kobayashi M, Konstantinidis I, Landis BN, Lechner M, Macchi A, Mazal PP, Miri I, Miwa T, Mori E, Mullol J, Mueller CA, Ottaviano G, Patel ZM, Philpott C, Pinto JM,	Position paper on olfactory dysfunction: 2023 Rhinology	61 (suppl 31)	1-108	2023	

Shah SA, <u>Kobayashi M</u>	Pathogenesis of chronic rhinosinusitis with nasal polyp and a prominent T2 endotype	Heliyon	9	e19249	2023
小林正佳	嗅覚のための手術のあれこれ	新薬と臨床	72 (8)	701-710	2023
上田航毅, <u>小林正佳</u> , 竹内万彦	Endoscopic modified Lothrop procedure 術後前頭洞口狭窄の誘因と予防法の検討	日鼻誌	62 (4)	619-624	2023
石神瑛亮, <u>小林正佳</u>	研修医から専攻医のための最新画像診断・副鼻腔	JOHNS	40 (2)	185-193	2024
Kobayashi M, Miwa T, Mori E, Shiga H, Tsuzuki K, Okutani F, Hayama M, Akazawa H, Nakamura Y, Suzuki M, Matsuwaki Y, Ogino E, Shikina T, Ikeda K, Hyo Y, Kashiwagi T, Kondo K, Shibata M, Ueno T	Efficacy of tokishakuyakusan and mecobalamin on post-infectious olfactory dysfunction: A prospective multicenter study.	Auris Nasus Larynx	51	99-105	2023
Koike-Ieki M, Kagoya R*, Toma-Hirano M, Sasajima Y, Ito K	Improvement of eosinophilic chronic rhinosinusitis after infection with severe acute respiratory syndrome corona virus 2 during dupilumab therapy: A case report.	Frontiers in Allergy	4	1053777	2023

近藤健二	【耳鼻咽喉科・頭頸部外科処方マニュアル】嗅覚障害	耳鼻咽喉科・頭頸部外科	95	278-281	2023
近藤健二	【意外と知らないステロイドの知識】嗅覚・味覚障害に対するステロイド療法.	JOHNS	39	399-404	2023
近藤健二	【みみ・はな・のどの“つまり”対応】高齢者の鼻閉・鼻漏・後鼻漏.	ENTONI	289	81-87	2023
籠谷領二	鼻腔炎症に伴う嗅球の免疫応答	耳鼻咽喉科免疫アレルギー感染症学会誌	3	73-77	2023
都築建三	嗅覚障害の臨床的特徴 過去～現在～未来	日鼻誌	62(1)	218-220	2023
都築建三	内視鏡下副鼻腔手術の基本手技 専攻医トレーニング講座	日本耳鼻咽喉科学会会報	126	738-742	2023

都築建三	リハビリテーション 専門職が支える認知 症と超高齢社会 (2)－認知症と言 語聴覚療法－認知症 患者にみられる嗅覚 障害と味覚障害	保健の化学	65(8)	520-525	2023
大館たかえ, 任 智美, 伏見勝哉, 都築建三	新型コロナウイルス 感染症罹患後に遷延 する嗅覚味覚異常症 例の検討	口腔・咽頭科	36(2)	178-185	2023
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	耳鼻咽喉科ニュー ーロサイエンス	36	18-20	2023
Okumura S, Saito T, Okazaki K, Fushimi K, Tsuzuki K	Clinical features of olfactory dysfunction in elderly patients	Auris Nasus Larynx	50(2)	241-246	2023
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	50(3)	389-394	2023

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	111(3)	719-727	2023
Hirano Y, Nakagomi T, Nakano-Doi A, Kubo S, Minato Y, Sawano T, Sakagami M, <u>Tsuzuki K</u>	Microglia Negatively Regulate the Proliferation and Neuronal Differentiation of Neural Stem/Progenitor Cells Isolated from Poststroke Mouse Brains	Cells		Aug 10;12(16):2040. doi: 10.3390/cells12162040	2023
Saito T, Okazaki K, Fushimi K, <u>Tsuzuki K</u>	Usefulness of post-operative endoscopic score for optimal treatment selection in recurrent eosinophilic chronic rhinosinusitis	J Laryngol Otol	138 (2)	162-168	2024
Yoshida N.	Intractable otitis media - Pathogenesis and treatment of Eosinophilic otitis media (EOM) and otitis media with Antineutrophil cytoplasmic antibody (ANCA) -	Auris Nasus Larynx	50	171-179	2023
吉田 尚弘	中耳の慢性炎症性疾患	ENTONI	284 巻	21-29	2023

松根彰志	【豊富な処方例でポイント解説! 耳鼻咽喉科・頭頸部外科処方マニュアル】鼻副鼻腔の感染症/炎症 慢性鼻副鼻腔炎(解説)	耳鼻咽喉科、頭頸部外科	95 巻 5 号	Page94-95	2023
松根彰志	高齢者の疑問にどう答えるか】鼻領域副鼻腔炎やアレルギー性鼻炎に鼻洗浄は有効ですか?(解説)	JOHNS(	39 巻 9 号	Page1009-1012	2023
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	2023
Sato T, Ikeda H, Murakami K, et al	Periostin is an aggravating factor and predictive biomarker of eosinophilic chronic rhinosinusitis.	Allergol Int	72(1)	161-168	2023
Okano M, Fujieda S, et al	Executive summary: Japanese guidelines for allergic rhinitis 2020	Allergol Int	72(1)	41-53	2023

Oka A, Kanai K, Higaki T, Makihara S, Noda Y, Kariya S, Ando M, Nishimura W, Okano M	Macroarray expression analysis of cytokines and prostaglandin metabolism-related genes in chronic rhinosinusitis.	Journal of Allergy and Clinical Immunology Global	2	100123	2023
Oka S, Kanai K, Oka A, Kitamura H, Furutate S, Oyamada S, Takahashi M., Iwasaki S, Koike S, Mochizuki T, Okano M.	A case of intractable chronic rhinosinusitis without nasal polyps leading remission after treatment switching from anti-IL-5 to anti-IL-4Ra monoclonal antibody.	Otolaryngology Case Reports	27	100512	2023
Akiyama Kosuke	Assessment of ECRS cases that required secondary treatment (biologics or reoperation) during long-term postoperative courses.	Auris Nasus Larynx		167-173	2024
秋山 貢佐	好酸球性副鼻腔炎術後の嗅覚評価法による相違性.	日鼻誌	62	129-134	2023
秋山 貢佐	好酸球性副鼻腔炎患者に対する呼気一酸化窒素を用いた下気道スクリーニングの検討	アレルギー	72	288-294	2023

Suzaki I, Maruyama Y, Kamimura S, Hirano K, Nunomura S, Izuhara K, Kobayashi H.	Residual nasal polyp following dupilumab therapy is associated with periostin-associated fibrosis.	Eur Arch Otorhinolaryngol	281(4)	1807-1817	2024
Kobayashi Y, Chu HH, Bui DV, Yun Y, Nguyen LM, Mitani A, Suzuki K, Asako M, Kanda A, Iwai H.	The Neutralization of the Eosinophil Peroxidase Antibody Accelerates Eosinophilic Mucin Decomposition.	Cells	12(23)	-	2023
Kobayashi M, Miwa T, Mori E, Shiga H, Tsuzuki K, Okutani F, Hayama M, Akazawa H, Nakamura Y, Suzuki M, Matsuwaki Y, Ogino E, Shikina T, Ikeda K, Hyo Y, Kashiwagi T, Kondo K, Shibata M, Ueno T.	Efficacy of tokishakuyakusan and mecobalamin on post-infectious olfactory dysfunction: A prospective multicenter study.	Auris Nasus Larynx.	51(1)	99-105	2024 Feb
Noda M, Ueno T, Koshu R, Takaso Y, Shimada MD, Saito C, Sugimoto H, Fushiki H, Ito M, Nomura A, Yoshizaki T	Performance of GPT-4V in Answering the Japanese Otolaryngology Board Certification Examination Questions: Evaluation Study.	JMIR Med Educ.	Online ahead of print.		2024 Mar 28
Nishioka R, Ueno T, Inoue D, Kondo S, Kawano M.	A case of IgG4-related dacryoadenitis and sialoadenitis remitted by dupilumab monotherapy.	Rheumatology	Online ahead of print.		2023 Dec 13

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5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 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)	☒ ☐	☒	福井大学	☐
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	☐ ☒	☐		☐
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	☐ ☒	☐		☐
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：)	☐ ☒	☐		☐

(※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 ☒ 未受講 ☐
-------------	---

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 ☒ 無 ☐ (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 ☒ 無 ☐ (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 ☒ 無 ☐ (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 ☐ 無 ☒ (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 6年 4月 8日

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5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 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)	☒ ☐	☒	広島大学	☐
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	☐ ☒	☐		☐
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	☐ ☒	☐		☐
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：)	☐ ☒	☐		☐

(※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 ☒ 未受講 ☐
-------------	---

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 ☒ 無 ☐ (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 ☒ 無 ☐ (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 ☒ 無 ☐ (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 ☐ 無 ☒ (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5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 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)	☒ ☐	☒	金沢医科大学	☐
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	☐ ☒	☐		☐
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	☐ ☒	☐		☐
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：)	☐ ☒	☐		☐

(※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 ☒ 未受講 ☐
-------------	---

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 ☒ 無 ☐ (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 ☒ 無 ☐ (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 ☒ 無 ☐ (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 ☐ 無 ☒ (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5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 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)	☐ 有 ☒ 無	☐		☐
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	☐ 有 ☒ 無	☐		☐
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	☐ 有 ☒ 無	☐		☐
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：)	☐ 有 ☒ 無	☐		☐

(※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 ☒ 未受講 ☐
-------------	---

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 ☒ 無 ☐ (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 ☒ 無 ☐ (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 ☒ 無 ☐ (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 ☐ 無 ☒ (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6年3月7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5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)	☒ ☐	☒	東京大学	☐
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	☐ ☒	☐		☐
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	☐ ☒	☐		☐
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：)	☒ ☐	☒	東京大学	☐

(※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 ☒ 未受講 ☐
-------------	---

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 ☒ 無 ☐ (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 ☒ 無 ☐ (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 ☒ 無 ☐ (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 ☐ 無 ☒ (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 鈴木 敬一郎

次の職員の令和5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 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)	☒ ☐	☒	兵庫医科大学	☐
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	☐ ☒	☐		☐
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	☐ ☒	☐		☐
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：)	☐ ☒	☐		☐

(※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 ☒ 未受講 ☐
-------------	---

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 ☒ 無 ☐ (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 ☒ 無 ☐ (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 ☒ 無 ☐ (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 ☐ 無 ☒ (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 6 年 4 月 5 日

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 5 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)	☐	☒	☐		☐
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	☐	☒	☐		☐
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	☐	☒	☐		☐
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：)	☐	☒	☐		☐

(※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 ☒ 未受講 ☐
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関における C O I の管理に関する規定の策定	有 ☒ 無 ☐ (無の場合はその理由：)
当研究機関における C O I 委員会設置の有無	有 ☒ 無 ☐ (無の場合は委託先機関：)
当研究に係る C O I についての報告・審査の有無	有 ☒ 無 ☐ (無の場合はその理由：)
当研究に係る C O I についての指導・管理の有無	有 ☐ 無 ☒ (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5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) 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 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)	☐ 有 ☒ 無	☐		☐
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	☐ 有 ☒ 無	☐		☐
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	☐ 有 ☒ 無	☐		☐
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：)	☐ 有 ☒ 無	☐		☐

(※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 ☒ 未受講 ☐
-------------	---

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 ☒ 無 ☐ (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 ☒ 無 ☐ (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 ☒ 無 ☐ (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 ☐ 無 ☒ (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 實金 清博

次の職員の令和5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)	☒	☐	☒	北海道大学	☐
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	☐	☒	☐		☐
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	☐	☒	☐		☐
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：)	☐	☒	☐		☐

(※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 ☒ 未受講 ☐
-------------	---

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 ☒ 無 ☐ (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 ☒ 無 ☐ (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 ☒ 無 ☐ (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 ☐ 無 ☒ (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 大野 勲

次の職員の令和5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)	☒	☐	☒	東北医科薬科大学病院	☐
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	☐	☒	☐		☐
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	☐	☒	☐		☐
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:)	☐	☒	☐		☐

(※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 ☒ 未受講 ☐
-------------	---

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 ☒ 無 ☐ (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 ☒ 無 ☐ (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 ☒ 無 ☐ (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 ☐ 無 ☒ (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5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 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)	☒ ☐	☒	国際医療福祉大学	☐
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	☐ ☒	☐		☐
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	☐ ☒	☐		☐
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：)	☐ ☒	☐		☐

(※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 ☒ 未受講 ☐
-------------	---

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 ☒ 無 ☐ (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 ☒ 無 ☐ (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 ☒ 無 ☐ (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 ☐ 無 ☒ (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 6 年 4 月 9 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 上田 夏生

次の職員の令和5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 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)	☒ ☐	☒	香川大学医学部	☐
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	☐ ☒	☐		☐
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	☐ ☒	☐		☐
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：)	☐ ☒	☐		☐

(※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 ☒ 未受講 ☐
-------------	---

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 ☒ 無 ☐ (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 ☒ 無 ☐ (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 ☒ 無 ☐ (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 ☐ 無 ☒ (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。

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5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 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)	☒ ☐	☒	昭和大学	☐
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	☐ ☒	☐		☐
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	☐ ☒	☐		☐
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：)	☐ ☒	☐		☐

(※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 ☒ 未受講 ☐
-------------	---

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 ☒ 無 ☐ (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 ☒ 無 ☐ (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 ☒ 無 ☐ (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 ☐ 無 ☒ (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5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 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)	☐ 有 ☒ 無	☐		☐
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	☐ 有 ☒ 無	☐		☐
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	☐ 有 ☒ 無	☐		☐
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：)	☐ 有 ☒ 無	☐		☐

(※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 ☒ 未受講 ☐
-------------	---

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 ☒ 無 ☐ (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 ☒ 無 ☐ (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 ☒ 無 ☐ (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 ☐ 無 ☒ (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 5 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 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)	☒ ☐	☒	金沢大学	☐
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	☐ ☒	☐		☐
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	☐ ☒	☐		☐
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:)	☐ ☒	☐		☐

(※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 ☒ 未受講 ☐
-------------	---

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 ☒ 無 ☐ (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 ☒ 無 ☐ (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 ☒ 無 ☐ (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 ☐ 無 ☒ (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5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) 館野 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)	☒ ☐	☒	富山大学臨床・疫学研究等に関する倫理審査委員会	☐
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	☐ ☒	☐		☐
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	☐ ☒	☐		☐
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：)	☐ ☒	☐		☐

(※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 ☒ 未受講 ☐
-------------	---

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 ☒ 無 ☐ (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 ☒ 無 ☐ (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 ☒ 無 ☐ (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 ☐ 無 ☒ (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6年 4月 1日

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 代田 浩之

次の職員の令和5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)	☒ ☐	☒	順天堂大学	☐
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	☐ ☒	☐		☐
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	☐ ☒	☐		☐
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:)	☐ ☒	☐		☐

(※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 ☒ 未受講 ☐
-------------	---

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 ☒ 無 ☐ (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 ☒ 無 ☐ (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 ☒ 無 ☐ (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 ☐ 無 ☒ (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。