

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

研究代表者 氏名 藤枝 重治 所属 福井大学 職名 教授

研究要旨

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

A. 研究目的

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

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

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

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

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

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

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

B. 研究方法

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

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

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

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

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

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

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

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

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

ブリン重合反応の相違を検討した。

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

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

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

(倫理面への配慮)

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

C. 研究結果

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

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

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

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

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

は全例で維持または改善した。

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

(3) 好酸球性副鼻腔炎の鼻ポリープ産生制御におけるレチノイン酸の役割

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

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

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

($p < 0.05$, $r = 0.513$)を示した。

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

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

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

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

D. 考察

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

E. 結論

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

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表

1. 論文発表

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

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

2. 学会発表

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

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)

1. 特許取得

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

2. 実用新案登録

該当なし

3. その他

該当なし