

厚生労働科学研究費補助金
(難治性疾患等克服研究事業(免疫アレルギー疾患等予防・治療研究事業))
分担研究報告書

好酸球性副鼻腔炎病態の指標としてバイオマーカー(Nitric oxide)の有用性

研究分担者 春名 眞一 獨協医科大学医学部耳鼻咽喉科・頭頸部外科 教授
研究協力者 中山 次久 獨協医科大学医学部耳鼻咽喉科・頭頸部外科 講師
相良 博典 獨協医科大学呼吸器内科 教授

研究要旨:

好酸球性副鼻腔炎は内視鏡下鼻内副鼻腔手術後に再燃を来やしやすく、非好酸球性副鼻腔炎と異なった術後管理の必要性がある。現在、術後評価には自覚症状、鼻内視鏡所見、CT検査が中心であるが、他覚的定量化できるものはサッカリンテストのみである。最近、気管支喘息においては、oralFeNOが好酸球性炎症の指標になるとされ、病態の活動性の評価および薬物療法の適応の目安に汎用されている。NOは副鼻腔においても多く発生していることは知られており、術後、副鼻腔が単洞化された状態でのnasalFeNOが好酸球性副鼻腔炎病態の指標としてバイオマーカーとなるかを検討した。慢性副鼻腔炎33例の術後に好酸球性副鼻腔炎(ES)と非好酸球性副鼻腔炎(nonES)とに対比して比較した。術後経過良好時にはnasalFeNOはESのほうが有意にnonESに比べ高い値を示した。術後経過不良時にはnonESでは変化は少なかったが、ESのnasalFeNOとoralFeNOはともに上昇した。したがって、FeNOはESの術後における副鼻腔呼吸粘膜機能を評価できると考えられた。

A. 研究目的

好酸球性副鼻腔炎の術後臨床評価は自覚症状、鼻内内視鏡所見とCTが中心で、薬物治療の選択がなされている。しかしながら、粘膜線毛機能障害に対してサッカリンテストなどの呼吸粘膜改善機能で評価することが重要であるが簡便さに欠ける。最近では喘息病態の指標としてNOの測定がルーチン化している。FeNO(呼気NO)は、好酸球性気道炎症を反映する指標の一つであり、未治療の喘息では上昇することが多く、吸入ステロイド薬により低下する(Barnes PJ, et al. Exhaled nitric oxide in pulmonary diseases: a comprehensive review. Chest 2010; 138:682-92. Ichinose, et al. Increase in reactive nitrogen species production in chronic obstructive pulmonary disease airways. Am J Respir Crit Med 2000;162-701-6. Smith AD, et al. use of

treatment in chronic asthma. N Engl J Med 2005;352:2163-73.). 以前より副鼻腔粘膜から多量のNOが産生され、粘液線毛機能と関連すると報告され(Lundberg,1996) 好酸球炎症状態では高値を示すことが予期される(Noda N, Takeno S, Fukuiri T, Hirakawa K. Monitoring of oral and nasal exhaled nitric oxidate in eosinophilic chronic rhinosinusitis: A prospective study. Am J Rhinol Allergy 26:255-259,2012.). また、最近ではポータブルなNO測定装置が市販され、臨床で頻回の使用が可能になっている。そこで、好酸球性副鼻腔炎の手術後に副鼻腔単洞化することで副鼻腔から多量のNOが鼻腔に放出されると予想される。術後におけるoral FeNOとnasal FeNOを測定し、その正常値の規定と薬物療法の選択の指標になるかを検討した。

B . 研究方法

携帯型 NO 測定器 (Nobreath, Bedfont 社) を用いて oral FeNO (呼気流速 50ml/秒) と nasal FeNO を口の閉じた状態で、呼気流速 50ml/秒で測定した。

同時に血中および組織中好酸球数と血中総 IgE、内視鏡所見と CT 画像と比較した。術後に数回測定し、正常値以下になる場合にはステロイドを減量あるいは中止できるかもを評価した。

術後に数回測定し、正常値以下になる場合にはステロイドを減量あるいは中止できるかもを評価した。

対象は内視鏡下副鼻腔手術を施行した慢性副鼻腔炎 35 例 (男性 22 例、女性 13 例) とした。喘息合併例は 12 例であった。また正常例としてアレルギー性鼻炎を合併しなく、副鼻腔炎のない内視鏡下垂体手術例 7 例を用いた。

(倫理面への配慮)

- 1 . 本研究は大学倫理委員会の認可を得ている。
- 2 . 患者には以下の内容を説明し、同意書を得る。

測定は非侵襲性であり、患者の負担は少ない。

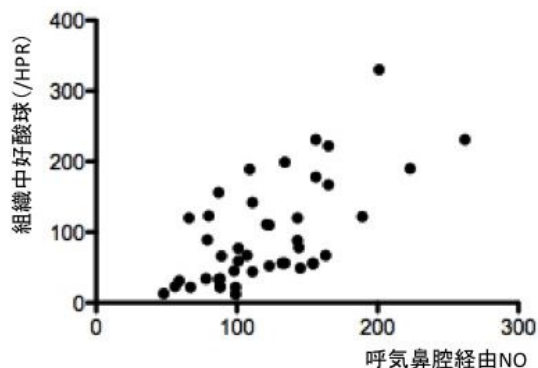
研究用試料の遺伝子の状態や発現等の遺伝子についての測定ではなく、家系的に遺伝する遺伝子の特徴を見ることもない。

協力に同意されなくても今後の治療や経過観察において、不利益になることはない。

C . 研究結果

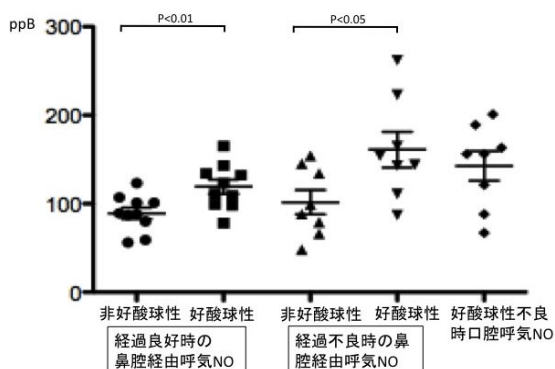
下垂体手術後の oral FeNO と nasal FeNO は前者が平均 31.5ppm で後者は平均 50.5ppB であった。

慢性副鼻腔炎術後の nasal FeNO 値は組織好酸球と正の相関を示した。



非好酸球性慢性副鼻腔炎と好酸球性副鼻腔炎の経過良好での nasal FeNO は有意に好酸球性が高かった。

また、術後経過不良時では両者に有意差が認められ、好酸球性副鼻腔炎の良好例と不良例の間には有意差はないが増加する傾向が認められた。



D . 考察

下垂体手術後の oral FeNO と nasal FeNO は前者が平均 31.5ppm で後者は平均 50.5ppB であった。現在、oral FeNO はカットオフ値 37ppB とされ、それ以上では喘息と診断することが可能になっている (Matsunaga K, et al. Reference ranges for exhaled nitric oxide fraction in healthy Japanese adult population. Allergol Int 59:363-7,2010.)。しかしながら、個体間で測定値のばらつきもあり注意が必要とされる (Petsky HI, et al. A

systematic review and meta-analysis: tailoring asthma treatment on eosinophilic markers (exhaled nitric oxide or sputum eosinophils). Thorax 67:199-208,2010.)。一方、nasal FeNO は oral FeNO より高い値を示したが、従来から副鼻腔手術に閉鎖されていた副鼻腔からの NO 値を計測した結果と考えられる。

経過良好時の非好酸球性副鼻腔炎の nasalFeNO の中央値は約 100ppB であり、oralFeNO 値が 50ppB であり、非好酸球性副鼻腔炎の nasalFeNO 値は 100ppB 前後であると予想された。経過良好時の好酸球性副鼻腔炎の nasalFeNO は、非好酸球性副鼻腔炎に比べ有意に高い値を示し、内視鏡所見や CT で良好でも両者の粘膜機能に差異のあることが示唆された。また全体の手術の NO と手術で採取した組織中の好酸球数とも有意な相関があり、iNOS も副鼻腔粘膜で発現していることを考えると副鼻腔の好酸球炎症を反映していると考えられた。

術後経過不良時、好酸球性副鼻腔炎の nasal FeNO は増加する傾向が認められ、同時に好酸球数も増加するので NO の増加は経過不良の指標になると考えられた。しかし、同時に oralFeNO も増加しているので、増加した nasalFeNO が下気道 NO の影響を受けている可能性はあり注意が必要であると考えられた。好酸球性副鼻腔炎術後は、感冒を契機に再燃することが指摘され、その改善には経口ステロイド薬が著効する。しかし、副作用があるので、何時減量あるいは中止するのは、内視鏡所見や CT での評価しかなく、簡便な客観的評価法が望まれていた。FeNO は非侵襲性であり、最近ではポータブルな機器のため、頻回に計測できる。したがって、今回の結果から FeNO を指標して、経口ステロイド薬を減量あるいは中止の良き指標となると考えられた。今後は長期的に FeNO を測定し、術後の指標として確立できるかどうかを検証していきたい。

E . 結論

慢性副鼻腔炎術後の評価に鼻内内視鏡所見、CT とともに oral と nasalFeNO から副鼻腔呼吸粘膜機能を評価できると考えられた。

F . 健康危険情報

なし

G . 研究発表

1 . 論文発表

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

Tsukidate T, Haruna S, Fukami S, Nakajima I, Konno W, Moriyama H.Long-term evaluation after endoscopic sinus surgery for chronic pediatric sinusitis with polyps.ANLS39: 583-587,2012.

2 . 学会発表

1) Haruna S. Revision surgery treatment of Eosinophilic sinusitis.5th World Congress for endoscopic surgery of the brain,skull base & spine combined the first global update on FESS, the sunuses & the nose,2012.3 Vienna.

2) Haruna S. Clinical evidence for macrolide therapy in chronic sinusitis and SOM.APAC, 2012.4.Seoul.

3) Haruna S.Workshop:Endoscopic sinus surgery including eosinophilic sinusitis or revision sinusitis.31th International Symposium of Infection & Allergy of the Nose, 24th Congress of the European Rhinologic Society.2012.6.Toulouse.

4) 春名眞一.好酸球性副鼻腔炎のマネージメント.第55回北海道耳鼻咽喉科懇話会.2012.6.旭川.

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

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

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

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

H .知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)

1 .特許取得

なし

2 .実用新案登録

なし

3 .その他

なし