

図1 好酸球性副鼻腔炎・好酸球性中耳炎・喘息の合併⁴⁾

酸球性副鼻腔炎である。一方、小児には極めて稀である。

2. 好酸球性中耳炎の臨床的特徴⁵⁾⁹⁾

好酸球性中耳炎は喘息に合併する難治性中耳炎として1995年に報告された¹⁰⁾。従来の滲出性中耳炎とは異なり、中耳貯留液の性状が黄色粘稠で“ニカワ状”と表現され、さらに中耳粘膜は肉芽様に腫脹し、鼓室粘膜内やニカワ状貯留液中に著明な好酸球浸潤がみられる。

抗菌薬治療やマクロライド療法は無効で局所および全身的なステロイド治療のみが奏効する⁷⁾。通常は伝音難聴であるが、好酸球性炎症が長期間コントロールできない場合やステロイド治療中に細菌感染を合併した場合などに感音難聴をきたすことがある。

診断は比較的容易で、①喘息に合併し、②ニカワ状耳漏を呈し、③鼓膜切開や抗菌薬治療に抵抗する難治性中耳炎であれば疑い例とされ、さらに耳漏や鼓室粘膜中に著明な好酸球が認められれば確実例となる¹¹⁾。ほとんどの症例では成人発症の喘息を合併するが、少数ではあるが喘息を発症していない例もある。女性に多く好発年齢は50歳前後であり、小児にはみられない。喘息患者が耳閉感や耳漏を訴えた場合には念頭におくべき疾患である。

治療の基本はステロイドの鼓室(中耳)内注入であり、作用時間の長いトリアムシノロンアセトニド水性懸濁液(ケナコルトA)が用いられる。また重症例に対しては短期間の経口ステロイドも投与される。炎症が軽減すれば1~3ヶ月に一回程度の鼓室内注入で症状のコントロールが可能であり、聴力を良い

状態で維持できる。

3. 好酸球性副鼻腔炎・好酸球性中耳炎と喘息の関係 (図1)⁴⁾⁵⁾

好酸球性副鼻腔炎や好酸球性中耳炎は喘息に合併することが多い。鼓室の中耳粘膜も鼻・副鼻腔や気管支と同様な気道上皮であり、好酸球性中耳炎を含め好酸球性副鼻腔炎や喘息も気道の慢性好酸球性炎症である。

両側慢性副鼻腔炎に対して手術(ESS)を施行した自験例99症例中、好酸球性副鼻腔炎典型例は29例(29%)であった。その好酸球性副鼻腔炎の55%が喘息を合併していた。逆に喘息に合併した慢性副鼻腔炎の54%が好酸球性副鼻腔炎典型例であった。一方、好酸球性中耳炎は自験例33症例中94%が喘息を合併していた。好酸球性中耳炎と好酸球性副鼻腔炎典型例の合併に関しては、好酸球性副鼻腔炎典型例の15%が好酸球性中耳炎を合併し、好酸球性中耳炎の64%が好酸球性副鼻腔炎を合併していた。すなわち、喘息に合併する慢性副鼻腔炎の約半数は好酸球性副鼻腔炎典型例であり、その1/5に好酸球性中耳炎が合併していた。一方、喘息を合併していない好酸球性副鼻腔炎患者でも気道過敏性の亢進を示す症例が多い。

好酸球性中耳炎患者33例の慢性副鼻腔炎と喘息の発症年齢を調べると(図2)⁵⁾、患者によって慢性副鼻腔炎と喘息の発症年齢は相前後するが、好酸球性中耳炎はほとんどの患者で最後に発症していた。そして平均すると、40歳前後に慢性副鼻腔炎と喘息

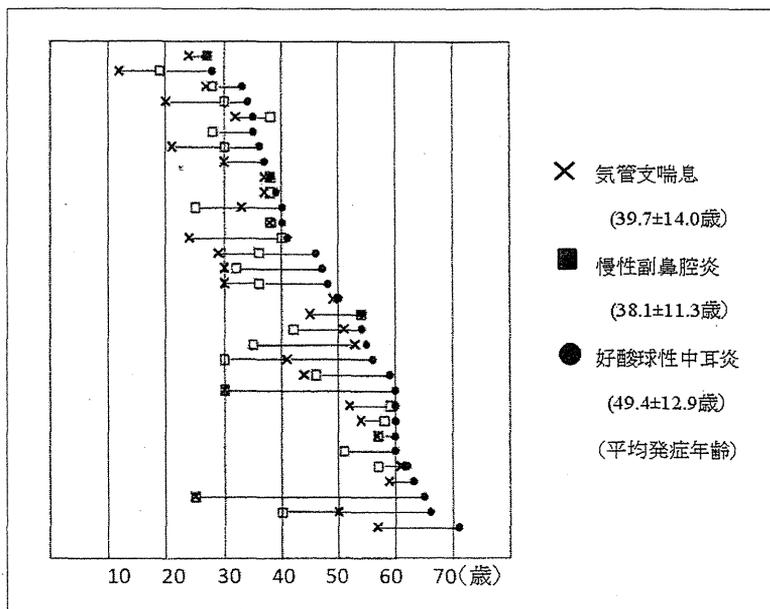


図2 個々の患者の副鼻腔炎，喘息，好酸球性中耳炎の発症年齢⁵⁾

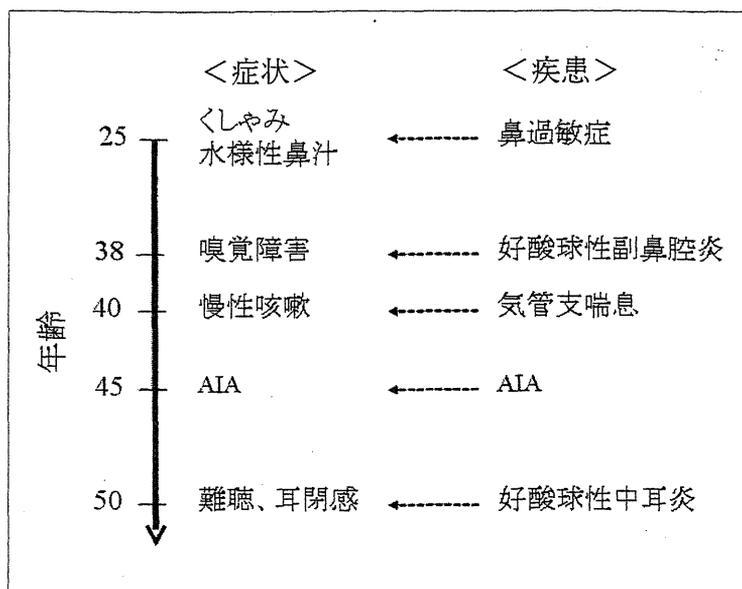
を発症し、さらに10年後の50歳前後に好酸球性中耳炎を発症していた。このように好酸球性副鼻腔炎と好酸球性中耳炎は高率に喘息に合併し、これらは一人の患者に相前後して発症する one airway, one disease の一つといえる。典型例の症状発現を表2に示した。

好酸球性副鼻腔炎と好酸球性中耳炎はいずれもが1990年代に明らかになってきた疾患であるが、その理由として喘息の治療方針が1990年代初めに変更されたことが重要であろう。1980年代までは重症喘息のコントロールに経口ステロイドが比較的用いられたために、好酸球性副鼻腔炎や好酸球性中耳炎もある程度コントロールされ、症状が軽度だったり患者数も少なかったのであろう。それが、喘息治療の主流が吸入ステロイドにシフトしたため、鼻・副鼻腔や中耳の炎症にはステロイドの効果が及ばなくなり、好酸球性副鼻腔炎や好酸球性中耳炎が顕在化してきたと推定される。好酸球性副鼻腔や好酸球性中耳炎を合併する喘息は比較的重症例である。

一方、リモデリングが喘息の組織学的特徴とされるが、同様の変化は好酸球性副鼻腔炎の副鼻腔粘膜や鼻茸でも認められる。鼻副鼻腔組織には平滑筋は存在しないが、上皮・粘膜固有層の変化、すなわち杯細胞の増生、基底膜の肥厚、好酸球浸潤を伴う粘膜固有層の浮腫性肥厚など気管支粘膜のリモデリングに類似している。

このように好酸球性副鼻腔炎の病態は基本的には重症の喘息に類似している。

表2 典型例の上・下気道症状の出現



4. 好酸球性副鼻腔炎・好酸球性中耳炎の ナチュラル・ヒストリー

好酸球性副鼻腔炎患者は初期から嗅覚障害を訴える。嗅覚は鼻腔の最上部に位置する嗅裂で感知されるので、鼻粘膜がびまん性・浮腫性に肥厚すると吸気中の嗅素が嗅裂に到達しにくくなり呼吸性嗅覚障害を生じる。すなわち、初期症状が出現した段階で既にリモデリングに相当する粘膜病変が生じていることになる。しかし、リモデリングが生じる前のナチュラル・ヒストリーは明かではない。好酸球性副鼻腔炎患者の詳細な問診によると、多くの患者が嗅覚障害や鼻閉を生じる以前に発作性のくしゃみを経験している。これは鼻過敏症の状態と考えられる。

アレルギー性鼻炎に類似した疾患として、好酸球増多性鼻炎と血管運動性鼻炎がある。好酸球増多性鼻炎は全身性の特異的IgEの関与なしに鼻汁中に好酸球が出現する鼻過敏症であり、非アトピー型の好酸球性炎症といえる。すなわち、好酸球性副鼻腔炎の前段階と

して好酸球増多性鼻炎が存在しているのかもしれない。

好酸球性副鼻腔炎は中鼻甲介周囲に鼻茸が多発することから、中鼻甲介を中心とした鼻腔病変がまず生じ、副鼻腔と鼻腔を交通する小孔が狭窄・閉鎖して2次的に副鼻腔病変が生じると考えられる。しかし、外界からの刺激が到達しにくい副鼻腔でもなぜ著明な好酸球性炎症が生じているのかは明かではない。

経口ステロイドの投与で鼻茸の縮小はみられるが、完治させ再発を予防するためには長期間の持続的投与が必要となる。そこで、実際の治療は手術療法および術後の鼻腔洗浄と鼻噴霧ステロイド薬を中心とした局所療法が基本である。重症化し多発性鼻茸を生じた好酸球性副鼻腔炎の自然治癒例は報告されていない。

好酸球性副鼻腔炎と喘息（特に成人発症の非アトピー型喘息）は発症年齢や病態・組織学的特徴などに類似点が多いことは上述した。また、吸気中に存在する外的要因もほぼ共通である（花粉など粒子径が数 μ m以上の

ものは鼻腔に吸着する)。それゆえ、好酸球性副鼻腔炎の炎症病態は基本的には喘息とほぼ同様と考えられる。

好酸球性中耳炎の発症に関しては不明な点が多い。中耳は鼓膜で外耳道から隔離されており耳管を通してのみ外界に通じ吸気は侵入しない。しかし、好酸球性中耳炎患者では耳管が開放傾向にあることが報告されており¹²⁾、耳管を介して好酸球性炎症のトリガーとなるような刺激が鼻咽腔から到達するのかもしれない。また、好酸球性中耳炎の発症年齢が好酸球性副鼻腔炎や喘息よりも約10歳遅いのは、鼻や気管支に比べて外界からの刺激が到達しにくいいためかもしれない。

好酸球性中耳炎の初発症状は軽度な耳閉感である。粘稠は滲出液が貯留すると伝音難聴を生じ、さらに鼓膜穿孔をきたして粘稠な耳漏となる。鼓膜穿孔を生じると感染の機会が多くなりさらに増悪する。

好酸球性中耳炎のナチュラル・ヒストリーで留意しなければならないのは感音難聴である。鼓室と内耳を境している蝸牛窓膜(第二鼓膜)の厚さは0.1mm以下であり、鼓室の慢性好酸球性炎症や細菌感染の合併による化膿性炎症が内耳に波及した場合には感音難聴を生じる危険がある。聾になった症例も報告されており、好酸球性中耳炎は早期の診断と適切な治療が重要である。

まとめ

好酸球性副鼻腔炎・好酸球性中耳炎を単に上気道の好酸球性炎症と捉えるのではなく、喘息を含めた上・下気道の慢性好酸球性炎症を呈する One airway, one disease として認識し、対応することが重要である。

文献

- 1) Meltzer E.O., Hamilos D.L., Hadley J.A., *et al.*: Rhinosinusitis: developing guidance for clinical trials. *J Allergy Clin Immunol* 118: S17-61, 2006.
- 2) Fokkens W., Lund V., Mullol J.: European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps 2007. *Rhinol Suppl*: 1-136, 2007.
- 3) Ishitoya J., Sakuma Y., Tsukuda M.: Eosinophilic Chronic Rhinosinusitis in Japan. *Allergol Int* 59: 239-245, 2010.
- 4) 石戸谷淳一: 好酸球性副鼻腔炎・好酸球性中耳炎. *臨床免疫・アレルギー科* 51: 277-282, 2009.
- 5) 石戸谷淳一: 好酸球性中耳炎の臨床. *Otol Jpn* 20: 251-256, 2010.
- 6) 春名眞一, 鴻信義, 柳清, 他: 好酸球性副鼻腔炎. *耳鼻展望* 44: 195-201, 2001.
- 7) 石戸谷淳一: 好酸球性副鼻腔炎. *日耳鼻* 111: 712-715, 2008.
- 8) Sakuma Y., Ishitoya J., Shiono O. *et al.*: A new diagnostic clinical criterion for eosinophilic chronic rhinosinusitis. (Submitted)
- 9) Iino Y.: Eosinophilic otitis media: a new middle ear disease entity. *Curr Allergy Asthma Rep* 8: 525-30, 2008.
- 10) 松谷幸子, 小林俊光, 高坂知節: 気管支喘息患者の難治性中耳炎—好酸球性中耳炎—. *耳鼻喉頭頸* 67: 712-713, 1995.
- 11) 鈴木秀明, 松谷幸子, 川瀬哲明, 他: 好酸球性中耳炎全国調査. *Otol Jpn* 14: 112-117, 2004.
- 12) Iino Y., Kakizaki K., Saruya S., *et al.*: Eustachian tube function in patients with eosinophilic otitis media associated with bronchial asthma evaluated by sonotubometry. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 132: 1109-14, 2006.

<話題あれこれ>

第112回日本耳鼻咽喉科学会総会・学術講演会
本学術講演会は下記日程で開催します。

会期：2011年5月19日(木)～21日(土)

会場：国立京都国際会館

〒606-0001 京都府京都市左京区宝ヶ池

会長：伊藤壽一(京都大学大学院医学研究科/
耳鼻咽喉科・頭頸部外科)

テーマ：「未来を拓く」

連絡先：大会事務局 京都大学大学院医学研究科
耳鼻咽喉科・頭頸部外科内

〒606-8507 京都市左京区聖護院川原町54

FAX 075-751-7225

4. 好酸球性副鼻腔炎と好酸球性中耳炎

横浜市立大学附属市民総合医療センター・耳鼻咽喉科

石戸谷淳一 佐久間康德

Key words: bronchial asthma — eosinophilic chronic rhinosinusitis — eosinophilic otitis media

はじめに

好酸球性副鼻腔炎と好酸球性中耳炎は、10 数年前より日本において注目され始めた疾患である。疾患概念としてはほぼコンセンサスを得られてきたが、診断基準や治療法などに関してはいまだ議論がある。好酸球性副鼻腔炎や好酸球性中耳炎は気管支喘息(以下、喘息)、特に成人発症の非アトピー型喘息に合併することが多い。好酸球性副鼻腔炎や好酸球性中耳炎の治療法は従来型の慢性副鼻腔炎や滲出性中耳炎・慢性中耳炎とは異なるので、正しく診断することが重要である。好酸球性副鼻腔炎や好酸球性中耳炎は小児には稀である。

本稿では、好酸球性副鼻腔炎と好酸球性中耳炎が注目されるようになった経緯をまず紹介し、それぞれの臨床的特徴や診断・治療・病態について概説する。また、これらの疾患に対する欧米との考え方の相違についても言及する。

(1) 好酸球性副鼻腔炎と好酸球性中耳炎の歴史

1980年代までの日本における慢性副鼻腔炎は膿性の鼻汁・後鼻漏を特徴とし、蓄膿症とも称され、膿性鼻汁中には好中球が多数みられることか

ら感染を背景に持つ好中球性炎症と考えられていた。手術をしても完全に症状を改善させることはむずかしかったが、びまん性汎細気管支炎の治療法として発見されたマクロライド療法と新たに導入された内視鏡下鼻内副鼻腔手術 (endoscopic sinus surgery; ESS) の進歩と相まって、1990年代には慢性副鼻腔炎の治療成績は著明に向上し多くの症例が治癒するようになった。しかし、一方ではこれらの新しい治療法を用いても難治な慢性副鼻腔炎が次第に注目されるようになった。この難治性副鼻腔炎は鼻茸中に著明な好酸球浸潤がみられることから、2001年に春名ら¹⁾は好酸球性副鼻腔炎という名称を提唱した。

好酸球性中耳炎は日本から世界に発せられた疾患概念である。欧米でも好酸球性中耳炎と考えられる症例報告は散見され、アスピリン喘息に合併する中耳炎が難治性であることは経験されていたが、1995年に松谷ら²⁾は喘息に合併する粘稠な耳漏を特徴とする難治性中耳炎に対して好酸球性中耳炎という名称を提唱した。そして、2001年に Nagamine ら³⁾は “so-called eosinophilic otitis media” として好酸球性中耳炎を報告し、さらに2008

利益相反 (conflict of interest) に関する開示：著者全員は本論文の研究内容について他者との利害関係を有しません。

EOSINOPHILIC CHRONIC RHINOSINUSITIS AND EOSINOPHILIC OTITIS MEDIA

Junichi Ishitoya and Yasunori Sakuma

Yokohama City University Medical Center

Abbreviations: OMC “ostiomeatal complex”, ESS “endoscopic sinus surgery”, AFRS “allergic fungal rhinosinusitis”,

CRSsNP “chronic rhinosinusitis without nasal polyps”, CRSwNP “chronic rhinosinusitis with nasal polyps”

石戸谷淳一：横浜市立大学附属市民総合医療センター・耳鼻咽喉科 [〒232-0024 横浜市南区浦舟町4-57]

E-mail: ishitoya@yokohama-cu.ac.jp

A：好酸球性副鼻腔炎

B：従来型の慢性副鼻腔炎

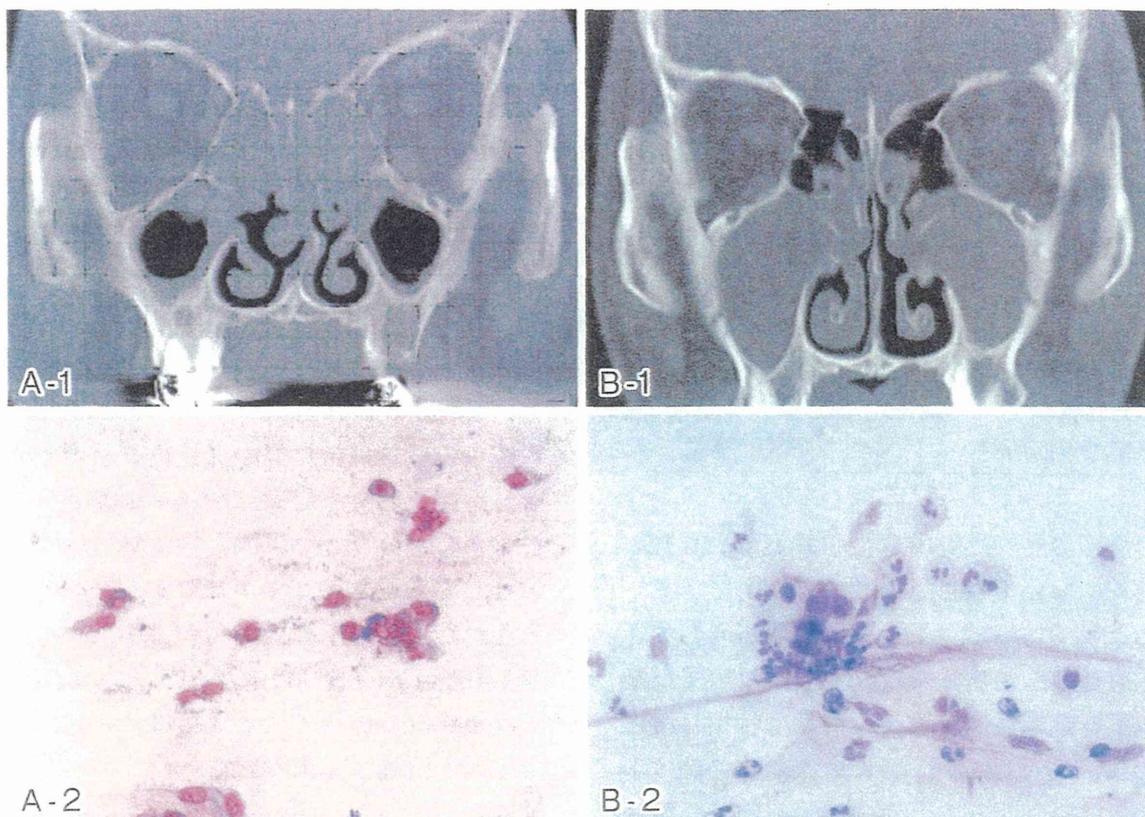


図1 慢性副鼻腔炎のCT所見と鼻汁中の炎症細胞

A：好酸球性副鼻腔炎，B：従来型の慢性副鼻腔炎（非好酸球性副鼻腔炎）

A-1. 副鼻腔陰影は上顎洞よりも篩骨洞に強い（篩骨洞優位な陰影）、B-1. 副鼻腔陰影は篩骨洞よりも上顎洞に強い（上顎洞優位な陰影）。A-2. 鼻汁中の炎症細胞はほとんどが好酸球で脱顆粒もみられる。B-2. 鼻汁中の炎症細胞はほとんどが好中球。

年には Iino⁴⁾が “eosinophilic otitis media : a new ear disease entity” として世界に紹介している。このように好酸球性中耳炎の臨床研究では日本が世界をリードしている。

(2) 好酸球性副鼻腔炎

1) 慢性副鼻腔炎の多様性

慢性副鼻腔炎は、3カ月以上持続する鼻閉・鼻漏・後鼻漏・嗅覚障害などの鼻症状があり、かつ画像検査で副鼻腔に陰影を認めた場合に診断される。しかし、慢性副鼻腔炎は単一の疾患ではなく、その臨床的特徴や病態は多様である。

鼻漏は慢性副鼻腔炎の代表的な症状の一つであるが、鼻汁中の炎症細胞がほとんど好中球の症例と好酸球が優位な症例がみられる。また、画像所

見の副鼻腔陰影を比較すると上顎洞優位な症例と篩骨洞優位な症例が存在する(図1)。従来型の慢性副鼻腔炎は鼻汁中には主に好中球が出現し画像所見で上顎洞優位な陰影を示すが、好酸球性副鼻腔炎は鼻汁中に好酸球が出現し画像所見では篩骨洞優位な陰影を示す。また、慢性副鼻腔炎はアレルギー性鼻炎の合併の有無によっても臨床症状は修飾される。このように慢性副鼻腔炎の病態は多様であるが、実際の臨床においては好酸球性副鼻腔炎と従来型の慢性副鼻腔炎（非好酸球性副鼻腔炎、“蓄膿症”タイプを含む）を鑑別することが重要である。

2) 臨床的特徴⁵⁾

表1⁶⁾に好酸球性副鼻腔炎と従来型の慢性副鼻

表 1 好酸球性副鼻腔炎の臨床的特徴 (従来型の慢性副鼻腔炎との比較)

	好酸球性副鼻腔炎	従来型の慢性副鼻腔炎 (非好酸球性副鼻腔炎)
症状	早期より嗅覚障害, 鼻閉 など	鼻汁, 後鼻漏, 鼻閉 など
鼻内所見	多発性鼻茸, 粘稠性鼻汁	中鼻道鼻茸, 膿性鼻汁
画像所見(副鼻腔陰影)	初期には篩骨洞優位	初期には上顎洞優位
血液所見	好酸球増多	特になし
鼻過敏症	経過中に症状を示す症例が多い	少ない
気管支喘息の合併	半数以上 (成人発症の非アトピー型が多い)	少ない
マクロライド療法	効果は不明	有効
全身性ステロイド	再発例に著効	効果は不明
術後の鼻茸再発	高率	少ない
鼻茸の組織学的所見	著明な好酸球浸潤, リンパ球浸潤, 基底膜肥厚	リンパ球浸潤, 鼻腺の増生

腔炎の臨床的特徴を比較した。

好酸球性副鼻腔炎の特徴の一つは嗅覚障害が早期から出現することである。鼻内所見では両側性多発性の鼻茸をみるのが多く嗅裂にも鼻茸が生じる (図 2)。好酸球性副鼻腔炎の画像所見 (CT 検査) も特徴的であり, 上顎洞陰影に比べて篩骨洞陰影が優位で前篩骨洞影のみならず後篩骨洞にも高度な陰影がみられる (図 1)。

好酸球性副鼻腔炎の鼻茸・副鼻腔粘膜では粘膜固有層に多数の好酸球が浸潤し, 基底膜肥厚や上皮の杯細胞増生がみられる (図 2)。これらの組織学的所見は喘息のリモデリングに類似する。この鼻茸浸潤好酸球数は末梢血好酸球数によく相関し, 末梢血好酸球数の増加も好酸球性副鼻腔炎の特徴的な所見である。

好酸球性副鼻腔炎の臨床経過も従来型の慢性副鼻腔炎とは異なる。従来型の慢性副鼻腔炎はマクロライド療法と手術 (ESS) の組み合わせが著効するが, 好酸球性副鼻腔炎は手術後にも鼻茸が高率に再発する。そして, この再発鼻茸に経口ステロイドが著効することが好酸球性副鼻腔炎の特徴である。

好発年齢は 40 歳代で自験例の最年少例は 15 歳であり, 小児には稀である⁷⁾。喘息を合併する症例が多く, 成人発症の非アトピー型が多い。

3) 診断

好酸球性副鼻腔炎の診断基準は確立されてい

ないが, 典型例の診断に関してはおよそのコンセンサスが得られつつある⁶⁾⁹⁾⁻¹¹⁾。我々は好酸球性副鼻腔炎に特徴的な臨床所見の中から, 末梢血好酸球数増多と CT 所見の後部篩骨洞陰影スコアと嗅裂陰影スコアを組み合わせると, 感度 84.6%, 特異度 92.3% と高い確率で臨床症状から好酸球性副鼻腔炎典型例が診断できることを報告した¹²⁾。これらの結果に加えて, 我々は表 2 に示すように好酸球性副鼻腔炎を診断している。日常の外来診療で表 2 の 1~3 の所見がみられればほぼ診断が可能であり, 手術後に 4 が認められれば好酸球性副鼻腔炎典型例である。

4) 好酸球性副鼻腔炎の治療 (表 3)

好酸球性副鼻腔炎ではマクロライド療法の効果が期待できず, 手術が第 1 選択となる。また, 術後に鼻茸が再発しやすいので術後の維持療法が重要である¹³⁾。

手術 (ESS) は病変を除去すると共に各副鼻腔を鼻腔へ大きく開放することがポイントで, 維持療法としては生理的食塩水による鼻腔洗浄と鼻噴霧ステロイド薬が基本である。鼻腔洗浄は好酸球性炎症を惹起するような特異的または非特異的刺激やケミカルメディエーター, 微生物 (細菌や真菌) などを鼻・副鼻腔から除去することが期待され, 鼻腔洗浄後に噴霧用鼻ステロイド薬を用いる。

内服薬としては抗ロイコトリエン薬やトシル酸スプラタストを必要に応じて投与し, 感冒時など

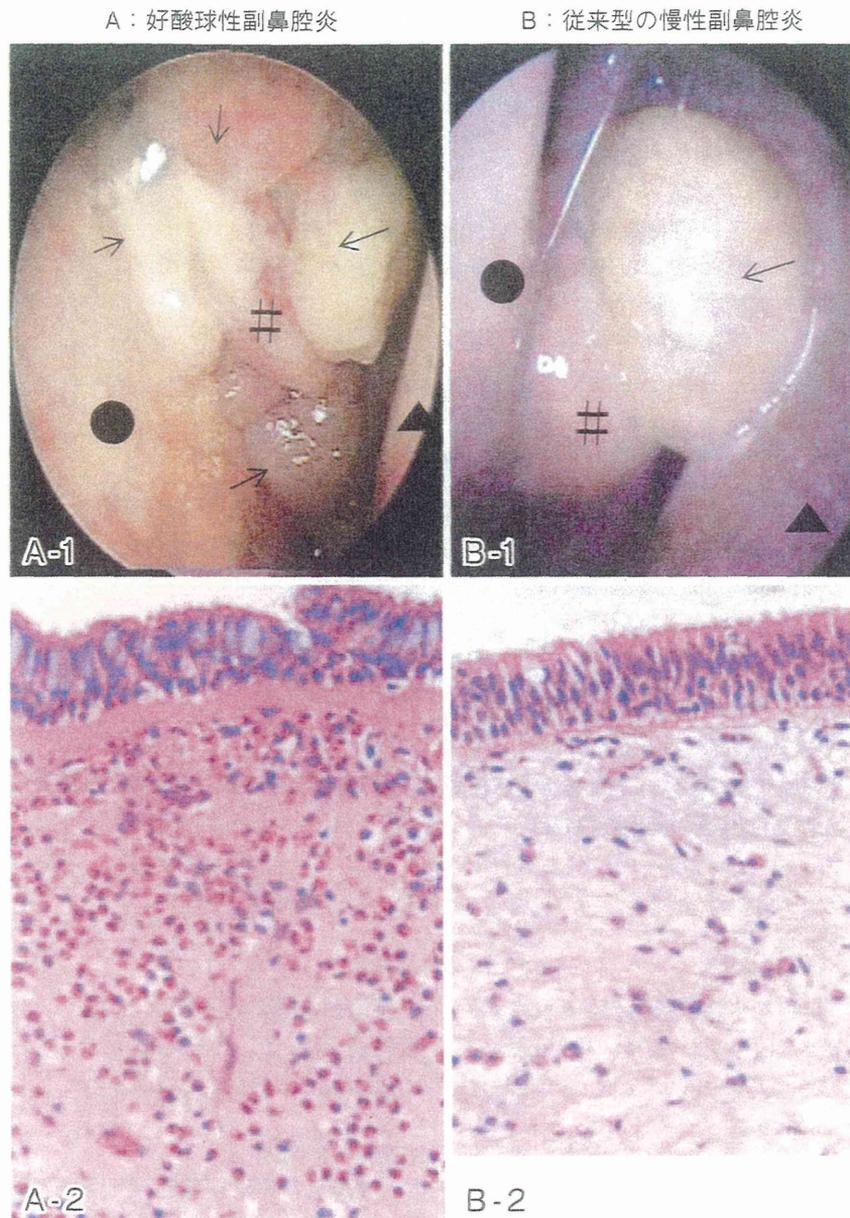


図2 慢性副鼻腔炎の鼻腔所見（左）と鼻茸の組織学的所見

A：好酸球性副鼻腔炎，B：従来型の慢性副鼻腔炎（非好酸球性副鼻腔炎）

A-1, 多発性の鼻茸が中鼻甲介の内側（嗅裂）と外側（中鼻道）に存在.

B-1, 鼻茸は中鼻道に存在. A-2, 鼻茸中に著明な好酸球浸潤がみられ, 基底膜は肥厚し杯細胞の増生がみられる. B-2, 鼻茸中に浸潤している炎症細胞はリンパ球で, 基底膜の肥厚はない.

●：鼻中隔, ▲：下鼻甲介, #：中鼻甲介, ↑：鼻茸

症状が多少悪化した場合には少量の経口ステロイド（セレスタミン®など）を併用する。そして鼻茸が再発した場合には、短期間の経口ステロイド薬投与（PSL 30mg から漸減し2週間投与）が奏功する。鼻茸が縮小・消失したら上記の維持療法を再び継続する。重症の好酸球性副鼻腔炎患者でも維

持療法を適切に継続すれば、経口ステロイド薬投与が必要になる頻度は年に数回程度である。

5) 病態¹⁴⁾

副鼻腔は前頭洞、上顎洞、篩骨洞、蝶形骨洞の4種があり、これらの副鼻腔は小さな自然口を介して鼻腔と交通している。この自然口が狭窄・閉

表2 好酸球性副鼻腔炎の臨床的診断の指標

1) 特徴的な臨床所見	・ 早期からの嗅覚障害 ・ 両側の多発性鼻茸
2) CT 所見	・ 後部篩骨洞陰影 ≥ 1 (Lund-Mackey system) ・ 嗅裂陰影 ≥ 1 (Lund-Mackey system と同様に評価)
3) 末梢血検査所見	・ 好酸球数増多 (正常範囲以上)
4) ESS 術後の経過	・ 鼻茸の易再発性 ・ 経口ステロイドが再発鼻茸に著効

上記の1) ~ 3) の所見がすべて満たされれば好酸球性副鼻腔炎が強く疑われ、さらに手術後経過中に4) が見られれば典型例と診断される。

表3 好酸球性副鼻腔炎の治療方針

(1) 手術 (ESS) :	篩骨洞・蝶形骨洞・上顎洞を大きく開放し必要に応じて鼻中隔彎曲の矯正も追加 特に中鼻甲介周辺の処理が重要
	↓
	術後の局所療法が効果的に行えるような鼻・副鼻腔形態を作る
(2) 術後の維持療法 :	個々の患者の症状に応じて2), 3) を追加する。
	1) 鼻腔洗浄/鼻噴霧用ステロイド……維持療法の基本
	2) 鼻閉に有効な抗アレルギー剤 (LT 受容体拮抗薬, IPD など)
	3) 少量の経口ステロイド (セレスタミンなど) (数日~2週間)
(3) 増悪・再発時 :	短期間の経口ステロイド (PSL30mg から漸減, 2週間)

塞すると副鼻腔からの粘液排出などが障害され副鼻腔に慢性炎症が生じる¹⁵⁾。特に上顎洞や前篩骨洞の自然口は中鼻道自然口ルート (ostiomeatal complex ; OMC) と呼ばれる中鼻道の狭い部分に開口するので、感染の遷延化やアレルギー性鼻炎などにより鼻腔粘膜が腫脹すると上顎洞や前篩骨洞が罹患しやすく中鼻道に鼻茸を生じる (従来型の慢性副鼻腔炎の場合)。これに対し、好酸球性副鼻腔炎では前篩骨洞と同様に後篩骨洞にも高度な病変がみられ蝶形骨洞もしばしば罹患し、鼻茸は中鼻道のみならず中鼻甲介内側の嗅裂にも生じる。このように、好酸球性副鼻腔炎の病因には OMC や鼻中隔彎曲などの解剖学的要因の関与は

少なく、罹患副鼻腔や鼻茸発生部位の相違からも従来型の慢性副鼻腔炎 (OMC が狭窄するタイプ) とは病態が異なる。

末梢血好酸球数の増加は好酸球性副鼻腔炎の特徴の一つである。また、好酸球性副鼻腔炎患者の約半数は喘息を合併し、合併する喘息は成人発症の非アトピー型が多い。一方、I型アレルギーであるアレルギー性鼻炎の合併は多くない。アスピリン不耐症 (AIA) に合併する副鼻腔炎・鼻茸は好酸球性副鼻腔炎であるが、AIA を合併していない好酸球性副鼻腔炎の鼻茸においても COX2 の異常が報告されている¹⁶⁾。このように、好酸球性炎症は鼻・副鼻腔のみにとどまらず、好酸球性炎症

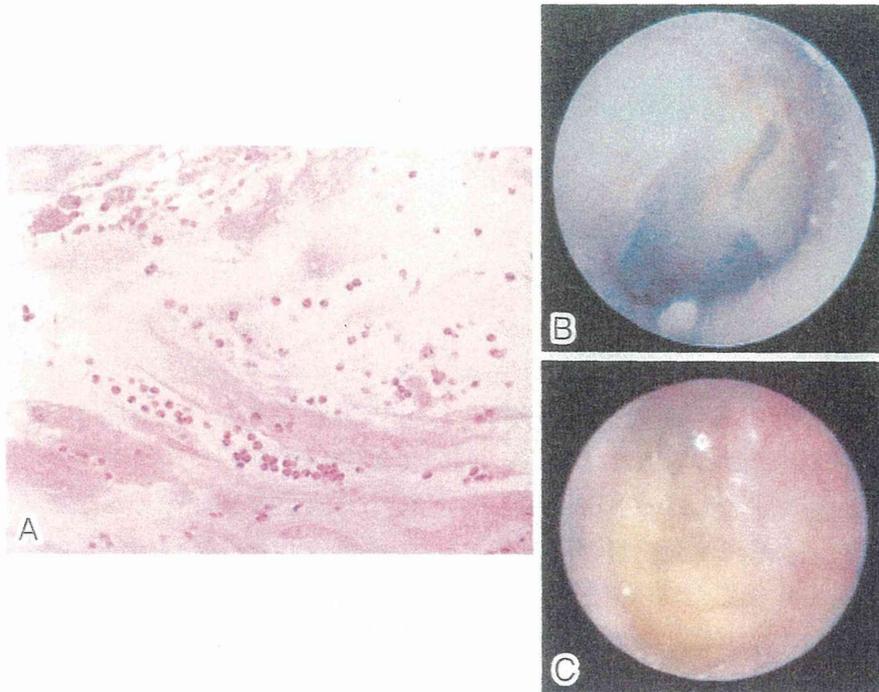


図3 好酸球性中耳炎

- A：耳漏の組織学的所見：ムチンと好酸球がみられる（好酸球性ムチン）。
 B：軽症例の耳所見。鼓膜内側に黄色の浸出液が透見される。
 C：重症例の耳所見。黄色・粘稠な耳漏。

を生じやすい何らかの全身的要因が想定される。

好酸球の分化・活性化に重要なサイトカインやケモカインなどが鼻茸中で産生・活性化されていることが報告され^{15,17)}、好酸球性炎症のトリガーとして真菌や細菌など非特異的な刺激が注目されている。Mayo Clinic のグループは、鼻腔に常在する真菌の中でも特にアルテルナリアが好酸球の脱顆粒を生じることを示した¹⁸⁾。一方、ヨーロッパからは細菌のスーパー抗原が鼻・副鼻腔の慢性好酸球性炎症を生じることが報告され¹⁹⁾、特に常在菌である黄色ブドウ球菌の enterotoxin がスーパー抗原として働くことが示されている²⁰⁾。

また最近では、吸入抗原に対する IgE が鼻腔局所で産生されることが明らかとなった²¹⁾。全身性 I 型アレルギーに非依存的な IgE が鼻・副鼻腔の好酸球性炎症を生じる可能性が注目され、好酸球性副鼻腔炎の一部の患者では真菌に対する IgE が鼻腔局所で産生されていることが報告された²²⁾。喘息に対して投与された抗 IgE モノクローナル抗体（オマリズマブ）が好酸球性副鼻腔炎に

も効果を有することも観察され、これら局所で産生される IgE の関与を示しているのかもしれない。

このように、好酸球性副鼻腔炎の病因・病態は複雑で様々な可能性が議論されている。

(3) 好酸球性中耳炎

1) 臨床的特徴²³⁾

好酸球性中耳炎は耳閉感に始まり次いで難聴を訴える。これら初期症状は滲出性中耳炎に類似するが、進行すると鼓膜穿孔を生じ耳漏を呈する。この耳漏は特徴的で「ニカワ状」²⁾と表現されるほど非常に粘稠である。耳漏中にはムチンと多数の好酸球が見られ（図3）、この好酸球性ムチン（アレルギー性ムチン）が粘稠な鼓室貯留液（耳漏）の本態である。

好酸球性中耳炎の鼓膜所見は様々である。ごく初期には鼓膜内側に黄色の粘液附着を見るのみであるが、進行すると鼓膜穿孔や粘稠な耳漏を生じる（図3）。

通常は伝音難聴であるが感音難聴を認める症例

も少なくとも、聾になった症例も報告されている²⁴⁾。

好発年齢は50歳前後であり⁷⁾、小児には稀で自験例の最年少例は27歳である。

2) 好酸球性中耳炎の診断

まだ統一された診断基準はないが、2003年に行われた全国疫学調査²⁴⁾では以下の診断基準が用いられた。疑い例：成人の喘息患者にみられる、膠状の耳漏を特徴とし通常の治療に抵抗する難治性中耳炎。確実例：疑い例でかつ耳漏または中耳粘膜・肉芽に著しい好酸球浸潤が確認された例。一方、Iinoら²⁵⁾は1つの大項目と4つの小項目からなる診断基準を提唱し、診断には大項目の「好酸球浸潤が優位な滲出性中耳炎または慢性中耳炎」が必須であるとしている。しかし、この基準では耳漏を呈さない初期の症例の診断は難しいかもしれない。

日常診療においては、喘息患者が耳閉感や耳漏を訴えた場合にまず好酸球性中耳炎を疑うことが重要である。注意深い問診と耳鏡検査で好酸球性中耳炎を診断することは容易であり、耳漏のない症例でも通常の滲出性中耳炎や慢性中耳炎が否定できれば、後述のステロイド鼓室内注入による治療的診断も一つの方法である²³⁾。

3) 好酸球性中耳炎の治療

好酸球性中耳炎治療は他の中耳炎治療とは異なりステロイド治療が基本である。通常は作用時間の長いトリアムシノロンアセトニド(ケナコルト-A[®])の鼓室内注入が用いられる²⁶⁾。ステロイド鼓室内注入の他には、鼓膜所見や重症度などに合わせて経口ステロイドの全身投与、生理的食塩水による鼓室洗浄、抗ロイコトリエン薬やトシル酸スプラタストなどの抗アレルギー剤が用いられる。詳細は他の総説²³⁾²⁶⁾を参照されたい。

好酸球性中耳炎は難治性とされ完治は難しいが、上記の治療の組み合わせで多くの症例で症状のコントロールは可能である。

最近、我々は好酸球性中耳炎に対しても喘息治療に用いられたオマリズマブが有効であった症例を経験している。

4) 好酸球性中耳炎の病態

好酸球性中耳炎の鼓室貯留液や中耳粘膜には活性化された多数の好酸球浸潤がみられ、全身性I型アレルギーが明らかでない症例でもIL-5、エオタキシン、IgEなどが検出されている²⁷⁾。これらの好酸球性炎症は好酸球性副鼻腔炎に類似しており、基本的な病態は同様であろうと推定される。

本来、中耳は耳管を通してのみ外界に通じているので、鼻・副鼻腔に比べて外界の刺激を受けにくい器官である。しかし、好酸球性中耳炎患者では逆通気が良好な症例が多い。Iinoら²⁸⁾も、好酸球性中耳炎患者を耳管音響法で調べると対照に比べて有意に耳管開放時間が長いと報告している。この耳管の開放しやすさのために鼻・副鼻腔や気管支と同様な病態が中耳に生じるのかもしれないし、一方、耳管が開放気味といっても鼻・副鼻腔や気管支よりも外界の刺激を受けにくいために発症年齢が遅いのもかもしれない。

(4) 喘息と好酸球性副鼻腔炎・好酸球性中耳炎

好酸球性副鼻腔炎や好酸球性中耳炎は高率に喘息を合併する。鼓室の中耳粘膜も鼻・副鼻腔や気管支と同様な線毛上皮であり、好酸球性中耳炎を含め好酸球性副鼻腔炎や喘息は気道上皮の慢性好酸球性炎症といえよう。喘息の組織学的特徴としてリモデリングがあげられるが、同様な変化は好酸球性副鼻腔炎の副鼻腔粘膜や鼻茸でも認められる。

両側慢性副鼻腔炎に対して手術(ESS)を施行した自験例中、好酸球性副鼻腔炎典型例は29%であったが、その55%が喘息を合併していた。逆に喘息に合併した慢性副鼻腔炎手術症例の63%が好酸球性副鼻腔炎典型例であった。喘息を合併していない好酸球性副鼻腔炎患者でも気道過敏性の亢進を示す症例が多く、喘息発症のハイリスク・グループである。一方、好酸球性中耳炎は自験例中94%が喘息を、64%が好酸球性副鼻腔炎を合併していた(図4)¹⁴⁾。

好酸球性中耳炎患者の慢性副鼻腔炎と喘息の発症年齢を調べると、症例によって慢性副鼻腔炎と喘息の発症年齢は相前後するが、好酸球性中耳炎はほとんどの症例で最後に発症する。平均すると、

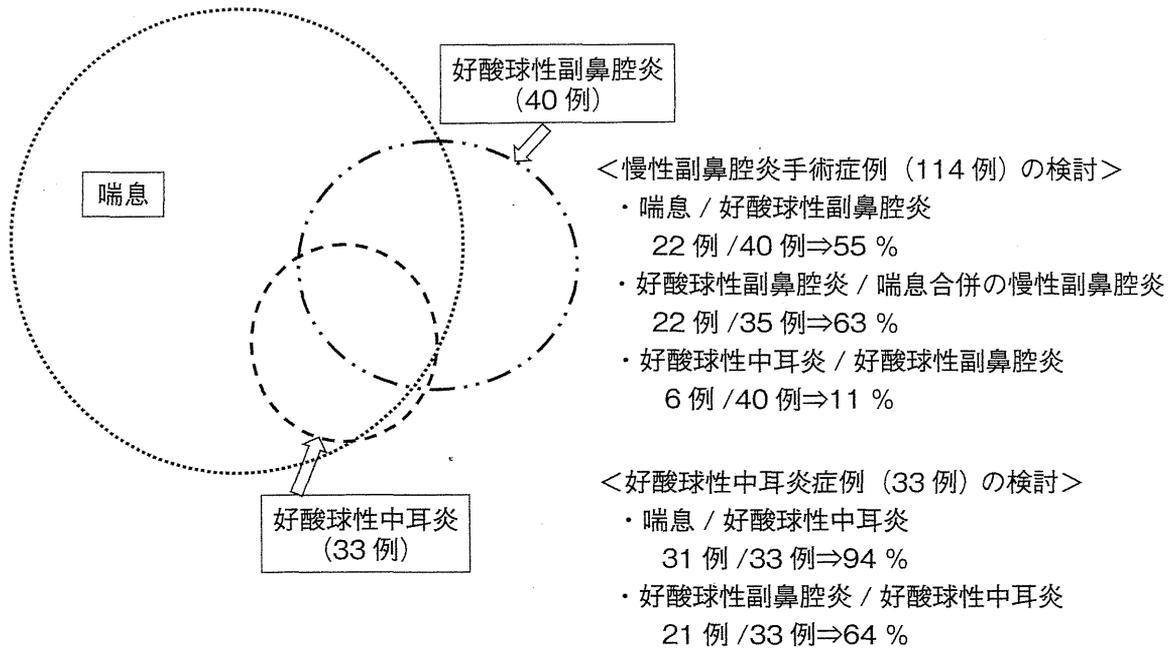


図4 好酸球性副鼻腔炎，好酸球性中耳炎，気管支喘息の合併

好酸球性副鼻腔炎と好酸球性中耳炎または気管支喘息の合併率は鼻茸を有する両側性慢性副鼻腔炎手術例 (114例) の集計より算出。好酸球性中耳炎と好酸球性副鼻腔炎または気管支喘息の合併は好酸球性中耳炎自験例 (33例) の集計より算出。

例：「喘息/好酸球性副鼻腔炎 22例/40例 ⇒ 55%」は好酸球性副鼻腔炎40例中で喘息合併例が22例 (55%) を示す。

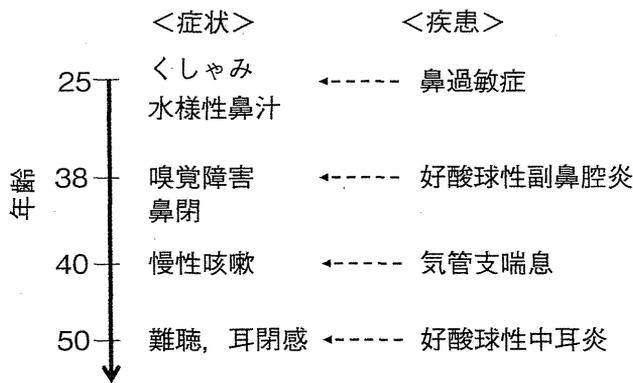


図5 典型症例における上・下気道症状の出現

慢性副鼻腔炎や喘息の発症よりも約10年後の50歳前後に好酸球性中耳炎が発症していた²³⁾。このように好酸球性副鼻腔炎と好酸球性中耳炎は高率に喘息に合併することから，これらの臓器は“united airway”として捉える必要がある²⁹⁾。また，これらの疾患は同一患者に相前後して発症す

る one airway, one disease の一つといえる。典型例の症状発現を図5に示した。

好酸球性副鼻腔炎と好酸球性中耳炎のいずれもが1990年代に増加してきた理由として，喘息の治療方針が1990年代初めに変更されたことが影響しているのかもしれない。1980年代までは重症喘息のコントロールに経口ステロイドが比較的用いられたために，好酸球性副鼻腔炎や好酸球性中耳炎もある程度コントロールされ，症状が軽度であり患者数も少なかったのであろう。それが，喘息治療が吸入ステロイドにシフトしたため，鼻・副鼻腔や中耳の炎症にはステロイドの効果が及ばなくなり，好酸球性副鼻腔炎や好酸球性中耳炎が顕在化してきたと推定される。好酸球性副鼻腔や好酸球性中耳炎を合併する喘息は比較的重症例である。

表4 欧米における慢性副鼻腔炎の分類

A) 米国における慢性副鼻腔炎の分類 ³⁴⁾	
1)	chronic rhinosinusitis without nasal polyps (CRSsNP) ……鼻茸なし
2)	chronic rhinosinusitis with nasal polyps (CRSwNP) ……鼻茸あり
3)	allergic fungal rhinosinusitis (classic AFRS)
B) ヨーロッパにおける慢性副鼻腔炎の分類 ¹⁵⁾	
1)	chronic rhinosinusitis without nasal polyps ……鼻茸なし
2)	chronic rhinosinusitis with nasal polyposis ……鼻茸あり

(5) 欧米における好酸球性副鼻腔炎・好酸球性中耳炎

欧米においては喘息と慢性副鼻腔炎の合併は以前より知られており、好酸球性副鼻腔炎に相当すると考えられる慢性副鼻腔炎に対しては様々な名称が用いられていた^{30)–32)}。また、アレルギー性真菌性副鼻腔炎 (allergic fungal rhinosinusitis; AFRS) が1976年にアレルギー性気管支肺アスペルギルス症に伴う好酸球性炎症の強い副鼻腔炎として報告されて以来、特に米国では慢性副鼻腔炎病態に真菌の関与が注目されてきた³³⁾。このような混沌とした状況を整理するため、アレルギーと鼻・副鼻腔炎に関係する米国の5つの学会が合同で協議し、2004年に鼻・副鼻腔炎の臨床研究と治療のための分類を提言した³⁴⁾。それによると、慢性副鼻腔炎を鼻茸の有る慢性副鼻腔炎 (CRSwNP) と鼻茸の無い慢性副鼻腔炎 (CRSsNP) および AFRS 典型例の3つに分類している。また、ヨーロッパ鼻科学会からも2007年に同様な分類が発表されたが¹⁵⁾、AFSを独立したサブグループとはせず慢性副鼻腔炎を鼻茸の有る無しで単に2つ (CRS with nasal polyposis と CRS without nasal polyposis) に分類している (表4)。

鼻茸を有する慢性副鼻腔炎 (CRSwNP) は鼻茸中の著明な好酸球浸潤および IL-5 の発現などが特徴とされているが¹⁵⁾³⁴⁾、これらは本稿の主題である好酸球性副鼻腔炎の特徴と同様である。すなわち、欧米における鼻茸を有する慢性副鼻腔炎の多くが日本における好酸球性副鼻腔炎に相当するのかもしれない。

日本においては好酸球性副鼻腔炎が増加しているとはいえ鼻茸を有する慢性副鼻腔炎の半分以下

であり、いまだに好中球性炎症を示す従来型の慢性副鼻腔炎も少なくない。このように日本と欧米とでは慢性副鼻腔炎病態の多様性が異なるようであり、欧米の慢性副鼻腔炎の分類は日本の慢性副鼻腔炎には適応できない。また、好酸球性中耳炎 (eosinophilic otitis media) という表現をタイトルに含む欧米からの論文は見当たらない。

このように好酸球性副鼻腔炎・好酸球性中耳炎に関しては、日本と欧米の相違に留意しなければならない。

文 献

- 1) 春名眞一. 好酸球性副鼻腔炎. 耳鼻展望 2001; 44: 195–201.
- 2) 松谷幸子, 小林俊光, 高坂知節. 気管支喘息患者の難治性中耳炎—好酸球性中耳炎—. 耳喉頭頸 1995; 67: 712–3.
- 3) Nagamine H, Iino Y, Kojima C, Miyazawa T, Iida T. Clinical characteristics of so called eosinophilic otitis media. *Auris Nasus Larynx* 2002; 29: 19–28.
- 4) Iino Y. Eosinophilic otitis media: a new middle ear disease entity. *Curr Allergy Asthma Rep* 2008; 8: 525–30.
- 5) Ishitoya J, Sakuma Y, Tsukuda M. Eosinophilic Chronic Rhinosinusitis in Japan. *Allergol Int* 2010; 59: 239–45.
- 6) 石戸谷淳一. 好酸球性副鼻腔炎. アレルギー性鼻炎 新しい診断と治療の ABC 2011; 100–9.
- 7) 石戸谷淳一, 河野敏朗, 小松正規, 高橋優宏, 佃 守. 好酸球性副鼻腔炎, 好酸球性中耳炎の発症年齢. *JOHNS* 2007; 23: 835–8.
- 8) 春名眞一. いわゆる好酸球性副鼻腔炎の診断

- をどのようにするか? JOHNS 2006; 22: 1463-72.
- 9) 黒野祐一, 吉福孝介. 好酸球性副鼻腔炎の疫学・診断. JOHNS 2007; 23: 844-52.
 - 10) 岡野光博. 好酸球性副鼻腔炎. 鼻アレルギーフロンティア 2010; 10: 142-7.
 - 11) 大久保公裕, 石戸谷淳一, 松脇由典. 座談会 好酸球性副鼻腔炎の現状. 鼻アレルギーフロンティア 2010; 10: 133-40.
 - 12) Sakuma Y, Ishitoya J, Komatsu M, Shiono O, Hiramama M, Yamashita Y, et al. New clinical diagnostic criteria for eosinophilic chronic rhinosinusitis. *Auris Nasus Larynx* 2011; 38: 583-8.
 - 13) 石戸谷淳一. 好酸球性副鼻腔炎. 日耳鼻 2008; 111: 712-5.
 - 14) 石戸谷淳一, 佐久間康徳, 塩野 理, 小松正規, 佃 守. 好酸球性副鼻腔炎の病態. 臨床免疫・アレルギー科 2011; 55: 429-34.
 - 15) Fokkens W, Lund V, Mullol J. European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps 2007. *Rhinol Suppl* 2007; 1-136.
 - 16) Perez-Novo CA, Watelet JB, Claeys C, Van Cauwenberge P, Bachert C. Prostaglandin, leukotriene, and lipoxin balance in chronic rhinosinusitis with and without nasal polyposis. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 115: 1189-96.
 - 17) Takeno S, Hirakawa K, Ishino T. Pathological Mechanisms and Clinical Features of Eosinophilic Chronic Rhinosinusitis in the Japanese Population. *Allergol Int* 2010; 59: 247-56.
 - 18) Inoue Y, Matsuwaki Y, Shin SH, Ponikau JU, Kita H. Nonpathogenic, environmental fungi induce activation and degranulation of human eosinophils. *J Immunol* 2005; 175: 5439-47.
 - 19) Schubert MS. A superantigen hypothesis for the pathogenesis of chronic hypertrophic rhinosinusitis, allergic fungal sinusitis, and related disorders. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2001; 87: 181-8.
 - 20) Bachert C, Gevaert P, Holtappels G, Johansson SG, van Cauwenberge P. Total and specific IgE in nasal polyps is related to local eosinophilic inflammation. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 107: 607-14.
 - 21) Sheahan P, Ahn CN, Harvey RJ, Wise SK, Mulligan RM, Lathers DM, et al. Local IgE production in nonatopic nasal polyposis. *J Otolaryngol Head Neck Surg* 2010; 39: 45-51.
 - 22) Collins M, Nair S, Smith W, Kette F, Gillis D, et al. Role of local immunoglobulin E production in the pathophysiology of noninvasive fungal sinusitis. *Laryngoscope* 2004; 114: 1242-6.
 - 23) 石戸谷淳一. 好酸球性中耳炎の臨床. *Otol Jpn* 2010; 20: 251-6.
 - 24) 鈴木秀明, 松谷幸子, 川瀬哲明, 飯野ゆき子, 川内秀之, 暁 清文, 他. 好酸球性中耳炎全国疫学調査. *Otol Jpn* 2004; 14: 112-7.
 - 25) Iino Y, Tomioka-Matsutani S, Matsubara A, Nakagawa T, Nonaka M. Diagnostic criteria of eosinophilic otitis media, a newly recognized middle ear disease. *Auris Nasus Larynx* 2011; 38: 456-61.
 - 26) 松原 篤. 好酸球性中耳炎の対する局所療法. *アレルギー* 2010; 59: 1519-24.
 - 27) Iino Y. Role of IgE in eosinophilic otitis media. *Allergol Int* 2010; 59: 233-8.
 - 28) Iino Y, Kakizaki K, Saruya S, Katano H, Komiya T, Kodera K, et al. Eustachian tube function in patients with eosinophilic otitis media associated with bronchial asthma evaluated by sonotubometry. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2006; 132: 1109-14.
 - 29) 石戸谷淳一. 好酸球性副鼻腔炎・好酸球性中耳炎—最近注目されている上気道の慢性好酸球性炎症—. *医事新報* 2007; 4353: 53-7.
 - 30) Hamilos DL, Leung DY, Wood R, Cunningham L, Bean DK, Yasrueel Z, et al. Evidence for distinct cytokine expression in allergic versus nonallergic chronic sinusitis. *J Allergy Clin Immunol* 1995; 96: 537-44.
 - 31) Steinke JW, Bradley D, Arango P, Crouse CD, Frierson H, Kauntakis SE, et al. Cysteinyl leukotriene expression in chronic hyperplastic sinusitis-nasal polyposis: importance to eosinophilia and asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 111: 342-9.
 - 32) Ferguson BJ. Categorization of eosinophilic chronic rhinosinusitis. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg* 2004; 12: 237-42.
 - 33) Ponikau JU, Sherris DA, Kern EB, Homburger HA, Frigas E, Gaffey TA, et al. The diagnosis and incidence of allergic fungal sinusitis. *Mayo Clin Proc* 1999; 74: 877-84.

34) Meltzer EO, Hamilos DL, Hadley JA, Lanza DC, Marple BF, Nicklas RA, et al. Rhinosinusitis: establishing definitions for clinical re-

search and patient care. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 114: 155-212.

©2011 Japanese Society of Allergology Journal Web Site : <http://jja.jsaweb.jp/>

＝好酸球性副鼻腔炎と好酸球性中耳炎に関する問題＝

4-1. 好酸球性副鼻腔炎について誤りはどれか。

- a 従来型の慢性副鼻腔炎とは明らかに区別される疾患である。
- b 喘息患者に合併する慢性副鼻腔炎は好酸球性副鼻腔炎である。
- c 治療としては手術と術後の維持療法が重要である。
- d 鼻茸中に好酸球浸潤がみられるだけでは好酸球性副鼻腔炎と診断はできない。
- e I型アレルギー非依存性で、小児にはまれである。

4-2. 好酸球性中耳炎について誤りはどれか。

- a 小児にはまれで、従来型の滲出性中耳炎や慢性中耳炎とは異なる疾患である。
- b ほとんどの症例が喘息を合併する。
- c 難治性ではあるが、治療の基本は鼓膜切開と抗菌薬である。
- d 粘稠な耳漏が特徴的で、耳漏中好酸球の存在が診断に重要である。
- e 好酸球性中耳炎に合併する慢性副鼻腔炎は必ずしも好酸球性副鼻腔炎とはいえない。

＝専門医のためのアレルギー学講座問題の解答＝

第9回 好酸球増多を主徴とする疾患

「4. 好酸球性副鼻腔炎と好酸球性中耳炎」：石戸谷淳一・佐久間康徳

4-1. 正解 b

4-2. 正解 c

特集II

好酸球性副鼻腔炎の病態と治療

好酸球性副鼻腔炎の病態*

石戸谷 淳一**
 佐久間 康徳**
 塩野 理**
 小松 正規***
 佃 守***

Key Words : eosinophilic chronic rhinosinusitis, pathogenesis, asthma, fungus, superantigens

はじめに

慢性副鼻腔炎の病態が多様であることは広く認識されている¹⁾。数十年前までは、本邦における慢性副鼻腔炎は膿性鼻汁を特徴とする“蓄膿症”タイプがほとんどであった。しかし、1990年頃より14員環マクロライド系抗生物質の少量長期投与(マクロライド療法)と新しい内視鏡下副鼻腔手術(endoscopic sinus surgery; ESS)が副鼻腔炎治療に導入されると、いわゆる“蓄膿症”タイプの慢性副鼻腔炎は治癒させることが可能になった。一方で、これらの新しい治療法を用いても難治な慢性副鼻腔炎がしだいに注目されるようになり、鼻茸中に著明な好酸球浸潤がみられることから、好酸球性副鼻腔炎という名称が提唱された²⁾。好酸球性副鼻腔炎は“蓄膿症”タイプの慢性副鼻腔炎(従来型の慢性副鼻腔炎)とはまったく異なる病態であると考えられる。著明な好酸球性炎症を示すことからアレルギー性鼻炎を合併する慢性副鼻腔炎と混同されることもあったが、最近では好酸球性副鼻腔炎はI型アレルギーに依存しない慢性好酸球性炎症と考えられ

ている。もちろん、好酸球性副鼻腔炎の臨床症状や合併症も従来型の慢性副鼻腔炎とは明らかに異なる。そこで本稿では、まずそのような臨床的特徴から病態を考え、さらに好酸球性炎症の成立を考察する。

臨床症状からみた病態

好酸球性副鼻腔炎の病態を考える上で、その臨床的特徴を従来型の慢性副鼻腔炎と比較検討することが重要である(表1)³⁾⁴⁾。

従来型の慢性副鼻腔炎では鼻茸は中鼻道に生じることが多いが、好酸球性副鼻腔炎の場合には中鼻道(中鼻甲介の外側)のみならず中鼻甲介の内側にも生じ、両側性の多発性鼻茸が特徴的である(図1)。この中鼻甲介内側に生じる鼻茸やポリープ様の粘膜腫脹は、呼気中の嗅素が鼻腔最上部に位置する嗅裂に到達するのを阻害し、好酸球性副鼻腔炎の特徴の一つである早期からの嗅覚障害の原因となる。そして、CT検査では嗅裂が軟部組織陰影で閉塞した所見を呈する⁵⁾。

副鼻腔は左右それぞれに前頭洞、上顎洞、篩骨洞、蝶形骨洞の4種があり、これらの副鼻腔は小さな自然口を介して鼻腔と交通している。副鼻腔はそれぞれの自然口が鼻腔に開口する部位によって前副鼻腔群と後副鼻腔群に機能的に

* Pathogenesis of eosinophilic chronic rhinosinusitis.

** Junichi ISHITOYA, M.D., Ph.D., Yasunori SAKUMA, M.D. & Osamu SHIONO, M.D.: 横浜市立大学附属市民総合医療センター耳鼻咽喉科[〒232-0024 横浜市南区浦舟町4-57]; Department of Otorhinolaryngology, Yokohama City University Medical Center, Yokohama 232-0024, JAPAN

*** Masanori KOMATSU, M.D. & Mamoru TSUKUDA, M.D., Ph.D.: 横浜市立大学大学院医学研究科頭頸部生体機能・病態医科学

表1 好酸球性副鼻腔炎と従来型の慢性副鼻腔炎との比較³⁾⁴⁾

	好酸球性	従来型の慢性副鼻腔炎
症状	早期より嗅覚障害, 鼻閉など	鼻汁, 後鼻漏, 鼻閉など
鼻内所見	粘性鼻汁, 多発性鼻茸	膿性鼻汁, 中鼻道鼻茸
画像所見(副鼻腔陰影)	初期には篩骨洞優位	初期には上顎洞優位
血液所見	好酸球増多	特になし
アレルギー性鼻炎の合併	経過中にアレルギー性鼻炎様 症状があることが多い	少ない
気管支喘息の合併	成人発症の非アトピー型が多い (特にアスピリン喘息)	少ない
マクロライド療法	効果は明らかでない	有効
全身性ステロイド	有効, 特に再発例に著効	効果は不明
術後の鼻茸再発	高率	少ない
鼻茸の組織学的所見	著明な好酸球浸潤, リンパ球浸潤, 基底膜肥厚	リンパ球浸潤, 鼻腺の増生

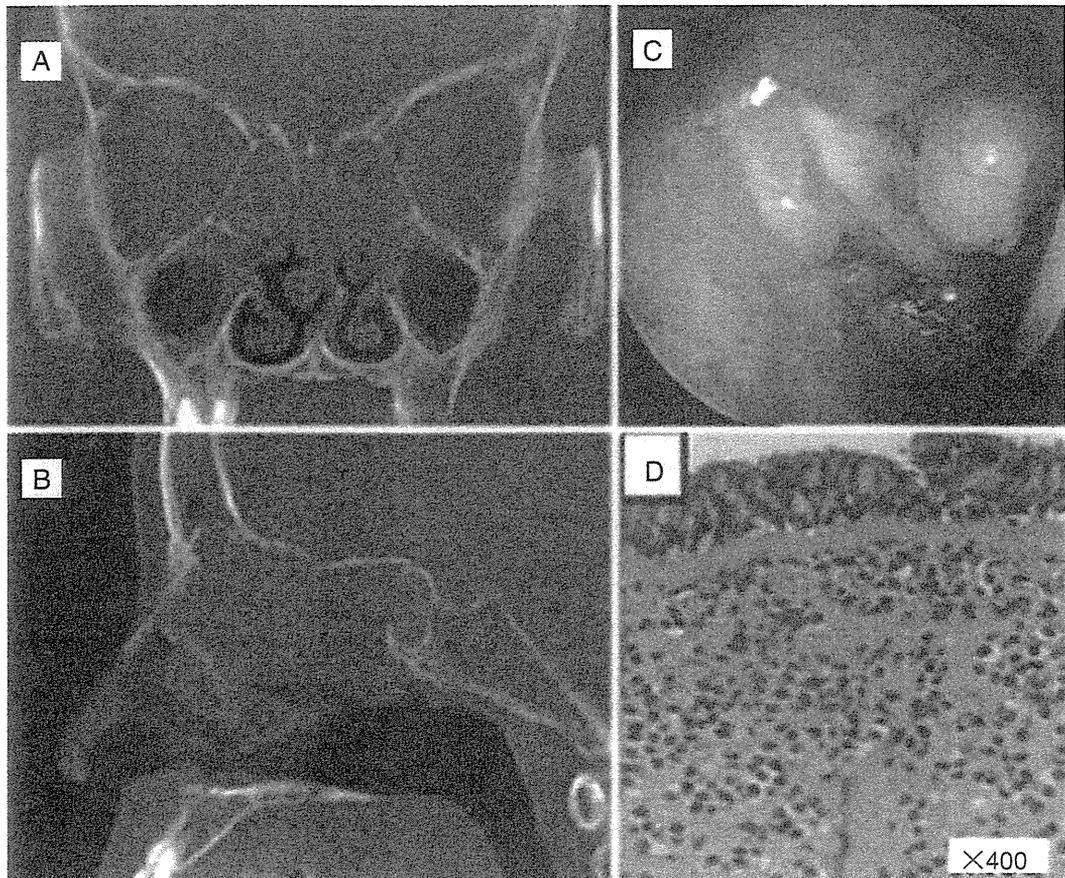


図1 好酸球性副鼻腔炎の臨床的特徴

A: 前額断CT. 篩骨洞, 嗅裂の陰影. B: 矢状断CT. 前・後篩骨洞と蝶形骨洞の陰影. C: 鼻腔所見. 多発性鼻茸. D: 鼻茸組織像. 著明な好酸球浸潤, 基底膜の肥厚, 杯細胞の増生.

分類され, 前副鼻腔群の前頭洞, 上顎洞, 前篩骨洞はOstiomeatal complex (Ostiomeatal unit: 中鼻道自然口ルート)と呼ばれる中鼻道の狭い部分に開口する. 鼻腔形態は各個人でさまざまであり, 鼻中隔彎曲や中鼻甲介蜂巢などの個人的な解剖学的variation (差異)でOstiomeatal complex

は狭小化し, アレルギー性鼻炎などによる粘膜腫脹もこの狭小化を助長する. 従来型の慢性副鼻腔炎の病因としては, これらに加えて上気道感染による粘液の過剰産生や粘液線毛機能の低下が加わり, 副鼻腔と鼻腔との交通がさらに障害される. そして, 副鼻腔内の微生物, ケミカ

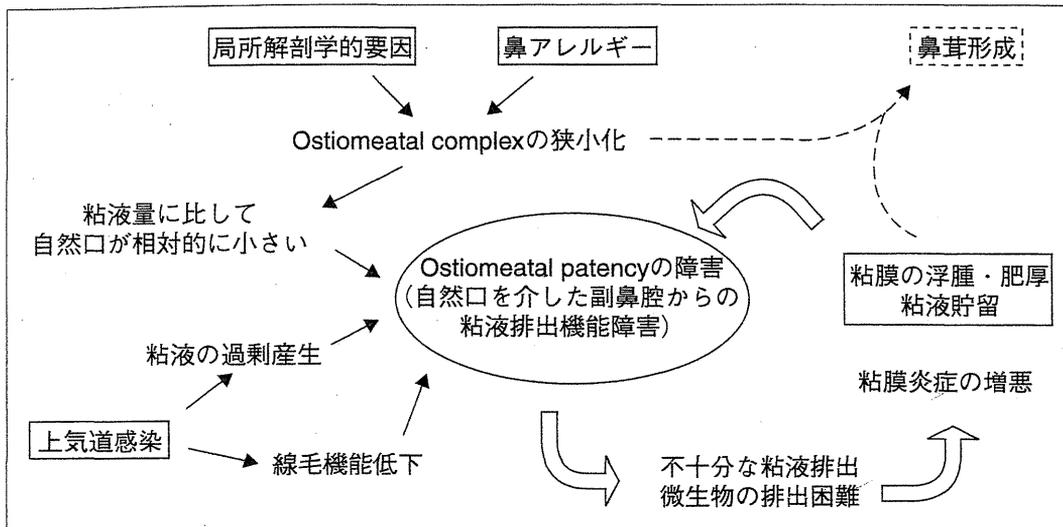


図2 従来型の慢性副鼻腔炎の成因

好酸球性副鼻腔炎は、上記の“局所解剖学的要因”，“鼻アレルギー”，“上気道感染”などの要因がなくても副鼻腔の慢性炎症や鼻茸が生じる。

ルメダイエーターや粘液などが鼻腔に排出されにくくなり、副鼻腔粘膜が腫脹して悪循環が成立し鼻茸も形成される⁶⁾(図2)。この場合には、上記の解剖学な特徴から前副鼻腔群の慢性炎症が主病変となる。

一方、好酸球性副鼻腔炎の場合には、通常は両側性病変であり局所の個人的な解剖学的variationの関与は少ない。また、アレルギー性鼻炎の合併や上気道感染の先行がないにもかかわらず副鼻腔陰影や鼻茸を生じる(図2)。そして興味深いことに、好酸球性副鼻腔炎では前篩骨洞と同様に後篩骨洞にも高度な陰影がみられ蝶形骨洞もしばしば罹患する。すなわち、好酸球性副鼻腔炎では後副鼻腔群も早期から罹患する。このように従来型の慢性副鼻腔炎と好酸球性副鼻腔炎では罹患しやすい副鼻腔が異なるが、これもそれぞれの病態の相違を反映していると考えられる。好酸球性副鼻腔炎の病態においてはOstiomeatal complexの狭小化よりも中鼻甲介の浮腫性腫脹が重要であり、それにより中鼻甲介内外の多発性鼻茸や前篩骨洞とともに後篩骨洞にも強い陰影を生じるのであろう⁵⁾。

末梢血好酸球数の増加は好酸球性副鼻腔炎の特徴の一つであり、鼻茸の浸潤好酸球数に相関する(図3)。末梢血好酸球数増加の理由はいくつかではないが、好酸球性炎症は鼻・副鼻腔のみにとどまらず、好酸球性炎症を生じやすいならんらかの全身的要因が想定される。

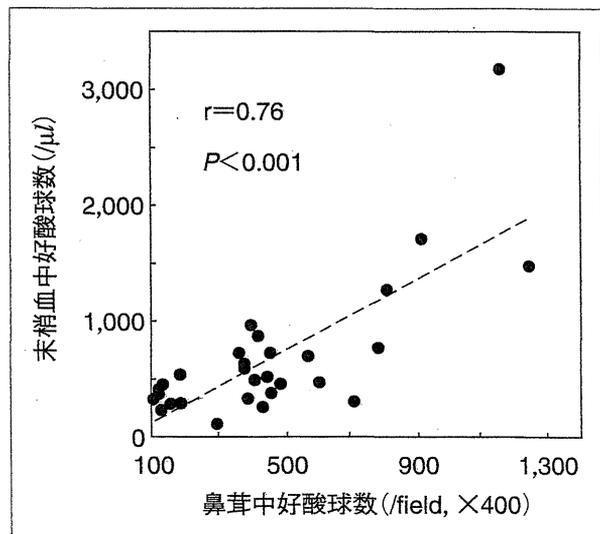


図3 鼻茸中好酸球数と末梢血好酸球数の相関³⁾

好酸球性副鼻腔炎の診断にあたっては表1の臨床的特徴が参考になるが、特に術後に鼻茸の易再発性がみられ、かつ再発鼻茸に対する経口ステロイドが著効した場合には好酸球性副鼻腔炎確実例と診断される。そして、上述の特徴的な血液検査所見とCT所見(Lund-Mackeyの評価法)を用いて好酸球性副鼻腔炎を診断する臨床的基準についてロジスティック解析で検討した⁵⁾。すると、好酸球性副鼻腔炎を従来型の副鼻腔炎と鑑別するには、末梢血好酸球数、後部篩骨洞陰影、嗅裂陰影の3つの組み合わせが最も感度・特異度が高いことを見出した。すなわち、表2に示した臨床

表2 臨床所見の組み合わせによる好酸球性副鼻腔炎診断の感度と特異度⁵⁾

臨床所見	Cut off	感度	特異度
末梢血好酸球(%)	>6 % (正常値)		
後篩骨洞陰影(Score)	≥1	0.846	0.923
嗅裂陰影(Score)	≥1		

CT所見：Lund-Mackay staging system

検査結果のみで、感度0.85,特異度0.92と高率に好酸球性副鼻腔炎が診断できることがわかった。これらの臨床的特徴は病態をよく反映していると考えられ、現在われわれは表3に示したような手順で好酸球性副鼻腔炎を診断している。

以上より、好酸球性副鼻腔炎では従来型の慢性副鼻腔炎の病因として重要なOstiomeatal complex説のみでは説明できず、病変はまず中鼻甲介(周囲)の浮腫性変化として生じ、上顎洞よりも自然口の小さい篩骨洞に陰影(病変)を生じやすく、Ostiomeatal complexに関係のない後篩骨洞群も早期から罹患すると考えられる。さらに、鼻・副鼻腔局所のみならず好酸球性炎症を生じやすい全身性要因も想定される。中鼻甲介に病変が生じやすいことについては後述する。

合併症からみた病態

好酸球性副鼻腔炎は喘息を合併することが多く、合併する喘息は成人発症の非アトピー型が

表3 好酸球性副鼻腔炎診断の実際³⁾⁵⁾

- 臨床症状
 - 一般的な慢性副鼻腔炎の症状
 - 早期からの嗅覚障害
- 鼻所見
 - 両側性の多発性鼻茸(nasal polyposis)
 - 粘稠性鼻汁
- 臨床検査(感度=0.846,特異度=0.923)
 - 末梢血液検査(好酸球増加)
 - CT所見(後部篩骨洞score≥1,嗅裂≥1)
- 喘息の合併(参考)
 - 成人発症の非アトピー型が多い
- 組織学的所見(参考)
 - 鼻茸中の浸潤好酸球数(典型例>350個 in ×400 field)
- 術後経過
 - 易再発性
 - 再発に対する経口ステロイドが著効

外来診療において1~4の所見で好酸球性副鼻腔炎の診断はほぼ可能である。手術後に6がみられれば典型例である。

多くを占める。図4に喘息、好酸球性副鼻腔炎、好酸球性中耳炎の合併の割合を示した。

われわれの施設で手術をした両側鼻茸のある慢性副鼻腔炎114例を検討すると、喘息合併例は35例であり、その内22例(63%)が好酸球性副鼻腔炎と診断された。すなわち、喘息に合併する慢性副鼻腔炎が必ずしも好酸球性副鼻腔炎とはいえないが、喘息に合併した両側鼻茸を有する慢性副鼻腔炎の約2/3が好酸球性副鼻腔炎であるともいえる。一方、好酸球性副鼻腔炎の側か

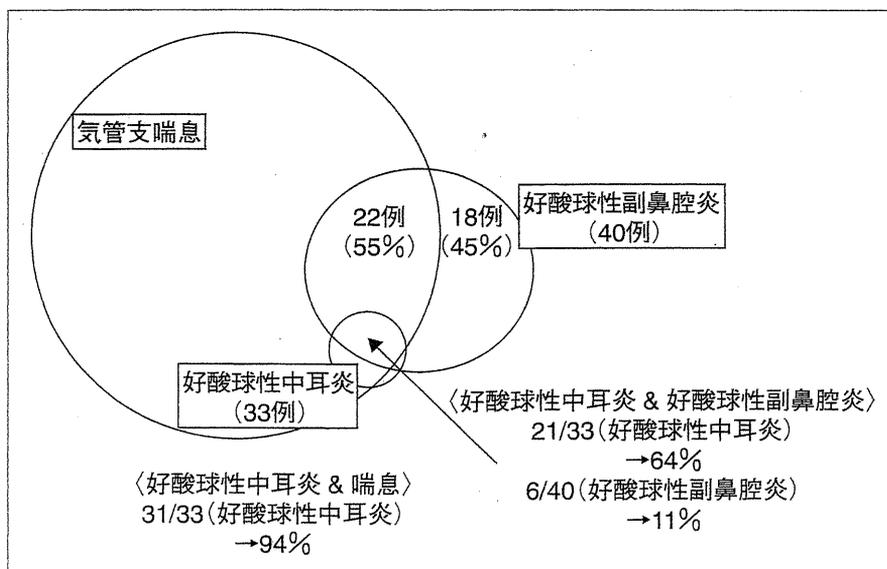


図4 好酸球性中耳炎、好酸球性副鼻腔炎、喘息の合併

らみると、40例中22例(55%)が喘息を合併していた。喘息を合併していない好酸球性副鼻腔炎患者でも、多くの症例が気道過敏性を示すので喘息発症のハイリスクグループである。また、好酸球性中耳炎患者で喘息の発症年齢と好酸球性副鼻腔炎の発症年齢を比較すると、両者の好発年齢はいずれも40歳前後であり、喘息が先行するか好酸球性副鼻腔炎が先行するかは各個人によって異なっていた⁷⁾。すなわち、好酸球性副鼻腔炎患者が喘息を合併してなくても近い将来に喘息を発症する可能性は高く、喘息(特に非アトピー型)と好酸球性副鼻腔炎の病態には共通点が多いと予想される。

鼻茸はアスピリン喘息(アスピリン不耐症; AIA)の三徴候にも含まれており、AIA患者のほとんどが好酸球性副鼻腔炎を合併する⁸⁾。AIAの病態は完全には明らかにされていないが、喘息発作を誘発するNSAIDsがプロスタグランジン産生に関与するシクロオキシゲナーゼ1(COX1)を阻害することから、プロスタグランジンとロイコトリエンを産生するアラキドン酸カスケードに関与する酵素の異常がAIAの病態として想定されている。アラキドンカスケードでプロスタグランジン産生に関与するシクロオキシゲナーゼ(COX)には2つのisoformがあるが、好酸球性副鼻腔炎鼻茸においてもCOX2の異常が報告されている⁹⁾。実際に好酸球性副鼻腔炎発症後にAIAを発症する症例も少なくなく、好酸球性副鼻腔炎の病態においてもCOXの異常が示唆される。

鼻・副鼻腔局所で 好酸球性炎症を生じる病態

好酸球性炎症を生じる病態としては、まずIgE依存性のI型アレルギーが考えられる。I型アレルギー反応の遅発相で主役となる炎症性細胞は好酸球であり、アレルギー性鼻炎を合併した慢性副鼻腔炎鼻茸にも好酸球浸潤がみられる。しかし、その好酸球浸潤の程度は好酸球性副鼻腔炎典型例に比べると軽度であり¹⁰⁾、好酸球性副鼻腔炎の好酸球浸潤はアレルギー性鼻炎のみでは説明が難しい。事実、好酸球性副鼻腔炎患者が合併する喘息は非アトピー型が多く、アレルギー性鼻炎の合併も多くはない。

好酸球の分化・活性化にIL-5が重要であることは以前より知られていたが、その他のサイトカインやケモカインも注目され、eotaxin-1, 2, 3が鼻茸への好酸球浸潤に関与していることが報告されている¹¹⁾。また最近では、好酸球を活性化するのみならず好塩基球にも作用するL-33が“自然型アレルギー”として注目されている¹²⁾。

米国においては、鼻・副鼻腔の好酸球性炎症の原因として真菌が注目されている。Ponikauらは、慢性副鼻腔炎の96%の症例で鼻汁や副鼻腔貯留液から真菌が培養されたとしてeosinophilic fungal rhinosinusitisという名称を用い、IgE非依存性の真菌による好酸球性炎症を主張した¹³⁾。しかし、その後の研究で正常者の鼻腔からも同様に真菌が検出されたので、その病的意義に関しては議論がある。Mayo ClinicのKitaらのグループは、常在する真菌の中でもアルテリナリアのみが好酸球の脱顆粒を生じ、気管支喘息患者(好酸球性副鼻腔炎患者?)から採取した好酸球ではそれがより著明であることを示した¹⁴⁾。

一方、ヨーロッパからは細菌のスーパー抗原が鼻・副鼻腔の慢性好酸球性炎症を生じることが報告されている。スーパー抗原はMHCクラスII分子に結合しT細胞の一部を非特異的にpolyclonalに刺激する。そして、局所的なIgEの過剰産生やTh2優位なサイトカイン環境を介して好酸球性炎症を生じ¹⁵⁾、鼻腔においては常在菌である黄色ブドウ球菌のenterotoxinがスーパー抗原として働くことが示されている¹⁶⁾。

また最近では、一般的な吸入抗原に対するIgEが鼻腔局所で産生されることが報告され¹⁷⁾、全身性のI型アレルギーに非依存的なIgEが鼻・副鼻腔の好酸球性炎症を生じる可能性が注目されている。さらに、好酸球性副鼻腔炎の一部の患者では真菌に対するIgEも鼻腔局所で産生されていることが報告された¹⁸⁾。すなわち、全身性のI型アレルギーがない患者においても局所で産生されるIgEが鼻・副鼻腔の好酸球性炎症に重要な役割を演じている可能性が示唆されている。喘息に対して投与された抗IgEモノクローナル抗体(オマリズマブ)が好酸球性副鼻腔炎にも著効する事実は、好酸球性副鼻腔炎病態におけるこれら局所で産生されるIgEの関与を示唆しているのかもしれない。