

## 好酸球性副鼻腔炎での呼気 NO の評価と IgE 抗体の関与について

研究分担者 春名 眞一 獨協医科大学耳鼻咽喉・頭頸部外科 教授  
研究協力者 月舘 利治 獨協医科大学耳鼻咽喉・頭頸部外科 講師  
吉村 剛 獨協医科大学越谷病院耳鼻咽喉科 講師  
中山 次久 獨協医大耳鼻咽喉・頭頸部外科 講師

### 研究要旨：

下気道において呼気 NO は、喀痰や血中の好酸球と相関を認めることから、気管支喘息における好酸球性炎症を評価するバイオマーカーである。そこで好酸球性副鼻腔炎の術前および術後の病態評価のために、呼気鼻 NO 測定を検討した。術前においては、鼻ポリープによる鼻腔閉鎖のため、重症度との相関はなかった。術後、各副鼻腔が開放された状態では、好酸球数と相関が認められ、上気道の評価に使用できる可能性が示された。

また、好酸球性副鼻腔炎での経口ステロイド薬以外の治療法を探索するために、喘息において有効性が指摘されている抗 IgE 療法の有効性について検討した。副鼻腔粘膜にも多数の IgE の存在が指摘され、抗 IgE 療法の有効性の可能性が想定された。

### A．研究目的

好酸球性副鼻腔炎は、喘息やアスピリン喘息を合併することが多く、治療として内視鏡下鼻内副鼻腔手術を施行しても予後不良であり、経口ステロイド薬のみが著効とされる。また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。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る (Lundberg, 1996)。呼気 NO (一酸化窒素) 濃度の測定は、気管支喘息における病態、重症度の判定のみならず、治療評価においてもその有用性は知られている。下気道において呼気 NO は、喀痰や血中の好酸球と相関を認めることから、気管支喘息における好酸球性炎症を評価するバイオマーカーである。一方、上気道においても、好酸球性炎症の評価としてのバイオマーカーとして期待されるが、

未だその評価に対しては十分確立されていない。喘息における低侵襲で信頼性の高い NO 濃度を、術前および術後に検討した。

一方、病態には、副鼻腔粘膜に浸潤した多数の好酸球のみでなく、組織中の IgE 抗体の増多が指摘されている。すなわち、Nasal polyposis では staphylococcus aureus が存在し、その enterotoxin がスーパー抗原となり Th2 リンパ球を刺激して IgE 抗体産生を増強しているとされる。好酸球性副鼻腔炎では、肥満細胞の増加も指摘され、IgE と架橋してどのような病態形成しているかは不明である。近年、重症喘息における抗 IgE 療法の有効性が証明されている。術後の再燃に対して、経口ステロイド薬以外の治療法を求めて、喘息において有効性確率され保険収載されている IgE 抗体療法について上気道の評価を加えた。

### B．研究方法

慢性副鼻腔炎に対して内視鏡下鼻内手術を施行した 33 例を対象とした。除外症例とし

て片側性副鼻腔炎症例、再手術症例、喫煙者、アスピリン喘息症例、完全鼻閉で NO を測定しえなかった症例とした。検討項目は CT score (Zinreich method), Polyp score (0-4), 血清総 IgE 値, 血中好酸球数, 組織中 MBP 陽性細胞数 (鉤状突起), 気管支喘息, 通年性アレルギー性鼻炎とし、呼気 NO、鼻呼気 NO に影響を与える因子を重回帰分析で解析をした。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 を口を閉じた状態で、呼気流速 50ml/秒で測定した。副鼻腔粘膜における NOS2 の発現を検討するために術中に採取し凍結保存した鉤状突起を用いて iNOS に対する免疫組織染色を施行した。一次抗体として NOS2 (Stanz Cruz Biotechnology, INC) を 400 倍の希釈率で反応させた。粘膜上皮下の NOS2 陽性浸潤細胞数をカウントした。

また慢性副鼻腔炎 (非好酸球性) と好酸球性副鼻腔炎の術後の呼気 NO 濃度を携帯型測定器 (NioxMino) で計測した。測定は安静呼気で呼気口腔と鼻腔経由の 2 つのルートで計測した。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。

アスピリン喘息合併副鼻腔炎 (AIA sinusitis), 非アスピリン喘息合併副鼻腔炎 (ATA sinusitis), 喘息合併しない副鼻腔炎 (sinusitis) の各群における再燃例において、手術前後における鼻ポリープを採取して、好酸球数、IgE 抗体陽性数、肥満細胞数 (AA1 抗体陽性数)、Amphiregulin 陽性細胞数を比較した。同時に血中 IgE 値の推移も比較した。

(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。

採取組織は、手術時の病的粘膜であり、患者の不利益になることはない。

採取した組織は、匿名化番号がつけられ、獨協医大耳鼻咽喉・頭頸部外科教室に保管する。

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

1. 慢性副鼻腔炎術前の呼気 NO 濃度は喘息と血中好酸球数と有意な相関をみたが、アレルギー性鼻炎、血中総 IgE 値、組織中 MBP 陽性細胞数、polyp score, CT score とは相関しなかった。一方、鼻呼気 NO 濃度は喘息と CT score に有意な相関を認められたが、アレルギー性鼻炎、血中総 IgE 値、血中好酸球数、組織中 MBP 陽性細胞数、polyp score とは相関しなかった。

鼻副鼻腔粘膜上皮下の NOS2 陽性細胞数は鼻呼気 NO 値に相関しなかった。一方、MBP 陽性細胞と鼻呼気 NO 値は有意な相関を示した。

2. 非好酸球性慢性副鼻腔炎と好酸球性副鼻腔炎の術後経過良好での鼻腔経由 NO 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との間には有意差はないが増加する傾向が認められた。血中好酸球数と IgE と鼻腔経由 NO との相関が認められた。

3. AIA sinusitis (4 例)、ATA sinusitis (6 例)、sinusitis (6 例) における手術時に採取した鼻ポリープ中の組織学的結果は以下の結果となった。

	AIAsinusitis	ATAsinusitis	Sinusitis
血中好酸球数	8.43%	8.29%	6.45%
組織好酸球数(x400)	355	121	170
血清総 IgE 値	354	770	135
AA1(x100)	49	62	88
Amphiregulin(x100)	2.55	1.2	1.5
組織 IgE(x100)	32	49	33

	AIAsinusitis	ATAsinusitis	Sinusitis
血中好酸球数	10.9%	6.75%	5.8%
組織中好酸球数 (x400)	197	217	110
血清総 IgE 値	312	677	118
AA1(x100)	54	59	45
Amphiregulin(x100)	2.33	1.1	0.9
組織 IgE(x100)	44	39	28

#### D. 考察

1. 呼気 NO 値に関しては、これまでの報告と同様に血中好酸球数と喘息の合併が影響していた。慢性副鼻腔炎において、鼻呼気 NO は、CT における重症度や鼻茸の大きさと逆相関の関係にあると報告されている。

(Colantonio D, et al. Clin Exp Allergy. 2002;32:698-701. Ragab SM, et al. Allergy. 2006;61:717-24.) 検討においては、CT スコアだけではなく、喘息も鼻呼気 NO に大きな影響を与えていることが明らかになった。その理由として、副鼻腔自然孔が閉鎖されることにより、副鼻腔からの NO の排泄が阻害されるとされる。

上皮下 NOS2 陽性細胞数は好酸球炎症との関連は認められるものの、鼻呼気 NO との関連は認められなかった。従って、慢性副鼻腔炎の術前においては、鼻呼気 NO は、副鼻腔の好酸球性炎症のバイオマーカーとしては適当でない可能性がある。

2. 経過良好時の非好酸球性副鼻腔炎の鼻腔経路 NO の中央値は約 100ppB であり、口腔経路 NO の正常値が 50ppB であり、鼻腔経路 NO の正常値は 100ppB 前後であると予想された。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、好酸球浸潤の増減を反映していると考えられた。経過良好時の好酸球性副鼻腔炎の鼻腔経路 NO は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。術後経過不良時、好酸球性副鼻腔炎の鼻腔経路 NO 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。今後は、ステロイド等の薬物療法による病態の変動に伴い NO の変化を計測し、内視鏡所見や CT のみならず NO での病態が把握でき、術後治療の目安になるかを検討していく。

3. 手術時の好酸球数、肥満細胞数、組織 IgE 陽性細胞は 3 群ともに高値を示した。血中好酸球数は高いが、血清総 IgE 値は、好酸球数と相関はなかった。再燃時においても同様な結果が得られた。したがって、局所での IgE 抗体と肥満細胞が産生増加し、同時に好酸球増多を引き起こすことが、好酸球性副鼻腔炎の再燃に関与していることが示唆された。抗 IgE 療法（アマリズマブ）の適応は成人で血中 IgE 濃度が 30-700IU/mL となっており、今回の対照症例ではいずれの群も合致する。IgE 抗体における好酸球性副鼻腔炎の効果についての報告は散見のみだが、鼻症状の改善を示すが鼻ポリープの消失あるいは縮小を認めないとの結果である。さらに、中断することで再燃するとの報告もある。また、好酸球性中耳炎では、治療後に耳漏が改善し、気骨導が軽度改善したと報告される。

## E . 結論

1. 術前の呼気 NO においては、以前の報告と同様に、好酸球炎症との関連が認められた。それに対して、鼻呼気 NO に関しては好酸球炎症との関連は認められなかった。しかし、鼻副鼻腔粘膜における NOS2 陽性細胞と MBP 陽性細胞は関連があることから、副鼻腔自然孔がポリープなどにより閉鎖することが、鼻呼気 NO の低下を来していると考えられた。

2. 一方、術後では、大きく各副鼻腔が開放され、呼気鼻 NO 濃度の上昇があり、病態把握の可能性が指示された。

3. 抗 IgE 療法は、重症喘息のみならず十分に好酸球性副鼻腔炎でも臨床的効果が期待でき、今後、多くの症例に抗 IgE 療法を適用して臨床的評価を行うべきである。

## F . 健康危険情報

なし

## G . 研究発表

### 1 . 論文発表

1) Yoshimura K, Kawata R, Haruna S, Moriyama H, et al. Clinical epidemiological study of 553 patients with chronic rhinosinusitis in Japan. Allergol Int. 2011 Dec;60(4):491-6.2011.

2) Majima Y, Kurono Y, Hirakawa K, Ichimura K, Haruna S, et al. Efficacy of combined treatment with S - carboxymethylcysteine (carbocysteine) and clarithromycin in chronic rhinosinusitis patients without nasal polyp or with small nasal polyp. Auris Nasus Larynx. 2012 Feb;39(1):38-47.2011.

3) Tsukidate T, Haruna S, et al. Long-term evaluation after endoscopic sinus surgery for chronic pediatric sinusitis with polyps. ANL39:583-7,2012.

4) Kuboki A, Haruna S. new technique using an enegy-based device versus conventional technique in open thyroidectomy. ANL 40:558-62,2013.

### 2 . 学会発表

1) Haruna S, Tsukidate T. Clinical management for eosinophilic sinusitis. Japan-Taiwan2011,12, Kobe.

2) Haruna S. Eosinophilic revision surgery and post operative treatment. ISIAN & IRS,2011,9,Tokyo.

3) Haruna S. Eosinophilic sinusitis and postoperative treatment. 2011.8, Seattle.

4) Haruna S. Workshop:Endoscopic sinus surgery including eosinophilic sinusitis or revision sinusitis.Toulouse.2012.6

5) 中山次久、春名眞一. 慢性副鼻腔炎における鼻呼気 NO 濃度の意義.第31回耳鼻咽喉科免疫アレルギー学会.倉敷.2013.2

6) Haruna S. Revision surgery and 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. Vienna.2012.3

7) Haruna S. (Revision) Endoscopic sinus surgery for Eosinophilic sinusitis. In JAPAN.Tokyo.2012.10

8) Haruna S. surgical management for chronic pediatric sinusitis with polyps. Seoul.2013.6

9) Haruna S. RHINOLOGY 「Foundations in 8」 Rhinoplastic and Nasal Airway Surgery」 Reconstruction of Septal Deviation. Maui. 2013.7

10) Haruna S. Endoscopic sinus surgery of frontal sinus disease.ARSR Tokyo.2013.9

11) Haruna S. Surgical management of Fungal Rhinosinusitis in Japan.Advanced nasal polyp and sinusitis.Shimane.2013.10.

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