



図 2 好酸球性副鼻腔炎症例の鼻ポリープ病理所見 (H-E 染色 400 倍)
上皮内、粘膜下層の著明な好酸球浸潤および上皮の杯細胞増多と基底膜の肥厚を認める。

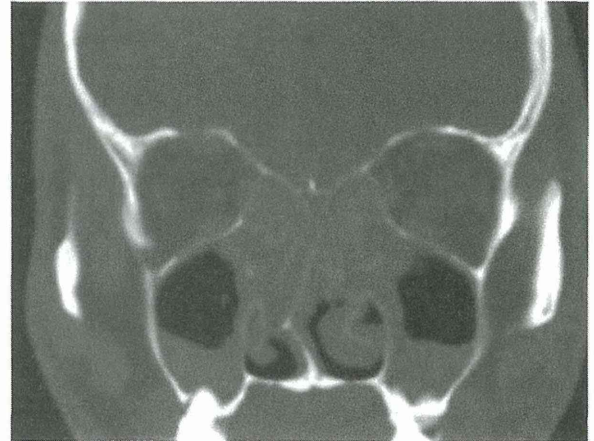


図 3 好酸球性副鼻腔炎症例の CT (冠状断) 篩骨洞、嗅裂病変が著明である。

は認めなかった ($p > 0.05$, Z test)。

好酸球 16% 以上の重症例の比率を比較すると、男性 12.0% (10/83)、女性 26.4% (14/53) と女性の方が高率となっていた。合併症について、アレルギー性鼻炎合併率は男性 55.4% (46/83)、女性 49.1% (26/53) と有意差は認めなかった ($p > 0.05$, χ^2 test)。好酸球性中耳炎合併率は男性 3.6% (3/83)、女性 18.9% (10/53) と有意に女性の方が高率であった ($p < 0.01$, χ^2 test)。喘息合併率も男性 50.6%、女性 79.2% と有意に女性の方が高率であった ($p < 0.01$, χ^2 test)。

II. 好酸球性副鼻腔炎の診断基準

Sakuma, Ishitoya らにより、

- 1) 両側鼻内に多発性の鼻ポリープを認める
- 2) 末梢血好酸球が 6% 以上
- 3) 副鼻腔 CT で篩骨洞優位の副鼻腔陰影を認める
- 4) 副鼻腔手術後のポリープ易再発、および再発ポリープにステロイド薬の全身投与が著効すること

という診断基準が示されており³⁾、当科でもこの分類に基づき副鼻腔炎の分類を行っている。

また、厚生労働省難治性疾患克服研究事業における報告書による好酸球性副鼻腔炎術前診断基準⁴⁾としては、年齢 15 歳未満：-3 点、70 歳以上：-1 点、両側病変あり：+1 点、鼻茸あり：+

1 点、嗅裂閉鎖あり：+1 点、薬物アレルギーあり：+1 点、篩骨洞陰影優位：+1 点、血中好酸球率が 3~5%：+2 点、5~8%：+3 点、8% 以上：+4 点のスコアを付け、スコア 5 で区切ると感度 76%、特異度 72%、positive predictive value 53%、negative predictive value 88% が得られたとしている。

III. 病態生理について

慢性副鼻腔炎の増悪因子として、外的因子としては黄色ブドウ球菌の菌体外毒素であるエンテロトキシン、真菌、ウイルスおよびバイオフィームなどが、また内的因子としてはアスピリン喘息合併例で示されるようにアラキドン酸代謝異常が示唆されている^{5,6)}。

黄色ブドウ球菌エンテロトキシンはスーパー抗原として、あるいはアジュバントとして好酸球性炎症に関与すると報告されている。鼻茸やムチン中には黄色ブドウ球菌エンテロトキシンが検出され、それがスーパー抗原として Th2 リンパ球を刺激して IgE 抗体産生を増強していると報告されている⁷⁾。Okano らはアレルギー性鼻炎モデルマウスでは、黄色ブドウ球菌エンテロトキシンの経鼻的な曝露は好酸球性炎症を増悪すると報告している⁹⁾。また、鼻・副鼻腔における真菌の高率な検出率などから、副鼻腔炎の発症に真菌が関与することも示唆されている⁸⁾。

さらにアラキドン酸代謝異常も好酸球性炎症の重要な因子である。リポキシゲナーゼ (LO) 系に

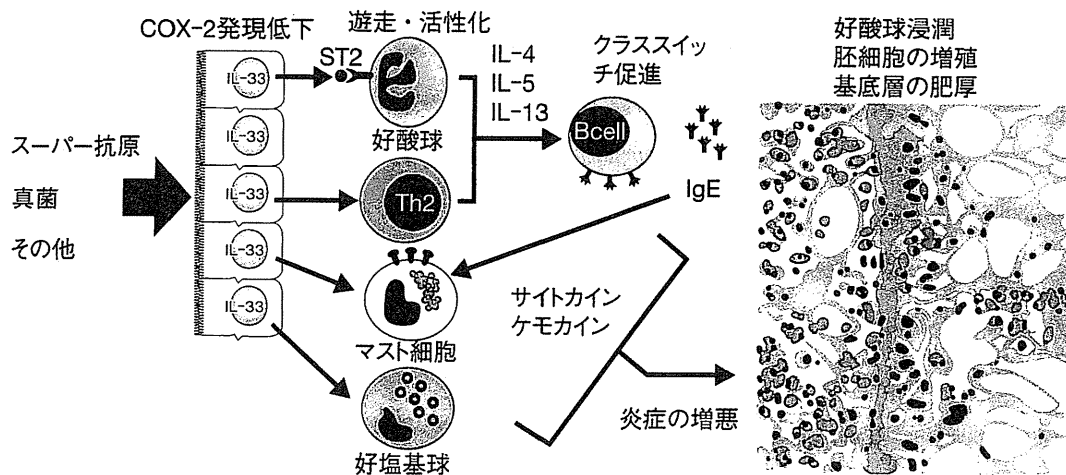


図 4 好酸球性副鼻腔炎鼻粘膜における細胞，サイトカイン動態

注目すると，アスピリン喘息を合併した好酸球性副鼻腔炎患者の尿中ロイコトリエン濃度は有意に高く，ESS (endoscopic sinus surgery) によって有意に低下する¹⁰⁾。また，シクロオキシゲナーゼ (COX) 系代謝ではアスピリン喘息患者の鼻茸では COX-2 発現が低下している⁶⁾。さらに COX 阻害の作用は PGE₂ の添加により抑制されることから，内因性の PGE₂ が好酸球性炎症に対しては抑制的に作用していると考えられている⁹⁾。

IV. ポリープ局所の細胞，サイトカイン動態について

好酸球性副鼻腔炎は，前述のように I 型アレルギーの関与は少ないと考えられ，血液検査でもアレルギーが同定されることも少ないが，ポリープ局所に Th2 優位のリンパ球浸潤を認めることが知られている^{5~7)}。Th2 型サイトカインの産生細胞は，T 細胞と肥満細胞が主体であり，好酸球や好塩基球からも産生されている。好酸球性炎症に関わるサイトカイン・ケモカインである interleukin-5 (IL-5)，IL-13 増多と IgE 増多を認めている (図 4)。

非特異的 IgE の産生はナイーブな B 細胞である IgM⁺ IgD⁺ B 細胞に IL-4 もしくは IL-13 の第一の刺激と CD40 リガンド (CD40L) の第二の刺激，2 つが同時に入ると IgE 産生細胞へクラススイッチし，IgE 産生が起こる^{11,12)}。スイッチングに先立って特有の転写が誘導され，この転写物である

ϵ germ-line transcript を証明することで IgE クラススイッチそのものを証明できることが知られている。われわれは好酸球性副鼻腔炎ポリープ中の IL-13 上昇，そのレセプターである IL-4R のダウンレギュレーション， ϵ germ-line transcript の存在を証明し，ポリープ内で IgE クラススイッチが促進されていることが示唆された (未発表データ)。

気道上皮細胞は吸入抗原に対して，最初の防御線となり炎症や免疫反応を調節している¹³⁾。IL-33 は，上皮細胞や血管内皮細胞で産生されるサイトカインであり¹⁴⁾，Th2 型のアレルギー性炎症の誘導・増悪に関与することが知られている (図 4)。好酸球性副鼻腔炎症例の鼻粘膜においても上皮細胞の核内に IL-33 を認め (図 5)，そのレセプターである ST2 も上皮細胞内に存在する (図 5)。IL-33 が好酸球性副鼻腔炎の病態にも関与することが近年示唆されており，われわれも好酸球性副鼻腔炎のポリープ中好酸球に ST2 が高発現することを確認した。本疾患と IL-33 の関連についても更なる研究が期待される。

V. 治療

前述のとおりステロイドの全身投与が著効するが，長期間のステロイド内服を余儀なくされ副作用に難渋する例も少なくない。近年抗 IgE 抗体 (omalizumab) の投与がアレルギー性鼻炎や成人喘息に治療に有効であったという報告もあり¹⁵⁾，好酸球性副鼻腔炎においても omalizumab 投与に

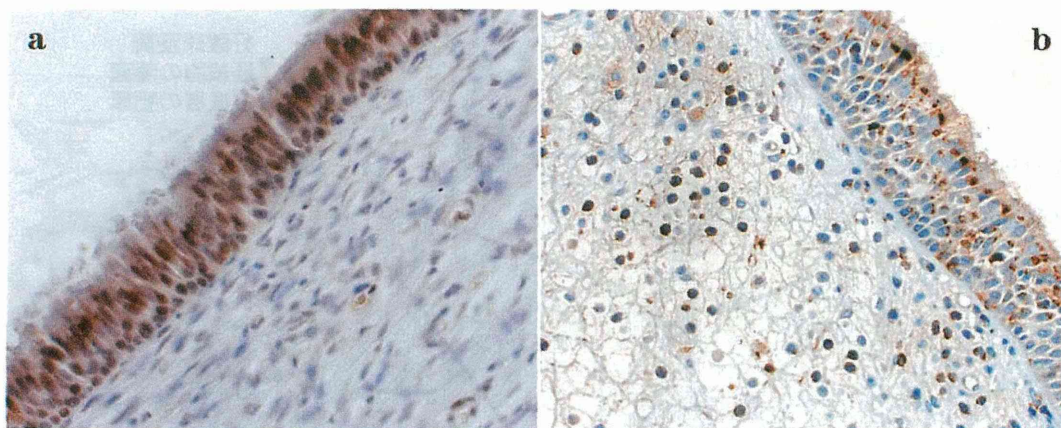


図 5 好酸球性副鼻腔炎症例ポリープの IL-33, ST2 免疫染色写真 (400 倍)

a : IL-33, 上皮細胞の核に発現。

b : ST2。上皮細胞および好酸球を中心とする上皮層下の炎症細胞に発現。

IL-33, ST2 はそれぞれ DAB (茶色) で標識 核はヘマトキシリン (青) で標識。

よりポリープの縮小を認めたと有効性が報告されている。国内でomalizumabの保険適用疾患は喘息のみであるが、今後鼻疾患においても使用可能となることが望まれる。

文 献

- 1) 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.
- 2) 山本美紀, 岡野光博, 滝下照章, 他: 好酸球浸潤を伴う慢性副鼻腔炎におけるアレルギー性鼻炎・アトピー・気管支喘息の関与, 免疫アレルギー 21 : 150-151, 2003.
- 3) Sakuma Y, Ishitoya J, Komatsu M, et al : New clinical diagnostic criteria for eosinophilic chronic rhinosinusitis. *Auris Nasus Larynx* 38 : 583-588, 2011.
- 4) 藤枝重治: 厚生労働省科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業 好酸球性副鼻腔炎の疫学, 診断基準作成等に関する研究, 平成 22 年度 総括・分担研究報告書, 2011.
- 5) Okano M, Fujiwara T, Haruna T, et al : Prostaglandin E₂ suppresses staphylococcal enterotoxin-induced eosinophilia-associated cellular responses dominantly through an E-prostanoid 2-mediated pathway in nasal polyps. *J Allergy Clin Immunol* 123 : 868-874, 2009.
- 6) 岡野光博: 好酸球性副鼻腔炎 (総説), 鼻アレルギーフロンティア 12 : 117-124, 2010.
- 7) Bachart C, Zhang N, van Zele T, et al : *Staphylococcus aureus* enterotoxins as immune stimulants ; In *Chronic rhinosinusitis ; Pathogenesis and medical management*. Hamilos DL, Baroody FM (eds), pp163-175, New York, Informa Healthcare, 2007.
- 8) Ponikau JU, Sherris DA, Kita H : The role of ubiquitous airborne fungi in chronic rhinosinusitis ; In *Chronic rhinosinusitis ; Pathogenesis and medical management*. Hamilos DL, Baroody FM (eds), pp177-184, New York, Informa Healthcare, 2007.
- 9) Okano M, Hattori H, Yoshino T, et al : Nasal exposure to Staphylococcal enterotoxin enhances the development of allergic rhinitis in mice. *Clin Exp Allergy* 35 : 506-514, 2005.
- 10) Higashi N, Taniguchi M, Mita H, et al : Clinical features of asthmatic patients with increased urinary leukotriene E₄ excretion (hyperleukotrienuria) ; Involvement of chronic hyperplastic rhinosinusitis with nasal polyposis. *J Allergy Clin Immunol* 113 : 277-283, 2004.
- 11) Fujieda S, Lin YQ, Saxon A, Zhang K : Multiple types of chimeric germ-line Ig heavy chain transcripts in human B cells ; evidence for trans-splicing of human Ig RNA. *J Immunol* 157 : 3450-3459, 1996.
- 12) 藤枝重治: 鼻粘膜局所における IgE クラススイッチングの誘導, 日鼻誌 39 : 17-19, 2000.
- 13) Schleimer RP, Kato A, Kern R, et al : Epithelium at the interface of innate and adaptive immune responses. *J Allergy Clin Immunol* 120 : 1279-1284, 2007.
- 14) Moussion C, Ortega N, Girard JP : The IL-1-like cytokine IL-33 is constitutively expressed in the nucleus of endothelial cells and epithelial cells in vivo : a novel 'alarmin' ? *PLoS One* 3 : e 3331. PMC2556082, 2008.
- 15) Verbruggen K, Van Cauwenberge P, Bachert C : Anti-IgE for the treatment of allergic rhinitis--and eventually nasal polyps? *Int Arch Allergy Immunol* 148 : 87-98, 2008

