

論文内容要旨

Monitoring of oral and nasal exhaled nitric oxide in eosinophilic chronic rhinosinusitis: a prospective study

(好酸球性副鼻腔炎における呼気中一酸化窒素濃度のモニタリング
についての検討)

American Journal of Rhinology & Allergy, 26:255-259, 2012.

主指導教員：平川 勝洋 教授

(応用生命科学部門 耳鼻咽喉科学・頭頸部外科学)

副指導教員：秀 道広 教授

(統合健康科学部門 皮膚科学)

副指導教員：竹野 幸夫 准教授

(応用生命科学部門 耳鼻咽喉科学・頭頸部外科学)

野田 礼彰

(医歯薬学総合研究科 展開医科学専攻)

一酸化窒素 (nitric oxide :NO) は一酸化窒素合成酵素 (nitric oxide synthase :NOS) の働きで気道、特に副鼻腔で豊富に産生されており、鼻腔の NO 濃度に大きく影響している。NOS には神経型 NOS (neuronal NOS :nNOS)、誘導型 NOS (inducible NOS :iNOS)、内皮型 NOS (endothelial NOS :eNOS) の 3 種類の isoform が存在している。この中で、nNOS と eNOS は神経伝達作用や血管拡張作用など生理的恒常性の維持に関与し、iNOS は炎症性サイトカインなどの刺激により誘導され多量の NO を産生し、組織障害作用に関与するとされる。そのため、呼気中一酸化窒素濃度 (fractional exhaled nitric oxide :FeNO) のモニタリングをすることは、鼻副鼻腔における炎症病態を評価するパラメーターになる可能性があると考えられている。

今回、我々は好酸球の著しい浸潤を伴う慢性炎症が特徴である好酸球性副鼻腔炎症例において、保存的治療と手術的治療を行った。治療の前後で口呼気 FeNO、鼻呼気 FeNO を測定し、FeNO の変化の客観的指標としての価値を検討した。また、FeNO の変化だけでは、得られる情報が限られると考え、手術時に摘出した組織を用いて分子生物学的検討も併せて行った。

鼻ポリープを伴った好酸球性副鼻腔炎症例 36 例のうち、12 例に対し保存的治療を行い、その他の 24 例に対して手術的治療を行った。また手術的治療群のうち 12 例においては、手術時に篩骨洞粘膜、鼻ポリープを採取した。

各治療群とも治療開始時、1 カ月後、6 カ月後に携帯型 FeNO 測定器を用いて、口呼気 FeNO と鼻呼気 FeNO を測定した。対象群として、正常例 32 例についても口呼気 FeNO と鼻呼気 FeNO を測定した。

手術時に採取した組織において免疫染色を行い、篩骨洞粘膜と鼻ポリープにおける iNOS と eNOS の局在についての検討を行った。さらに、nNOS、iNOS、eNOS、好酸球遊走因子である IL-5 の発現量についてリアルタイム PCR を用いて検討を行った。

治療前の口呼気 FeNO は、保存的治療群、手術的治療群ともに正常群よりも有意に高かった。鼻呼気 FeNO は 3 群において有意な差を認めなかった。手術的治療群では、治療後に口呼気 FeNO が有意に減少し、鼻呼気 FeNO が有意に上昇していた。保存的治療群では、治療前後で口呼気 FeNO、鼻呼気 FeNO ともに有意な変化は認めなかった。

篩骨洞粘膜と鼻ポリープにおける免疫染色の結果は、ともに iNOS の陽性反応を線毛上皮細胞と粘膜下の炎症細胞で強く認めた。eNOS については、線毛上皮細胞と毛細血管周囲の内皮細胞で陽性反応を強く認めたが、粘膜下の炎症細胞では認められなかった。

手術的治療群の組織におけるリアルタイム PCR では、篩骨洞粘膜、鼻ポリープともに iNOS と IL-5 の発現が増加していたが、nNOS と eNOS の発現には有意な差は認めなかった。

これまでの報告で、副鼻腔炎症例では下気道からの内因性 NO 産生が増加しているため口呼気 FeNO が正常群より上昇するとされていた。今回の研究でも同様の結果を示した。一方で、鼻ポリープを伴う副鼻腔炎症例では自然口を介した NO の換気が阻害されており、鼻呼気 FeNO は減少する傾向があるとの報告がある。しかし、今回の研究では好酸球性副鼻腔炎

症例群と正常群で有意な差は認めなかった。これは、治療前に自然口の開存性が障害されているにもかかわらず、炎症を起こしている鼻ポリープ、副鼻腔粘膜でのNO産生が増大していることが関係していると推察した。これは免疫染色およびリアルタイムPCRにおいて、iNOSやIL-5の活性が増加している結果からも支持される。

保存的治療群では口呼気、鼻呼気ともに治療前後でFeNOに有意な差は認めなかったのに対し、手術的治療群では口呼気FeNOが治療後に有意に減少し、鼻呼気FeNOは有意に上昇していた。これは、手術的治療群において、治癒した副鼻腔からのNO排出量が迅速に回復するのに加え、潜在的な炎症が改善することにより下気道からのNOの排出が減少するためと考えられた。好酸球性副鼻腔炎症例における手術的治療の利点は多く報告されてきたが、術後に再発を防ぐため投薬治療の継続がしばしば必要になる。経時的なFeNOの測定は、好酸球性副鼻腔炎症例に対する治療後の経過を評価する客観的な指標となる可能性が示唆された。