

## 論文審査の要旨

博士の専攻分野の名称	博 士 （ 医 学 ）	氏名	野田 礼彰
学位授与の要件	学位規則第4条第①・2項該当		
論文題目 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)			
論文審査担当者 主 査 教授 河野 修興 審査委員 教授 武島 幸男 審査委員 教授 杉山 英二			
〔論文審査の要旨〕  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種類のアイソフォームが存在している。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作用し、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、副鼻腔粘膜や鼻ポリープに好酸球の著しい浸潤を認めるの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前後での口呼気 FeNO、鼻呼気 FeNO の変化を測定し、FeNO が副鼻腔炎の病態を示す客観的指標と成り得るかを検討した。また、手術時に摘出した組織を用いて NOS の分子学的な分析も併せて行なった。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 例に対しては手術的治療を行った。保存的加療群に対してはコルチコステロイドの点鼻とロイコトリエン拮抗薬の内服を6か月間行い、手術加療群に対しては鼻内視鏡手術を行った後に、保存的加療群と同様の投薬を6か月間行なった。			

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、鼻ポリープの組織を採取した。各治療群とも治療開始時、1か月後、6か月後に携帯型 FeNO 測定器を用いて口呼吸 FeNO と鼻呼吸 FeNO を測定した。対象群として、正常例32例で口呼吸 FeNO と鼻呼吸 FeNO を測定した。また、採取した組織における iNOS と eNOS の局在について、免疫染色を用いて検討した。さらに、篩骨洞粘膜、鼻腔ポリープにおける 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 を用いて検討した。

治療前の比較では、口呼吸 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のに対し、鼻呼吸 FeNO は3群において有意な差を認めなかった。治療後の FeNO は、手術治療群で口呼吸 FeNO が有意に上昇し、鼻呼吸 FeNO が有意に減少していた。それに対し、保存的治療群では治療前後で口呼吸 FeNO、鼻呼吸 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。リアルタイム PCR による検討では、篩骨洞粘膜、鼻腔ポリープともに下鼻甲介粘膜よりも iNOS と IL5 の mRNA 発現が増加していたのに対して、nNOS と eNOS の mRNA 発現には有意な差がなかった。

いくつかの報告で副鼻腔炎症例において、下気道からの内因性 NO 産生が増加しているため口呼吸 FeNO は正常群より上昇しているとされており、著者の研究でも同様の結果であった。一方で、鼻呼吸 FeNO については、鼻腔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、減少する傾向があるとの報告がある。しかし、本研究では好酸球性副鼻腔炎群と正常群で有意差を認めなかった。これは、治療前に自然口の開存性が障害されているにも関わらず、炎症を起こしている鼻腔ポリープ、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、検体の iNOS や IL-5 の活性が増加している結果からも支持される。

治療前後の FeNO の変化は、保存的治療群では口呼吸 FeNO、鼻呼吸 FeNO ともに治療前後で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吸 FeNO が治療後に有意に減少し、逆に鼻呼吸 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 の排出は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に投薬治療の継続がしばしば必要になる。それゆえ、経時的に FeNO を測定することは、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になる可能性が示唆された。

以上の結果から、本論文は鼻副鼻腔における NO の作用を解明するとともに、好酸球性副鼻腔炎治療法の研究の発展に寄与するものと思われる。よって審査委員会委員全員は、本論文が著者に博士（医学）の学位を授与するのに十分な価値あるものと認めた。