論　文　内　容　要　旨

IL-5 and IL-6 are increased in the frontal recess of eosinophilic chronic rhinosinusitis patients

(好酸球性副鼻腔炎患者の前頭陥凹において IL-5 と IL-6 が上昇している)

Journal of Otolaryngology - Head & Neck Surgery, 46：36, 2017.

主指導教員：平川　勝洋 教授
（医歯薬保健学研究科　耳鼻咽喉科学・頭頸部外科学）

副指導教員：秀　道広 教授
（医歯薬保健学研究科　皮膚科学）

副指導教員：竹野　幸夫 准教授
（医歯薬保健学研究科　耳鼻咽喉科学・頭頸部外科学）

久保田　和法

（医歯薬保健学研究科　医歯薬学専攻）

はじめに

慢性前頭洞炎に対しての外科的治療が重要な一方で、慢性副鼻腔炎の病態生理の理解の重要性がエビデンスベースで強調されて来ている。好酸球性副鼻腔炎は難治性副鼻腔炎のサブタイプの１つである。好酸球性副鼻腔炎は副鼻腔粘膜への著明な好酸球浸潤を特徴とする。好酸球性副鼻腔炎の進展には粘膜への好酸球浸潤とそれに伴う好酸球性炎症の程度が重要であると考えられている。好酸球性副鼻腔炎患者の前頭洞炎の治療には前頭陥凹周囲の局所サイトカインの理解が必須である。好酸球性副鼻腔炎や鼻茸ありの慢性副鼻腔炎患者における篩骨洞もしくは鼻茸におけるサイトカインプロファイルは以前に報告されている。鼻茸ありの慢性副鼻腔炎患者の篩骨洞粘膜においては鼻茸なしの慢性副鼻腔炎患者と比較して IL-5、ECP、IgE、SAE-IgE が有意に上昇していることが分かっている。また、好酸球性副鼻腔炎患者の篩骨洞粘膜においては誘導型一酸化窒素合成酵素と IL-5 の上昇が報告されている。しかし、好酸球性副鼻腔炎患者の前頭陥凹におけるサイトカイン発現の特徴に関しては未だ報告がない。この研究で我々は好酸球性副鼻腔炎の病態をさらに理解するべく前頭陥凹粘膜のサイトカイン発現に関して研究した。

対象と方法

広島大学病院耳鼻咽喉科にて鼻副鼻腔内視鏡手術を行った好酸球性副鼻腔炎患者 36 名と非好酸球性副鼻腔炎患者 20 名を対象とした。手術時に鼻茸、篩骨洞粘膜、前頭陥凹粘膜の各部位に分けて検体を採取し、リアルタイム RT-PCR 法にて TGF-β、IL-5、IL-6、iNOS の mRNA 発現を測定し、２群間で比較検討した。一部の粘膜を HE 染色と IL-5、IL-6 による免疫組織化学染色を行い、２群における好酸球浸潤の程度、サイトカインの局在について比較検討した。

結果

好酸球性副鼻腔炎患者群と非好酸球性副鼻腔炎患者群との比較では RAST 陽性率と血清 IgE 値に有意差は認めなかったが、末梢血好酸球比率は好酸球性副鼻腔炎患者群が有意に高値を示した。病変の両側性、鼻茸の有無、篩骨洞優位の病変は好酸球性副鼻腔炎患者群において強く認めた。副鼻腔 CT による副鼻腔陰影のスコアは篩骨洞と前頭洞において好酸球性副鼻腔炎患者群で有意に高値だった。気管支喘息の合併率は好酸球性副鼻腔炎患者群で有意に高かった。

病理学的検査では好酸球性副鼻腔炎患者群の前頭陥凹粘膜で非好酸球性副鼻腔炎患者群に比較して粘膜下層に多数の好酸球浸潤を認めた。また好酸球性副鼻腔炎患者群の前頭陥凹粘膜の免疫組織化学染色では非好酸球性副鼻腔炎患者群に比して上皮細胞と粘膜下腺細胞の細胞質により強く IL-5 と IL-6 の発現増強を認めた。

リアルタイム RT-PCR による各サイトカインの mRNA 定量では TGF-β、iNOS においては２群間に有意差を認めなかった。一方で IL-5 はすべての部位において好酸球性副鼻腔炎患者群で有意に発現の増強を認めた。IL-6 の発現に関しては前頭陥凹粘膜において好酸球性副鼻腔炎患者群で高い傾向を示した。また、各疾患群内において上記サイトカインを副鼻腔粘膜の亜部位

別に比較検討したところ、非好酸球性副鼻腔炎群内では有意差を認めなかった。一方で好酸球性副鼻腔炎群内では前頭陥凹粘膜において IL-5、IL-6 が有意に強く発現していた。

考察

難治性副鼻腔炎の代表として、日本における好酸球性副鼻腔炎のスコアリングシステムが開発され、疾患の鑑別に役立っている。以前の研究から欧米での分類である鼻茸のある慢性副鼻腔炎患者と鼻茸のない慢性副鼻腔炎患者の副鼻腔粘膜におけるサイトカイン発現は２群で異なることが広く知られており鼻茸組織では近接する鼻粘膜と比較して IL-5 の発現が強く、TGF-β発現が低いことが示されている。今回我々はいままでに報告が見られなかった好酸球性副鼻腔炎患者と非好酸球性副鼻腔炎患者の前頭陥凹粘膜のサイトカイン発現の特徴に関して研究を行った。TGF-β は再生表皮細胞に多量に存在し組織のリモデリングに関与するサイトカインである。TGF-β に関しては２群間で発現に有意差は認めなかったため TGF-β は２群を比較する有用なバイオマーカーとならないことが示唆された。IL-5 は好酸球の好酸球の遊走、生存になくてはならないサイトカインである。IL-5 に関してはすべての部位において好酸球性副鼻腔炎患者で有意に強く発現していた。好酸球性前頭洞炎の治療には好酸球炎症のコントロールが重要であることが示唆された。IL-6 は炎症惹起性の Th2 サイトカインであり、線維芽細胞増生と膠原繊維の増生を刺激する。IL-6 に関しては前頭陥凹粘膜において好酸球性副鼻腔炎群に強く発現する傾向を認めた。また、好酸球性副鼻腔炎群では篩骨洞粘膜と比較して前頭陥凹粘膜に有意に強く発現を認めた。IL-6 が好酸球性前頭洞炎の病態形成に関与していることが示唆された。iNOS は TGF-β と同様２群間に有意差を認めなかった。これは当施設から以前に提出した結果と違うものであったが、サンプルサイズの小ささと患者選択の相違に起因すると考えられた。