

# 論文内容要旨

Nasal nitric oxide in the inferior turbinate surface decreases with intranasal steroids in allergic rhinitis: A prospective study

(アレルギー性鼻炎において、下鼻甲介表面の一酸化窒素は点鼻ステロイドにより減少した。前向き試験。)

*Auris Nasus Larynx*, 46(4):507-512,2019.

主指導教員：竹野 幸夫教授

(医系科学研究科 耳鼻咽喉科学・頭頸部外科学)

副指導教員：服部 登教授

(医系科学研究科 分子内科学)

副指導教員：上田 勉准教授

(医系科学研究科 耳鼻咽喉科学・頭頸部外科学)

高原 大輔

(医歯薬保健学研究科 医歯薬学専攻)

## 1. はじめに

アレルギー性鼻炎 (AR) の患者では、下鼻甲介で NO の増強された活性を示す。

これは気管支喘息の病態と類似し、鼻腔 NO は AR に対する客観的なマーカーとして使用できる。下気道の呼気 NO (FeNO) は臨床で幅広く使用されているが、鼻副鼻腔の解剖学的構造の多様さにより AR 患者での鼻腔 NO は信頼できる治療指標かは議論の余地がある。

本研究では、臨床的な介入試験による客観的な評価としての鼻腔 NO の適用可能性を検討した。通年性 AR 患者に対して治療ガイドラインにある点鼻ステロイド (INS) の効果を前向きデザインで評価した。

## 2. 方法

正常な被験者制御グループ間の前向き研究で行い、2015年5月から2017年3月の間で実施した。気管支喘息のない通年性 AR の患者 25 人と鼻症状のない 10 人の健常者で観察した。

AR の診断は病歴に基づき、鼻汁好酸球の陽性で鼻症状があり、そしてイエダニに対してアレルギー特異的 IgE 抗体または皮膚試験で陽性とした。

試験前にすべての被験者に鼻内視鏡検査を行い、中鼻道の開存性を評価し、鼻腔ポリープや重度の鼻中隔彎曲がないことを確認した。

気道感染症のある者、鼻の手術・アレルギー特異的免疫療法を受けた者は除外した。

AR 患者は試験前 30 日より抗アレルギー薬治療を中止した。AR 患者は 2 か月間、55  $\mu$ g フルチカゾンフランカルボン酸エステル (FF, Allermist®) で 1 日 1 回治療を受けた。

期間中、その他の抗アレルギー薬の使用は禁止した。

日本の AR ガイドラインに従い、くしゃみ、擤鼻、および鼻づまりの症状を受診時毎に記録した。

各症状を合計した総鼻症状スコア (TNSS) は、重症度の評価に用いた。

気道 NO である経口 FeNO、鼻 FeNO および鼻 NO を AR 患者の治療前、治療後 2 週間および 2 ヶ月で測定した。

生理的な気道 NO 産生の変動測定と治療による変化量の比較のため健常者も同じ予定で NO を測定した。鼻 NO は解剖学的特徴から下鼻甲介の表面近く (IT 領域) と中鼻甲介前端 (MM 領域) の 2 か所を設定した。

## 3. 結果

健常群ではいずれの NO も変化しなかった。

AR 群では 2 ヶ月間の FF 投与は、AR 患者の臨床症状の改善を認め、TNSS も 2 週間および 2 ヶ月で有意に減少した。

健常群と AR 群の間では治療前の経口 FeNO 値の有意差はなく、また AR 群での経口 FeNO 値は治療で変化はなかった。

治療前において AR 群は対照群と比較して有意に高い鼻 FeNO 値を示し、FF 治療により治療後 2

週間と2ヶ月で有意に減少した。

鼻NOはすべての条件でIT領域とMM領域で測定した。

健常者では両方の領域で変化はなかった。

治療前のAR患者はIT領域の鼻NO値は健常群と比較して有意に高かった。

FF治療によりAR群のIT領域の鼻NO値は2週間と2ヶ月でいずれも有意に低下し、健常群と有意差は認めなかった。

IT領域とは対照的に、MM領域は異なるNO値の勾配を示した。

いずれの時期でも健常群とAR群の間ではMM領域の鼻NO値に有意差はなかった。

AR群でのMM領域の鼻NO値の平均は2週間の時点でのみ有意な減少を認めた。

各被験者の同じ鼻腔ごとにMM領域とIT領域の鼻NO値の比率(MM / IT比)を作成した。

健常群のMM / IT比の平均値の変化はなかった。

対照的に治療前のAR患者ではMM/IT比の顕著な低下を認め、健常群と比較して有意に低かった。

これはIT領域のNO高値によると思われる。AR群の平均MM / IT比はFF治療により有意に増加した。2カ月の時点ではAR群と健常群の差は消失した。

#### 4. 考察

下鼻甲介での誘導型一酸化窒素シンターゼ(iNOS)の発現増強でAR患者の鼻NO値は上昇する。そのため未治療のAR患者では下鼻甲介付近の領域で鼻NO値は有意に高いため、IT領域の鼻NO値は従来の鼻FeNO値より高い識別力がある。

健常群の数値の安定が吸引法の高い再現性を示しており、また通年性AR患者での異なる流量での研究でも高い再現性がある。

IT領域の鼻NO値の減少はiNOSの発現に対するINSの阻害効果による可能性が高く、AR患者の局所NO産生の減少につながる。

INS治療の臨床効果の指標としての鼻NO値の信頼性が一貫していないのは、NO測定方法、装置の違いや鼻腔の複雑な構造におけるNO分布の変動による可能性がある。

対照群とAR群でMM領域での鼻NO値が同等なのは、AR患者へのFF治療がMM / IT比率の増加という健常群へ近づくようなNO分布のシフトによる可能性がある。

この結果はostioameatal complex(OMC)の開存性が副鼻腔におけるNO産生の他の主要な要因であると示唆される。正常な参加者の鼻腔の96.7%(58/60)は、MM/IT比>1を示した。

AR患者のMM領域へのINS治療がOMC換気によるNO流入に直接影響するかは不明である。

MM領域の鼻NO値は、FF治療の2週間後に減少したが、2ヶ月後では変化がなかった。

それには放射線学的や生物学的といった観点からの研究により現象を究明する必要がある

この研究の限界は、鼻NOの正常値の臨床で使用するようなガイドラインがなく、また副鼻腔の感染や鼻汁によるひどい鼻閉等の交絡因子があることである。

今回の結果は、鼻NOはARの治療効果における客観的な指標として有用であることを示唆している。