

論文審査の結果の要旨

博士の専攻分野の名称	博士 (医学)	氏名	高原 大輔
学位授与の条件	学位規則第 4 条第①・2 項該当		
論文題目 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。)			
論文審査担当者			
主 査	教授	堤 保 夫	印
審査委員	教授	神 沼 修	
審査委員	講 師	岩 本 博 志	
〔論文審査の結果の要旨〕			
<p>アレルギー性鼻炎 (AR) の患者の下鼻甲介では NO 活性は増強している。これは気管支喘息の病態と類似し、下鼻甲介付近の鼻 NO は AR に対する客観的な指標になりうる可能性がある。下気道の口呼気 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は複雑さにより AR 患者での鼻内の NO 濃度 (鼻 NO) は治療指標として信頼性があるかは議論の余地がある。</p> <p>本論文は鼻 NO が治療効果の客観的な指標としての妥当性があるかを臨床的な介入によって検討したもので、通年性 AR 患者に対して鼻アレルギー診療ガイドラインに沿った点鼻ステロイド (INS) 投与での治療効果を前向きデザインで評価した。</p> <p>健常者と AR 患者の間で前向き研究を行い、2015 年 5 月から 2017 年 3 月の間で実施した。通年性 AR の患者 25 人と 10 人の健常者で観察した。AR の診断は、病歴、鼻症状および鼻汁好酸球陽性、ヒョウヒダニに対するアレルギー特異的 IgE 抗体もしくは皮膚試験陽性とした。試験前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湾曲がないことを確認した。気道感染症のある者、鼻の手術歴・アレルギー免疫療法を受けた者は除外した。</p> <p>AR 患者は試験の 30 日前から治療を中止し、55 μg fluticasone furoate (FF、Allermist®) による治療を毎日 2 ヶ月間行った。観察期間中はその他の治療は禁止した。日本の鼻アレルギー診療ガイドラインに従い、くしゃみ、擤鼻および鼻閉の症状を受診毎に記録した。各症状スコアを合計した総鼻症状スコア (TNSS) を重症度の評価に用いた。評価項目として口呼気 NO、鼻呼気 NO 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。健常者も同じ日程で測定した。鼻 NO の測定部位は解剖学的特徴から下鼻甲介表面 (IT 領域) と中鼻甲介前端 (MM 領域) の 2 か所を設定した。</p> <p>健常群では NO の変化はなかった。AR 群では治療後の TNSS は 2 回とも有意に減少した。両群間では口呼気 NO の差はなく経時的な変動もなかった。治療前の鼻呼気 NO は健常群 (平均 33.2ppb, n=10) と比較し、AR 群 (平均 44.9ppb, n=25) では有意に高値を示し、治療後 2 週間 (同 35.9ppb)、2 ヶ月 (同 35.1ppb) で減少した。また健常者の鼻 NO は IT・MM 領域で変化はなかった。治療前の IT 領域の鼻 NO は AR 群 (同 109ppb) で健常群 (同 62.5ppb) より有意に高かった。治療で AR 群の IT 領域の鼻 NO は経時的に低下し、2 ヶ月の時点 (同 71ppb) で健常群 (同 55.2ppb) との意差は消失した。MM 領域の NO は異なった濃度勾配を示した。両群間での MM 領域の鼻 NO に差はなく、AR 群での MM 領域の鼻 NO は 2 週間後のみ有意な減少 (同 120ppb \rightarrow 同 107ppb) を認めた。各被験者の鼻腔毎に MM 領域と IT 領域の鼻 NO の比率 (MM/IT 比) を算出した。健常群の MM/IT 比の平均値の継時変化はなかった。対照的に治療前の AR 患者では MM/IT 比 (1.17) は健常群 (2.04) と比較して低く、IT 領域の NO 高値を反映していた。AR 群の平均 MM/IT 比は INS 治療により増加し、2 ヶ月の時点で AR 群 (1.7) と健常群 (1.99) の差異は消失した。</p> <p>AR では下鼻甲介の誘導型一酸化窒素シンターゼ (iNOS) の発現亢進により鼻 NO</p>			

は上昇し、未治療 AR 患者ではアレルギー炎症の部位である IT 領域の鼻 NO は有意に高いと解釈可能である。INS 治療後の AR 患者では TNSS スコアの改善と IT 領域の鼻 NO の低下は相関を認めたため、鼻 NO は鼻呼気 NO より高い識別力があると解釈可能である。健常群の鼻 NO は大きな変動がなく、吸引法は高い再現性があると言える。またこのことは、通年性 AR 患者に対する異なる吸引流量での報告と一致するものである。IT 領域の鼻 NO の減少は iNOS の発現に対するステロイドの阻害効果による可能性が高く、AR 患者の局所 NO 産生の減少を直接的に反映している。AR の治療効果の指標として鼻 NO の信頼性は未確立であるが、その理由として測定方法・装置の差異や鼻腔の複雑な構造の NO 分布の変動がある。両群での MM 領域の鼻 NO に差はなかったが、AR 群の鼻 NO は INS 治療により NO 分布が変化し MM/IT 比の増加を認めた。このことから ostiomeatal complex (OMC) の開存した被験者では、副鼻腔が NO 産生の他の主要な因子であることが示唆された。また健常者における全検査の 96.7% (58/60) では MM/IT 比 >1 であった。AR 患者への INS 治療により副鼻腔の NO が OMC 経由の換気で鼻内へ流入し、MM 領域の鼻 NO へ影響するかは不明である。本研究でも MM 領域の鼻 NO は治療で変化せず、アレルギー性炎症による鼻 NO 産生が MM 付近の NO 勾配に影響するかは不明であった。それには放射線診断での評価や生物学的な分析により NO 分布を解明する必要がある。本研究の限界は、鼻 NO の基準値が規定されていないことや感染や鼻汁による重度な鼻閉等の交絡因子があることである。鼻 NO は簡便かつ非侵襲的に測定でき、病態生理学的機序に基づいたバイオマーカーであるため、AR に対する治療効果の客観的な指標として有用である。

以上の結果から、本論文はアレルギー性鼻炎に対する治療効果の客観的な指標を提案する重要な研究と考えられる。

よって、審査委員会委員全員は、本論文が著者に博士（医学）の学位を授与するに十分な価値があるものと認めた。