

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	小田 尊志
学位授与の条件	学位規則第 4 条第①・2 項該当		
論文題目			
Exhaled Nitric Oxide and Olfactory Dysfunction in Patients with Asthma: Association with Chronic Rhinosinusitis (喘息患者における呼気一酸化窒素と嗅覚障害：慢性鼻副鼻腔炎との関連)			
論文審査担当者			
主 査	教授	田中 暁生	印
審査委員	教授	神沼 修	
審査委員	准教授	岩本 博志	
〔論文審査の結果の要旨〕			
<p>嗅覚は，日常生活の質を高く保つことや周辺環境の危険を察知することに関わり，人類にとって重要な感覚のひとつである。嗅覚障害は，喘息患者においては上気道の併存疾患であると同時に，診断すべき重要な臨床症状である。嗅覚障害には様々な原因や病態があるため，各種検査や治療手段を適切に選択し，診断および加療を行う必要がある。呼吸器疾患の診断において，喘息患者における嗅覚障害の病因とその有病率を明らかにすることは，臨床医にとって有益であると考えられるが，現在のところその詳細については報告されていない。</p> <p>慢性鼻副鼻腔炎（Chronic Rhinosinusitis, CRS）は，種々の免疫応答に応じた炎症機序によって引き起こされる疾患であり，臨床症状が 12 週間以上持続するものと定義される。好酸球性鼻副鼻腔炎（Eosinophilic Chronic Rhinosinusitis, ECRS）は 2 型炎症を背景とする疾患で，篩骨洞を中心に好酸球浸潤を伴う鼻茸が存在し，高率に嗅覚障害を伴う易再発性で治療抵抗性の CRS のサブグループである。喘息を併発することが多く，それぞれの病状は互いの疾患に対する重症化因子と難治化因子であることが報告されている。喘息患者の約 40%～70%が CRS を合併し，逆に CRS 患者の約 20%に喘息を罹患することも知られている。</p> <p>ECRS 患者では喘息の併存と関係なく，呼気一酸化窒素（FeNO）濃度が上昇することを示されている。また FeNO 値測定は，喘息における 2 型炎症のバイオマーカーとして確立されている。FeNO 値は，吸入ステロイド薬や抗 IL-4/IL-13R 抗体による治療などに反応し，低下する。そこで本研究では，喘息患者における FeNO 値によって嗅覚障害の病因や発症頻度が異なるという仮説をもとに一連の解析を行った。</p> <p>2012 年から 2020 年の間に広島大学病院耳鼻咽喉科および呼吸器内科を受診した 47 名の喘息患者を対象とした。患者背景と臨床所見として，年齢，性別，肥満度，喘息コントロールテスト，喘息コントロール質問票，喘息治療薬の使用状況，肺機能検査結果，FeNO 値，血中好酸球数を検討した。嗅覚障害の有無と重症度は，T&T オルファクトメトリー，Sino-Nasal Outcome Test (SNOT) -22，問診結果から評価した。嗅覚障害の病因は，診療録，血液検査，鼻内視鏡検査，単純 X 線撮影，CT，MRI 画像に基づいて診断した。ECRS の診断は，本邦での臨床診断基準である Japanese Epidemiological Survey of Refractory Eosinophilic Chronic Rhinosinusitis (JESREC) スコアが 11 点以上とした。統計処理はグループ間比較に，カイ二乗検定，フィッシャーの正確検定，ボンフェローニ補正を用いたマン・ホイットニー U 検定を用いた。単変量および多変量ロジスティック回帰分析を行い，年齢，性別，肺機能から独立した ECRS との関連因子を検討した。また嗅覚障害と FeNO 値によって，ECRS の有病率を比較した。</p> <p>47 人の喘息患者は ECRS 群（n=17），非好酸球性副鼻腔炎（NCRS）群（n=13），CRS のない群（n=17）の 3 群に分類された。FeNO 値および血中好酸球数は，ECRS 群で有意に高値であり，また ECRS 群では内視鏡検査による鼻茸スコアおよび嗅覚障害の有病率が，CRS のない</p>			

群と比較して有意に高値であった。嗅覚障害は喘息患者 47 例中 30 例に認められた。最多の病因は CRS であり、同時に FeNO 値が高値の喘息患者においては ECRS が最多の病因であった。一方で、FeNO 値が低値の喘息患者においては、NCRS が最多の病因であった。また、嗅覚障害の有無と FeNO 値による分類では、嗅覚障害があり FeNO の高値患者群では ECRS の有病率が有意に高いことが示された。

本研究で、ECRS と NCRS の両方が喘息患者における嗅覚障害の主たる病因であることが示された。FeNO 値により CRS 病態の表現型の推測が可能であることも示された。さらに ECRS 合併リスクが高い喘息患者は、FeNO 値と嗅覚障害の有無を組み合わせることで高い確率で抽出可能であることが判明した。これらの結果は、嗅覚障害を合併した喘息患者において上気道炎症と下気道炎症が密接に関連することを裏付けるものといえる。

以上の結果から、本論文は、気管支喘息、慢性鼻副鼻腔炎、嗅覚障害、FeNO のそれぞれの関連性を明らかにしたものであり、今後の呼吸器内科学と耳鼻咽喉科学の発展に寄与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、本論文が小田尊志に博士（医学）の学位を授与するに十分な価値あるものと認めた。