

# Reduced nasal nitric oxide levels in patients with eosinophilic chronic rhinosinusitis

学位名	博士(医学)
学位授与機関	福井大学
学位授与年度	2020
学位授与番号	13401医博甲第484号
URL	<a href="http://hdl.handle.net/10098/00028728">http://hdl.handle.net/10098/00028728</a>

## 学位論文の要旨

※ 整理番号		ふりがな 氏名	よしだ かなこ 吉田 加奈子
学位論文題目	Reduced nasal nitric oxide levels in patients with eosinophilic chronic rhinosinusitis (好酸球性副鼻腔炎患者における nasal NO の低下)		
<p><b>【目的】</b></p> <p>好酸球性副鼻腔炎 (Eosinophilic chronic rhinosinusitis ; ECRS) と気管支喘息は、炎症の首座が上気道か下気道かで異なるが、いずれも Type2 炎症を主体とした好酸球性アレルギー性気道炎症である。ECRS において、気管支喘息の合併は、難治再発に関わるリスクファクターの一つである。気管支喘息では、呼気中一酸化窒素 (Fractional exhaled nitric oxide ; FeNO) が病態を反映する重要なバイオマーカーとされている。</p> <p>気道において、最も主要な NO 産生源は副鼻腔である。副鼻腔で産生された NO (nasal NO) は、気道局所における生体防御や副鼻腔の恒常性維持に重要な役割を果たしている。さらに、nasal NO は下気道に作用し、動脈酸素分圧を上げ、肺血管抵抗を下げることで、心肺機能の調節にも関与していることが報告されている。この様に、nasal NO は上気道だけでなく、下気道に対しても重要な保護的機能を果たしていると考えられている。</p> <p>nasal NO の測定は非侵襲的かつ簡便に行うことが可能である。我々は、気管支喘息と同様に、ECRS において nasal NO 値が病勢を反映する臨床マーカーとなる可能性を考え、本研究を行った。</p> <p><b>【方法】</b></p> <p>福井大学耳鼻咽喉科・頭頸部外科で、慢性副鼻腔炎 (chronic rhinosinusitis ; CRS) に対して初めて内視鏡下鼻・副鼻腔手術 (endoscopic sinus surgery ; ESS) を行った、ECRS 患者 25 人、non-ECRS 患者 45 人、鼻副鼻腔に疾患を持たないボランティア 33 人を control として nasal NO の比較検討を行った。Sievers Nitric Oxide Analyzer (NOA 280i; GE Analytical Instrument) を用いて、鼻呼気中の NO (nasal FeNO) から口呼気中の NO (oral FeNO) を引いた値を nasal NO とした。次に、nasal NO と末梢血中好酸球割合、鼻粘膜組織中の好酸球数、CT スコア、鼻茸スコア、鼻腔通気度検査、JESREC score との関係を検討した。さらに、nasal NO の術後変化の検討を行った。最後に、ROC 曲線を作成し、cut off 値の最適値を求めた。</p> <p><b>【結果】</b></p> <p>①CRS における nasal NO の検討</p> <p>ECRS 患者群では、control 群、non-ECRS 患者群と比較し nasal NO が有意に低かった (<math>P &lt; 0.001</math>)。下気道で産生された NO (oral FeNO) が nasal NO に影響を与えている可能性を除外するために、両者間の相関を調べたが、統計学的に有意な相関は認めなかったことから、nasal NO と oral FeNO とは独立した値であると考えられた。ECRS 患者群、non-ECRS 患者群いずれにおいても、気管支喘息やアレルギー性鼻炎の合併の有無、喫煙の有無で nasal NO に統計学的有意差はなかった。</p> <p>②nasal NO と臨床所見との相関</p> <p>nasal NO と末梢血中好酸球割合との間 (<math>r = -0.2434, P &lt; 0.05</math>)、鼻茸組織中好酸球数との間 (<math>r = -0.3652, P &lt; 0.001</math>) には、いずれも有意な負の相関を認めた。</p> <p>nasal NO と CT スコアとの間にも有意な負の相関を認め (<math>r = -0.4303, P &lt; 0.001</math>)、特に ECRS 患者群において、non-ECRS 患者群と比較し、より強い負の相関を認めた。</p> <p>さらに、ECRS の特徴である巨大な鼻茸で中鼻道の副鼻腔自然口が閉塞するため nasal NO が低下するという可能性を除外するため、nasal NO と鼻腔通気度、鼻茸スコアとの相関を調べた。その結果、nasal NO と鼻腔通気度、鼻茸スコアとの間に有意な相関は認めなかった。</p> <p>③nasal NO の術後変化</p> <p>術前と術後 3 か月、術後 6 か月の nasal NO の経時的変化を調べたが、術後 6 か月では、ECRS 患</p>			

者群、non-ECRS 患者群共に、術前と比較し nasal NO 値が徐々に上昇する傾向はあるものの、統計学的な有意差のある上昇は認めなかった。

④nasal NO と JESREC score との相関

nasal NO と JESREC score との間には有意な負の相関を認めた。

⑤ROC 曲線

ECRS、CRS 診断における nasal NO の有用性を調べる目的で、ROC 曲線を作成し cut off 値を求めた結果、CRS では 77.3ppb(感度 71.4%、特異度 84.9%)、ECRS では 53.0ppb(感度 76.0%、特異度 97.0%)であった。

【考察】

nasal NO と CT スコアとの関係から、副鼻腔炎における炎症の強さが nasal NO の抑制に関係することが推察された。一方、nasal NO と鼻茸スコア、鼻腔通気度との間に統計学的に有意な相関がなく、さらに ESS により副鼻腔自然口を開放してもすぐには nasal NO が上昇しないことから、単純に鼻茸によって中鼻道が閉塞するため nasal NO の拡散障害が生じて低下するわけではないことがわかった。通常 ESS 後 6 か月までには、粘膜が完全に再上皮化し、少なくとも見た目は正常粘膜に見えるようになる。しかし、NO 産生の過程まで完全回復するには、さらに時間を要することが考えられる。これらの結果から、副鼻腔における nasal NO の産生は、粘膜の障害、特に好酸球性炎症によるダメージによって抑制され、副鼻腔粘膜が完全性を回復することによって増加する可能性が示唆された。

ECRS 患者の鼻粘膜において NO 産生が抑制されるメカニズムはまだ明らかではない。我々は、Type2 炎症により t-PA(tissue plasminogen activator)の発現が抑制され、細胞膜受容体である LRP-1(low-density-lipoprotein receptor-related protein-1)を介した誘導型 NO 合成酵素(iNOS)の発現に影響を与えることが関与すると考えているが、さらなる検討が必要である。

NO は鼻茸由来の線維芽細胞でのコラーゲン産生を誘導することから、創傷治癒において重要な働きをされると考えられている。そのため、nasal NO が低下するとコラーゲン産生が抑制されるため、フィブリンの置換と創傷治癒が阻害され、鼻粘膜における炎症と浮腫が遷延する。その結果、ECRS の特徴である鼻茸が発達すると考えられる。

ECRS 患者における nasal NO と血液中、鼻粘膜組織中の好酸球との関係は、下気道における報告とは逆の結果となった。これに対して我々は、副鼻腔粘膜と下気道粘膜とでは、NO 産生などの好酸球性炎症に対する反応が有意に異なるのではないかと推測している。実際、副鼻腔粘膜では好酸球性炎症に対する反応として、粘膜に浮腫が生じ、鼻茸が形成されるが、気管支喘息において下気道に粘膜浮腫や polyp 病変が形成されることは決してない。さらに、TGF- $\beta$ 1 に対する線維芽細胞の分布は気道内において不均一な反応を示し、この不均一性により上気道と下気道での炎症に対する病理学的な違いが生じるとの報告もある。それゆえ、下気道においては Type2 炎症により NO 産生が亢進するが、副鼻腔においては NO 産生が抑制される可能性があると考えられる。

【結論】

nasal NO が ECRS の重症度を反映する非侵襲的で簡便な臨床マーカーとなる可能性、そして ECRS 患者における低い nasal NO が ECRS の病態形成に関与する可能性が示唆された。今後、副鼻腔局所で nasal NO を誘導することが、ECRS の病態改善につながり、新しい治療アプローチとなる可能性も示唆された。

備考 1 ※印の欄は、記入しないこと。

2 学位論文の要旨は、和文により研究の目的、方法、結果、考察、結論等の順に記載し、2,000 字程度にまとめタイプ等で印字すること。

3 図表は、挿入しないこと。