（様式　乙 8）

氏　　名	吉　村　勝　弘
（ふりがな）	（よしむら　かつひろ）
学位の種類	博士（医学）
学位授与番号	乙　第　　号
学位審査年月日	平成　24 年　2 月 22　日
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 2 項該当
学位論文題名	Clinical Epidemiological Study of 553 Patients with Chronic Rhinosinusitis in Japan （日本における慢性鼻副鼻腔炎症例 553 例を対象とした臨床疫学的調査）
論文審査委員	（主）　教授　河　野　公　一 教授　吉　田　龍　太　郎 教授　植　野　高　章 教授　浮　村　聡

学位論文内容の要旨

《はじめに》

慢性副鼻腔炎は、耳鼻咽喉科領域において一般的な疾患である。従来の慢性副鼻腔炎は、細菌感染を主とする膿性鼻漏・後鼻漏を特徴とし、内視鏡下鼻内副鼻腔手術と 14 員環マクロライド系抗菌薬の少量長期投与を組み合わせた治療を行うことで良好な成績が得られていた。しかし 1990 年以降、アレルギー性炎症を伴う副鼻腔炎、いわゆるアレルギー性副鼻腔炎が急速に増加した。アレルギー性副鼻腔炎は一般に治療に抵抗する症例が多く、臨床的に難治性副鼻腔炎として注目されるようになった。①成人発症、②両側多発性鼻茸、③嗅覚障害、④血液中好酸球増多、⑤CT で中心型（篩骨洞優位）病変、⑥全身ステロイド投与が有効などの臨床的特徴があげられ、病理組織学的観点から、副鼻腔粘膜に著明な好酸球浸潤が確認され、「好酸球性鼻副鼻腔炎」という疾患概念が提唱された。同様の疾患群

は欧米でも報告されているが、診断基準に関する一致した見解は未だに得られていない。また、下気道疾患である喘息との関連も指摘され、鼻内所見と喘息症状がほぼ一致して推移することも報告されている。そこで我々は慢性鼻副鼻腔炎の現状、および鼻副鼻腔炎と下気道疾患との関連について大規模な疫学調査を行った。

《方　法》

2005 年 6 月から 10 月までの 5 ヶ月間に、6 つの異なる地域の大学附属病院耳鼻咽喉科を受診した慢性副鼻腔炎患者 553 例を対象に、診察およびアンケート調査を施行した。副鼻腔炎に関する項目として、罹患期間、嗅覚障害の有無、副鼻腔炎に対する手術歴を問診し、また内視鏡を用いた診察で鼻茸の有無を確認した。2～3 ヶ月間の保存的加療に抵抗する症例および鼻茸を有する症例に対して手術治療を行った。手術を行った症例について、摘出標本（副鼻腔粘膜および鼻茸）を HE 染色し、好酸球浸潤の程度を病理組織学的に検討した。全炎症細胞中の好酸球の割合によって、好酸球浸潤の程度を、軽度（＜15%）、中等度（15%≦、＜30%）、高度（30%≦）の 3 段階に分類した。また、手術前後で合併する下気道疾患の症状および投薬量の変化を確認した。これらの診察およびアンケートで得られた各調査項目を統計学的に検討した。統計処理には、ソフトウェア「JMP」を用い χ^2 検定を行った。$p<0.05$ をもって統計学的有意とした。

《結　果》

全 553 例の内訳は、男性 317 人、女性 229 人、回答なし 7 人であった。年齢は 51.5±18.8 歳（3-92 歳）であった。慢性副鼻腔炎の平均罹病期間は、8.8±13.2 年（0.3−66 年）であった。全 553 例のうち鼻茸合併率は 55.9%、嗅覚障害合併率は 38.0%であった。手術施行例 255 例（全体の 46.1%）でみると、鼻茸合併率は 67.5%、嗅覚障害合併率は 47.5%であった。鼻茸合併例の 57.0%に嗅覚障害を認め、鼻茸と嗅覚障害の間には、統計学的に有意な関連が認められた（$p<0.0001$）。組織中好酸球浸潤と嗅覚障害の関係を検討できた 198 例中、中等度以上の好酸球浸潤を認めた症例は 45.4%であったが、嗅覚障害を認めた 99 例

に限れば 71.7%に認めた。

全 553 例中、気管支喘息は 23.1%（Aspirin tolerant asthma: ATA17.9%、Aspirin intolerant asthma: AIA 5.2%）、COPD は 2.7%に合併がみられた。副鼻腔炎と喘息の発症時期に関しては、統計学的に有意な相関は認められなかった。喘息合併症例の鼻茸合併率は ATA では 78.4%、AIA では 89.7%であるのに対して、下気道疾患非合併例では 50.0%であり、統計学的に有意に高い鼻茸合併率を示した（$p<0.0001$）。嗅覚障害合併率も ATA では 58.1%、AIA では 85.2%であるのに対し、下気道疾患非合併例では 34.5%であり、統計学的に有意に高い嗅覚障害合併率であった（$p=0.0002$、$p<0.0001$）。組織中好酸球浸潤と下気道疾患の関係を検討できた 210 例中、中等度以上の好酸球浸潤を認めた症例は ATA では 100%、AIA では 90.9%であった。手術前後における下気道疾患症状の変化を検討すると、喘息合併例の 73.4%が症状の改善や投薬量の減少を認めた。残る 26.6%は不変であり、増悪した症例は認めなかった。

《考　察》

本邦の異なる地域で大規模疫学調査を行うことで、現時点における慢性鼻副鼻腔炎症例の臨床像を把握することができた。副鼻腔炎症例の半数に鼻茸が合併し、3 分の 1 に嗅覚障害がみられた。鼻茸合併例では非合併例の約 3 倍に嗅覚障害がみられ、また嗅覚障害のある例で有意に組織中好酸球浸潤の程度が高かった。正中部を中心とした鼻茸の合併が好酸球性鼻副鼻腔炎の診断基準案の一つとして提唱されているが、今回の結果はその基準案を支持するものであった。好酸球性鼻副鼻腔炎は鼻茸組織中の好酸球浸潤を特徴とすることから喘息との関連が疑われてきた。副鼻腔炎症例の 23%に喘息の合併がみられた。喘息症例からみると ATA 症例の 78%、AIA 症例の 90%に鼻茸合併がみられ、しかもそれらの鼻茸のほとんどすべてにおいて高度な好酸球浸潤を認めた。これらの結果は好酸球性鼻副鼻腔炎が上気道、喘息が下気道の疾患であるが、両者とも好酸球が関与する、「one airway, one disease」の概念を支持するものであった。

好酸球性鼻副鼻腔炎は鼻茸等への好酸球性浸潤を特徴とする。しかし術前に診断を確定

できることが重要であり、現在本邦ではさまざまな診断基準案が提唱されているが未だ確定したものはない。今回の疫学調査の結果が、好酸球性鼻副鼻腔炎の診断基準作成の重要な参考資料になると考えられた。

（様式　乙９）

論　文　審　査　結　果　の　要　旨

組織中好酸球浸潤を特徴とする好酸球性鼻副鼻腔炎は、近年増加傾向にあるものの、明確な診断基準は未だ検討段階であり、正確な病態も解明されていない。また鼻内所見と喘息症状がほぼ一致して推移することから、気管支喘息との関連も示唆されている。同様の疾患群は欧米でも報告されているが、一致した見解は未だに得られていない。本邦でも、慢性副鼻腔炎の現状、および副鼻腔炎と下気道疾患との関連について、大規模な疫学調査は未だ施行されていない。

申請者は、今回、本邦における慢性鼻副鼻腔炎の実態を把握するため、同時期に異なる地域にある大学附属病院 6 施設を対象に、罹病期間、嗅覚障害、鼻副鼻腔疾患に対する手術歴、下気道疾患の有無を聞き取り調査し、さらに鼻茸の有無、組織中好酸球浸潤の程度を調査した。

その結果、現時点における慢性鼻副鼻腔炎症例の臨床像を把握することができた。鼻茸と嗅覚障害には、統計学的に有意な相関が認められ、また嗅覚障害を伴う症例では有意に好酸球浸潤の程度が高かった。これは、好酸球性鼻副鼻腔炎の診断基準案の一つとして提唱されている、「中心部（篩骨洞）を中心とする鼻茸の合併」を、統計学的にも支持している。また喘息症例における高い鼻茸合併率と高度な好酸球浸潤は、慢性鼻副鼻腔炎と喘息には密接な関連があり、「one airway, one disease」の概念を支持している。

好酸球性鼻副鼻腔炎は鼻茸等の好酸球性浸潤を特徴とする。しかし術前に診断を確定できることが重要であり、現在本邦ではさまざまな診断基準案が提唱されているが未だ確定したものはない。今回の疫学調査の結果が、好酸球性鼻副鼻腔炎の診断基準作成の重要な参考資料になる可能性がある。

以上により、本論文は本学学位規程第３条第２項に定めるところの博士（医学）の学位を授与するに値するものと認める。

（主論文公表誌）

Allergology international　60(4):　491-496, 2011