好酸球性副鼻腔炎に対する経口ステロイド薬の有用性

吉福 孝介・松根 彰志・黒野 祐一

Effectiveness of Oral Steroid Administration
for Eosinophilic Sinusitis

Kousuke Yoshifuku, Shoji Matsune and Yuichi Kurono

(Kagoshima University)

Special attention has been recently paid to chronic sinusitis with marked eosinophilic infiltration given its resistance to conservative as well as surgical treatment. This pathology is now classified as eosinophilic sinusitis (ES). Several reports suggest that systemic steroid administration is effective and necessary as maintenance therapy after surgery. However, the optimal doses and duration of steroid therapy following surgery remain unknown. The present study was performed to examine the effectiveness of oral steroid therapy for ES after endoscopic sinus surgery (ESS). Two hundred and three patients with chronic sinusitis complicated with nasal polyps who underwent ESS in the ENT clinic of Kagoshima University Hospital from January 2000 to December 2003 were enrolled in the study. Biopsy of nasal polyp was performed prior to ESS, and ES was diagnosed by the histological findings of more than 60 eosinophils/field at the magnification of 200. ES cases were classified into two groups based on clinical records; one group was orally administered with steroid after ESS (SG), the other group did not receive steroid after ESS (NSG). Topical findings and laboratory data such as eosinophils and eosinophil cationic protein (ECP) within peripheral blood were compared between the SG and NSG groups. In the results, ES was observed in 30 out of 203 (15%) cases of sinusitis. ES was complicated with asthma in 63%, and with allergic rhinitis in 33%. Recurrence of nasal polyp was statistically less in SG than in NSG. Oral steroid administration was particularly effective in patients with both ES and asthma. Decreased nasal polyp recurrence rates were observed in patients with lower peripheral blood eosinophil counts and lower serum ECP levels. Those findings indicate that oral steroid therapy is effective to reduce recurrence in patients with ES by decreasing the number of activated eosinophils in peripheral blood.

Key words : steroid, eosinophilic sinusitis, eosinophil cationic protein.

はじめに

慢性副鼻腔炎に対する治療法には大きな変革がもたらされ、内視鏡下鼻内副鼻腔手術 (ESS) による手術療法と14員環系マクロライドの少量長期投与療法との併用は手術成績を向上させている¹⁾²⁾。しかし、最近、副鼻腔粘膜への著しい好酸球浸潤を認める治療経過不良例が問題となっている³⁾。副鼻腔粘膜に好酸球が著明に浸潤し鼻茸を合併した副鼻腔炎は、好酸球性副鼻腔炎と呼ばれ、

臨床的には、これに成人発症の感染型喘息を合併した例が重症・難治性として問題となっている。これらの症例に対しては、マクロライド療法は無効であり経口ステロイド薬投与が著効する⁴⁾といわれているが、その適応や投与量および投与期間についてはいまだ明確な指針がない。そこで本研究では、当科における好酸球性副鼻腔炎の頻度を調べるとともに、鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎症例で好酸球の局所浸潤が高度な症例で術後に経口ステロイ

ド薬が投与された症例と投与されなかった症例とで鼻茸の再発頻度を調査し, 経口ステロイド薬の有用性と投与量を検討した。

対 象

2000 年 1 月～2003 年 12 月の間に, 鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎に対し当科にて術前に生検を施行した203症例(男性 118 例, 女性 85 例)を研究対象とした。年齢は 17～84 歳(平均 49.6 歳)であった。

方 法

術中摘出した鼻茸の病理組織学標本にて, 炎症の最も強い部分を 200 倍で鏡検し, 一視野中 (0.785 mm^2) の好酸球数が 60 以上を好酸球性副鼻腔炎, 60 未満を非好酸球性副鼻腔炎と定義した⁵⁾。喘息と診断され, 内服または吸入薬の薬歴がある症例を「喘息あり」と定義し, 喘息の病歴そして下気道疾患に対する治療経験のない症例を「喘息なし」と定義した。小児喘息は含まれていない。また術後経過観察中, 鼻茸が再度出現した症例を「再発あり」と定義した。

検討項目

対象症例 203 例中, 好酸球局所浸潤が高度な症例を抽出し, 経口ステロイド薬投与群; S 群 (プレドニゾン 5 または 10mg/日を術後 1～2 週間目から 1 週間のみ投与, あるいはセレスタミン (d-Chlorpheniramine maleate 2mg, Betamethasone 0.25 mg) 1/2 錠/日を術後 1～2 週間目から 1 週間のみ投与し, その後の定期的な外来通院にて, 前鼻鏡または内視鏡所見において粘膜が浮腫状を呈したり, 鼻腔内にニカワ状分泌物の再出現をみる症例, 自覚症状として嗅覚障害が再燃する症例については, 再度ステロイド療法を行った。)と経口ステロイド薬非投与群; NS 群の 2 群に分類した。両群ともに抗アレルギー剤または術後 3ヵ月間の 14 員環系マクロライド少量長期投与を施行した。2 群間において①術後の鼻茸の再発頻度 (観察期間; 3～48ヵ月, 平均 21.1ヵ月), ②末梢血好酸球数および血清 ECP 濃度, ③喘息および鼻アレルギーの合併の有無, ④喘息合併・非合併における鼻茸の再発頻度について比較検討した。上記①～④についての検定方法は, χ^2 検定を用いた。鼻アレルギーは, 2002 年鼻アレルギー診断ガイドライン⁶⁾に基づいて診断した。

結 果

1. 好酸球性副鼻腔炎と非好酸球性副鼻腔炎の内訳 (表 1)

2000 年 1 月～2003 年 12 月までの間に, 当院当科を受診し, 鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎に対して施行した 203 例中における好酸球性副鼻腔炎 (eosinophilic sinusitis; 以下 ES) の発症頻度は 30 例 (15%) であり, 非好酸球性副鼻腔炎は 173 例 (85%) であった。性別では, ES 男性 16 例, 女性 14 例であり, 非好酸球性副鼻腔炎男性 98 例, 女性 75 例であった。両群間において, 喘息罹患率およびアレルギー性鼻炎の合併について, χ^2 検定を用いて比較検討した。喘息罹患率は ES19 例 (63%) であり, 非好酸球性副鼻腔炎 21 例 (12%) と比べて有意に ($p < 0.01$) 高い結果であった。アレルギー性鼻炎の合併については, ES10 例 (33%) で, 非好酸球性副鼻腔炎 45 例 (30%) であり有意差は認めなかった。

2. 経口ステロイド薬投与群 (S 群) と経口ステロイド薬非投与群 (NS 群) の 2 群の内訳 (表 2)

S 群では, 年齢は 32～73 歳 (平均; 56.5 歳), 性別は男性 6 名, 女性 5 名, 11 名中 8 名 (73%) に喘息を合併し, 病理組織学的検査にて好酸球浸潤は 64～1364 個 (平均; 374 個) / 0.785 mm^2 であった。NS 群では, 年齢は 12～67 歳 (平均; 49.2 歳), 性別は男性 10 名, 女性 9 名, 19 名中 11 名 (58%) に喘息を合併し, 病理組織学的検査に

表 1 好酸球性副鼻腔炎と非好酸球性副鼻腔炎の内訳

	好酸球性副鼻腔炎 (n=30)	非好酸球性副鼻腔炎 (n=173)
性差 (男性: 女性)	16: 14	98: 75
喘息罹患率	63% (19 例)	12% (21 例)
鼻アレルギー	33% (10 例)	30% (52 例)

表 2 経口ステロイド薬投与群と経口ステロイド薬非投与群の 2 群の内訳

	経口ステロイド薬 投与群	経口ステロイド薬 非投与群
①年齢	32～73 歳 (平均; 56.6)	12～67 歳 (平均; 49.2)
②性別	男性 6 名, 女性 5 名	男性 10 名, 女性 9 名
③喘息	8/11 (73%)	11/19 (58%)
④組織中 好酸球数	64～1364 個 / 0.785 mm^2 (平均; 374)	62～880 個 / 0.785 mm^2 (平均; 327)

て好酸球浸潤は 62 ~ 880 個 (平均 ; 327 個) / 0.785 mm² であった。S 群, NS 群の 2 群間において, t 検定を用いて比較検討したが, 年齢, 喘息の合併, 病理組織内好酸球浸潤のいずれにおいても有意差はなかった。

3. ステロイド剤内服投与の有無による再発率について (図 1)

S 群は 11 例, NS 群は 19 例であった。① 6ヵ月以内, ② 6ヵ月以上の 2 群間で分類した。①においては, S 群では 11 例中 4 例 (37%) において再発を認め, NS 群では, 19 例中 13 例 (68%) において再発を認め, S 群は NS 群と比べて有意差はないが再発率の低い結果であった。②においては, S 群では 11 例中 4 例 (37%) において再発を認め, NS 群では 19 例中 14 例 (73%) において再発を認め, S 群は NS 群と比べて有意に再発率の低い結果であった。

4. 喘息合併・非合併における経口ステロイド薬投与の有無による再発率について (図 2)

喘息合併例は 19 例であり, S 群では 8 例中 2 例 (25%) に再発を認め, NS 群では, 11 例中 10 例 (90%) に再発を認めた。喘息合併例において, S 群は, NS 群と比べて有意に再発率の低い結果となった。喘息非合併例は 11 例であり, S 群では 3 例中 1 例 (33%) で再発を認め, NS 群では 8 例中 4 例 (50%) に再発を認めた。喘息非合併例において, S 群は, NS 群と比べて有意差はなかったが

再発率の低い結果となった。

5. 経口ステロイド薬投与の有無による再発率と末梢血好酸球数について (図 3)

末梢血好酸球数増多例は 20 例であり, S 群では 7 例中 3 例 (42%) で再発を認め, NS 群では 13 例中 12 例 (92%) で再発を認めた。S 群において再発率の低い傾向であった。末梢血好酸球数正常例は 10 例であり, S 群では 4 例中 1 例 (25%) で再発を認め, NS 群では 6 例中 2 例 (33%) で再発を認めた。S 群は NS 群と比べて再発率の低い傾向であった。

6. 経口ステロイド薬投与での末梢血好酸球数の推移と鼻茸の再発頻度について (図 4)

再発を認めなかった例は 7 例で再発を認めた例は 3 例であった。再発を認めなかった群で検討した結果, 末梢血好酸球数は術後有意に低下していた。再発を認めた群では末梢血好酸球数は, 術後, 不変または上昇していた。

7. 血清 ECP 濃度の推移と鼻茸の再発頻度について (図 5)

術前, 術後に血清 ECP 濃度の推移を検査しえた症例は 6 例であった。S 群では, 4 例中 3 例 (75%) で再発を認めず, この 3 例では血清 ECP 濃度は術後に低下していた。S 群で再発を認めた例では, 血清 ECP 濃度の上昇を認め, この症例では, セレスタミン (d-Chlorpheniramine maleate 2 mg, Betamethasone 0.25 mg) 1/2 錠と少量の経

図 1 ステロイド剤内服投与の有無による再発率の比較

図2 喘息合併・非合併における経口ステロイド薬投与の有無による再発率の比較

図3 経口ステロイド薬投与の有無による再発率と末梢血好酸球数の比較

ロステロイド薬投与であった。NS 群では 2 例ともに術前と比べて術後血清 ECP 濃度の上昇を認め再発を認めた。

考 察

本邦における ES の発症頻度について石戸谷ら⁷⁾ は、106 例中 17 例 (16%) で、この 17 例中 11 例で喘息 (AIA 3 例) を合併していたと報告している。今回の検討にお

いても、好酸球局所浸潤高度症例は 203 例中 30 例において認められ、全体の 15% であった。また ES では、喘息の合併を伴うことが多い⁴⁾ とされているが、今回の検討においても、非好酸球性副鼻腔炎症例と比べると喘息の合併が有意に高い結果であった。一方、鼻アレルギーの合併については、ES では鼻アレルギーの関与は少ないという報告⁸⁾ があるが、今回の検討では、ES 10 例 (33%)、非好酸球性副鼻腔炎 45 例 (30%) であり有意差を認め

図4 経口ステロイド薬投与での末梢血好酸球数の推移と鼻茸の再発頻度の比較

図5 血清 ECP 濃度の推移と鼻茸の再発頻度の比較

ず、また ES において、特に鼻アレルギーの関与は少ないということとはなかった。

好酸球の細胞質内には 4 種類の塩基性顆粒蛋白 (MBP: major basic protein, ECP; eosinophil cationic protein, EPO; eosinophil peroxidase, EDN/EPX; eosinophil-derived neurotoxin/eosinophil protein X) が存在し、好酸球が活性化されると顆粒蛋白が遊離し、その作用が発揮されるといわれている⁹⁾。そこで ES の検査所見として、血清 ECP 濃度および末梢血好酸球数値が補助診断として用いられ、すでに喘息患者では血清 ECP 濃度測定は臨床的有用性について、多数の報告^{10)~12)} がなされている。さらに

本島ら¹¹⁾ は、血清 ECP 濃度は喘息患者において、その発作期には高値を示し、緩解期には減少し喘息における病態を血清 ECP 濃度で表現できると述べている。耳鼻咽喉科領域における血清 ECP 濃度の変動は、滲出性中耳炎¹³⁾、鼻アレルギー¹⁴⁾、アレルギーを合併した副鼻腔炎¹⁵⁾ などで報告されている。しかし、好酸球性副鼻腔炎の的確な病態の把握のためには、副鼻腔粘膜への活性化好酸球浸潤の指標とされる中鼻道粘膜表層 ECP 値が推奨⁷⁾ されている。事実、春名ら⁹⁾ は、慢性副鼻腔炎において術後不良例では、血清および中鼻道粘膜表層の ECP 濃度が高値を示すとしている。今回、血清 ECP 濃度の推

移と鼻茸の再発頻度について検討した結果, 血清 ECP 濃度の低下する症例では, 術後鼻茸の再発を認めない傾向にあり, 再発を認めた例では, 末梢血好酸球数, 血清 ECP 濃度の上昇を認めた. このことから, 血清 ECP 濃度の推移と術後経過とは高い関連性があるものと考えられ, ES の病態を血清 ECP 濃度で表現できる可能性が示唆された.

ES 症例は, 病変が高度であることから, まず手術療法が選択され, ステロイドは術後治療として用いられることが多い. ステロイドの作用機序としては, 好酸球の活性化や遊走に関与するサイトカインの産生を抑制したり, 好酸球にアポトーシスを誘導することにより, 鼻副鼻腔での好酸球性炎症を抑制している可能性があるという報告¹⁶⁾や, GM-CSF の分泌を抑制している可能性があるという報告¹⁷⁾がある.

今回の検討では, 経口ステロイド薬投与を術後 1 週間のみ内服し, 術後定期的な外来通院にて, 局所所見および自覚症状の悪化する症例に対して, 再度ステロイド療法を行った. 具体的には, 11 症例中 8 例に対して, プレドニゾロン 5 ~ 10 mg/日を 1 週間投与または, セレスタミン (d-Chlorpheniramine maleate 2 mg, Betamethasone 0. 25 mg) 1 錠/日を 1 週間投与した. その結果, 術後の経口ステロイド薬投与群は, 非投与群と比べて治療成績が明らかに良好であった. また, 術後鼻茸の再発を認めなかった例はプレドニゾロン 5 mg/日以上経口ステロイド薬投与をしていた症例であり, 再発を認めた例では, Celestamine (d-Chlorpheniramine maleate 2 mg, Betamethasone 0. 25 mg) 1/2 錠のみのステロイド少量投与例, 経口ステロイド薬非投与群であった. このことから, 投与量に関しては, 少なくともプレドニゾロン 5 mg/日以上のステロイド経口内服を要すると考えられた.

ES に対する他の術後治療法としては, 抗アレルギー剤の報告がある. 抗アレルギー剤の有用性については, 難治性副鼻腔炎に対して, ロイコトリエン拮抗薬を使用し鼻汁のかみやすさなどの自覚症状や, 鼻粘膜の腫脹などの他覚所見の改善に有効であったという報告¹⁸⁾や Th2 サイトカイン阻害剤を投与することによって効果を認めたとの報告⁷⁾がある. また ES 症例では, しばしば好酸球を主体とした多数の炎症細胞を含むニカワ状の非常に粘稠性分泌物が鼻副鼻腔内に貯留する. 通常の鼻汁のかみ方では, この粘稠性分泌物を排除することは困難であると考えられ, 粘稠性分泌物を除去するために, 丹念な鼻

処置と鼻洗浄も大切である.

本研究では経口ステロイドの有効性が確認されたものの, 漫然と本薬剤を使用することは避けなければならない. したがって経口ステロイド薬をある一定期間使用したのち, 維持療法として鼻処置を頻回に行いつつ, 術後自覚症状および他覚症状の悪化をみたとき間欠的な経口ステロイド内服療法を施行することが ES の治療成績の向上に重要と思われる.

ま と め

1 好酸球性副鼻腔炎は全副鼻腔炎 203 例中 30 例 (15%) に認められた.

2 好酸球の浸潤が高度例で喘息を合併した症例では鼻茸を再発しやすく, これらの症例に対する術後の経口ステロイド薬投与が有効であった.

3 末梢血好酸球数増多例では, 経口ステロイド薬投与により再発率が低下した.

4 経口ステロイド薬投与により血清 ECP 濃度が低下する症例では, 術後の鼻茸再発が少なかった. 一方, 再発を認めた例では術後に末梢血好酸球数, 血清 ECP 濃度が上昇した.

以上の結果から好酸球性副鼻腔炎に対して術直後の経口ステロイド薬投与が有効であること, その一方で経口ステロイド薬が無効な症例も存在し, その病態になんらかの相違点があることが示唆された.

なお, 本論文の要旨は第 67 回耳鼻咽喉科臨床学会 (2005 年 7 月, 松山市) において発表した.

参考文献

- 1) 森山 寛, 柳 清, 春名眞一: 内視鏡下鼻内手術の術後の評価. 耳展 35 : 195 ~ 203, 1992.
- 2) 森山 寛, 柳 清, 鴻 信義: 内視鏡下鼻腔整復術の術後成績—エリスロマイシン (術後少量長期) 投与例と非投与例の比較—. 耳展 35 : 351 ~ 356, 1992.
- 3) 春名眞一, 柳 清, 鴻 信義: 内視鏡下鼻内手術の適応—術後不良例の検討—. 日耳鼻 98 : 402 ~ 409, 1995.
- 4) 森山 寛: 好酸球性副鼻腔炎. 日耳鼻専門医通信 70 : 8 ~ 9, 2003.
- 5) 川堀眞一, 渡邊昭仁, 長内洋史: 慢性副鼻腔炎の病態—喘息, アスピリン喘息および合併なし症例で比較検討—. 日鼻誌 40 : 124 ~ 131, 2001.
- 6) 鼻アレルギー診療ガイドライン作成委員会: 鼻アレルギー診療ガイドライン—通年性鼻炎と花粉症—. 24 ~ 27, 2002.

- 7) 石戸谷淳一, 佐久間康徳, 佃 守 : 好酸球性副鼻腔炎の病因. ENTONI 34 : 34 ~ 39, 2004.
- 8) 春名眞一, 柳 清, 鴻 信義 : 好酸球性副鼻腔炎. 耳展 44 : 195 ~ 201, 2001.
- 9) 春名眞一, 吉川 衛, 飯田 誠, 他 : 慢性副鼻腔炎における Eosinophil Cationic Protein 濃度の検討. 日耳鼻 102 : 1015 ~ 1021, 1999.
- 10) 長谷川昌弘, 藤沢隆夫, 駒田幹彦, 他 : 気管支喘息における ECP 血清中濃度測定の臨床的意義. アレルギー 40 : 173 ~ 180, 1991.
- 11) 本島新司, 緒方英嗣, 立石欣司, 他 : 気管支喘息における血中 ECP 測定の臨床的有用性の検討. 医学と薬学 30 : 1197 ~ 1203, 1993.
- 12) 飯倉洋治, 石津博子, 八木剛一, 他 : 小児気管支喘息患者における Eosinophil Cationic Protein (ECP) 濃度測定の臨床的意義の検討. 小児科臨床 46 : 221 ~ 227, 1993.
- 13) Hurts DS and Fredwens K : Eosinophil protein in mucosa biopsies from patients with allergy an otitis media with effusion. Otolaryngol Head Neck Surg 117 : 42 ~ 48, 1997.
- 14) 寺田修久 : 鼻アレルギー症例の遅発相における鼻粘膜好酸球浸潤と活性化. アレルギー 40 : 181 ~ 190, 1991.
- 15) Rasp G, Thomas PA and Bujia J : Eosinophil inflammation of the nasal mucosa in allergic and non-allergic rhinitis measured by eosinophil cationic protein levels in native fluid and serum. Clin Exp Allergy 24 : 1151 ~ 1156, 1994.
- 16) 工藤睦男, 洲崎春海 : 好酸球性副鼻腔炎の保存的治療. MB ENT 34 : 45 ~ 49, 2004.
- 17) Tuncer U, Soylu L, Aydogan B, et al. : The effectiveness of steroid treatment in nasal polyposis. Auris Nasus Larynx 30 : 263 ~ 268, 2003.
- 18) 増山敬祐 : 慢性副鼻腔炎における好酸球性炎症の機序. 耳展 44 : 240 ~ 241, 2001.

原稿受付 : 平成17年 4 月18日
原稿採択 : 平成17年 7 月20日
別刷請求先 : 吉福孝介
〒890-8520 鹿児島市桜ヶ丘8-35-1
鹿児島大学大学院医歯学総合研究科 先進治療専攻
感覚器病学聴覚頭頸部疾患学