好酸球性副鼻腔炎と前頭洞病変

竹野 幸夫¹, 久保田和法¹¹ 広島大学大学院医歯薬保健学研究院耳鼻咽喉科・頭頸部外科

Frontal sinus disease in eosinophilic chronic rhinosinusitis

Sachio Takeno¹, Kazunori Kubota¹¹Department of Otolaryngology, Head and Neck Surgery, Division of Clinical Medical Science, Programs for Applied Biomedicine, Graduate School of Biomedical Sciences, Hiroshima University

キーワード: 好酸球性副鼻腔炎, 前頭陥凹蜂巣, 前頭洞炎, 内視鏡下副鼻腔手術

Key words: eosinophilic chronic rhinosinusitis, frontal recess cell, frontal sinusitis, endoscopic sinus surgery

はじめに

ヒト副鼻腔はそれぞれが狭い排泄換気路（自然口）によって固有鼻腔と連続しているが，その中でも前頭洞は排泄路である前頭陥凹（frontal recess）の解剖学特殊性により多彩な個体差が生じやすい副鼻腔である。このため前頭洞排泄路の位置は前頭陥凹蜂巣の発育に影響を受け，かつ排泄路が正常症例においても1-2 mm程度の矮小な粘膜間隙でしかないので，内視鏡下副鼻腔手術（ESS）においても，前頭洞開放は技術的難易度が高いとされている。

一方で新たな慢性副鼻腔炎の病態分類である好酸球性副鼻腔炎に関しては，平成22年より「好酸球性副鼻腔炎の疫学，診断基準作成等に関する研究」（研究代表者：藤枝重治）が立ち上がり，昨年には診断に使用する臨床スコアも提唱され¹⁾，さらには本年7月より厚労省の難病指定疾患にもなり，病態の解明と臨床概念の周知化が急速に進んでいる。好酸球性副鼻腔炎に関しては，「両側性でありCT画像所見で上顎洞よりも篩骨洞の陰影が優位である」点²⁾が，臨床的に重要な指標とされている。一方で前頭洞に関しては上記の解剖学的特殊性もあり，いまだ罹患状況に関して確立した報告がないのが現状である。以下に興味を引

く症例を提示して，本稿のテーマである「好酸球性副鼻腔炎と前頭洞病変」に関して当科のデータを交えつつ概説したいと思う。

症 例

70歳代，男性。

主訴：前頭部痛。

臨床経過と検査所見：潜水（素潜り）が趣味で瀬戸内海近郊で行っていた。2年前くらいから海にもぐるときに，両側の前頭部に激しい痛みが生じるようになり，支障を生じるようになったため当科紹介受診。血液所見は好酸球比率8.5%，アレルギー検査ではダニ抗原陽性。副鼻腔CTでは両側性の前頭陥凹領域の陰影所見と篩骨洞の粘膜肥厚像を認めた。また前頭陥凹蜂巣の分類として，右側はagger nasi cell (ANC)，frontal cell type 1 (T1)，interfrontal sinus septal cell (IFSSC) を，左側はANC，T2 cell，frontal bullar cell (FBC) を認めた（図1a, b）。好酸球性副鼻腔炎（JESREC診断基準項目スコア13点）に伴う前頭洞病変と診断。反復する放散痛（sinus referred pain）の加療目的にて，内視鏡下副鼻腔手術を施行した。手術により上記の前頭陥凹蜂巣を開放し，前頭洞への排泄路を拡大した（図1c, d）。術後経過は良好で，潜水時に誘発されていた前頭部痛は消失した。

2015年7月29日受稿

別冊請求先：竹野幸夫

〒734-8551 広島市南区霞1-2-3

広島大学医学部耳鼻咽喉科

TEL: 082-257-5252, FAX: 082-257-5254

E-mail: takeno@hiroshima-u.ac.jp

図1 症例のCT画像(a, b)並びに手術時の内視鏡所見(c, d)。右鼻腔に排泄路を有する interfrontal sinus septal cell (IFSSC, 矢印) と、左側には前頭洞内にまで発育する frontal bullar cell (FBC, 矢頭) が認められ、反復する頭痛の原因と考えられた。

前頭陥凹の解剖

前頭洞排泄路(鼻前頭管)が中鼻道に開口することは、これまでの教科書にも記載されており古くからよく知られた事実である。しかし、詳細にみると個々人の前頭洞排泄路はバリエーションに富み、鼻前頭「管」というよりはむしろ前頭陥凹(前頭窩)における蜂巢と蜂巢の「隙間」ととらえる方が適切である。最近の鼻副鼻腔CT検査においては、0.5–1 mmのthin sliceで従来の水平断・冠状断に加えて矢状断を再構成することで前頭洞排泄路が存在する前頭陥凹を細かく検討することができるようになった。LeeとKuhnら²⁾は一見複雑に入り組んでいるように見える前頭陥凹蜂巢をその位置とサイズによって分類し理解を進めた。この分類は鼻科医の共通言語として学会などを通じて膾炙してきているといえる。具体的には、前頭陥凹前方に位置する agger nasi cell と frontal cell type 1–4, 後方に位置する suprabullar cell, frontal bullar cell, supraorbital ethmoid cell, 内側に位置する interfrontal sinus septal cell などである(表1)。これら前頭陥凹蜂巢の分布に関しては人種により一定

の傾向を示し、アジア系人種間で類似し、白人とアジア系では相違があると報告されている³⁾。

前頭洞病変に対する ESS

Wormaldの提唱する building block concept では⁴⁾先述の前頭陥凹蜂巢1つ1つをブロックに見立てて積み重ね、前頭洞排泄路が積み重ねたブロック(蜂巢)の前後・内外のどこを通るのかを3次的に同定する。手術では排泄路にそって自分が現在操作している蜂巢を正確に把握しながら後方から前方へ、内側から外側へ順序良く隔壁を除去していき排泄路を拡大・開放していく。しかしながら、好酸球性副鼻腔炎で鼻内に鼻茸が充満している重症例や再手術症例、あるいはT3やT4 cellが存在する場合などでは、型通りの蜂巢の把握が困難な場合もある。そこで本邦で提唱されてきている概念として area management がある⁵⁾。前頭洞手術における解剖学的危険部位は前頭蓋底、眼窩、前篩骨動脈(管)である。あらかじめこれらの構造物を内視鏡下に同定し、その内側にある「安全な area」で鉗子操作を進

表1 各人種における前頭陥凹蜂巣の存在頻度。ANCは最もよく見られる前頭陥凹蜂巣である。白人はSOECの頻度がアジア人に比較して高く、SBCはその逆の分布を示す。

蜂巣種類	日本人; 300 側, No. (%)	台湾人; 363 側, No. (%)	中国人, 404 側, No. (%)	韓国人, 114 側, No. (%)	白人, 82 側, No. (%)
ANC	265 (88.0)	323 (89.0)	380 (94.1)	107 (94.0)	71 (86.6)
FC1	111 (37.0)	78 (21.5)	98 (24.4)	26 (22.8)	29 (35.4)
FC2	19 (6.3)	38 (10.5)	28 (7.0)	16 (14.0)	17 (20.7)
FC3	13 (4.3)	28 (7.7)	33 (8.2)	9 (7.9)	7 (8.5)
FC4	4 (1.3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
SBC	111 (37.0)	142 (39.1)	148 (36.6)	45 (39.5)	9 (11.0)
SOEC	18 (6.0)	28 (7.7)	22 (5.4)	3 (2.6)	53 (64.6)
FBC	21 (7.0)	23 (6.3)	36 (9.0)	16 (14.0)	5 (6.1)
IFSSC	26 (8.6)	35 (9.6)	25 (12.4)	10 (8.8)	6 (7.3)

文献3をもとに改変。

めることで、合併症を回避しかつ確実に蜂巣隔壁を除去するというコンセプトである。

好酸球性副鼻腔炎における前頭洞病変の臨床的特徴

好酸球性副鼻腔炎は粘膜自体が病的状態に陥りやすいため⁶⁾、好酸球性炎症自体、あるいは術後性や外傷性による前頭洞炎頻度が高くなることは理論的に予測可能であるものの、実際に対照群を設けて前向きに比較検討したエビデンスはあまりない。岡田ら⁷⁾は副鼻腔炎初回手術例の63例について、ESS施行後の前頭洞の開存度を内視鏡下に評価している。その結果、喘息合併の有無による開存率を比較したところ、喘息非合併例で97.3%、喘息合併例で66.7%と有意に後者で閉塞例が多かったと報告している。また大櫛らは慢性副鼻腔炎症例136例を対象にして、ESS術後の病状再発に寄与する因子の解析を行っている⁸⁾。その結果、末梢血好酸球増加(9.5%以上)、喘息の合併、前回の手術における未開放の篩骨蜂巣スコアの各因子が予後不良に統計学的に寄与していたと報告している。さらに、前頭洞における術後経過不良例に絞って検討したところ、骨隔壁が残存していた篩骨蜂巣の中でも、前頭陥凹周囲の含気腔であるANC、SBC、SBCなどを含む上前方領域における不完全な手術操作の影響が、他の上下方領域や後方領域(後篩骨洞)に比較して大きかったと述べている。このような前頭陥凹周囲の蜂巣の遺残は、理論的に好酸球性ムチンなどの炎症惹起物質の貯留延滞を引き起こし、炎症の遷延化や鼻茸再発の要因となることが推定される。

一方外国における報告では、気管支喘息患者135例を対象として、CT画像検査にて副鼻腔炎の有無と罹患洞の傾向を比較したものがある⁹⁾。その結果、気管支喘息患者では対照群に比較して、粘膜の病的変化と陰影スコアが有意に高値であった。また気管支喘息症例でも、末梢血好酸球(%)が高いものほど陰影スコアが重症であったものの、総IgE値には影響を受けなかったとしている。さらに興味

深いことに、副鼻腔各洞の罹患程度の比較では、軽症喘息群では篩骨洞とOMC領域(ostiomeatal complexes)における陰影が高度であったのに対して、重症喘息群では上顎洞、前頭洞、そして蝶形骨洞の陰影が高度であったと述べている。

内視鏡下副鼻腔手術の役割について

好酸球性副鼻腔炎症例における手術手技に関しては、OMC閉塞部位の解除、鼻茸切除や単洞手術、あるいはballoon sinuplastyなどのいわゆる低侵襲な手法は疾患の長期予後の改善に寄与しないと考えられている。副鼻腔各洞の隔壁を可及的に取り除き、全体を単一腔(a neosinus)として再構築することにより、炎症性物質の停滞を防ぎ、かつステロイド製剤などのアドヒアランスの向上に努めることが重要であるとされている。これに関連してSnidvongsらは、副鼻腔粘膜へ高度な好酸球浸潤(10個/HPF以上)を組織学的に認めた41例を対象に、そのCT画像を解析している¹⁰⁾。その結果これらの症例では、前頭洞の陰影程度とOMC閉塞との間には、有意な関連性を認めなかったと述べている。そして本領域の排泄路の障害が、好酸球浸潤を伴う副鼻腔炎の発症機序に寄与する役割について否定的な見解を示している。一方で、161例294側について内視鏡下前頭洞手術後の開存性を平均46ヶ月にわたって評価したChanらの報告では、内視鏡所見が良好例の割合はECRS症例(58例)で85%であるのに対してnon-ECRS(103例)では90%となり、統計学的に有意差は認めない¹¹⁾。同時に自覚鼻症状のスコア(SNOT-20)の改善程度の両群間で差異を認めなかったとしており、結論としてESSはいずれの群に対しても有効な手術法であると述べている。

近年、拡大前頭洞手術と呼ばれるDraf type III(endoscopic modified Lothrop procedure: EMLP)の適応についての報告も散見される。すなわち、好酸球性副鼻腔炎など術後鼻茸

再発の危険性が高い副鼻腔炎症例では, 前頭洞に関してもあらかじめ広いドレーナージルートを形成する目的で初回手術から本術式が選択されるべきとの意見もある。Wormaldらは喘息もしくはアスピリン不耐症合併の鼻ポリープ症患者では長期成績の改善, 再手術のリスク減少のため Draf type III drillout 法が有効であったと述べている¹²⁾。

前頭洞粘膜における好酸球浸潤の機序

今回述べたように, 好酸球性副鼻腔炎患者における前頭洞並びに前頭陥凹蜂巢の陰影スコアは, 化膿性副鼻腔炎(非好酸球性)に比べ, 重症化しやすいことが考えられる。その機序としては当然のことながら, 解剖学的な換気排泄障害以外にも局所サイトカインによるバイアスを受けている可能性が想定される。実際, 我々の鼻副鼻腔粘膜における好酸球関連サイトカインの発現を検討した結果でも, 好酸球性副鼻腔炎症例の前頭陥凹は篩骨洞粘膜と類似のprofileを呈し, IL-5などの発現亢進が観察されている¹³⁾。また好酸球性副鼻腔炎と類似の症状・所見を呈し, しばしば鑑別を要するアレルギー性真菌性鼻副鼻腔炎(allergic fungal rhinosinusitis, AFRS)は, 副鼻腔組織内に著明な好酸球浸潤を認めると同時に, 症例により副鼻腔を構成する骨のびらんや変形(骨リモデリング)を示すことが報告されており, この点は前頭洞病変と好酸球浸潤を考える上で興味深いものと言える¹⁴⁾。この骨リモデリングの発症機序としては, 副鼻腔内に充満する膿汁・ムチンやポリープ粘膜による物理的圧迫と同時に, 持続する好酸球性炎症の波及の可能性も指摘されている¹⁵⁾。また部位としては, 眼窩壁を取り囲む前頭洞の骨壁などが多くとされており¹⁶⁾, 前頭洞病変を考える上でもその機序の解明が待ち望まれる。

終わりにあたって

化膿性(非好酸球性)副鼻腔炎治療の主体であるマクロライドと粘液調整剤の併用療法は, 罹患した副鼻腔各洞粘膜の粘液線毛輸送機能の回復・調整作用に主目的が置かれていた。これに対して, 好酸球性副鼻腔炎における薬物治療は, 粘膜病変の主因である好酸球浸潤を直接標的としたもの, すなわちステロイド製剤が主役を担っている。また, 手術時には鼻中隔矯正術や粘膜下鼻甲介骨切除術を積極的に併用し, 鼻副鼻腔形態を改善することは好酸球性副鼻腔炎治療の第一歩といえる。しかしながら今回, 概説したように解剖学的危険部位が近接しており, 手技的にも難易度の高い前頭洞手術は他の副鼻腔に比較して狭小なドレーナージルートをしか得られないことも多い。従って薬物療法に加えて, 術後には内視鏡を用いた詳細な前頭陥凹の視

診, 丁寧な鼻汁と痂皮除去, 自宅での鼻洗浄指導など総合的な対処が重要であると思われる。

本論文に関して, 開示すべき利益相反状態は存在しない。

文 献

- 1) 藤枝重治, 坂下雅文, 他. 好酸球性副鼻腔炎の診断基準: JESREC Study. 好酸球性副鼻腔炎 (JESREC Study). アレルギー 2015; 64(1): 38-45.
- 2) Lee WT, Kuhn FA, et al. 3D computed tomographic analysis of frontal recess anatomy in patients without frontal sinusitis. Otolaryngol Head Neck Surg. 2004; 131(3): 164-73.
- 3) Kubota K, Takeno S, et al. Frontal recess anatomy in Japanese subjects and its effect on the development of frontal sinusitis: computed tomography analysis. J Otolaryngol Head Neck Surg. 2015; 44: 21.
- 4) Wormald PJ. Anatomy of the frontal recess and frontal sinus with three-dimensional reconstruction. Endoscopic Sinus Surgery. Anatomy, Three-Dimensional Reconstruction and Surgical Technique, 3rd ed. New York: Thieme; 2013. p. 45-80.
- 5) 鴻 信義. 内視鏡下鼻内副鼻腔手術における前頭洞開放の要点. 日耳鼻 2013; 116(11): 1250-1.
- 6) Takeno S, Hirakawa K, et al. Pathological mechanisms and clinical features of eosinophilic chronic rhinosinusitis in the Japanese population. Allergol Int. 2010; 59(3): 247-56.
- 7) 岡田昌浩, 中村光士郎, 他. 内視鏡下鼻内副鼻腔手術における前頭洞の開放—当科における方法と術後成績—. 日鼻誌 2007; 46(4): 301-6.
- 8) Okushi T, Mori E, et al. Impact of residual ethmoid cells on post-operative course after endoscopic sinus surgery for chronic rhinosinusitis. Auris Nasus Larynx 2012; 39(5): 484-9.
- 9) Adapinar B, Kurt E, et al. Computed tomography evaluation of paranasal sinuses in asthma: is there a tendency of particular site involvement? Allergy Asthma Proc. 2006; 27(6): 504-9.
- 10) Snidvongs K, Chin D, et al. Eosinophilic rhinosinusitis is not a disease of ostiomeatal occlusion. Laryngoscope. 2013; 123(5): 1070-4.
- 11) Chan Y, Melroy CT, et al. Long-term frontal sinus patency after endoscopic frontal sinusotomy. Laryngoscope. 2009; 119(6): 1229-32.
- 12) Bassiouni A, Wormald PJ. Role of frontal sinus surgery in nasal polyp recurrence. Laryngoscope. 2013; 123(1): 36-41.
- 13) 久保田和法, 竹野幸夫, 他. 好酸球性副鼻腔炎症例における前頭陥凹粘膜のサイトカイン発現の特徴. 日耳鼻 2013; 116(4): 548.
- 14) 花牟禮豊, 高木 実, 他. 前頭蓋底・眼窩側への著明な進展を示したアレルギー性真菌性鼻副鼻腔炎症例. 日鼻誌 2013; 52(1): 36-42.
- 15) Nussenbaum B, Marple BF, et al. Characteristics of bony erosion in allergic fungal sinusitis. Otolaryngol Head Neck Surg. 2001; 124(2): 150-4.
- 16) Wise SK, Rogers GA, et al. Radiologic staging system for allergic fungal rhinosinusitis (AFRS). Otolaryngol Head Neck Surg. 2009; 140(5): 735-40.