好酸球浸潤を指標に加えた，慢性副鼻腔炎病態分類

—内視鏡手術症例の組織学および免疫組織学的検討から—

同愛記念病院耳鼻咽喉科

深 見 雅 也

東京慈恵会医科大学耳鼻咽喉科学教室

柳 清 鴻 信義 飯 田 誠
吉 川 衛 春 名 真 一 森 山 寛

CLASSIFICATION OF CHRONIC SINUSITIS ON THE BASIS OF EOSINOPHIL INFILTRATION AS AN ADDITIONAL FACTOR.

—A HISTOLOGICAL AND IMMUNOHISTOLOGICAL STUDY—

Masaya Fukami¹⁾, Kiyoshi Yanagi²⁾, Nobuyoshi Ohtori²⁾, Makoto Iida²⁾,
Mamoru Yoshikawa²⁾, Shinichi Haruna²⁾, and Hiroshi Moriyama²⁾

¹⁾Department of Otorhinolaryngology, Doai Memorial Hospital, Tokyo

²⁾Department of Otorhinolaryngology, The Jikei University School of Medicine, Tokyo

45 cases with chronic sinusitis were studied. Patients with chronic sinusitis accompanied by eosinophil infiltration and goblet-cell hyperplasia in the sinus mucosa often had a poor post operative course. We hypothesized that eosinophil-dominant sinusitis might have a different pathogenesis than narrowing of the ostiomeatal unit, which is believed to be the main cause of mononuclear-cell-dominant, ordinary chronic sinusitis. Cases of eosinophil-dominant sinusitis were often accompanied by bronchial asthma, but not by nasal allergy. Immunohistological studies revealed that most of the eosinophils in the sinus mucosa were EG2-positive and TGF- β -positive. These results indicate that eosinophils may play an important role both in the injury and repair of the sinus mucosa in chronic sinusitis.

Some fibrosis was observed in the sinus mucosa, with no correlation with either inflammatory cell infiltration or the post operative course. However, in one patient, almost the entire area of the lamina propria of the sinus mucosa was replaced by fibrosis, and the post operative course of this patient was poor.

It was concluded that it is clinically worthwhile to classify chronic sinusitis into four histological types, namely, the eosinophilic type, the mononuclear-cell type, the fibrosis type (only one patient in this study), and the edematous type.

Key words : 慢性副鼻腔炎, 病態分類, 好酸球, 内視鏡下鼻内手術

はじめに

慢性副鼻腔炎は内視鏡下鼻内手術によって、上顎洞を含めた多洞に高度の炎症が見られる症例まで、大多数に治癒あるいは著明な改善が得られる。しかし、なかには術後経過の不良な例もあり¹⁾、その一因として、副鼻腔炎の病態が量的にだけでなく、質的にも多様性があるということが考えられる。

近年、慢性副鼻腔炎の病態は、アレルギーを含めた炎症としてとらえられるようになってきている。一方喘息を合併する慢性副鼻腔炎には、しばしば術後経過不良例が存在するが¹⁻³⁾、このような症例では、副鼻腔粘膜や鼻茸に、高度の好酸球の浸潤が認められることがある^{2,3)}。また、粘膜に好酸球浸潤の優位な慢性副鼻腔炎症例ではマクロライドがあまり有効でないという報告もある^{4,5)}。これらの事実から、慢性副鼻腔炎においても、好酸球が重要な働きを持つ場合があると考えられる。

古くから慢性副鼻腔炎は組織学的に、浮腫型、浸潤型(肉芽型、化膿型)、線維型、混合型に分類されていた⁶⁾。炎症についての新しい知識が次々に得られている現在、これを踏まえて、慢性副鼻腔炎を新たに分類しなおすことは有意義であると考ええる。今回、内視鏡下鼻内手術を施行した慢性副鼻腔炎症例について、その臨床的背景および術後経過と、副鼻腔粘膜の組織学的所見との関係について検討し、粘膜の好酸球浸潤を指標に加えた、慢性副鼻腔炎の組織学的病態分類を試みた。

対 象

東京慈恵会医科大学付属病院にて内視鏡下鼻内手術を施行した、副鼻腔手術既往のない成人慢性副鼻腔炎患者45例である。なお、術者による手術成績のばらつきを最小限にするため、著者ら(東京慈恵会医科大学耳鼻咽喉科学教室において、長期間にわたり内視鏡下鼻内手術の臨床的研究と手術の指導を行っており、同等の方針と技術で治療を行っていると考えられる3名)の手術症例に限定した。45例のうちには、鼻アレルギー合併が12例、アトピー型喘息6例(IgE増加を認め、全例鼻アレルギーも合併)、非アトピー型喘息4例(アトピー素因を認めず、成人発症、うち1例はアスピリン喘息の既往あり)、び慢性汎細気管支炎1例が含まれた。

方 法

1. 症例の臨床的背景と術後経過の評価

対象症例は、手術が決定される前に原則として2ヶ月以上、マクロライドなどの保存的治療が行われている。

鼻アレルギー合併例には、適宜抗アレルギー剤も投与されていた。喘息およびび慢性汎細気管支炎の合併例については、呼吸器内科にて診断を受け、術前術後を通じて治療も続けられている。ただし、術前2ヶ月以内に明らかな喘息発作を起こしたり、ステロイドの投与を受けた症例はない。なお、粘膜組織中の好酸球浸潤と対比するために、術前検査時の血中好酸球値についても検討した。

術後経過については、過去に報告した方法と同様に^{1,7)}、内視鏡所見を主体に、自覚症状も参考にして評価した。すなわち、術後ポリープも貯留液も見られず、各副鼻腔と鼻腔との交通路も良好に開存しているものを術後経過良好(GOOD)とした。ただし、換気や排泄の支障にもならないような、中鼻道や上顎洞に局限した小ポリープや小癒着で、自覚症状が無いものはGOODに含めた。また、鼻アレルギーの合併例で、下鼻甲粘膜炎の軽度腫脹があっても、中鼻道や副鼻腔に問題がなければ、GOODに含めた。ポリープ、洞粘膜の浮腫、ときどき貯留液が見られる、の3項目のうち1項目でもあれば軽度病変あり(FAIR)とした。多発性ポリープ、常時またはしばしばの貯留液、中鼻道の広範囲の癒着、上顎洞との交通路の著明な狭窄のうち、1項目でもあれば術後経過不良(POOR)とした。

2. 組織学的検討

内視鏡下鼻内手術施行時、以前報告した²⁾方法で片側の上顎洞後壁の粘膜を約5×5mm採取した。採取した組織は直ちに10%緩衝ホルマリンで一晩固定し、パラフィン包埋の上、4μmの連続切片を作成して、それぞれHE, Masson, Alcian blue-PAS染色を行い、光顕的に観察した。

HE標本において、それぞれ3視野(200X)観察し、浸潤炎症性細胞数を数えて平均値を出し、さらに好酸球数と単核球の数とを比較して6型に分類した。すなわち浸潤細胞数が1視野50未満しか見られないもののうち、好酸球が単核球より多いものを1E型、逆に単核球が好酸球より多いものを1M型とした(図1)。浸潤細胞数が1視野50以上100未満のもので、好酸球が優位のものを2E型、単核球が優位のものを2M型とし、浸潤細胞数が100以上のもののうち、好酸球が優位のものを3E型、単核球が優位のものを3M型(図2)とした。

対象45例中13例では、対側の上顎洞粘膜も同様の方法で採取し、また12例については、同側の篩骨洞粘膜についても組織学的検討を行い、上顎洞粘膜で見られた組織学的所見がその上顎洞に局限するものなのか、あるいは他の副鼻腔とも共通するものなのかについて検討した。

図1 1M型組織
浮腫が著明であり、浸潤細胞は少数しか存在しない。好酸球はほとんど見られない。
HE, ×125。

図2 3M型組織
細胞浸潤が高度で、単核球が優位である。この例では、上皮内および上皮直下に好中球浸潤も著明である。HE, ×200。

図3 杯細胞化生の著明な例
著明な杯細胞化生は、好酸球浸潤の著明な例に見られた。しばしば洞内に貯留した粘液が杯細胞と連結しているような所見も見られた。貯留粘液中にも、好酸球が多数観察された。Alcian blue-PAS, ×200。

図4 繊維化の著明な症例
1例だけであったが、この例はび慢性汎細気管支炎を合併し、術後経過POORであった症例である。
Masson, ×200。

好中球については、主として上皮内および上皮直下に見られるため、上皮内および上皮直下に1視野30以上のものを、好中球浸潤著明とした(図2)。杯細胞については、Alcian blue-PAS (AB-PAS) 染色を行った標本で観察して、粘液部分が上皮層の面積の2/3以上のものを杯細胞化生著明とした(図3)。また、線維化について、Masson染色から線維化の部分が標本の面積の1/3以上を占めるものを線維化中等度、2/3以上を占めるものを線維化著明(図4)として分類した。以上の好中球浸潤、杯細胞化生、線維化の3項目については、前述した好酸球および単核球の浸潤による分類の各群別に比較検討を行った。

3. 免疫組織学的検討

活性型の好酸球を示すとされるEG2抗体、および粘膜の線維化に重要な役割を持つと考えられるTGF- β について、免疫組織学的検討を行った。

前述した組織学的検討を行った標本に連続する切片を用い、ABC法(ヒストファインSAB-POキット(ニチレ

イ))によりおこなった。脱パラフィン後、0.3% H_2O_2 加メタノールにて30分間内因性ペルオキシダーゼの不活性化を行い、抗マウスIgE抗体で30分間非特異的反応をブロックした。1次抗体としてそれぞれEG2抗体 (Kabi Pharmacia), 15倍希釈した抗ヒトTGF- β マウスモノクローナル抗体 (genzyme) を用い、1時間室温で反応させ、さらに4°Cで一晩おいた。ビオチン化抗マウスIg抗体に30分間、さらにペルオキシダーゼ標識ストレプトアビジンに30分間反応させた。各抗体反応後は、PBSにて洗浄した。DABで約3分発色させた後、ヘマトキシリンで核染色を行った。

EG2およびTGF- β については、前述したHE染色による浸潤細胞数の検討と同様に陽性細胞数を計数し、全好酸球数と比較した。

図5 上顎洞粘膜細胞浸潤と術後経過

好酸球浸潤が優位なE型の例に術後経過不良(POOR)が特に多く見られた。たとえば細胞浸潤が高度であっても、2M、3Mといった好酸球浸潤が少ない例では、術後経過は良好であった。細胞浸潤の少ない1M型の症例では一部に術後経過不良例が見られた。

結 果

1. 上顎洞粘膜細胞浸潤と術後経過

対象とした45例は、上顎洞粘膜浸潤細胞から分類すると、3E型3例、2E型6例、1E型2例、3M型7例、2M型12例、1M型15例であった。

図5に、上顎洞粘膜細胞浸潤と術後経過の関係を示す。1E型、2E型、3E型といった好酸球浸潤が優位な例に術後経過不良(POOR)が特に多く見られた。たとえば細胞浸潤が高度であっても、2M、3Mといった好酸球浸潤が比較的少ない例では、術後経過は良好であった。細胞浸潤の少ない1M型の症例では一部に術後経過不良例が見られた。

2. 対側上顎洞粘膜および同側篩骨洞粘膜の組織所見との比較

検討を行った12例中9例(75%)で上顎洞粘膜と同側篩骨洞粘膜の浸潤細胞の型が全く一致した(表1)。残る3例のうち2例でも、上顎洞1E型に対して篩骨洞2E型、および3M型に対して1M型であり、細胞浸潤の程度の差はあっても、MとEの逆転はなかった。1例のみにおいて上顎洞1Mに対し篩骨洞2Eと、MとEの逆転が見られた。

また左右の上顎洞を比較しても、13例中10例(76.9%)で全く同じ型を示し、残る3例でもMとEの逆転はなかった。

3. 上顎洞粘膜好酸球浸潤と末梢血中好酸球数

上顎洞粘膜において好酸球浸潤の著明な2E、3E型では、末梢血中好酸球数も高値を示した(図6)。

4. アレルギー性疾患、下気道疾患の合併と上顎洞粘膜細胞浸潤および術後経過

合併症のない群では、術後経過GOOD 17例、FAIR 4例、POOR 1例であった(図7)。この群の上顎洞粘膜細胞浸潤は様々な型が見られ、POORの1例は1M型であっ

表1 上顎洞粘膜と同側篩骨洞粘膜および対側上顎洞粘膜の細胞浸潤

12例中9例で上顎洞と篩骨洞粘膜の浸潤細胞の型が全く一致した。残る3例のうち2例でも、MとEの逆転はなかった。1例のみ上顎洞1Mに対し篩骨洞2Eと、MとEの逆転が見られた。また左右上顎洞を比較しても、13例中10例で全く同じ型を示し、残る3例でもMとEの逆転はなかった。

上顎洞粘膜 組織型	同側篩骨洞粘膜組織型					
	3E	2E	1E	3M	2M	1M
3E	1					
2E		1				
1E		1	1			
3M						1
2M					5	
1M		1				1

上顎洞粘膜 組織型	対側上顎洞粘膜組織型					
	3E	2E	1E	3M	2M	1M
3E						
2E		4	1			
1E						
3M				2	1	
2M					2	1
1M						2

たが、この症例は表 1 において、上顎洞は1M型であったが篩骨洞では2E型を示した 1 例である。

鼻アレルギーを合併する群では、GOOD 8 例、FAIR 4 例、POOR 0 例であり、術後経過が不良な症例は少なかった。また、合併症のない群と比べて好酸球優位なE型が多いということもなかった。一方、喘息合併例では術後経過不良例が多く、また好酸球優位な例が多かった。非アトピー型喘息の症例でこの傾向はとくに著明であり、非アトピー型 4 例は全例術後経過POORで、3E型が 2 例、2E型が 1 例であった。また、アトピー型喘息の半数

に当たる 3 例は、術後経過GOODであったが、これらはいずれも1M型という好酸球浸潤の少ない症例であり、3E型、2E型あるいは1E型を示した症例は、術後経過FAIR、あるいはPOORであった。

び慢性汎細気管支炎を合併する症例は 1 例だけであったため図 7 には示していないが、この症例は、図 5 において1M型でありながら術後経過POORであった症例のうちの 1 例である。

5. 浸潤細胞数と好中球

図 8-1 に示すように上皮および上皮下の好中球浸潤が著明な例は2M、3M型（図 2）に多かった。

6. 細胞浸潤と杯細胞化生

著明な杯細胞化生は、2E、3E型といった好酸球浸潤の優位な例に見られた（図 8-2）。ときに洞内に貯留した粘液が杯細胞と連結しているような所見も見られた（図 3）。またこの貯留粘液中には、好酸球が多数観察され、好中球はほとんど見られなかった。

7. 上顎洞粘膜細胞浸潤と線維化

単核球優位にせよ、好酸球優位にせよ、中等度までの線維化はある程度の割合で認められた（図 8-3）。線維化の非常に著明な症例（図 4）は1M型の 1 例だけであったが、この例はび慢性汎細気管支炎を合併し、術後経過POORであった症例である。

8. EG2陽性細胞

上顎洞粘膜組織中の好酸球の大多数がEG2陽性を示した（図 9）。1E、2E、3Eの 3 群の平均値で見ると、EG2陽性細胞数は、連続する切片のH E染色において観察された全好酸球数の 94.6%であった。M型の群でも、HE染

図 6 上顎洞粘膜浸潤細胞と末梢血中好酸球数
上顎洞粘膜において好酸球浸潤の著明な2E、3E型では、末梢血中好酸球数も高値を示した。

図 7 合併症と上顎洞粘膜細胞浸潤

合併症のない群では、術後経過良好な例が多く、細胞浸潤は様々な型が見られた。鼻アレルギーを合併する群でも、同様であった。一方、非アトピー型喘息では、全例術後経過POORで、3E、2E型であった。アトピー型喘息のうち術後経過GOODであった 3 例は、いずれも1M型を示し、E型を示した症例は、術後経過FAIR、あるいはPOORであった。

図 8 粘膜浸潤細胞と1. 好中球浸潤, 2. 杯細胞化生, 3. 繊維化

好中球浸潤が著明な例は2M, 3M型に多かった。著明な杯細胞化生は、2E, 3E型といった好酸球浸潤の優位な例に見られた。中等度までの繊維化は、浸潤細胞の型によらず、ある程度の割合で認められた。繊維化の非常に著明な症例は1M型の1例だけであった。

図 9 EG2陽性細胞

上顎洞粘膜組織中の好酸球の大多数がEG2陽性を示した。×200。

図10 TGF-β陽性細胞

TGF-β陽性細胞のほとんどが好酸球であり、好酸球の大多数がTGF-β陽性であった。×200。

色で好酸球が少数ながら観察される場合があったが、これらの標本の連続する切片において、その好酸球数と同程度のEG2陽性細胞数が数えられた。

9. TGF-β陽性細胞

TGF-β陽性細胞のほとんどが好酸球であり、好酸球の大多数がTGF-β陽性であった(図10)。1E, 2E, 3Eの3群で平均すると、TGF-β陽性細胞数は全好酸球数の85.9%であった。M型においても、少数の好酸球が観察される標本では、それと同程度TGF-β陽性細胞が見られた。各標本において、線維化とTGF-β陽性細胞には、とくに相関が見られなかった。

考 察

以前の組織学的分類が上顎洞粘膜で行われていたこと

と、篩骨洞では同一部位から十分な量の粘膜を採取できない症例があるため、今回の検討は上顎洞粘膜を主体にして行った。一部の症例では、同側の篩骨洞粘膜あるいは対側の上顎洞粘膜も採取して比較したが、それぞれの副鼻腔粘膜の組織型は高率に一致していた(表1)。このことから、好酸球浸潤に注目した今回の組織型は、ひとつの上顎洞に局限したものではなく、その症例の他の副鼻腔にも共通するものであると考えられた。

上顎洞粘膜の組織型が2E型および3E型といった好酸球浸潤が著明な症例では、末梢血中好酸球数も高値を示した(図6)。今回検討した血中好酸球数は、粘膜採取と同時に術前検査として入院前に採血されたものであるため、厳密な相関を論じることはできないが、このような症例では好酸球が副鼻腔粘膜に集積しているだけ

でなく、好酸球産生あるいは血中への動員の増加も起きていると推測される。

これらの結果から、2 E型および3 E型の慢性副鼻腔炎では、それぞれの副鼻腔局所だけに炎症の原因があるのではなく、好酸球の著明な浸潤を引き起こす、なんらかの全身的な要因が関与している可能性も示唆された。

慢性副鼻腔炎の主因はOstiomeatal unit (以下OMU)の狭窄だとされ、内視鏡下鼻内手術でそれが改善されると、大多数の症例で副鼻腔にも著明な改善あるいは治癒が得られる¹⁾。しかし今回の検討で、浸潤細胞に好酸球が優位な例(1E, 2E, 3E型)には、術後経過不良が多く見られ(図5)、これらの症例には、OMUの狭窄以外に主たる原因があると考えられた。今回の検討では、副鼻腔粘膜に浸潤した好酸球の大多数がEG2陽性を示した。好酸球が副鼻腔粘膜組織の傷害に関与し、このことが副鼻腔炎の成因あるいは遷延化の一因となっている可能性は高いと考えられる。

以前、我々は今回の対象とは重複しない153症例において、内視鏡下鼻内手術後の経過不良例には、アレルギー性疾患とくに喘息を合併する症例が多いことを報告した¹⁾。今回の結果でも好酸球優位で術後経過が不良な症例の多くは、喘息を合併する症例であった(図7)。しかし、喘息の合併がないにもかかわらず術後経過の不良であった症例もあり、この例は表1に示す上顎洞粘膜の所見こそ細胞浸潤が少ない1M型であったが、篩骨洞粘膜では2 E型を示していた1例である。一方、アトピー型喘息を合併していても、粘膜の好酸球浸潤が少ない症例では、術後経過が良好な傾向があった。術後経過不良例は、喘息を合併している症例というよりも、副鼻腔粘膜における好酸球浸潤の著明な症例であるというべきかも知れない²⁾。

成人で発症する非アトピー型喘息では、副鼻腔炎が先に発症して後に喘息が発症する症例も多い⁸⁾。したがって過去に喘息を合併していなくても、粘膜に好酸球が浸潤して術後経過も思わしくない症例のなかには、今後喘息を発症する可能性のある症例を含んでいるという推測もできる。今回検討した非アトピー型喘息症例のうち1例にアスピリン喘息の既往があった。鼻茸あるいは副鼻腔炎は、アスピリン喘息の3主徴のひとつとされるが、その鼻茸や副鼻腔粘膜には高度の好酸球浸潤が見られる。アスピリン喘息は喘息症例の10%以上を占めるともいわれ、稀な疾患ではない。従って、副鼻腔粘膜に好酸球浸潤が著明な副鼻腔炎症例は、アスピリン喘息およびその予備軍である可能性も考慮しなければならない。

以上のように喘息を合併する慢性副鼻腔炎には特別な

配慮が必要であるが、それに対して鼻アレルギーを合併する症例では、合併しない症例と比べて好酸球浸潤は特に多くなく、術後経過も良好であった(図7)。すなわち、手術によって副鼻腔を開放してOMUの通過を良好にすることによって、副鼻腔への抗原の進入という点では不利になるにも関わらず、一般の副鼻腔炎と同様に改善が得られた。このことから、鼻アレルギーに慢性副鼻腔炎を合併する症例においても、やはりOMUの狭窄が副鼻腔炎の成因として存在していると推察される。いずれにせよ、慢性副鼻腔炎において粘膜に見られる好酸球浸潤は、鼻アレルギー(I型アレルギー)だけでは説明できないであろうし、鼻アレルギーを合併する慢性副鼻腔炎を、それだけでアレルギー性副鼻腔炎と呼ぶことには、議論の余地があると考えられた。

最近、多発性の鼻茸に著明な好酸球浸潤が見られ、手術しても再発しやすい症例を、Diffuse eosinophil-dominated polyposisとして、慢性副鼻腔炎とは別の疾患としてとらえる考え方も出てきている^{9,10)}。今回の我々の2E型、3E型の症例の少なくとも一部は、このDiffuse eosinophil-dominated polyposisに相当するものかも知れない。ただし、好酸球浸潤が著明で喘息を合併したり術後経過が不良であるする症例のなかには、必ずしも多発性のポリープを示さず、副鼻腔粘膜のびまん性の腫脹と高粘稠性の貯留液をその特徴とする症例もある。

慢性副鼻腔炎において、洞内の貯留液は、それ自体が種々のメディエーターを含み、炎症の遷延化の一因にもなっていると考えられる。気管支喘息においては、重症例に見られる杯細胞とそれが分泌する高粘稠性の粘液が重要視される。すなわち、杯細胞由来の粘液は気管支腺の分泌物に比べて酸性度が高く、経時的に固くなりやすいとされる¹¹⁾。

一方、副鼻腔粘膜においては、健常者の粘膜上皮にも杯細胞が多く見られ、慢性副鼻腔炎患者でもその数は増加しないとされ¹²⁾、さほど問題にされていない。しかし、人に比べて慢性副鼻腔炎を起こしにくいと考えられる実験動物では、本来副鼻腔粘膜には杯細胞は観察されない。たとえばウサギの副鼻腔粘膜には杯細胞は存在せず、これに細菌感染などで炎症を惹起すると1-2週間で杯細胞が多数見られるようになる^{13,14)}。また、その杯細胞が産生するムチンの量や質も炎症が進むにつれて変化^{13,14)}。人の慢性副鼻腔炎における杯細胞も、細胞数にはさほど変化が見られないとしても、産生するムチンの量的質的な変化は当然見られ、炎症の経過と強い関連をもつであろう。

喘息を合併する慢性副鼻腔炎症例では、しばしば非常

に粘性の高い貯留液が見られ、術中にそれを吸引しようとしても、洞壁にこびりついてなかなか吸引できないことを経験する。今回の検討において、好酸球浸潤が著明な例(2E, 3E型)の上顎洞粘膜のAB-PAS染色において、一般の副鼻腔炎症例では見られないような、非常に著明な杯細胞化生が観察された(図8-2)。しかも、しばしば洞内に貯留した粘液が杯細胞と連結しているような所見も見られ(図3)、その貯留液中にも好酸球が観察された。喘息を合併する慢性副鼻腔炎で見られる、高粘稠性で除去することに難渋するような貯留液は、これらの杯細胞に由来することが示唆される。鼻粘膜において、外層粘液と分泌細胞が連なって粘液線毛輸送が障害される繋ぎ止め現象が知られているが¹⁵⁾、このような上顎洞貯留液は、その極端な例ともいえよう。

従来より、鼻茸のうち組織学的に好酸球浸潤と基底膜の肥厚、杯細胞過形成といった特徴をもつものは、アレルギー性鼻茸として分類されている¹⁶⁾。アレルギー性鼻茸は、鼻アレルギーやアトピー性疾患との相関は低いとされ¹⁷⁾、他の型の鼻茸より再発しやすく¹⁸⁾、一方でステロイドの投与によって縮小することがあるともいわれる。今回の検討における好酸球浸潤が著明な副鼻腔炎は、組織学的にこのアレルギー性鼻茸と共通点が多く、アレルギー性鼻茸を呈する症例のうち少なくとも一部は、好酸球浸潤が著明な副鼻腔炎も併せ持っていると考えられる。

アレルギー性鼻茸にも好酸球浸潤が著明な副鼻腔炎にも、好酸球浸潤と杯細胞過形成が同時に見られるが、気管支や鼻粘膜における杯細胞化生へのリンパ球¹⁸⁾や好中球¹⁹⁾の関与についての報告はあるが、好酸球が杯細胞化生に直接関与しているかどうかは不明である。しかし、いずれにせよ、杯細胞の過形成とそれによる粘液の貯留が、好酸球浸潤の著明な型の副鼻腔炎の治癒を妨げる、ひとつの要因になっていることは推測される。

一般に慢性炎症では、組織の障害と修復が混在する。慢性副鼻腔炎においても、上皮および粘膜固有層の細胞や基質と好酸球などの浸潤細胞が互いに影響し合いつつ、組織障害と、上皮細胞の増殖と分化および組織の線維化が混在して、多彩な病態を示すことになると考えられる。また、下気道においては、喘息の慢性期における、杯細胞の増生、気管支腺の過形成、基底膜下のコラーゲンの沈着といったリモデリングが、炎症治癒の各段階の障害を示すものとして注目されているが、鼻副鼻腔は外界からの刺激をより直接的に受けて、下気道より強く継続した炎症が生じるため、リモデリングに相当する変化もより頻繁にかつ高度に生じると予想される。

従来の分類において線維型というものがあった。しかし、今回の検討において、線維化と細胞浸潤との比較を見ると(図8-3)、単核球優位にせよ好酸球優位にせよ、中等度までの線維化はある程度の割合で認められた。すなわち、細胞浸潤が著明に見られる同一の標本のなかの一部が線維化しているのが見られ、副鼻腔炎の組織を浸潤型と線維型とに分類することはできなかった。その中で、線維化の極端に高度な症例(図4)が1例だけ存在し、これは1M型のび慢性汎細気管支炎を合併した症例であり、術後経過は不良であった。今回の検討では、び慢性汎細気管支炎の合併は1症例しか含まれなかったため、これについて論じることができないが、一般には慢性気管支炎の合併例では喘息合併例とは異なり、内視鏡下鼻内手術の手術成績は良好である²⁰⁾ので、この症例には副鼻腔炎の治癒を妨げる特殊な要因があったのかもしれない。あるいは、この例が従来の線維型に相当するとも考えられるが、副鼻腔炎が軽症化したとされる現在では、このような型を示す症例はごく少ないと考えられる。過去に報告した別の153例においても¹⁾、これに相当する可能性のある線維化の著明な症例は1例のみであり、その症例はび慢性汎細気管支炎の合併はなかったが、術後経過は不良であった。いずれにせよ粘膜固有層の大部分が線維化したこのような粘膜では、炎症性細胞の浸潤は妨げられるので急性炎症はおさまるかも知れないが、正常な機能をもった上皮の再生は難しく、洞内の貯留液が排泄されないなどのため、慢性炎症は治癒し難いと考えられる。

抗TGF- β 抗体による免疫染色の結果では、慢性副鼻腔炎におけるTGF- β 陽性細胞のほとんどが好酸球であると考えられた。TGF- β はマクロファージ、血小板、好酸球などで産生され、線維化を促進することから、慢性副鼻腔炎における線維化にも関係すると考え、この検討を行ったが、線維化とTGF- β との相関を認めることはできなかった。TGF- β には、炎症性細胞の浸潤や活性化の抑制²¹⁾や、好酸球自身のアポトーシスの誘導²²⁾などの作用も報告されており、好酸球のTGF- β は、単に線維化に関係するだけでなく、急性炎症を終息させる方向への複合的な働きをもっているとも推測される。

以上のように、好酸球は慢性副鼻腔炎において重要な役割を果たしている可能性がある。とくに好酸球の浸潤が単核球と比較して優位な症例(1E, 2E, 3E型)は、OMUの狭窄を主因とする副鼻腔炎とは病態も治療に対する反応も異なり、「好酸球型」として別に分類されるべきであると考えられる。今回の検討では、比較的高度病変例を担当することの多い術者の症例に限定したため、とくに

この型の症例の割合が多くなったとも考えられるが、一般的にもこのような症例は、現在決して少なくないであろう。

好酸球の浸潤にはT細胞を始めとした免疫担当細胞の存在が必須であるから、当然2E, 3Eに分類したような好酸球数が多数観察される組織のなかには、好酸球をわずかに下回る程度の多数の単核球が観察されることもあった。また、1E型では、好酸球が優位であるといっても、好酸球の絶対数は少ない。しかし、柳²⁾が報告したように、組織に浸潤した好酸球の絶対値で分類するより、単核球数と比較して優位かどうかで分類した方が、臨床経過と良く一致する。これは、組織の採取時期や部位、あるいは細胞数を計数した視野によって絶対値の差はあっても、相対的に好酸球が多いかどうかには、あまり変動がないためであるとも考えられる。本研究では便宜上、E型を浸潤細胞数から1E, 2E, 3Eの3型に分けて検討したが、これらの好酸球数の絶対値の差が本質的なものか、それとも単なる採取時期や部位による差異なのかについては、今回の好酸球優位の判定方法が妥当かどうかを含め、今後検討すべき課題である。

好酸球浸潤が少なく、単核球が優位な型(2M, 3M型)は、症例によって好中球浸潤が著明な例とそうでもない例とがあったが(図8-1)、いずれも手術によって大多数に治癒あるいは改善が得られた。好中球浸潤の多寡は、その時点での急性炎症の程度を示すのみで、本質的な病態の差は示さないと考えられた。2M, 3M型を仮に「単核球型」と呼ぶこととする。「単核球型」が一般のOMU狭窄を主因とする慢性副鼻腔炎であり、治療にもよく反応するのだと考えられる。

従来の分類における「浸潤型」は、浸潤細胞の種類には言及しておらず、またこの分類が行われた当時は、好中球浸潤も念頭におかれていたと推測される。したがって、細菌感染が主役を演じる慢性副鼻腔炎が減少し、アレルギーの関与が増加してきていると考えられる現在、この名称はあまり適当ではないかも知れない。「浸潤型」は「好酸球型」と「単核球型」のふたつに分けられるのではないだろうか。

以上は細胞浸潤による分類であるが、細胞浸潤が少ない1M型を示す例では、術後経過の非常によい例と悪い例が混在するため、他の要素も考慮する必要がある。このなかで、粘膜固有層の大部分(標本の2/3以上)を線維組織が占めるものがあり、現在は少数しか存在しないと考えられるが、「線維型」として別に分類するべきであろう。今回の検討では、このような症例は1例だけであったが、術後経過は不良であった。これに対して、線維化

の部分が標本の1/3以上を占める症例は、浸潤細胞の型にかかわらずしばしば見られたが、とくに術後経過との相関はなく、この程度の線維化は「線維型」に含めるべきではないと考える。

それ以外の1M型は、浮腫の程度に差はあるものの、「浮腫型」として分類される。「浮腫型」の大多数は炎症が比較的軽度であることを示していると考えられる。しかし、1M型のなかには、組織を採取する部位や時期によっては「好酸球型」や「単核球型」の所見を呈する可能性のある症例が含まれていることは否定できない。

以上のように、今回の結果および過去に報告した症例の検討から^{1,2)}、慢性副鼻腔炎の組織学的分類を、好酸球型、単核球型、線維型、浮腫型の4型にすると、臨床経過とよく一致し、治療方針の決定や予後の予測にも役立つのではないかと考えられた。

ま と め

1. 上顎洞粘膜に好酸球浸潤が著明な例に、術後経過不良が特に多く見られた。好酸球浸潤が著明な慢性副鼻腔炎は、OMUの狭窄を主因とする一般の副鼻腔炎とは異なる成因をもつ可能性があると考えられた。
2. 好酸球浸潤が著明な症例は杯細胞化生も著明で、またしばしば喘息を合併していた。一方、鼻アレルギーだけの合併では、アレルギー疾患の合併のない群と比較して、組織学的所見、術後経過とも明らかな差を認めなかった。
3. 慢性副鼻腔炎において、粘膜に浸潤した好酸球の多くはEG2陽性かつTGF- β 陽性であり、好酸球が副鼻腔粘膜組織の障害および修復に、重要な役割を持っていると考えられた。
4. ある程度の線維化は炎症性細胞浸潤とは関係なく存在し、術後経過にも相関はなかったが、1例のみ著明な線維化を示した症例があり、この症例は術後経過不良であった。
5. 慢性副鼻腔炎の組織学的分類を、好酸球型、単核球型、線維型(稀と思われる)、浮腫型の4型にして行うことは、臨床的にも有用であると考えられた。

本論文の内容の要旨は、第36回鼻科学会シンポジウム、副鼻腔炎・近代免疫学的病態分類のなかで発表した。

参 考 文 献

- 1) 深見雅也, 柳 清, 森山 寛, 他: 内視鏡下鼻内手術の適応—術後経過不良例の検討—. 日耳鼻 98: 402-409, 1995.

- 2) 柳 清: 慢性副鼻腔炎に対する内視鏡下鼻内手術後の予後に関する研究—上顎洞粘膜の組織像と内視鏡所見から—。耳展 41 15-37, 1998.
- 3) 深見雅也, 浅井和康, 森山 寛, 他: 術中所見より見た慢性鼻副鼻腔炎の病態分類。耳展 40: 150-154, 1997.
- 4) 飯野ゆき子, 宮澤哲夫: 副鼻腔炎の臨床像と副鼻腔粘膜浸潤細胞との関係。耳展 39 (補1): 65-69, 1996.
- 5) 石戸谷淳一, 小口直彦, 鳥山 稔, 他: マクロライド療法に対する有効例と無効例の免疫組織科学的検討。耳展 39 (補1): 41-45, 1996.
- 6) 隈上秀伯: 慢性副鼻腔炎の病理組織像と病型の成立: 後藤敏郎監修: 耳鼻咽喉科学, 第3版。医学書院, 東京: 557-559, 1984.
- 7) 島田千恵子, 小澤 仁, 森山 寛, 他: 慢性副鼻腔炎のstage分類の試み。耳展 42: 165-171, 1999.
- 8) 柳 清, 深見雅也, 森山 寛, 他: 喘息を伴う慢性副鼻腔炎に対する鼻内手術の効果。日耳鼻 98: 1540, 1995.
- 9) Stamberger H.: Diffuse eosinophil-dominated polyposis. In FESS-Endoscopic diagnosis and surgery of the paranasal sinuses and anterior skull base, Verlag Endo-Press, Tuttlingen: pp 40-41, 1998.
- 10) 久保伸夫, 池田浩巳, 山下敏夫, 他: diffuse eosinophil dominant polyposisの病態と治療。日耳鼻 102: 595, 1999.
- 11) Aikawa T, Shimada S, Sasaki H, et al: Marked goblet cell hyperplasia with mucus accumulation in the airways of patients who died of severe acute asthma attack. Chest 101: 916-921, 1992.
- 12) Tos M, Mogensen C: Mucus production in chronic maxillary sinusitis. A quantitative histopathological study. Acta Otolaryngol 97: 151-159, 1984.
- 13) Westrin KM, Stierna P, Carlsöö B, et al: Mucous substance histochemistry of maxillary sinus mucosa in experimental sinusitis: a model study on rabbits. ORL 53: 299-304, 1991.
- 14) Fukami M, Stierna P, Carlsöö B, et al: Mucosal pathology of the nose and sinuses: A study in experimental sinusitis in rabbits induced by Streptococcus pneumoniae, Bacteroides fragilis, and Staphylococcus aureus. Am J Rhinol 7: 125-132, 1993.
- 15) 間島雄一, Bang BG, Bang FB, 他: SO₂ 暴露によるニワトリ鼻腔粘液絨毛機能低下の機構についての研究。耳鼻臨床 74: 1191-1203, 1981.
- 16) Hellquist HB: Pathology of the nose and paranasal sinuses. Butterworths, London: 27-32, 1990.
- 17) Drake-Lee AB, McLaughlan P: Clinical symptoms, free histamine and IgE in patients with nasal polyposis. Int Arch Allergy Appl Immunol 69: 268-271, 1982.
- 18) Ahlsted S, Enander I, Johansen K: Immunological regulation of the appearance of goblet cells in the mucosa. Monogr Allergy 24: 71-77, 1988.
- 19) Shimizu T, Takahashi Y, Sakakura Y, et al: Hypertrophic and metaplastic changes of goblet cells in rat nasal epithelium induced by endotoxin. Am J Respir Crit Care Med 153: 1412-1418, 1996.
- 20) 柳 清, 深見雅也, 森山 寛, 他: 慢性副鼻腔炎と下気道疾患—鼻内手術の効果—。日耳鼻 97: 1889-1890, 1994.
- 21) Bernard JA, Russette ML, Moses HL: The cell biology of transforming growth factor- β . Biochim Biophys Acta 1032: 79-87, 1990.
- 22) Alam R: Transforming growth factor- β abrogates the effects of hematopoietins on eosinophils and induces their apoptosis. J Exp Med 179: 1041-1045, 1994.

(1999年10月1日受稿, 1999年10月29日受理)

別刷請求先 〒130-8587 墨田区横網2-1-11

同愛記念病院耳鼻咽喉科 深見雅也