

学位請求論文の内容の要旨

論文提出者氏名	感覚統合科領域耳鼻咽喉・頭頸部外科学教育研究分野 氏名 鈴木哲史
<p>(論文題目)</p> <p>Major basic protein deposited at intra mucosal epithelium with probable eosinophilic chronic rhinosinusitis (好酸球性副鼻腔炎疑いの鼻茸粘膜上皮内に沈着する Major basic protein について)</p>	
<p>【はじめに】</p> <p>好酸球性副鼻腔炎(Eosinophilic Chronic RhinoSinusitis: ECRS)は鼻閉や嗅覚障害をきたす難治性の副鼻腔炎である。指定難病にも登録されており、治療法を確立すべく病態解明のために様々な研究がなされている。2015年に徳永らによって JESREC score が提唱され、画像診断や血中好酸球数から ECRS を術前に診断し、術後の病理経過により確定診断とする手法が確立された。しかし、JESREC score では ECRS に該当しても、術後の病理組織検査では好酸球浸潤が軽度であり ECRS の診断基準に達しない症例 (probable ECRS : pECRS) が散見されるようになり、その取扱いについては未解決のままであった。この pECRS の病態を、好酸球の顆粒球蛋白である Major Basic Protein(MBP)に注目して、鼻茸上皮内に沈着する MBP を、免疫組織学的手法を用いて検討したので報告する。</p> <p>【方法】</p> <p>2016年4月から2020年12月の間に、当科で鼻内視鏡手術を施行した128症例を対象とし、pECRSの9例、JESREC score では ECRS に該当しないが、術後の病理組織検査では好酸球浸潤が高度である症例 (probable Non-ECRS : pNECRS) の16例、さらにランダムに選んだ ECRS と非好酸球性副鼻腔炎 (Non-ECRS:NECRS) の各5例ずつを免疫組織学的な解析対象とした。免疫染色は一次抗体として抗 MBP 抗体 (rabbit polyclonal IgG, Abcam, Cambridge, UK) を用いて鼻茸組織を染色した。鼻茸上皮内に沈着する MBP の程度を半定量化して4群に分けて検討した。半定量化の方法として、顕微鏡400倍視野で上皮内に沈着している MBP の程度をスコア化し、1スライドあたり4箇所スコアの平均値を MBP score として用いた。SPSS version.25.0 を用いて統計学的検討を行い、$p < 0.05$ を統計学的に有意であるとした。</p> <p>【結果】</p> <p>免疫組織学的検討を行った35例の内訳は ECRS と NECRS が5例、pECRS が9例、pNECRS が16例だった。JESREC score が高値の症例は気管支喘息の既往の割合や血中好酸球の値が高かった。MBP score は ECRS のみならず pECRS でも高値であり、どちらの群も NECRS と比較して有意に高かった ($p < 0.05$, Tukey HSD)。また MBP score と血中好酸球数や JESREC score は有意な相関関係にあった (血中好酸球数: $r = 0.414$, $p = 0.015$、JESREC score : $r = 0.492$, $p = 0.003$)。しかし ECRS の再発に関しては再発有りの群と再発無しの群で MBP score に有意差はなかった (t 検定、$p = 0.467$)。</p> <p>【考察】</p> <p>ECRS は JESREC score が高値であり、かつ鼻茸組織に浸潤する好酸球数が一視野あたり70個以上で確定診断となるが、鼻茸組織内の好酸球数が少ないために ECRS の確定診断とならず、術後の治療に悩むことが少なくない。本研究では好酸球の顆粒蛋白である MBP が ECRS のみならず pECRS でも上皮内に沈着しており、pECRS における好酸球性炎症の関与が疑われた。pECRS において手術時の好酸球浸潤が軽度である原因</p>	

については明らかではないが、鼻内視鏡手術を行う前に投与している副腎皮質ステロイドが好酸球のアポトーシスを誘導し、好酸球浸潤を抑制していた可能性が考えられる。ECRSは多数の鼻茸を有し手術時も出血量が多いが、術前にステロイド全身投与を行うことによって鼻茸の縮小と出血量の抑制により、手術時の良好な視野を確保することが可能となっている。一方で、術前の副腎ステロイド投与が鼻茸の好酸球浸潤を制御することも報告されている。今回のMBPの結果からはpECRSにおける過去の好酸球性炎症の存在を示唆するものであるが、術前の副腎ステロイド投与によりECRSとなり得る条件から外れてしまった可能性が否定できない。

ECRSの再発率は高く、その重症度は血中好酸球数やLand-Mackey score (CTによる副鼻腔炎の重症度を予測するスコア)と相関があると報告されている。しかし、本研究におけるMBP scoreは再発率との有意な相関関係を示すことはできなかった。MBP scoreはあくまでも過去の好酸球性炎症の有無を検討する際には有用と考えるが、予後との関連についてはさらなる検討が必要である。