

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 6 月 24 日現在

機関番号：32651

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2012～2013

課題番号：24791812

研究課題名(和文)骨組織の免疫応答が慢性副鼻腔炎に与える影響について

研究課題名(英文)The impact of the bony immunological reaction on the chronic rhinosinusitis

研究代表者

大櫛 哲史 (Okushi, Tetsushi)

東京慈恵会医科大学・医学部・講師

研究者番号：50317939

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,600,000円、(間接経費) 780,000円

研究成果の概要(和文)：慢性副鼻腔炎と嚢胞疾患は薬物療法と手術の発展により良好な治療効果が得られるようになってきた一方で、近年治療抵抗性を示す難治性も認められる。因子の一つとして考えられる慢性副鼻腔炎や嚢胞疾患における骨組織と粘膜との相互作用(免疫応答)について検討を行った。

慢性副鼻腔炎症例において骨病変を認める症例が相当数認められ、特に術後再手術例において多く認められた。歯性上顎洞炎などの症例ではほとんどの症例に骨病変を認め、術後画像的な所見が残存した。術後性上顎嚢胞において骨肥厚と治療成績との関連性が認められた。骨病変と粘膜は何らかの形で影響を及ぼしていることが推測された。

研究成果の概要(英文)：Medical and surgical therapy for chronic rhinosinusitis and cystic lesions are worldwide standardized. However recurrence after these therapy were observed in some patients. Interactions between bony tissue and mucosa were investigated to reveal one of factors of refractory situations.

Bony lesions were observed in a considerable number of chronic rhino sinusitis patients, and especially in revision surgery cases. Almost of odontogenic chronic rhinosinusitis patients showed severe bony lesions, and postoperative persisting mucosal thickness was observed. Relationship between bony thickness and surgical outcome was observed in postoperative maxillary cyst patients. Co-influence between the bony lesions and mucus was presumed in some way.

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：外科系臨床医学・耳鼻咽喉科学

キーワード：医療 鼻科学 慢性副鼻腔炎 骨免疫応答

1. 研究開始当初の背景

慢性副鼻腔炎はマクロライド療法を中心とした薬物療法と内視鏡下鼻内手術の発展により良好な治療効果が得られるようになってきた一方で、近年治療抵抗性を示す難治性副鼻腔炎も未だ認められる。難治性副鼻腔炎の病態には多くの因子がかかわっていると考えられているが、今までは副鼻腔粘膜を中心とした研究がおこなわれてきた。近年、粘膜下に存在する骨組織が難治性副鼻腔炎の病態に重要な役割を果たすとして注目されている。

慢性副鼻腔炎症例における骨病変の有無と治療予後について

慢性副鼻腔炎や嚢胞疾患症例でCT画像上にて骨病変を認める割合は2%から64%と様々な報告がなされている。骨病変の有無は手術治療による改善度の低下(Kim HY, et al. Laryngoscope 2006;135:94-99)や、術後再発(Lee JT, et al. Am J Rhinol 2006;20:278-282)と関連が認められている。初回手術例に比較して再手術例において骨病変が有意に多く認められ、手術自体の難易度を上げる因子と考えられている。以上のように慢性副鼻腔炎や嚢胞疾患の難治化の要因の一つとして骨病変の合併が近年注目されており、Fokkensらは慢性副鼻腔炎における骨病変評価法の国際基準(Global osteitis scoring scale: Georgalas C, et al. Clinical Otolaryngology 2010;35:455-461)を作成し、臨床的検討および骨組織の病態への関与に対する検討を呼び掛けている。

Global ostitis scoring scale

Bone thickness is involved
1. <50% and <3mm wide
2. <50% and 3-5mm wide
3. <50% and >5mm wide
or 50% and <3mm wide
4. 50% and 3-5mm wide
5. 50% and >5mm wide
Bilateral 5 sinuses total: 0-50

慢性副鼻腔炎の形成過程における骨組織の関与について - 慢性副鼻腔炎には骨が重要? -

動物モデルにおいて実験的に片側の副鼻腔炎を生じさせた場合、その副鼻腔を構成する骨組織には骨への炎症細胞浸潤、破骨細胞による骨の過吸収、骨芽細胞による骨の過形成、ハーバース管の拡大、骨膜の炎症、肥厚、線維化などい

る骨炎の病理学的所見が起きることが分かっている (Westrin KM, et al. Acta Otolaryngol 1992; 112:107-114)。

これらに加え、長期的に観察を行うと副鼻腔炎のなかった反対側の副鼻腔にも骨炎の所見が生じる事が認められた(Ayesha N, DW Kennedy. Laryngoscope 2002; 112: 1951-1957)。急性副鼻腔炎の多くが片側性であるのに対し、慢性副鼻腔炎のほとんどは両側性である。この違いについては以前より謎とされてきたが、さまざまな動物実験モデルでの研究から、近年は副鼻腔粘膜の感染および炎症が何らかの因子を介して粘膜下に存在する骨組織のリモデリングを生じさせ、ハーバース管や脈管のネットワークを介して反対側の骨組織の炎症を起こさせ両側性の副鼻腔炎に至るといふ新しい仮説が唱えられている。

骨のリモデリングおよび炎症に関与する因子について

- 骨と粘膜の相互作用(免疫応答)はどのようにして行われているのか? -

骨代謝に関与するホルモンやサイトカインについては現在も様々な研究がおこなわれているが、副鼻腔内の骨においても非常に多くの因子によってコントロールされている事が分かっている (Ishino T, et al. Rhinology 2003;41:49-53)。また、近年 osteoimmunology という語句が提唱され、骨組織と免疫系との相互関係が骨代謝の調節に重要であるとされている (Kathariana N, et al. The Journal of Immunology 2010; 186(1):13-18)。

骨吸収としてはサイトカインに IL-1, IL-6, IL-11, TNF- α , M-CSF, RANKL が認められ、ホルモンには PTH, vitaminD, PGE が認められる。

骨形成としてはサイトカインに IL-4, IL-13, IL-18, INF- γ 、ホルモンにカルシトニンが認められる。これらの因子のうちサイトカインについては炎症の際に早期から動きが認められる因子が含まれ、粘膜と骨の相互作用を今後明らかにするために重要なカギを握っていると考えられる。また、慢性副鼻腔炎における骨病変に非常に関係が注目されている因子として Receptor activator of nuclear kappa-B ligand(RANKL)、bone morphogenic protein(BMP) や osteoclast-associated receptor(OSCAR)などが挙げられる。RANKLはTNF familyの一つで、破骨細胞の activator として重要な役割をもち、T helper cell や樹状細胞に認められる。BMPはTGF- β スーパーファミリーの一つで骨・軟骨の発生と維持に深く関与している。

OSCAR は IgG と似た構造をもち、マクロファージや単球、樹状細胞などに認められ、自然および獲得免疫と骨代謝間の調節を行っている。

2. 研究の目的

慢性副鼻腔や嚢胞疾患の病態は多因子疾患であると考えられているが、本研究ではその中で骨組織の影響に着目して研究を行う。本研究では、本邦の慢性副鼻腔炎や嚢胞疾患における骨病変の合併の程度について検討し、マクロライド療法を中心とした保存的治療の予後と骨病変との関連についての検討、内視鏡下鼻内手術の治療予後と骨病変との関連について検討を行う。また、手術症例では骨組織と粘膜組織を採取し、慢性副鼻腔炎における骨組織と粘膜との相互作用(免疫応答)について明らかにする事を目的とする。

3. 研究の方法

1) 研究デザイン：前向きコホートスタディー 観察的試験

A. 慢性副鼻腔炎症例における骨病変の程度とマクロライド療法の治療効果について

B. 慢性副鼻腔炎症例および嚢胞疾患における骨病変の程度と内視鏡下鼻内手術の治療効果について

対象：慢性副鼻腔炎および嚢胞疾患を有する患者とし、エンドポイントは A. 3ヶ月間のマクロライド療法後の治療結果 B. 術後1年後における再発の有無とする。

検討項目：

骨病変の程度：治療前後に副鼻腔 CT を施行し、Global osteitis scoring scale を用いて骨病変の部位・程度を評価。治療予後と骨病変の程度などの関係を検討する。

骨と粘膜の相互作用について：B. 症例に対し、術中に副鼻腔内の鼻汁・粘膜および粘膜下の骨組織を一緒に摘出し、病理学的な検討を行うとともに組織内のサイトカインなどについて計測を行う。

2) 骨病変の程度

治療前後にて副鼻腔 CT を施行し、CT 画像上で骨病変を認める部位や程度について検討していく。骨病変の程度に関しては前述した Global osteitis scoring scale を用いて評価する。

3) その他の項目

3-1) 細菌培養：可能な症例では鼻汁を採取し、通常の細菌培養検査を行うとともに、細菌の DNA を抽出し、16SrDNA 領域を PCR にて増幅後、ダイレクトシーケンスにより決定された塩基配列から細菌の同定を行う。

3-2) 末梢血中、鼻茸中の単核球/好酸球浸潤：単核球および好酸球の程度を判断するため、治療前に採取した血液および鼻茸より上記を測定する。

3-3) 症状アンケート、CT スコア、内視鏡所見：治療前後で症状アンケートや副鼻腔 CT

を施行する。CT 画像より副鼻腔炎の程度を Lund&Mackay を用いて評価し、内視鏡によるポリープのスコアリングも行う

4) 骨の免疫応答について

上記検討に加え、術中に副鼻腔内の鼻汁・粘膜および粘膜下の骨組織を一緒に摘出し、病理学的な検討を行うとともに組織内のサイトカインについて計測を行う。

病理学的には骨への炎症細胞浸潤、破骨細胞による骨の過吸収、骨芽細胞による骨の過形成、ハーバース管の拡大、骨膜の炎症、肥厚、線維化などについて検討を行う。また、組織中の RANKL, BMP, OSCAR などについて組織免疫染色を行い定性評価を行う。

組織免疫染色のほかに、IL-1, IL-4, IL-6, IL-11, IL-13, IL-18, INF-, TNF-, M-CSF, RANKL, BMP, OSCAR などについて ELISA を用いた定量的評価も行う。

4. 研究成果

慢性副鼻腔炎症例において骨病変を認める症例が相当数認められ、特に術後再手術例において多く認められた。歯性上顎洞炎などの症例ではほとんどの症例に骨病変を認め、術後症状の改善は認めるものの粘膜肥厚など画像的な所見が残存した。

嚢胞疾患の中でも本邦に多く認められる術後性上顎嚢胞の手術治療予後を検討した。嚢胞壁の骨が厚い症例では骨が厚いほど狭窄・閉塞となる割合が高くなり、骨と治療成績との関連性が認められた。骨壁に局所または遊離粘膜弁を覆うことで、以前より報告されている狭窄・閉塞率より著明な改善を認めた。これらより骨の再増殖に伴う狭窄。閉塞に粘膜は何らかの形で影響を及ぼしていることが推測された。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

〔雑誌論文〕(計 0 件)

〔学会発表〕(計 1 件)

大櫛哲史 術後性上顎嚢胞に対する粘骨膜弁の応用について 第 113 回日本耳鼻咽喉科学会 2014.5.10 新潟

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

出願状況(計 0 件)

名称：

発明者：

権利者：

種類：

番号：

出願年月日：
国内外の別：

取得状況（計 0 件）

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
取得年月日：
国内外の別：

〔その他〕
ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究代表者

大櫛 哲史 (OKUSHI Tetsushi)
東京慈恵会医科大学 耳鼻咽喉科教室
研究者番号：50317939

(2) 研究分担者

()

研究者番号：

(3) 連携研究者

()

研究者番号：