

鼻茸の成因と治療

間 島 雄 一
ま じま ゆう いち

キーワード：鼻茸，好酸球，ステロイド，治療

I. はじめに

鼻茸の成因とその治療に関する研究はヒポクラテスの時代に遡るといわれるほど古典的なテーマである。鼻茸は鼻閉の原因となり古くから患者を悩ませてきたわけであるが、近年になって内視鏡下鼻内副鼻腔手術が多くの施設でなされ、慢性副鼻腔炎に対する効果が広く認められるようになるにつれ、術後の鼻茸再発の有無が手術の予後を決定する重要な因子の一つとして注目されるようになってきた。すなわち、慢性副鼻腔炎に対する鼻内副鼻腔手術では上顎洞、前部篩骨蜂巢、前頭洞の開口する、いわゆる ostiomeatal complex を郭清して各副鼻腔をここに広く開放することにより、副鼻腔病変を改善させることを目的としているわけであるが、この部位における術後の鼻茸再発は、たとえそれが小さなものであっても、副鼻腔の換気を阻害すれば副鼻腔炎の再燃をきたすこととなる。言いかえれば、鼻内副鼻腔手術の術後に鼻茸の再発をいかにコントロールするかが本手術の成績を左右する大きな鍵の一つといえる。本稿では鼻茸の成因に対する理解の現状とその治療について述べてみたい。

II. 鼻茸の成因

1. 鼻茸の形態

鼻茸表面は多列線毛上皮で被われており、深部固有層は著しい浮腫と一部線維化した部分からなり、血管成分は貧しいが基質には多数の浸潤細胞が存在している。また茎部は密な線維構造を形成し、線維にそって血管が入り込んでいる¹⁾。平出の分類²⁾により鼻茸組織を大別すると浮腫型が最も多く、次いで腺嚢胞型、線維型の順となり線維型は治癒期と考

えられている³⁾。

鼻茸の浸潤細胞をアスピリン喘息に伴う鼻茸、アレルギー性鼻炎に伴う鼻茸、非アレルギー性鼻茸について比較してみると前二者では好酸球の集積を多数認め、その大部分は形態学的に活性化を示す脱顆粒を呈していた¹⁾。一方、非アレルギー性鼻茸では好酸球に比べ好中球やマクロファージの浸潤が目立ち、好酸球の脱顆粒率も50%以下であった¹⁾。また、好酸球浸潤は浮腫型が最も著明であった⁴⁾。このように鼻茸には好酸球浸潤が著明なものと、好中球浸潤が主なものが存在するといえる。

鼻茸の形成説の多くは浮腫状の鼻粘膜が外方に向けて脱出するというものである。Tosら⁵⁾は、1977年に鼻茸に存在する腺の形態が正常の鼻腺と異なり極めて長く分葉が少ない点に注目して次のような説を報告したが、これも脱出説の一つである。すなわち、鼻粘膜の浮腫や炎症細胞浸潤によって鼻粘膜上皮の一部が開裂し、粘膜固有層がこの部位より脱出する。さらに脱出部は重力により増大してゆき鼻茸が成長することになるというものである。この間に腺の形成がなされるが、形成中にも鼻茸が成長するため特異な腺の形態をとるとしている。鼻茸の成長が重力のみによるものか他の因子によるものかは今後に解明されねばならない点であろうが、少なくとも鼻茸形成の初期において上皮が障害され、粘膜固有層が脱出する点については異論がないように思われる。

2. 鼻茸形成と炎症細胞

1) 好酸球

現在、鼻茸形成と炎症細胞との関係で最も注目を浴びているのは好酸球であろう。すでに述べたごとく鼻茸組織中には多数の好酸球を認める例が多い。アスピリン喘息では鼻茸の合併率は60~90%と高率であり(表1)、また鼻茸中に著明な好酸球の集

表1 鼻茸の合併率

疾患	合併率	報告者 (文献番号)
正常成人	0.4~1%	Larsen (23)
成人喘息		
内因性	10~15%	Stierna (19)
アトピー性	5%	Stierna (19)
アスピリン喘息	60~90%	荻野他 (6)
鼻アレルギー	数%	Caplin, et al (30)
慢性副鼻腔炎	10~20%	荻野他 (6)
Cystic fibrosis		
小児	7~32%	Deane, et al (20)
成人	44~48%	Deane, et al (20)
Kartagener 症候群	40%	Pedersen, et al (31)

積を認める^{1,6)}。アレルギー性鼻茸患者では鼻茸中の好酸球浸潤は83%であり、その半数以上が中等度~高度の浸潤であった⁷⁾。また非アレルギー性副鼻腔炎の鼻茸ではEG2陽性好酸球の有意の増加が認められた⁸⁾。

このように鼻茸のかなりのものに好酸球浸潤が認められる。図1はBernstein⁹⁾により示された鼻茸成因の仮説を改変したものである。好酸球について述べると、マクロファージや単球からのIL-1, TNF- α などの刺激により鼻粘膜上皮や線維芽細胞などからgranulocyte-macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF)などの成長因子が遊離される。GM-CSFは好酸球の生存期間を著明に延長するとともに好酸球を活性化することが知られている¹⁰⁾。鼻茸においてはGM-CSF mRNAの発現を組織中に認めること¹¹⁾、鼻茸中のGM-CSF産生細胞と活性化された好酸球数とが強く相関すること¹²⁾より、GM-CSFが鼻茸における好酸球の集積に中心的な役割を果たしているものと想像される。また、好酸球自身からはGM-CSF, IL-3, IL-5が産生され、IL-3は好酸球の生存期間の延長や好酸球機能の増強、IL-5は好酸球の分化、増殖と局所への遊走を促す働きがあり、さらに鼻茸局所への好酸球の集積を生ずることとなる。IL-3, IL-5, GM-CSFは好酸球表面での接着分子(VLA-4, LFA-1)を発現させ、TNF- α , IL-1 β , IL-4は血管内皮細胞に接着分子(ICAM-1, VCAM-1)を発現することにより、好酸球の局所への遊走が促進される。

局所に集積し、活性化された好酸球からはMBP, ECPを始めとする種々の催炎性物質が放出される。これらは上皮の破壊を生じさせ¹³⁾、鼻茸の

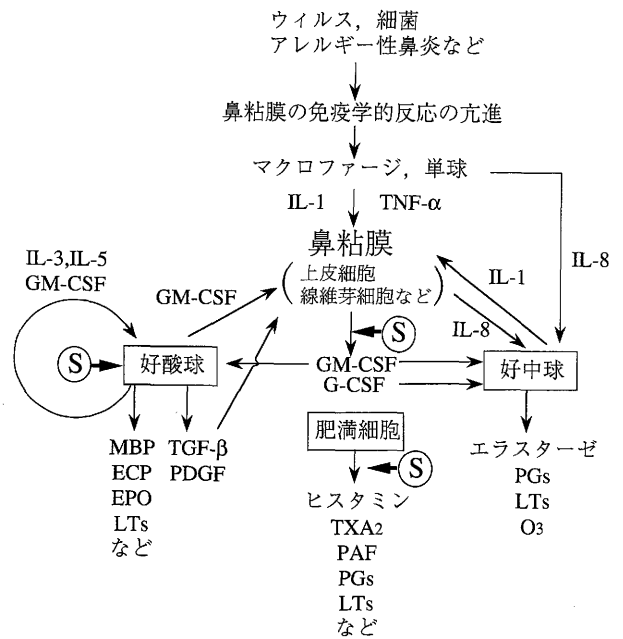


図1 鼻茸の成因 (文献9を改変)

IL-1, TNF- α などの刺激により鼻粘膜の構成細胞から遊離されたGM-CSFは好酸球の生存期間を延長する。また好酸球からはIL-3, IL-5, GM-CSFが産生され、好酸球の生存期間の延長や増殖に関与する。好酸球から産生されたGM-CSFは鼻粘膜構成細胞に影響を与え、鼻茸の形成に関与しうる。また好酸球から遊離したTGF- β はコラーゲンの発現を増強し、PDGFは線維芽細胞の増殖を増強して鼻茸の形成に関与しうる。ステロイド(S)はGM-CSFの産生や好酸球に働いて好酸球を中心とした悪循環の形成を改善するものと想像される。

萌芽を形成するものと想像される。また好酸球からはTGF- β やPDGF (platelet derived growth factor)が遊離される。これらの成長因子は組織構築細胞の増殖や分化に関与し、また細胞外マトリックス合成を促進することが知られており、鼻茸の成長に関与している可能性も考えられる。このような好酸球を中心とした悪循環の形成が鼻茸形成の一因となっている可能性は高い。

2) 好中球

非アレルギー性鼻茸では好酸球よりもむしろ好中球の浸潤が認められ、鼻茸の合併率が高い原発性線毛運動不全症の一つであるKartagener症候群においても同様の傾向が認められる¹⁴⁾。これらの事実は、とりもなおさず先に述べた好酸球のみが鼻茸の成因の主役でないことを示している。

細菌感染が生じると局所に遊走したマクロファージや単球よりIL-8が放出され、さらに好中球浸潤は増幅する。また鼻粘膜や鼻茸の構築細胞より産生

された GM-CSF, G-CSF も好中球の局所への集積に重要な役割を果たしている (図 1)。非アレルギー性の慢性副鼻腔炎の篩骨洞粘膜においては、GM-CSF に対する α レセプターの mRNA の発現がアレルギー性副鼻腔炎の篩骨洞粘膜や正常中鼻道粘膜に比し高値を示したことから¹⁵⁾、本症における鼻茸形成に GM-CSF が関与している可能性が示唆される。

局所に集積した好中球からは、好中球エラスターゼが放出されるとともに、好中球由来のチオールプロテアーゼの一つであるカテプシン B も鼻茸中に豊富に存在していることが知られている¹⁶⁾。エラスターゼやカテプシン B などのプロテアーゼが、これらに対する宿主側のプロテアーゼインヒビターを凌駕すれば、組織障害が生じ¹⁷⁾、鼻茸形成にいたる¹⁸⁾ものと想像される。Norlander らはウサギの副鼻腔粘膜に機械的損傷を加えた後に細菌感染を起こさせた場合、同部位にポリープが形成されることを観察しており¹⁹⁾、このことから好中球が鼻茸の成因の一つとして重要な役割を果たしているものと考えられる。

3) その他

鼻茸に存在する炎症細胞の中で肥満細胞も重要な役割を果たしているものと考えられる。同細胞より遊離されるヒスタミンは間質の浮腫を生じ、鼻茸の形成に関与するとともに同細胞から放出されるトリプターゼやキマーゼなどのプロテアーゼも組織障害性に働くものと考えられる。

Cystic fibrosis 患者では上皮の Cl⁻ イオン輸送障害があり、このため漿膜側から管腔側への水の移動が障害される。また管腔側から漿膜側への水の過剰吸収も生じることから、組織中に水が保留されることにより高率の鼻茸の合併 (表 1) にいたるのではないかと想像されている²⁰⁾。

このように鼻茸の成因は一つではなく種々の pathway が存在するものと考えられるが、各病態における鼻茸形成にどのような pathway が主として関与しているかを見極めることは、鼻茸の治療に将来直結してゆくであろう極めて大切なポイントである。

III. 鼻茸の治療

1. 手術療法

鼻茸に対しては手術療法を行うのが筆者の基本姿

勢である。この場合鼻茸絞断のみの手術はできるだけ避け、鼻茸切除とともに鼻茸が中鼻道から発生している場合は、前部篩骨蜂巣を中心とした ostiomeatal complex を郭清し、X 線上で病変があれば後部篩骨蜂巣、蜂形骨洞も開放する。もちろん上顎洞自然孔は開大し、前頭陥凹への疎通性も確認しておく。また中鼻道以外から発生している鼻茸に対しては、截除鉗子などを用いて発生母地の組織も一部含めて鉗除するようにしている。近年開発されたマイクロデブリッダシステム²¹⁾もこの種の鼻茸の除去には有効であろう。

鼻内副鼻腔手術は手術侵襲が経上顎洞手術に比べ軽く、高度の鼻茸を有する患者が多い高齢者に対しても、全身状態さえ許せば積極的に行える利点を有している。一方、後鼻孔鼻茸は上顎洞粘膜から連なる鼻茸であり、鼻茸の切除のみの再発率は極めて高い。筆者は患者が上顎洞根本手術の適応年齢以下であれば鼻内上顎洞手術を行い、適応年齢以上 (16~17 歳以上) であれば、上顎洞根本手術を行っている。なお、根本手術適応年齢以下の小児に対しては、鼻内より上顎洞粘膜をできる限り除去することにより再発を防止できるとする報告もある²²⁾。手術により上顎洞粘膜や鼻茸の基部を完全に除去することが後鼻孔鼻茸の再発を防止する意味で最もよい方法であろう。鼻茸は無症状である正常人においても 0.4~1% 存在するといわれている²³⁾。鼻茸が小さく、副鼻腔炎所見も伴わず、患者が鼻茸による症状を訴えていない場合には経過観察のみでよいと思われる。一方、鼻茸による症状があるか、副鼻腔炎所見を伴っている場合には、たとえそれが小さな鼻茸であっても積極的な手術療法の適応となろう。

成人慢性副鼻腔炎患者の鼻茸の術後再発率は、術前に鼻茸を認めなかったものでは術後に鼻茸の出現はなく、術前に鼻茸が中鼻道に局限して中鼻甲介を明視下にできた例では術後の鼻茸の再発率は低く、逆に中鼻道に局限していてもサイズが大きく中鼻甲介を明視下にできない例や中鼻道以外より発生していた例では鼻茸の高い再発率を示した²⁴⁾。早期発見、早期手術が鼻茸手術の予後を良好にする第一の鍵であろう。

吉見²⁵⁾は鼻茸の手術療法において、術後治療は手術以上に重要であるといって過言でない述べているが、筆者も同意見である。術後治療の良否が鼻茸再発を防止する第二の鍵であろう。術後に術創が上

皮化するまでの約1ヵ月間は痂皮を除去し、痂皮の下に出現する肉芽組織を鉗除するとともに浮腫状に膨隆した粘膜があればこれをruptureさせて内部の貯留液を排除してやる。もちろん、小ポリープの出現をみればこれを鉗除せねばならない。内視鏡下の観察と処置が大切で週に1度はこのような操作を繰り返す。できれば外来に0度の硬性内視鏡を用意しておきたい。術創が上皮化した後は痂皮の形成がなくなるため、観察は容易になるが、内視鏡下の観察は1ヵ月に1度は行い鼻茸の出現があれば即座にこれを除去する。

このような操作を繰り返すことにより、たとえ鼻茸の再発傾向が術直後に強いものであっても次第にその再発傾向は低下してくるものである。鼻茸の再発傾向が落ちつければ観察は3~6ヵ月に1度位とする。定期的な観察は術後最低5年間を行うべきといわれている²⁵⁾。このような術後治療や観察を行うためには患者の協力が不可欠で、このためには手術の理念、鼻茸の易再発性、再発時の処置などについて術前に患者に十分な説明を行い、理解を得ることが大切である。

2. 薬物療法

1) ステロイド薬

鼻茸に対する薬物療法のうち確実な効果が期待できるのはステロイド薬であろう。詳細については過去の報告をまとめた筆者の文献²⁶⁾を参照されたいが、要約すると次のごとくである。

鼻茸に対する局所ステロイド薬の単独効果では鼻茸の縮小に効果的であるといえるが、薬剤投与と中止により再発傾向が認められる。すなわち、軽度、中等度サイズの鼻茸には1~3ヵ月の局所ステロイド薬の投与を試みるのも治療の選択肢の一つであろう。しかし大きな鼻茸や局所ステロイド薬に反応の少ないもの、また薬剤投与を中止して再成長を示すものに対しては積極的に手術療法が施行されるべきである。

手術療法に局所ステロイド薬を併用した場合には薬剤投与が鼻茸の再発を明らかに抑制することから、術後に局所ステロイド薬を投与することは有用である。この場合、鼻茸の再発をきたしやすい喘息合併例²⁷⁾、アスピリン喘息例²⁷⁾、さきに述べた中鼻甲介を明視下にできない鼻茸例²⁴⁾、中鼻道以外に発生している鼻茸例²⁴⁾が主として投与の対象となる。これらの例では術後のステロイドの使用が鼻茸再発

を防止する第三の鍵となろう。局所ステロイド薬の使用は6~12ヵ月が妥当と考えられるが、その使用は術創が治癒した後(副鼻腔炎手術では術後3~4週間目以降)がよいとされている²⁶⁾。鼻茸に対するステロイド薬の全身投与について筆者は消極的である。なお、再発率のとくに高いアスピリン喘息に伴う鼻茸では、手術療法と全身ステロイド薬投与の併用も検討する価値があると考えられる。

鼻茸に対するステロイド薬の効果は何に起因するのであろうか。ステロイドは種々の炎症細胞からのサイトカインの産生を抑制し、また気道上皮の構築細胞からのサイトカイン産生を抑制する²⁸⁾。さらにGM-CSFやIL-3による好酸球の活性化を抑制することが知られている²⁸⁾。図1において現時点で予測される鼻茸に対するステロイドの作用点を示した。ステロイドは、好酸球や好中球を中心とした悪循環を改善することにより、鼻茸においてその効果を発揮するものと想像される。

2) 近未来の展望

14員環マクロライド抗生物質や抗アレルギー薬の鼻茸に対する効果については、現時点では鼻茸の治療に積極的に投与すべき指針は得られていない。その使用については今後の詳細なる検討を待ちたい。アスピリン喘息に対するアスピリン脱感作療法が近年報告されている。アスピリンの経口投与を連続して行うことによりアスピリンに対する耐性を得るというもので、本法により鼻茸手術や副鼻腔炎手術の件数が減少したとの報告があり²⁹⁾、アスピリン喘息およびこれに伴う鼻茸の治療手段の一つとして注目される。現在エラスターゼインヒビターは下気道疾患においてその使用が検討されているが、好中球が鼻茸の成因として大きく関わっているものにはその局所投与も有効である可能性が存在する。

IV. おわりに

これまで述べてきたごとく鼻茸に対する治療は現在では手術療法が中心であるが、次のステップでは手術療法後の再発を抑制する有効な保存的療法(主として薬剤)の併用、そして最終的には保存的療法のみで本症を治癒に導くことができれば患者にとって朗報である。このためには鼻茸の成因についてのさらなる解明が不可欠であり、その基礎的な研究と臨床との共同作業による本症の治療の今後の発展に期待したい。

参考文献

- 1) 高坂知節：形態面からみた鼻茸の病態について。耳喉頭頸 62：1141～1147, 1990.
- 2) 平出文久, 友松英男, 西澤伸志, 細川 智, 北原哲, 他：最近の鼻茸の病理組織学的検討—特に好酸球と形質細胞の浸潤状態について—。耳展 28：125～133, 1985.
- 3) Kakoi H, Hiraide F：A histological study of formation and growth of nasal polyps. Acta Otolaryngol 103：137～144, 1987.
- 4) 高村博光, 高崎賢治, 弦本日芳, 神田幸彦, 小林俊光：鼻茸の病理組織学および免疫組織学的検討。日耳鼻 99：1172～1175, 1996.
- 5) Tos M：Early stages of polyp formation. In：Nasal polyps：Epidemiology, pathogenesis and treatment. Settupane GA, Lund VJ, Bernsteine JM, Tos M (eds), OceanSide, Providence, 1997, 65～72.
- 6) 荻野 敏, 原田 保, 入船盛弘：アスピリン喘息とその鼻茸。耳鼻臨床 補 41：113～121, 1991.
- 7) 吉田晋也, 富田 寛, 山田久美子：鼻茸の好酸球浸潤。耳鼻臨床 補 78：94～97, 1995.
- 8) Hamilos DL, Leung DYM, Wood R, Cunningham L, Bean DK, et al：Evidence for distinct cytokine expression in allergic versus nonallergic chronic sinusitis. J Allergy Clin Immunol 96：537～544, 1995.
- 9) Bernstein JM：The immuno histopathology and pathophysiology of nasal polyps. In：Nasal polyps：Epidemiology, pathogenesis and treatment. Settupane GA, Lund VJ, Bernsteine JM, Tos M (eds), OceanSide, Providence, 1997, 85～95.
- 10) Gauldie J, Cox G, Jordana M, Ohno I, Kirpalani H：Growth and colony-stimulating factors mediate eosinophil fibroblast interactions in chronic airway inflammation. Ann NY Acad Sci 725：83～93, 1994.
- 11) Ohno I, Lea RG, Finotto S, Marshall J, Denburg J, et al：Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF) gene expression by eosinophils in nasal polyposis. Am J Respir Cell Mol Biol 5：505～510, 1991.
- 12) Hamilos DL, Leung DYM, Wood R, Meyers A, Stephens JK, et al：Chronic hyperplastic sinusitis：Association of tissue eosinophilia with mRNA expression of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor and interleukin-3. J Allergy Clin Immunol 92：39～48, 1993.
- 13) Barnes PJ：New concepts in the pathogenesis of bronchial hyperresponsiveness and asthma. J Allergy Clin Immunol 83：1013～1026, 1989.
- 14) Jordana M, Dolovich J：Eosinophils in nasal polyps. In：Nasal polyps：Epidemiology, pathogenesis and treatment. Settupane GA, Lund VJ, Bernsteine JM, Tos M (eds), OceanSide, Providence, 1997, 49～56.
- 15) Wright FD, Frenkiel S, AL-Ghamdi K, Ghaffar O, Small P, et al：Interleukin-4, interleukin-5, and granulocyte-macrophage colony-stimulating factor receptor expression in chronic sinusitis and response to topical steroids. Otolaryngol Head Neck Surg 118：490～495, 1998.
- 16) Hamaguchi Y, Taya H, Suzumura H, Sakakura Y：Lysosomal proteases and protease inhibitors in nasal allergy and non-atopic sinusitis. A J Otolaryngol 11：37～43, 1990.
- 17) Hamaguchi Y, Ohi N, Sakakura Y, Miyoshi Y：Significance of lysosomal protease：Cathepsin B and H in maxillary mucosa and nasal polyp with non-atopic chronic inflammation. Rhinology 24：187～194, 1986.
- 18) Kosugi T, Morimitsu T, Matsuo O, Mihara H：A protease-antiprotease system in antrochoanal polyp. Arch Otorhinolaryngol 225：97～109, 1979.
- 19) Stierna PLE：Nasal polyps：Relationship to infection and inflammation. In：Nasal polyps：Epidemiology, pathogenesis and treatment. Settupane GA, Lund VJ, Bernsteine JM, Tos M (eds), OceanSide, Providence, 1997, 119～126.
- 20) Deane PMG, Schwartz RH：Nasal polyps in cystic fibrosis. In：Nasal polyps：Epidemiology, pathogenesis and treatment. Settupane GA, Lund VJ, Bernsteine JM, Tos M (eds), OceanSide, Providence, 1997, 137～146.
- 21) 藤谷 哲, 洲崎春海, 大氣誠道, 横川友久, 池田心, 他：ハマー・マイクロデブリッダーシステムの有用性に関する検討。耳展 39：661～665, 1996.
- 22) 湯本英二, 山形和彦, 篠原孝之：後鼻孔ポリープを伴った小児慢性副鼻腔炎の2症例。日耳鼻 95：1223～1228, 1992.
- 23) Larsen K：The clinical relationship of nasal

- polyps to asthma. In: Nasal polyps: Epidemiology, pathogenesis and treatment. Settipane GA, Lund VJ, Bernsteine JM, Tos M (eds), OceanSide, Providence, 1997, 97~104.
- 24) 野々山勉, 間島雄一, 有馬 忍, 竹内万彦, 坂倉康夫: 当科における内視鏡下鼻内副鼻腔手術症例の検討. 特に鼻茸合併症例を中心に. 日本鼻科学会誌 37: 223, 1998.
- 25) 吉見充徳: 鼻茸治療上の問題点. 耳喉頭頸 62: 1163~1167, 1990.
- 26) 間島雄一: 鼻茸・副鼻腔炎のステロイド療法. JOHNS 14: 1423~1428, 1998.
- 27) 深見雅也, 柳 清, 浅井和康, 鴻 信義, 森山寛: 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.
- 28) Kanai N, Denburg J, Jordana M, Dolovich J: Nasal polyp inflammation. Effect of topical nasal steroid. Am J Respir Crit Care Med 150: 1094~1100, 1994.
- 29) Settipane GA, Settipane RA: Nasal polyps and aspirin intolerance. In: Nasal polyps: Epidemiology, pathogenesis and treatment. Settipane GA, Lund VJ, Bernsteine JM, Tos M (eds), OceanSide, Providence, 1997, 111~117.
- 30) Caplin I, Haynes JT: Are nasal polyps an allergic phenomenon? Ann Allergy 29: 631~634, 1971.
- 31) Pedersen M, Mygind N: Rhinitis, sinusitis and otitis media in Kartagener's syndrome (primary ciliary dyskinesia). Clin Otolaryngol 7: 373~380, 1982.
-