

鼻・副鼻腔のリモデリング

著者	間島 雄一
雑誌名	耳鼻咽喉科免疫アレルギー
巻	21
号	1
ページ	7-14
発行年	2003-03-01
その他のタイトル	Remodeling of the nose and the paranasal sinuses
URL	http://hdl.handle.net/10076/2754

〔総説〕

鼻・副鼻腔のリモデリング

ま じま ゆう いち
間 島 雄 一

Remodeling of the nose and the paranasal sinuses

Yuichi Majima

Key words:

chronic rhinosinusitis
extracellular matrix
inflammatory cell
nasal polyp
remodeling

Abbreviations:

ECP: Eosinophil cationic protein
EGF: Epidermal growth factor
GM-CSF: Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor
KGF: Keratinocyte growth factor
PDGF: Platelet-derived growth factor
MBP: Major basic protein
TGF- β : Transforming growth factor- β
TNF- α : Tumor necrosis factor- α

組織障害に対する組織反応として組織の再構築が成されるが、この再構築により構造の変化を伴う場合をリモデリング (remodeling) とゆう。ちなみに再構築により組織が障害前と同じ状態になれば修復である。気道のリモデリングについては気管支喘息におけるそれが近年注目されている。すなわち気管支喘息患者では上皮基底膜直下の肥厚、粘膜下腺の肥大・過形成、気道線毛上皮破壊、杯細胞の増加、気管支平滑筋肥大・増殖、血管新生などである¹⁾。気管支喘息患者ではこれらの変化と気道収縮性・過敏性、病態の重症化・難治化・慢性化などとの関連が指摘されている。このような組織再構築による構造の変化をリモデリングとするならば、上気道の慢性疾患にもリモデリングがあつてしかるべきであろう。本稿ではリモデリングの概念や発生機序を明らかにするとともに、慢性副鼻腔炎・鼻茸のリモデリングについて述べてみたい。

I. 鼻茸におけるリモデリング

鼻茸形成は上気道の高度のリモデリングといえる。ここでは、まず鼻茸形成を例にとつて、リモデリングを理解してみたい。

1. 組織学的特徴

鼻茸表面は多列線毛上皮で被われており、深部固有層に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炎症細胞浸潤をみとめる。本邦の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²⁾。腺は極めて細長く分葉が少ない。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すると、前二者では好酸球の集積を多数みとめ、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³⁾。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っていた³⁾。

鼻茸の形成機序には諸説があり、定説は無いが最もポピュラーな Tos⁴⁾の説を紹介する。Tosらは鼻茸に存在する特異な腺の形態に注目し、鼻粘膜の浮腫や炎症細胞浸潤により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。さらに脱出部位は重力により増大して行き、鼻茸が成長して行くとしている。少なくとも鼻茸形成の初期において上皮が傷害され、粘膜固有層が脱出する点については異論がないものと考えられるが、鼻茸の成長には重力のみではなく別の因子も関与している可能性が高く、この変化は高度のリモデリングと考えることができる。

2. 鼻茸におけるリモデリング

1) 炎症細胞とリモデリング

気管支喘息におけるリモデリングの細胞学的、組織学的変化には種々のケミカルメディエーターやサイトカイ

ンが関与することが示唆されている⁵⁾。これらは気道炎症に関与する細胞に由来するわけで、気管支喘息の増悪時にはTリンパ球、好酸球、肥満細胞、好塩基球、単球、樹状細胞、筋線維芽細胞などの集積が観察されている⁶⁾。なかでも中心的な役割をはたしているのが好酸球である可能性が示唆されている^{6,7)}。鼻茸では、すでに述べたごとく鼻茸組織中に多数の好酸球を認める例が多い。とくにアスピリン喘息では鼻茸の合併率は60~90%と高率であり⁸⁾、また鼻茸中に著明な好酸球の集積をみとめる³⁾ことから、鼻茸形成と好酸球との関係が注目される。

2) 好酸球の役割

図1に好酸球を中心とした鼻茸形成の仮説を示した。I型アレルギー反応では肥満細胞やTh2リンパ球からTh2サイトカインが産生される。また、上皮細胞や線維芽細胞からeotaxinやRANTESが産生される。これらのサイトカインにより好酸球はアレルギー反応局所に集積する。一方ウイルスや細菌感染などの外界刺激に対してはマクロファージや単球からIL-1, TNF- α 等の刺激により鼻粘膜上皮や線維芽細胞などからGM-CSFが遊離される。GM-CSFは好酸球の生存期間を著明に延長させると共に好酸球を活性化させることが知られている⁹⁾。鼻茸においてはGM-CSF mRNAの発現を組織中に認めること¹⁰⁾、鼻茸中のGM-CSF産生細胞と活性化された好酸球数が強く相関すること¹¹⁾から、GM-CSFが鼻茸における好酸球の集積に重要な役割を果たしているものと想像される。また、好酸球自身からも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、増殖の促進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。GM-CSF、IL-3, IL-5は好酸球表面での接着分子(VLA-4, LFA-4)を発現させ、TNF- α , IL-1 β , IL-4は血管内皮細胞に接着分子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、活性化した好酸球からはMBP, ECPを始めとする種々の催炎症物質が放出される。これらは上皮の破壊を生じせしめ¹²⁾、鼻茸の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が遊離される。これらは線維芽細胞の分化や増殖をきたすとともに、線維芽細胞からの細胞外マトリックス(extracellular matrix 以下ECM)合成を促進し、鼻茸の成長に関与しているものと考えられる。

このように好酸球を中心とした悪循環が鼻茸形成の一因となっている可能性を示したが、アレルギー性鼻炎では鼻茸中の好酸球浸潤は83%にみとめられ、その半数以上が中等度から高度の浸潤¹³⁾であるものの、本症における鼻茸合併率は数%と決して高くはない。アレルギー性鼻炎における鼻茸合併率とアスピリン喘息や気管支喘息のそれとの違いが何に由来するのかは今後の検討課題であろう。

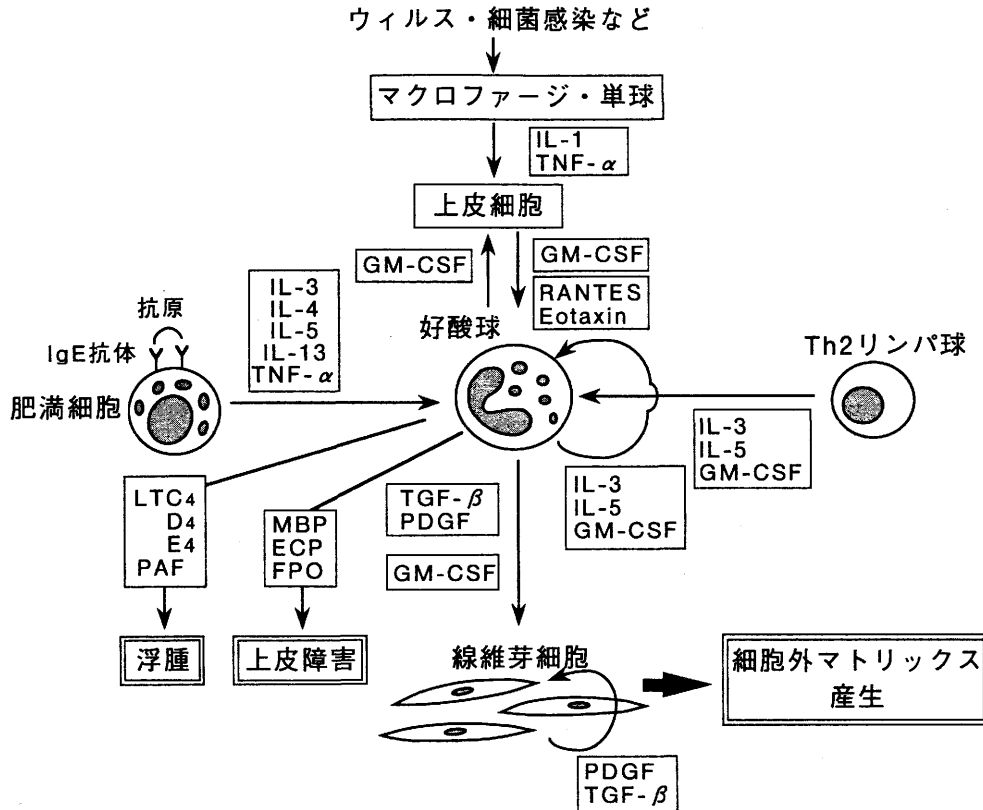


図1 好酸球を中心とした気道のリモデリング

なお、鼻茸には好中球やマクロファージの浸潤を中心とするものも存在することはすでに示した。鼻茸形成における好中球やマクロファージの役割については「慢性副鼻腔炎におけるリモデリング」の項で詳しく述べたい。

3) 細胞外マトリックス (ECM) とリモデリング

i) ECM の合成

ECM の構成成分としては繊維を構成するものと無構造の物質があり、前者はコラーゲンが良く知られている。無構造成分としてはラミニン、フィブロネクチン、テネイシンなどがある。これらの繊維性および無構造成分のECMが三次元のメッシュワーク構造を構成して細胞と細胞との物理的空間を埋めている。ECMはこのように生体の構成成分としての静的な役割ばかりでなく、細胞運動、細胞の極性決定、細胞の増殖と分化、発生など細胞または生体が生きて行く上で必要な動的な側面も有している。

鼻・副鼻腔粘膜に関連するECMの中で量的に多いのはコラーゲンで、中でもI型コラーゲンは最も多く、全コラーゲンの約70%を占める。またIII型コラーゲンはI型コラーゲンと共存して分布し、I型より細い繊維を作る。これらは粘膜下組織の間質の構成成分として重要である。基底膜は粘膜上皮細胞層や血管内皮細胞層の下側に存在し、IV型、VII型コラーゲンやラミニンなどで構成される。

ECMの産生には線維芽細胞が重要な役割を果たしてい

る¹⁴⁾。正常状態では線維芽細胞は結合織中に粗に存在しているが、一旦組織損傷が生じると線維芽細胞は活性化し、増殖を開始する。増殖した線維芽細胞は損傷部位に遊走して、ここでECMの産生を活発に行うこととなる¹⁵⁾。線維芽細胞の活性化、増殖、遊走には種々のサイトカインが関与するが、なかでもPDGFとTGF-βの役割が重要である。

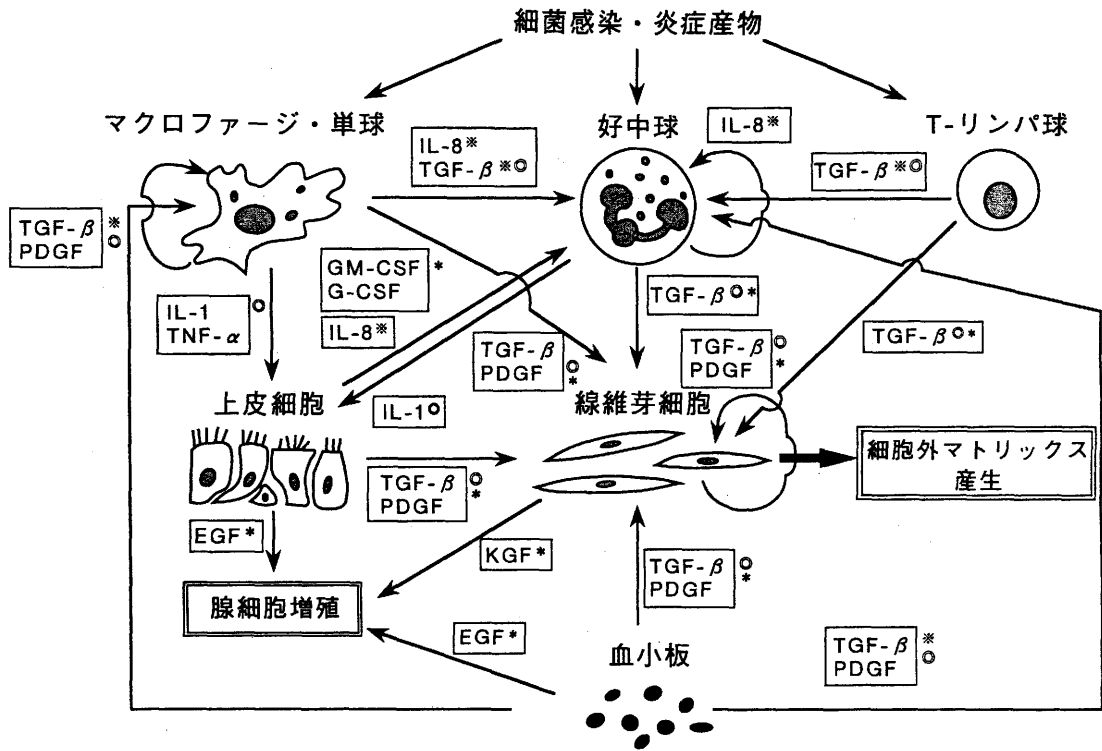
PDGFは血小板のα顆粒に存在し、血小板が血管外に出ることで血小板から遊離される。また、PDGFは好酸球をはじめ上皮細胞、マクロファージ・単球、線維芽細胞からも産生される(図1、図2)。PDGFは線維芽細胞の増殖および線維芽細胞からのECMの産生を亢進することにより局所におけるECMの生成に関与している。

TGF-βは血小板、好酸球、好中球、マクロファージ・単球、上皮細胞、T-リンパ球、線維芽細胞から産生される(図1、図2)。TGF-βは組織の修復に大切な因子と考えられており、そのメカニズムとしてECM蛋白遺伝子の発現を活性化して、その合成と分泌を高めること、ECMの分解酵素の合成を低下させ、かつ分解酵素のインヒビターの合成を高めること、ECM受容体の合成を高めることが指摘されている¹⁶⁾。

鼻茸においてはIII型コラーゲンが基底膜直下に厚く発現する(図3)¹⁷⁾。これは気管支喘息における基底膜直下のECMの沈着と同様の所見である。また鼻茸の粘膜下

組織にはI型コラーゲンの網状の分布が認められる(図3)¹⁷⁾。慢性副鼻腔炎においても基底膜直下の肥厚が観察されており¹⁸⁾、アレルギー性鼻炎の下鼻甲介粘膜の同部

位にはI型、III型コラーゲンの沈着による肥厚が認められる¹⁹⁾。このように基底膜直下のコラーゲン沈着による肥厚は気管支喘息に特有のものではなく、慢性炎症に共



※遊走亢進, ○活性化, *増殖

図2 好中球、マクロファージ・単球を中心とした気道のリモデリング

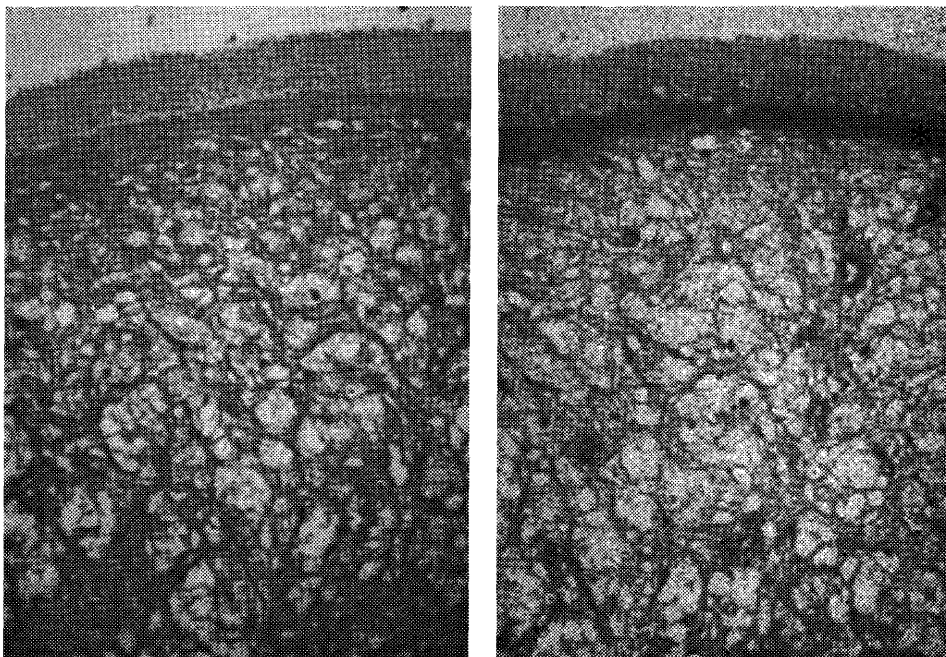


図3 浮腫型鼻茸における細胞外マトリックスの分布(文献17より引用)
 写真右:上皮の基底膜直下にIII型コラーゲンが厚く沈着する(*)
 写真左:粘膜下組織にはI型コラーゲンのメッシュ様構造をみとめる

通した所見と考えられる。基底膜直下の肥厚の鼻・副鼻腔における臨床的意義については今後の検討によらねばならない。

ii) ECM の分解

ECM の合成に対して、これを分解する酵素が存在し、過剰な ECM の沈着を抑制している。ECM の分解は生体の中性域で行われるため中性プロテアーゼであるセリンプロテアーゼと matrix metalloproteinase (以下 MMP) が中心的役割を果たしている。セリンプロテアーゼはカテプシン G やエラスターゼ、トロンピンなど好中球や血清に由来する。一方、MMP は線維芽細胞やマクロファージなどに由来するものが多い。MMP の中でも MMP-2 と MMP-9 はⅣ型、Ⅶ型コラーゲン、エラスチン、ラミニンなどを分解することが知られている²⁰⁾。鼻茸では正常鼻粘膜と同じ程度に MMP-2 の発現をみとめたが、MMP-9 の発現は鼻茸のほうが正常鼻粘膜に比べ有意に亢進しており、また鼻茸の MMP-9 の活性化も有意に高かった。そして MMP-9 の発現は血管内皮細胞に特に強く認められた²⁰⁾。MMP-9 の発現の亢進はⅣ型、Ⅶ型コラーゲンやラミニンで構成される血管内皮の基底膜の破壊を生じせしめ末梢血管からの血管成分の漏出と浮腫を増強するものと考えられる²⁰⁾。また形成初期の鼻茸では鼻茸先端および鼻茸基部に MMP-2 陽性細胞を認めたが正常鼻粘膜ではこの所見はみられなかった¹⁷⁾。鼻茸形成においては MMP-2 や MMP-9 が粘膜上皮の基底膜を破壊する。一方、粘膜下組織の ECM は生成が亢進しており、さらに血管成分の漏出と浮腫の増強により、体積の増加した粘膜下組織が脆弱化した基底膜を通過して上皮側に向かって脱出する。この状態は Tos⁴⁾ の「脱出説」のメカ

ニズムを説明するのに誠に適している。さらに脱出部位は粘膜下組織の間質を構成するⅠ型、Ⅲ型コラーゲンの合成亢進と血管成分の漏出と浮腫により次第に成長していくのではないかと考えられる。

MMP 活性の調節機構として特異的インヒビターが存在し tissue inhibitor of metalloproteinase (以下 TIMP) と呼ばれている。TIMP は MMP を 1:1 のモル比で阻害する。このように組織の正常な維持や修復には ECM の合成と、MMP による分解と、MMP に対する TIMP の阻止作用の三者が時間的・空間的に制御されて発現することが大切である。気道のリモデリングを正常な修復からの逸脱と考えると、鼻茸形成や慢性副鼻腔炎の副鼻腔粘膜の肥厚は、これらの修復に関わる因子のアンバランスによって生じてくるものと考えられる。

II. 慢性副鼻腔炎におけるリモデリング

慢性副鼻腔炎では上顎洞粘膜の肥厚をみとめ、基底膜の浮腫、基底膜直下の肥厚、粘膜下組織層の増大を認める^{21,22,18)}。また、副鼻腔粘膜²³⁾、鼻腔粘膜²⁴⁾ とともに粘膜下腺の増殖と肥大が著明である。線毛の脱落は種々の程度に認められ²⁵⁾、部分的に線毛上皮や基底細胞の剥離、脱落、扁平上皮化生、ポリープ形成もみられる¹⁸⁾。また粘膜局所への炎症細胞浸潤も著明である²²⁾。このような所見は、慢性副鼻腔炎の鼻・副鼻腔においてリモデリングが生じていることを示すものである。

1. 慢性副鼻腔炎の成因

図4に本症の成因を示した。細菌感染より局所に炎症細胞が浸潤すると炎症細胞から遊離する種々のメディエーターや蛋白分解酵素、細菌由来物質が局所に炎症を惹起

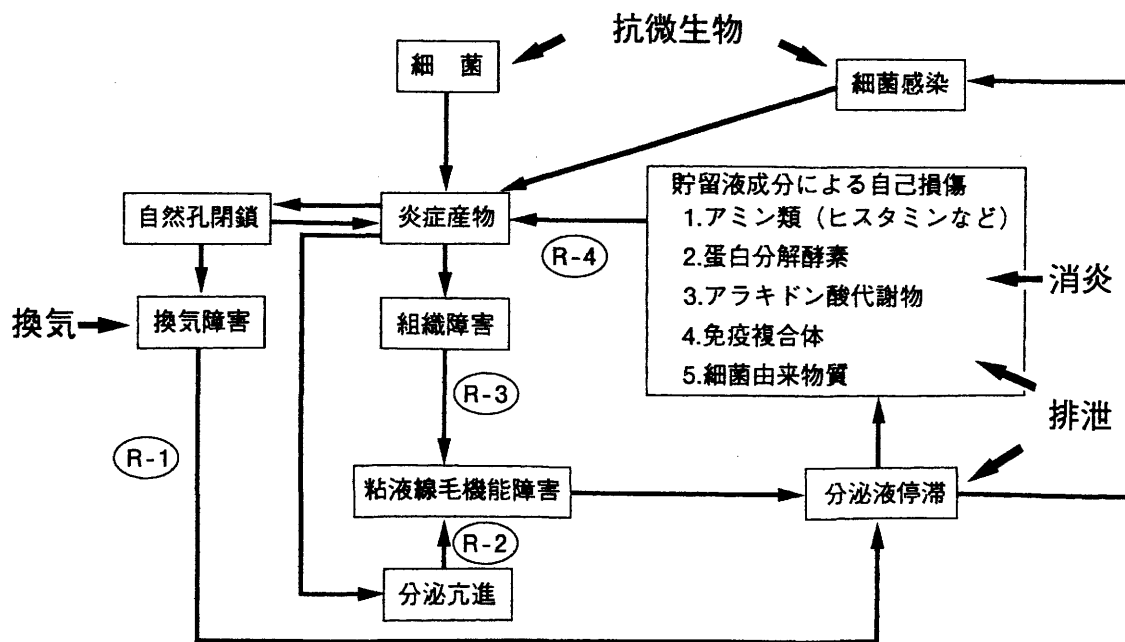


図4 慢性副鼻腔炎の成因と対策 (文献26より引用)

し、副鼻腔自然孔の狭窄や閉鎖を生ずる。自然孔の閉鎖は副鼻腔からの排泄を阻害し、副鼻腔に貯留液が長期にわたり停滞する。炎症細胞や細菌から由来する物質は分泌細胞に働いて粘液（鼻汁）産生を亢進し、また線毛上皮などの組織障害を生じるため、鼻・副鼻腔の粘液線毛機能障害が生じて副鼻腔からの排泄が障害される。このようにして副鼻腔に停滞した貯留液中には炎症細胞や細菌から由来する物質などが含まれており、これらが長期にわたって副鼻腔に留まることにより、さらに副鼻腔における組織障害や粘液産生が亢進して炎症が遷延化するという悪循環が生ずることとなる²⁶⁾。

2. 慢性副鼻腔炎におけるリモデリング

1) 炎症細胞とリモデリング

慢性副鼻腔炎では鼻汁の炎症細胞は好中球が中心である。もちろん好酸球、マクロファージ、単球も存在するが数の上からは好中球が圧倒的に多数を占める²⁷⁾。好中球数は慢性副鼻腔炎の粘性鼻汁、粘膿性鼻汁において正常鼻汁の各々10倍、100倍にのぼる²⁷⁾。副鼻腔粘膜ではマクロファージ、単球¹⁸⁾、T-リンパ球²⁸⁾が多数を占める。したがって慢性副鼻腔炎におけるリモデリングには好中球、マクロファージ・単球、T-リンパ球が重要な役割を果たしている可能性が示唆される。

図2に慢性副鼻腔炎における炎症細胞とリモデリングの関係を示した。好中球、マクロファージ・単球、T-リンパ球からはTGF- β が産生される。マクロファージ・単球、T-リンパ球からのTGF- β の産生は、よく知られているが、好中球からの産生も近年報告されるようになった^{29,30)}。慢性副鼻腔炎の上顎洞粘膜のサイトカインの発現をみたMinら³¹⁾の報告でもTGF- β mRNAの発現亢進が報告されており、TGF- β がECMの合成や沈着を亢進して、本症におけるリモデリングに重要な役割を果たしているものと考えられる。ECMの沈着は鼻茸の項で述べた如く、基底膜直下の肥厚と粘膜下組織の肥厚を生ずることとなる。

なお、好中球浸潤の著明な鼻茸においては、鼻茸の形成に図2と同様の機序が関与しているものと想像される。

2) 腺の増殖

気管支喘息のリモデリングの所見として腺の増殖があるが、増殖のメカニズムは明らかにされていない。慢性副鼻腔炎の上顎洞粘膜²³⁾、下鼻甲介粘膜²⁴⁾では腺の増殖と肥大が著明であり副鼻腔炎における典型的なリモデリング所見といえる。腺細胞の増殖と分化についてヒト鼻腺細胞をコラーゲンゲル内で3次元培養を行った我々の結果³²⁾を以下に示す。

腺細胞の増殖はEGFおよびKGFにより増強され、EGFでは腺増殖を促進する至適濃度が存在した（図5）。一方EGF、KGFともに腺の分化は抑制した。ビタミンAの誘導体であるレチノン酸は腺細胞の増殖を濃度依存的に抑制したが、分化は促進した³²⁾。図2に示した如く慢性副鼻腔炎では上皮細胞や局所に漏出した血小板からはEGFが遊離すること、また増殖した線維芽細胞からはKGFが産生され、この産生はIL-1により増強されることから、本症では局所のEGF、KGF濃度が上昇していることがうかがえる。このことは慢性副鼻腔炎の鼻粘膜ではKGFやKGF-R（レセプター）mRNAの発現が亢進していること³³⁾、気管支喘息の気管支粘膜ではEGFやEGF-Rの発現増強を認めることから³⁴⁾も裏付けられよう。すなわち慢性副鼻腔炎における腺の増殖にはEGFやKGFなどの成長因子の関与が重要であるといえる。

増殖した腺細胞が副鼻腔手術後に正常化するか否かは定かではない。Forsgrenら¹⁸⁾の上顎洞粘膜の非定量的な術後1年目の観察ではCaldwell-Luc（以下C-L）手術では腺は減少し、内視鏡下鼻内副鼻腔手術（以下ESS）では数に変化は無かった。C-L手術では腺が減少し粘膜が正常化したというよりも、手術により除去した粘膜が再生したためと考えられる。上顎洞粘膜を除去しないESSでは数に変化は無かったことより、一旦増殖した腺細胞は、たとえ手術により副鼻腔炎の成因を除去しても短期

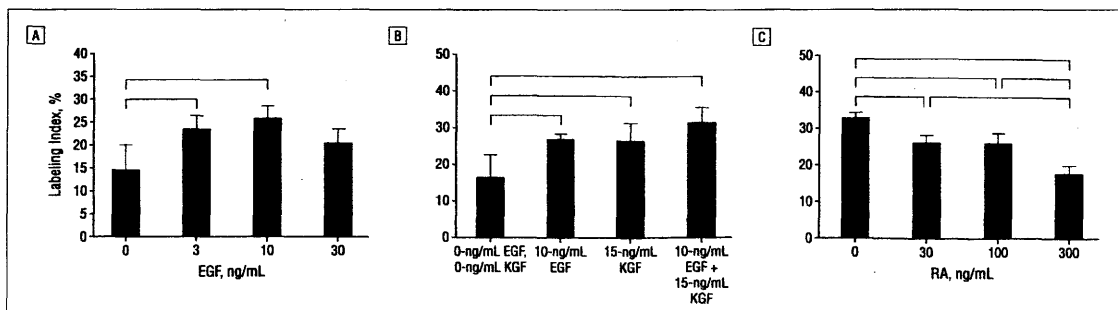


図5 鼻腺細胞の増殖に及ぼす成長因子の影響（文献32より引用）

A：培養鼻腺細胞の増殖はEGF濃度が10 ng/mlのときに最も亢進した

B：EGFとKGFではほぼ同程度に鼻腺細胞の増殖を亢進した。またEGFとKGFを同時投与した場合、相乗効果は認められなかった

C：レチノン酸は濃度依存的に鼻腺細胞の増殖を抑制した。

角括弧は有意差のあることを示す（ $p < 0.05$ ）。平均 \pm 1SD

間には正常化しない可能性がうかがえる。

3) 繊毛上皮の障害

慢性副鼻腔炎の上顎洞では種々の程度に線毛の脱落が認められる。手術療法の適応例であっても正常上顎洞粘膜と同様に大部分の粘膜表面が線毛に覆われているものから、ほとんど線毛が存在しないものまで存在する²⁶⁾。脱落した線毛上皮が ESS 後にどのような転帰をとるかを見た我々の結果²⁵⁾では、ESS 後平均7.6ヶ月後には術前に比べ術後には線毛上皮の占める割合が有意に回復しており、とくに手術時に線毛上皮障害の軽度のものでは、術後の観察時には、ほぼ正常の状態まで回復していた。一方、手術時に線毛上皮障害の高度のものでは、その回復は極めて遅く、正常の状態に回復するためには年単位の長期の期間が必要であることが予想された。

4) リモデリングへの対策

これまで示した如く慢性副鼻腔炎においては副鼻腔粘膜の肥厚、粘膜下腺の増殖、線毛上皮障害などがリモデリングの特徴である。このような状態は ESS を施行し、副鼻腔炎の成因を除いた後も長期にわたって存在する可能性が高い。この結果、粘液産生の亢進、線毛機能障害による副鼻腔からの排泄障害、粘膜の肥厚などが術後も長く存在し続けることとなる。リモデリングの観点から慢性副鼻腔炎の治療を考えるならば、副鼻腔粘膜がリモデリングに陥る以前に適切な治療を行うことが理想といえる。副鼻腔病変が比較的軽度であっても保存的治療が十分な効果を発揮しない場合には、早い内に、言い換えれば副鼻腔粘膜がリモデリングに陥る前に手術的療法などの、さらに積極的な治療を試みるのが大切である。びまん性汎細気管支炎などの下気道の慢性閉塞性疾患では薬物療法などの保存的療法が唯一の治療であるが、慢性副鼻腔炎では幸いなことに手術療法を含めた種々の治療法の選択肢があることから、積極的に本症に対処していくことが望ましいといえよう。

参考文献

- 1) Global Initiative for Asthma. Global strategy for asthma management and prevention. NHLBI/WHO workshop report. National Institute of Health. Pub. No 95-3569, 1995.
- 2) 平出文久、友松英男、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—。耳鼻展 28: 125-133, 1985.
- 3) 高坂知節：形態面からみた鼻茸の病態について。耳鼻喉頭頸 62: 1141-1147, 1990.
- 4) Tos M.: Early stages of polyp formation.: Nasal polyps: Epidemiology, pathogenesis and treatment, ed by Settupane G.A., Bernsteine J.M., et al. Ocean-Side Publications: pp65-72, 1997.
- 5) 山内広平：リモデリングの分子病態。アレルギー科

8: 78-84, 1999.

- 6) 大野 勲：気道リモデリングと好酸球。喘息 15: 29-34, 2002.
- 7) Borish L.: Sinusitis and asthma: Entering the realm of evidence-based medicine. J. Allergy Clin. Immunol. 109: 606-608, 2002.
- 8) 間島雄一：鼻茸の成因と治療。耳鼻展 42: 525-530, 1999.
- 9) Gauldie J., Cox G., et al.: Growth and colony-stimulating factors mediate eosinophil fibroblast interactions in chronic airway inflammation. Ann. N.Y. Acad. Sci. 725: 83-93, 1994.
- 10) Ohno I., Lea R.G., 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.
- 11) Hamilos D.L., Leung D.Y.M., 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.
- 12) Barnes P.J.: New concepts in the pathogenesis of bronchial hyperresponsiveness and asthma. J. Allergy Clin. Immunol. 83: 1013-1026, 1989.
- 13) 吉田晋也、富田 寛、他：鼻茸の好酸球浸潤。耳鼻臨床 補 78: 94-97, 1995.
- 14) Mutsaers S.E., Bishop J.E., et al.: Mechanisms of tissue repair: from wound healing to fibrosis. Int. J. Biochem. Cell Biol. 29: 4-17, 1997.
- 15) Schaffer C. J., Nanney L.B.: Cell biology of wound healing. Int. Rev. Cytol. 169: 151-181, 1996.
- 16) 島田義也、加治和彦：炎症における修復機転とサイトカイン。臨床免疫 21: 1583-1591, 1999.
- 17) 原田輝彦：鼻茸の発症メカニズムと細胞外マトリックス。アレルギー科 10: 111-118, 2000.
- 18) Forsgren K., Fukami M., et al.: Endoscopic and Caldwell-Luc approaches in chronic maxillary sinusitis: A comparative histopathologic study on preoperative and postoperative mucosal morphology. Ann. Otol. Rhinol. Laryngol. 104: 350-357, 1995.
- 19) Sanai A., Nagata H., et al.: Extensive interstitial collagen deposition on the basement membrane zone in allergic nasal mucosa. Acta Otolaryngol (Stockh) 119: 473-478, 1999.
- 20) Lechapt-Zalcam E., Coste A., et al.: Increased expression of matrix metalloproteinase-9 in nasal polyps. J. Pathol. 193: 233-241, 2001.
- 21) 八尾和雄：慢性副鼻腔炎における上顎洞粘膜の病理組織学的研究 日耳鼻 86: 988-1004, 1983.

- 22) Al-Rawi M.M., Edelstein D., et al.: Changes in nasal epithelium in patients with severe chronic sinusitis: A clinicopathologic and electron microscopic study. *Laryngoscope* 108: 1816-1823, 1998.
- 23) Tos M., Mogensen C.: Mucus production in chronic maxillary sinusitis. A quantitative histopathological study. *Acta Otolaryngologica (Stockh)* 97: 151-159, 1984.
- 24) Majima Y., Masuda S., et al.: Quantitative study of nasal secretory cells in normal subjects and patients with chronic sinusitis. *Laryngoscope* 107: 1515-1581, 1997.
- 25) Guo Y., Majima Y., et al.: Effects of functional endoscopic sinus surgery on maxillary sinus mucosa. *Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg.* 123: 1097-1100, 1997.
- 26) 間島雄一：慢性副鼻腔炎鼻汁の成因と対策。耳鼻臨床 94: 393-401, 2001.
- 27) Lee H.S., Majima Y., et al.: Quantitative cytology of nasal secretions under various conditions. *Laryngoscope* 103: 533-537, 1993.
- 28) Nishimoto K., Ukai K., et al.: Lymphocyte subsets of maxillary mucosa in chronic inflammation. *Acta Otolaryngol. (Stockh)* 106: 291-298, 1988.
- 29) Chu H.W., Trudeau J.B., et al.: Peripheral blood and airway tissue expression of transforming growth factor β by neutrophils in asthmatic subjects and normal control subjects. *J. Allergy Clin. Immunol* 106: 1115-1123, 2000.
- 30) Szymkowiak C.H., Csernok E, et al.: Neutrophils synthesize and activate TGF β 2. *Cytokine* 4: 394-400, 2000.
- 31) Min Y.G., Kee C.H., et al.: Increased expression of IL-4, IL-5, INF- γ , IL-6, IL-8 and TGF- β mRNAs in maxillary mucosa of patients with chronic sinusitis. *Am. J. Rhinol.* 13: 339-343, 1999.
- 32) Kimura T., Majima Y., et al.: The effect of growth factors on the proliferation and differentiation of human nasal gland cells. *Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg.* 128: 578-582, 2002.
- 33) Ishibashi T., Tanaka T., et al.: Keratinocyte growth factor and its receptor messenger RNA expression in nasal mucosa and nasal polyps. *Ann. Otol. Rhinol. Laryngol.* 107: 885-890, 1998.
- 34) Amishima M., Munakata M., et al.: Expression of epidermal growth factor and epidermal growth factor receptor immunoreactivity in the asthmatic human airway. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 157: 1907-1912, 1998.