

学位論文

Differences in urinary leukotriene E4 levels and distribution of eosinophils between chronic rhinosinusitis patients with aspirin-intolerant and -tolerant asthma

(アスピリン不耐性喘息とアスピリン耐性喘息間における尿中-LTE4
と慢性副鼻腔炎副鼻腔粘膜への好酸球分布の違い)

指導教授名 山下 拓

申請者氏名 山口 知子

著者の宣言

本学位論文は、著者の責任において実験を遂行し、得られた真実の結果に基づいて正確に作成したものに相違ないことをここに宣言する。

目的:

アスピリン不耐性喘息(AIA)では尿中ロイコトリエン E4 (U-LTE4) 濃度が有意に上昇している。好酸球浸潤のある慢性副鼻腔炎(CRS)の臨床病理学的な要因と U-LTE4 濃度の関係はいまだに解明されていない。

我々は U-LTE4 の排泄レベルと喘息を合併する慢性副鼻腔炎の副鼻腔粘膜組織中の好酸球浸潤傾向を検討した。更にアスピリン耐性喘息(ATA)に比べて AIA を合併する副鼻腔炎の特徴を明らかにする。

方法:

鼻副鼻腔内視鏡手術の前に U-LTE4 濃度、血中好酸球比率、上顎洞・篩骨洞粘膜組織中の好酸球数を 58 人の慢性副鼻腔炎患者で測定した (15 人の AIA と 15 人の ATA が含まれる)。

結果:

気管支喘息を合併しない(control)慢性副鼻腔炎に比べて喘息を合併した(AIA+ATA)群では篩骨洞粘膜組織中の好酸球数・血中好酸球比率が有意に多かった。ATA 群では篩骨洞と上顎洞粘膜組織中の好酸球分布に差がなかった。AIA 群では上顎洞に比べて篩骨洞粘膜組織優位に好酸球が分布した ($P < 0.05$)。control 群では篩骨洞に比べて上顎洞粘膜組織優位に好酸球が分布した ($P < 0.05$)。

血中好酸球比率と上顎洞粘膜組織中の好酸球数の相関は $rs=0.4323$, $p < 0.001$ だった。血中好酸球比率と篩骨洞粘膜組織中の好酸球数の相関は $rs=0.5249$, $p < 0.0001$ だった。

U-LTE4 濃度は ATA 群より AIA 群で上昇していた。

U-LTE4 濃度と上顎洞粘膜組織中の好酸球数の相関は $rs=0.3849$, $p < 0.01$ だった。U-LTE4 濃度と篩骨洞粘膜組織中の好酸球数の相関は $rs=0.4736$, $p < 0.001$ だった。

結論:

CRS における重要な臨床病理学的特徴、特に篩骨洞と上顎洞粘膜での好酸球浸潤の差、気管支喘息・AIA 合併慢性副鼻腔炎の好酸球分布傾向、副鼻腔粘膜組織中の好酸球浸潤と U-LTE4 の相関傾向を評価した。

喘息を合併した副鼻腔炎では病理組織学的にも篩骨に好酸球性浸潤が強かった。AIA では篩骨洞粘膜が主要な Cys LTs 産生部位かもしれない。AIA の副鼻腔炎では篩骨洞においてロイコトリエン—好酸球相互作用を起こしていることが推察された。

目次

	頁
1. 序論	1
2. 方法	3
2-1. 対象	3
2-2. 研究デザイン	3
2-3. Clinical evaluation	4
2-4. 病理学的検査	4
2-5. 尿中 LTE4 濃度測定	4
2-6. データの解析	4
3. 結果	5
3-1. 血液検査結果	5
3-2. 病理学的検査結果	5
3-3. U-LTE4 濃度結果	5
3-4. 各因子の相関関係	5
4. 考察	6
5. 総括	8
6. 今後の課題	9
7. 謝辞	10
8. 引用文献	11
9. 業績目録	13
10. 図	14
11. 表	25

1. 序論

マクロライド療法が無効で何度も手術を要する難治性(易再発性)副鼻腔炎を一部に認めている。この難治性副鼻腔炎では鼻茸や粘膜固有層に多数の好酸球浸潤を認めた。そのため、2001年春名らは、この副鼻腔炎を好酸球性副鼻腔炎と命名した¹⁾。この好酸球性副鼻腔炎は篩骨洞主体の病変であり、嗅覚障害を主訴とし、難治性の鼻茸が存在し、鼻粘膜/血中好酸球増加を伴うといった特徴を有していた。しかしこの報告は、CT所見に基づいた病変分布の評価であり、病理組織学的な病変分布の検討は行われていない。

Jantti-Alankoらは再発のために複数回の鼻副鼻腔手術を要した副鼻腔炎患者の特徴として気管支喘息、特にアスピリン不耐性喘息(AIA: aspirin intolerant asthma)の合併²⁾を報告している。これまで上気道炎症である副鼻腔炎と、下気道炎症である気管支喘息は one airway, one disease として関連があるとされてきた。

また鼻茸組織に含まれる大量のシステニルロイコトリエン (Cys LTs :cysteinyl leukotriene) を測定し、鼻茸組織中の Cys LTs 産生 と鼻茸における好酸球の浸潤がかなり相関していることを Steinke らが報告した³⁾。

東らは内視鏡下副鼻腔手術(endoscopic sinus surgery: ESS)の前後でAIAとアスピリン耐性喘息(ATA: aspirin tolerant asthma)において、尿中ロイコトリエンE4(U-LTE4)の有意な減少⁴⁾を報告している。つまり、AIAとATAの病態においてCys LTs産生の主な部位は、鼻茸であり、鼻茸中の好酸球で産生されたCys LTsが全身へ影響する可能性が示唆されている。しかしこれらの報告では鼻茸の解剖学的由来部位についての詳細な検討は行われていない。また定性的評価であり、定量的な評価ではなく、詳細な検討が改めて必要と考えられる。具体的に①AIAとATAの慢性副鼻腔炎粘膜組織中での好酸球浸潤の差を検討すること②好酸球浸潤の解剖学的差の有無(篩骨洞と上顎洞)を検討することが必要と考えた。

もともとCys LTsは気管支平滑筋収縮作用、血管透過性亢進作用、分泌腺刺激作用を有する気管支喘息の重要なメディエーターと考えられてきた。そして好酸球は、肥満細胞、好塩基球、単球とともに、Cys LTsを産生する主要な細胞と考えられ^{5,6)}、自ら産生したCys LTsにより、好酸球自身が発現するCys LT1受容体を介して、さらに好酸球を走化するという悪循環を生じる。Cys LTsのうちロイコトリエンE4(LTE4)は、LTC4の主要な代謝物として認識されている^{7,8)}。そして尿中ロイコトリエンE4(U-LTE4)濃度は、現在最も信頼性の高い解析因子と考えられている^{9,10)}。

これらをふまえて、鼻粘膜/血中での好酸球増加、篩骨洞病変、気管支喘息・アスピリン不耐性喘息、Cys LTsが慢性副鼻腔炎(CRS)の難治化の病態に関与し

ていると考えた。慢性副鼻腔炎患者の気管支喘息合併の有無、さらに AIA 合併の有無で分けて以下の項目を評価した。①血中/副鼻腔粘膜中に好酸球増加が認められるか。②上顎洞に比べて篩骨洞粘膜優位に好酸球が浸潤しているか。③U-LTE4 が増加しているか。

①好酸球浸潤の解剖学的な差を検討することで、気管支喘息を合併する副鼻腔炎の特徴を明らかにする。②AIA 合併慢性副鼻腔炎の好酸球分布傾向を明らかにする。③副鼻腔粘膜組織中の好酸球浸潤と U-LTE4 の相関傾向を評価することで、術前に好酸球浸潤傾向・AIA の合併を予測できるか検討することが本研究の目的である。

2. 方法

2-1. 対象

病院ベースの症例対象研究を2009年7月から2014年12月まで施行した。研究対象として58人のCRSの患者を含む。本研究の被験者の平均年齢は、51.0歳（年齢分布23-75歳；男性21例、女性37例である。CRSの診断はEuropean position paper on rhinosinusitis 2012に基付いた¹¹⁾。

CRSを3群に分けた。表1

- 1) アスピリン不耐性喘息：AIA (15例、年齢分布28-72歳；平均年齢51.1歳、年齢中央値52歳；男性4例と女性11例)
- 2) アスピリン耐性喘息：ATA (15例、年齢分布33-73歳；平均年齢50.6歳、年齢中央値46歳；男性6例と女性9例)
- 3) control (28例、年齢分布23-75歳；平均年齢51.1歳、年齢中央値49歳；男性11例と女性17例)が含まれる。controlとはCTによって両側性副鼻腔炎があり、喘息を認めないものとした。

喘息の診断はAmerican Thoracic Society criteriaに基付いている¹²⁾。慢性副鼻腔炎に対する内視鏡下副鼻腔手術の前後で、すべての患者が、臨床的に喘息症状は安定した状態にあり、薬の用量変更や種類の変更を受けていない。治療には、ロイコトリエン受容体拮抗薬、ステロイド吸入薬、および短時間作用型β2刺激薬の単回使用を含む。

AIAの診断は、アスピリン負荷テストでの陽性結果あるいはNSAIDによって誘発された喘息発作の明白な既往に基づいた。ATA患者およびcontrolはすべてアスピリン負荷テスト陰性結果を持っていたか、あるいはアスピリンあるいは他のNSAIDを内服できた¹³⁾。

血清IgE 350 U/mLを超える患者をアトピー素因有りとした¹³⁾。対象から嚢胞性線維症、繊毛機能不全、自己免疫疾患、Churg Strauss症候群は除外した。先行する6週間以内に上気道感染を起こしていない。国立相模原病院の倫理委員会の許可のもと、インフォームドコンセントを得られた全ての患者を対象にこの研究は施行された。

2-2. 研究デザイン

私たちは、患者の血液や尿、副鼻腔組織サンプルを採取し、末梢血中好酸球比率は、標準的な自動化されたセルカウンターを使用して評価した。β2刺激薬による治療や経口・吸入ステロイド薬を含む抗炎症薬と、クロモグリク酸ナトリウム、また経口ロイコトリエン受容体拮抗薬自体は、これらの薬のU-LTE4濃度に影響しないため¹⁴⁾、本研究では、尿サンプルの収集時に休薬しなかった。副鼻腔炎の術前U-LTE4の排泄レベルを確認するため、我々はU-LTE4濃度を内視

鏡下副鼻腔手術の前 1 か月以内に採取された尿で測定した。

2-3. Clinical evaluation

詳細な病歴、喘息の評価、経口・局所経鼻・吸入ステロイドについて特に質問した。

2-4. 病理学的検査

我々は内視鏡下副鼻腔手術中に採取された篩骨洞粘膜と上顎洞粘膜を集めた。なお、篩骨洞粘膜は鉤状突起切除後の篩骨蜂巢粘膜とポリープから、上顎洞粘膜は膜様部を中心とした粘膜とポリープから採取した。10%ホルマリン固定し、パラフィン包埋し、薄切した。HE 染色し、病理組織学的に調べた。鼻ポリープが存在した場合、その基部が上顎か篩骨に由来するかで分類した。本研究では春名らの好酸球性副鼻腔炎の診断基準案¹⁾を参考に、副鼻腔組織を 400 倍視野で観察した。上皮近くの好酸球の多く存在する 3 か所で計測した平均値を算出した。

2-5. 尿中 LTE4 濃度測定

報告された方法を用い U-LTE4 濃度を内視鏡下副鼻腔手術 (endoscopic sinus surgery: ESS) 前にスポット尿で測定した^{13,15-17)}。U-LTE4 濃度は pg/mg creatinine で表示される。

2-6. データの解析

人口統計学的特性は平均±標準偏差として記載した。U-LTE4 濃度、血中好酸球比率、篩骨・上顎洞組織中の好酸球数は中央値と範囲として示した。

最初の分析は喘息の有無で行った。次いで ATA と AIA 間のサブ分析を進めた。Wilcoxon rank sum test で比較した。

篩骨洞と上顎洞粘膜中の好酸球数の分布差を対応のある Wilcoxon 符号付順位検定で比較した。

次に血中好酸球比率と篩骨・上顎洞粘膜組織中の好酸球数、U-LTE4 濃度と篩骨・上顎洞粘膜組織中の好酸球数の相関について全例で検討した。相関は Spearman の順位相関テストで評価した。

$P < 0.05$ の値で統計学的に有意と見なした。

3. 結果

表 1 に AIA 群、ATA 群、control 群の臨床的特徴が記載されている。この 3 群は年齢、性別が一致している。U-LTE4 濃度は性別による有意差を認めなかった。アトピー素因、また局所経鼻・吸入によるステロイドおよび他の治療に関して示す。AIA 群ではアトピー素因を認めなかった。

3-1. 血液検査結果

control 群に比べて喘息合併(AIA+ATA)群では、血中好酸球比率が有意に多かった($P<0.01$)表 1。AIA 群と ATA 群の間では血中好酸球比率に有意差は認めなかった。ATA 群の方が血中好酸球比率にばらつきが大きかった。

3-2. 病理学的検査結果

control 群に比べて喘息を合併した(AIA+ATA)副鼻腔炎では上顎洞粘膜組織中の好酸球数が有意に多かった($P<0.001$)図 1-1。ATA 群に比べて AIA 群では上顎洞粘膜組織中の好酸球数が有意に多かった($P<0.05$)図 1-2。

control 群に比べて喘息を合併した(AIA+ATA)副鼻腔炎では、篩骨洞粘膜中の好酸球数が多かった($P<0.0001$)図 2-1。ATA 群に比べて AIA 群では篩骨洞粘膜組織中の好酸球数が有意に多かった($P<0.01$)図 2-2。

AIA 群では上顎洞に比べて篩骨洞粘膜組織優位に好酸球が分布した($P<0.05$)図 3。ATA 群では篩骨洞と上顎洞粘膜組織の好酸球分布に差がなかった。control 群では篩骨洞に比べて上顎洞粘膜組織優位に好酸球が分布した($P<0.05$)。

3-3. U-LTE4 濃度結果

control 群に比べて喘息を合併した副鼻腔炎では、U-LTE4 濃度が高かった($P<0.001$)図 4-1。U-LTE4 濃度は ATA 群に比べて、AIA 群で優位に上昇していた($P<0.01$)図 4-2。

3-4. 各因子の相関関係

血中好酸球比率は上顎洞粘膜組織中の好酸球数より($r_s=0.4323$, $P<0.001$)図 5-A, 篩骨洞粘膜中の好酸球数の方が高い相関関係を示した($r_s=0.5249$, $P<0.0001$)図 5-B。

U-LTE4 濃度は篩骨洞粘膜組織中の好酸球数とやや相関する($r_s=0.4736$, $P<0.001$)図 5-C。U-LTE4 濃度と上顎洞粘膜組織中の好酸球数はやや相関する($r_s=0.3849$, $P<0.01$)図 5-D。

4. 考察

本研究の結果をまとめると以下のようになる。

- ①非喘息性の副鼻腔炎では血中好酸球比率も低く、篩骨粘膜組織中の好酸球数が少なかった。
- ②喘息を合併すると control に比べて血中好酸球比率が増加し、篩骨洞・上顎洞粘膜組織に好酸球が多く浸潤した。さらに
- ③AIA になると篩骨洞粘膜組織優位に好酸球が浸潤し、U-LTE4 濃度も上昇した。AIA の副鼻腔炎では篩骨洞粘膜においてロイコトリエン—好酸球相互作用を起こしている可能性が示唆された。
- ④U-LTE4 濃度測定によって慢性副鼻腔炎の粘膜組織への好酸球浸潤を完全に予測することは困難である。しかし AIA では U-LTE4 高値の症例が多く、U-LTE4 高値の副鼻腔炎の場合、AIA 合併副鼻腔炎を診断するパラメーターとして有用だった。

本研究では喘息を合併した副鼻腔炎に関して、病理組織学的にも篩骨洞粘膜を起点に好酸球性炎症を起こすことが分かった。つまり AIA 患者の篩骨洞粘膜で好酸球が増加し、篩骨洞粘膜で上昇した好酸球が Cys LTs 産生増加の一因を担う。篩骨洞粘膜でロイコトリエン—好酸球相互作用が助長していると考えられた。

今回の研究では篩骨洞と上顎洞粘膜での好酸球浸潤の差が生じた明らかな原因はわからない。この一因として篩骨洞のもつ蜂巢構造の関与を考えた。上顎洞に比べて篩骨洞粘膜組織中の好酸球の方が血中好酸球比率との相関が高い。このことは蜂巢構造により表面積が増加した篩骨洞粘膜で、血中から粘膜への好酸球移行を誘発すると考えた。

AIA は後天的に獲得された感受性亢進状態であり、U-LTE4 産生増加を示した。慢性副鼻腔炎における難治症例では、臨床的な背景として AIA を含む非アトピー性気管支喘息を合併している症例が多いといわれている。このような症例においては喘息と同様の因子が、慢性副鼻腔炎の病態形成に関与していることが示唆されている¹⁸⁾。今後喘息のクラスター解析が進み、オーダーメイド治療が可能になると考えられる。クラスター解析の一つのパラメーターとして U-LTE4 は有用と考える。

いまだ高ロイコトリエン尿症の基礎的な病態生理学的メカニズムの解明は不十分である。これは U-LTE4 濃度の増加は喘息だけでなく慢性関節リウマチ¹⁹⁾、SLE などの自己免疫疾患でも認められるように²⁰⁾、Cys LTs の過剰産生が、厳密には好酸球性副鼻腔炎自体のみに関連付けられないことによる。

AIA での鼻茸の再発率の高さから²⁾、好酸球性副鼻腔炎の長期経過での再発時に U-LTE4 濃度レベルの大幅な増加があるかどうか、ATA、control で高ロイコト

リエン尿症の場合、アスピリン不耐症の臨床的特徴を獲得するかどうかを今後調べるべきである。篩骨洞と上顎洞における Cys LTs をそれぞれ測定することで、ロイコトリエン—好酸球相互作用をより明確にし、好酸球性炎症の局所病変を明確にし、再発を予防すべきである。

ESS による巨大な鼻茸と、篩骨洞粘膜（蜂巢の単同化）正常化で、Cys LTs²¹⁾ と好酸球走化性因子²²⁾ を産生する悪循環に終止符をうてる。ESS は経鼻的薬剤投与が制限されやすい副鼻腔粘膜への薬剤到達経路の改善にも役立つ。

5. 総括

CRS における重要な臨床病理学的特徴、特に篩骨洞と上顎洞粘膜での好酸球浸潤の差、気管支喘息・AIA 合併慢性副鼻腔炎の好酸球分布傾向、副鼻腔粘膜組織中の好酸球浸潤と U-LTE4 の相関傾向を評価した。

6. 今後の課題

本研究の今後の発展課題は、好酸球性副鼻腔炎の診断・治療効果を U-LTE4 濃度を用いて非侵襲的に評価し、好酸球性副鼻腔炎の新しい管理手段を確立することである。そして再発様式・好酸球性中耳炎の合併を評価していくべきである。

慢性副鼻腔炎と気管支喘息の関係が解明されることで上気道の炎症の難治化（副鼻腔炎の再発）を防ぎ、同時に下気道の炎症（気管支喘息）の治療効果・予後の改善をもたらす。副鼻腔炎に対する特異性が高く、合併症の少ない治療の確立といった課題が残る。

7. 謝辞

独立行政法人国立病院機構相模原病院・病理診断科、堀田綾子先生に感謝いたします。

8. 引用文献

- [1] Haruna S, Otori N, Yanagi K, Moriyama H. Eosinophilic sinusitis. *JIBIINKOKA TEMBO* 2001; 44:195-201.
- [2] Jantti-Alanko S, Holopainen E, Malmberg H. Recurrence of nasal polyps after surgical treatment. *Rhinology* 1989; 8:59-64.
- [3] Steinke JW, Bradley D, Arango P, Crouse CD, Frierson H, Kountakis SE, et al. Cysteinyl leukotriene expression in chronic hyperplastic sinusitis-nasal polyposis: importance to eosinophilia and asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 111:342-9.
- [4] Higashi N, Taniguchi M, Mita H, Kawagishi, Y, Ishii T, Higashi A, et al. Clinical features of asthmatic patients with increased urinary leukotriene E4 excretion (hyperleukotrienuria): Involvement of chronic hyperplastic. *J Allergy Clin Immunol* 2004;113:277-83
rhinosinusitis with nasal polyposis
- [5] Nasser SM, Pfister R, Christie PE, Sousa AR, Barker J, Schmitz- Schumann M, et al. Inflammatory cell populations in bronchial biopsies from aspirin-sensitive asthmatic subjects. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153:90-6.
- [6] Sousa AR, Lams BEA, Pfistar R, Christie PE, Schmitz M, Lee TH. Expression of interleukin-5 and granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in aspirin-sensitive and non-aspirin-sensitive asthmatic airways. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 156:1384-9.
- [7] Maltby NH, Taylor GW, Ritter JM, Moore K, Fuller RW, Dollery CT. Leukotriene C4 elimination and metabolism in man. *J Allergy Clin Immunol* 1990; 85:3-9.
- [8] Verhagen J, Bel EH, Kijne GM, Sterk PJ, Bruynzeel PL, Veldink GA, et al. The excretion of leukotriene E4 into urine following inhalation of leukotriene D4 by human individuals. *Biochem Biophys Res Commun* 1987; 148:864-8.
- [9] Asano K, Lilly CM, O' Donnell WJ, Israel E, Fischer A, Ransil BJ, et al. Diurnal variation of urinary leukotriene E4 and histamine excretion rates in normal subjects and patients with mild-to-moderate asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1995; 96:643-51.
- [10] Manning PJ, Rokach J, Malo JL, Ethier D, Cartier A, Girard Y, et al. Urinary leukotriene E4 levels during early and late asthmatic responses. *J Allergy Clin Immunol* 1990; 86:211-20.
- [11] Wytske JF, Valerie JL, Joachim M, Claus B, Isam A, Fuad B, et al. EPOS2012: European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps 2012. A summary for

otorhinolaryngologists. *Rhinology* 2012; 50:1-12.

[12] American Thoracic Society. Standards for the diagnosis and care of patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and asthma. *Am Rev Respir Dis* 1987; 136:225-44.

[13] Kawagishi Y, Mita H, Taniguchi M, Maruyama M, Oosaki R, Higashi N, et al. Leukotriene C4 synthase promoter polymorphism in Japanese patients with aspirin-induced asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2002; 109:936-42.

[14] Sampson AP, Pizzichini E, Bisgaard H. Effects of cysteinyl leukotrienes and leukotriene receptor antagonists on markers of inflammation. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 111(Suppl.):S49-61.

[15] Kumlin M. Analytical methods for the measurement of leukotrienes and other eicosanoids in biological samples from asthmatic subjects. *J Chromatogr A* 1996; 725:29-40.

[16] Mita H, Oosaki R, Mizushima Y, Kobayashi M, Akiyama K. Efficient method for the quantitation of urinary leukotriene E4: extraction using an Empore C18 disk cartridge. *J Chromatogr B Biomed Sci Appl* 1997; 692:461-6.

[17] Higashi N, Taniguchi M, Mita H, Osame M, Akiyama K. A comparative study of eicosanoid concentrations in sputum and urine in patients with aspirin-intolerant asthma. *Clin Exp Allergy* 2002; 32:1484-90.

[18] Hamilos DL, Leung DY, Wood R, Cunningham L, Bean DK, Yasrueib Z, et al. Evidence for distinct cytokine expression in allergic versus nonallergic chronic sinusitis. *J Allergy Clin Immunol* 1995; 96:537-44.

[19] Fauler J, Thon A, Tsikas D, von der Hardt H, Frolich JC. Enhanced synthesis of cysteinyl leukotrienes in juvenile rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1994; 37:93-7.

[20] Hackshaw KV, Voelkel NF, Thomas RB, Westcott JY. Urine leukotriene E4 levels are elevated in patients with active systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 1992; 19:252-8.

[21] Minshall EM, Cameron L, Lavigne F, Leung DY, Hamilos D, Garcia-Zepeda EA, et al. Eotaxin mRNA and protein expression in chronic sinusitis and allergen-induced nasal responses in seasonal allergic rhinitis. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1997; 17:683-90.

[22] Laitinen LA, Laitinen A, Haahtela T, Vilkka V, Spur BW, Lee TH. Leukotriene E4 and granulocytic infiltration into asthmatic airways. *Lancet* 1993; 341:989-90.

9. 業績目録

(I) 原 著

1. Tomoko Yamaguchi, Toyota Ishii, Kazuhiro Yamamoto, Noritaka Higashi, Masami Taniguchi, Makito Okamoto. Differences in urinary leukotriene E4 levels and distribution of eosinophils between chronic rhinosinusitis patients with aspirin-intolerant and -tolerant asthma. *Auris Nasus Larynx*. 2016 Jun; 43(3):304-8. Epub 2015 Oct 30.
2. Tomoe Fujita, Michiko Ogino, Futaba Daigo, Tomoko Yamaguchi, Masataka Majima. Intracellular Ca²⁺ contributes to K⁺-induced increase in renal kallikrein secretion. *Int Immunopharmacol*. 2006 Sep; 6(9):1487-95. Epub 2006 Jun 16.

(II) 著 書

1. 山口知子、佐野肇、突発性難聴の診断だが重度の糖尿病がある！JOHNS. 2014. Sep 30(9).

(III) 総説・講座

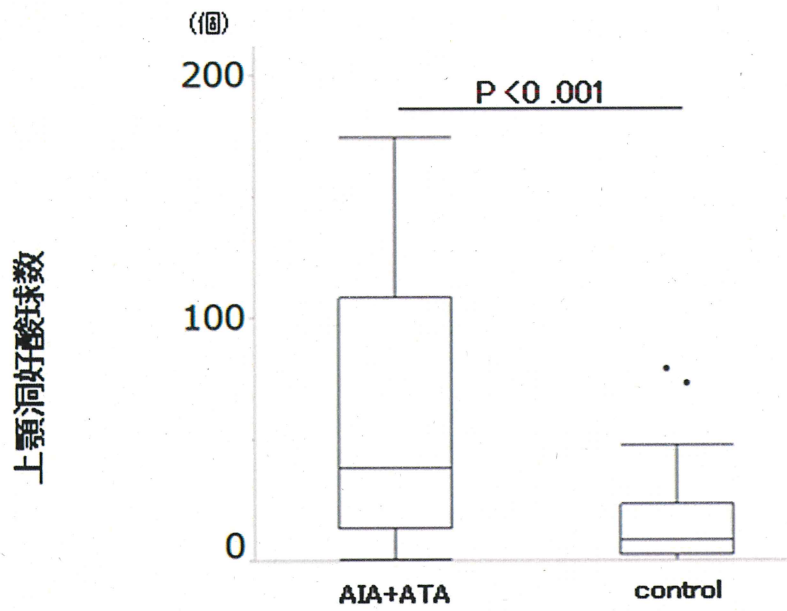
な し

(IV) 症例・臨床治験・その他

1. 那須野智光、竹田昌彦、大橋健太郎、清野由輩、山口知子、岡本牧人、山下拓. 耳下腺に発生した Solitary fibrous tumor(SFT)の一例. 北里医学. In press
2. Tomoko Yamaguchi, Hidehiro Oka, Chihiro Kijima, Hajime Sano, Hiroyuki Watanabe and Makito Okamoto. A case of Atypical Teratoid / Rhabdoid Tumor in the internal auditory canal. *Auris Nasus Larynx* 2015 Apr; 42(2):163-6. Epub 2014 Oct 27
3. Tomoko Yamaguchi, Hajime Sano, Tatsutoshi Suzuki, Hiroyuki Makino, Kentarou Oohashi, Makito Okamoto. Middle ear metastasis of thymoma. *Auris Nasus Larynx*. 2012 Feb; 39(1):90-3. Epub 2011 May 26

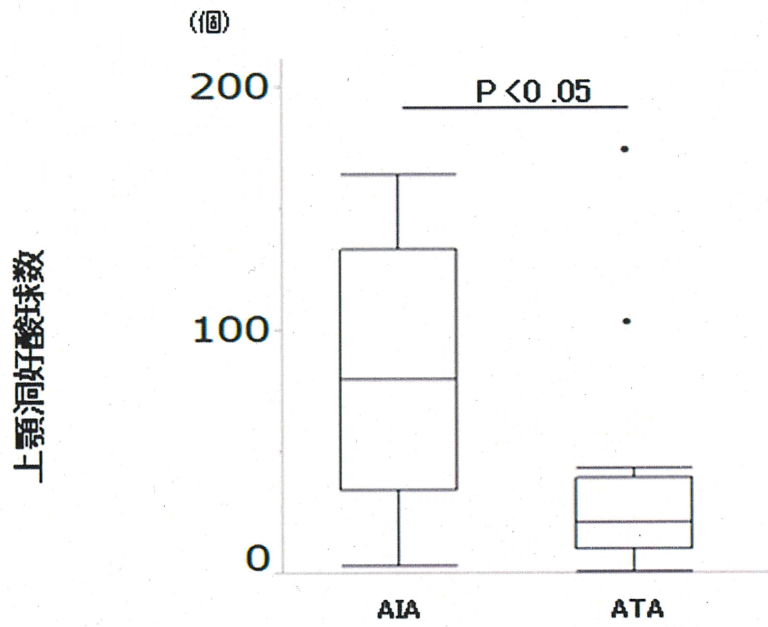
10.

図 1-1. 喘息合併(AIA+ATA)と control の上顎洞粘膜組織中の好酸球数



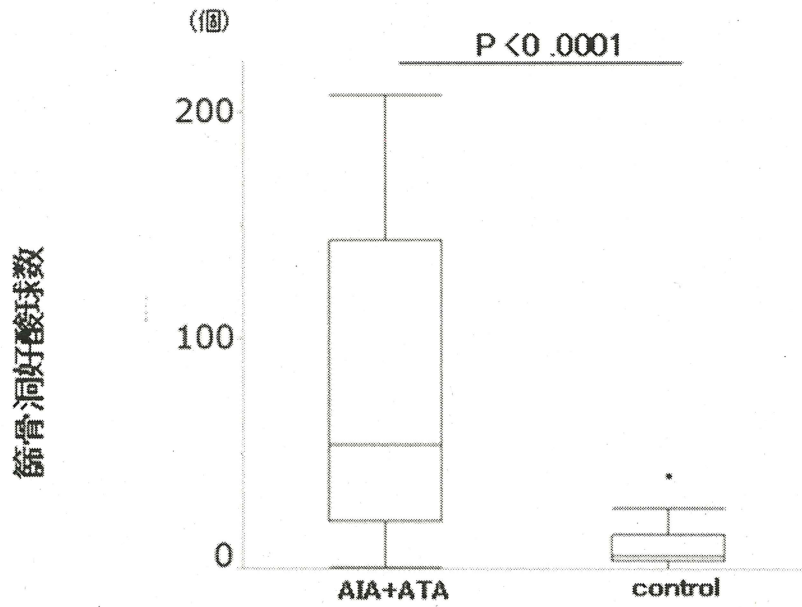
上顎洞粘膜組織中の好酸球数を喘息合併(AIA+ATA)の有無で比較した。
Wilcoxon rank sum test を用いた。

図 1-2. AIA と ATA の上顎洞粘膜組織中の好酸球数



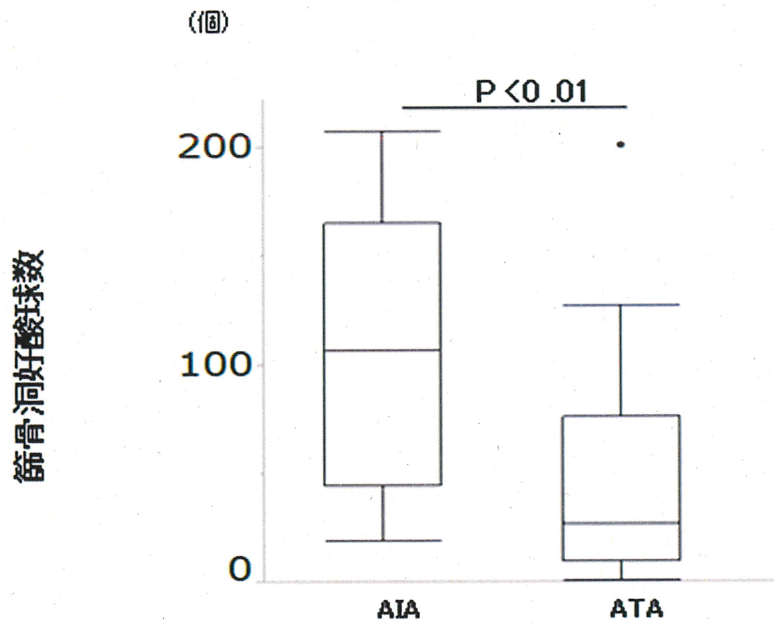
上顎洞粘膜組織中の好酸球数を AIA と ATA で比較した。Wilcoxon rank sum test を用いた。

図 2-1. 喘息合併(AIA+ATA)と control の篩骨洞粘膜組織中の好酸球数



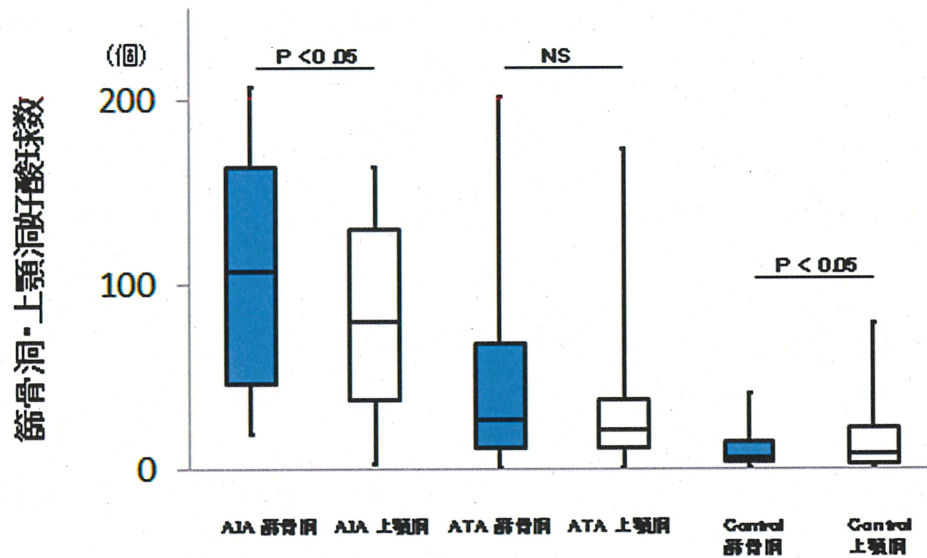
篩骨洞粘膜組織中の好酸球数を喘息合併(AIA+ATA)の有無で比較した。
Wilcoxon rank sum test を用いた。

図 2-2. AIA と ATA の篩骨洞粘膜組織中の好酸球数



篩骨洞粘膜組織中の好酸球数を AIA と ATA で比較した。Wilcoxon rank sum test を用いた。

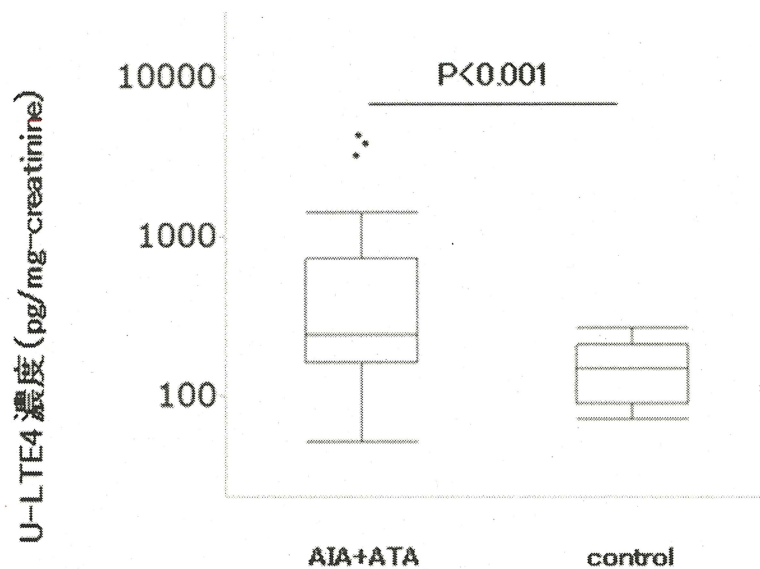
図 3. 篩骨洞・上顎洞粘膜組織中の好酸球数



篩骨洞と上顎洞粘膜組織中の好酸球数の分布差を対応のある Wilcoxon 符号付順位検定で比較した。

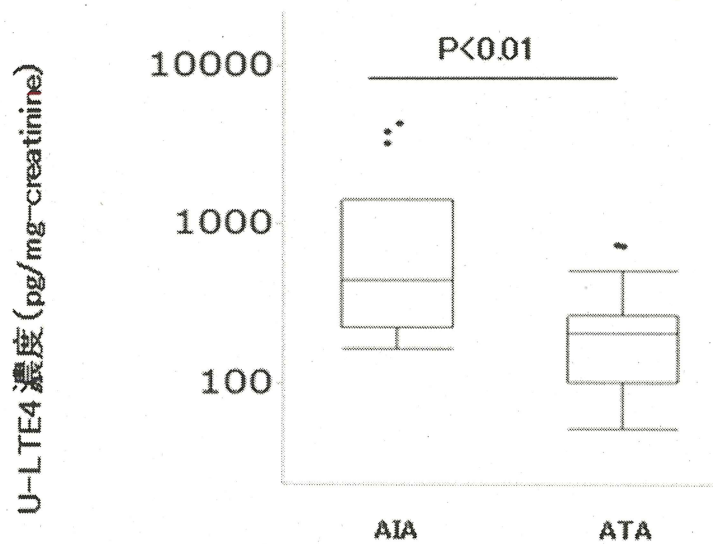
AIA 群では上顎洞に比べて篩骨洞優位に好酸球が分布した ($P < 0.05$)。ATA 群では篩骨洞と上顎洞粘膜組織中の好酸球分布に差がなかった。control 群では篩骨洞に比べて上顎洞優位に好酸球が分布した ($P < 0.05$)。

図 4-1. 喘息合併(AIA+ATA)と control の U-LTE4 濃度



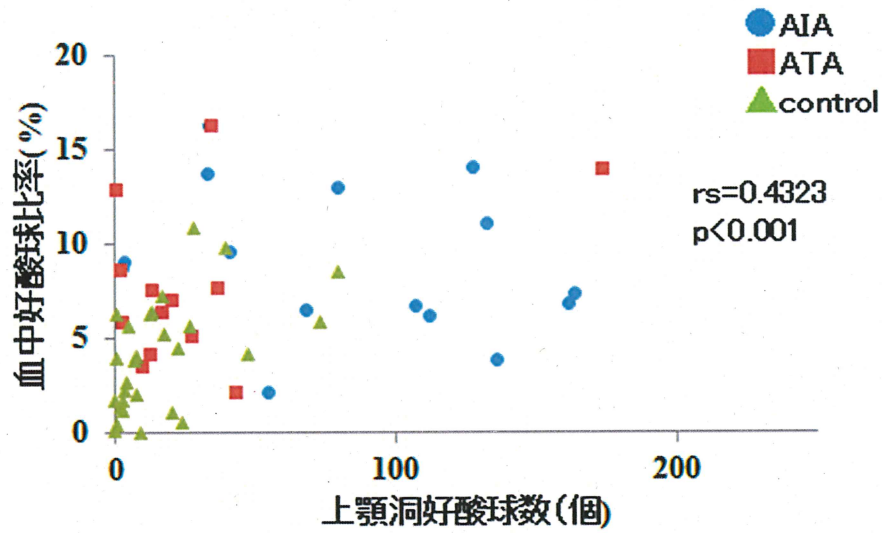
U-LTE4 濃度を喘息合併(AIA+ATA)の有無で比較した。Wilcoxon rank sum test を用いた。

図 4-2. AIA と ATA の U-LTE4 濃度



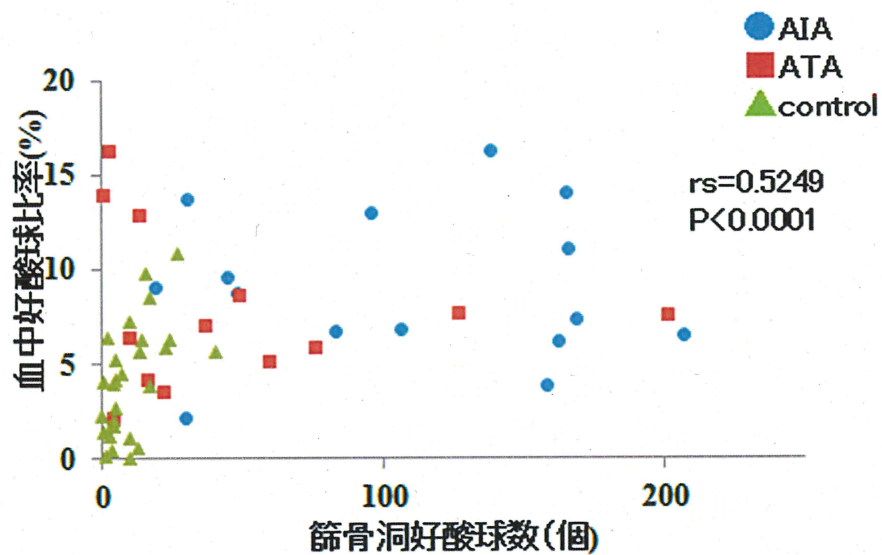
U-LTE4 濃度を AIA と ATA で比較した。Wilcoxon rank sum test を用いた。

図 5-A. 上顎洞好酸球数と血中好酸球比率



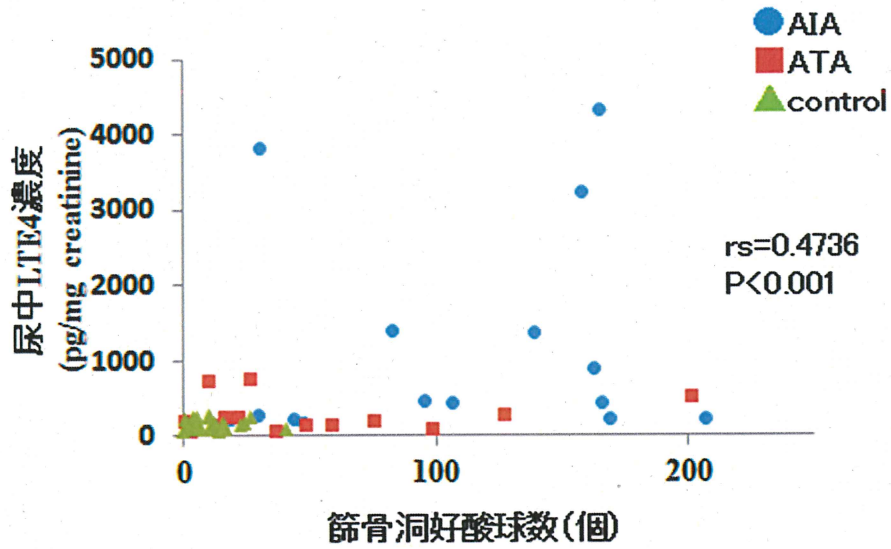
AIA は●、ATA は■、control は▲で示した。スピアマンの順位相関係数を記した。

図 5-B. 篩骨洞好酸球数と血中好酸球比率



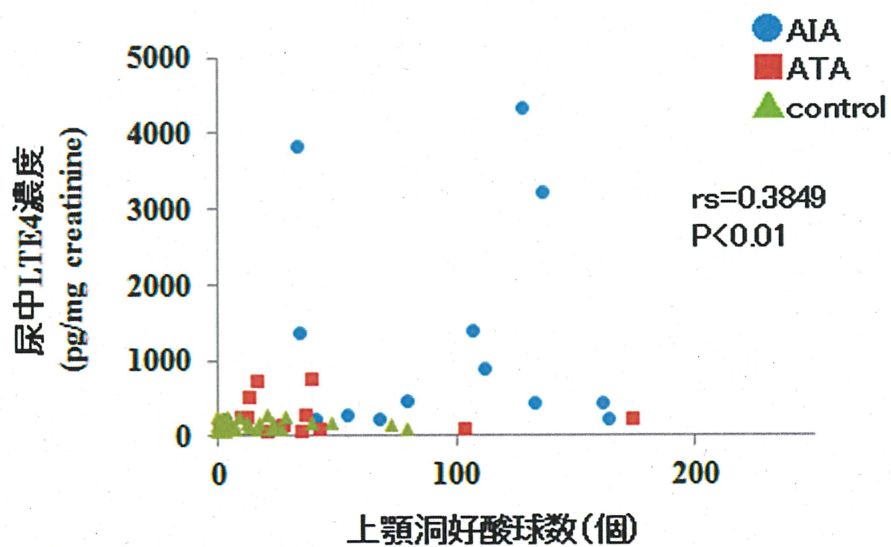
AIA は●、ATA は■、control は▲で示した。スピアマンの順位相関係数を記した。

図 5-C. 篩骨洞好酸球数と尿中 LTE4 濃度



AIA は●、ATA は■、control は▲で示した。スピアマンの順位相関係数を記した。

図 5-D. 上顎洞好酸球数と尿中 LTE4 濃度



AIA は●、ATA は■、control は▲で示した。スピアマンの順位相関係数を記した。

表 1

	AIA	ATA	control	P value
No.	15	15	28	
男性/女性(人)	4/11	6/9	11/17	NS
年齢 (歳), mean (SD)	51.1 (±14.5)	50.6 (±13.3)	51.1 (±14.6)	NS
末梢血中好酸球比率 (%), median (range)	8.7 (2.2-16.3)	7.6 (2.2-25.3)	4.1 (0.1-10.9)	*
アトピー素因有 (人)	0	8	7	
U-LTE4 濃度 (pg/mg creatinine), median (range)	437.6 (163.8-4322.7)	205.9 (51.2-742.1)	148.5 (71.4-268.4)	**
上顎洞好酸球数 median (range)	79.7 (3-163.7)	20.7 (0.7-174)	8.5 (0-79.3)	***
篩骨洞好酸球数 median (range)	106.7 (18.7-207.3)	26.3 (0.7-201.3)	5.8 (0-40.7)	****
経口ステロイド	3	2	2	
局所経鼻ステロイド	10	9	6	
吸入ステロイド	12	13	3	
経口ロイコトリエン 受容体拮抗薬	11	7	4	

表 1. AIA 群、ATA 群、control 群の特徴

- NS, Not significant
- * control 群に比べて喘息合併(AIA+ATA)群では、血中好酸球比率が有意に多かった($P < 0.01$)。AIA 群と ATA 群の間では血中好酸球比率に有意差は認めなかった。
- ** control 群に比べて喘息を合併した副鼻腔炎では、U-LTE4 濃度が高かった($P < 0.001$)。U-LTE4 濃度は ATA 群に比べて、AIA 群で優位に上昇していた($P < 0.01$)。
- *** control 群に比べて喘息を合併した(AIA+ATA)副鼻腔炎では上顎洞粘膜組織中の好酸球数が有意に多かった($P < 0.001$)。ATA 群に比べて AIA 群では上顎洞粘膜組織中の好酸球数が有意に多かった($P < 0.05$)。
- **** control 群に比べて喘息を合併した(AIA+ATA)副鼻腔炎では、篩骨洞粘膜中の好酸球数が多かった($P < 0.0001$)。ATA 群に比べて AIA 群では篩骨洞粘膜組織中の好酸球数が有意に多かった($P < 0.01$)。