

論文内容の要旨

**Delayed type of allergic skin reaction to *Candida albicans* in eosinophilic rhinosinusitis cases**

好酸球性副鼻腔炎病態におけるカンジダアルビカンス遅延型皮内反応関与について

日本医科大学大学院医学研究科 頭頸部・感覚器科学分野

大学院生 若山 望

*Auris Nasus Larynx* (2017 年掲載予定)

はじめに

鼻茸や副鼻腔粘膜への好酸球浸潤を強く認める副鼻腔炎を好酸球性副鼻腔炎 (eosinophilic rhinosinusitis : ECRS) と呼ばれている。ECRS は喘息の合併を高頻度に認める難治性易再発性の副鼻腔炎である。病態についてはアラキドン酸代謝異常や黄色ブドウ球菌エンテロトキシンのスーパー抗原、真菌の関与の報告があり、これらが免疫系に影響して好酸球性炎症の発症、難治化易再発性病態を引き起こしている可能性が指摘されているが、病態は未詳である。

今回、我々は ECRS における病態解明のため以下の検討を行ったので報告する。

対象と方法

内視鏡下鼻副鼻腔手術症例のうち、両側性に副鼻腔炎病変を認めた慢性副鼻腔炎症例 49 症例を対象とした。以下の如く JESREC study に基づき ECRS と non-ECRS に分類して検討した。

検討方法

1. 採血

末梢血好酸球、総 IgE 値、抗原特異的 IgE、  
抗原特異的 IgE は Oriton IgE kit® を使用した。

2. 鼻汁好酸球の確認

手術前に中鼻道より鼻汁を回収してスメアで確認した。

3. 皮内テスト

検査項目：対照、ハウスダスト、スギ、カンジダ、アルテルナリア、アスペルギルの 6 項目

抗原皮内注射後 15 分後に即時型反応を 48 時間後に遅延型反応の判定を行った。

4. 病理検査

手術中に採取した、篩骨洞粘膜を HE 染色で確認。JESREC study に基づき 400 倍視野の組織中の好酸球数が 70 個以上のものを ECRS と確定した。

5. 術後経過観察

術後 3 ヶ月以上経過観察を行い、術後の鼻ポリープの再発など好酸球性副鼻腔炎の再燃を観察した。術後の内服ステロイド使用頻度で易再発の難治例であるかを検討した。

結果

1. ECRS と non-ECRS の両群間で、末梢血好酸球数は有意差 ( $P < 0.01$ ) を認めた。

2. 鼻汁好酸球や血清中総 IgE 及び各種血清中抗原特異的 IgE 値では ECRS と non-ECRS の両群間で有意差は認められなかった。

3. アレルギー抗原皮内反応検査では ECRS 群でカンジダ遅延型皮内反応が 67% の陽性率

であり、唯一 ECRS と non-ECRS の両群間で有意差 ( $P<0.01$ ) を認めた。その他の抗原皮内反応については有意差を認めなかった。

4. 術後 3 ヶ月での評価をしたところ、ECRS 群では 24 例中 15 例が病状の再燃・再発を認め、non-ECRS に比べ有意 ( $P<0.01$ ) に経過不良である結果であった。

5. ECRS 症例のうち経過不良群 15 例中 13 例でカンジダ遅延型皮内反応陽性であり、有意差 ( $P<0.05$ ) を認めた。

## 考察

今回の検討では、様々のアレルギー抗原検索を施行したが、ECRS 群において唯一カンジダに対する遅延型皮内反応が有意に陽性であることが新たに分かった。さらに、ECRS 群の経過不良例において有意にカンジダ遅延型皮内反応が陽性であった。以上のことから、ECRS の難治化病態にカンジダの遅延型アレルギー反応が関与していると考えられる。

今回の検討では、全ての症例で病理組織学的所見上、培養検査上でカンジダ菌が同定される症例は無かった。しかし、カンジダは常在菌として通常皮膚及び消化管、鼻腔に存在している。そのため、ECRS 症例の免疫調節に菌体成分等も含めカンジダが何らかの関与している可能性がある。

これまでの報告によると、非アトピー性喘息の患者の単球細胞にカンジダ刺激をすることにより CD4 陽性の Th 細胞が活性化し IL-5 が産生され、この IL-5 が気管粘膜の好酸球性炎症を引き起こしていることが示唆されている。特に難治性の ECRS は非アトピー性喘息を合併することが多く、ECRS でも同様の病態があると示唆されている。このことから、ECRS の難治化とカンジダの強い結びつきを示唆するが、今回の遅延型皮内反応陽性との関連については、さらなる検討が必要である。

また、腸内細菌叢でカンジダが増殖することにより、好酸球性の炎症やアレルギー性気道炎症が増悪することが報告されている。腸内細菌叢でのカンジダ増殖は血中のプロスタグランジン E2 (PGE2) の増加を通じてのアレルギーの増悪および M2 型マクロファージの活性化を促すことが示されている。この活性化マクロファージは遅発型アレルギー反応に関与する液性因子 (マクロファージ遊走阻止因子: MIF) を分泌することが知られている。そのため、難治性の症例では腸内でのカンジダの増殖があり、PGE2 の増殖を伴い喘息の合併・増悪や副鼻腔炎の好酸球性炎症の進展を起こす。さらに M2 型マクロファージを活性化させることで MIF 亢進を引き起こし遅延型アレルギー反応が起きやすい病態が起きている可能性がある。これが ECRS 難治例においてカンジダ遅延型反応が出現しやすい原因ではないかとも示唆される。今後、これらの点を更に明らかにする事により ECRS の病態解明に迫りうると考える。