

特別講演

鼻ポリープの成因, 成長について

The Cause and Growth of Nasal Polyps

東京医科大学耳鼻咽喉科学教室

平 出 文 久

A. はじめに

鼻ポリープは慢性副鼻腔炎やアレルギー性鼻炎にしばしば合併し、外科的に切除しても再発しやすい臨床的に厄介な病変である。鼻ポリープの成因および成長因子を究明する目的で、鼻ポリープを病理組織学的に検討した報告は少なくない。今回とくに鼻ポリープの病理組織型、好酸球の浸潤度、肥満細胞のヒスタミン放出状態および自律神経支配について検討を加えた。

B. 病理組織型と好酸球の浸潤度

手術を施行した 175 名の患者から得られた鼻ポリープを HE 染色したのち光学顕微鏡下に観察し、浮腫型、腺嚢胞型および線維型に分類した。一人の患者から多数のポリープが得られることがあったが、ここでは全体を総合して一つのポリープ組織とみなして検討を加えた。その結果浮腫型が 105 名 (60%)、腺嚢胞型が 48 名 (27%)、線維型が 22 名 (13%) であった。また好酸球の浸潤度を好酸球の定められた視野における数で 0, +, Ⅱ, Ⅲの 4 段階に分けた。各組織型における好酸球の浸潤状態をみると浮腫型では 73%, 腺嚢胞型では 52%, 線維型では 13%, 全体としては 60% に好酸球の浸潤が認められた。さらに好酸球の浸潤度をみると中等度 (Ⅱ) から高度 (Ⅲ) の浸潤を示したものが浮腫型では 30%, 腺嚢胞型では 14%, 線維型では 0% であった。従って、浮腫型では好酸球の浸潤の存在しているポリープが多いと同時にその程度も大であることが分かった。一方、線維型では 13% に好酸球の浸潤がみとめられたが、その大部分が軽度 (+) であった。次に鼻ポリープ患者 175 名のうち 32 名にアレルギー検査などを施行し、ポリープとアレルギーとの関係を検索したと

ころ、12 名で両者の間に関連性が存在し、アレルギー性鼻ポリープとみなされた。ここでアレルギー性鼻ポリープとみなしたものは 1) 鼻アレルギーに特徴的な臨床症状および鼻内所見, 2) 鼻汁スメア (好酸球), 3) IgE RIST, 4) IgE RAST (室内塵, ダニ), 5) 皮内テスト (室内塵, ダニ) のうち 1) のほかに 2 つ以上の項目でアレルギーの関与がみとめられた場合である。アレルギー性鼻ポリープでは好酸球の浸潤が 100% に観察され、その程度も中等度から高度が大部分 (83%) であった。非アレルギー性鼻ポリープでは好酸球浸潤は 40% にみとめられたが、そのうち中等度から高度のものは少なく、約 15% を占めるにすぎなかった。今回の鼻ポリープにおける好酸球の浸潤状態を過去の報告と比較してみた。本邦では昭和 29 年に山崎 (東京) が 101 例の鼻ポリープの 11.5% に好酸球浸潤をみとめたとしている。さらに矢後 (横浜) は昭和 35 年に 102 例の鼻ポリープで 12%, 同年鶴町 (東京) は 30 例のうちわずかに 13% で好酸球の浸潤をみとめたにすぎなかったと報告している。昭和 39 年に奥田は千葉とオーストリアのウィーンにおける鼻ポリープの好酸球の浸潤状態を比較検討しているが、千葉では 23 例中 6 例 (26%) に好酸球の浸潤をみとめたが、ウィーンの鼻ポリープでは 20 例中 17 例 (85%) に好酸球の浸潤をみとめ、それも高度のものが半数以上を占めていたと記述している。以上は昭和 20 年代後半から 40 年代における鼻ポリープの好酸球浸潤率であるが、すべてが 30% 以下であった。昭和 50 年代になると小川 (東京) は鼻ポリープの 42~59% に好酸球浸潤がみとめられたと報告している。今回私どもの観察結果では鼻ポリープの 60% に好酸球の浸潤がみとめられ、年代により鼻ポリープの病態も変遷してきていることが判明した。一方、欧米では鼻ポリープ

の好酸球浸潤率は昭和 39 年 (1964) に奥田らが報告したオーストリアのウィーンでの 85%, 1977 年に Sphrensen のスウェーデンの 88%, また Friedmann らの英国の 90% などと報告されている。従って、本邦では生活様式、食生活や医療 (治療) 体制などが欧米化してきており、鼻疾患、そのうちでも最も注目を集めている鼻ポリープの病態も変化してきていることが証明された。以上は本邦では東京およびその近郊 (千葉, 横浜) における鼻ポリープの病理組織像をみているが、同じ日本国内でも都市部と地方 (農村) 部のものとの相異などはまだ検討されていない。

C. 肥満細胞の分布とヒスタミン放出状態

鼻ポリープ内に肥満細胞が存在することは古くより知られており、ポリープの成因あるいは成長に深くかかわりを持っていることが推測されている。私どもの観察ではその程度には多少の差異はみられるものの鼻ポリープでは常に肥満細胞がみとめられた。鼻粘膜における肥満細胞はそれらの組織学的特徴により 2 種類に分類できる。即ち小型で、ヒスタミンの含有が少なく、かつ遊走能が大である肥満細胞で、鼻粘膜では上皮層にみとめられる上皮層肥満細胞 (epithelial layer mast cell ELMA) と大型で、ヒスタミンの含有が多く、かつ遊走能が小である肥満細胞で、上皮下結合組織層にみとめられる結合組織肥満細胞 (connective tissue mast cell CTMC) である。これらの肥満細胞は固定液の種類により染色性も異なる傾向を示し、ホルマリン固定でもトリジンブルーによる染色性が失われないもの (formalin-resistant mast cell) と失われるもの (formalin-sensitive mast cell) がある。このように固定液やそのほかの染色条件で肥満細胞の染色性が変わる欠点を補うために最近私どもは肥満細胞の顆粒内に含まれているケミカルメディエータの一つであるヒスタミンの局在を免疫組織学的に証明する方法を開発した。鼻ポリープにおける肥満細胞をこのヒスタミン免疫組織法で染色してみたところ、アレルギー性鼻ポリープでは非アレルギー性鼻ポリープと比べて 1) 肥満細胞の数が全体に多い、2) 脱顆粒の程度が高い傾向にある、ことが判明した。肥満細胞は主として上皮下結合組織層に観察され、とくに腺周囲に多く、深層にいくにつれて増加する傾向がみられた。このように鼻ポリープ内の深部にヒスタミン

の豊富な肥満細胞が多いことは脱顆粒で放出されたヒスタミンがポリープ深部に周囲組織 (腺や毛細血管) に作用し、浮腫性病変および嚢胞性病変を生じさせているものと推測する。今回のヒスタミン免疫染色法でみるとアレルギー性鼻ポリープの上皮層肥満細胞はそれ程多くはなく、たとえ存在していてもこれらの細胞は少なくともヒスタミンを豊富に有するものではないようであった。アレルギー性鼻ポリープのうちアスピリン喘息に合併したものではほかの鼻ポリープとは病理組織像をやや異にしていた。即ちポリープ表面をおおう粘膜上皮では杯細胞が大部分を占めており、上皮下結合組織層には好酸球の高度浸潤とともに高度の脱顆粒状態の肥満細胞が多数みとめられた。臨床的にアスピリン喘息では 80~100% に鼻ポリープの合併をみることが知られているが、この場合のポリープ形成にはアレルギーが深くかかわっていることは確実である。ポリープ内の肥満細胞の脱顆粒状態は全体的に高度であるが、それは肥満細胞内のプロスタグランジン合成異常に起因しているものと推測されている。

D. 自律神経支配

鼻粘膜には自律神経として副交感神経と交感神経が存在する。副交感神経は脳幹から節前線維としてはじまり、顔面神経の中間神経を介し、膝神経節、大錐体神経、翼突管神経をへて蝶口蓋神経に入り、シナプスを変えて節後線維として鼻腔に達す。交感神経は上胸部脊髄に節前線維としてはじまり、上行して上頸神経節に達し、シナプスを介して節後線維となり、内頸動脈叢、深錐体神経、翼突管神経をへ、蝶口蓋神経節を介して鼻腔に達す。ほかに内頸動脈神経叢から眼神経をへて篩骨神経に加わり鼻腔に分布するものもある。副交感神経はアセチルコリンエステラーゼの活性が高く、コリン作動性神経で、アセチルコリンエステラーゼの酵素染色でその分布状態が観察できる。正常鼻粘膜では小動脈壁、細動脈壁および鼻腺の周囲に豊富で、一部粘膜上皮直下や深部の静脈叢にも観察される。一方、交感神経はカテコラミンに富み、アドレナリン作動性神経で、免疫蛍光法でその分布状態が観察できるが、鼻粘膜ではコリン作動性神経と比べるとそれ程多くは分布していない。アドレナリン作動性神経は主として細動脈壁および鼻腺近辺に観察される。コリン作動性神経は血管の拡張、透過性の亢進および鼻腺の

分泌促進に，アドレナリン作動性神経は血管の収縮に働くものとされている。これらの自律神経の分布状態を鼻粘膜におけると全く同様な方法で調べたところ，ポリープの基部でのみこれらの神経線維はみとめられたが，ポリープの末梢部にいくにつれて神経成分は欠如する傾向にあることが判明した。即ち鼻ポリープの大部分では全く自律神経の支配を受けていない状態にあり，本来の鼻粘膜の神経支配から逸脱した組織が部分的にポリープ病変を形成し，鼻腔内で増大傾向を示したものと思われる。鼻ポリープが増大するにつれてその末梢部で神経支配が徐々に失れていくメカニズムはポリープの増大が比較的急激であるが故に神経線維が過度に伸展されて，次々と物理的な作用によって切断されてしまったものと推測する。

E. 成因にはアレルギー，成長には自律神経支配の欠如が関与

鼻ポリープは腫瘍と同様に鼻腔内で無秩序に増殖する傾向を示すので，かつては良性腫瘍の一種（腺腫や線維腫など）とみなされていたことがあった。しかし，現今では病理組織学的に鼻ポリープ病変は腫瘍の範疇には入れられていない。それでは何故腫瘍とされたかはポリープの示した態度によるのではなかろうか。即ち，本来の鼻粘膜と全く異質の組織像を示し，その行動も周囲組織には全く無頓着であり，巨大となって骨，軟骨の変形，破壊される程にもなるからである。鼻ポリープの成因には細菌感染説，炎症産物説，循環障害説，遺伝素因説あるいはアレルギー説などが提唱されてきたが，いまだ一致した結論に至っていないのが現状である。これらの諸説はすべて切り離して単独に考えることは困難であり，ある部分ではお互いに関連性をもっているものと思われる。鼻ポリープの発生に対するアレルギーの関与は Hansel により指摘され，以来とくに欧米ではこのアレルギー説が主流をなしている。それはアレルギー性鼻炎の鼻粘膜と同様に鼻ポリープ組織内に好酸球の浸潤がみとめられることが多いことから鼻ポリープの成因としてアレルギー説が支持されている根拠となっている。今回の私どもの観察で

は好酸球の浸潤は 60% の鼻ポリープにみとめられた。従って，最近の鼻ポリープの成因にはアレルギーが深くかかわりを持っているものと考えた。また鼻ポリープの成長するメカニズムは以下のように推測した。即ちアレルギーなどがきっかけとなって鼻粘膜の一部分が局所的に浮腫性病変に陥る。これが進行すると次第に大きくなって，重力で垂れ下がるとともに血管および腺は本来の自律神経支配から逸脱した状態となる。そうなると血管の透過性をコントロールすることができなくなり，透過性は増々亢進し，浮腫性病変はさらに高度となる。かつ腺組織も変調をきたし，分泌物も排出不可能となり，腺は貯留嚢胞状となり，ポリープは増大，成長しつづけるのである。同時にこのプロセスの間ポリープの表面をおおっている粘膜上皮は破綻することなく上皮下組織の増大とともに増殖伸展しつづけるのである。

F. おわりに

今回私どもは鼻ポリープの成因および成長因子を考察するにあたって外科的に摘出したポリープを病理組織学的に検討したが，最近のポリープの組織像は欧米のものに近似していることが判明した。本邦での生活様式，食生活や医療（治療）体制が欧米化するにつれて疾患自体も欧米のものに類似してきたその一例として鼻ポリープがあげられるだろう。今後さらに引きつづき色々の観点から鼻ポリープを観察しつづけて，その成因および成長因子をよりの確にとらえ，適切な治療法を確立したいと思っている。

参考文献

- 1) 平出文久，ほか：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—。耳鼻咽喉科展望 28：125～133，1985
- 2) Hiraide, F. & Kakoi, H.: Histochemical study on innervation of glands and blood vessels in nasal polyps, Acta Otolaryngol. Suppl. 430, 5～11, 1986
- 3) 平出文久，ほか：鼻茸の免疫組織学的観察。耳鼻咽喉科展望 33：391～396，1990