



## Nagoya City University Academic Repository

学位の種類	博士 (医学)
報告番号	甲第1570号
学位記番号	第1125号
氏名	浅野 貴光
授与年月日	平成 29年 3月 24日
学位論文の題名	Serum periostin as a biomarker for comorbid chronic rhinosinusitis in patients with asthma (慢性副鼻腔炎合併喘息における血清ペリオスチンの有用性)  Annals of American Thoracic Society 2017 (Epub ahead of print)
論文審査担当者	主査： 村上 信五 副査： 山崎 小百合, 新実 彰男

## 論 文 内 容 の 要 旨

### <研究内容>

#### 背景・目的：

喘息、アレルギー性鼻炎、慢性副鼻腔炎の罹患率は世界的に増加傾向をたどっており、またこれらはしばしば併存している。血清ペリオスチン(PN)は喘息患者において、吸入ステロイド(ICS)治療下でも遷延する Th2 性気道炎症や呼吸機能の経年低下を反映するバイオマーカーとして有用であることが報告されており、副鼻腔炎合併例で高値になることが報告されている。したがって血清 PN は喘息患者における副鼻腔炎の合併や重症度の評価に有用なバイオマーカーとなるかもしれない。我々は、鼻炎および副鼻腔炎合併喘息患者における血清 PN 測定の意義を検討する目的で、本研究を立案した。

#### 対象・方法：

当院通院中の喘息患者 65 例（平均 56.5 歳、女性 39 例）を対象とした。スパイロメトリー、副鼻腔 computed tomography（CT）とともに、好酸球性炎症を反映するバイオマーカー（末梢血・喀痰好酸球比率、呼気一酸化窒素 [NO]、血清 PN、血清総 immunoglobulin E、血清エオタキシン）を測定した。鼻炎および副鼻腔炎の診断は耳鼻咽喉科医師が行った。鼻炎は感作アレルギーの有無によりアレルギー性・非アレルギー性に分類し、重症度は Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma（ARIA）ガイドラインにより決定した。慢性副鼻腔炎は鼻茸合併例・非合併例に分類し、重症度は放射線科医師が副鼻腔 CT 重症度スコア（Lund-Mackay score [LMS]）を用いて評価した。

#### 統計：

血清 PN と他の好酸球性マーカー・予測一秒量との相関性をピアソンの積率相関係数を用いて解析し、合併上気道疾患別（非合併、鼻炎合併、副鼻腔炎合併）の多群比較を Tukey の HSD 検定にて行った。各バイオマーカーの鼻炎・副鼻腔炎合併喘息における診断的有用性を Receiver operating characteristic (ROC) 曲線解析を用いて検討した。

結果：

鼻炎・副鼻腔炎非合併 20 例、鼻炎合併 22 例（アレルギー性 18 例、非アレルギー性 4 例）、慢性副鼻腔炎合併 23 例（鼻茸合併 13 例、鼻茸非合併 10 例）であった。55 例は吸入ステロイド治療を受けており、平均 ICS 量は 423（標準偏差 162） $\mu\text{g}/\text{日}$ であった。血清平均血清 PN 値は 102.7（40.5） $\text{ng}/\text{ml}$ であった。

全症例の検討において、血清 PN は末梢血好酸球比率（ $r = 0.35, p = 0.005$ ）、呼気 NO（ $r = 0.36, p = 0.003$ ）、喀痰好酸球比率（ $r = 0.26, p = 0.045$ ）と正の相関を示し、予測一秒量と負の相関を示した（ $r = -0.26, p = 0.045$ ）。慢性副鼻腔炎合併例の血清 PN 値 [109.6 (47.4)] は鼻炎・副鼻腔炎非合併例 [83.2 (22.9)] に比し高値であった（ $p = 0.03$ ）。また、副鼻腔炎例のみの解析で、鼻茸合併例 [130.0 (46.6)] で、非合併例 [87.9 (37.7)] に比し血清 PN 値は高値であった（ $p = 0.002$ ）。

ROC 曲線解析において、鼻炎合併の抽出には末梢血好酸球比率のみが有用であったが、その有用性は中等度であった（感度 = 45.5%、特異度 = 95.0%、Area Under the Curve [AUC] = 0.73、 $p = 0.005$ ）。一方、血清 PN は慢性副鼻腔炎合併を抽出する有意なバイオマーカーであったが（感度 = 52.2%、特異度 = 95.0%、AUC = 0.71、 $p = 0.01$ ）、その有用性は末梢血・喀痰好酸球比率に比し低かった（末梢血；感度 = 82.6%、特異度 = 95.0%、AUC = 0.89、 $p < 0.0001$ 、喀痰；感度 = 88.0%、特異度 = 84.6%、AUC = 0.89、 $p < 0.001$ ）。しかしながら鼻茸合併例に限定すると末梢血・喀痰好酸球比率と同程度の感度・特異度が得られた（感度 = 76.9%、特異度 = 95.0%、AUC = 0.86、 $p = 0.0002$ ）。また副鼻腔炎例のみでの検討では、血清 PN が鼻茸合併抽出における唯一の有意なバイオマーカーであり（感度 = 76.9%、特異度 = 80.0%、AUC = 0.77、 $p = 0.01$ ）、副鼻腔炎の重症度についても、血清 PN 値のみが LMS スコアと有意な相関を示した（ $r = 0.44, p = 0.04$ ）。

結語：

血清 PN 高値は、喘息患者の慢性副鼻腔炎、特に鼻茸合併慢性副鼻腔炎の合併を示唆し、慢性副鼻腔炎の重症度を反映するバイオマーカーとして有用である。

## 論文審査の結果の要旨

【発表の概略】近年注目を集めているペリオスチン (PN) は、気道リモデリングに関連する extracellular matrix protein として、また Th2 性炎症の病態形成、シグナル伝達に關与する matricellular protein として喘息の病態に寄与している。喘息患者において PN は気道組織での発現や血清中濃度が上昇し、血清 PN 値は一秒量の経年低下と関連することが報告されている。一方、鼻炎、慢性副鼻腔炎は喘息に高率に合併し、喘息の病態生理に深く影響を及ぼしている。PN は鼻炎、慢性副鼻腔炎組織においても発現が増加しているが、喘息例に併存するこれらの上気道疾患の診断、重症度判定における血清 PN 測定の有用性を検討した報告は殆どなく、本研究を立案した。喘息患者 65 例を対象に、呼気一酸化窒素 (NO) 濃度測定、スパイロメトリー、血液検査 (末梢血好酸球、血清 PN・エオタキシン測定含む)、誘発喀痰検査、副鼻腔 CT を行い、各バイオマーカーの有用性を比較検討した。上気道疾患の有無による 65 例の内訳は、鼻炎・副鼻腔炎非合併 20 例、鼻炎合併 22 例 (アレルギー性 18 例、非アレルギー性 4 例)、慢性副鼻腔炎合併 23 例 (鼻茸合併 13 例、鼻茸非合併 10 例) であった。全例での解析で、血清 PN 値は末梢血・喀痰中好酸球比率、呼気 NO 値と有意な正の相関、一秒量 (% 予測値) と有意な負の相関を示した。慢性副鼻腔炎合併例の血清 PN 値 [109.6 (47.4) ng/ml] は鼻炎・副鼻腔炎非合併例 [83.2 (22.9)] に比し高値であった ( $p = 0.03$ )。副鼻腔炎例のみの解析で、鼻茸合併例 [130.0 (46.6)] は、非合併例 [87.9 (37.7)] に比し血清 PN 値が高値であった ( $p = 0.002$ )。ROC 曲線解析において、鼻炎合併の抽出には末梢血好酸球比率のみが有用であった (Area Under the Curve [AUC] = 0.73、 $p = 0.005$ )。一方、慢性副鼻腔炎合併の抽出においては、末梢血/喀痰中好酸球比率、呼気 NO と同様に血清 PN 値は有用性を示した (AUC = 0.71、 $p = 0.01$ )。鼻茸合併例に限定するとより高い AUC 値が得られた (AUC = 0.86、 $p = 0.0002$ )。慢性副鼻腔炎例のみでの検討で、唯一血清 PN 値が鼻茸合併例の抽出に有用性を示し (AUC = 0.77、 $p = 0.01$ )、副鼻腔 CT 重症度 (Lund-Mackay Score) と有意な相関 ( $r = 0.44$ 、 $p = 0.04$ ) を示すバイオマーカーであることが明らかとなった。以上の結果から、血清 PN 値は喘息に合併する慢性副鼻腔炎の存在と重症度評価に有用なバイオマーカーであると結論した。

【審議の内容】主査の村上教授より、①研究の目的と結果の臨床的意義、②採血条件が血清ペリオスチン値に及ぼす影響、③ペリオスチンの産生部位、④申請者がどの検査・解析に携わったか、⑤Th1 優位である古典的副鼻腔炎にもペリオスチンは寄与するのか、⑥好酸球性・好中球性副鼻腔炎のメカニズムの差異について、等 10 項目の質問が行われた。次に副査の山崎教授から、①上下気道のクロストークについて (機序を含めて)、②一般的には上気道性炎症が先行するのではないのか、③ペリオスチンは上気道炎・ウイルス感染などで増加するのか、④鼻汁および喀痰中におけるペリオスチンの検出、⑤組織中での発現部位、等 7 項目の質問が行われた。同じく副査の新実教授より、①喘息の診断方法について、②近年承認された新規喘息治療について、の 2 項目が問われた。いずれの質問に対しても十分な回答が得られ、本研究領域について深く理解するとともに、専攻分野に関する知識を深く習得しているものと判断された。本研究は、喘息患者に併存する上気道疾患の診断および重症度評価においての血清ペリオスチン測定の有用性を検討した価値ある研究と考えられた。よって、本論文の著者には博士 (医学) の学位を授与するに値すると判断した。

論文審査担当者 主査 村上 信五 副査 山崎 小百合 新実 彰男