

原 著

## 後鼻孔鼻茸の巨大化とリンパ管分布密度について

獨協医科大学越谷病院 耳鼻咽喉科

池田 洋子

**要 旨** 末梢の毛細リンパ管は毛細血管と同様に、組織間隙に漏出した血液中の水分、電解質、蛋白質などの細胞外成分を再吸収する働きがあるためリンパ管の機能が障害されると浮腫がおこることは知られている。以前より鼻粘膜にはリンパ管とリンパ網が存在するが、副鼻腔粘膜にはリンパ管があまり発達していないという指摘があった。そのため、副鼻腔におけるリンパ管環流障害によって粘膜浮腫を起こすことが鼻茸における成因の1つの要素ではないかと考えた。

鼻茸の中でも後鼻孔鼻茸は上顎洞粘膜から発生して、後鼻孔を閉塞するほど単房性に巨大化するため、通常の副鼻腔炎に伴う鼻茸とは臨床的には区別される。しかし、組織学的な両者の区別については明らかでない。私は、それぞれの鼻茸の発生する粘膜に何か違いがあるのではないかと考え、鼻茸と鼻・副鼻腔粘膜における血管及びリンパ管の分布について検討した。

対象の粘膜及び鼻茸は血管内皮細胞に対して特異的な抗体であるCD34とリンパ管内皮細胞に対して特異的な抗体であるD2-40(抗ポドプラニン抗体)で染色した。1検体につき光学顕微鏡の100倍視野にてそれぞれ5視野ずつカウントし単位面積(1mm<sup>2</sup>)あたりのリンパ管数を算出した。その結果後鼻孔鼻茸は他の鼻茸と比較してリンパ管が有意に少なく、また後鼻孔鼻茸の発生する上顎洞も他の鼻・副鼻腔粘膜に比べてリンパ管が有意に少なかった。一方、血管の分布に関して有意差は無かった。このことは、後鼻孔鼻茸が巨大化する要因としてリンパ管が少ないこと、そしてそれは発生母地である上顎洞粘膜にリンパ管がないことが起因していると結論づけた。

**Key Words** : リンパ管, 上顎洞粘膜, 後鼻孔鼻茸

### 緒 言

鼻茸は慢性副鼻腔炎や鼻アレルギー患者の鼻・副鼻腔内に出現する炎症性病変である。鼻茸の発生理由には諸説あるが、Mygindらによると感染、アレルギーなどの因子が鼻粘膜に好中球、好酸球、マクロファージなどの炎症細胞に作用し、その結果様々な炎症物質が産生され、血管透過性の亢進をおこして浮腫がおき、また結合組織が増生して鼻茸が形成されるという<sup>1)</sup>。

一般的には中鼻道に発生することが多く、浮腫の強い柔らかなものや、線維状で硬いもの、表面が脆弱で脆いものなどいろいろみられる。中鼻道に基部のあるものが多いが、上顎洞粘膜から発生し単房性に巨大化して後鼻

孔まで垂れ下がるものは特に後鼻孔鼻茸といって他の鼻茸と区別されている。後鼻孔鼻茸は一側性に発生し慢性副鼻腔炎や鼻アレルギーに伴って発生する他の鼻茸と比べると成人よりも小児に発生する頻度が高い<sup>2)</sup>がこれまで組織像的には後鼻孔鼻茸とそれ以外の鼻茸との明らかな差は指摘されておらず、なぜ、後鼻孔鼻茸がみずみずしく巨大化するのか原因はよくわかっていない。

私は両鼻茸間のリンパ管の分布数に差があるのではないかと考え検討を行った。また、鼻茸と発生母地の関係を調べる目的で、鼻・副鼻腔粘膜のうち、下鼻甲介、上顎洞、篩骨洞、鉤状突起前部についても同様に検討を行った。

### 対象と方法

2000年から2006年まで当院で手術を行った鼻茸のうち、副鼻腔CTと内視鏡観察にて上顎洞原発の後鼻孔鼻茸と考えられるもの13例、それ以外の慢性副鼻腔炎に伴う中鼻道の鼻茸9例、鼻粘膜として下鼻甲介粘膜6例、

平成22年3月5日受付, 平成22年4月27日受理  
別刷請求先: 池田洋子

〒343-8555 埼玉県越谷市南越谷2-1-50  
獨協医科大学越谷病院 耳鼻咽喉科

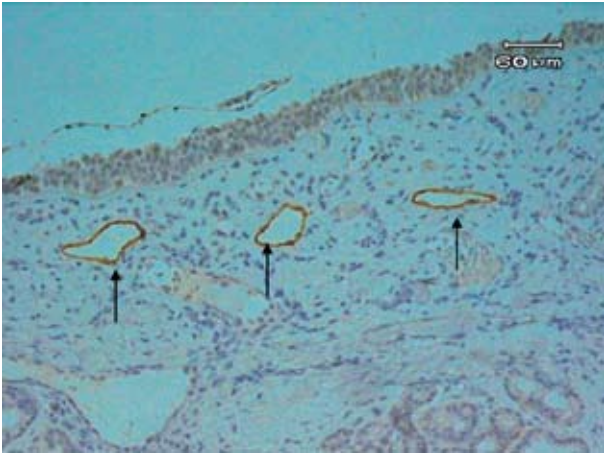


図1 下鼻甲介粘膜の顕微鏡写真 (×100) 矢印はD2-40にて染色されたリンパ管.



図2 下鼻甲介の上皮下における単位面積あたりのリンパ管数を求めるために、上皮 (矢印) と腺組織 (矢頭) の面積を除外した.

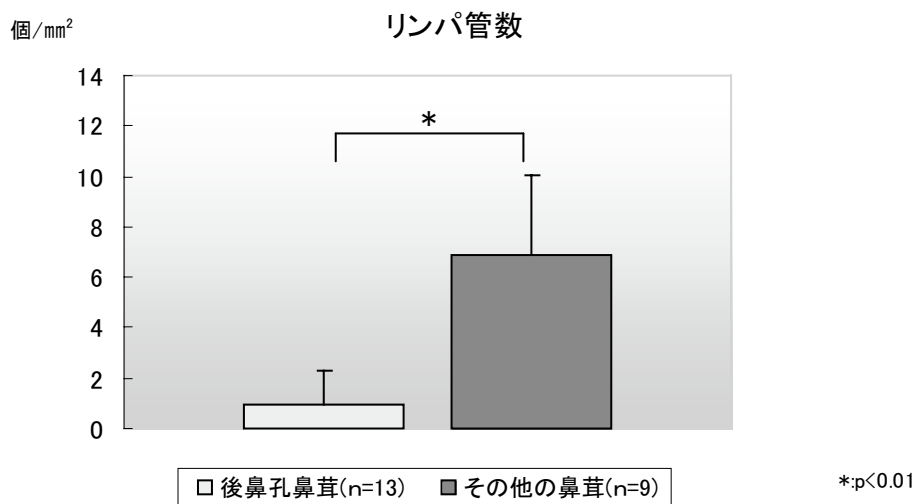


図3 鼻茸のリンパ管

上顎洞原発の後鼻孔鼻茸はその他の鼻茸と比較して単位面積あたりのリンパ管分布が有意に少なかった.

鈎状突起の前面側10例, 副鼻腔粘膜として, 上顎洞粘膜9例, 篩骨洞内12例, 篩骨胞表面10例の粘膜を採取した. 鼻・副鼻腔粘膜に関しては主に副鼻腔炎などで内視鏡手術を行う際に摘出された検体の中から炎症のない正常と思われる粘膜部分を採取した. 採取にあたっては患者の同意を得た上で, 病院の倫理委員会の規約に従って行った.

採取した検体は, 20%ホルマリンBufferにて固定し, パラフィンに包埋しブロックを作製した. 薄切したプレパラートに貼り付け抗体 (D2-40とCD34) を加え免疫染色組織学的検討を行った. 図1は下鼻甲介粘膜の光学顕微鏡写真である. 上皮下にD2-40で染色されたリンパ管が3個確認される (矢印) 無作為に1症例につき5枚

のプレパラートを作製し100倍の光学顕微鏡にて全視野の写真撮影を行った. リンパ管の上皮下における単位面積あたりの数を計算するために図2の写真のように上皮部分 (矢印) と腺組織部分 (矢頭) を除いた面積を算出し, 1mm<sup>2</sup>あたりのリンパ管の数をもとめた. これを他の副鼻腔粘膜と鼻茸に対しても行い, t検定で比較した. また, 血管に対しても抗CD34抗体で染色したプレパラートを作製し, 同様の方法にて血管数の単位面積あたりの個数を算出し, t検定で比較した.

## 結 果

### 1 鼻茸のリンパ管

上顎洞原発の後鼻孔鼻茸13例では, リンパ管は1mm<sup>2</sup>

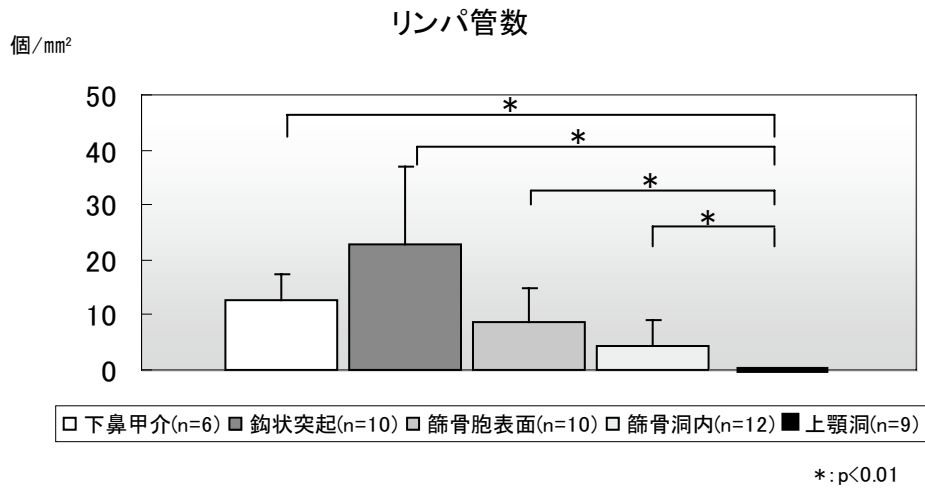


図4 鼻副鼻腔粘膜のリンパ管分布  
上顎洞粘膜はリンパ管がない他の部位と比較して有意にリンパ管分布が少なかった。

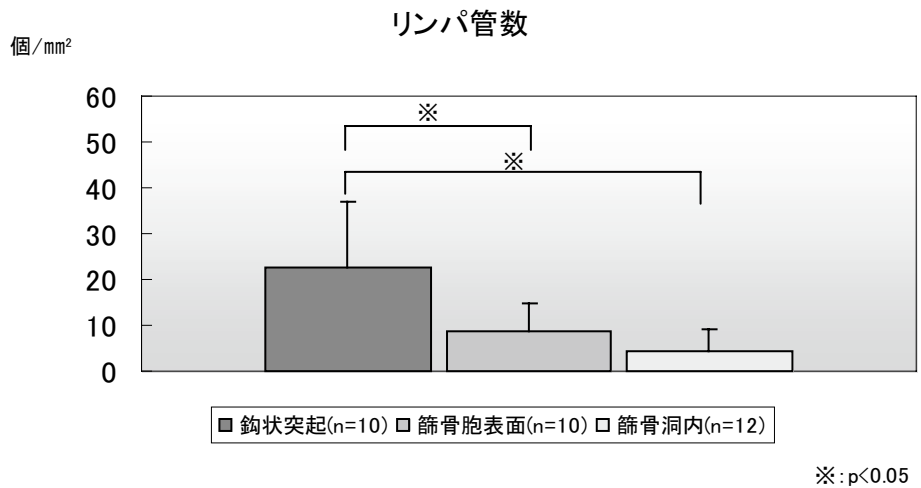


図5 鉤状突起粘膜は篩骨胞表面や篩骨洞内と比較して有意にリンパ管の分布が多かった。

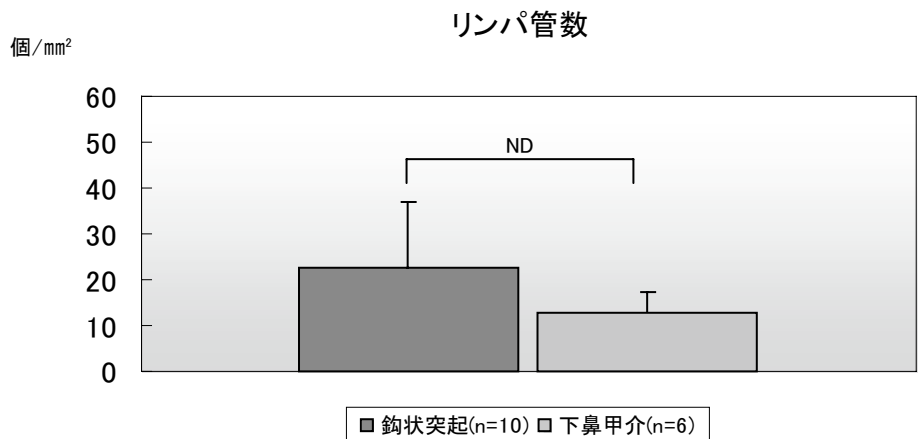


図6 鼻腔粘膜である下鼻甲介と鉤状突起にはリンパ管分布に有意差を認めなかった。

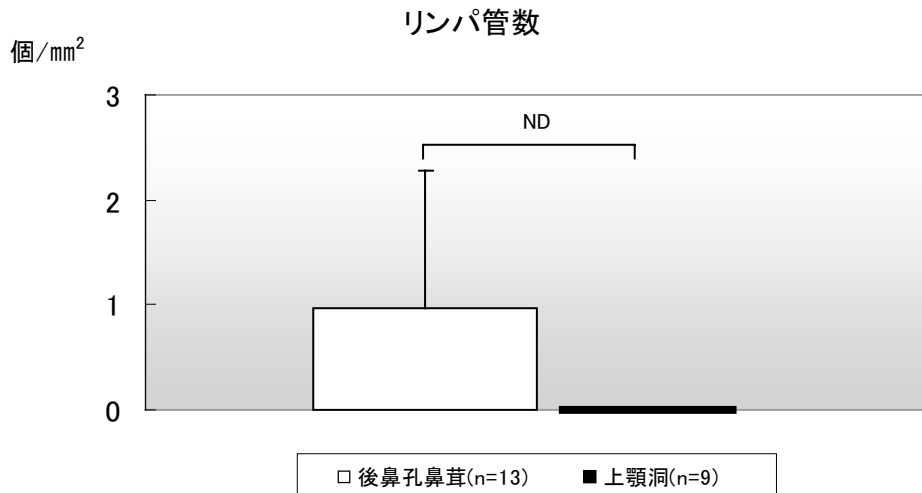


図7 後鼻孔鼻茸は発生母地である上顎洞粘膜とリンパ管分布に有意差を認めなかった。

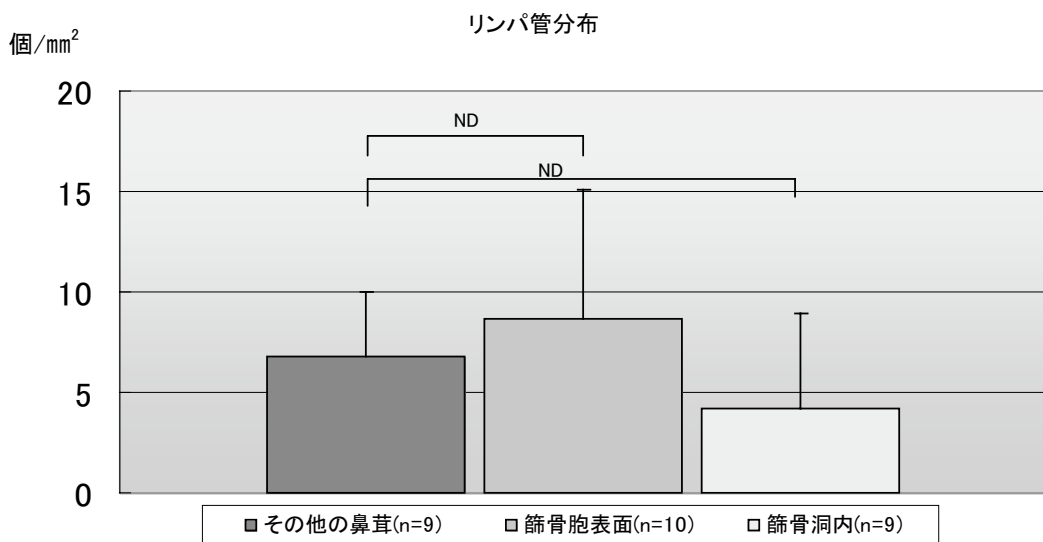


図8 その他の鼻茸も発生基部である篩骨胞表面や篩骨洞内の粘膜とリンパ管分布に有意差を認めなかった。

あたり平均 $1.0 \pm 1.3$ 個(全視野 $60.6 \text{ mm}^2$ )と非常に少なく、1つも染色されない症例も多く認めた(13例中9例)。一方後鼻孔鼻茸以外の慢性副鼻腔炎に伴う鼻茸9例ではリンパ管は全ての症例で確認され、 $1 \text{ mm}^2$ あたり平均して $6.8 \pm 3.2$ 個みられた(全視野 $35.4 \text{ mm}^2$ )。図3に示すように両者におけるリンパ管数は有意差を認めた。

## 2 鼻・副鼻腔粘膜のリンパ管

下鼻甲介6例では $1 \text{ mm}^2$ あたり $12.7 \pm 4.7$ 個(全視野 $14.2 \text{ mm}^2$ )、鉤状突起10例では $22.8 \pm 14.3$ 個(全視野 $16.0 \text{ mm}^2$ )、篩骨胞表面10例では $8.7 \pm 6.3$ 個(全視野 $22.3 \text{ mm}^2$ )、篩骨洞内12例では $4.2 \pm 4.8$ 個(全視野 $29.8 \text{ mm}^2$ )であったが、上顎洞9例(全視野 $20.1 \text{ mm}^2$ )においてはリンパ管を全く認めなかった。

図4のように上顎洞粘膜のリンパ管数はすべての他の鼻・副鼻腔粘膜に対して有意差を認めた。また、図5のように鉤状突起粘膜のリンパ管数は篩骨胞前面と篩骨洞内の粘膜に対して有意に多かったが、図6のように下鼻甲介の間には有意差を認めなかった。また、上顎洞粘膜と後鼻孔鼻茸とのリンパ管分布には有意差を認めず(図7)、篩骨胞前面・篩骨洞内の粘膜と通常の鼻茸との間にもリンパ管分布に有意差を認めなかった(図8)。

## 3 鼻茸の血管

上顎洞原発の後鼻孔鼻茸13例では血管の数は $1 \text{ mm}^2$ あたり平均 $56.8 \pm 25.8$ 個であったのに対してその他の鼻茸では $1 \text{ mm}^2$ あたり平均 $80.5 \pm 31.9$ 個であった。両者には有意差を認めなかった(図9)。

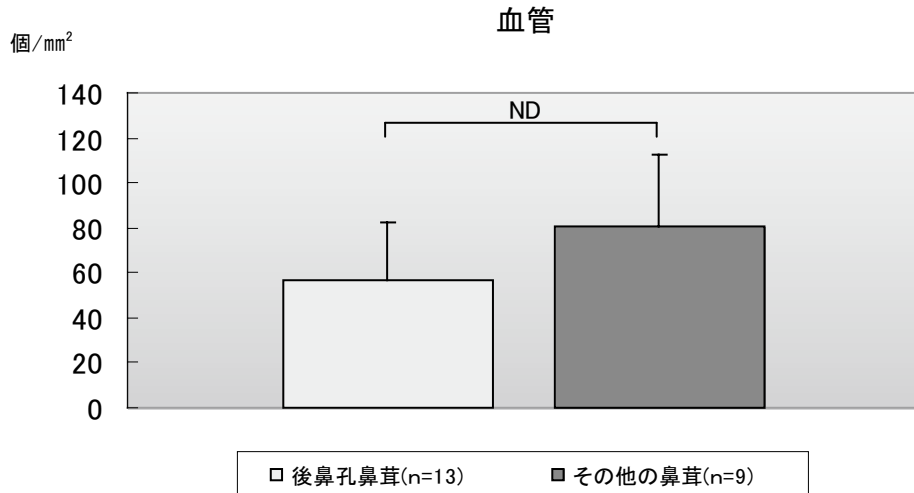


図9 鼻茸の血管  
血管の分布に関して有意差を認めなかった。

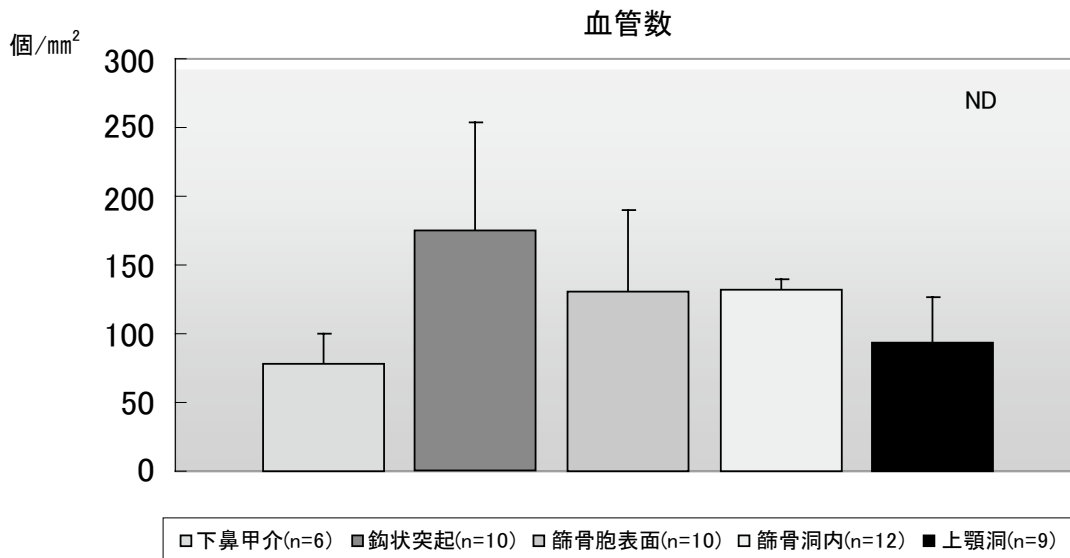


図10 鼻・副鼻腔粘膜における血管数  
各部位における血管数は有意差を認めなかった。

#### 4 鼻・副鼻腔粘膜の血管

下鼻甲介6例では1mm<sup>2</sup>あたり平均78.8 ± 21.2個，鉤状突起10例では175.5 ± 78.9個，篩骨洞表面10例では130 ± 61個，篩骨洞内12例では132.1 ± 7.5個，上顎洞9例では120.6 ± 65.7個であった。これらの粘膜部位における血管の分布には有意差を認めなかった(図10)。

#### 考 察

ポドプラニンは腎小体のたこ足細胞などの細胞膜の糖タンパクとして同定され，脈管系ではリンパ管に特異的に認められる。1999年ごろから胃や小腸などの消化管においてリンパ管をポドプラニンに対する免疫染色を用

いて同定する文献が散見される<sup>3,4)</sup>。副鼻腔領域のポドプラニン染色を使用したリンパ管の同定はそれまで報告がなかったがTea Hoon Kimらが2007年に初めて鼻粘膜と鼻茸と共に篩骨洞に対して染色を行い篩骨洞のリンパ網を詳細に観察することに成功している<sup>5)</sup>。

正常の鼻・副鼻腔粘膜は連続した線毛上皮でおおわれているが，発生学的に鼻腔内の下鼻甲介は胎児期の15週ごろに構築が完成し，22週ごろには線毛上皮の分化もほぼ終わる。鉤状突起，篩骨漏斗なども15週ごろから鼻腔側壁にみられ20週ごろにかけて発達していく。同様に副鼻腔も15週ごろから篩骨洞・上顎洞の原基の含気化が肉眼で観察できるが篩骨蜂巣は他の副鼻腔に比

較して成熟が早く生後1年ですでに相当成長し、6歳ごろには成人と同様の基本形態ができるという<sup>6)</sup>。篩骨洞、篩骨蜂巣は出生後、容積比として6歳で出生時の約3倍の大きさになり、その後ゆるやかに増大し、成人期までに約4倍の大きさになる。一方上顎洞は、出生時には小豆大であるが6歳ごろまでには容積比として約20倍にまで成長し、その後も発育を続けて成人期までに約40倍になる<sup>7)</sup>。奥村らは100個体のヒト乾燥頭蓋骨を使って歯の萌出の程度を基準にした副鼻腔の成長を検討した結果、上顎洞と蝶形骨洞はともに生後急速な増大を行い、両者の容積変化には相関関係が高い一方、生後の篩骨洞の成長は緩やかで、上顎洞との相関関係は極めて弱くとしており、洞形成と蜂巣形成で発育要因が異なるのではないかと指摘している<sup>7)</sup>。一概に副鼻腔といっても上顎洞と篩骨洞とは同一の発生の経過をとるわけではなく、篩骨洞は上顎洞に比べて早期に完成されるのである。

上顎洞になぜリンパ管がなく篩骨洞にはあるのかということの全てを発生学的な過程の違いだけで説明するのは強引であろう。しかしながら今回上顎洞には見られないリンパ管が篩骨洞には散見されること、その篩骨洞も鉤状突起と比較すると有意に少ない事、また下鼻甲介と鉤状突起のリンパ管の分布に優位差がない事が確認され、篩骨洞粘膜は上顎洞よりも鼻粘膜の性質に近いのではないかと推測された。

今回後鼻孔鼻茸と連続した上顎洞粘膜、その他の鼻茸と連続した篩骨洞粘膜についてのリンパ管分布を検討していないがJ. H. Moonらによる報告では、D2-40を使用して篩骨洞粘膜から発生する鼻茸を連続して染色し、正常の篩骨洞粘膜と比較した結果、正常の篩骨洞粘膜にリンパ管とリンパ網が認められること、慢性副鼻腔炎にて摘出された鼻茸と連続する篩骨洞粘膜にも同様にリンパ管がありリンパ管数は正常粘膜と有意差を認めず、炎症時にリンパ管が増生していないことが浮腫をおこす原因であると指摘している<sup>8)</sup>。このことから後鼻孔鼻茸の発生母地となった上顎洞の粘膜も今回対照とした正常の上顎洞粘膜とリンパ管の分布に関して有意差は認めないのではないかと推測された。同様にその他の鼻茸が発生した篩骨洞粘膜も今回対照とした正常の篩骨洞粘膜とリンパ管の分布には有意差を認めないのではないかと推測された。

鼻茸の好発発生部位については中鼻道に多いがその理由について松根らは他の下鼻甲介粘膜などの比較的鼻茸のできにくい粘膜と中鼻道粘膜は構成成分に違いがある可能性があるとして指摘している<sup>9)</sup>。Per L.Larsen, Mirko Tosは22例の剖検例で検出された54個の鼻茸について大きさと局在を検討し、鼻腔粘膜である中鼻道、上鼻道、

蝶篩陥凹、中鼻甲介内側、から発生する鼻茸は局在によって大きさの差がないことを指摘している<sup>10)</sup>。これは鼻腔粘膜が同一の粘膜に覆われており、リンパ管の分布が部位別に有意差がない事が起因しているのではないかと推測された。一方で上顎洞から発生する後鼻孔鼻茸が慢性副鼻腔炎に伴う中鼻道にできる鼻茸と比較すると巨大化しやすい理由として、その発生母地である上顎洞が鼻腔粘膜とは異なりリンパ管をもたない性質のために後鼻孔鼻茸もリンパ管が極端に少なく、浮腫をきたしやすいという事があると考えられる。逆に臨床的に下鼻甲介や鉤状突起から発生する鼻茸が巨大化することはあまりなく、これらの部位にリンパ管が多く認められていることと関係があることが示唆される。

また、上顎洞粘膜にリンパ管がない事が鼻茸の発生以外でも大きな働きをしているのが上顎洞癌のリンパ管浸潤の経緯ではないかと思われる。癌のリンパ節転移の過程でリンパ管の新生という事に注目が集まるなか、加藤らは腫瘍の進展に関係したリンパ管の新生は主に既存のリンパ管からの発芽と伸長によるものと考えられると述べている。血管のように血管前駆細胞が遊走し、集簇し、分化して新たに血管を造成するような過程は、リンパ管に関してはまだ確認されないという<sup>11)</sup>。

それならば、日本において上顎洞内に発生する癌は主として扁平上皮癌であるが、初診時リンパ節転移を起こしている症例はあまりない。岡本は116例の上顎癌のうち初診時リンパ節転移例は11例(10.4%)のみでありⅢ期、Ⅳ期といった進行例でもあまりリンパ節転移を認めないと報告している<sup>12)</sup>。一方で頸部リンパ節腫脹のみを主訴とした上顎癌の報告もされている<sup>13)</sup>。癌は上顎洞粘膜がリンパ管をもたないため上顎洞内粘膜に留まっているうちはリンパ管浸潤がなくリンパ節転移をおこしにくいのが、癌が上顎洞自然口から鼻腔内に浸潤しているものや、骨破壊をおこして上顎洞外に浸潤しているものはリンパ管に浸潤し、リンパ節転移をおこす可能性がある。また篩骨洞に腫瘍を認めるものや上顎洞自然口に発生したものは小さいうちからリンパ管浸潤を起こし、転移するという可能性が示唆される。

また癌のリンパ節転移の過程において、組織中の癌細胞は毛細リンパ管の基底膜にある接着因子を介して内皮細胞間を浸潤しリンパ管内に侵入するが<sup>14)</sup>、Ebataらはリンパ管内皮細胞は血管内皮細胞と比べると同様の接着因子(PECAM-1)を管腔側のみならず基底側にも発現していることに着目し、末梢の組織中の炎症性細胞が血管よりもリンパ管を経由して回収されるという可能性について述べている<sup>15)</sup>。実験的鼻ポリープについて検討した瀬嶋ら<sup>16)</sup>は、卵白アルブシンで前処置した家兎の上

顎洞自然口を綿球で閉塞し、白血球遊走因子であるN-fomyl-methionyl-leucyl-phenylalanine (FMLP) や好酸球遊走因子であるValine-glycine-serine-glutamin (GVSG) を経皮的に洞内に注入することにより洞粘膜に好中球や好酸球などの浸潤をおこし、濃度依存性にポリマーの作成に成功している。これらの事からリンパ管は炎症の起こっている末梢の組織内から組織液のみならずリンパ球や白血球もリンパ管内にとりこんでいると推測される。したがってリンパ管のない上顎洞粘膜は、感染などで炎症が起こった際にただ浮腫しやすいだけでなく、各種の遊走因子によって血管から漏出し組織に集まった炎症性細胞が末梢に長期に留まりやすく、その結果炎症が慢性に移行して鼻茸が巨大化するという可能性があるのではないかと考えた。

### 結 論

リンパ管が感染症などによる炎症時において末梢血管から漏出する血漿蛋白や水分を再吸収し組織間の浮腫を改善していることは周知のことである。リンパ管のない上顎洞から発生する後鼻孔鼻茸はそれ以外の鼻茸と比較して単房性に巨大化すること、慢性副鼻腔炎において発生する鼻茸は比較的リンパ管の多い下鼻甲介や鈎状突起よりも、リンパ管の少ない篩骨洞内や篩骨胞表面など中鼻道付近から発生しやすいということから、鼻茸の発生過程においてリンパ管の分布密度が関与している可能性が示唆された。

### 文 献

- 1) 飯野ゆき子：鼻茸. 21 世耳鼻咽喉科紀領域の臨床. 野村恭也 小松崎篤 (編), 中山書店, 東京, pp276-287, 2000.
- 2) 飯野ゆき子：鼻茸の病理組織 JOHNS **20** : 1579-1761, 2004.
- 3) 下田浩：リンパ管を染めだす ミクロスコピア **22** : 19-25, 2005.
- 4) 新井栄一：私の一推し免疫染色 検査と技術 **36** : 1342-1344, 2008.
- 5) Kim TH, Lee SH, Lee HM, et al : D2-40 Immunohistochemical Assessment of Lymphangiogenesis in Normal and edematous Sinus Mucosa and Nasal Polyp. Laryngoscope **117** : 442-446, 2007.
- 6) 夜陣紘治, 竹野幸夫：発生. 21 世耳鼻咽喉科紀領域の臨床. 野村恭也, 小松崎篤 (編), 中山書店, 東京, pp3-16, 2000.
- 7) 倉林宏孝, 井上信行：CT 画像による副鼻腔発育に関する研究. 日口診誌 **21** : 174-185, 2008.
- 8) Kim TH, Lee SH, Lee HM, et al : Distributional characteristics of Lymphatic Vessels in normal human nasal mucosa and sinus mucosa. Cell Tissue Res **327** : 493-498, 2007.
- 9) 松根彰次, 吉福孝介, 黒野祐一：鼻茸の発生部位. JOHNS **20** : 1793-1796, 2004.
- 10) Larsen PL, MTos M : Origin of Nasal Polyps : An Endoscopic Autopsy Study Laryngoscope **114** : 710-719, 2004.
- 11) 下田浩, 加藤征治：リンパ管新生と内皮細胞特異分子の発現：細胞 **37** : 180-183, 2005.
- 12) 岡本美孝：鼻・副鼻腔癌 JOHNS **18** : 1739-1742, 2002.
- 13) Nishimura G, Sano D, Tanigki Y, et al : Maxillary sinus carcinoma : The only symptom was neck lymph node swelling : Auris Nasus Larynx **33** : 57-61, 2006.
- 14) 久保田俊一郎, リンパ節転移のメカニズム, JOHNS , **10** : 643-647, 1999.
- 15) Ebata N, Sawa Y, Nodasaka N, et al : Immunoelectron microscopic study of PECAM-1Expression on Lymphatic endothelium of the human tongue Tissue & Cell **33** : 211-218, 2001.
- 16) 瀬嶋尊之, 市村恵一：実験的鼻ポリマーの作製, アレルギーの臨床 **26** : 267-272, 2006.

## Enlargement of Antrochoanal Polyps and Density of Lymphatic Vessels

Yoko Ikeda

*Otorhinolaryngology, Dokkyo Medical University Koshigaya Hospital*

Peripheral lymphatic capillaries act to reabsorb intercellular components such as interstitial fluid, electrolytes and proteins that leak from the vessels. Hence, it is known that impairment of the function of these lymphatic vessels can lead to edemas. Previous research has demonstrated the presence of lymph vessels and lymph networks in the nasal mucosa, but little development of lymph vessels in the paranasal sinus mucosa. Therefore, we hypothesized that mucous membrane edema caused by impaired lymph vessel drainage in the paranasal sinus may be one causative factor for nasal polyps.

Antrochoanal polyps are unilateral and arise from the maxillary sinus mucosa. They enlarge in a unilocular fashion such that they block the posterior nasal aperture, so in clinical terms they can be differentiated from nasal polyps accompanying general sinusitis. In histological terms, however, the two conditions cannot be clearly differentiated. I surmised that there might be some difference in the mucous membranes where each type of nasal polyp occurs, and investigated the distribution of nasal polyps and of lymph vessels and blood vessels in the nasal and paranasal sinus mucosa.

The mucous membranes and nasal polyps under study were stained with an anti-podoplanin antibody (D2-40) that is specific for lymph vessel endothelial cells and the antibody CD34 that is specific for vascular endothelial cells. Each test sample was observed under a light microscope and five fields of view at 100x magnification were counted to give the number of lymph vessels per unit area ( $1\text{ mm}^2$ ). The results showed that antrochoanal polyps had significantly fewer lymph vessels compared with other nasal polyps. Moreover, the maxillary sinus where the antrochoanal polyps arise also had significantly fewer lymph vessels compared with the nasal and paranasal sinus mucosa. In contrast, no significant differences were seen in blood vessel distribution. In conclusion, the low number of lymph vessels may be one factor involved in the enlargement of antrochoanal polyps, and this may be due to the lack of lymph vessels in the maxillary sinus mucosa where the antrochoanal polyps develop.

**Key words** : antrochoanal polyp, lymph vessels, maxillary sinus