喉頭の局所免疫防御機構の発達に関する研究

*中 島 格

A Study of Developmental Local Immune System in Human Adult and Fetal Larynx

Tadashi Nakashima, M.D.

Department of Otorhinolaryngology, Faculty of Medicine, Kyushu University, Fukuoka

The author has studied the development of local immune system of the human larynx (57 adults and 16 fetuses), by examining the distribution and secretory activity of the glands. Glandular distribution was observed in the laryngeal surface of the epiglottis, false vocal cords, ventricle and subglottis in each human adult larynx. Glandular bud was first observed in the fourth month and became evident in the fifth month of the fetal larynx. Immunofluorescent studies demonstrated the presence of IgG and other immunoglobulins in each adult larynx. In particular, distribution of IgA was most evident not only in the submucosal or periglandular connective tissue, but in the intraepithelial or submucosal glandular tissue. SC synthesis was found in every glandular cell. On the contrary, immunofluorescent study of the fetal larynx revealed the absence of IgA. SC synthesis, however, was noted in each serous-type glandular cell from the fourth month fetus. These observations suggest that local immune system by glandular system is active in adult larynx. SC synthetic activity in glandular cell is inherently acquired in at least fourth month fetus and SIgA synthesis might begin postnatally.

Key words : 喉頭, 局所免疫機構の発達, SIgA, 腺組織

はじめに

上気道各部位の中において、喉頭は発声や呼吸に欠かせない器官である。また、口腔から食道と分かれて気管へ通ずる部位に位置し、外界からの抗原が器官へ侵入する際の、大切な関門ともいべき位置にある。

従来、喉頭についての基礎的研究は発声や呼吸および嚥下に際しての生理学的研究や、腫瘍病理学に関する研究が主体をなしており、外界からの侵入抗原に対する免疫学的役割については殆ど未知の場であった。近年になり、発声時に潤滑油の役割を果たすとされた喉頭の分泌液中にも、各種の免疫グロブリンの存在することが報告され¹⁾、喉頭にも免疫現象が存在するこ

とが示唆されるようになった。

本研究では、喉頭の免疫学的機能に注目し、上気道での活発な存在が知られている局所免疫現象について検索した。局所免疫機構の場となる腺組織の存在および分布を喉頭各部位で観察し、腺組織を中心に産生される分泌型免疫グロブリンの産生を検索することは、各種喉頭疾患の病態生理に関連して価値あるものと思われる。

さらに本研究では、出生を境として外界と接触するまでの胎児にも注目し、腺組織の出現時期やその機能を検討した。喉頭の免疫能を発生学的見地から観察することは、小児から成人に到るヒトの喉頭疾患の解明に新たな分野をもたらすことが期待されよう。

*九州大学医学部耳鼻咽喉科学教室

対象および方法

1. 対象

生直後から73歳までのヒト喉頭57例(男40例, 女17例)および胎児喉頭16例を対象とし, 喉頭を周囲組織を含めて摘出して検索した。ヒト喉頭および胎児喉頭の年齢別または在胎月数別うちわけを表1, 2に示した。

ヒト喉頭57例中, 17例は喉頭癌や下咽頭癌などの手術時に全摘した喉頭から, 肉眼的にも病理組織学的にも癌浸潤のないことが確認された健常部位から採取した。他の40例は, 他疾患で死亡し, 死後5時間以内に行った剖検時に喉頭を一塊として摘出して検索した。

胎児喉頭症例の在胎月数は最終月経および胎児の crown-heel および crown-rump の計測を行って決定した²⁾。採取した胎児喉頭の一部は -80°C にて冷凍保存し, 包埋の段階で室温にて解凍した。

摘出した標本は95%エタノール(4°C)で約3日間固定し, 2~3mmの厚さに細切した後, さらに3~5日間固定を続けた。固定後の標本は, 無水アルコールにて脱水し, 既述の方法でパラフィン包埋した³⁾。包埋した喉頭標本は3~6 μ の厚さで薄切標本を作成し, 脱パラフィン後病理組織学的検索および免疫組織学的検索(蛍光抗体法, 酵素抗体法)を行った。

2. 抗血清

抗ヒト免疫グロブリン(IgG, IgA, IgM, IgE)および抗ヒト分泌因子を用いて, 摘出喉頭における各因子の分布を検索した。

抗IgG, 抗IgAはそれぞれ抽出精製した α -chain および γ -chainを用いてウサギを免疫して作成した。抗IgM(μ -chain), 抗IgE(ϵ -chain)はBoehringer社(ヘキスト, ジャパン)製品を用いた。抗分泌因子(Secretory Component, SC)は, 茂木より分与されたものを使用した⁴⁾。間接抗体法で使用した抗ウサギ γ -グロブリンヤギ血清(抗 γ GG)は, ウサギのガンマグロブリン(γ GG)でヤギを免疫して抽出精製した。抗体液は使用時に約0.2mg/mlの蛋白濃度に調整し, またその特異性はあらかじめ免疫拡散法や免疫電気泳動法で確認した。

表1 ヒト喉頭の年齢, 性別うちわけ

年齢分布	総数	性 別	
		男	女
0—10	3	2	1
11—20	1	1	0
21—30	2	2	0
31—40	3	3	0
41—50	9	4	5
51—60	15	9	6
61—70	16	12	4
71—80	8	7	1
合 計	57	40	17

表2 胎児喉頭うちわけ

在胎月数	例数
3	2
4	2
5	2
6	1
7	3
8	2
9	2
10	2
合 計	16

3. 蛍光抗体法

直接および間接蛍光抗体法を用いて検索した。直接法の場合, Riggs ら⁵⁾の方法に沿ってFITC (Fluorescein Isothio cyanate) で標識した抗血清(IgG, IgA)を, 脱パラフィン後の組織切片に反応させ, 蛍光顕微鏡(日本光学)を用いて観察記録した。FITC 標識抗血清の反応時間は室温で約12時間とし, 反応後の組織切片は Phosphate-Buffered Saline (以下, PBS, 4°C , pH 7.2)で充分洗浄後, 10%無蛍光グリセリン含有 PBS で滴下し封入した。

間接法の場合, 組織切片を第1抗体(抗IgM, 抗IgE, 抗SC)と 37°C で約1時間反応させた。反応後, 余分な第1抗体をPBS(4°C)で洗い流して, あらかじめFITCで標識した抗 γ GGヤギ血清(第2抗体)と約12時間反応させた。封入, 観察は直接法と同様にして行った。

4. 酵素抗体法

間接蛍光抗体法と同様にして脱パラフィン後の切片を第1抗体(ウサギ血清)と反応させた後、ペルオキシダーゼ(horseradish peroxidase, Sigma 社, Type IV)標識抗 γ GG ヤギ血清を用いて室温で1時間 incubate した。

PBS (4°C, pH 7.2) で数回洗浄後、Karnovsky液で室温で反応させ、鏡検して反応をチェックした後、PBS (4°C) で反応停止してバルサム封入後観察記録した⁶⁾。蛍光抗体法、酵素抗体法いずれの場合も、非標識抗体による反応を行いコントロールとした。

図1 成人(A, B)および胎児(C, D)喉頭の水平断面
(A & B $\times 4.5$, C & D $\times 12$), 喉頭室レベル(A, C), 声門下レベル(B, D)

結 果

1. 喉頭各部位における腺組織の分布様式

上気道における局所免疫現象の中心的役割をはたす分泌型 IgA の産生の方が腺組織であることから、ヒト(生後)および胎児の喉頭での腺組織の出現、分布様式を検索した。摘出喉頭の水平断、前額断および矢状断を作成し、各年齢層における腺組織の分布を観察した。水平断面の作成は、便宜のために喉頭蓋、仮声帯、喉頭室、声帯、声門下のレベルに分けて行い、胎児から成人に到る各時期の喉頭を用いて検索した。

著者が検索したヒト喉頭においては、全例で腺組織の分布が著明であった。声帯、喉頭蓋喉頭面および仮声帯の一部を除いて、喉頭内腔は線毛上皮で覆われていた。声帯は生後から73歳の高年齢者にいたるまで角化を伴う重層扁平上皮で覆われていた。一方、喉頭蓋喉頭面や仮声帯粘膜での扁平上皮の占める割合は高年齢者ほど著しかった。

喉頭における腺組織分布の特徴は、軟骨(甲状軟骨、輪状軟骨)に囲まれた結合組織内に腺組織が密集していることであった。

とくに、喉頭室(図1 A)や声門下(図1 B)ではその傾向が強かった。喉頭室には、粘膜腺上皮が内腔に入りこんでいる(いわゆる ventricular evagination)だけでなく、粘膜下に密集して腺房が認められ、分泌液産生の活さを示していた。仮声帯や喉頭蓋喉頭面でも、軟骨組織間隙に入り込むようにして腺組織が存在していた。喉頭室、仮声帯、声門下を中心とした腺組織の分布は、若年齢者も高年齢者もほぼ同様であったが、高年齢者に比較して若年齢者では腺組織周囲の脂肪組織が少なく、筋組織や結合組織に入り込むようにして分布する様式が特徴的であった。また、高年齢者に比較して、漿液腺の占める割合が大であった。

喉頭に分布する腺組織の分布は、胎児においても認めることができた。図1 C, Dに在胎10カ月児での喉頭室、声門下の水平断面を示した。成人にくらべて、腺組織の密度は明らかに低いものの、喉頭室(図1 C)では、ventricular evagination が出現し、粘膜下腺組織が散在していた。

声帯を除く殆どの喉頭内腔は腺毛上皮で覆わ

図2 成人(A, C, E, G, 各 $\times 2.3$)および胎児(B, D, F, H, 各 $\times 4.5$)喉頭水平断面での腺組織分布のシェーマ, 喉頭蓋レベル(A, B), 仮声帯レベル(C, D), 喉頭室レベル(E, F), 声門下レベル(G, H)

れていた。声門下レベルでは、成人喉頭が輪状軟骨に囲まれたうすい粘膜下組織に腺組織の密集していたのにくらべ(図1B)比較的厚い粘膜下組織内に腺組織が散在していた(図1D)。

成人と胎児における腺組織の出現, 分布の違いを検討する目的で, 各断面における腺分布様

式を模式図化して比較したのが図2である。成人では喉頭蓋喉頭面, 仮声帯, 喉頭室, 声門下に密に腺組織が分布していたが, 10ヵ月胎児では, 喉頭室や仮声帯を中心に腺組織が出現していた。成人喉頭では, 粘膜下腺房の発達が著しいのにくらべ, 胎児では粘膜腺上皮の発達にく

らべて粘膜下腺房の出現が少ないことが特徴といえる。

著者は、さらに局所免疫現象の中心となる腺組織の出現が、受胎後どの時点でみとめられるかを各胎生期の喉頭で検索した。図3に喉頭前額断での各胎生期での腺組織の分布の例をHE染色像およびシェーマで示した。胎生期5カ月に入ると、喉頭室をはじめとする喉頭の形態がほぼ完成しており、声帯上皮にはすでに扁平上皮が出現していた(図3 A, B)。粘膜上皮は多列線毛上皮で覆われていた。粘膜下には胎生期4カ月で glandular bud が出現するようになり、胎生期5カ月に入ると、仮声帯や喉頭室の粘膜下腺組織の発達も観察されるようになった。胎生期6カ月以降では、喉頭室や仮声帯、声門下を中心に腺組織の分布がはっきりと認められた(図3)。これらの腺組織は大部分が漿液腺であり、mucinを含む粘液腺の存在は殆ど認めなかった。

一方、声帯のレベルでは腺組織の分布は観察されず、成人でみられた喉頭腺組織の分布様式が胎生期にすでに獲得されていることを示した。

2. 免疫組織学的検索

喉頭の免疫防御機構を検索する目的で、分泌型 IgA を構成する IgA や SC の産生分布状態、他の免疫グロブリンの分布を蛍光抗体法および酵素抗体法を用いて観察した。IgG, IgM, IgE の免疫グロブリン分布は、各喉頭でそれぞ

図3 喉頭前額断での胎児喉頭における腺組織分布およびそのシェーマ($\times 15$)
A, B) 在胎5カ月, C, D) 在胎7カ月, E, F) 在胎8カ月

れ若干の差はあるものの、ほぼ共通していた。すなわち、喉頭室、仮声帯、声門下を中心に粘膜下結合組織内に広く分布し、粘膜上に付着する分泌液内にもその存在を示す蛍光が認められた。粘膜下や血管周囲には、それぞれを産生するプラズマ細胞が散見された。症例によって

は, IgE 産生細胞が著明に分布しているものがあり, 喉頭のアレルギー疾患との関連を示唆する所見といえた。

しかし, 粘膜上皮や粘膜下に分布する腺組織内にはこれらの免疫グロブリン(IgG, IgM, IgE)の存在を示す蛍光を認めることはできず, 腺組織の基底膜で明瞭な境界がみられた(図4 A)。

一方, IgA の分布は喉頭各部位で認めることができた。粘膜上に付着する分泌液や腺腔内の分泌液はいうまでもなく, 粘膜下や腺房周囲の結合組織には IgA の分布が著明であった。他の免疫グロブリンに比較して, 重層扁平上皮で覆われる喉頭蓋粘膜下(図4 B)や声帯上皮下の粗な結合組織に分布する IgA の所見が特徴的であった。仮声帯, 喉頭室, 声門下領域では, 粘膜下に IgA が密に分布し, IgA 産生プラズマ細胞も多数認められた(図4 C)。また, 粘膜腺上皮や腺房では, 腺細胞細胞質内に IgA の存在を示す強い蛍光が認められた(図4 D)。

喉頭各組織における IgA 産生細胞の分布, 粘膜下や腺周囲に diffuse に分布する IgA の存在, 腺組織細胞質での IgA の分布, 分泌液中での抗 IgA 抗体での強い蛍光は, 喉頭腺組織を中心とする IgA の産生, 分泌が活発であることを示唆

図4 蛍光抗体法による免疫組織学的観察
A) IgG, B, C, D) IgA
A & D (原図×100), B & C (原図×200)

図5 蛍光抗体法(A, B, C)および酵素抗体法(D)によるSC分布の観察
A & B (原図×100), C & D (原図×200)

している。

著者は、他の上気道組織で局所免疫現象のおもな役割を果たす分泌型 IgA が喉頭でも活発に産生されていることを推測し、分泌型 IgA の一成分である SC の分布を観察した。IgA の分布と異なり、SC は粘膜腺上皮や腺房の細胞質、細胞間隙および分泌液内だけに分布していた (図 5)。SC 陽性像を示す腺組織は漿液腺が殆どであり、mucin を含む粘液腺での SC 産生はきわめてわずかであった。とくに、粘膜下に分布する腺管 (図 5 B) や腺房 (図 5 C) での SC 分布は著明であり、喉頭全体にわたって分布する腺組織での SC 産生の活発さを示していた。著者は主として、成人喉頭での SC 産生像を観

察したが、生直後のヒト喉頭でも SC 産生は活発であった。図 5 D に示した生後約 6 カ月の乳幼児喉頭でも、酵素抗体法を用いて喉頭蓋軟骨に接する腺組織での SC 産生像を確認できた。

喉頭の腺組織の出現、発達に伴って分泌型 IgA による局所免疫現象が胎生期では如何なる形で出現するのかを知る目的で、著者は胎児喉頭でも同様の検索を行った。

胎児喉頭では、IgG が血管内や結合組織を中心に分布し、IgM の分布を示す蛍光もわずかに認められた。IgG や IgM を産生するプラズマ細胞は殆ど確認できなかった。一方、IgA は全胎児症例を通じて殆ど確認できなかった。SC に対する抗体で染色した結果、成人喉頭と同様に粘膜腺上皮や粘膜下腺房において陽性像を観察した。著者の検索では、胎生期 4 カ月でみとめた glandular bud ですでに SC は産生されており、胎生期 5 カ月ではさらに著明であった (図 6 A)。また胎生後期の喉頭室や声門下粘膜での腺組織ではすべての例で SC が活発に産生

図 6 胎児喉頭における SC 分布の検索

- A) 在胎 5 カ月 (原図×200)
- B) 在胎 7 カ月 (原図×200)
- C) 在胎 5 カ月 (原図×100)
- D) 在胎 8 カ月 (原図×100)

されていた (図 6 B, C, D)。

考 察

本研究では、免疫学的な検索がきわめて乏しかった喉頭をとりあげ、局所免疫現象を中心に発生学的立場から観察することにその主目的をおいた。発声時に潤滑油の役割を果たすとされた喉頭内分泌液⁷⁾、免疫学的に検索したのは Mogi ら¹⁾が最初である。彼らはその報告の中で、喉頭室から独自に採取した分泌液中にも他の上気道各部位の分泌液とほぼ同じ組成の免疫グロブリンや蛋白因子が存在すると述べている。

著者らも成人喉頭を対象に喉頭各部位を検索し、IgG をはじめとする各種免疫グロブリンが分布していることを報告した⁸⁾。とくに、IgA の diffuse な分布は特徴的であり、喉頭での IgA を中心とした免疫現象の活発なことが示唆された。本報告で示した喉頭室、仮声帯や声門下のみでなく、喉頭蓋の粘膜下に分布する dif-

fuse な IgA は、喉頭での IgA の重要性を示している (図 4)。また、IgA 産生プラズマ細胞も粘膜下や腺周囲に多数存在しており、局所での IgA 産生が活発であることを示唆している。

上気道における局所免疫現象が、腺組織で産生される分泌型 IgA (SIgA) を中心に作動していることが、Tomasi による SIgA の発見以来知られるようになった⁹⁾。近年になり、SIgA は腺周囲に分布するプラズマ細胞で産生された 2 分子の IgA と分泌因子 (SC) が鎖を介して結合していることが報告された¹⁰⁾。また、SC が主に漿液腺細胞の細胞質で産生されることも報告されている¹¹⁾。喉頭の粘膜下組織や腺組織周囲に分布する IgA 産生細胞の存在や、結合組織内に diffuse に分布する IgA は、喉頭局所でも IgA が活発化されていることを示している (図 4)。喉頭各部位に分布する腺組織では SC が活発に産生されており (図 5)、IgA と結合して SIgA 産生がなされていると考えられる。

喉頭水平断をはじめとする腺組織分布の検索で認めた、喉頭室、仮声帯、喉頭室を中心とする腺組織の密な分布は、従来免疫学的に未知であった喉頭にも SIgA による局所免疫現象が活発であることを示して興味深い。

著者らは、生直後から高齢者にいたるまで、全年齢層にわたって腺組織の分布を検索したが、図 3 に示した成人の喉頭とほぼ共通の分布様式を示していた⁸⁾。

一方、本研究で注目した問題点のひとつとして、成人にみられた腺組織を中心とした喉頭の局所免疫現象が、発生学的にいかなる時点から獲得されているかがある。著者は在胎 3 カ月から 10 カ月 (いわゆる term fetus) を対象として腺組織の分布を成人と対比した (図 1, 2, 3)。Term fetus でみられた、仮声帯、喉頭室、声門下での腺組織の発達は、胎児期で成人と共通の分布様式が獲得されていることを示している (図 1, 2)。さらに、5 カ月胎児ですでにみられた ventricular evagination の存在や、5 カ月以降の胎児喉頭で明瞭に観察された腺組織の出現は、妊娠中期の時点で胎児喉頭の局所免疫機構の存在する可能性を示している。

発生学的に喉頭の形態を観察した Tucker ら¹²⁾は、受胎後 57 日で喉頭の構造の出現を認めた。彼らは喉頭室の出現が 3 カ月胎児でみられ、腺組織の出現は在胎 6 カ月で明瞭に確認できたと報告している。著者らは、5 カ月胎児で ventricular evagination を観察できたが、腺組織の出現 (glandular bud) は在胎 4 カ月の時点で確認している¹³⁾。いずれにしても、局所免疫現象の場となる腺組織は胎児期 (fetal period) にすでに出現していることは明らかである。はたして、胎児での腺組織は成人と同じ機能を有しているのだろうか？

Haworth ら¹⁴⁾は未熟児を対象に各種免疫グロブリンの存在を検索し、未熟児では IgA が殆ど認められないと報告した。同様の報告は West ら¹⁵⁾によってもなされた。母胎からの IgA が胎盤を通過しないという従来からの報告もこの事実を示唆するものである。

著者が 16 例の胎児を対象におこなった検索でも、IgA 産生細胞はいくまでもなく結合組織内での IgA の分布も観察されなかった。従って、胎児では IgA の産生は行われていないことが結論されよう。母胎内では上気道を介して外界の抗原と接触する機会がないことから、理にかなっているといえよう。

一方、SC は glandular bud を確認した 4 カ月胎児の腺組織において産生され、妊娠後期の胎児では粘膜下腺房のみならず、喉頭内腔を覆う腺上皮でも均一な産生が認められた (図 6)。これらの結果は、SIgA 産生の重要な鍵となる腺細胞での SC 産生が胎児期に獲得されており、IgA が供給される段階で SIgA 産生が生後早い時期から行われる可能性を示している。著者が対象とした症例のうち、出生直後のヒト喉頭の症例数が少ないため、はたして生後どの時点で喉頭での IgA 産生が活発になるかは不明である。全身的な免疫能の発達や上気道全体での局所免疫能の発達と関連して、さらに解明していくことが必要であろう。また、出生後の乳幼児で産生が開始される IgA と SC が結合した SIgA が、成人と同様の機能を発揮する時期やその動態を検索することは、喉頭の病態生理に密接な関連をもつものであり、今後の課題と思われる。

ま と め

ヒト喉頭および胎児喉頭を対象に、腺組織を中心とする局所免疫現象を観察し、次の結果を得た。

1. 生後から高齢者にいたるまで、各症例で個人差はあるものの、喉頭蓋喉頭面、仮声帯、喉頭室、声門下にかけて腺組織の密な分布を認めた。

2. 胎児喉頭では、胎生期4カ月で glandular bud が出現し、5カ月以降では仮声帯、喉頭室、声門下を中心に腺組織が出現していた。

3. 成人喉頭では、各種免疫グロブリンの分布が認められたが、IgA の分布は全例において最も著明であった。腺組織では SC の産生が活発であり、局所での SIgA 産生が活発であることを示していた。

4. 胎児喉頭では、IgA の分布は確認されなかった。一方、腺組織での SC 産生は在胎4カ月の時点で観察された。従って、局所免疫現象に重要な役割を果たす SC 産生能は胎生期よりすでに獲得されたものであり、生後 SIgA 産生が開始されることが考えられた。

稿を終るに臨み、研究の機会を与え終始暖かい励ましを下された、恩師廣戸幾一郎先生および研究に御協力戴いた教室員の方々に心から謝意を表します。本研究は文部省科学研究費奨励研究 A (1979年課題番号477672, 1980年課題番号577635) の援助を受けた。本研究は第32回, 33回日本気管食道科学会において口演した。

文 献

- 1) Mogi, G. et al.: Laryngeal secretions. An immunochemical and immunohistological study. *Acta Otolaryngol.*, 87: 129-141, 1979.
- 2) Tucker, J.A. et al.: Survey of the development of laryngeal epithelium. *Ann. Otol. Rhinol. Laryngol.*, 85 (Suppl. 30): 3-16, 1976.
- 3) Nakashima, T. et al.: Loss of secretory activity in the glands of nasal polyps. *Ann. Otol. Rhinol. Laryngol.*, 88:210-216, 1979.
- 4) Mogi, G.: Secretory immunoglobulin A in oral and respiratory passages in man. *Ann. Otol. Rhinol. Laryngol.*, 84(Suppl. 20): 3-23, 1975.
- 5) Riggs, J.L. et al.: Isothiocyanate compounds as fluorescent labeling agents for immune serum. *Am. J. Clin. Pathol.*, 34: 1081-1097, 1958.
- 6) Nakane, P.K. et al.: Peroxidase labeled antibody; A new method of conjugates. *J. Histochem. Cytochem.*, 22: 1084-1091, 1974.
- 7) Nassar, V.H. et al.: Topography of laryngeal mucous glands. *Arch. Otolaryngol.*, 94: 490-498, 1971.
- 8) Nakashima, T. et al.: Immunopathological study of the larynx. IgA distribution and secretory activity. *Ann. Otol. Rhinol. Laryngol.*, 89: 359-365, 1980.
- 9) Tomasi, T.B., Jr. et al.: Characteristics of an immune system common to certain external secretions. *J. Exp. Med.*, 121: 101-124, 1965.
- 10) Brandtzaeg, P.: Mucosal and glandular distribution of immunoglobulin components. Differential localization of free and bound SC in secretory epithelial cells. *J. Immunol.*, 112: 1553-1559, 1974.
- 11) Brandtzaeg, P.: Two types of IgA immunocytes in man. *Nature (New Biol.)*, 243: 142-143, 1973.
- 12) Tucker, J. A. et al.: Some aspects of fetal laryngeal development. *Ann. Otol. Rhinol. Laryngol.*, 84:49-55, 1975.
- 13) Nakashima, T. et al.: Local immune system in the developing fetal larynx. *Laryngoscope*, 91: 398-407, 1981.
- 14) Haworth, J.C. et al.: A study of the immunoglobulins in premature infants. *Arch. Dis. Child.*, 40:243-255, 1965.
- 15) West, C.D. et al.: Immunoglobulin levels from the newborn period to adulthood and in immunoglobulin deficiency state. *J. Clin. Invest.*, 41: 2054-2164, 1962.

別刷請求：〒812 福岡市東区馬出 3-1-1
九州大学医学部耳鼻咽喉科学教室
中島 格

(投稿受付 1981年11月16日)