咽喉頭異常感症患者におけるストレス負荷時の 咽頭粘膜血流の変化

白石 孝之*, 熊谷 晴美**
久保 武*, 松永 亨*

Effects of the Local and Environmental Stresses on Abnormal Sensation in the Throat

Takayuki Shiraishi, M.D., Harumi Kumagai, M.D.,
Takeshi Kubo, M.D., and Toru Matsunaga, M.D.

Department of Otolaryngology, Osaka University Medical School, Osaka

We examined the differences of the autonomic pharyngeal responses to two kinds of stimuli between the patients with abnormal sensation in the throat (AST) and the control group.

The total number of AST patients were 38 (15 males and 23 females, mean age ; 51.9 years old). The control subjects consisted of 24 (19 males and 5 females, mean age ; 25.4 years old).

In the first experiment, 0.001% adrenalin was sprayed to the subject's pharyngeal wall. In the second experiment, the subjects were brought into the cold room (5°C) for 10 min. Before and after the giving the stresses, we measured Index Hemoglobin (IHb) as an indicator of the blood flow in the posterior oropharyngeal wall by a tissue spectrum analyzer (TS-200, Sumitomo Elec.).

As a result, both stress experiments revealed that decreasing rates of pharyngeal blood flow (IHb) of the AST group were significantly smaller than those of the control group. The interpretation of the change in IHb is discussed.

Key words : 咽喉頭異常感症, 咽頭粘膜, 粘膜血流量, 寒冷刺激

I. はじめに

われわれは咽喉頭異常感症における咽頭の粘膜血流を測定し、患者群では有意に咽頭粘膜の血流量は減少しており、咽喉頭異常感症の病態の一つとして局所の血流動態が重要であること

を報告してきた¹⁾。咽喉頭粘膜は、最近の知見として多くの自律神経伝達物質の存在が明らかとなり^{2,3)}、自律神経系に関する検索も意義のあることと思われる。今回、局所的負荷として咽頭粘膜にアドレナリンを噴霧し、また全身的負荷として寒冷室に入るという2種類のストレスを負荷し、負荷時の血流量の変化を指標として、その反応について健常群と比較し、咽喉頭異常感症患者の自律神経系の作用を検討した。その結果、興味ある結果が得られたので報告する。

*大阪大学医学部耳鼻咽喉科学講座(主任: 松永 亨教授), **市立川西病院耳鼻咽喉科

別刷請求: 〒553 大阪府大阪市福島区福島1-1-50

大阪大学耳鼻咽喉科学講座 白石孝之

投稿受付: 1991年3月15日

II. 対象と方法

1. 対象患者

1989年より1990年にかけて大阪大学咽喉頭異常感症外来を受診し、咽喉頭異常感症と診断された症例を対象とした。

1) アドレナリン噴霧負荷

咽喉頭異常感症群として、男性6例、女性10例の計16例を対象とした。平均年齢は51.1歳で、喫煙者は1例のみであった。健常群として男性8例、女性2例の10例とし、平均年齢は24.5歳であった。喫煙者は2例であった。方法は、咽頭粘膜に対して局所的な負荷として血管収縮作用を持つ10万倍希釈アドレナリン(ボスミン®)を5回噴霧した。実際の量としては、約0.5 mgであった。噴霧前と噴霧10秒後に後述する組織スペクトル分析装置にて咽頭粘膜血流量(IHb)を測定した。

2) 寒冷刺激負荷

咽喉頭異常感症群として男性9例、女性13例の計22例を対象とした。平均年齢は52.5歳で、喫煙者は2例であった。健常群として男性11例、女性3例の14例で、平均年齢は26.1歳であった。喫煙者は2例であった。寒冷刺激の方法としては、各被検者に対し常温にて粘膜血流量(IHb)を測定した後、サンヨープレハブ冷蔵庫にMedical Cool Unitを設置した摂氏5度の冷温室に10分間入室し、退室直後再度IHbを測定した。被検者には、冷温室内では沈黙を指示した。

2. 咽頭粘膜血流量の測定方法

咽頭粘膜血流の測定は住友電工社製の組織スペクトル分析装置 TS-200を使用した。本装置はファイバープローベを生体組織表面に密着させ、組織に白色光を照射し、その反射光を分光器に導き、生体の反射光スペクトルを検出し、標準白色板と反射光スペクトルとの差により、組織の吸収スペクトルを求めるものである。詳細は埴岡ら⁴⁾、大矢ら¹⁾の論文にゆずるが、この方法によりIHb、ISO₂の2種類のindexが求まる。IHbは実際の組織ヘモグロビン濃度との間に相関関係があり、粘膜血流量を示すとされている⁵⁾。また表面より0.3~0.4 mm 付近の粘膜固有層に存在する毛細血管の情報を得ていると考えられている。また、ISO₂と実際の血液中の

ヘモグロビン酸素飽和度との正の相関関係も確かめられている⁶⁾。しかしISO₂と酸素分圧とはHbの酸素解離曲線に類似しているといわれ、正常の呼吸状態ではほとんど変化がないか、測定誤差も大きいとされる。そこで今回は、上記の装置により咽頭粘膜血管のヘモグロビン量、つまり粘膜血流量を示すIHbを測定し検討した。sampling timeは188 msecで、データの安定時の5秒間の平均値を測定値とした。

III. 結 果

1. アドレナリン噴霧負荷

表1に示すように、ボスミン負荷前のIHbの値は患者群では43.4、健常群で57.6であった。この両群の差は大矢らの報告¹⁾と同様に有意の差で咽喉頭異常感症群で低値をとった。アドレナリン噴霧後、患者群では36.9、健常群では45.7にそれぞれ減少した。その結果、減少率でみると健常成人では25.2%、IHbは低下し、患者群では14%のみの低下で変化は少なく、この差は検定で有意なものであった($P<0.05$)。

2. 寒冷刺激負荷

局所的な、負荷であるアドレナリン噴霧に比べて、全身を冷温空気にさらすという負荷では、いっそう多くの要因がかかわると考える。その一つとして、年齢、性別の問題がある。表2に示すように、寒冷負荷による実験では、負荷前のIHbの値は健常群で55.9で、患者群では48.9であった。やはり、咽喉頭異常感症では低値をとったが、検定では有意の差を認めなかった。負荷後の変化では、患者群ではIHbは44.2とわずか9.6%の減少を示すのみで、健常群ではIHbは38.9と変化し、30.4%の減少がみられ、この差は有意であった($P<0.05$)。しかしこの結果の問題点として、健常群と患者群での年齢の差、および性別の差がある。そこで患者群を年齢順に並べ、その中間で2群に分け、年齢間の、そして男女別に分け性差の寒冷刺激負荷前後の比較をした。表3の上段に示すように、年齢の違いによって負荷前の値に有意の差はなく、減少率も高年齢群でむしろ高値を示した。表の下段に示すように性別の差についても同様に有意の差を認めず、間接的ではあるが表2の結果を補足するものとなった。

表1 アドレナリン噴霧負荷前後における咽頭後壁の粘膜血流量 (IHb) の変化

	負荷前	負荷後	減少率
咽喉頭異常感症群 N=16	43.4* (12.3)	36.9 (10.2)	14.0%*
健常成人群 N=10	57.6 (11.5)	45.7 (13.4)	25.2%

() = S.D. * $P < 0.05$, t-test

表2 冷温室への入室前後における咽頭後壁の粘膜血流量 (IHb) の変化

	負荷前	負荷後	減少率
咽喉頭異常感症群 N=22	48.9 (8.61)	44.2 (10.35)	9.6%*
健常成人群 N=14	55.9 (6.50)	38.9 (5.51)	30.4%

() = S.D. * $P < 0.05$, t-test

表3 咽喉頭異常感症群における冷温負荷時の粘膜血流量 (IHb) の年齢の差および性差による比較

Subgroup	負荷前	負荷後	減少率
Younger N=11	46.8 (6.41)	43.5 (7.58)	7.1%
Older N=11	50.9 (9.91)	44.9 (12.48)	11.8%
Male N=9	47.5 (5.48)	42.5 (8.96)	10.5%
Female N=13	49.9 (10.12)	45.4 (11.06)	9.0%

() = S.D.

IV. 考 察

咽喉頭異常感症において自律神経系の機能異常が関与するだろうという仮説は、古くよりあるが、いまなお不明な点が多く存在する。アドレナリン負荷前の咽頭後壁の IHb は、咽喉頭異常感症患者群では健常群に比べ、低値となったが、この結果は大矢¹²⁾らや山口¹³⁾が報告している結果と一致した。アドレナリン負荷後、咽喉頭異常感症群では、健常群に比べ有意の差をもって、減少率は少なかった。この結果はアドレ

ナリンが咽頭粘膜に直接 α 作用により血管収縮作用を起こし、両群でともに局所の血流が減少したが、患者群では常に交感神経系に緊張があるために、相対的な外来刺激に対する反応の低下がみられたと考える。測定部位である中咽頭の交感神経系支配について、Oyagi¹⁴⁾は HRP Tracer 法により検討し、中咽頭粘膜は両側支配だが、同側優位の上頸、中頸、星状神経節より交感神経線維を受けると報告している。

また咽喉頭異常感症における自律神経系の異常については、大矢¹²⁾は副交感神経の緊張度の低下、つまり相対的な交感神経系の緊張を報告し、野中¹⁵⁾は咽喉頭異常感症患者に対し上頸神経節をブロックし、良好な効果を認め、病態として交感神経系の過敏状態が存在するとしている。これらの報告はわれわれの局所的なアドレナリン負荷実験の結果を支持するものといえる。

一方、寒冷環境への負荷実験であるが、ほ乳類の体温調節については、視床前野-前視床下部を統合中枢として末梢に存在する温度受容体よりの信号入力から、皮膚や骨格筋などの効果器への自律的な調節が行われており、全身的な負荷に対する咽頭の局所の反応を検討したものとと言える。

全身的な冷温に対する反応としては、ふるえの発現、つまり骨格筋の熱産生、皮膚血管の収縮、等が重要なものだが、上気道は冷温空気をまず最初に吸入する部位であり、その反応については興味深い。上気道の領域での寒冷負荷を課した際の粘膜血流量に関する報告では、鼻腔粘膜の実験がある。

Naclerio¹⁶⁾は局所的に 0 度以下の空気刺激を負荷し、キセノンクリアランス法にて鼻腔粘膜血流量を測定し、負荷後、有意に血流量が減少したと報告している。そして彼らはこの結果を血管に作用する chemical mediator の放出によるとした。また山下¹⁷⁾は咽喉頭異常感症患者において上咽頭に 42 度のエアロゾルを与え、われわれと同様の方法で IHb を測定しているが、反応は増加、減少と一定ではなかったとしている。

咽頭粘膜と鼻腔粘膜、上咽頭粘膜などを同様に考えることは問題があるが、今回のわれわれ

の結果は、冷温室において咽頭粘膜血流量は健常群、および咽喉頭異常感症群両群において減少した。また、健常群の咽頭粘膜血流量の減少した割合は、咽喉頭異常感症群に比べ有意の差をもって大きかった。しかし全身的な負荷であるから、性差、年齢などの要因についても検討を要する。そこで、咽喉頭異常感症群の中で年齢、性別の2群に分け検討したが、全く差はなかった。阿部ら¹²⁾は同様の装置にて気管支粘膜血流量を測定し、加齢の影響を検討し50, 60, 70歳代の比較では、IHbに差はないと報告している。またわれわれの予備実験でも年齢の差は有意なものではなかったもので、コントロールの問題については容認できるものと考ええる。今回、ボスミン負荷、寒冷負荷の両者を行った患者は1例のみで、結果は両刺激に対して同様にIHbの減少率は健常群に比べ低下していた。

以上の結果から咽喉頭異常感症における自律神経機能の異常は局所的な負荷のみならず、寒冷負荷という全身的なストレスに対しても、その反応に健常群と差があることが明らかとなった。この事実の解釈としてわれわれは、咽喉頭異常感症患者においては慢性的な局所の交感神経系の緊張があり、伝達物質の減少などによりもともと反応が鈍くなっているため、今回のストレス等の刺激にも反応が少なかったものと考ええる。今後咽頭粘膜に存在する自律神経伝達物質などの詳細が明らかになり、臨床治療面で応用されることを期待したい。

V. まとめ

1) 咽喉頭異常感症患者に局所的に咽頭にアドレナリンを噴霧し、前後の粘膜血流量を組織スペクトル分析装置にて測定し健常群と比較した。また、全身的な負荷として冷温室の入室前後の粘膜血流量を同様の方法で測定し比較した。

2) 結果、負荷前の咽頭粘膜血流量は、咽喉頭異常感症において健常群に比較し低値であった。局所および全身的負荷により、咽喉頭異常感症群においては、健常群に比べ粘膜血流量の減少率が有意の差をもって少なかった。

3) これらの結果から、咽喉頭異常感症にお

ける自律神経機能異常の存在を考察した。

本論文の要旨は、第42回日本気管食道科学会総会(1990年、鹿児島市)において口演した。本研究は、平成元年度文部省科学研究費補助金(奨励研究A)課題番号01771334号の援助を受けた。

文 献

- 1) 大矢良人, 田中美由起, 松永 亨: 咽喉頭異常感症発症の要因について。耳鼻臨床, 補23: 31-39, 1988.
- 2) Uddman, R., Almets, J., Densert, O., et al.: Occurrence and distribution of VIP nerves in the nasal mucosa and tracheobronchial wall. Acta Otolaryngol., 86: 443-448, 1978.
- 3) Hisa, Y., Sato, F., Fukui, K., et al.: Substance P nerve fibers in the canine larynx by PAP immunohistochemistry. Acta Otolaryngol., 100: 128-133, 1985.
- 4) 埴岡 隆, 零石 聡, 常光 旭・他: 組織反射スペクトル解析法による歯肉血行動態と酸素供給動態の基礎的検討。口腔衛生学会誌, 37: 352-360, 1987.
- 5) 平本順一, 神田昌彦: 医療用組織スペクトル分析装置。レーザー研究, 13: 165-170, 1985.
- 6) 林 紀夫: 臓器反射スペクトル解析による慢性肝疾患患者肝の局所循環動態と酸素代謝動態の検討。日内会誌, 68: 1554, 1979.
- 7) 山口幹夫, 山下利幸, 兼竹博之, 小池靖夫: 耳鼻咽喉科領域における粘膜血流量—文献的考察一。耳鼻臨床, 82: 1531-1540, 1989.
- 8) Oyagi, S., Ito, J., and Honjo, I.: The autonomic innervation in the pharynx: A study by the horseradish peroxidase tracer method. Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg., 115: 1358-1361, 1989.
- 9) 野中康弘: 咽喉頭異常感症に対する上頸神経節ブロック法の効果について—その発生機序に関する一考察—。耳喉, 40: 203-208, 1968.
- 10) Naclerio, R. M., Fisher, C., Civelek, C., et al.: Decrease in xenon clearance during response to cold, dry air: Problems of interpretation. Ann. Otol. Rhinol. Laryngol., 99: 155-159, 1990.
- 11) 山下利幸, 山口幹夫, 石谷保夫: 咽喉頭異常感症の上咽頭粘膜血流量。耳鼻臨床, 補24: 123-127, 1988.
- 12) 阿部真也, 沖津 宏, 與石義彦・他: 組織スペクトル分析装置による気管支粘膜血行動態の検討—加齢と喫煙の影響について—。呼吸, 6: 188-194, 1987.