STUDIES ON CILIATED EPITHELIUM OF NASAL CAVITIES AND PARANASAL SINUSES

Part II. Allergic Phenomenon of the Ciliated Epithelium

By

R. MATSUMOTO

*From the Department of Oto-Rhino-Laryngology, Tokushima University School of Medicine
(Director: Prof. G. Shirakawa)*

Ciliatedepithelial cells of man and rabbits wer studied under a phase contrast microscope, producing allergic reaction in the cells. The findings were as follows:

1) Non-sensitized human ciliated epithelial tissue was destroyed by the the addition of 1: 10 or stronger histamine solution. With weaker solution than 1: 10, increased ciliary activity was noted. By the stimulation with 1: 2000 or stronger solution, sensitized epithelial tissue schowed shirinkage of the epithelial cells, increase of activity, cessation of activity, or destruction of cilia and cells. By the addition of 1: 1000 or stronger acetylcholine solution, non-sensitized epithelial tissue was destroyed by 1: 1000 or stronger solution, whereas sensitized epithelial tissue was destroyed by 1: 5000 or stronger solution. Tissue reaction to histamine and acetylcholine was closely resemble to allergic reaction, suggesting the production of these toxic substances in allergic reaction.

2) The antigens were added to sensitive human ciliated epithelial tissue from the sinues. Shrinkage of the cells, temporal increase of activity, enlargement of granules in cytoplasm, destruction of cilia, swelling of the cells and destruction of the cells. Similar changes were also observed when the antigen was added to the sinus mucosa of rabbit sensitized by egg-white albumin.

3) When the antigen was introduced into the paransal sinuses of sensitized rabbits, moderate decrease and weakening in the ciliary activity, shrinkage of the cells, and loss of cilia, were observed but not the remarkable allergic reactions observed under the microscope. This suggests that such a drastic allergic reaction seen in vitro does not take place in vivo.

4) Intra-arterial injection of the antigen to the sensitized rabbits showed cessation of the ciliary activity, falling off of the cilia and atrophy of the cells. It can be presumed that such phenomena may develop also in man with food allergy, playing a significant role in the development of sinusitis.

5) In a state of vagotony, the ciliary activity was moderately decreased and weakened, but when adrenalin was added, the activity returned to healthy condition. When the allergen was again added, allergic reaction occurred more rapidly and intensely than in normal rabbits which had been sensitized.

6) The ciliary activity in adrenalectomized animals was moderately decreased and weakened, with an about 20 percent loss of cilia and atrophy of the cells. The ciliary movement returned to normal when Interenin was given. The ciliary activity was more depressed and the loss of cilia was more remarkable in animals sensitized after adrenalectomy. When the allergen was given, marked allergic reaction developed in brief periods of time.

7) In thyroidectomized animals, the ciliary activity was mildly depressed, exhibited mild but neither the loss of cilia nor the shrinkage of the cells was noted. When the Thyracin was added, the ciliary activity returned to normal. In sensitized animals, also the ciliary activity showed mild depression and when the allergen was added, allergic reaction was developed. However the reaction in this instance was generally milder than that seen in adrenalectomized animals.

8) When the epithelium of the sinus mucous membrane in the cases with positive reaction to bacterial precipitation test was subjected to the action of the bacterial suspension of the same kind, allergic reaction developed likewise in the ciliary cells. The reaction continued longer and was weaker than that caused by other antigens.

When the bacterial suspension was added to the sinus mucosa of the animals which showed positive precipitation test for the bacteria, allergic reaction was observed in the ciliated epithelial cells. The reaction was milder and the duration of the reaction was longer, compared with the reaction to other antigens.

鼻腔及副鼻腔線毛上皮に関する研究

第2編 線毛上皮のアレルギー現象

徳島大学医学部耳鼻咽喉科教室（主任：白川教授）

松 本 亮 治
マツ モト リョウ ジ

I 緒 言

上気道における疾患をアレルギー的立場より観察され始めたのは比較的新しく且つ歴史も浅い。1900年 Fraenkel は気管支喘息によつて死亡した患者の死体解剖より気管粘膜に病的変性をきたしていると言明すべき発表を行つた。1922年頃 Huber u. Koessler は気管支喘息に罹患すると気管の粘膜上皮に形態学的変化をきたすことを発表した。このことは1938年臨牀病理学会において確認され、ようやくアレルギー性上気道疾患における線毛上皮細胞の形態学的変性が学者の注目を浴びるようになった。1943年 Hilding は感作家兎の鼻孔を閉塞し、これに急性のアレルギー性変化を起さしめ、そのアレルギー状態における線毛運動を観察した。さらに Ballenger は実験的に動物の線毛上皮に antigen を作用させてその線毛運動を観察し、又人間に allergen を作用させ acute allergic attack を生ぜしめた所、明らかに線毛運動機能に変化を認めたと述べている。このことより1949年 Rose は実験的に証明せんとして、線毛の遊離細胞を allergen を添加せる培養液で組織培

養を行い、これに更に allergen を滴下して顕微鏡下に線毛細胞のアレルギー反応を証明した。斯くの如く上気道の線毛上皮細胞に関する研究は外国にはあるが本邦においてはこの種の研究は全くなされておらず、わずかに武田が単細胞におけるアレルギー反応の研究を行つてゐるのみに過ぎない。私は今回、慢性副鼻腔炎をアレルギー的立場から観察する教室一連の研究の一端として、人副鼻腔粘膜における線毛上皮細胞のアレルギー反応を、更に家兎において種々の条件下における線毛上皮細胞のアレルギー反応を位相差顕微鏡下に観察し、これを映画に記録することに成功したので茲にその要旨を発表する次第である。

II 実験及び観察方法

慢性副鼻腔炎患者に卵白、魚、牛乳、野菜、牛肉の5種の抽出液と、3種の細菌の自家ワクチンにより皮内反応を施行し、その皮内反応陽性物に対し、さらに洗滌反応を検し、その液を陽性に出現した人の上顎洞より手術によつて剔出、封入した遊離線毛細胞に滴下した（正常細胞においてなんら変化を認めざる最高稀釈度0.2%液を

使用した）。

又成熟白色家兎に感作を施し、Arthus 反応を検し、しかる後にこれに種々の条件を附加して、副鼻腔を開放して粘膜を剔出、生理的食塩水あるいは0.2% 葡萄糖加リンゲル氏液中に封入し、薬物刺激、あるいはアレルギー刺激を加えた。斯くしたものを37°C 保温の下に位相差顕微鏡下に観察し、又映画撮影装置を附属せしめて随処を撮影記録した。

III 線毛上皮に対する薬物刺激

アレルギー反応におけるヒスタミン及びアセチルコリン学説よりこの両者が線毛運動に対する影響を考え、この実験を行った。

1) 人線毛細胞に対するヒスタミン刺激

10倍より10,000倍に至る種々の濃度のヒスタミン液を作り生理的食塩水に封入し、活潑なる線毛運動を有する細胞を非アレルギー性とアレルギー性にと別ち、それぞれに作用せしめた。非アレルギー性にあつては10倍の高濃度ヒスタミン液においては、数分内に急激に線毛運動を停止し細胞体の透明度は高まり、細胞体の崩壊現象を発現した。而しながらそれ以上の1,000倍～10,000倍に至る希釈度の薄いものにおいては線毛細胞の細胞体は軽度に取り縮するも、線毛運動は停止することなく却つて運動は亢進する。これを1,000倍のヒスタミン液作用についてみると、作用後5分前後には封入時よりも運動は亢進するが、10分後には急激に運動の減退を呈する、その後は漸次減退を示し、30分後においてはその運動頻度は封入時の約半数となる。しかし運動はこのまゝ1時間近くも経続され、その後は急激に運動が弱まり80分後には停止した。アレルギー性にあつては5,000倍以上の希釈度において、細胞は軽度に取り縮現象を呈し線毛運動は亢進するが、これ以下の高濃度において、特に2,000倍を中心としたものでは、作用直後線毛運動は一時的に亢進した後、急激に弱り細胞体の著しい収縮と共に

に線毛運動は完全に停止する。しかる後小皮縁下の顆粒は増加し、次いで線毛の配列は乱れ遂次脱落を始め、時間的経過と共に細胞体は崩壊現象を呈する。而しながら症例によつては5,000倍でも崩壊現象を呈するものもあり、又1,000倍において始めて崩壊現象を呈するものもあつた。斯くの如き相異は身体内で起つたアレルギー反応によつて産出されたヒスタミンを細胞が含有する量の多寡によるものと推測される。この現象はヒスタミンの濃度が濃い程早く発現するが、概してアレルギー性の方が非アレルギー性よりも低濃度によく反応する。

2) 人線毛細胞に対するアセチルコリン刺激

前記同様10倍より10,000倍に至る希釈液を作り、これをアレルギー性のものと非アレルギー性のものとに作用させた。非アレルギー性及びアレルギー性のいずれにあつても10,000倍の希釈度においては、アセチルコリン刺激後直ちに線毛運動は亢進状態を示し、5分後運動は急激に促進し始め、この細胞の興奮状態は20分値が最大であつて、線毛運動は激烈を極め、頻度は1分間550回以上を算えた。而しながらこの興奮状態も30分を峠として、衰えを見せ始め、次で運動は急激に減退して35分後には薬液作用前封入時と同様な状態となるが、60分後においては運動は完全に停止する。細胞体は非常に澄明となるが長時間を経ても膨化現象は呈しなかつた。同様な現象は非アレルギー性においては1,000倍～10,000倍の希釈度の間でも起つたが、アレルギー性にあつては5,000倍以上で起つた。非アレルギー性においては1,000倍以下の高濃度のアセチルコリン刺激に対しては作用と同時に線毛運動は激烈となるとも瞬時にして停止し、直ちに細胞体は澄明となり細胞膜は破れ顆粒は流出し線毛は飛散し30秒以内に細胞は崩壊現象を呈し、その原型を止めない。アレルギー性のものでは5,000倍以下の液にて同様な現象が起つた。

第1図 線毛上皮に対する薬物刺激

第2図 線毛運動に対する薬物刺激

3) 人副鼻腔線毛上皮のアレルギー現象

慢性副鼻腔炎患者に我々が日常最もよく摂取する食物である牛乳、卵白、牛肉、魚肉、野菜等の抽出液で皮内反応を試み、その陽性物質を食物として特別食を与え白血球減少指数を測定し、更に沈降反応を試み、これ等の陽性物質中最も鋭敏なるものを選定後、これ等の抽出液の0.2%稀釈度液を、葡萄糖加リンゲル氏液中に封入せる遊離線毛細胞に還流せしめながら作用させた。細胞にアレルゲンが達すると細胞体は軽度収縮しながら線毛運動は一時的に興奮状態に陥り、数分後に線毛運動は完全に停止する。暫時にして細胞原形質は澄明となり、原形質流動も又停止するに及んで、細胞内顆粒は大きくなりその数を増すが、この間にあつて線毛の形、排列は乱れ一部小皮縁より脱落現象を呈するようになる。次いで細胞内には水泡の形成が起り、この水泡は次々と核及び小皮縁を圧迫するに至れば、線毛は逐次脱落分離し、細胞体は大きく膨み原型の2倍弱となり膨化現象を呈してくるようになる。このようになれば細胞体の光の透過度は極めて悪くなる。しかる後細胞膜は破れ顆粒は全く流出し線毛上皮細胞の原型を止めなくなる。かかる過程に要する経過時間は多くのものは大体15分～25分であつて平均20分前後において終末する。而し同一粘膜内の線毛上皮にあつてもアレルゲン刺激と同時に線毛運動は激烈に亢進し運動停止と同時に細胞は澄明となり短時間内に線毛の脱落、細胞体の崩壊現象を呈してくるものもある。この現象の終了後なおも観察すれば脱落せる多くの線毛が集積し、その一本一本の線毛は光沢を有し恰も活力を有するが如く流動するのが認められる（以上の事實は映画に記録した）。

4) 感作家兎線毛上皮のアレルギー現象

成熟せる白色家兎を20%卵白アルブミンにて感作しArthus反応陽性後生体のまゝ副鼻腔を開放し粘膜を剔出、生理的食塩水中に封入して観察するに、感作せるものゝ線毛運動は正常のものに比し運動は軽度に減弱を見せ、その運動頻度は正常のものより平均18%減弱している。又線毛の一部に脱落せる所を生じ全体的に線毛は粗となつてゐる。これに封入液を還流しながら抗原を作用せしめると、作用直後より線毛運動は一時的に興奮状態となり、1～2分間激烈なる運動を経過した後急激に減退し停止する。次いで原形質内に顆粒の増大、水泡形成が起り、線毛は脱落し、原形質の透過性が高まつてくるが、この時期より細胞は極度に膨化し、光の透過度が悪くなり、隣接せる細胞と押合うが如き感を呈し、細胞の膨化

は小皮縁に対して伸び、基礎膜より遊離脱落して小皮縁より崩壊現象を呈してくる。この現象は同一視野内の細胞はほとんど時を同じくして起るが、1～2ヶの細胞は数分遅れて発現する。モルモットの線毛上皮細胞においても同様の反応を呈した（以上の事實は映画に記録した）。

5) 感作家兎副鼻腔に抗原注入

2%卵白アルブミンにおいて感作、Arthus反応陽性後の家兎副鼻腔内に注射器を以て0.1%卵白アルブミンを注入し、1時間後に副鼻腔を開放して一部粘膜を剝離し、これを0.2%葡萄糖加リンゲル氏液中に封入して検鏡すると、細胞体は収縮現象を呈し、線毛運動は1分間平均260回程度に減弱し線毛は小皮縁より多く脱落して粗となつてゐる。而しながら細胞体が基礎膜より遊離しているものは認められなかつた。注入後2時間目に剝離剔出せる粘膜にあつては、細胞体は収縮して光の透過度は非常に悪くなつており、原形質内に顆粒が多く増加しているのが認められた。全般的にみて線毛運動は殆んど停止しており、中には微弱ながらも1分間80～140回程度の運動を続行しているものも見られた。線毛は極度に脱落現象を呈していたが細胞の膨化現象は認められなかつた（以上の事實は映画に記録した）。

6) 感作家兎に抗原動脈注射

2%卵白アルブミンにて感作しArthus反応陽性後の家兎に1%卵白アルブミン0.3ccを数回頸動脈に注射し注射終了後1時間目に副鼻腔を開放して粘膜を封入検鏡せる所、細胞体は萎縮し線毛運動は殆んど停止しており、僅かに停止寸前のものが2～3認められるのみであつた。線毛はその大部分が脱落し封入中においてもなお次々と脱落して浮遊するのが見られる。細胞体は顆粒の増大のためか、非常に光の透過度は悪く、原形質流動を見きわめる事はできなかつた（以上の事實は映画に記録した）。

6) ワゴトニ状態下における線毛運動

1%塩酸ピロカルピン3ccを100ccのリンゲル氏液に混和し家兎腹壁皮下に点滴注射を行うと家兎はワゴトニの状態となる。斯くの如き操作で正常及び感作家兎をワゴトニの状態にして細胞及び線毛運動を比較検討した。

正常群の家兎の洞粘膜上皮は細胞学的変化は認められなかつたが、線毛運動は1分間280～340回と中等度に減弱を示していた。これに1,000倍アドレナリンを作用せしめると1～2分後より線毛運動は速かに亢進し活潑な動きを見せ、その頻度も1分間420回と正規の運動に

復活し、正常粘膜の生理的食塩水封入時と全く同一になり、以後は時間的経過に従い衰弱現象を呈した。

感作群ワゴトニーの線毛運動は1分間240~260回で正常ワゴトニーのものよりも幾分減弱しており線毛も粗となっている。脱落せる線毛が媒質の流れに乗って流動しているのが見られた。1,000倍アドレナリンを作用せしめると線毛運動は著明な亢進を見せ、ほとんど正常近く迄運動は回復した。

無感作ワゴトニー家兎の線毛上皮細胞に0.5% 卵白アルブミン刺激を加えても線毛運動及び細胞体に変化は認められず、生理的食塩水封入時とほぼ同一なる衰弱現象を呈したにすぎないが、感作ワゴトニー状態の粘膜にあつては卵白アルブミン刺激により、線毛運動は一時的に興奮状態となり、その後急激に運動は弱まり細胞の膨化、線毛脱落、崩壊現象を呈し細胞は基礎膜より遊離する。この反応は正常感作家兎のものに比較して極めて迅速に且つ強く発現する(以上の事実は映画に記録した)。

8) 副腎剥出家兎線毛細胞に対する薬物及びアレルギー刺激

非感作にて副腎を剥出せるものと副腎剥出後感作を施した二群の家兎において実験を行った。

第3図 副腎剥出家兎線毛細胞に対する薬物刺激

非感作群にあつては線毛運動は中等度に減弱し細胞体は収縮している。概ね2割程度の線毛脱落が認められる。これに副腎皮質ホルモンであるインテレリンを作用せしめると線毛運動は活潑に復元し、封入時運動頻度が290回程度ものが作用後5分後には410回となり暫時活潑度は増し、20分後には1分間平均440回と最高値を示し30分後に至つてようやく衰弱の現象を現わし、40分以後よりは急激に減退し、線毛運動の頻度が封入時の半数以下となるのは70分を経過した後である。

感作副腎剥出せるものゝ粘膜上皮は運動は極めて微弱であり、その頻度は1分間200回~240回であり大半は線毛の脱落が起り粗となっている。細胞体の収縮も強く

光の透過度は極めて悪い。これにインテレリンを作用せしめると大体非感作群とほぼ似た現象が起つた。インテレリンの代りに抗原を作用せしめると線毛運動は一時亢進した後1分間以内に運動を停止し細胞体の膨化、線毛脱落、基礎膜よりの遊離、崩壊現象等が短時間の内に発現した(以上の事実は映画に記録した)。

9) 甲状腺切除家兎の線毛細胞に対する薬物及びアレルギー刺激

非感作甲状腺切除群と感作甲状腺切除家兎の二群に就いて検した。非感作甲状腺切除家兎の線毛運動は1分間360回と軽度の減弱を示し、又線毛の脱落も余り認められず、細胞体の収縮も又認められなかつた。これに甲状腺ホルモンであるチラーヂンを作用せしめると作用後2分頃から10分にかけて徐々に線毛運動は活潑度を増し15分にて全く正常のものと変らない状態となる。このような状態は約50分間持続し、封入時と同様な線毛運動の状態となるのは作用後70分を経過してからであるが、これ以後は逐次減退し2時間において全く停止した。

第4図 甲状腺切除家兎線毛細胞に対する薬物刺激

感作甲状腺切除家兎群における線毛運動は1分間平均320回程度に減弱を示し線毛も相当度に脱落していた。而しながら細胞体の収縮現象は認められず又細胞の光の透過度も良好である。これにチラーヂンを作用せしむると、非感作群の場合とほぼ同様な現象を現わした。アレルギーを作用せしめれば前記同様運動停止→膨化→線毛脱落→基礎膜遊離→崩壊の現象を呈した(以上の事実は映画に記録した)。

10) 線毛細胞に対する菌液の作用

人鼻腔より寒天培地に培養せる菌を1白金耳取出し、これを10ccの生理的食塩水に溶解せしめて菌液を作り、これによる皮内反応及び沈降反応陽性なる患者の線毛細胞に、同種の菌液を作用せしめると、暫時にして線毛運動は興奮状態を示すことなく徐々に緩慢となり停止する。更に数分の後には線毛の配列が乱れ始め、所々脱

落するものが現われ、細胞体には顆粒が増加し光の透過度は鈍くなり空胞形成を起し膨化し、次いで崩壊現象を呈してくる。菌液作用後から崩壊迄の過程において、細胞体には収縮の現象は見られなかつた。上記現象を起す過程は約40~50分内外である。而して卵白の如き急速な反応は示さず、又生菌と死菌とにより著明な変化は認められなかつた。

IV 総括並に考按

近年アレルギー学が勃興するに及んで医学の各分野に亘つて従来原因不明とされた疾患にアレルギー学的立場よりこれを解明せんとする研究が行なわれる様になつた。耳鼻咽喉科領域においても Hansel, Eliss, Proetz 等の学者がアレルギー学的立場より慢性副鼻腔炎を解明しようとする研究が行なわれており、その結果その多くがアレルギー機序によつて発生することが認められた。而しながら洞粘膜上皮がアレルギーの立場にあつていかなる態度をとるものであろうかと云うことについては未だ研究がなされていながつた。人体において直接アレルギー反応を起させることは困難であるから、私は洞粘膜の線毛上皮細胞のアレルギー反応を実験的に位相差顕微鏡下に観察せんと試みたのである。

かつて Harrison は動いているゾウリ虫を兎の血清中に封入し、あらかじめ antigen に対しては自由に運動する動物の線毛を allergen に曝すと、運動は弱くなり形を変え休止するに至ると述べている。又単細胞のアレルギー反応の研究には武田肉腫によるものがある。1955年武田は位相差顕微鏡下に担抗体性武田肉腫に抗原である卵白を作用させると、細胞体は縮少し細胞顆粒は増加するが、次で細胞体は膨化し原形質は澄明となり細胞顆粒は核周に集合し核自身は長くその姿を現わさず、長時間後に細胞は融合融解に移行する。かかる変化は抗体を含む細胞に抗原が波及して起る自然あるいは正常のアレルギー反応であると述べている。そこで私は前記の如く人上顎洞粘膜上皮と家兎の粘膜上皮にアレルギー反応を起さしめた。次にこれ等の実験結果を検討し考察を加えてみたい。

ヒスタミンは組織中に広く分布しており、これは抗原抗体反応を助長し、又ヒスタミンとアセチルコリンはアレルギー反応の際に生ずる有毒物質であるとされている。今、ヒスタミン及びアセチルコリンを線毛上皮に作用させるに、非アレルギー性のものにおいては高濃度以外は単なる運動亢進を見たのみであつたが、アレルギー性のものでは稀薄なものでも明らかにアレルギー反応

と酷似した現象を起した。これはアレルギー現象の場合にはヒスタミンやアセチルコリンが生成され、その結果起る反応であることを暗示するものである。又これ等の細胞はアレルギー反応によつて既にヒスタミンやアセチルコリンを多少保有していることが推定できる。細胞によつては実に鋭敏に作用反応を呈するものがあつたが、反対に高濃度側においても鈍感に反応を現わすものもあつた。これはその細胞体に産生蓄積されたヒスタミン量あるいはアセチルコリンの量の多寡に基づくものであると思われる。而し反応を呈する濃度を比較するとヒスタミンよりもアセチルコリンの方が、より低濃度で反応が強く現われる。これは両者の細胞内における量的関係より、むしろ細胞体における薬物の感受性、あるいは親和性にに基づくものであろうと解釈される。以上の実験結果からみれば、アレルギー反応時には有毒物質としてヒスタミンとアセチルコリンが生成され、そのため病的現象が起るという学説は妥当なものように考えられる。

慢性副鼻腔炎患者のアレルゲンが判明せるものゝ洞粘膜線毛上皮細胞に、そのアレルゲンを作用せしめて、これがアレルギー反応を呈するや否やを検討してみたところ、抗体を有するものゝ線毛上皮は抗原の刺激によつて明らかに細胞の一時的興奮状態、細胞体萎縮、運動停止、線毛脱落、膨化崩壊と短時間の内に、一連の現象を發現した。このことは異種の抗原であるとか又はアレルギー因子を有しないものに高濃度のものを作用させても変化を認めなかつた事実からして、明らかに線毛上皮細胞における抗原抗体反応を呈したものと解釈してもよいであろう。さらに又感作家兎における実験において、感作せるものと同一抗原の稀釈液を作用させ、人線毛上皮と同様の反応が起つたのを見たが、これに反して無感作群においてはいかなる反応も呈しなかつた。このことは人線毛上皮にも抗原抗体反応が起り得ることの証左となすに足るものである。

家兎の組織片においては膨化現象と同時に線毛細胞は基礎膜から離れ自由縁に向つて遊離し崩壊現象を呈しているが、これはアレルゲン刺激によつて細胞が膨化するため体積を増し、細胞の密集群の内にあつて相互の圧迫によるため、基礎膜より離れ自由縁に伸びるものが見られる。大部の細胞は既に崩壊現象を呈し基礎膜から遊離してしまつているにかゝらず、一部の細胞は反応が遅延し、膨化が遅れたものでは、相互の圧迫が無いためか、基礎膜に附着したまま崩壊現象を呈していた。斯く崩壊

現象に時間的ズレのあるのは細胞にも個体の差異があり、抗原の作用が平等に行われないためであろう。

上記の現象は全て顕微鏡下におけるアレルギー反応であつて、実際に生体内においては同様な反応が起るものであるかと考えに達し、家兎副鼻腔をアレルギー反応の場を選定して、感作家兎の副鼻腔内に穿刺によりアレルギーを滴下し一定時間の後にこれを検したが、生体内においては顕微鏡下におけるが如き顕著な反応は出現しなかつた。しかし、Hilding 及び Ballenger の云うが如く、著明なる線毛の脱落現象と細胞体の萎縮現象を観察することはできた。この実験から感作せる粘膜に抗原が接触した場合には、生体内においても線毛細胞にアレルギー反応は起るが、顕微鏡下とはやゝ趣が異なり線毛細胞に軽度の形態学的変性を起すのみである。

前記の生体内における細胞の形態学的変性は感作家兎にアレルギーを頸動脈注射した際にも起り得る。かゝる家兎の副鼻腔粘膜を組織学的に検するに、粘膜は僅かに浮腫状を呈し線毛細胞は軽度に膨化し、線毛は一部脱落して洞内に少量の線維素様の分泌物が存在するのが見られるのみで、前記の顕微鏡下の所見の如き顕著な変化はなかつた。従つて線毛の脱落は生体内では余り高度に起らず、組織を体外に取り出したために起つた現象であると思ふべきである。従つて斯くの如くアレルギー反応を起した粘膜は刺激に対して抵抗力が非常に減弱していることが窺われ、これが将来副鼻腔炎に罹患し易い原因となり得ることが推測できる。血液を介して抗原が洞粘膜に作用することは食餌性アレルギーの場合に条件が酷似しているから人間においても、体内で斯くの如き反応が起り得ることが考えられよう。

自律神経機能はアレルギーにおいて抗体産生及び動員を与える影響を有している。即ちアレルギー素因乃至素質の本態には自律神経緊張状態の異常が大きな役割をなしているものである。江良は実験的アレルギーにおいて鼻の自律神経緊張状態の変化は家兎の実験的鼻アレルギーを増悪させると述べている。1931年 Lucas は線毛運動は神経支配によつて大きな制約を受けると述べたが、Mc-Donald もこれを証認した。私は実験的に家兎にワゴトニーを誘発せしめ、ワゴトニー状態における線毛運動やワゴトニーとアレルギー因子とを共有せる場合の上皮の変化を観察した成績では、ワゴトニー状態下の線毛運動は明らかに減弱を示し、そしてこれが感作されたるものにあつてはさらに機能的減退が強く、アレルギー反応も正常感作家兎のものに比較して極めて迅速に且つ強

く現われた。この実験からして、ワゴトニーの者が副鼻腔炎に罹り易いのは、線毛運動の機能減退により防禦力が減弱し、他方アレルギー反応が高度に起り得るためであると解すべきである。

1955年 Hussarek は副腎皮質の疾病はアレルギー性疾患を助長する。これは副腎皮質によつて抗体形成が促されないならば、超過敏症となり免疫反応は分散されると述べている。Messer-klinger は動物実験により副腎を除去すると指示薬ヒアルロナーゼの運搬は著明に増加する。この現象は毛細管の滲透性によるものであつてこの滲透性が低下すると組織中にヒスタミン様物質が集積しそこに反応は強く起ると述べている。私は実験的に副腎を剔出したものと、甲状腺を切除したものについて検したが、いずれの場合においても線毛細胞は機能減退し、アレルギー反応が正常のものよりも強く発現することを認めた。而し副腎を欠くものの方が後者に比し、線毛の機能減退あるいは細胞の萎縮現象等が強く現われており、又アレルギー反応も前者の方が強く発現する。これによつて副鼻腔は副腎皮質ホルモンによる影響が非常に大であることが窺知される。

Forman は鼻アレルギーは、甲状腺機能障害とは一定の関係はないと述べておるが、Proetz は甲状腺の機能障害は鼻の細菌感染や鼻アレルギーの発現に好都合に働く傾向があると云つてゐる。甲状腺を切除したものでは線毛細胞は軽度の機能減退を認めるのみで、形態学的変性迄もきたさないことよりして、甲状腺は副鼻腔粘膜の病変にさほど重要な因子となつていないように思われる。而しながら副腎摘出と同様、甲状腺を切除した場合でも線毛上皮の機能減退せるものに各々のホルモン剤の刺激を与える事により、その機能が全く正常に復活したことから考えれば、各ホルモンは線毛細胞の生理的機能を維持する上に必須のものであることがわかる。しかしこれ等の内分泌腺は自律神経緊張維持に関与することが大であるから、そのホルモンが直接線毛細胞に働くのか、あるいは自律神経に先づ作用してしかる後線毛細胞に影響を及ぼすのかは明らかではない。私は臨床的に慢性副鼻腔炎に罹患せる患者について検索した結果47%に副腎の機能障害を認めた。さらにこの中83%にアレルギー性のものがあり、副腎機能とアレルギーとは密接なる関係を有していることを推定していたが、この実験結果はこれを裏書きするに十分であらう。

慢性副鼻腔炎の場合に細菌性アレルギーが重要な役割を持つことは近時漸く明らかになつてきた。細菌性ア

ルギーが起つておるとすれば、菌液によつても線毛上皮細胞に前記同様のアレルギー反応が生ずる筈である。こんな考え方から実験を行った所、菌液によつても他のアレルギーと同様な反応が起つた。この場合においては生菌、死菌による差は反応に認められなかつたが、この反応は卵白アルブミン等による反応より約2倍強の長時間を要した。これは細菌体やその分泌物が抗原となることを示すものではあるが、菌体の蛋白質は抗原性が弱いと見え、アレルギー反応の発現時間、発現程度が著しく遅れ且つ低調である。

以上の如く私は人線毛上皮あるいは家兎の粘膜上皮に就て線毛上皮細胞の抗原抗体反応を観察したが、この成績から観れば慢性副鼻腔炎の成立要素中には、アレルギー反応は見逃すことのできない重要な現象であることが推測できる。

V 結 語

私は人並に家兎の線毛上皮細胞にアレルギー反応を生ぜしめ位相差顕微鏡下に観察し次のような結果を得た。

1) 人線毛上皮細胞はヒスタミン刺激に対し、非アレルギー性のものは10倍以下の濃度で崩壊現象を呈するが、それ以上においては単に線毛運動は亢進するのみである。アレルギー性では2,000倍以下の濃度で細胞体の収縮、運動亢進、停止、線毛脱落崩壊現象を呈する。アセチルコリン刺激に対しては非アレルギー性は1,000倍以下で崩壊し、アレルギー性では5,000倍以下で崩壊現象を呈する。ヒスタミン並にアセチルコリン刺激による崩壊現象はアレルギー反応に酷似し、アレルギー反応の場合に前記毒物が産生せられることが窺知される。

2) アレルギー因子を有する人副鼻腔線毛上皮は同一抗原の作用により細胞体収縮、運動の一時的亢進、顆粒の増大、線毛脱落、膨化、崩壊の現象を起し、卵白アルブミンで感作した家兎の副鼻腔粘膜に同一抗原を作用せしむれば、人線毛細胞と同様な変化を起し、基礎膜より遊離し崩壊した。

3) 感作家兎副鼻腔に抗原注入を行えば線毛運動の中等度減弱、細胞収縮、線毛脱落等の変化が起つたが、顕微鏡下で見たような、顕著なアレルギー反応を認め得なかつた。従つて生体内においては顕微鏡下のような高度なアレルギー変化は起り得ないと言える。

4) 感作家兎に抗原動脈注射を施したもので線毛運動は殆んど停止し線毛の高度脱落、細胞の萎縮現象を認めた。斯かる現象は食餌性アレルギーの場合に人間においても発現し得ることが憶測せられ、これが将来副鼻腔炎発生に大きな意義を有するものと考えられた。

5) ワゴトニ状態下の線毛運動は中等度に減弱を示すが、これにアドレナリンを作用せしめると線毛運動は正常に復活する。この状態のものにアレルギーを作用せしめるとアレルギー反応は正常感作家兎のものよりも反応は迅速且つ強く発現する。

6) 副腎を剔出せるものゝ線毛運動は中等度に減弱し且つ2割程度に線毛の脱落があり細胞体は萎縮しているがインテレンを作用せしめると線毛運動は正常に復活する。副腎剔出後感作せるものでは更に線毛運動は微弱であり脱落も高度である。これにアレルギーを作用せしめると短時間内に高度のアレルギー反応を呈する。

7) 甲状腺を切除せる線毛運動は軽度の減弱を示すが線毛脱落及び細胞の収縮は認められない。これにチラーヂンを作用せしむれば線毛運動は正常に復活する。感作せるものゝ線毛運動は軽度に減弱を示すのみであるが、これにアレルギー刺激を加えればよくアレルギー反応を呈する。しかしこの場合の反応は副腎摘出の場合に比し概して軽度である。

8) 細菌沈降反応陽性なるものゝ洞粘膜上皮に同種菌液を作用せしめると、線毛細胞には同様アレルギー反応が起る。而し反応発現時間は他の抗原に比し長く、且低調である。

主 要 文 献

- 1) 渡辺: 日耳鼻, 58巻, 5号, 昭30.
- 2) 清水: 耳鼻臨, 48巻, 9号, 昭30.
- 3) 井上: 日耳鼻, 59巻, 6号, 昭31.
- 4) 戸谷: 日耳鼻, 59巻, 8号, 昭31.
- 5) 湯浅: 細胞学, 同文館, 1942.
- 6) 武田: 臨床アレルギー, 昭31.
- 7) 仁保: 耳喉科, 23巻, 5号, 昭26.
- 8) 矢野: アレルギー, 4巻, 2号, 昭30.
- 9) 江良: 耳鼻臨, 46巻, 3号, 昭28.
- 10) 浜崎: 細胞核の生理と病理, 昭29.
- 11) 石川: アナフィラキシー概論, 昭14.
- 12) 中村: アレルギーの本態, 昭26.
- 13) 岡林: 免疫とアレルギー, 昭18.
- 14) 岡林: 血清免疫誌, 昭25.
- 15) 猿渡: 耳喉科, 4巻, 4号, 昭6.
- 16) 武田: アレルギーと結核, 昭26.
- 17) 畔柳: 臨床アレルギー, 昭31.
- 18) Rose: Anat. Rec. 409; 104, 1949.
- 19) Hansel: Clinical Allergy, 1953.
- 20) Proetz: Applied physiol. of the nose, 1946.
- 21) Ballenger: Ann. ot. etc. 58; 351, 1949.
- 22) Hilding: Ann. ot. etc. 41; 52, 1932.
- 23) Hilding: Ann. ot. etc. 53; 35, 1944.
- 24) Hilding: Ann. ot. etc. 52; 5, 1943.
- 25) Lucas: j. morphol. 53; 243, 1932.
- 26) Gray: Experimental Cytology 1931.
- 27) Messerklinger: Zschr. Laryng. 3; 1, 1956.
- 28) Messerklinger: Zschr. Laryng. 475; 165, 1954.
- 29) Messerklinger: Zschr. Laryng. 344; 169, 1955.

拙筆に当り御懇篤な御指導と御校閲を賜つた恩師白川教授に対し謹んで感謝を捧げる。本論文の要旨は昭和31年6月第16回日本耳鼻咽喉科学会四国地方会において発表し、昭和32年4月第58回日本耳鼻咽喉科学会総会白川教授宿題報告の一部として発表、同時に16mm映画に記録して供覧した。

(原稿到着=昭和33.9.6日一急載)

松 本 論 文 附 図 (第Ⅱ編) (Ⅰ)

第 5 図 人線毛上皮のアレルギー反応 (16mm 映画より転写)

人副鼻腔腺毛上皮・アレルギー刺戟前

アレルギー刺戟後 (5分)

刺 戟 後 (10分)

刺 戟 後 (15分)

刺 戟 後 (20分)

刺 戟 後 (25分)

第 6 図 感作家兎副鼻腔線毛上皮のアレルギー反応 (16mm 映画より転写)

感作家兎副鼻腔線毛上皮 (作用前)

アレルギー刺戟後 (3分)

刺 戟 後 (5分)

刺 戟 後 (10分)

刺 戟 後 (15分)

刺 戟 後 (20分)

松 本 論 文 附 図 (第Ⅱ編) (Ⅲ)

刺 戟 後 (25 分)

刺 戟 後 (30 分)

第7図 感作家兎副鼻腔抗原注入後1時間目のもの、線毛は粗となる

第8図 感作家兎副鼻腔抗原注入後2時間目のもの、細胞萎縮、線毛脱落

第9図 感作家兎抗原動脈注射，細胞体萎縮，線毛脱落

第10図 無感作ワゴトニー状態の線毛上皮

第11図 感作ワゴトニー状態の線毛上皮

第12図 副腎剔除感作家兎の線毛上皮
細胞体萎縮，線毛は粗となる

第13図 甲状腺切除感作家兎の線毛上皮，細胞萎縮線毛脱落は顯著ではない