A DEFENSIVE ROLE OF IgE-MEDIATED REACTION IN THE NOSE

MINORU OKUDA, M.D. TOKUJI UNNO, M.D.

*Dept. of Otolaryngology, Wakayama Medical College, Wakayama**(Director: M. Okuda, M.D.)*

Immunoglobulins of different classes are known to play a role in humoral defense mechanism, and Immunoglobulin E, without any actual evidence, is also expected to perform the same function. From the point of the defensive role, the present study was undertaken in nasal allergy by observing the way in which powdered carbon particles previously insufflated in the nasal cavity are rapidly removed in the nasal provocation test with causative allergen extract.

The ratio of disappearance time of the carbon powder after/before the provocation test decreased markedly in good proportion with the intensity of the provocative reaction. Both sneezing and nasal secretion provoked by allergen contributed to this removal of the powder. When the nasal cavity in one side was tested, the non-tested side also showed a rapid disappearance of the powder.

In conclusion, Immunoglobulin E serves as a gate keeper by removing allergens from the surface of the nasal mucous membrane and by inhibiting the penetration of allergens into the nasal mucosa.

79A—0667, 32821

鼻における IgE による反応の生体防御作用

和歌山県立医大耳鼻咽喉科学教室（主任：奥田 稔教授）

奥田 稔・海野 徳二

各種の免疫グロブリンは免疫反応により生体防御的役割を果たしている。しかし Ishizaka (1966)¹⁾ により新しく発見された免疫グロブリン E (IgE) の防御的意義は明らかでない。著者 (1969²⁾, 1972³⁾) は IgE の機能の一つは、鼻粘膜表面の抗原の粘膜内侵入阻止であることを、放射性同位元素 ¹²⁵I 標識ブタクサ花粉抗原を用いて証明した。この侵入阻止の主要なメカニズムは、発症で生じたくしゃみ、水性鼻汁が粘膜表面の異物を除去することと考え、今回ヒトで実験的に証明した。

実験方法

1. 鼻粘膜表面炭粉消失時間の測定

著者 (1962)⁴⁾ がすでに測定法を発表した。座位で、あらかじめ擤鼻または吸引で鼻内鼻汁を完全に、粘膜を刺激しないよう除去した後、純植物性活性炭末(片山化学)をルーツエ吹粉器で両側鼻腔一面に様に撒布した。炭末粒子の大きさは $0.1 \sim 10 \mu$ 、量は一側約 10mg であつ

た。撒布後正常呼吸下に鼻鏡検査を行い、炭末が中鼻甲介、下鼻甲介の前端、中隔の一部に限局して僅かに付着する程度に鼻内から消失する時間を測定し、これを消失時間 (CDT, carbon disappearance time) とした。

2. 鼻汁量の測定

あらかじめ重量を測定した防水紙(葉包紙)で両側を擤鼻させ、得られた鼻汁の重量を測定した。この際鼻内から過剰の鼻汁が完全に消失するのを鼻鏡検査で確かめた。鼻汁に混じた炭粉の重量は 20mg 以内なので無視した。

3. 誘発後の炭粉消失時間の測定

成人ハウスダスト鼻アレルギー患者53人の CDT をまず測定し、つづいて炭粉末を撒布後、生理的食塩水で湿润した対照ディスク(トリイ)を右下鼻甲介前端に付着させ、CDT を測定した。次に過剰鼻汁除去後再び炭粉末を撒布、右下鼻甲介を生理的食塩水で湿润した誘発デ

ディスク(トリイ)で誘発した。ディスク含有ハウスダスト抗原量は重量 250 μ g, PN 4.4 μ g であった。誘発法はすでに著者ら(1971)⁹⁾が発表した。誘発反応の強さ、CDT を測定した。

4. 擤鼻後炭粉消失時間の測定

正常鼻で、下気道に著変のない成人16人の CDT をまず測定し、ついで過剰の鼻汁がないのを確めた後再び炭粉を撒布、直ちに一侧づつ交互に3回強く擤鼻させ、以後は正常呼吸のまま CDT を測定した。

また上記12人に炭粉撒布し、炭粉が消失するまで擤鼻を続けさせ、消失に要する擤鼻回数を測定した。

さらに副鼻腔炎、上気道疾患のない成人鼻アレルギーで、過剰の鼻汁を有する17人に炭粉撒布後直ちに擤鼻させ、消失に要する擤鼻回数、鼻汁量を測定した。

実験成績

1. 鼻アレルギー 53 人の平均 CDT は右 14.4 分、左 14.8 分であった。ひきつづき測定された2回目の CDT は平均右 16.5 分、左 14.6 分であった。また対照ディスク負荷後の CDT は負荷側で 15.4 分であった。

2. 誘発後 CDT は著じるしく短縮した。誘発後/前の比を求めると、誘発の強さ 3+ で 0.17 ± 0.10 , 2+ で 0.23 ± 0.15 , 1+ で 0.59 ± 0.54 , 0 で 1.06 ± 0.46 で、誘発反応の強さと CDT の短縮は中央値テストで $P < 0.01$ で有意に相関した(表1)。この短縮は非誘発側にもみられ、誘発 3+ で 0.24 ± 0.15 , 2+ で 0.28 ± 0.25 , 1+ で 0.54 ± 0.31 , 0 で 0.91 ± 0.28 であった(表1) 誘発反応の強さは、くしやみ、水性鼻汁、粘膜腫脹の3つのう

表1 炭粉消失時間と誘発反応の強さ

		例数	誘発側	非誘発側
反応の強さ	3+	12	0.17 ± 0.10	0.24 ± 0.15
	2+	17	0.23 ± 0.15	0.28 ± 0.25
	1+	12	0.59 ± 0.54	0.54 ± 0.31
	0	12	1.06 ± 0.46	0.91 ± 0.28

数字は誘発後/前の炭粉消失時間の比

表2 鼻汁量と誘発反応の強さ

		例数	鼻汁量(g)
反応の強さ	3+	4	0.88
	2+	7	0.78
	1+	3	0.23
	0	7	0.15

ち、症状が1つ以下を0、症状2つを1+, 3つでくしやみ5以下を2+, 6以上を3+とした。

発症から消失までの平均時間は右 93.9秒, 左 148.1秒であった。

3. 誘発後/前の CDT の平均は0.33, 鼻汁量の平均は0.51gであり、個々で、両者は $r = -0.57$ (相関係数)で $P < 0.01$ で有意に相関し、鼻汁が多ければ短縮も大きかった。

また鼻汁量と誘発反応の強さも中央値テストで、 $P < 0.05$ と有意に相関し、誘発 3+ で 0.88g, 2+ で 0.78g, 1+ で 0.23g, 0 で 0.15g であった(表2)

4. 擤鼻3回で消失時間は短縮し、擤鼻後/前比は右 0.39 ± 0.28 , 左 0.33 ± 0.33 であった。

炭粉消失に要する擤鼻回数は、過剰鼻汁がなければ1~14回、平均4.4回、鼻汁があれば1~5回、平均1.6回であった。

考 察

アトピー性鼻アレルギーの診断に抗原抽出物による鼻粘膜誘発反応が古くからルーチンに用いられている⁹⁾。

1) おこる反応は鼻アレルギー症状と同一であり、2) 鼻アレルギー患者に抗原特異的な即時型反応であり、3) 血清中 IgE 抗体量と相関があり、4) 誘発後鼻汁好酸球、好塩基性細胞が増加し、5) 特異的減感作療法や抗ヒスタミン剤の投与で減弱し、6) 抗原のかわりに抗ヒト IgE 血清の誘発でも上記現象がみられ、7) III, IV型アレルギーでは抗原誘発にみられるくしやみ、大量の水性鼻汁はみられず、誘発にみられる症状は、花粉症などの吸入性アトピー性鼻アレルギーに特異的であるなどの著者^{2), 7), 11), 12)}らの一連の研究成績からみても、本実験の抗原誘発による発症の主要なメカニズムはアトピー性アレルギーと考えてよからう。

本実験の CDT の短縮は、発症後短時間でおき、発症しなければおこらないので、発症によるくしやみ、水性鼻汁が炭粉除去に働いたと考えてよからう。

くしやみ、水性鼻汁に異物除去能があるといわれているが、詳細な実験データに接することができなかった。本実験で、くしやみ、水性分泌の程度が強ければ、CDT の短縮も大きいのは証明されたが、両者の関与を別々に検討するのは、両者を別々に誘起できないため困難であった。そこでおなじ呼吸を利用した異物除去法である擤鼻をくしやみに代用した。くしやみと擤鼻の aerodynamics を body plethysmography と Krough spirometry で測定したが、呼吸相の持続時間は前者 627.5msec, 後

者 800msec, 最大流速は前者 5.77LPS, 後者 3.20LPS, 呼気量は前者 1.65L, 後者 1.8L で類似していた。

3回の擤鼻で CDT は $\frac{1}{3}$ に短縮し, 連続6回の擤鼻で炭粉は消失し, くしゃみによる異物除去能の強さを推定できた。さらに鼻汁が過剰なら3回以内の擤鼻で炭粉は消失し, 鼻アレルギーのように過剰分泌のある患者では CDT がさらに短かかった。

鼻汁量と誘発反応の強さ, CDT は相関するので, 鼻汁の分泌が異物除去に働くのが示唆された。くしゃみを伴わない誘発1+では, 鼻汁量が 0.23g で, 消失時間は0.59に短縮した。それゆえ, 鼻汁は粘膜表面を洗浄し, くしゃみによる異物除去を容易にし, 異物除去に働くと考えられる。

さらに興味あるのは右鼻腔刺激で左にも CDT の短縮がみられた。くしゃみによる呼気は両側鼻腔を通り異物除去に働くが, そのほかに一側刺激で他側に分泌充進がおこるのを著者(1974)⁷⁾は観察しているので, 左側の短縮に鼻汁も関与していると考えている。

くしゃみ, 水性鼻汁は鼻アレルギーに特異的ではないが, アレルギーで誘発された両者が粘膜表面の異物を除去するのが実証された。IgE 反応による異物除去は Rothwell (1972), Kelly (1972) が寄生虫で報告しているが, 気道ではこの考えは提出されていない。最近 Steinberg (1974) が IgE 反応で透過性の増した血管から IgG 抗体が局所に移動し, 防御に働くと報告している。著者(1973)^{7), 11)}は粘膜内に侵入した抗原に対しては IgG 抗体の移動による抗原の中和, 血流停止による抗原の血流内侵入阻止などの防御機構が働くのを, 動物, 人で組織学的に, 微少循環の動的観察から, また組織内に注入された標識抗原のクリアランスから検討した。すなわち組織内に侵入した抗原は, これを局所にとどめ, 循環血流への流入を阻止するが, それよりも, 粘膜表面の異物を排除して抗原の粘膜内侵入を阻止するメカニズムは生体の防御反応としてより積極的な意義がある。IgE による反応は粘膜内侵入阻止, 血流内侵入阻止に働くが, 特に前者は注目されるべきである。しかしながらこの防御反応が人体にとって必須か, 鼻アレルギー症状のない人では, これにかわりどんな抗原の除去法があるかさらに検討の必要がある。

ま と め

鼻粘膜における IgE アレルギー反応の結果おこるくしゃみ, 水性鼻汁は粘膜表面の抗原を鼻外に排除する働きがある。これが IgE 反応の生体防御作用の一つと考

えられた。

文 献

- 1) Ishizaka, K., Ishizaka, T.: Human reaginic antibodies and Immunoglobulin E. J. Allergy 42, 330-363, 1968.
- 2) 奥田 稔他: 鼻アレルギーの発症機序をめぐって, アレルギー, 18, 653-691, 1969.
- 3) Okuda, M.: Mechanism and pathogenesis of ragweed pollen nasal allergy. Wakayama Med. Report 15, 143-152, 1972.
- 4) 奥田 稔: 線毛機能よりみた鼻腔の病態. 耳喉34, 579-582, 1962.
- 5) 奥田 稔他: 鼻アレルギー診断用誘発ディスクの臨床的検討. 耳喉43, 225-230, 1971.
- 6) Sherman, W.B.: Hypersensitivity Mechanism and Management. W.B. Saunders Co. 1968.
- 7) 奥田 稔: 鼻アレルギーの基礎と臨床. 耳鼻20, 297-344, 1974.
- 8) Rothwell, T.L.W., Dineen, J.K.: Cellular reactions in guinea-pigs following primary and challenge infection with *Trichostrongylus colubriformis* with special reference to the roles played by eosinophils and basophils in rejection of the parasite. Immunol. 22, 733-745, 1972.
- 9) Kelly, J.D., Ogilvie, B.M.: Intestinal mast cell and eosinophil numbers during worm expulsion in nulliparous and lactating rats infected with *Nippostrongylus brasiliensis*. Int. Arch. Allergy 43, 497-508, 1972.
- 10) Steinberg, P., Ishizaka, K., Norman, P.S.: Possible role of IgE mediated reaction in immunity. J. Allergy 54, 359-366, 1974.
- 11) 奥田 稔他: 実験的アトピー性アレルギー. 耳鼻19, 451-457, 1973.
- 12) Okuda, M.: Response of the human nasal mucous membrane to anti-human IgE serum. Arch. Oto-Rhino-Laryng. 211, 25-33, 1975.

(本論文の要旨は第25回日本アレルギー学会総会で発表された)

(原稿受付 昭和51.4.20日)