鼻アレルギーの鼻粘膜線毛運動機能に関する研究

大阪市立大学医学部耳鼻咽喉科学教室（主任：中井義明教授）

大橋 淑 宏, 中井 義 明, 丸岡 健 一, 池岡 博 之,
井元 俊 夫, 高野 啓 江, 木原 匠 子

CILINARY ACTIVITY OF NASAL ALLERGY MUCOUS MEMBRANE

YOSHIHIRO OHASHI, M. D., YOSHIAKI NAKAI, M. D., KENICHI MARUOKA, M. D.,
HIROSHI IKEOKA, M. D., TOSHIO IMOTO, M. D., HIROE TAKANO, M. D.
and SHOKO KIHARA, M. D.

Department of Otolaryngology, Osaka City University Medical School, Osaka

The main pathogenesis of nasal allergy lies in the immunological response of allergens and specific IgE antibodies. However, non-specific pathology of nasal mucous membrane induced by recurrence of type I allergy on the nasal mucous membrane might exert various influence on the nasal allergy.

Such being the case, in order to examine the pathophysiology of nasal allergy mucosa, the ciliary activity of the inferior turbinate mucosa of 35 patients with nasal allergy and 4 normal persons were investigated by the photo-electric method in the present work. From the present study, the following results were obtained.

1. The mean value of ciliary beating frequency on the inferior turbinate mucona in normal persons was 753 ± 46 .
2. In 32 of 35 cases with nasal allergy, ciliary activity of the nasal mucosa was observed, and the mean value of the ciliary beating frequency was 544 ± 128 .
3. From a multivariate analysis of the present data, the ciliary activity of nasal allergy mucosa had a close correlation with how long the patients have been suffered from nasal allergy and what type of nasal allergy they are.

It has been suggested from the present work that ciliary activity of patients with nasal allergy is declined and the reduced ciliary activity of nasal mucosa may complicate the pathology of nasal allergy. Therefore, the significance of possible consideration of the pathophysiology of nasal mucosa in the treatment of nasal allergy has been strongly suggested.

Key words: Nasal allergy, Ciliary activity, Allergic work-up,
Multivariate analysis

A87—1511—32822

緒 言

鼻アレルギーはその名称が示しているように鼻腔をその主たる反応の場として繰り返しひろげられるⅠ型アレルギー反応の結果として生じる病態である。このため鼻ア

レルギーの病因、病態の主役は鼻粘膜におけるアレルギーとレアギン抗体の免疫学的応答にあることは疑う余地もないが、鼻アレルギーに関する臨床上的問題のすべてが免疫学のみで解決されうるとは考え難いことも確かなと

こである。鼻アレルギーの病態をより深く理解するためには、鼻アレルギーを非アレルギー的な側面からも検討することが必要と考えられる。

一方、鼻腔粘膜には他の気道粘膜と同様に粘液線毛運動機能が存在し、これが気道における生体防御機能の一つとして鼻腔の清浄化作用を担っている¹⁾²⁾。最近では、種々の気道疾患で線毛運動機能が障害されていること^{3)~12)}、また線毛運動機能の改善により気道病態も改善されうる可能性なども報告されており¹³⁾、線毛運動機能の重要性に対する認識は深まりつつある。

鼻アレルギーにおいても、鼻粘膜線毛運動機能は抗原の鼻粘膜内への侵入や鼻腔内停滞阻止に関与していると考えられ、鼻粘膜線毛運動機能は鼻アレルギーの発症や進展に複雑に関与しているものと考えられる。したがって、鼻アレルギーの鼻粘膜病態を示す一つの指標として線毛運動機能を検討することは鼻アレルギーの治療を考えるうえでも重要であろうと考えられるが、鼻アレルギーにおける鼻粘膜線毛運動機能を検討した報告は少ない。

本論文においては、鼻アレルギー患者の鼻粘膜病態を線毛運動機能の面より検討し、鼻アレルギーにおける鼻粘膜線毛運動機能の意義について考察を加えた。

研究対象および方法

1. 対象

昭和58年3月より昭和58年8月までの間に当施設の鼻アレルギー外来を受診した鼻アレルギー患者のうちで、これまでにいかなる抗アレルギー治療も受けたことがなく、本試験への参加を承諾した者を対象とした。また、対照群としては、鼻疾患の既往のない医局員を選択した。

本試験に参加を承諾した鼻アレルギー患者は35名で、健常対照は4名であった。

2. 方法

対象患者35名に皮膚試験、鼻粘膜誘発反応、鼻汁好酸球検査を施行し、奥田¹⁴⁾の診断基準により、アレルギー性の判定ならびに抗原の決定をした。また、上記の鼻アレルギー検査を施行した。2週間後に鼻鏡観察下に右下鼻甲介中央部の粘膜上皮を生検し、生理食塩水中で30°Cにおける線毛運動数をphoto-electric methodを用いて測定した⁹⁾。

鼻疾患を有しない健常者についても、同様の方法で鼻鏡観察下に右下鼻甲介中央部の粘膜上皮を生検し、

図1 健常人4名の鼻粘膜線毛運動

健常人4名の鼻粘膜線毛運動数はそれぞれ、818±31打/分(C1)、744±20打/分(C2)、760±31打/分(C3)、690±23打/分(C4)であった。また、健常人4名の平均線毛運動数の平均は753打/分であった。

photo-electric methodにより線毛運動数を測定した。

成績

1. 健常者の鼻粘膜線毛運動機能

健常人4名(C1-C4)の右下鼻甲介中央部の粘膜における線毛運動数(打/分)は図1に示すごとくであった。すなわち、4名の平均線毛運動数はそれぞれ、818±31打/分(C1)、744±20打/分(C2)、760±31打/分(C3)、690±23打/分(C4)であった。また、健常人4名の平均線毛運動数の平均は753打/分であった。

2. 鼻アレルギー患者の鼻アレルギー検査成績

35名の鼻アレルギー患者の背景および検査成績を表1

表 1 35名の鼻アレルギー患者の背景と検査成績および線毛運動数

症例番号	年齢	性	罹病年数	病 型		重症度	誘発反応	分 時 線毛運動数	主抗原	重複抗原
				通年性	季節性					
1	15	♂	<1	○		軽	卅	698±25	HD	
2	8	♀	<1	○		中	+	678±30	HD	
3	41	♂	7	○	○	重	卅	383±18	HD	ス キ
4	10	♂	4	○		重	卅	451±40	HD	
5	36	♀	3	○		軽	+	623±30	HD	
6	42	♀	7	○		中	卅	485±89	HD	
7	45	♀	3		○	軽	卅	679±40	フタクサ	
8	7	♂	<1	○		中	卅	775±42	HD	
9	39	♀	11	○		重	卅	0±0	HD	
10	16	♀	<1	○		軽	卅	684±25	HD	
11	23	♂	9	○	○	重	卅	338±26	HD	フタクサ
12	29	♂	3	○		中	+	643±36	HD	
13	35	♀	2	○	○	軽	卅	606±27	HD	ス キ
14	8	♀	6	○		重	卅	486±32.8	HD	
15	7	♂	<1	○		重	卅	670±30	HD	
16	36	♀	12	○	○	重	卅	413±20	HD	ス キ
17	22	♀	5	○		中	卅	484±68	HD	
18	49	♂	18	○	○	中	卅	274±23	HD	ス キ
19	35	♀	10	○	○	重	卅	375±65	HD	ス キ
20	47	♂	12	○	○	重	卅	0±0	HD	ス キ
21	45	♀	<1	○	○	中	卅	611±28	HD	フタクサ
22	15	♀	<1	○		軽	+	723±23	HD	
23	39	♂	4	○		中	卅	540±36	HD	
24	44	♀	4	○		中	卅	504±28	HD	
25	41	♂	<1	○		中	卅	688±21	HD	
26	32	♀	6	○		重	卅	459±58	HD	
27	13	♀	8	○	○	中	+	596±46	HD	ス キ
28	12	♀	5	○	○	軽	卅	348±38	HD	ス キ
29	27	♂	6	○		重	卅	533±23	HD	
30	14	♂	6	○		中	+	544±22	HD	
31	52	♂	<1		○	重	卅	642±23	フタクサ	
32	18	♀	8	○	○	中	卅	0±0	HD	ス キ
33	35	♀	<1		○	中	卅	608±30	フタクサ	
34	47	♂	15	○		軽	卅	384±19	HD	
35	22	♀	7	○	○	中	卅	491±21	HD	ス キ

に示した。なお、鼻汁酸球検査成績は全例で陽性であった。35名中32名の鼻アレルギー患者における主抗原はハウスダストで、このうち12名ではフタクサまたはスギが重複抗原として認められた。また、35名中3名（症例7, 31, 33）では主抗原はフタクサであった。

3. 鼻アレルギー患者の鼻粘膜線毛運動機能

35名の鼻アレルギー患者の非発作期における右下鼻甲介中央部粘膜の線毛運動数（打/分）を表1に示した。35名中32名で線毛運動の存在が認められたが、3名では線毛運動は全く観察されなかった。35名の鼻アレルギー

図 2 鼻アレルギー患者の鼻粘膜線毛運動

患者の線毛運動数の平均は 498 ± 195 打/分 で、また線毛運動の認められなかった 3 名を除外した 32 名の線毛運動数の平均は 544 ± 128 打/分 であった。また、線毛運動の認められた 32 名の鼻アレルギー患者の線毛運動数を図 2 に示した。

考 察

鼻アレルギーの機作は鼻粘膜におけるアレルギーとアレルギー抗体の結合により肥満細胞よりヒスタミンなどの chemical mediator が放出されることにある。その結果として、くしゃみ発作、水性鼻汁、鼻閉が生じるが、これらの鼻症状は抗原の鼻腔からの排除機能としての意義も有しているものと考えられている。

一方、鼻腔粘膜、特に呼吸部の鼻粘膜は多列円柱線毛上皮より構成されており、他の気道粘膜と同様に粘液線毛系による気道浄化機能が鼻粘膜にも備えられている¹⁾²⁾。したがって、アレルギーが鼻腔内に侵入した際にも、鼻粘膜の線毛運動機能によりアレルギーは鼻腔より排除される仕組みになっており¹⁵⁾、鼻粘膜線毛運動機能もまた鼻アレルギーにおいて防御的な作用を担っているものと考えられる。健康な状態においては、鼻粘膜など気道粘膜の線毛運動数は約 800 打/分であり⁹⁾¹¹⁾¹²⁾、種々の病態において気道粘膜の線毛運動数は低下することが

知られている⁹⁾¹⁰⁾¹²⁾。また、種々の病態において鼻粘膜の粘液線毛輸送機能が低下することもよく知られているところである³⁾⁴⁾¹⁶⁾¹⁷⁾。さらに、鼻アレルギー患者の鼻粘膜では線毛細胞の減少や杯細胞の増加、上皮細胞の破壊、また線毛形態の変化が認められるとする形態学的な報告も多い¹⁴⁾¹⁵⁾¹⁸⁾¹⁹⁾。

以上のような点より考えると、鼻アレルギー鼻粘膜では繰り返される抗原抗体反応の結果として、非特異的な病態が惹起され、線毛運動機能も障害されている可能性が大きい。そこで、本研究では 35 名の鼻アレルギー患者の非発作期における下鼻甲介中央部粘膜の線毛運動数を測定し、4 名の健康人の下鼻甲介中央部粘膜の線毛運動数と比較検討した。35 名中 32 名の鼻アレルギー粘膜では線毛運動が観察されたが、3 名の鼻アレルギー患者では線毛運動は認められなかった。本研究での研究材料は生検標本であった点を考慮に入れると、線毛運動が観察されなかった理由のひとつとして、標本採取時の人工的な障害も考えられる²⁰⁾。そこで、線毛運動の観察された 32 名の鼻アレルギー患者の健康人との線毛運動数を比較した。健康人群では線毛運動数の平均は 753 ± 46 打/分であったのに対して、鼻アレルギー患者群では線毛運動数の平均は 544 ± 128 打/分であり、鼻アレルギー患者では鼻粘膜線毛運動機能の障害が認められた。

図3 鼻アレルギー患者の鼻粘膜線毛運動数と病型の相関性

図4 鼻アレルギー患者の鼻粘膜線毛運動数と罹病年数の相関性

次に鼻アレルギー患者における鼻粘膜線毛運動機能の低下度と病歴およびアレルギー検査成績の関係を図3-6に図示した。鼻アレルギー患者の重症度、鼻粘膜誘発反応の程度と線毛運動数との間には大きな相関性は認めなかったが、病型および罹病年数と線毛運動数との間には相関性が認められた。また、鼻アレルギーにおける線毛運動機能はいかなる因子によってどの程度の影響を与えられているかを数量的に検討するために、多変量解析の手法である数量化理論Ⅰ類を用いて解析を施行した²¹⁾²²⁾²³⁾。年齢、性、罹病年数、病型、重症度、誘発反応の程度の6項目について、それぞれの項目を2または3のカテゴリーに分類し、線毛運動数を推定するための各々のカテゴリースコアを求めた(表3)。表2で各々の項目のカテゴリースコアの合計が線毛運動数の予測値になることを示している。したがって、カテゴリースコアが負の方向に大であるほど線毛運動数低下の要因として大きな因子であることを示している。また、6項目の因子について、偏相関係数を求め、これを図7に示した。この場合の重相関係数は0.8953であり、推定量と実際の値とは極めて近似していることが認められた。

以上の多変量解析より、鼻アレルギー患者の下鼻甲粘膜の線毛運動数は罹病年数と病型に左右されており、罹病年数が長期におよぶほど、また通年性でかつ季節性の症例では線毛運動機能の障害が高度であることが認められた。

ところで、鼻アレルギーと線毛運動の関連性については、奥田の報告によると、花粉症患者の鼻粘膜上皮は破壊されていたり、杯細胞におきかえられていて線毛運動による運搬能は低下しているが、花粉を除外できないほど高度には障害されていないとされている²⁴⁾。また、奥田は鼻アレルギー患者のin vivoでの線毛輸送機能を検査し、対照の健康人と差はなく、臨床的には線毛機能は正常であったとしている¹⁹⁾。奥田と著者らの成績の差異は粘液線毛系における液性因子によって説明されるものと考えられる。すなわち、著者らはmucous blanketの液性因子を除去した後の生理食塩水中での線毛運動活性(ciliary activity)を測定したのに対して、奥田は液性因子も含めた粘液線毛系による粘液線毛輸送機能(mucociliary activity)を測定したために生じた差異であろうと考えられた。

図 5 鼻アレルギー患者の鼻粘膜線毛運動数と重症度の相関性

図 6 鼻アレルギー患者の鼻粘膜線毛運動数と誘発反応の程度の相関性

重相関係数=0.8953

図 7 鼻アレルギー患者の線毛運動数に対する6項目の重症度

表 2 線毛運動数を推定するためのカテゴリースコア

年 齢	～14歳	-3.8
	15～29歳	4.8
	30～	-0.5
性	男	-4.0
	女	3.1
罹病年数	1年未満	153.3
	1～5年	-8.1
	5年～	-72.6
病 型	通 年 性	-5.6
	季 節 性	193.5
	通年性+季節性	-47.3
重 症 度	軽 症	-1.1
	中 等 症	6.7
	重 症	-8.5
誘発反応	軽 度	74.4
	中 等 度	-35.7
	高 度	8.1

一方、奥田¹⁵⁾によると抗原誘発によっても線毛形態に変化が認められなかったと報告されているが、Chevance²⁵⁾はモルモット鼻腔内に多量の花粉を入れた際に、1～10分で線毛運動は停止したと述べられている。また、著者らも花粉に含まれる有機酸により線毛運動の低下を実験的に観察している²⁶⁾。Chevance²⁵⁾および著者ら²⁶⁾の報告は非感動物での成績であるので、今後は鼻アレルギー患者および感動物を対象として抗原誘発時の線毛運動の病態についても検討する必要があると考えられる。

本研究の成績より、鼻アレルギー患者の鼻粘膜線毛運動機能は障害されており、この線毛運動機能障害は鼻アレルギーの病態を複雑に修復している可能性が示唆された。したがって、鼻アレルギー患者の治療にあたってはI型アレルギー反応の場である鼻粘膜の病態生理をも考慮に入れた治療が必要であろうと考えられた。

結 語

鼻アレルギーにおける鼻粘膜局所の病態生理を検討するために、photo-electric method を用いて、35名の鼻アレルギー患者および鼻疾患を認めない健常人4名の下鼻甲介中央部粘膜の線毛運動数(打/分)を測定し、以下の成績を得た。

- 1) 健常人群では線毛運動数の平均は 753 ± 46 打/分であった。
- 2) 鼻アレルギー患者35名中32名で線毛運動が観察され、その平均は 544 ± 128 打/分であった。
- 3) 鼻アレルギー患者の下鼻甲介粘膜の線毛運動機能は罹病期間と病型に相関することが多変量解析より認められた。

以上の成績より、鼻アレルギー患者の治療に際しては、I型アレルギーの反応局所である鼻粘膜の病態生理をも考慮に入れることも必要であることが示唆された。

参 考 文 献

- 1) 坂倉康夫 他: ヒト鼻腔の粘液纖毛機能 日耳鼻 83: 1592-1598, 1980.
- 2) Proctor DF et al: Nasal mucociliary clearance in man. Ciba Found Symp 54: 219-230, 1978.
- 3) 間島雄一 坂倉康夫 松原隆志 村井須美子 三吉康郎: 慢性副鼻腔炎鼻汁の粘液纖毛輸送機能に及ぼす影響 日耳鼻 85: 621-628, 1982.
- 4) 鶴飼幸太郎: 鼻粘液線毛恒常性機構 — 各種刺激に対する粘液線毛機能の反応性について — 日耳鼻 83: 1599-1609, 1980.
- 5) Sakakura Y et al: Mucociliary function during experimentally induced rhinovirus infection in man. Ann Otol Rhinol Laryngol 82: 203-211, 1973.
- 6) Reimer Å et al: The mucociliary activity of the upper respiratory tract. III A function and morphological study on human and animal with special reference to maxillary sinus disease. Acta Otolaryngol (Stockh) Suppl 355: 1-20, 1978.
- 7) Santa Cruz R et al: Tracheal mucous velocity in normal and patients with obstructive lung disease; Effect of terbutaline. Am Rev Respir Dis 109: 458-463, 1974.
- 8) Ohashi Y, Nakai Y, Nakata J et al: Effects on the ciliary activity and morphology of rabbit's nasal epithelium exposed to tetrahydrofuran. Osaka City Medical Journal 29: 1-14, 1983.
- 9) Ohashi Y and Nakai Y: Functional and morphological studies on chronic sinusitis mucous membrane 1. Reduced ciliary action in chronic sinusitis. Acta Otolaryngol (Stockh) Suppl. 397: 3-9, 1983.
- 10) Ohashi Y and Nakai Y: Functional and morphological studies on chronic sinusitis mucous membrane 2. Functional and morphological pathology of chronic sinusitis mucous membrane. Acta Otolaryngol (Stockh) Suppl 397: 11-48, 1983.
- 11) Ohashi Y and Nakai Y: Mucociliary activities in fetal rabbits. Acta Otolaryngol 97: 351-358, 1984.
- 12) 大橋淑宏: 気道線毛上皮細胞の機能と形態に関する研究 阪市医誌 32: 427-460, 1983.
- 13) Ohashi Y, Nakai Y, Zushi K et al: Functional and morphological studies on chronic sinusitis mucous membrane 3. Enhancement of ciliary action by a β -adrenergic stimulant. Acta Otolaryngol (Stockh) Suppl 397: 49-59, 1983.
- 14) 奥田 稔: 鼻アレルギー診療の実際 金原出版, 東京, 1976.
- 15) 奥田 稔: 鼻アレルギーの基礎と臨床 耳鼻 20: 297-344, 1974.

- 16) 間島雄一, Swift DL, Bang BG and Bang FB: SO₂曝露によるニワトリ鼻腔粘液纖毛機能低下の機構についての研究 耳鼻臨床 74: 1191-1203, 1981.
- 17) Wakabayashi M et al: Mucociliary transport in chickens infected with Newcastle disease virus and exposed to sulfur dioxide. Arch Environ Health 32: 101-108, 1977.
- 18) Mygind N and Bretlau P: Scanning electron microscopic studie on the human nasal mucosa in normal persons and in patients with perennial rhinitis I. Cilia and microvilli. Acta Allergol 28: 9-27, 1973.
- 19) Takasaka T, Sato M and Onodera A: Atypical cilia of the human nasal mucosa. Ann Otol Laryngol 89: 37-45, 1980.
- 20) 大橋淑宏 中井義明 箕輪靖弘: 家兎胎生晚期気道線毛運動の特殊性に関する機能的ならびに形態学的研究 日気食会報 32: 422-432, 1981.
- 21) Hayashi C: On the prediction of phenomena from qualitative data and quantification of the qualitative data from the mathematical-statistical point of view. Ann Inst statist Math Tokyo 3: 69-98, 1952.
- 22) Imoto T and Stahle J: The clinical picture of Meniere's disease in the light of glycerin and urea tests. Acta Otolaryngol. (Stockh) 95: 247-256, 1983.
- 23) Imoto T and Nakai Y: Otoneurological test results analyzed by means of a quantitative statistical method. ORL 45: 203-215, 1983.
- 24) Okuda M: Mechanisms and pathogenesis of ragweed pollen nasal allergy. Wakayama Med Rept 15: 143-152, 1974.
- 25) Chevance LG: Experimental pollinosis. Acta Otolaryngol (Stockh) 72: 121-133, 1971.
- 26) 大橋淑宏 中井義明 原田博文 村岡道徳 大迫茂人: 花粉有機酸の気道粘膜におよぼす影響に関する実験的研究 — 線毛運動機能と微細構造の観察 — 日気食会報 33: 287-296, 1982.

なお、本論文の要旨は日耳鼻大阪地方連合会第206回例会および第22回日本鼻科学会において発表した。

(原稿受付 昭和 59. 4. 13日)

別刷請求先 〒545 大阪市阿倍野区旭町 1-5-7

大阪市立大学医学部耳鼻咽喉科学教室

・ 大橋 淑宏