卵白アルブミン感作鼻アレルギーモルモットにおける 鼻粘膜ムスカリニック受容体の変化と薬物療法による影響

秋田大学医学部耳鼻咽喉科学教室（主任：戸川 清教授）

寺田 修久, 今野 昭義, 安藤 英樹, 伊藤 永子, 戸川 清

秋田大学医学部麻酔学教室（主任：鈴木正大教授）

寺田 美恵

CHANGES OF MUSCARINIC RECEPTORS IN NASAL MUCOSA IN GUINEA PIGS SENSITIZED WITH OVALBUMIN AND EFFECT OF ANTI-ALLERGIC DRUGS TO THESE RECEPTORS

NOBUHISA TERADA, M.D., AKIYOSHI KONNO, M.D., HIDEKI ANDO, M.D.
EIKO ITO, Ph.D. and KIYOSHI TOGAWA, M.D.

Department of Otorhinolaryngology, Akita University School of Medicine, Akita

YOSHIE TERADA, M.D.

Department of Anesthesiology, Akita University School of Medicine, Akita

Our previous study showed that the increased density of cholinergic muscarinic receptors (muscarinic receptors) in the nasal mucosa of subjects with nasal allergy is induced secondarily by some pathophysiological changes in the nasal mucosa which is related intimately with the development of hyperreactive nasal symptoms.

The present study was designed to elucidate the mechanism of an increase in the density of muscarinic receptors. Guinea pigs were sensitized intraperitoneally using 20 μ g ovalbumin and 10mg of aluminum hydroxide in 1 ml of normal saline 7 times every 2 weeks. After that, transairway sensitizations was performed by ultranebulization of 3ml of 0.01% ovalbumin in normal saline consecutively for 5 days. One week later, nasal provocation was performed daily for 7 days by nasal instillation of 50 μ l of 1% ovalbumin in normal saline, which caused typical hyperreactive nasal symptoms in most guinea pigs. Then the effect of anti-allergic drugs to cholinergic receptors was studied.

After provocation, DSCG (4mg/body) or flunisolide (50 μ g/body) was administered by nasal instillation. And azelastine (2mg/body), clemastine (2mg/body) or tranilast (300mg/body) was given orally daily for 4 weeks. During administration of drugs, nasal provocations were continued 3 times for a week.

The increased density of muscarinic receptors was reproduced in the nasal membrane of guinea pigs which was provoked repeatedly with antigen after trans-airway sensitization. On the other hand, no significant change was observed in the nasal membrane of guinea pigs sensitized with ovalbumin without nasal provocation. All of anti-allergic drugs studied suppressed an increase in the density of muscarinic receptors. However, no significant change was observed in the density of muscarinic receptors when azelastine or clemastine was administered to normal guinea pigs.

There were no significant changes in the affinity of muscarinic receptors in the nasal mucosa between corresponding groups.

Above results indicate that an increase in the density of muscarinic receptors observed in the nasal mucosa of subjects with nasal allergy has been induced secondarily by some of chemical mediators which have been released by antigen antibody reactions. Chemical mediators, besides causing nasal allergic symptoms, may act as an aggravating factor in vicious cycle promoting hyperreactivity of the nasal mucosa by increasing density of muscarinic receptors.

Key words: 実験的鼻アレルギーモルモット, レセプターアッセイ
ムスカリニック受容体, ケミカルメディエーター,
抗アレルギー剤

A91-0847-32841

I. 緒 言

ヒト鼻アレルギー症例の鼻粘膜においては慢性副鼻腔炎症例と比較して、ムスカリニックアセチルコリンレセプター (mus-R) の増加、 α_1 アドレナージックレセプター (α_1 -R) の減少、 β アドレナージックレセプター (β -R) の減少が存在することは既に報告した¹⁾。mus-R の増加は鼻汁過分泌を、 α_1 -R の減少は鼻粘膜腫脹を促進し、自律神経受容体の異常は鼻アレルギー症例における鼻粘膜過敏性の亢進に深く関与していると考えられる。

このうち、mus-R の増加は、鼻症状を伴う TDI (toluene-2,4-diisocyanate) 感作モルモットにおいても再現されたが、全身性感作は成立しているものの、抗原点鼻により明らかな鼻症状を誘発することができない α アミラーゼ感作モルモットでは mus-R の増加はみられなかった。以上から、鼻アレルギー症例の鼻粘膜にみられる mus-R の増加は先天的なものではなく、感作かつそれに伴う症状の発現によって成立することが推測された。

今回、上記の仮説をより明らかにするため新たに卵白アルブミンと水酸化アルミニウムゲルにより作製した実験的鼻アレルギーモルモットを用いて、感作のみの群と感作終了後点鼻による抗原誘発を繰り返した群に分け検討した。

さらに、実験的鼻アレルギーモルモットおよび正常モルモットにわれわれが日常頻用している鼻アレルギー治療薬を点鼻または服用させた際の鼻粘膜 mus-R の変化を調べ過剰な mus-R の成立機序について考察を加えた。

II. 研究対象および方法

1. 研究対象

ハートレー系雄性モルモット (体重 200~250gr) を用いた。

2. 感作, 誘発方法

感作, 誘発プロトコルを図 1 に示す。モルモット 40匹を表 1 に示すごとく 4 群 (A-1~4 群, 各群 10匹) に分けた。

腹腔内感作は卵白アルブミン (半井化学) 20 μ g と Levine ら²⁾ の方法に従い作製した水酸化アルミニウムゲル 10mg を生理食塩水 1ml に溶解し、2 週間間隔で計 7 回行った。ネブライザー感作は 0.01% 卵白アルブミン生理食塩水溶液 3ml を用いて連日 5 日間超音波ネブライザー装置 (アコマ医科工業 EN-3) にて行った。1 週間後 1% 卵白アルブミン生理食塩水溶液をマイクロピペットにて 50 μ l ずつ両側鼻腔に滴下し鼻粘膜を誘発した。誘発は 1 日 1 回計 7 日間行った。

3. γ I, IgE 抗体値の測定

ネブライザー感作を終了したモルモットから血液を

図 1 実験的鼻アレルギーモルモットの作製法

表1 感作、誘発、薬剤投与方法

A群

A-1	生食群(I)	生食腹腔内注射
A-2	感作群	卵白アルブミン+水酸化アルミニウムゲル腹腔内感作
A-3	生食群(II)	生食腹腔内注射+生食ネプライザー+生食点鼻
A-4	感作+誘発群	腹腔内感作+卵白アルブミンネプライザー+抗原誘発

B群

群	薬剤名	投与方法	投与量/匹
B-1	生食	点鼻	100 μ l $\times$ 2
B-2	DSCG	"	4mg
B-3	フルニソリド	"	50 μ g
B-4	乳糖	経口	2mg
B-5	アゼラスチン	"	2mg
B-6	クレマスチン	"	2mg
B-7	C M C	"	20mg
B-8	トラニラスト	"	300mg

採取し、同種モルモットを用いて Ovary³⁾ の方法に準じて PCA 反応を実施した。すなわち剃毛した背部に希釈した血清 0.1ml を皮内注射後、 γ_1 抗体値測定のためには 6 時間後、IgE 抗体値測定のためには 8 日後に 0.5% evance blue 1ml を 500 μ g の卵白アルブミンとともに頸静脈より静注した。pentobarbital 腹腔内麻酔下に屠殺して皮を剥ぎ、内面より青色班の長径を測定し 5mm 以上呈するものを陽性とした。

4. 鼻粘膜の病理組織学的検討

抗原誘発終了翌日に屠殺、頭部を採取し病理組織学的検索に供した。

10%ホルマリンにて固定し K-CX (ファルマ社) にて脱灰した後、前鼻甲介、背鼻甲介の断面が観察できるように横断した。パラフィン包埋 3～5 μ 切片を作製、ヘマトキシリン・エオジン、PAS、ギムザ染色を行った標本について光学顕微鏡による組織学的検索を行った。電頭試料は 2.5% グルタルアルデヒド、1% Os O₄ の二重固定を行った後、型通りの方法で脱水、Epok812 に包埋し、薄切後二重染色を施し JEM100-C で観察した。正常モルモット群についても同様の処理を施した。

5. 薬剤投与方法

モルモット 78 匹を 8 群 (B-1～8 群) に分けた (表 1)。B-1～3, 6～8 群は 10 匹、B-4～5 群は 9 匹とした。図 1 のプロトコールに従い感作、誘発したのち、下記のごとく鼻アレルギー治療薬を投与した。

使用した鼻アレルギー治療薬は、クロモグリク酸ナ

図2 鼻粘膜粗模標本作製法

トリウム (DSCG)、フルニソリド、塩酸アゼラスチン (アゼラスチン)、フマル酸クレマスチン (クレマスチン)、トラニラストの 5 剤である。投与経路、投与量を表 1 に示す。薬剤投与は 1 日 1 回計 4 週間行い、通年性鼻アレルギーのモデルにより近くするため薬剤投与期間中も 1 週間に 3 回の割合で 1% 卵白アルブミン生理食塩水溶液 50 μ l を用いて両側鼻腔で抗原誘発を行った。

点鼻群のコントロールには生理食塩水液、アゼラスチン群、クレマスチン群のコントロールには乳糖を用い、量が多いため原末投与としたトラニラスト群のコントロールには CMC (sodium carboxymethyl cellulose) を用いた。

クレマスチン、トラニラストについては正常モルモットの鼻粘膜 mus-R に対する作用も検討した。モルモット 35 匹を 3 群に分け、コントロール (乳糖投与) 群、アゼラスチン群 11 匹、クレマスチン群 13 匹とした。投与量および投与期間は実験的鼻アレルギーモルモットへの投与量と同じである。

感作、誘発または薬剤投与終了後 pentobarbital (20mg/kg) 腹腔内深麻酔下に瀉血、断頭し、鼻粘膜を採取した。

6. 鼻粘膜粗模標本作製法

レセプターをより精製するため前回発表した方法¹⁾を一部変更し、ポリトロン (ダイヤル 7) にてホモゲナイズした後 500G で低速遠心し、その上清をナイロン

メッシュで濾過した後 50000G の超遠心を繰り返した。最終沈査を incubation buffer にて再浮遊させた後、ポリトロン (ダイヤル 5) にて再度ホモゲナイズした (図 2)。

7. 蛋白量測定

Bio-Rad Laboratories 社製 Biorad protein assay にて行った。

アッセイは 100~500 μ g/ml の蛋白濃度で行った。

8. receptor binding assay

前回の方法¹⁾とほぼ同様に行ったが、鼻粘膜粗膜標本作製法の変更に伴う基礎実験から mus-R の測定の際の incubation 時間は30分から60分に延長した。実験に用いた試験管、濾過器はすべてシリコナイズ (富士システムズ) にてシリコンコーティングを施した。

数値は平均値 $\pm$ 標準偏差で表現した。検定は t 検定を用い、危険率 5% 以下を有意差ありとした。

III. 成 績

1. γ_1 , IgE 抗体値の測定

γ_1 抗体は 6 時間の PCA titer で 5632 ± 2508 倍, IgE 抗体が 8 日間 PCA titer で 1664 ± 768 倍であった。

2. 鼻粘膜の病理組織学的検討

(1) 正常コントロール群

鼻中隔下部約 1/3 では杯細胞, 鼻中隔中部及び上部は主に線毛細胞で被覆されている (図 3 a)。また前鼻甲介及び背鼻甲介の総鼻道に面する部位では線毛細胞が多いが, 中鼻道を覆う細胞は線毛のない円柱上皮細胞及び立方上皮細胞が主である (図 4 a)。中鼻道外側壁にはしばしば角化した扁平上皮がみられる。

(2) 抗原誘発群

正常群と比較して鼻中隔 (図 3 b), 前鼻甲介及び背鼻甲介を被覆する上皮細胞 (図 4 b) には全体に著しい杯細胞の増生がみられる。一部粘膜下固有層の血管に拡張がみられるが, その程度は比較的軽度である。

図 3 a. 正常モルモット 鼻中隔上部
線毛細胞でおおわれ, 杯細胞は少ない。
*: 鼻腺 C: 鼻腔 HE $\times$ 400
b. 鼻アレルギーモルモット 鼻中隔上部
杯細胞(G)が増生し, 雛状に陥凹している。
PAS $\times$ 400

図 4 a. 正常モルモット 前鼻甲介
上皮は立方細胞でおおわれ杯細胞はみられない。
*: 鼻腺 C: 鼻腔 HE $\times$ 400
b. 鼻アレルギーモルモット 前鼻甲介
細胞の丈は高くなり杯細胞(G)の増生がみられる。血管は拡張している。
PAS $\times$ 400

図5 a. 鼻アレルギーモルモット 鼻中隔下部
鼻腺(*)は分泌顆粒で充満している。
G: 杯細胞 C: 鼻腔 HE×200
b. 鼻アレルギーモルモット 鼻中隔中部
杯細胞(G)でおおわれた上皮および基底
膜に近い固有層に多数の好酸球(矢印)
が浸潤している。
Giemsa×200

粘膜下固有層における腺組織の増殖は正常群との間に明らかな差は認められないが、誘発群では顆粒を多く含有した腺細胞が多数みられ活動性の様相を呈している(図5 a)。好酸球は杯細胞の増生した上皮および基底膜に近い層に多くみられ中鼻道の扁平上皮化した粘膜上皮下では少ない(図5 b)。肥満細胞は、上皮下の基底膜近くに分布し、総鼻道に面した部位に多くみられた。一部では脱顆粒、変性像がみられた(図6)。

3. 感作、誘発による mus-R の変化

A-1～4 群の蛋白 1mg あたりの受容体数(Bmax)の比較を図7に示す。A-1～4 群の Bmax は A-1 群 $469 \pm 65 \text{ fmol/mg protein}$, A-2 群 $490 \pm 74 \text{ fmol/mg protein}$, A-3 群 $476 \pm 69 \text{ fmol/mg protein}$, A-4 群 $586 \pm 101 \text{ fmol/mg protein}$ であった。腹腔内感作のみではコントロール群と比較して明らかな変化がみられないが、ネブライザー感作後の1週間の抗原誘発の反復によって Bmax の有意な増加が認められた。

一方、解離定数 Kd は A-1 群 $0.71 \pm 0.19 \text{ nM}$, A-2 群 $0.72 \pm 0.20 \text{ nM}$, A-3 群 $0.74 \pm 0.28 \text{ nM}$, A-4 群 $0.72 \pm 0.33 \text{ nM}$ と 4 群間で有意な差はみられない。

4. 薬剤投与による mus-R の変化

1) 鼻アレルギーモルモットにおける mus-R の変化

点鼻群の測定結果を図8に、経口投与群の測定結果を図9に示す。コントロール群(B-1, B-4, B-7 群)に若干のばらつきがみられるが、各コントロール群と比較して薬剤投与群はいずれの群においても有意に mus-R の増加が抑制され正常域(A-1, A-3 群)に近づいた。

一方、Kd 値には B-1 群 $0.77 \pm 0.25 \text{ nM}$, B-2 群 $0.81 \pm 0.29 \text{ nM}$, B-3 群 $0.75 \pm 0.14 \text{ nM}$, B-4 群 $0.68 \pm 0.15 \text{ nM}$, B-5 群 $0.66 \pm 0.14 \text{ nM}$, B-6 群 $0.70 \pm 0.29 \text{ nM}$, B-7 群 $0.60 \pm 0.15 \text{ nM}$, B-8 群 $0.62 \pm 0.21 \text{ nM}$ と薬剤投与群とそれに対応するコントロール群間で有意の差はみられない。

2) 正常モルモットにおける mus-R の変化 Bmax にはコントロール群, アゼラスチン群, クレマスチン群の3群間で有意の差は認められない(図10)。

Kd 値にも、コントロール群 $0.74 \pm 0.26 \text{ nM}$, アゼラスチン群 $0.70 \pm 0.23 \text{ nM}$, クレマスチン群 $0.65 \pm 0.21 \text{ nM}$ と3週間に有意差はみられない。

図6 M: 空胞化した顆粒をもつ肥満細胞
E: 多数の好酸球が基底膜下の固有層および上皮内にみられる。

図7 卵白アルブミン感作鼻アレルギーモルモットにおける鼻粘膜ムスカリニック受容体数の変化

IV. 考 察

田中ら⁴⁾が報告した TDI 感作モルモットは簡便な感作方法、短い感作期間に加え、容易に鼻アレルギー類似症状が誘発されるなどその利点は多い。また、鼻汁中に多数の好酸球が観察され、組織像では分泌亢進、

図8 鼻アレルギー治療薬(点鼻薬)による鼻粘膜ムスカリニック受容体数の変化

上皮下浮腫とともに肥満細胞の脱顆粒を示唆する像、著しい好酸球浸潤などが認められる。更に TDI 結合モルモット血清アルブミン (TDI-GSA) で鼻粘膜を誘発すると、感作動物においては GSA 単独で誘発した際より有意に高いヒスタミン遊離能がみられるなど鼻アレルギー症例の鼻粘膜に類似した所見も多く報告され⁵⁾、実験的鼻アレルギーモデルとしてその利用価値は大きい。一方、その強力な刺激作用に加え、血中 IgE・ γ_1 抗体値の上昇が明らかではないことから、TDI による鼻症状の発現が抗原抗体反応を介さない化学的刺激によるものである可能性が完全には否定されていない。また、感作期間の後期に時として鼻症状が誘発されることから、純粹に感作のみの群を作製することが困難になる場合がある。以上のことをふまえ今回われわれは卵白アルブミンと水酸化アルミニウムゲルにより実験的鼻アレルギーモルモットを作製した。

アナフィラキシー抗体値の検索では、 γ_1 抗体値が6時間 PCAtiter で 5632 ± 2508 倍、IgE 抗体値が8日間 PCAtiter で 1664 ± 768 倍といずれも高値を示し、抗体価の上では γ_1 優位ではある。しかし感作モルモットの血清を静注することにより受動感作をした後、8日に卵白アルブミン生食液を点鼻した際にも鼻アレルギー症状が認められることから、鼻症状の発現に IgE が関与していることは明らかである(成績は示していない)。抗原が安価で入手しやすいこと、感作方法が単純であること他、咽頭貯留液中の好酸球出現、組織学的に上皮杯細胞の増加、上皮固有層の血管拡張、著明な好酸球浸潤、肥満細胞の脱顆粒、変性化、鼻腺分泌

図9 鼻アレルギー治療薬（経口薬）による鼻粘膜ムスカリニック受容体数の変化

図10 正常モルモットにアゼラスチン，トラニラストを投与した際の鼻粘膜ムスカリニック受容体数の変化

亢進像がみられ鼻アレルギー症例の鼻粘膜組織像⁶⁾⁷⁾に類似しているなどの特徴を持ち，ヒト鼻アレルギーの動物モデルとして有用性が高いと考えられる。

この実験的鼻アレルギーモルモットにおける mus-R の変化は図7に示すごとく感作のみの群ではコントロール群と比較して有意な変化はみられなかったが，感作成立後鼻症状を誘発した感作＋誘発群では有意な Bmax の増加が認められた。以上の結果は TDI 感作モルモット， α アミラーゼ感作モルモットの実験結果が

ら得られた仮説とよく符合する。すなわち鼻アレルギー症例における局所副交感神経緊張を形成している mus-R の増加は鼻アレルギー症例の鼻粘膜にもともと存在していたものではなく感作かつそれに伴う症状の発現によって2次的にもたらされたものであり，感作のみでは生じることがなく，感作の上に鼻症状が発現して初めて形成されるといえる。

次に鼻アレルギー治療薬による受容体の変化について検討した。佐野⁸⁾らによれば，正常モルモットに対してケトチフェン 2mg/kg/day を7日間腹腔内投与すると，肺組織 β -R の増加，親和性の減弱がみられ，28日間投与では β -R の増加に加えて mus-R の親和性が減弱する。さらにヒトリンパ球においてもケトチフェン 2mg/day 内服4週間で β -R が有意に増加する⁹⁾。

また，大塚ら¹⁰⁾によれば正常人にトラニラスト 300mg/day を2週間投与するとリンパ球 β -R の増加がみられる。

以上よりケトチフェン，トラニラストは何らかの機序により β -R を増加させるものと考えられるが，鼻粘膜においても同様の変化がおこっている確証はなく，仮におこっているとしても鼻粘膜における β -R の機能的意義は明らかではないことから，この事実が直ちに鼻アレルギーの治療効果を証明するものとは思われない。

われわれは治療による鼻粘膜 mus-R の変化を知る

ために実験的鼻アレルギーモルモットに対し各種鼻アレルギー治療薬を点鼻または服用させ mus-R の測定を行った。結果は図 8, および図 9 に示すごとく, コントロール群では mus-R の過剰状態がやや増強されたが DSCG, フルニソリド, アゼラスチン, クレマスチン, トラニラスト投与群ではいずれも減少し, 正常コントロール群に近い値を示していた。

一方, 正常モルモットにアゼラスチン, クレマスチンを同量投与しても mus-R には有意な変化がみられなかった。

感作のみでは mus-R は変化せず症状の発現が加わって初めて増加すること, ケミカルメディエーターの遊離抑制剤, 抗ヒスタミン剤等でその増加が抑制されること, 少なくとも今回検討したクレマスチン, アゼラスチンそのものには mus-R を動かす作用がないことの 3 つの事実を考慮すると, 抗原抗体反応の結果遊離されたケミカルメディエーターのうちのいくつかは mus-R を誘導し鼻粘膜の反応性亢進に関与していると考えられる。

ケミカルメディエーターは preformed と newly generated の 2 つに大別され, 前者の中ではヒスタミン, 後者の中ではロイコトリエン (LT), 血小板活性化因子 (PAF) が鼻アレルギー症状の発症に関与している可能性が強い。

ヒスタミンがくしゃみ, 鼻汁分泌, 鼻粘膜腫脹をおこし鼻アレルギー症状の発症に深く関与していることには異論はない。さらに LT, PAF も鼻粘膜腫脹, 一部鼻汁分泌に関与していると思われる。

LTD₄ は直接鼻粘膜血管系に作用し鼻粘膜腫脹をおこす¹¹⁾。同一症例を対象として同量 (50 μ g $\times$ 2) の PAF およびヒスタミンを投与した場合, PAF はヒスタミンの 2 倍強い鼻粘膜腫脹をおこす¹²⁾。また同一被験者を対象として同一方法で LTD₄ 2 $\times$ 2 μ g, PAF 6.25 $\times$ 2 μ g 投与時の鼻粘膜腫脹の程度はほぼ同等である¹³⁾。

LT は神経反射を介することなく鼻腺または血管系に直接作用することにより鼻汁分泌をおこすが, Vidian 神経切断後の鼻粘膜上で抗原誘発を行った際に認められる鼻汁はごくわずかであること¹⁴⁾を考慮すると LT そのものが臨床上みられる鼻汁過多に関与している可能性は高くないと思われる。

ケミカルメディエーターはそれ自身鼻粘膜に作用し鼻アレルギー症状の発症に関与するが, 今回の実験結果はケミカルメディエーターは mus-R の数の増加を促すことにより鼻粘膜の反応性を亢進させる可能性を

示唆した。このように受容体と直接結合しない物質が受容体の数や親和性に影響を与える heterotropic な受容体の変化はエストロゲン, プロゲステロ投与によっても生じることは既に報告した¹⁵⁾。

鼻アレルギーの修飾因子には, 気温・湿度・気圧の変化, 大気汚染, 加齢, 心因, 性差, 妊娠・出産・月経などがあるが, このうちのいくつかは鼻粘膜受容体を変化させ鼻アレルギーの発症, 症状の変化に影響を与える可能性がある。

近年, LT, PAF が気道過敏性を亢進させる作用があることが注目されている。

著者ら¹²⁾はヒスタミン誘発鼻粘膜反応に与える PAF の影響を検討するため, PAF 12.5 μ g ずつを左右の鼻腔に 1 時間毎に 6 回投与し PAF 誘発前後でヒスタミンによる鼻粘膜誘発を行った。ヒスタミンによって誘発されるくしゃみ回数, 鼻汁分泌量は PAF で有意な影響を受けないがヒスタミンによる鼻粘膜腫脹すなわち鼻腔通気抵抗変化は PAF 前投与により有意に亢進した。PAF を投与した比較的短期間にヒスタミン受容体が増加するか否かは推測の域をでないが, 1 つのケミカルメディエーターが他のケミカルメディエーターによって誘発される鼻粘膜反応を修飾する 1 つの事実として興味深い。

ケミカルメディエーターによる反復刺激が他のケミカルメディエーターの受容体にどのような影響をあたえるかは今後に残された研究課題の一つと思われる。

V. 結 論

卵白アルブミン感作実験的鼻アレルギーモルモットの鼻粘膜 mus-R を測定し以下の結論を得た。

1. 感作のみの群ではコントロール群と比較して mus-R の有意な変化はみられなかったが, 感作成立後鼻症状を誘発した感作+誘発群では mus-R の有意な増加が認められた。

2. 感作+誘発群に対し DSCG, フルニソリド, アゼラスチン, クレマスチン, トラニラストを 4 週間投与すると mus-R の増加はいずれの群においてもコントロール群と比較して有意に抑制された。

3. アゼラスチン, クレマスチンを正常モルモットに投与しても mus-R の有意な変化はおこらなかった。

以上よりヒト鼻アレルギーにおける過剰な mus-R は抗原抗体反応の結果 2 次的に形成されたものであり, その成因にはケミカルメディエーターが関与して

いると思われた。すなわちケミカルメディエーターのうちのいくつかは mus-R を誘導し鼻粘膜の反応性亢進に関与している可能性が示唆された。

参考文献

- 1) 寺田修久, 今野昭義 他: ヒト鼻アレルギーおよび感作モルモットにおける鼻粘膜自律神経受容体について。日耳鼻88: 1153-1161, 1985.
- 2) Levine BB and Vas NM: Effect of combinations of inbred strain, antigen, and antigen dose on immune responsiveness and reagin production in the mouse. *Int Arch Allergy* 39: 156-171, 1970.
- 3) Ovary Z, Kaplan B: Characteristics of guinea pig IgE. *Int Arch Allergy Appl Immunol* 51: 416-428, 1976.
- 4) 田中健一, 川合 満 他: toluenediisocyanate(TDI) によるモルモット喘息惹起の試みについて。アレルギー 31: 1004-1007, 1982.
- 5) 田中健一, 岡本 豊 他: toluenediisocyanate(TDI) による喘息モデルに観察された鼻アレルギー。アレルギー 33: 199-206, 1984.
- 6) 高橋柳子: 鼻アレルギーの診断の立場から見た下甲介粘膜の組織学的研究。日耳鼻 71: 143-155, 1968.
- 7) 道下秀雄: 鼻アレルギーにおける鼻甲介粘膜の組織化学的並びに電子顕微鏡学的研究。日耳鼻 72: 1182-1197, 1969.
- 8) 佐野靖之, 佐藤 正 他: モルモット肺各種 receptor の変化よりみた ketotifen の薬効。アレルギー 33: 724, 1984.
- 9) 佐野靖之, 佐藤 正 他: ketotifen による人リンパ球 β -receptor の増大。アレルギー 33: 723, 1984.
- 10) 大塚智博, 本島新司 他: 正常人リンパ球 β -receptor 数に及ぼす tranilast の影響。アレルギー 34: 639, 1985.
- 11) 寺田修久, 今野昭義 他: 鼻アレルギーとロイコトリエン (第一報) 誘発鼻汁中からロイコトリエンの抽出, 測定および鼻粘膜に対するロイコトリエン C_4, D_4 の作用について。日耳鼻 90: 1196-1207, 1987.
- 12) 今野昭義, 寺田修久 他: 鼻粘膜腫脹, 鼻粘膜過敏性に与える血小板活性化因子 (PAF) の影響について。耳鼻免疫アレルギー 5(2): 24-25, 1987.
- 13) 今野昭義, 寺田修久 他: 鼻アレルギーにおける鼻汁過分泌・鼻粘膜腫脹と chemical mediator (投稿中).
- 14) Konno A and Togawa K: Role of the Vidian nerve in nasal allergy. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 88: 258-266, 1976.
- 15) Konno A, Terada N et al: Effect of female hormones on the muscarinic and α_1 -adrenergic receptors of the nasal mucosa. *ORL* 48: 45-51, 1986.

稿を終えるにあたり、御協力いただきました(株)エーザイ川島研究所多賀谷修先生、野崎良美先生、ならびに(株)キッセイ薬品中央研究所氏家新生先生、堤直行先生に深謝いたします。

本論文の要旨は、第88回日本耳鼻咽喉科学会総会シンポジウム、第37回日本アレルギー学会総会において口演した。

(原稿受付 昭和62. 8.18日)

別刷請求先 〒010 秋田市本道1-1-1

秋田大学医学部耳鼻咽喉科学教室 寺田修久

<p>A 91—0856—20571</p> <p>質問表を用いた難聴児スクリーニングに関する方法論的研究 第1編：1歳6カ月児健康診査において質問表を用いた難聴児のスクリーニング法</p> <p>西岡慶子・内藤好宏・岡野和美・木口真樹 斉藤雅里・前田 学・増田 游・小倉義郎（岡山大学） 大崎勝一郎（徳島大難聴診療部）青山英康（岡山大学衛生学）</p> <p>1歳6カ月児健康診査を利用して1,011名を対象に質問表による難聴児スクリーニングを行った。調査にはコンピュータを使用し質問表の回収率は70%であった。</p> <p>質問項目は主として音に対する反応や聴覚、言語発達に関するものからなっており、今回は各質問項目における養育者の回答率の調査を行った。回答率が90%以上になった項目は、音に対する反応を観察したものは質問5, 8, 10, 12, 13, 15, 18, 言語発達, 言語理解に関する項目では質問19, 20, 21, 23であった。従来のスクリーニング法と対比しその可能性などについて論じた。</p> <p>日耳鼻</p>	<p>A 91—0835—24561</p> <p>前庭神経炎の血清ウイルス学的検討 平田哲康・関谷 透（山口大）</p> <p>前庭神経炎44例の血清ウイルス抗体価の変動を検索し、本症発症におけるウイルス感染の関与について検討した。</p> <p>めまい発症後2週間以内に初回血清ウイルス抗体価測定を施行したものが27例（61.4%）を占めた。ペア血清を採取した36例中、17例に血清ウイルス抗体価の有意の変動を認めた。内訳はHSV：2例、CMV：1例、EBV：7例、風疹：2例、アデノ：2例、インフルエンザA：1例、インフルエンザB：2例である。うち1例はHSV 1型 IgM (ELISA) が陽性であった。これらの例ではめまい発症に際し、感染の先行または随伴が高率に認められ、各ウイルスがめまい発症に関与していることが示唆された。</p> <p>日耳鼻</p>
<p>A 91—0865—32020</p> <p>鼻腔粘膜血管の反射性調節機構 ——肺末梢化学受容器との関連について——</p> <p>西平茂樹（秋田大）</p> <p>鼻腔粘膜血管の反射性調節機構の解明に関連して、肺からの反射性調節機構が存在することを検討した。まず迷走神経の求心性繊維の電気刺激によりある条件下で鼻腔粘膜血管に血管拡張性の変化が生じることが確認された。次に肺末梢化学受容器のうち irritant receptor, J-type receptor および stretch receptor をそれぞれ histamine dehydrochloride, phenylldiguanide, veratrum alkaloid により刺激した。さらに stretch receptor を段階的肺膨張により刺激した。これらの刺激を両側迷走神経切断後に加え、神経切断前後の変化を検討したところ、stretch receptor に端を発し迷走神経求心性繊維を上向き、鼻腔粘膜血管系に至る反射性調節機構の存在することが示唆された。</p> <p>日耳鼻</p>	<p>A 91—0847—32841</p> <p>卵白アルブミン感作鼻アレルギーモデルモットにおける鼻粘膜ムスカリンニコチン受容体の変化と薬物療法による影響 寺田修久・今野昭義・安藤英樹・伊藤永子 戸川 清（秋田大）寺田美恵（同・麻酔科）</p> <p>卵白アルブミン感作鼻アレルギーモデルモットの鼻粘膜ムスカリンニコチン受容体 (mus-R) を測定した。感作のみ群では対照群と比較して有意な mus-R の変化は見られなかったが、感作成立後鼻症状を誘発した群では mus-R の有意な増加が認められた。感作+誘発群に対し DSCG, フルニソリド, アゼラスチン, クレマスチン, トラニラストを、抗原誘発を繰り返しながら1カ月間投与すると mus-R の増加はいずれの群においても対照群と比較して有意に抑制された。</p> <p>以上より、ヒト鼻アレルギーにおける過剰な mus-R は抗原抗体反応の結果二次的に形成されたものであり、化学伝達物質のうちのいくつかは mus-R を誘導し鼻粘膜の反応性亢進に関与している可能性が示唆された。</p> <p>日耳鼻</p>