アレルギー性鼻炎患者における
ケミカル・メディエーターに関する研究
(第三報) in vitro における鼻粘膜よりのヒスタミン
およびロイコトリエンの遊離について

札幌医科大学耳鼻咽喉科学教室 (主任: 形浦昭克教授)

小 島 正, 朝 倉 光 司

A STUDY OF CHEMICAL MEDIATORS IN PATIENTS WITH ALLERGIC RHINITIS
3) RELEASE OF HISTAMINE AND LEUKOTRIENES FROM IN VITRO NASAL MUCOSA

TADASHI KOJIMA, M.D. and KOHJI ASAKURA, M.D.

Department of Otolaryngology, Sapporo Medical College, Sapporo

Responses to mite antigen and nonimmunological stimuli, substance P, of chopped fragments of nasal mucosae were studied from eleven patients with perennial allergic rhinitis who were sensitive to mite antigen. Amount of released histamine significantly increased by either stimulation. However, the release of leukotrienes (LTs) increased only by the stimulation of mite antigen, which correlated with that of histamine. By either stimulation, amount of histamine release tended to be higher in patients with severe nasal symptoms than in those with moderate nasal symptoms. Only by mite antigen stimulation, amount of the release of peptide LTs and LTB₄ tended to be higher in patients with severe nasal symptoms. We concluded that the amounts of histamine and LTs released from nasal mucosa in allergic reaction were closely related with the severity of nasal symptoms in patients with allergic rhinitis.

Key words: アレルギー性鼻炎, ヒスタミン, ロイコトリエン
鼻粘膜, サブスタンス P

A 94—0587—32851

1. はじめに

アレルギー性鼻炎においては, I 型アレルギーの反応が重要であるが, 抗原暴露後の即時反応相では遊離されるケミカル・メディエーターの作用と非特異的な過敏性, 神経反射の両者が関係するが, 遅発相では特にケミカル・メディエーターの作用が重要であると考えられる¹⁾。これまで著者らが, アレルギー性鼻炎患者を対象として鼻粘膜抗原誘発後の鼻汁中のケミカル・メディエーターの変動を検討した結果, ヒスタミン放出には非特異的な刺激と抗原による特異的な刺激の両者が重要であるが, ロイコトリエン C₄ (LTC₄) では,

非特異的な刺激はあまり重要ではなく, 刺激の種類によってケミカル・メディエーター放出の様式が異なる可能性が考えられた²⁾。また, 遅発相反応を呈する患者では, 遅発相に LTC₄ の有意な再上昇を認め, 症状が重症な患者ほど遅発相が起こり易く, かつ即時相でのケミカル・メディエーターの遊離量が多い傾向にあった。本研究では, 局所でのヒスタミンとロイコトリエン (LTs) の放出の違いと日常重症度との関係をさらに明らかにする目的で, アレルギー性鼻炎患者の鼻粘膜片を用いて, 神経反射に関与していると考えられるサブスタンス P 刺激と特異的抗原刺激を行って検討を

表1 対象症例

No.	イニシャル	年	性	重症度	ダニ抗原皮内テスト	ダニ RAST スコア
1.	M. K	15	F	中等症	+++	4
2.	A. O	30	M	中等症	++	ND
3.	H. I	20	F	中等症	+	4
4.	S. I	16	M	重症	ND	3
5.	U. N	53	F	重症	+	2.8
6.	Y. I	29	M	中等症	++	4
7.	H. K	49	F	重症	+	3.9
8.	K. O	16	F	中等症	++	2.35
9.	J. I	16	M	重症	ND	4
10.	Y. S	17	F	重症	ND	4
11.	T. K	18	M	中等症	++	ND

ND: not done

加えた。

2. 対 象 (表1)

対象は、15—53歳までの11人(男5人、女6人)の通年性アレルギー性鼻炎患者で、過去に減感作療法を受けたことがなく、また下甲介切除1週間前より抗アレルギー剤などの投与を受けていないものである。日常重症度は、中等症6人、重症5人であった。なお、日常重症度は、奥田の分類³⁾に従った。アレルギー性鼻炎の診断には、ダニ抗原エキス(Hollister-Stier社, USA)による皮内テスト、Radioallergosorbent test、鼻鏡検査、鼻汁好酸球検査および鼻粘膜誘発検査によって行った。

3. 方 法

1) 実験手順

下甲介広汎粘膜切除術にて得られたアレルギー性鼻炎患者の鼻粘膜をPA液(PIPES 7.6g/l, NaCl 6.4g/l, KCl 0.37g/l, 10N NaOH 4.2ml/l, ヒト血清アルブミン 30mg/l)にて洗浄した後、顕微鏡下剃刀にて、厚さは1片の中に粘膜の全層が含まれるようにし、おおよそ1mm角に細切した(以下鼻粘膜片とする)。再びPA液で洗浄した後、鼻粘膜片2個(湿重量10—20mg)をPAGCM液(PA液にGlucose 1.0g/l, CaCl₂・2H₂O 0.14g/l, MgCl₂・6H₂O 0.2g/lを加える)450μlに入れ、37°C15分間のpre incubationを行った。その後、刺激としてダニ粗抗原(鳥居薬品より提供)50μl(最終濃度10μg/ml, 1.0μg/ml, 0.1μg/ml)またはサブ

スタンス P50μl(最終濃度100μM, 10μM, 1μM)を、またコントロールには、PAGCM液50μlを加え、37°C45分間のincubationを行った。反応停止のために氷冷EDTA加PA液500μlを加え、試験管を氷水中に入れた。遠心操作(4°C 1600×g15分)の後、反応液上清を得た。残りの鼻粘膜片を含む下層に、過塩素酸を加え振盪後、凍結融解を繰り返し、最後に超音波処理を行った。再び遠心操作(4°C 1600×g15分)の後、沈渣上清を得た。

2) 反応液試料中のヒスタミンおよびLTsの測定

反応液上清および沈渣上清については、pH調整後、ヒスタミンの測定を、ヒスタミンラジオイムノアッセイキット(Immunotech, France)にて行い、LTsの測定は、反応液上清のみ、河野らの方法⁴⁾に準じて行った。4倍量氷冷エタノールで抽出し、SEP-PAK C₁₈カートリッジ(Waters Company, USA)で精製した後、μ-BONDAPAK C₁₈カラム(Waters Company, USA)による逆相高速液体クロマトグラフィー(BECKMAN社MODEL 332SYSTEM)で、展開溶媒(アセトニトリル:メタノール:蒸留水:酢酸=40:15:44:1, pH5.6)を、流速0.5ml/minにて、LTC₄, LTD₄, LTE₄, LTB₄を分取した。LTC₄, LTD₄, LTE₄については、ロイコトリエンC₄エンザイムイムノアッセイキット、(Cayman Chemical, USA)により、LTB₄についてはロイコトリエンB₄エンザイムイムノアッセイキット(Cayman Chemical, USA)にて定量した。

3) ヒスタミン遊離率の計算およびLTs量の換算

ヒスタミン遊離率は、反応上清中のヒスタミン量/総ヒスタミン量(反応上清中のヒスタミン量+沈渣上清中のヒスタミン量)にて算出した。LTs量については、ヒスタミン含有細胞の量で補正する意味で、総ヒスタ

表2 ヒスタミン遊離率

コントロール (N=11)	4.88±0.56%①
ダニ抗原 刺激	
0.1 μg/ml (N=11)	6.89±0.64%**
1.0 μg/ml (N=11)	7.59±0.76%**
10 μg/ml (N=11)	10.50±1.67%**
サブスタンス P 刺激	
1 μM (N=11)	7.22±1.11%*
10 μM (N=11)	6.33±0.66%†
100 μM (N=8)	6.03±0.57%*

①: 平均±S.E. †P<0.1 * P<0.05 ** P<0.01

表3 ヒスタミン遊離率重症度による比較

	中等症群 (N = 6)	重症群 (N = 5)
コントロール	5.10±0.65%	4.61±1.01% @
ダニ抗原刺激		
0.1 µg/ml	6.01±0.67%	7.82±1.16%
1.0 µg/ml	8.10±1.25%	6.99±0.82%
10 µg/ml	8.49±1.14%	12.91±3.27%
サブスタンス P 刺激		
1 µM	5.69±0.36%	9.05±2.24%
10 µM	6.05±0.76%	6.67±1.23%
100 µM	5.49±0.59% (N = 3)	6.36±0.85%

@ : 平均±S.E.

表4 LTs 遊離比

	LTC ₄	LTD ₄	LTE ₄	ペプチド LTs	LTB ₄
コントロール (N=11)	0.86±0.14	0.16±0.06	0.33±0.12	1.41±0.17	0.64±0.15 @
ダニ抗原刺激					
0.1 µg/ml (N=11)	1.59±0.36	0.19±0.07	0.31±0.07	2.10±0.48	0.72±0.15
1.0 µg/ml (N=11)	1.70±0.63	0.15±0.06	0.27±0.06	2.11±0.72	1.10±0.39
10 µg/ml (N=11)	1.99±0.85	0.31±0.18	0.84±0.37	3.17±1.31	0.77±0.19
サブスタンス P 刺激					
1 µM (N=11)	1.94±0.85	0.29±0.11	0.41±0.14	2.62±1.03	0.69±0.22
10 µM (N=11)	1.24±0.26	0.12±0.03	0.20±0.04	1.59±0.31	0.52±0.13
100 µM (N= 8)	1.35±0.38	0.11±0.05	0.24±0.05	1.71±0.45	0.64±0.16

遊離比の計算式

 $10^3 \times \text{反応上清中 LT 量 (ng/tube)} / \text{総ヒスタミン量 (ng/tube)}$

@ : 平均±S.E.

ミン量に対する比を 10^3 倍した数値で表した。

なお、各数値は平均±標準誤差で示し、統計は t 検定によった。

4. 結 果

1) ヒスタミン遊離率

1-1) 全症例 (表 2)

ダニ抗原では、0.1 µg/ml 刺激、1.0 µg/ml 刺激、10 µg/ml 刺激で、コントロール刺激と比べ有意なヒスタミン遊離が認められた。また濃度依存的にヒスタミン遊離率の増加の傾向を認めた。

サブスタンス P 刺激では、コントロールと比べ、1 µM 刺激および 100 µM 刺激で $P < 0.05$ で、有意な遊離を認めた。10 µM 刺激では、 $P < 0.1$ で有意な傾向を認めた。

1-2) 重症度による比較 (表 3)

コントロールにおける放出量は、中等症群と重症群

間で、差はみられなかった。

ダニ抗原刺激では、0.1 µg/ml 刺激と 1.0 µg/ml 刺激では、中等症群と重症群で大きな差はみられないが、重症群で 10 µg/ml 刺激での遊離率がより高い傾向にあった。

サブスタンス P 刺激では、いずれの刺激濃度でも、重症群が中等症群より、遊離率が高い傾向にあった。

2) LTs 遊離比率

2-1) 全症例 (表 4)

ペプチド LTs の中では、LTC₄ の放出が LTD₄、LTE₄ に比べ多かった。LTD₄、LTE₄ については、ダニ抗原 10 µg/ml 刺激でのみ遊離が明らかであった。ペプチド LTs の総和で検討すると、ダニ抗原刺激ではペプチド LTs の遊離は明らかで、濃度依存的な傾向があった。

サブスタンス P 刺激では、1 µM 刺激のみで、LTC₄ の遊離がみられたが、有意な差を認めなかった。ペプ

図1 ペプチドロイコトリエンと重症度

図2 ロイコトリエン B₄ と重症度

チド LTs 総和でも同様の結果であった。

2-2) 重症度による比較

(1) ペプチド LTs (図1)

LTC₄, LTD₄, および LTE₄ のペプチド LTs について総和を求め、遊離比を算出した。

① コントロール

中等症群 1.38 ± 0.18 , 重症群 1.44 ± 0.32 で、差はみられなかった。

② ダニ抗原刺激

ダニ抗原 $0.1 \mu\text{g/ml}$ 刺激にて中等症群 1.46 ± 0.30 , 重症群 3.06 ± 1.00 , $1.0 \mu\text{g/ml}$ 刺激で、中等症群 1.37 ± 0.38 , 重症群 3.00 ± 1.52 , $10 \mu\text{g/ml}$ 刺激で、中等症群

2.01±0.69, 重症群4.56±2.79のペプチド LTs 遊離がみられた。いずれも重症群が中等症群に比べ遊離率が高い傾向があった。

③ サブスタンス P 刺激

1μM 刺激にて, 中等症群1.62±0.50, 重症群3.62±2.00, 10μM 刺激にて中等症群1.50±0.44, 重症群1.69±0.46, 100μM 刺激にて, 中等症群1.43±0.70, 重症群1.87±0.64の遊離があった。1μM 刺激における重症群での遊離率が中等症群に比べ高かった他は, 他の刺激濃度では差がなかった。

(2) LTB₄ (図2)

① コントロール

中等症群0.69±0.25, 重症群0.57±0.17で差はみられなかった。

② ダニ抗原刺激

ダニ抗原 0.1μg/ml 刺激にて, 中等症群0.48±0.17, 重症群1.08±0.18, 1.0μg/ml 刺激で, 中等症群0.55±0.26, 重症群1.17±0.36, 10μg/ml 刺激で, 中等症群0.77±0.31, 重症群0.77±0.23の遊離がみられた。重症群 0.1μg/ml 刺激でコントロールと $p < 0.05$ で有意な差があった。0.1μg/ml 刺激で, 重症群と中等症群間に遊離率の有意な差を認めた。

③ サブスタンス P 刺激

1μM 刺激にて, 中等症群0.82±0.43, 重症群0.56±0.13, 10μM 刺激にて中等症群0.49±0.20, 重症群0.56±0.17, 100μM 刺激にて, 中等症群0.77±0.42, 重症群0.57±0.13の遊離があった。

3) ヒスタミン遊離と LTs 遊離の相関性

ダニ抗原刺激においては, ヒスタミン遊離と LTs が相関性を持っていた。ダニ抗原 10μg/ml 刺激で, ヒスタミン-ペプチド LTs の相関係数は, 0.85 ($P < 0.001$), ヒスタミン-LTB₄ は, 0.69 ($P < 0.01$) であった。それに対してサブスタンス P 刺激においては, 有意な相関関係を持っていなかった。サブスタンス P100μM 刺激でのヒスタミン-ペプチド LTs の相関係数は, 0.15, ヒスタミン-LTB₄ は, -0.23であった。

5. 考 察

今回の実験の結果, in vitro におけるダニ抗原刺激の際にも, アレルギー性鼻炎患者の鼻粘膜より有意なヒスタミン遊離がみられ, 特に重症例ほどより著明であることが確認された。Ohtsuka らは, 鼻粘膜の擦過片を用いた in vitro の実験で, 抗原刺激後遊離されるヒスタミン量は鼻粘膜誘発の程度と相関性があること

を報告している⁹⁾。三田らは, 喘息患者の末梢白血球の in vitro でのダニ抗原刺激では, 喘息の重症度とヒスタミン遊離率の有意な関連性があることを報告している⁶⁾。今回の実験では, 抗原刺激後ヒスタミンのみならず LTs, 特に LTC₄ の遊離があり, 重症例において中等症例に比べて遊離が多い傾向にあることが判明した。鼻粘膜を用いた同様の報告は現在まで認められないが, 三田ら⁶⁾ は, 喘息患者の末梢白血球を用いた実験で, 抗原刺激後の LTC₄ の遊離を報告している。しかし, 三田らの報告では, LTC₄ と重症度の間には有意な関係はみられなかったとしている点で我々の結果と異なっている。この原因は, 実験対象とした組織の違いによるものかもしれないが, 詳細は不明である。今回の我々の in vitro の実験結果は, 先に述べた in vivo の結果¹²⁾ と一致するものであり, 少なくともアレルギー性鼻炎では, 抗原刺激による粘膜局所からのケミカル・メディエーターの放出量の多少が, 日常重症度と密接に関連していることを強く示唆するものである。即時相でのペプチド LTs の放出量は, 遅発相反応の程度と相関し¹⁾, また LTB₄ は細胞遊走活性を持っており遅発相を起こす好酸球などの浸潤細胞に関係する。よって重症例ほど LTs 放出が多いことは, 抗原暴露後の症状の程度のみならず, 遅発相の有無等の病態とも密接に関連していると思われる。

鼻粘膜よりのケミカル・メディエーターの放出に関連して, 鼻アレルギー患者の鼻粘膜では上皮層の好塩基性細胞の増加⁷⁾ とヒスタミン含有量の増加が認められており⁸⁾, また電子顕微鏡による検討でも, アレルギー性鼻炎では上皮層の肥満細胞の脱顆粒率が多いことが報告されている⁹⁾。このような上皮層の好塩基性細胞の増加は, 花粉症の花粉期においても報告されている⁸⁾。このように重症のアレルギー性鼻炎患者の鼻粘膜では, ケミカル・メディエーターの放出細胞の絶対数が増加している可能性が考えられる。他方では, アレルギー性鼻炎患者で, β -adrenergic response の低下が報告されており^{10,11)}, この傾向は重症例ほど著明であった¹¹⁾。肥満細胞上の β -adrenergic receptor が減少すると, ケミカル・メディエーターの放出を抑制する方向に働く cyclicAMP 濃度の上昇が十分得られないと考えられている¹²⁾。ゆえに重症例で β -adrenergic response の低下が強い場合には, 肥満細胞からのケミカル・メディエーターの放出が起りやすくなると考えられた。

アレルギー病態の特徴として, 非特異的な刺激でも

抗原刺激と同様の反応が起こることが挙げられている。ひとつは、運動負荷によりおこる運動誘発性喘息で¹³⁾¹⁴⁾。即時相反応での肥満細胞からのケミカル・メディエーターの放出が遅発相反応が起こるのに重要であることが示されている。¹⁴⁾ また蒸留水吸入でも遅発型喘息が起こることが報告されている¹⁵⁾¹⁶⁾。アレルギー性鼻炎でも cold dry air 刺激で6-10時間後に鼻症状が再びおき、ヒスタミンなどのケミカル・メディエーターの有意な再上昇を伴うことが報告されている¹⁷⁾。前述の我々のヒト鼻アレルギーの誘発の結果で、コントロール誘発ですでにヒスタミンの有意な放出が認められ、やはり抗原非特異的なケミカルメディエーター放出機序の存在が予測された²⁾ この原因の1つとして、非特異的なC-fiber 刺激によるサブスタンス P などの放出を介して、肥満細胞からのケミカル・メディエーター放出が起こることが考えられる¹⁸⁾。今回の in vitro の実験では、ダニ抗原のみならずサブスタンス P でも弱いながらも有意なヒスタミン遊離の生じることが確認された。さらに著者らの in vivo の実験においては、モルモット鼻腔灌流液中にC-fiber を選択的に刺激するカプサイシンを加えると、血管透過性の亢進と平行して鼻腔灌流液中のヒスタミンが増加することを確認した¹⁹⁾。また Barnes らは、ヒト皮膚の静脈を灌流し、皮内にサブスタンス P50pmol を注射すると血中ヒスタミンの上昇が起こることを報告している²⁰⁾。しかしサブスタンス P によるヒスタミンの放出は、肥満細胞の種類によって異なると言われ、ヒトでは皮膚肥満細胞のみでみられ、肺や腸の肥満細胞やその他では、好塩基球でも反応しないといわれている²¹⁾ 肥満細胞には、ホルマリン固定に対する感受性、顆粒染色性、刺激に対する反応性などの違いから結合組織型と粘膜型の2種類のタイプがあることが知られており²²⁾、皮膚の肥満細胞は前者に属するものである。鼻粘膜においては、粘液層と上皮層に粘膜型が、主として固有層内に結合組織型の肥満細胞が分布しており²³⁾、サブスタンス P によるヒスタミンの放出には後者の肥満細胞が関係している可能性が高いと考えられる。また鼻粘膜上皮でC線維末端が刺激を受けると軸索反射でサブスタンス P などのタキキニンが神経末端から放出され、血管透過性の亢進、粘液の過分泌が起こるといわれている²⁴⁾。今回の実験結果は、特に重症例では、知覚性C線維を介した軸索反射による肥満細胞からのヒスタミンの放出も病態に関与しうることを示唆するものである。なお、著者らが既報¹⁾²⁾で誘発鼻汁中で

測定したキニンもサブスタンス P と同じペプチドであり、C線維末端を強力に刺激して、肥満細胞からもヒスタミン放出を起こす²⁵⁾ ことができるので、キニンも同様の機序でこれらの反応に関わっていると予測される。

一方、サブスタンス P による刺激では、LTsの明らかな放出は観察されなかった。皮膚肥満細胞もヒスタミン遊離を速やかに起こすが、LTsはほとんど産生しないといわれている²¹⁾ また Irani ら²⁶⁾によると粘膜型肥満細胞と結合組織型肥満細胞のヒスタミンの含有量はあまり変わらないが、LTC₄ 産生に関しては、粘膜型が10-80ng/10⁶cellsなのに対し結合組織型は3.5ng/10⁶cellsとかなりの差がある。しかし、粘膜型はサブスタンス P に対する反応性が低く、結合組織型は高いとされているので、そのためサブスタンス P 刺激にて、LTsの遊離が明らかでなかったことが考えられる。

以上、今回の結果および検討により、ヒスタミン放出には、抗原非特異的な刺激および抗原による特異的な刺激の両者が重要であるが、LTsでは抗原非特異的な刺激はあまり重要ではないと考えられた。また鼻粘膜よりのケミカル・メディエーターの放出量の多少が、アレルギー性鼻炎の重症度と密接に関係していると考えられた。

6. ま と め

1. 11名の通年性鼻アレルギー患者の下甲介粘膜細片を用いて、ダニ抗原またはサブスタンス P による刺激で遊離されるヒスタミンとロイコトリエンの定量を行った。
2. ダニ抗原刺激およびサブスタンス P 刺激で、反応上清中への有意なヒスタミン遊離が認められた。
3. ダニ抗原刺激およびサブスタンス P 刺激で重症例において、中等症例に比べヒスタミン遊離率が高い傾向があった。
4. ダニ抗原刺激で、重症例において中等症例に比べ、反応上清中のペプチドロイコトリエン総和およびロイコトリエン B₄とも、遊離が多い傾向にあった。

参考文献

- 1) 小島 正, 朝倉光司: アレルギー性鼻炎患者におけるケミカル・メディエーターに関する研究 (第二報) 二相性反応の鼻汁中ヒスタミン, ロイコトリエン, キニンに関する検討. 日耳鼻 94: 366-376, 1991.

- 2) 小島 正, 朝倉光司: アレルギー性鼻炎患者におけるケミカル・メディエーターに関する研究(第一報)即時相反応の鼻汁中ヒスタミン, ロイコトリエン, キニンに関する検討. 日耳鼻 93: 1076-1082, 1990.
 - 3) 奥田 稔: 鼻アレルギー 金原出版, 東京, 1988, 263-266頁.
 - 4) 河野繁勝, 山村秀樹, 南部文男, 称宜英夫, 大幡勝也: モルモット肺組織から遊離したロイコトリエンの測定法—高速液体クロマトグラフィーによる測定—免疫実験操作法XIII: 4459-4466, 日本免疫学会編, 1984.
 - 5) Ohtsuka H and Okuda M: Important factors in the nasal manifestation of allergy. Arch Otorhinolaryngol 233: 227-235, 1981.
 - 6) 三田晴久, 油井泰雄, 安枝 浩, 梶田俊行, 斉藤博士 他: 喘息患者の末梢白血球からの抗原によるロイコトリエンC₄とヒスタミンの遊離. 炎症 8: 141-145, 1988.
 - 7) 奥田 稔: アレルギー性鼻炎, 黒沢元博編: 肥満細胞—生理と病態—, メディカルレビュー社, 東京, 1990, 445-454頁.
 - 8) 浜口富美: 鼻アレルギー発症の機構に関する研究. 日耳鼻 88: 492-501, 1985.
 - 9) Kawabori H, Nakamura A and Okude Y: The reactivity of mast cells in nasal mucosa.—comparison between allergic and nonallergic disease—Auris-Nasus-Larynx (Tokyo) 14: 77-86, 1987.
 - 10) Ishibe T, Yamashita T, Kumazawa T et al: Adrenergic and cholinergic receptors in human nasal mucosa in cases of nasal allergy. Arch Otorhinolaryngol 238: 167-173, 1983.
 - 11) Asakura K and Kataura A: Metabolism of cyclic nucleotides in allergic rhinitis: Studies on lymphocytes, granulocytes and plasma level. Arch Otorhinolaryngol 225: 191-198, 1979.
 - 12) 相馬新也, 朝倉光司: 実験的鼻アレルギーの確立と鼻粘膜における β -Adrenergic Receptorの検討. 札幌医誌 55: 161-175, 1986.
 - 13) Bierman CW: A comparison of late reactions to antigen and exercise. J Allergy Clin Immunol 73: 654-659, 1984.
 - 14) 乾 宏行, 永倉俊和, 飯倉洋治: 気管支喘息児における運動負荷前後の病態に関する研究. 第7編. アレルギー 33: 102-111, 1984.
 - 15) 足立 満, 高橋昭三: 遅発型喘息反応, Medical Immunology 15: 61-71, 1988.
 - 16) Foresi A, Mattoli S, Corbo GM et al: Late bronchial response and increase in methacholine hyperresponsiveness after exercise and distilled water challenge in atopic subjects with asthma with dual asthmatic response to allergen inhalation. J Allergy Clin Immunol 78: 1130-1139, 1986.
 - 17) Naclerio RM, Proud D, Togias AG et al: Inflammatory mediators in late antigen-induced rhinitis. N Engl J Med 313: 65-70, 1985.
 - 18) Barnes PJ: Asthma as an axon reflex. Lancet 8475: 242-244, 1986.
 - 19) 朝倉光司: 感染防御における鼻の神経系の役割. 日鼻誌 28: 233-235, 1989.
 - 20) Barnes PJ, Brown MJ, Dolley RW et al: Histamine is released from skin by substance P but does not act as the final vasodilator in the axon reflex. Br J Pharmacol 88: 741-745, 1986.
 - 21) Church MK, Lowman MA, Robinson C et al: Interaction of neuropeptides with human mast cells. Int Arch Allergy Appl Immunol 88: 70-78, 1989.
 - 22) 大塚博邦: 粘膜肥満細胞と結合組織肥満細胞, 黒沢元博編: 肥満細胞—生理と病態—, メディカルレビュー社, 東京, 1990, 92-100頁.
 - 23) Okuda M, Ohtsuka H and Kawabori S: Basophil leukocytes and mast cells in the nose. Eur J Respir Dis 64 (suppl): 7-14, 1983.
 - 24) 武田憲昭: 鼻過敏症と神経ペプチド. 日鼻誌 27: 311-320, 1989.
 - 25) Devillier P, Renoux M, Giroud JP et al: Peptides and histamine release from rat peritoneal mast cells. Eur J Pharmacol 117: 89-96, 1985.
 - 26) Irani A-MA and Schwarz LB: Mast cell heterogeneity. Clin Exp Allergy 19: 143-155, 1989.
-
- 稿を終えるに当たり, ご指導, ご校閲を賜りました札幌医科大学耳鼻咽喉科学講座 形浦昭克教授に深甚なる謝意を捧げます. なお本論文の要旨は, 第29回日本鼻科学会(宇都宮)にて発表した.
-
- (1990年12月3日受稿 1991年2月22日受理 急載)
別刷請求先 〒060 札幌市中央区南1条16丁目
札幌医科大学耳鼻咽喉科学教室 小島 正