鼻汁中蛋白質分析による血管運動性鼻炎様病態をもつ アレルギー性鼻炎の鑑別

北里大学医学部耳鼻咽喉科学教室（主任：設楽哲也教授）

井 口 芳 明

DIFFERENTIATION BETWEEN ALLERGIC RHINITIS AND VASOMOTOR RHINITIS BY ELECTROPHORETIC EVALUATION OF THE PROTEIN IN PITUITA

YOSHIAKI IGUCHI, M.D.

Department of Otorhinolaryngology, School of Medicine, University of Kitasato, Sagamihara

Application of trichloro-acetic acid (TCA) to the inferior turbinates is being performed at our hospital to treat allergic rhinitis. However, some patients have continuous rhinorrhea even though the provocation test after treatment was negative. Electrophoretic studies were performed on the nasal discharge of such continuous rhinorrhea patients to analyze its protein components, albumin and 23kD protein. The results showed that the pituita in the unimproved cases with negative provocation result was similar in nature to the pituita in vasomotor rhinitis patients.

It was concluded that the proteins in the pituita were not attributable to an antigen-antibody reaction, because the provocation test was negative, but they were the result of angiogenic factors (=vasomotor rhinitis). Thus it appears that allergic rhinitis can be classified into two types: genuine allergic rhinitis and allergic rhinitis associated with vasomotor rhinitis. TCA therapy was not effective in the cases of allergic rhinitis with vasomotor rhinitis, because they had a pathophysiological feature of vasomotor rhinitis. Genuine allergic rhinitis can be differentiated from vasomotor rhinitis clinically by measuring albumin and 23kD protein in pituita. It was concluded that measurement of 23kD protein concentrations in pituita is effective for determining indications for TCA chemotherapy and evaluating its clinical results.

Key words: アレルギー性鼻炎, 血管運動性鼻炎, アルブミン
23kD 蛋白質, 下甲介化学剤手術

A 98-0410-32841

結 言

1986年以来アレルギー性鼻炎症例に対して80%トリクロール酢酸を下甲介粘膜に塗布する下甲介化学剤手術を行ってきた。本手術の臨床的評価は当教室の八尾ら¹⁾が報告しているが、注目すべきは鼻閉症状の改善と同時に、抗原誘発試験の結果で術前陽性例が本法施行後陰性変化することである²⁾³⁾。つまり従来述べられてきたアレルギー性鼻炎の病態とされるⅠ型アレルギー反応が下甲介化学剤手術により抑制ないし除去され

ている可能性がある。

しかし実際臨床では、ダニ、ハウスダスト(以下H.D.とする)を主抗原とする通年性アレルギー性鼻炎のなかには完治する症例に加えて、手術後抗原誘発試験結果が陰性化するにもかかわらず水様性鼻汁症状のみが持続する症例が少なからずみられる。すなわち下甲介化学剤手術でⅠ型アレルギー反応は取り除かれたとしても、他の病態がさらに前面に現われ、従来いわれてきたアレルギー性鼻炎症状の一部を継続して示す症例

がある。

アレルギー性鼻炎と一括総称して下甲介化学剤手術の対象とした症例のなかには厳密に対象とすることができず、なおかつその病態を解明すべき症例があることが考えられる。そこで通年性アレルギー性鼻炎の手術適応症例を厳密に区別し得る指標を求めることを目的として鼻汁中の蛋白質成分の分析を試みた。

対 象

北里大学病院耳鼻咽喉科アレルギー外来を受診した患者を無作為に抽出し対象とした。患者には病歴聴取、鼻鏡所見、副鼻腔レントゲン撮影、抗原誘発試験、鼻腔通気度検査、RAST法検査、鼻汁中好酸球検査を行い診断し重症度別に分類した。なお臨床所見上、副鼻腔炎の合併や程度のひどい鼻中隔彎曲症のある症例は対象外とした。

また鼻鏡所見、RAST法検査で10種以上の抗原が陰性で、鼻汁中に好酸球がほとんど認められず、病歴上温度差で鼻症状を呈する非定型的なものを血管運動性鼻炎とした。

対象を次の各群に分類した。その内訳は、① ダニ、H.D.を主抗原とする未治療で受診した通年性アレルギー性鼻炎症例(治療前群)11例、② 当外来で下甲介化学剤手術治療後1年以上経過観察したダニ、H.D.を主抗原とするアレルギー性鼻炎症例16例、③ 鼻腔および副鼻腔疾患のない正常と診断した症例(健常者群)5例、④ 未治療で受診した血管運動性鼻炎と診断した症例7例とした。

なお、②の群については重症度分類によりさらに臨床的に、術後改善群(改善群)6例と術後非改善群(非改善群)10例の2群に分けた。

方 法

1. 症例の重症度分類法

診断の基準と重症度は初診時の鼻鏡所見を重要視した。

抗原誘発試験は鳥居薬品社製のH.D.抗原ディスクを用い、奥田の方法の分類³⁾⁽⁴⁾にしたがい判定した。

鼻閉は客観的にみるためリオン社製鼻腔通気度計SR-11を用い、基準点として $p=100\text{pasc}$ 。吸気時での総合鼻腔抵抗値を求めた。

クシャミ症状と水様性鼻汁症状に対しては、1日の平均クシャミ回数ならびに鼻をかんだ回数で、10回以上(2+)、1回から9回(+), 0回(-)の3評価基

準を定めた。我々が日常臨床でみるアレルギー性鼻炎の症状は断続的に起こる抗原暴露によって生じたものである⁶⁾。したがって各症例はさまざまな症状を呈して外来の診察をうける。そこで受診時の病歴、鼻内所見から水様性鼻汁症状が(2+)以上のものを治療前群の対象と定めた。

2. 試料の採取、調整

鼻汁採取は環境の変化が少なくなるように外来診察室で午前10時から11時までの時間に、いずれも誘発試験の前に行った。

その方法は前鼻孔より体温に近い温度に温めた生理食塩水を各鼻腔にそれぞれ5mlずつ注入し陰圧採取した。このとき前屈位をとり発声させて、注入した生理食塩水が咽頭に回らないようにした。採取した鼻腔洗浄液はその日のうちに4℃、3000×gで遠心分離しその上清を試料とした。試料は凍結保存し実験は3カ月以内に行った。

また蛋白質成分の比較検討のため血清、唾液、涙液を採取した。血清は血液を4℃、3000×gで遠心分離し、さらにその上清を500倍希釈し試料とした。唾液は口腔を生理食塩水で洗浄した回収液を試料とし、涙液は眼球結膜の生理食塩水による洗浄液を試料とした。

3. 下甲介化学剤手術

アレルギー性鼻炎の治療として下甲介化学剤手術を行った。トリクロール酢酸を80%として両側下甲介に塗布した。その方法は4%リドカイン、5000倍アドレナリンで鼻内処置後に、細巻きの線棒で下甲介表面に塗布した¹⁾⁽²⁾。

4. 蛋白質定量

鼻腔洗浄液1ml当たりの蛋白質濃度をLowry法⁷⁾により求めた。蛋白質は発色させた後、測定濃度500nmで比色定量した。ウシアルブミン(BSA)1mg/1mlを標準物質として検量線を作成し、鼻腔洗浄液の総蛋白質濃度をBSA換算量として表した。

5. SDS-ポリアクリルアミドゲル電気泳動法(SDS-PAGE)⁸⁾による蛋白質成分の分析

鼻腔洗浄液などの試料10μlに同量のサンプルバッファー2% SDS溶液(0.5M トリス HCl (pH6.8) 1.0ml, グリセリン 0.8ml, 10% SDS 1.6ml, 2βメルカプトエタノール 0.4ml, 0.05%(w/v)プロモフェノールブルー 0.2ml, 蒸留水 4.0ml)を加え試料とした。

10%分離ゲル(30%アクリルアミド-0.8%ビスアクリルアミド 6.75ml, 0.75M Tris/HCl-0.2% SDS (pH8.8) 10.0ml, 蒸留水 2.5ml, TEMED 20μl, 過硫

酸アンモニウム 1.0ml) と、3%濃縮ゲル(30%アクリルアミド-0.8%ビスアクリルアミド 1.5ml, 0.25M Tris/HCl-0.2%SDS (pH6.8) 7.5ml, TEMED 10 μ l, 過硫酸アンモニウム 1.0ml, 蒸留水 5.0ml) を作製し泳動装置に付け、試料を針付きマイクロシリンジで1試料につき 15 μ l ずつ負荷した。泳動条件は、試料が濃縮ゲル中にあるときは 10mA, 分離ゲル中にあるときは 20mA で行い、各ゲル中 1 時間、合計 2 時間泳動した。

標準物質として、BIO-RAD 社製の SDS-PAGE standards (phosphorylase b 130kD, bovine serum albumin 75kD, ovalbumin 50kD, carbonic anhydrase 39kD, soy bean trypsin inhibitor 27kD, lysozyme 17kD) を用い、試料と同時に電気泳動した。ゲルは電気泳動終了後、和光純薬工業社製の銀染色キットを用い染色した。それをデンシトメーター(島津製作所製クロマトスキャナ CS-910, クロマトパック C-RIA) 測定波長 500nm により各バンドを定量した。検量線は標準物質より求めた。各蛋白質成分のデータはすべて蛋白質濃度と総蛋白質に対する各成分の百分率で示した。

6. 腺由来蛋白質の分析

外分泌腺由来と考えられる蛋白質成分が鼻粘膜の腺組織から分泌されていることを証明するため、鼻外分泌腺を刺激する 2%ピロカルピンを鼻腔内に噴霧して鼻腔洗浄液を回収した。その腺由来と考えた推定分子量 23,000 (結果 3. に述べる) の蛋白質の濃度を噴霧前の濃度と比較した。

結 果

1. 鼻汁中総蛋白質濃度

ダニ, H.D. を主抗原とする通年性アレルギー性鼻炎患者の治療前群では、水様性鼻汁症状の重症度により図 1 のように総蛋白質濃度に違いが認められた。すなわち臨床クシャミ回数、鼻をかむ回数が 10 回以上 (2+) の症例 (102.8 $\pm$ 28.8 μ g/ml) (平均値 $\pm$ 標準偏差) は、1~9 回 (+) (58.7 $\pm$ 19.6 μ g/ml) および 0 回 (-) (39.1 $\pm$ 10.3 μ g/ml) の症例に比べて総蛋白質濃度は有意に増加した。

すなわち臨床症状、日常重症度の違いから鼻汁中総蛋白質濃度には違いがあった。この結果から、本研究の治療前群は水様性鼻汁症状が (2+) 以上の症例とした。

健常者群, 治療前群, 術後改善群, 術後非改善群, 血管運動性鼻炎の総合鼻腔抵抗値および末梢血中好酸

図 1 治療前群の臨床症状別の鼻汁中総蛋白質濃度

臨床的に水様性鼻汁が 2+, 1+, - のときの鼻汁中総蛋白質濃度を示す。Mann-Whitney 検定を行った。
(** : $p < 0.01$)

表 1 対象とした各群の平均総合鼻腔抵抗値と平均末梢血中好酸球数
t 検定を行った。(* : $p < 0.05$)

	平均総合 鼻腔抵抗値 (Pasc./cm ³ /sec.)	平均血中 好酸球数 (/μl)
健常者	0.23 $\pm$ 0.15	137 $\pm$ 86.5
治療前群	0.68 $\pm$ 0.56	437 $\pm$ 187.6
術後改善群	0.27 $\pm$ 0.17	266 $\pm$ 105.9
術後非改善群	0.71 $\pm$ 0.54	380 $\pm$ 156.1
血管運動性鼻炎	0.20 $\pm$ 0.10	218 $\pm$ 81.4

球数を表 1 に示した。術後改善群の平均総合鼻腔抵抗値は治療前群に比べ有意に減少し、術後非改善群の抵抗値は改善群に比べ有意に高値を示した。

このような症例背景のもとで各群の鼻汁中総蛋白質濃度を求めた (図 2)。治療前群は 102.8 $\pm$ 28.8 μ g/ml と高濃度を示したが、術後改善群 (34.3 $\pm$ 6.4 μ g/ml) はほぼ健常者群 (30.4 $\pm$ 10.2 μ g/ml) の低濃度に回復した。いずれも治療前群との間に有意差を認めた。術後

図2 各群の総蛋白質濃度
t検定を行った。(**: $p < 0.01$, ns: 有意差なし)

図3 アルブミンの濃度
t検定を行った。(*: $p < 0.05$, **: $p < 0.01$)

図4 標準物質、血清、鼻汁の泳動像とその検量線
アルブミンは血清と鼻汁の両者に認められた。検量線から23kDと計算される蛋白質は鼻汁に認められた。

非改善群 ($97.9 \pm 61.0 \mu\text{g/ml}$) はデータのばらつきが大きくなった。血管運動性鼻炎 ($61.9 \pm 21.2 \mu\text{g/ml}$) は治療前群より低値であるが、健康者群より高値を示した。

しかし健康者群との間では有意差はなかった。

2. アルブミンの各群間の比較

アルブミンについて各群の濃度を示すと(図3), 治

図5 各試料の電気泳動像

試料を同量、同時に電気泳動し銀染色をした。1: 標準物質, 2: 500倍に希釈した血清, 3: 鼻腔洗浄液, 4: 唾液, 5: 涙液を表す。鼻汁の泳動像にみられた23kD蛋白質成分はほかではほとんど認められなかった。

図6 ピロカルピン噴霧前後の23kD濃度の変化

健康者に2%ピロカルピンを両側の鼻腔に噴霧した。その前後の鼻腔洗浄液中の23kDの蛋白質濃度をみたところ有意に濃度は高くなった。外分泌腺が刺激されて濃度が高くなったと考えられる。

(** : $p < 0.01$)

療前群 ($26.3 \pm 8.4 \mu\text{g/ml}$) は、健康者群 ($4.2 \pm 1.7 \mu\text{g/ml}$) および術後改善群 ($3.2 \pm 0.6 \mu\text{g/ml}$) に比べ有意に高値を示した。術後非改善群 ($28.2 \pm 22.6 \mu\text{g/ml}$) においてはアルブミンの濃度はばらつきが大きくなった。血管運動性鼻炎 ($13.3 \pm 7.3 \mu\text{g/ml}$) は健康者群に比べ有意に高濃度を示した。これを総蛋白質濃度に対する百分率に換算しても結果は同様であった。すなわち治療前群: $26.0 \pm 4.0\%$ (平均値 $\pm$ 標準偏差), 健康者群: $13.8 \pm 2.6\%$, 術後改善群: $10.5 \pm 0.8\%$, 術後非改善群: $26.4 \pm 7.0\%$, 血管運動性鼻炎: $21.1 \pm 8.6\%$ であった。

3. 電気泳動像の解析

鼻腔洗浄液の蛋白質の解析をすすめるためにその電気泳動像を調べた。図4に左より分子量測定用標準物質, 500倍に希釈した血清の代表例, 鼻腔洗浄液の代表例の電気泳動後銀染色した泳動像, および標準物質より求めた検量線を示す。血清成分の一部は鼻腔洗浄液中に移行することが明らかであるが、なかでも分子量66,300のアルブミンは血清、鼻汁の両者にみられた。このほか鼻腔洗浄液の泳動像には推定分子量23,000(以下23kDと記す)のバンドがみられ、これは血清の泳動像には認められなかった。

23kDの蛋白質が鼻粘膜由来であることをみるた

図7 23kDの蛋白質濃度

t検定を行った。(*: $p < 0.05$, **: $p < 0.01$, ns: 有意差なし)

め、500倍に希釈した血清、鼻腔洗浄液、唾液ならびに涙液の泳動像を調べた。同じ蛋白質量 (15 μ l) 当たりの泳動像を調べると図5からみられるように、23kD蛋白質のバンドは血清、唾液、涙液の泳動像にはほとんど認められず、血清や唾液、涙液の成分ではなく、鼻腔洗浄液に含まれる成分であることが分かった。

さらに23kD蛋白質が鼻腺からの分泌であるか否かを知るために2%ピロカルピンを両側の鼻腔内に噴霧した。鼻汁中の総蛋白質濃度は $43.7 \pm 23.8 \mu\text{g/ml}$ から $118.0 \pm 60.4 \mu\text{g/ml}$ と増加したが、図6のように噴霧後の鼻汁中23kD蛋白質の濃度 ($6.2 \pm 2.9 \mu\text{g/ml}$, $5.4 \pm 2.3\%$) (平均値 $\pm$ 標準偏差、濃度および総蛋白質濃度に対する百分率)は噴霧前 ($1.5 \pm 0.5 \mu\text{g/ml}$, $4.1 \pm 1.8\%$) に比べて有意に高値を示した。

4. 23kD蛋白質の各群間の比較

23kD蛋白質の濃度を各群間で比較したのが図7である。治療前群 ($14.6 \pm 12.3 \mu\text{g/ml}$, $14.0 \pm 11.0\%$)は健康者群 ($1.8 \pm 1.2 \mu\text{g/ml}$, $5.8 \pm 4.0\%$) と比べて23kD蛋白質が著しく増大した。これに対して術後改善群 ($1.5 \pm 0.7 \mu\text{g/ml}$, $4.3 \pm 2.0\%$) には有意に減少し健康者のレベルに回復した。術後非改善群 ($10.1 \pm 11.5 \mu\text{g/ml}$, $7.8 \pm 5.3\%$) では、データのばらつきが大きくなった。血管運動性鼻炎 ($2.6 \pm 2.1 \mu\text{g/ml}$, $4.3 \pm$

図8 誘発試験の結果による非改善群の鼻汁中蛋白質成分

誘発試験陽性を示す症例と陰性を示す症例では、総蛋白質濃度、アルブミン、23kD蛋白質濃度に有意差が認められた。Mann-Whitney 検定を行った。
(* < 0.05)

4.1%)は健康者との間に有意差は認められなかった。

5. 水様性鼻汁症状の存続する非改善症例について
術後非改善群の10例中、水様性鼻汁症状は全例で持続し、クシャミ、鼻閉の改善がみられた症例は5例であった。

術後非改善群は総蛋白質、アルブミン、23kDの蛋白質濃度のデータのばらつきが大きいので、抗原誘発試験を行いその陽性例と陰性例に分けて比較した (図8)。

下甲介化学剤手術後、誘発試験が陰性となるにもかかわらず水様性鼻汁症状がみられる術後非改善群の症例群は、誘発試験陽性例と比較したときに総蛋白質濃度、アルブミン、23kD蛋白質は有意に低値を示した。

さらに詳しく調べると誘発試験の「陽性例」の総蛋白質濃度 ($176.7 \pm 41.1 \mu\text{g/ml}$)、アルブミン濃度 ($58.7 \pm 16.0 \mu\text{g/ml}$, $33.0 \pm 2.9\%$)、23kD蛋白質濃度 ($26.5 \pm 7.2 \mu\text{g/ml}$, $15.3 \pm 2.5\%$) は「治療前群」の総蛋白質濃度 ($102.8 \pm 28.8 \mu\text{g/ml}$) (図2)、アルブミン

図9 非改善群誘発試験陰性例と血管運動性鼻炎の比較
鼻汁中総蛋白質濃度、アルブミン濃度、23kD蛋白質濃度は両者は非常に近い値を示した。

濃度 ($26.3 \pm 8.4 \mu\text{g/ml}$, $26.0 \pm 4.0\%$) (図3), 23kD蛋白質濃度 ($14.6 \pm 12.3 \mu\text{g/ml}$, $5.8 \pm 4.0\%$) (図7)と比較すると増大していた。

それに対して「陰性例」の23kD蛋白質濃度 ($3.0 \pm 1.6 \mu\text{g/ml}$, $4.6 \pm 1.6\%$)は健康者群 ($1.8 \pm 1.2 \mu\text{g/ml}$, $5.8 \pm 4.0\%$) (図7)の値にまで低下しているにもかかわらず、総蛋白質濃度 ($64.2 \pm 28.0 \mu\text{g/ml}$)、アルブミン濃度 ($15.1 \pm 7.3 \mu\text{g/ml}$, $23.6 \pm 6.3\%$)は「改善群」の総蛋白質濃度 ($34.3 \pm 6.4 \mu\text{g/ml}$) (図2)、アルブミン濃度 ($3.2 \pm 0.6 \mu\text{g/ml}$, $10.5 \pm 0.8\%$) (図3)よりいずれも有意に ($p < 0.01$) 高濃度を示した。

さらに術後誘発試験が「陰性」を示した非改善群のデータを血管運動性鼻炎のデータと比較すると、血管運動性鼻炎の総蛋白質濃度 ($61.9 \pm 21.2 \mu\text{g/ml}$)、アルブミン ($13.3 \pm 7.3 \mu\text{g/ml}$, $21.1 \pm 8.6\%$)、23kD蛋白質 ($2.6 \pm 2.1 \mu\text{g/ml}$, $4.3 \pm 4.1\%$)とほぼ一致していた (図9)。

水様性鼻汁症状を呈する非改善群でしかも誘発試験が陰性を示す症例の術前の蛋白質成分を、レトロスペクティブに追求し得た7例について検討すると図10の

図10 術後誘発試験が陰性を示した非改善群の術前の蛋白質成分の検討
治療前にみることができた7例の総蛋白質、アルブミン、23kD蛋白質の濃度を示す。

結果となった。すなわち、総蛋白質濃度 ($53.5 \pm 20.8 \mu\text{g/ml}$)は血管運動性鼻炎のそれに近く、臨床症状が(+)の濃度 ($58.7 \pm 19.6 \mu\text{g/ml}$) (図1)に近い値であった。アルブミン濃度は $16.7 \pm 9.8 \mu\text{g/ml}$ ($30.2 \pm 7.9\%$)であり、23kD蛋白質 ($1.9 \pm 1.9 \mu\text{g/ml}$, $3.2 \pm 2.2\%$)は治療前にもかかわらず健康者群 ($1.8 \pm 1.2 \mu\text{g/ml}$, $5.8 \pm 4.0\%$) (図7)とほぼ同じ低濃度を示した。

考 案

本研究の目的は、下甲介化学剤手術後に誘発試験が陰性化したにもかかわらず、水様性鼻汁症状が存続する症例の病態の解明を通して、アレルギー性鼻炎として一括してきた症例を検討することである。

そこでその病態を調べるため臨床所見により定めた各グループに該当する症例を無作為に抽出し鼻汁中の蛋白質成分を検討した。すなわち臨床所見を反映する生化学的特徴を見いだすことであった。

治療前の総蛋白質濃度の検討から臨床症状の重症度と鼻汁中総蛋白質濃度の関係は重症ほど総蛋白質濃度が高いことがわかった。すなわち水様性鼻汁症状があ

るときには総蛋白質濃度は高値を示し、鼻汁症状が落ちているときには低値であることが確認できた。鼻汁量が多いときは鼻汁中総蛋白質濃度が高いことを示すと解釈できる。

総蛋白質濃度は治療前群では高濃度を示し、術後改善群では正常化した。血管運動性鼻炎は健常者群より高濃度であるが有意に増大していなかった。

アルブミンは肝で産生され、鼻粘膜では産生されない物質である⁹⁾¹⁰⁾。これが鼻汁中にみられたことは鼻粘膜の血管から滲出し、鼻粘膜を越えて鼻汁中に達したと考えられる。そのため筆者は、アルブミンは鼻汁中の血管透過性の因子として考えた。治療前群のアルブミン濃度 ($26.3 \pm 8.4 \mu\text{g/ml}$, $26.0 \pm 4.0\%$) は術後改善群 ($3.2 \pm 0.6 \mu\text{g/ml}$, $10.5 \pm 0.8\%$) および健常者群 ($4.2 \pm 1.7 \mu\text{g/ml}$, $13.8 \pm 2.6\%$) に比べ有意に高値を示し(図3)、このことから手術により正常化することが明らかになった。血管運動性鼻炎のアルブミン濃度 ($13.3 \pm 7.3 \mu\text{g/ml}$, $21.1 \pm 8.6\%$) は健常者群 ($4.2 \pm 1.7 \mu\text{g/ml}$, $13.8 \pm 2.6\%$) に比べて有意に高濃度を示したがそれが特徴であるように考えられる。

23kD 蛋白質は血清中、唾液中、涙液中にほとんど含まれず(図5)、かつピロカルピン噴霧で分泌が増大する(図6)ことから鼻腺あるいは鼻粘膜組織特有の産生物と考えられた。23kD 蛋白質は鼻汁中の鼻腺分泌由来として考えられる。山口¹¹⁾は鼻腺由来のライソゾームについて述べているが、ライソゾームは17kDであり図4からみて本研究の23kD 蛋白質とは別のものである。23kD 付近の蛋白質はある種の糖蛋白質に属するかもしれないが、この蛋白質の同定は今後の重要な課題である。

各群のアルブミン(血管透過性因子)と23kD(鼻腺分泌性因子)について解析すると、治療前群は健常者群に比べてアルブミンも23kDの蛋白質も高濃度であり、アレルギー性鼻炎症例は健常者に比べて血管透過性も鼻腺分泌性も亢進しているといえる。すなわち表2から総蛋白質濃度は健常者群に比べ3.4倍に増加していることに對し、総蛋白質濃度に対する相対比でみると、アルブミンは健常者の1.9倍、23kD 蛋白質は2.4倍に増加していた。

術後改善群は、健常者群と同様、アルブミンおよび23kD 蛋白質が低濃度を示すことから下甲介化学剤手術の効果により、いずれの因子も減少したと結論することができる。すなわち総蛋白質濃度に対する相対比でみると、アルブミンは健常者の0.8倍、23kD 蛋白質

は0.7倍に減少していた(表2)。

血管運動性鼻炎は、総蛋白質濃度は健常者群に比べ2倍に増加し、それに対する相対比でみるとアルブミンは健常者群の1.7倍、23kD 蛋白質は0.7倍であり(表2)、健常者群に比べてアルブミンの濃度が比較的高濃度であるにもかかわらず、23kD 蛋白質は極めて低濃度であることがその特徴であった。その名のとおり血管透過性が亢進していると解釈できた。これらのことから23kD 蛋白質が血管運動性鼻炎とアレルギー性鼻炎を区別するように思われた。

術後非改善群は、抗原誘発試験が陽性の症例では治療前群と比べてアルブミン、23kD 蛋白質の両者はきわめて高濃度を示し、治療にもかかわらず血管透過性も鼻腺分泌性も亢進していた。すなわち総蛋白質濃度が健常者群の5.8倍と高く、それに対する相対比は、アルブミンでは健常者群の2.4倍、23kD 蛋白質が2.6倍と増加し(表2)、23kD 蛋白質のしめる割合が高いことが特徴であった。その原因については不明である。

表2 各セル内の上段は蛋白質濃度($\mu\text{g/ml}$)、中段は総蛋白質濃度に対する各成分の割合(%), 下段の()の数は健常者群の各成分、すなわち総蛋白質の場合は $30.4 \mu\text{g/ml}$ 、アルブミンは13.8%, 23kD 蛋白質の場合は5.8%をそれぞれ1としたときの各群における比を表す。なおいずれも平均値のみを表し、標準偏差を除いた値である。

	総蛋白質	アルブミン	23kD 蛋白質
健常者群	30.4	4.2	1.8
	(1)	(1)	(1)
治療前群	102.8	26.3	14.6
	(3.4)	(1.9)	(2.4)
改善群	34.3	3.2	1.5
	(1.1)	(0.8)	(0.7)
非改善群 誘発試験陽性	176.7	58.7	26.5
	(5.8)	(2.4)	(2.6)
非改善群 誘発試験陰性	64.2	15.1	3
	(2.1)	(1.7)	(0.8)
血管運動性鼻炎	61.9	13.3	2.6
	(2.0)	(1.7)	(0.7)

一方、誘発試験が陰性を示す症例では23kD蛋白質は健常者群のレベルまで低下している（総蛋白質濃度に対する相対比が0.8倍）にもかかわらずアルブミンは比較的高値（総蛋白質濃度に対する相対比が1.7倍）を示し、鼻腺分泌性は減少し、血管透過性が亢進していると考えられた。

誘発試験が陰性化したにもかかわらず、水様性鼻汁症状が存続する症例の鼻汁中蛋白質成分は血管運動性鼻炎の鼻汁成分パターンに酷似したものであった。このことから血管運動性鼻炎様の病態が存続することにより、水様性鼻汁が残存することが示唆された。

誘発試験はアレルギー性鼻炎の再現をもって臨床症状から抗原に対する鼻粘膜の過敏性をテストする客観的試験である。誘発試験が陰性を示すことはⅠ型アレルギーの関与がないことを意味する。これらのことから、術後持続する水様性鼻汁はⅠ型アレルギーを介するものではなく、血管運動性鼻炎様の病態によりその鼻汁症状を呈していると考えられた。

そこで術後非改善群のうち抗原誘発試験陰性で水様性鼻汁のある症例で、手術前に血管運動性鼻炎様の病態を示すか否かを蛋白質についてレトロスペクティブ

に検討した。その結果これらの症例では、術前のアルブミンは比較的高濃度であるにもかかわらず、23kD蛋白質濃度は低濃度を示した。すなわち総蛋白質濃度は健常者群の1.8倍で、それに対する相対比はアルブミンが健常者群の1.8倍、23kD蛋白質が0.5倍であった。これは前述の血管運動性鼻炎のアルブミン（1.5倍）、23kD蛋白質（0.7倍）と近かった。

以上のことから初診時にアレルギー性鼻炎を呈する症例のなかには、Ⅰ型アレルギーと共に血管運動性鼻炎様の病態を併せもつ症例が存在し、これらの症例は、純粋にⅠ型アレルギーの患者が下甲介化学剤手術によって症状が改善されるのに対し、この手術法によって改善しないと推論された（図11）。

したがって本研究のデータから、診察時アルブミン濃度の増大に加えて、23kDの蛋白質濃度が $1.9 \pm 1.9 \mu\text{g/ml}$ 未満の症例は水様性鼻汁症状の改善を期待できない可能性がある。 $1.9 \pm 1.9 \mu\text{g/ml}$ 以上の場合には手術の効果が期待できる。また手術後誘発試験が陽性を示した症例は23kD蛋白質が $26.5 \pm 7.2 \mu\text{g/ml}$ ときわめて高濃度を示すことから、23kD蛋白質は今後下甲介化学剤手術の予後を診断する上で重要なパラメ

図11 いわゆるアレルギー性鼻炎の病態

従来いわれてきたアレルギー性鼻炎はⅠ型アレルギーの単独病態の症例と、Ⅰ型アレルギーに血管運動性鼻炎様の病態を併せもつ症例の2群に分けられる。下甲介化学剤手術によりⅠ型アレルギーを病態とするアレルギー性鼻炎は症状が改善する。一方後者はⅠ型アレルギーは手術により脱落するが、血管運動性鼻炎様の病態は残存し水様性鼻汁症状が存続する。

ータになり得る。

いわゆる鼻アレルギーは、I型アレルギーの関与するアレルギー性鼻炎とアレルギーの関与しない血管運動性鼻炎に大別されている⁴¹⁾。寺尾¹²⁾⁽¹³⁾はアレルギー性鼻炎と血管運動性鼻炎がオーバーラップする症例もあると述べている。すなわち、二疾患は発症に関して異なった刺激要因を持ち、ある閾値を超えるとアレルギー性鼻炎、あるいは血管運動性鼻炎になるとしている。また両因子が閾値を超えたものをアレルギー性血管運動性鼻炎としている。またアレルゲン皮内反応と誘発反応から鼻アレルギーのアレルギー型と血管運動型の鑑別を行ったが、筆者は鼻汁中蛋白質の分析から結論することができた。

血管運動性鼻炎の病因は自律神経系の障害や心因、内分泌などの内因によるといわれている⁴¹⁾⁽¹²⁾。治療は決め手となる方法がなく、根治させることは困難であるといわれる¹²⁾。

筆者の臨床経験でも血管運動性鼻炎の鼻汁症状はコントロールし難いようで、I型アレルギーのみを病態とした花粉症はコントロールしやすいという印象がある。アレルギー性鼻炎は若年者からみられるが、血管運動性鼻炎は比較的高齢者にみられる。このことは高齢になり免疫反応であるI型アレルギーが年齢変化⁴⁴⁾で消退し、血管透過性病態すなわち血管運動性鼻炎のみが残存して経過する印象がある。先に述べたI型アレルギーに血管運動性鼻炎様の病態を併せもった例では、後者の病態のみが残存して鼻漏を起こしている可能性がある。高齢者は免疫学的に考えてアレルギー反応は低下しているといわれ¹⁵⁾⁽¹⁶⁾、環境変化、特に温度変化に対して鼻漏増加がよくみられる¹⁴⁾⁽¹⁶⁾ことから納得がいく。すなわち図11の筆者の意見からみて、年齢と共にアレルギー反応が脱落し、自律神経系の障害などを主因としている血管運動性鼻炎⁴¹⁾⁽¹²⁾が存続して症状を示していると考えられる。

今後の問題点は、誘発試験が陰性化し水様性鼻汁が存続する術後非改善群の治療法といえよう。血管運動性鼻炎の手術治療として Vidian 神経切断^{9)(17)~22)}や凍結手術²³⁾が知られているが、これらの手法で鼻汁中蛋白質成分がいかに変化するか今後の検討が待たれる。

本研究から鼻汁中の蛋白質であるアルブミン（血管透過性因子）と 23kD 蛋白質（鼻腺分泌性因子）を測定することにより、アレルギー性鼻炎と血管運動性鼻炎の鑑別を正確に、客観的にできることが明らかとなった。ここに本研究の重要な意義があると共に、これら

の因子の測定が病態のより一層の理解へ発展すると思われる。

さらに下甲介化学剤手術の適応については 23kD 蛋白質が低値を示す症例は注意する必要があることが明らかとなった。

ま と め

1. 下甲介化学剤手術後、誘発試験が陰性にもかかわらず、水様性鼻汁症状が継続あるいは再燃する症例では、その鼻汁中の血管由来のアルブミンは健常者と比べて比較的高濃度で認められ、鼻腺由来の 23kD 蛋白質は比較的低濃度を示すことが分かった。その蛋白質成分は血管運動性鼻炎のパターンを示した。

2. これまでアレルギー性鼻炎と一括総称していわれてきたものには、I型アレルギーを主因とする病態群とI型アレルギーに加えて血管運動性鼻炎様の病態が関与する群の2群に分類されることが明らかとなった。

3. 23kD 蛋白質は下甲介化学剤手術の効果判定、適応のパラメータとなり得ることが分かった。

文 献

- 1) 八尾和雄, 設楽哲也, 高橋廣臣, 屋宜 晃: 下甲介化学剤手術—トリクロール酢酸の応用—. 日耳鼻 91: 1031-1041, 1988.
- 2) 八尾和雄, 設楽哲也: 鼻甲介トリクロール酢酸塗布療法. アレルギーの臨床 13: 680-683, 1993.
- 3) Okuda M: Nasal provocation testing. Am J Rhinol 3: 83-92, 1989.
- 4) 奥田 稔: 鼻アレルギー第2版. 金原出版, 東京, 1992.
- 5) 奥田 稔: 鼻アレルギーの基礎と臨床. 耳鼻 20: 297-344, 1974.
- 6) 寺田修久, 安藤英樹, 伊藤永子, 杉山達朗, 吉野泰弘 他: 鼻アレルギーとロイコトリエン(第2報)抗原誘発後の鼻腔洗浄液におけるペプチドロイコトリエンおよび炎症性細胞の経時的変化. 日耳鼻 92: 1337-1344, 1989.
- 7) Lowry OH, Rosebrough NJ, Farr AL et al: Protein measurement with the folin reagent. J Biol Chem 193: 265-275, 1951.
- 8) 芝 紀代子: 目でみる電気泳動法3. 医歯薬出版, 東京, 1990, 11-27頁.
- 9) 今野昭義, 寺田修久, 伊藤永子: 鼻アレルギーと自律神経. アレルギー診療 5: 133-145, 1986.

- 10) 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, キニンに関する研究. 日耳鼻 93: 1076-1082, 1990.
- 11) 山口宗彦: 萎縮性鼻炎の血清学的研究. 日耳鼻 71: 821-832, 1968.
- 12) 堀口申作 他 編: 鼻アレルギー. 朝倉書店, 東京, 1969, 248-257頁.
- 13) 寺尾 彬, 佐藤靖雄, 井出大二, 切替一郎: アレルギー性鼻炎ないし血管運動性鼻炎の臨床症状と病因に関する一考察. 日耳鼻 70: 1067-1076, 1967.
- 14) 設楽哲也: 耳鼻咽喉科と加齢. JOHNS 2: 241-245, 1986.
- 15) 岸本 進: 免疫, アレルギーと老化. アレルギー 41: 713-719, 1992.
- 16) 武安陽子: 鼻過敏性の年齢変化および性差-メサコリン吸入試験における検討-. 日耳鼻 91: 926-932, 1988.
- 17) Golding-Wood PH: Observations of vidian neurectomy in chronic vasomotor rhinitis. J Laryngol 75: 232-247, 1961.
- 18) Konno A, Togawa K: Role of the vidian nerve in nasal allergy. Ann Otol Laryngol 88: 258-266, 1976.
- 19) 馬場廣太郎: 鼻アレルギーと自律神経. JOHNS 5: 849-853, 1989.
- 20) 奥田 稔: 鼻アレルギーの発症機序. アレルギー 39: 301-306, 1990.
- 21) 今野昭義: 鼻アレルギーと自律神経との接点. 耳鼻 26: 783-794, 1980.
- 22) 安藤英樹, 寺田修久, 戸川 清, 今野昭義: 鼻過敏症例鼻粘膜における自律神経受容体数と鼻過敏症状との相関性について. 日耳鼻 92: 183-188, 1989.
- 23) 寺尾 彬, 飯塚啓介, 洲崎春海, 福田 寛: 血管運動性鼻炎に対する翼口蓋神経節後線維(後鼻枝)のcryosurgery. 耳喉 54: 577-588, 1982.

稿を終えるに臨み, ご指導, ご校閲を賜りました北里大学医学部耳鼻咽喉科学教室設楽哲也主任教授, ならびに廣瀬肇教授, ならびに北里大学医学部薬理学教室鹿取 信教授に甚大な謝意を表します。また本研究に対して終始直接ご指導賜りました北里大学医学部耳鼻咽喉科学教室八尾和雄講師に心から感謝いたします。SDS ポリアクリルアミドゲル電気泳動法に対して直接ご指導いただいた北里大学医学部生物化学系技術員斎藤真希氏に感謝します。また耳鼻咽喉科教室員各位, 薬理学教室員各位に感謝します。

本研究の一部は第29回日本鼻科学会(宇都宮), 第30回日本鼻科学会(新宿), 第31回日本鼻科学会(鈴鹿), 第95回日本耳鼻咽喉科学会総会(新潟), 第12回 International Symposium of Infection and Allergy (ISIAN) (ソウル), 第13回 ISIAN (コペンハーゲン) において口演発表した。

本研究は1993年度文部省科学研究費補助金(奨励研究A No. 06771437)の助成を受けた。

(1994年10月11日受稿 1994年12月1日受理)

別刷請求先 〒228 相模原市北里1-15-1

北里大学医学部耳鼻咽喉科学教室 井口芳明

<p>A 98-0410-32841</p> <p>鼻汁中蛋白質分析による血管運動性鼻炎様病態をもつアレルギー性鼻炎の鑑別 井口芳明 (北里大)</p> <p>当院ではアレルギー性鼻炎患者に対して80%トリクロール酢酸を下甲介粘膜に塗布する下甲介化学剤手術を行ってきた。しかしながら、その治療後に誘発試験が陰性化するにもかかわらず、水様性鼻汁が持続する患者が認められる。そこでその鼻汁中蛋白質成分を分析しその病態を解析した。</p> <p>その結果、アルブミンと23kD蛋白質を測定することによりアレルギー性鼻炎と血管運動性鼻炎の鑑別を正確にかつ客観的にできることがあきらかになった。誘発試験陰性症例の鼻汁は血管運動性鼻炎様の病態が残存し鼻汁症状を呈していると考えられた。また23kD蛋白質は下甲介化学剤手術の適応、治療効果判定のパラメータとなり得ることがわかった。</p>	<p>A 98-0421-51301</p> <p>上咽頭に発生した腫外性形質細胞腫の1症例 ——多角的補助手段による病理診断—— 鈴木秀明・池田勝久・高坂知節 (東北大) 一迫 玲 (同・病理)</p> <p>上咽頭に発生した腫外性形質細胞腫のまれな1症例を報告する。症例は76歳女性で後鼻漏を主訴として来院した。上咽頭後壁に存在する腫瘍の生検を行い、病理組織学的に光頭および電頭レベルで形質細胞の特徴を持つ腫瘍細胞の増殖が認められた。さらに、免疫組織学的検査、フローサイトメトリー及びDNA検査により、IgA-x産生型の典型的な形質細胞系腫瘍であることが確認された。また骨髄検査、骨X線写真、CT、シンチグラムにて上咽頭以外の部位に病変は認められなかった。局所に58Gyの放射線照射を行ったが著効が得られず、KTP/532レーザーを併用した経鼻的内視鏡手術により腫瘍摘出術を施行し、現在外来にて厳重に経過観察中である。</p>
<p>A 98-0391-60010</p> <p>神経再支配過程から見たモルモット鼓裂筋の運動神経支配の研究 河北誠二 (愛媛大)</p> <p>モルモット鼓裂筋を用い、運動神経支配様式を神経再支配の機序より検討した。一側上喉頭ならびに反回神経切断後、光学および透過型電子顕微鏡ならびにグリコーゲン消耗法にて形態変化と神経筋伝達を検討した。半数の神経筋接合部では神経終末の変性後、1週目で再生と考えられる神経終末を認めた。5週目では健側反回神経によりすべての筋線維が再支配された。左右反回神経鼓裂筋枝の吻合ならびに筋内神経束で無髄線維の出現と髄鞘化を観察した。個々の筋線維は片側性支配を受ける。一側脱神経後は健側からの側枝発芽により、脱神経された筋線維が変性する前に再支配され、筋全体では両側から特有の運動神経支配を受けていることが示唆された。</p>	<p>A 98-0402-33194</p> <p>内視鏡下鼻内手術の適応 ——術後経過不良例の検討—— 深見雅也・柳 清・浅井和康・鴻 信義・森山 寛</p> <p>慢性副鼻腔炎に対して内視鏡下鼻内手術を行った153症例について、自覚症状、鼻茸の程度、画像診断上の副鼻腔陰影により術前の重症度の評価を行い、術後の自覚症状の改善度および内視鏡所見を検討した。高度病変例を含むほとんどの例で改善が得られ、自覚症状は総合改善度で99.3%と高率であり、改善率の低い嗅覚障害でも81.0%であった。術後自覚症状、内視鏡所見ともに不良の術後経過不良例8例は、アレルギー性鼻炎や喘息を合併する4例、嗅裂粘膜の病変が残存した1例、骨硬化の著明な長期罹患例1例、膜様部の狭窄した2例であった。内視鏡下鼻内手術は、手術の必要な慢性副鼻腔炎患者のほとんどに適応になると考えられた。</p>