α および β 交感神経刺激剤のメサコリン誘発 ヒト鼻汁分泌動態に及ぼす影響

桑名市民病院耳鼻咽喉科

三重大学医学部耳鼻咽喉科学教室（主任：坂倉康夫教授）

森 下 篤 人

EFFECT OF ALPHA AND BETA-ADRENERGIC AGONISTS ON METHACHOLINE-INDUCED NASAL SECRETION IN MAN

ATSUHITO MORISHITA, M.D.

Department of Otolaryngology, Kuwana Municipal Hospital, Kuwana

To examine the roles of α -adrenergic, β -adrenergic and cholinergic agonists on the nasal secretion mechanism, the author repeated nasal methacholine (Mch, 1 time 20 mg) challenges ten times at 10-min intervals in 13 healthy male subjects. As it was difficult to obtain a sufficient amount of nasal secretion for analysis using simple nasal provocation tests with α - and β -adrenergic agonists before repeated Mch challenges, α -adrenergic (phenylephrine, Phe, 2 mg) and β -adrenergic (isoproterenol, Iso, 0.2 mg) agonists were administered into both nostrils. The effects of these agents on the volume of nasal secretions (Vol), the fucose volume (Fu, an index of glandular secretion) and the albumin volume (Alb, an index of vascular permeability) in the Mch induced nasal secretions were analyzed each time. Repeated Mch challenges revealed that the initial challenge produced the largest response as reflected by the Vol, Fu and Alb of the secretions, and by Vol and Fu production being almost constant during the 10 repetitions of Mch challenge at 10-min intervals. However, Alb demonstrated the greatest decrements. Phe administration before Mch challenges gave rise to Fu increasing more markedly while Alb was unchanged. On the other hand, that of Iso before, produced greater decreases in Vol, Fu and Alb levels. Therefore, it is suggested that repeated Mch challenge causes the maintenance of glandular secretion while stopping albumin permeability, that with pre-administration of α -agonists glandular secretion increases, and that pre-administration of β -agonists inhibits glandular secretion. When both α - and β -agonists are given before the challenge, however, there is no increase in vascular permeability.

Key words: メサコリン, α 交感神経刺激剤, β 交感神経刺激剤

A98—1387—32050

はじめに

生理的な状態で鼻腔に存在する気道液, つまり鼻汁は極めて少量である¹⁾²⁾。これを厳密な意味で生理的条件下で採取し, 化学的に分析することは不可能である。自律神経系の鼻汁の化学的性状に及ぼす影響をみようとした場合, 何らかの形で必要量の鼻汁を分泌させ, さらにその上に自律神経系を働かせ, 変化した鼻汁を

分析に用いるしか方法がない。いうまでもなく, 何らかの方法で誘発された鼻汁はもはや生理的なものではなく, それに, さらに自律神経系の作用が加わった場合は一層非生理的なものになる。

鼻汁の研究に用いる材料として, メサコリンで誘発された鼻汁を用いる方法がある。メサコリンの鼻内投与により多量の鼻汁を得ることができる^{3)~12)}。しかし

ながら、この鼻汁が果たして腺の分泌の亢進のみによって分泌されたものか、それとも、血管などからの透過液をも含んでいるのか⁷⁾⁹⁾¹⁰⁾¹³⁾は現在十分明らかにされていない。

そこで今回筆者は、健康男性におけるメサコリン誘発鼻汁の由来を探り、鼻腔に分布する自律神経の役割を検討することを目的として、 α および β 交感神経刺激剤の鼻汁の生化学的性状に及ぼす影響をメサコリン鼻内投与により誘発された鼻汁を対照として検討した。

対 象

鼻鏡検査上異常を認めず、また、鼻汁検査でも鼻汁中に好酸球を認めず、今までに鼻副鼻腔疾患やアレルギー性疾患を指摘されたことがない例で、本試験に参加することに対しての同意が得られた成人男子（平均年齢25.5歳、主に医学部学生）13名を対象とした。なお、女性では性周期の全身に及ぼす影響を無視できないため³⁾、今回の対象からは除外した。

実験方法

図1に示したように、可及的に鼻粘膜に機械的刺激を避けるようにして、鼻腔のできるだけ広い範囲より試験管付きガラス管を用いて鼻汁を吸引採取した。これを対照鼻汁とした。実験1では、その10分後に生理食塩水にて希釈した塩酸メサコリン溶液0.13ml（ナカライテスク製、メサコリンとして10mg）を各々の鼻腔に特殊噴霧器で総量0.26ml（20mg）投与した。噴霧投与後5分後と10分後に市販のラップ紙（サランラップ®）で両側の鼻汁を十分擽鼻させ、両鼻汁を合わせたものを第1回目メサコリン投与により誘発された鼻汁として解析試料とした。以下、図に示したように、10分間

隔で計10回同量のメサコリンを鼻腔内に噴霧投与し、同様の方法で誘発された鼻汁を採取解析した。

実験2では、メサコリン投与前の対照鼻汁を採取したあと、 α 交感神経刺激剤である塩酸フェニレフリン溶液0.13ml（Neosynesis, 興和新薬, フェニレフリンとして1mg）を、また実験3では、 β 交感神経刺激剤である硫酸イソプレナリン（イソプロテレノール）溶液0.13ml（Sedansol Iso, 日臓製薬, イソプロテレノールとして0.1mg）を各側鼻腔に噴霧投与し、その後は実験1と同様の手順でメサコリン投与により誘発される鼻汁を採取し、解析した。

採取した鼻汁の解析は以下のように行った。まず採取後直ちに鼻汁量を測定し、その後は冷凍庫に -18°C で冷凍保存した。そして、解凍後直ちに鼻腺分泌の指標としてのフコース量と血管漏出成分の指標としてのアルブミン量を各々測定した。

フコース量は、フコース濃度を硫酸-チオグリコール酸法¹⁴⁾にて測定し、鼻汁量より換算し、アルブミン量は、アルブミン濃度を単純免疫拡散法¹⁵⁾にて測定し、鼻汁量より換算し算出した。

推計学的な検討は群間の比較には Student t test を、また、対になった値の有意差の検定は paired t test を用いて行った。

結 果

1. 実験1（対象13例）：メサコリン反復投与

鼻汁量：メサコリン投与前に各対象例より採取しえた鼻汁量（対照鼻汁）の平均±標準偏差は $155 \pm 60 \text{ mg}$ であり、個体間のばらつきは比較的小さかった（変異係数, coefficient of variance; cv 0.39）。図2に示すように、メサコリン投与により、明らかに肉眼的に水様の鼻汁が増加した。その誘発される程度は個体間で比較的大きなばらつきがあった（cv 0.65）。すなわち、メサコリン反復投与で誘発される鼻汁量は、メサコリン第1回目で最多であったが、必ずしも対象によってはそうではなく、一定の傾向で鼻汁が誘発されるわけではなかった。メサコリン投与により推計学的に有意に（第1回目から10回目まですべて $p < 0.01$ ）鼻汁量が増加し、メサコリンを10分間隔で10回反復投与した範囲内では、効果の減弱、つまり分泌の枯渇を示唆する所見は認められなかった。

フコース量：対照鼻汁の平均フコース量は $40.9 \pm 15.3 \mu\text{g}$ であり、個体間のばらつきは比較的少なかった（cv 0.37）。図3に示すように、メサコリン投与後の鼻

図1 実験方法

図2 メサコリン反復投与により誘発された鼻汁重量の推移
(健常成人13例での検討)

図3 メサコリン反復投与により誘発された鼻汁のフコース全量の推移
(健常成人13例での検討)

汁のフコース量は、対照鼻汁と比較して、第1回目、2回目、4回目、5回目で有意に増加 ($p < 0.05$) し、

その他の場合も有意差はないが、増加していた。ここでも、また、個体間のばらつきは大きい ($cv 0.83$)、

図4 メサコリン反復投与により誘発された鼻汁のアルブミン全量の推移
(健常成人13例での検討)

メサコリンを10回投与した範囲内では、毎回ほぼ一定量が産生され、鼻汁量の測定でも示されたように、効果の減弱、つまり分泌の枯渇を示唆する所見は認められなかった。

アルブミン量：対照鼻汁の平均アルブミン量は $131.1 \pm 137.8 \mu\text{g}$ であり、個体間のばらつきは大きかった (cv 0.95)。図4に示すように、メサコリン投与後の鼻汁のアルブミン量もかなりばらつきが大きくなった (cv 0.91)。しかし、対照鼻汁と比較して、メサコリン第1回投与後のアルブミン量が有意に多く ($p < 0.01$)、その次に第2回目のアルブミン量が有意に多く ($p < 0.02$)、その後はほぼ一定の量を、あるいは、徐々に減少の傾向を示した。個々の例についてみると、メサコリン第1回投与後のアルブミン量が他の9回の投与後と比較して、最大な例が8例、第2回投与後のアルブミン量が最大な例が4例、同様第3回目が最大な例が1例と前半にアルブミンを多く漏出していることが示唆された。また、その後時間の経過とともに、徐々に減少していき、第9回目、10回目あたりではほぼ対照鼻汁のアルブミン量になる可能性が示唆された。

2. 実験2 (対象13例)：α交感神経刺激剤投与後メ

サコリン反復投与

鼻汁量：図2に示すように、フェニレフリン投与後にメサコリンを反復投与した場合（以下フェニレフリン前投与群）も、対照鼻汁と比較して、鼻汁量は有意に増加した（すべて $p < 0.01$ ）。この場合も、メサコリン単独投与の場合（以下メサコリン単独投与群）と同様に、誘発された鼻汁量の個体間のばらつきは大きかった (cv 0.63)。

メサコリン単独投与群と比較した場合、フェニレフリン前投与群では、第5回目および7回目を除き鼻汁量は増減していない。

図5に示すように、鼻汁量のメサコリン投与回数別の累積合計でみると、差は認めなかった。すべての対象例の第1回目から10回目までを合計した鼻汁総量と比較すると、フェニレフリン前投与群は、メサコリン単独投与群の97%であった。しかし、すべての対象例の第1回目から3回目までの合計量と比較すると、フェニレフリン前投与群が、メサコリン単独投与群より12%増加していた。

フコース量：図3に示すように、フェニレフリン前投与群のメサコリン投与後の鼻汁のフコース量は、対照鼻汁と比較して、第1回目 ($p < 0.01$)、2回目

図5 メサコリン反復投与により誘発された鼻汁の投与回数別総重量累積合計の推移
(健常成人13例での検討)

図6 メサコリン反復投与により誘発された鼻汁の投与回数別フコース総量累積合計の推移
(健常成人13例での検討)

($p < 0.05$), 3回目 ($p < 0.05$) は有意に増加しており, その他の場合も有意差はないが, 増加していた。また, メサコリン単独投与群以上にばらつきが大きかった (cv 0.96)。

メサコリン単独投与群と比較した場合, フェニレフリン前投与群では, 第5回目を除きフコース量は増減

していない。

しかし, 図6に示すように, フコース量のメサコリン投与回数別の累積合計でみると, 有意差は認めなかったが, フェニレフリン前投与群はメサコリン単独投与群より常に増加していた。すべての対象例の第1回目から10回目までを合計したフコース総量で比較する

図7 メサコリン反復投与により誘発された鼻汁の投与回数別
アルブミン総量累積合計の推移
(健康成人13例での検討)

と、フェニレフリン前投与群は、メサコリン単独投与群の15%増であった。特に、すべての対象例の第1回目から3回目までの合計量で比較すると、フェニレフリン前投与群が、メサコリン単独投与群より49%増とかなり増加していた。

アルブミン量：図4に示すように、フェニレフリン前投与群のメサコリン投与後の鼻汁のアルブミン量は、対照鼻汁と比較して、第1回目、2回目、3回目は有意に増加していたが(1回目は $p < 0.01$, 2回目は $p < 0.02$, 3回目は $p < 0.05$)、4回目以後は増加していない。

メサコリン単独投与群と比較した場合、フェニレフリン前投与群では、第9回目を除きアルブミン量は増減していない。

図7に示すように、アルブミン量のメサコリン投与回数別の累積合計でみると、メサコリン単独投与群のほうが少し増加していたが有意差はなかった。

3. 実験3(対象13例)：β交感神経刺激剤投与後メサコリン反復投与

鼻汁量：図2に示すように、イソプロテレノール投与後にメサコリンを反復投与した場合(以下イソプロテレノール前投与群)も、対照鼻汁と比較して、鼻汁量は有意に増加した(すべて $p < 0.01$)。またこの場合

も、誘発された鼻汁量のばらつきは比較的大きかった($cv\ 0.62$)。

メサコリン単独投与群と比較した場合、イソプロテレノール前投与群では、第1回メサコリン投与後の鼻汁量はほとんど差がないものの、メサコリン第2回目投与以後に回収された鼻汁量は第5回目、6回目および8回目で有意に減少していた。また、フェニレフリン前投与群と比較しても、第2回目、7回目、8回目および9回目で鼻汁量は有意に減少していた。

図5に示すように、鼻汁量のメサコリン投与回数別の累積合計でみると、イソプロテレノール前投与群はメサコリン単独投与群、フェニレフリン前投与群と比較して、いずれも減少し、時間の経過とともに差が開いてきている。特に、10回目までの合計で比較すると、いずれも有意差を認めた($p < 0.05$)。

フコース量：図3に示すように、イソプロテレノール前投与群のメサコリン投与後の鼻汁のフコース量は、対照鼻汁と比較して、第1回目は有意に増加したが($p < 0.05$)、以後は徐々に減少している。

メサコリン単独投与群と比較した場合、イソプロテレノール前投与群では、第5回目および6回目でフコース量は有意に減少していた。また、フェニレフリン前投与群と比較した場合も、第3回目、8回目および

9回目までフコース量は有意に減少していた。

図6に示すように、フコース量のメサコリン投与回数別の累積合計でみると、イソプロテレノール前投与群はメサコリン単独投与群、フェニレフリン前投与群と比較して、鼻汁量の場合と同様、いずれも減少し、時間の経過とともに差が開いてきている。特に、10回目までの合計で比較すると、いずれも有意差を認めた($p<0.05$)。

アルブミン量: 図4に示すように、イソプロテレノール前投与群のメサコリン投与後の鼻汁のアルブミン量は、対照鼻汁と比較して、第1回目、2回目は有意に増加していたが(1回目は $p<0.02$, 2回目は $p<0.01$)、以後は急激に減少している。また、第5回目以後は急激に減少している。また、第5回目以降ではほぼ投与前のアルブミンと同量となった。

メサコリン単独投与群と比較した場合、アルブミン量の有意の増減はない。

図7に示すように、アルブミン量のメサコリン投与回数別の累積合計でみると、有意差は認めなかった。しかし、最初のうちはメサコリン単独投与群、フェニレフリン前投与群いずれと比較しても差はないもの、時間の経過に伴い減少の度合いが著しい。

考 察

生理的狀態で鼻腔に存在する液体の量は極めて少なく¹²⁾、正確な量を知ることはできないが、筆者が吸引採取した範囲内では150mg前後、容積にして0.15ml前後であろうと思われる。この一定量の鼻腔液の恒常性がどのようにして調節維持されているかは明らかにされていない。しかしながら、鼻あるいは体のある部位に刺激が加わると鼻汁の量的な変化が生じ、また同時に質的な変化も生じると考えられる。これには、当然のことながら自律神経系が大きな役割を担っている。

自律神経系が気道液をどのように調節しているかの解明を目的とした研究は決して少なくない。しかしながら、その大半は気管あるいは気管支における研究であり^{10)~30)}、鼻腔におけるそれ、つまり鼻汁分泌の自律神経調節を研究したものは比較的少なく^{3)~13)31)~41)}、そのうちでも誘発された鼻汁の性状に関する研究は極めて少ない^{9)~12)32)~37)}。したがって、今日までに気管、気管支で言われてきたようなこと、つまり、交感神経、副交感神経刺激共に、気管、気管支分泌液を増加させるということ^{16)~21)24)25)26)28)29)}が鼻腔においてもあて

はまるかどうかの確認は十分されていないというのが実情である。

神経の組織化学的あるいは薬理学的研究により、腺からの気道液の分泌は、交感神経、副交感神経および第三の自律神経系とされる非アドレナリン、非コリン作動性神経系により支配され調節されていると考えられている。これがどのような相互関係を保ちながら鼻汁の物理的、化学的性状を調節しているかは学問的に興味深い。

ヒトを対象とした研究では、副交感神経刺激により、鼻腔からの分泌物つまり鼻汁が多量に出ることはよく知られている^{3)4)7)~12)31)33)34)36)37)38)}。しかしながら、 α あるいは β 交感神経刺激剤を局所に単独投与しても、それらの鼻腔刺激では解析に必要な十分量の分泌物を得ることが困難である。そこで、今回筆者は、あらかじめそれらを投与し、いわば、 α あるいは β 交感神経系緊張状態においたうえでメサコリンを鼻内投与し、前と後の影響を検討した。これらの成績が、 α あるいは β 交感神経刺激の効果を純粋に反映しているかは明らかではないが、メサコリン単独投与と比較することによってなんらかの影響を観察しうるはずである。すなわち、気管での研究では、前述のごとく、交感神経も分泌液の産生に関与することが示されており、Nadel¹⁶⁾はヒトでの研究で、Leikaufら²⁰⁾はネコでの研究で、 α および β 交感神経ともに気管液の分泌を促進させることを報告しており、鼻腔でも同様の効果が出現することが予測された。

また、鼻粘膜における自律神経受容体の分布について、最近のヒトでの研究では、ムスカリン様受容体については、粘膜下腺に密に分布し、血管でも平滑筋層のある動脈と静脈には密に分布したが、小静脈では疎であり、上皮には認められなかったとの報告があり⁴²⁾、アドレナリン作動性 α 受容体については、血管平滑筋上に存在⁴³⁾、アドレナリン作動性 β 受容体については、粘膜下腺、特に腺管で密であり、血管では動静脈すべてに分布し、微細動脈、小動脈に密に分布するとの報告⁴⁴⁾がある。また、Takatsu⁴⁵⁾は、VIPおよびNPY陽性線維は、血管周囲および腺組織周囲に分布し、漿液腺と粘液腺のどちらにも分布していることを認め、鼻粘膜上皮内には分布していなかったと報告している。VIPは副交感神経線維に存在する神経ペプチドであり、NPYは交感神経線維に存在する神経ペプチドであるので、交感、副交感神経線維いずれも腺と血管に分布しているのが分かる。

メサコリンはアセチルコリンと同様の薬理作用を有するため、粘膜下腺に密に分布するムスカリン様受容体を刺激し、鼻汁分泌増加を来すと考えられている。

また、使用薬剤の鼻内投与による作用の持続性について、正常なヒトの場合、メサコリンは鼻内投与直後より鼻汁分泌増加が、そして、3分から10分の間で最高となる³⁾。反復投与の場合、10分間隔が妥当とされる⁷⁾³⁶⁾。フェニレフリン(α 交感神経刺激剤)については、作用の持続性に関して、正常なヒトの鼻内投与についての文献はないが、鼻閉の患者に対して、約30秒で効果が発現し、平均3時間で消失するとの報告があり⁴⁶⁾、点鼻用局所血管収縮剤として使用される他の α 交感神経刺激剤が、投与直後より数分以内に効果が発現し、平均4~7時間で消失する^{46)~50)}のに比較して、フェニレフリンは作用時間が短い。また、フェニレフリンは散瞳薬として使用されるが、点眼20分後より散瞳し、40~60分後に最大、2~3時間後に正常に復する⁵¹⁾。他の散瞳薬が正常に復するまでに12時間から数日かかるのと比べて、速効性であり、作用時間も短いのが分かる⁵²⁾。以上のことから、本研究ではメサコリン反復投与序盤で効果が発現し、後半には効果が消失すると推測される。イソプロテレノール(β 交感神経刺激剤)についても同様、正常なヒトの鼻内投与についての文献はないが、喘息患者の気管支での吸入による効果について、30分前後に最高に達し、そのまま2時間程度持続し、5~6時間で消失する⁵³⁾。このことから、鼻でもそれに近い作用持続性があると考えられ、本研究時間内、特に後半においては十分効果を認めると推測される。

まず、本研究での鼻汁量をみた場合、約2時間以内ではメサコリン単独投与群、 α および β 交感神経刺激剤前投与群のいずれでも時間の経過にかかわらず、一定量の鼻汁分泌が持続することが示された。 α 交感神経刺激剤前投与群はメサコリン単独投与群と比較して総量では変化を認めないが、 α 交感神経刺激剤投与後30分間ではメサコリン単独投与群より、鼻汁量は12%増加を認め、このことはフェニレフリンの作用時間に一致していると考えられる。今回の成績と同様の結果はMalmら⁹⁾のイヌによる実験でも得られており、 α 交感神経刺激剤とメサコリンの併用で作用が増強し、鼻汁分泌がさらに亢進すると考えられる。

他方、本研究では、 β 交感神経刺激剤前投与群はメサコリン単独投与群より、また、 α 交感神経刺激剤前投与群より、有意に鼻汁量は減少した。Nadel¹⁶⁾のヒト

の気管における研究では、 α 交感神経刺激ほどではないが、 β 交感神経刺激でも分泌増加が認められ、Leikaufら²⁰⁾によるネコの気管における研究でも、 β 交感神経刺激により、 α 交感神経を刺激した際ほどではないがそれに近い分泌増加が得られたことが示されており、Liedtkeら¹⁹⁾によるネコの気管における研究でも、 β 交感神経刺激で刺激量、時間に比例して分泌増加が得られたことが示されている。したがって、今回の鼻での研究成績はこれに合致していない。しかし、今回の成績と同様の結果は保喜ら⁴¹⁾のイヌによる実験でも得られている。つまり、Vidian神経の電気刺激で生じる鼻汁分泌は、あらかじめ β 交感神経刺激を加えることにより抑制されることが示されている。また、Malm⁵⁴⁾は心臓病の治療のため β 交感神経抑制剤の服用患者に鼻汁分泌過多が多いことを報告している。一方、Stewartら⁴⁰⁾はヒトでの実験で、 β 交感神経刺激剤、抑制剤を鼻内投与し、休ませたり、運動させたりして鼻汁分泌量を検討したが、有意の量の鼻汁を認めず、 β 交感神経は鼻内分泌物産生に重要な役割を演じていないと結論づけている。 β 交感神経の鼻腺細胞への役割について、Watanabeら³⁵⁾は、ネコの鼻腺細胞内に存在するペロキシダーゼに着目し、 β 交感神経刺激剤投与でペロキシダーゼ合成(分泌も促すが合成が主)を促し、 β 交感神経抑制剤投与でペロキシダーゼ分泌を促すことを報告している。このペロキシダーゼは抗ウイルス性、抗細菌性の役割をもつ酵素と考えられ、Watanabe⁵⁵⁾はヒトの鼻腺細胞内にも存在することを報告している。しかし、全体として鼻汁分泌を促進させるか抑制させるかについては言及していない。したがって、仮に β 交感神経を単独で刺激した場合、鼻汁分泌が促進したとしても、ある条件下、例えば副交感神経が刺激状態にあるような場合には、相互作用で、 β 交感神経は全体としての鼻汁分泌を抑制することも十分考えられる。

次に、鼻汁量の増加は果たして鼻腺分泌量の増加によるものなのかの問題がある。フコースは粘液に特異な糖であるので⁵⁶⁾⁵⁷⁾、鼻腺分泌活動は、鼻汁中のフコースを測定することにより、おおむね評価できる。これは時間の経過とともにその反応性が低下することが考えられなくもなかったが、鼻汁量と同様に約2時間以内では、フコースは一定量分泌され続けた。Gawinら³⁸⁾のヒトでの研究でも、10分間隔のメサコリン連続4回刺激でその間、鼻腺分泌(リゾチーム、ラクトフェリン、slg A)は一定量持続することが示されている。

他方、彼らは、モルモットの10分間隔のメサコリン連続5回刺激実験も行っており、腺分泌の枯渇を認めている。この結果より、モルモットの鼻粘膜は急速な短時間の分泌反応の反復を維持することができないと推察しているが、ヒトでなぜ腺分泌の枯渇がなく、一定量分泌され続けるかについては言及していない。モルモットは口呼吸が不可能なため、鼻汁分泌が持続し鼻閉を来すと窒息の危険があるためと考えられる。ヒトの鼻汁分泌の持続は副鼻腔炎、鼻アレルギー、感冒時などのとどめの鼻漏過多という臨床的事実とも合致する。

α 交感神経刺激剤前投与群は、メサコリン単独投与群と比較して、鼻汁量の総量は若干減少していたのかかわらず、フコース量は15%増加していた。特に鼻汁量と同様、やはり、フェニレフリンの作用時間に一致して、 α 交感神経刺激剤投与後30分間にメサコリンを投与した場合に顕著であり、この間フコース量は49%増加していた。Mullol ら³⁷⁾の研究でも *in vivo*, *in vitro* 共に、 α 交感神経刺激は選択的に鼻腺分泌を促進することが示されており、今回の成績と合致する。

一方、本研究では、 β 交感神経刺激剤前投与群は、鼻汁量と同様、メサコリン単独投与群より、また、 α 交感神経刺激剤前投与群より、有意にフコース量は減少した。この点に関しては、Mullol ら³⁷⁾は、*in vivo*, *in vitro* 共に、 β 交感神経刺激は鼻腺分泌に影響を与えないと結論しており、今回の成績と合致しない。したがって、この点はさらに検討の余地がある。前述の保喜ら⁴¹⁾のイヌによる実験でも示されているように、ヒトでも β 交感神経緊張状態では、その後の副交感神経刺激の効果を抑制しうることが示唆される。

次に、鼻汁量の増加には、果たして血管漏出成分が関与しているかという問題がある。アルブミンは鼻腺では産生されない⁵⁸⁾⁵⁹⁾、血管漏出成分つまり血漿流出は鼻汁中のアルブミンを測定することにより評価できる。メサコリン単独投与群では、最初は多量にアルブミンが漏出されるが、時間の経過とともに減少していき、約2時間以内に漏出は停止する。Gawin ら³⁶⁾の研究でも、10分間隔のメサコリン連続4回刺激で、血清成分(アルブミン、IgG)は最初の1、2回目は多く検出されたが、4回目でメサコリン投与前に復することが示されている。このことを彼らはメサコリン連続刺激で腺成分中の血清蛋白の枯渇を引き起こしたと表現している。ヒトの鼻粘膜の組織化学的研究では、血清蛋白、アルブミン、IgG 共に腺細胞内にはみられ

ず、腺周囲の細胞間質、そして粘膜下腺の管腔内にみられることが証明されている³⁴⁾。そして、Raphael ら³³⁾は、メサコリン刺激によって引き起こされる分泌物中のアルブミンと IgG の増加は、腺分泌物と共にこれらの蛋白が輸送される。つまり、アルブミンの漏出は腺分泌液中への受動的な動きであると仮説を立てており、メサコリン刺激は血管透過性に影響を与えないと考えている。そして、アルブミンと総蛋白の割合、すなわち、血管外の血清蛋白+腺蛋白から成る総蛋白に対する血管外の血清蛋白の割合は、メサコリン誘発の後でも特徴的な変化はないことを示している。つまり、メサコリンは腺分泌物とアルブミンの漏出を同じ程度で刺激していることを暗示している。

今回の研究では、メサコリン投与後1回目、2回目に多量にアルブミンが検出されているが、腺組織中の既存のアルブミンの流出を考慮しなければならないため、メサコリン刺激の血管透過性への関与については今後十分検討が必要と考える。メサコリン第1回目、2回目投与時は腺分泌とアルブミンの漏出は同じ程度に生じていると思われ、以後は時間の経過とともに腺分泌は維持されるがアルブミンの漏出が減少する。つまり、時間の経過と共にアルブミン/総蛋白の割合は減少した。このことは、Raphael らの仮説はメサコリン第1回目投与の際だけに成立し、連続刺激後の説明にはならないと思われる。本研究でのメサコリン反復投与の際、時間の経過に伴うアルブミン漏出の減少あるいは停止は、メサコリンは血管透過性を亢進させる作用がないために、腺周囲の細胞間質や管腔内に存在していたアルブミンが腺分泌物とともに輸送され、その後反復する10分間という短い時間の間では、メサコリン刺激前の鼻内アルブミン分布状態に復することができなかったと考える。 α 交感神経刺激剤前投与群も β 交感神経刺激剤前投与群も同様1回目、2回目に多量にアルブミンが検出され、時間の経過と共に減少し、やがて漏出は停止する。

最後に、 α および β 交感神経刺激はアルブミンの漏出に関与しているか。メサコリン単独投与群と比較して、 α 交感神経刺激剤前投与群はその後のアルブミン量にほとんど変化を認めないが、 β 交感神経刺激剤前投与群はアルブミン量の減少する速度が速く、1時間以内には投与前のアルブミン量に復し、全アルブミン量もメサコリン単独投与群と比較して少ない。Mullol ら³⁷⁾の研究では、*in vivo*, *in vitro* 共に、 α 交感神経刺激、 β 交感神経刺激共に、アルブミンに影響を与えない

いとしている。今回の研究でも、メサコリン単独投与群と比較して、 α 交感神経刺激剤前投与群はアルブミンに影響を与えていない。では、 β 交感神経刺激剤前投与群では、その後のアルブミンの漏出を抑制するのか。今回の研究では、あらかじめ β 交感神経を刺激しておいたためにメサコリンそのものによる反応性の減弱が生じたか、または、腺分泌液そのものが減少したため、それとともに輸送される血清成分も同様に減少した可能性がある。いずれにしても、あらかじめ α 交感神経を刺激しておいた場合でも、 β 交感神経を刺激しておいた場合でもその後のアルブミンの漏出促進には関与していないと考える。

以上の結果により、自律神経が鼻に果たす役割について坂倉の報告⁶⁰⁾⁶¹⁾を加味して推測してみると、副交感神経は多量の鼻汁分泌を来すことにより、吸気中の異物を流し出す役割を、 α 交感神経は腺分泌を亢進させることにより、鼻粘膜の潤滑化やウイルスや細菌等に対する感染防御機能の役割を担っていると考えられる。また、 β 交感神経は鼻汁分泌も腺分泌も抑制する。Watanabe の報告⁹⁾では抗ウイルス、抗細菌性の酵素を合成する役割を担っているとあるように、もしかしたら、分泌よりも合成のような役割を担っているのかもしれない。要約すれば、鼻粘膜の自律神経系は大気環境の変化、すなわち、周辺の空気汚染状態を敏感に察知し、興奮性に作用する副交感神経と α 交感神経、抑制性に作用する β 交感神経のバランスをよく保ちながら、相互作用でいち早く鼻粘膜の保護あるいは防御修復する役割を担っていると考えられる。

以上、今回、正常成人男性を対象とし、各種自律神経用剤を鼻腔内に投与し、その結果得られた鼻汁の生化学的性状に関する知見を述べ、文献的考察を行った。これは、自律神経系により鼻汁分泌がどのように調節されているかの問題の解明をめざしたものであるが、今日までに同様の主題で行われた研究が少なく、特に時間的経過を追ったものが少ないので、それぞれ導き出された結果が一致をみないものも多い。このことは、実験条件の相違、例えば種差(ヒトあるいは実験動物)、あるいは刺激方法の相違で異なった結果が得られる可能性があることを暗示し、自律神経系の臓器支配の複雑さを物語っている。

ま と め

メサコリンを正常男性の左右の鼻腔内に1回10mgずつ総量20mg、10分間隔で10回連続投与し、誘発され

た鼻汁の物理化学的性状(量、フコース量、アルブミン量)を検討した。次に、あらかじめフェニレフリン(α 交感神経刺激)やイソプロテレンール(β 交感神経刺激)を鼻腔内投与した状態においてメサコリンを同様に反復投与し比較検討した。その結果は以下のごとくであった。

1. メサコリン単独投与により鼻汁量は顕著に増え、10分間隔で10回反復投与では枯渇することはなかった。フェニレフリンをあらかじめ投与しておくとは反復投与の前半に比較的增加するがメサコリン単独投与の場合と比較して量的に変化を認めなかった。しかし、イソプロテレンールの前投与で鼻汁量は有意に減少した。

2. メサコリン単独投与によりフコース量よりみた腺分泌は亢進し、10分間隔で10回反復投与した範囲内では枯渇することはなかった。フェニレフリンをあらかじめ投与しておくとともに腺分泌は亢進し、特に反復投与の前半で著しい。イソプロテレンールの前投与で腺分泌は抑制された。

3. メサコリン単独投与により血清成分は反復投与の初期には多量に検出されるが、時間の経過と共に減少し、血清成分の漏出の停止が示唆された。フェニレフリンをあらかじめ投与しても同様の漏出の停止を認め、イソプロテレンールの前投与でそれは著しかった。

参 考 文 献

- 1) Sakakura Y, Majima Y, Yoshii S, Taniguchi T, Miyoshi Y, et al: Nasal secretion from normal subjects. *Auris-Nasus-Larynx* (Tokyo) 6: 71-78, 1979.
- 2) 坂倉康夫: 鼻汁のなりたち—物性と組成—. *JOHNS* 4: 1583-1588, 1988.
- 3) Borum P: Nasal methacholine challenge. A test for the measurement of nasal reactivity. *J Allergy Clin Immunol* 63: 253-257, 1979.
- 4) Eccles R, Wilson H: The parasympathetic secretory nerves of the nose of the cat. *J Physiol* 230: 213-223, 1973.
- 5) Malm L, McCaffrey TV, Kern EB: α -Adrenoceptor-mediated secretion from the anterior nasal glands of the dog. *Acta Otolaryngol* 96: 149-155, 1983.
- 6) Pell J, Phipps RJ, Wells UM, Widdicombe JG: Control of mucoglycoprotein output from the rabbit nose. *J Physiol* 353: 339-353, 1984.

- 7) Druce HM, Wright RH, Kossoff D, Kaliner MA : Cholinergic nasal hyperreactivity in atopic subjects. *J Allergy Clin Immunol* 76 : 445-452, 1985.
- 8) Klaassen ABM, Kuijpers W : The secretory activity of rat nasal glands and the effect of cholinergic drugs. *Cell Tissue Res* 243 : 655-659, 1986.
- 9) Brofeldt S, Mygind N, Sørensen CH, Readman AS, Marriott C : Biochemical analysis of nasal secretions induced by methacholine, histamine, and allergen provocations. *Am Rev Respir Dis* 133 : 1138-1142, 1986.
- 10) Brofeldt S, Mygind N : Viscosity and spinability of nasal secretions induced by different provocation tests. *Am Rev Respir Dis* 136 : 353-356, 1987.
- 11) Gawin AZ, Baraniuk JN, Kaliner MA, Bethesda N : Guinea pig nasal mucosal secretory responses. (Abstract) *J Allergy Clin Immunol* 83 : 304, 1989.
- 12) Raphael GD, Jeney EV, Baraniuk JN, Kim I, Meredith SD, et al : Pathophysiology of rhinitis : lactoferrin and lysozyme in nasal secretions. *J Clin Invest* 84 : 1528-1535, 1989.
- 13) Jackson RT : Evidence for presynaptic parasympathetic receptors on nasal blood vessels. *Ann Otol* 91 : 216-219, 1982.
- 14) Gibbons MN : The determination of methylpentoses. *Analyst* 80 : 268-276, 1955.
- 15) Fahey JL, McKelvey EM : Quantitative determination of serum immunoglobulins in antibody-agar plates. *J Immunol* 94 : 84-90, 1965.
- 16) Nadel JA : Neural control of airway submucosal gland secretion. *Eur J Respir Dis* 64 (Suppl 128) : 322-326, 1983.
- 17) Ueki I, German VF, Nadel JA : Micropipette measurement of airway submucosal gland secretion : autonomic effects. *Am Rev Respir Dis* 121 : 351-357, 1980.
- 18) Borson DB, Chinn RA, Davis B, Nadel JA : Adrenergic and cholinergic nerves mediate fluid secretion from tracheal glands of ferrets. *J Appl Physiol* 49 : 1027-1031, 1980.
- 19) Liedtke CM, Rudolph SA, Boat TF : β -Adrenergic modulation of mucin secretion in cat trachea. *Am J Physiol* 244 : C391-C398, 1983.
- 20) Leikauf GD, Ueki IF, Nadel JA : Autonomic regulation of viscoelasticity of cat tracheal gland secretions. *J Appl Physiol* 56 : 426-430, 1984.
- 21) Shimura S, Sasaki T, Sasaki H, Takishima T : Contractility of isolated single submucosal gland from trachea. *J Appl Physiol* 60 : 1237-1247, 1986.
- 22) Shimura S, Sasaki T, Okayama H, Sasaki H, Takishima T : Neural control of contraction in isolated submucosal gland from feline trachea. *J Appl Physiol* 62 : 2404-2409, 1987.
- 23) Yang C, Farley JM, Dwyer TM : Muscarinic stimulation of submucosal glands in swine trachea. *J Appl Physiol* 64 : 200-209, 1988.
- 24) Gashi AA, Nadel JA, Basbaum CB : Tracheal gland mucous cells stimulated in vitro with adrenergic and cholinergic drugs. *Tissue Cell* 21 : 59-67, 1989.
- 25) Liedtke CM : Calcium and α -adrenergic regulation of Na-Cl(K) cotransport in rabbit tracheal epithelial cells. *Am J Physiol* 259 : L66-L72, 1990.
- 26) Ishihara H, Shimura S, Sato M, Masuda T, Ishide N, et al : Intracellular calcium concentration of acinar cells in feline tracheal submucosal glands. *Am J Physiol* 259 : L345-L350, 1990.
- 27) McBride RK, Zwierzynski DJ, Stone KK, Culp DJ, Marin MG : Variable effects of soman on macromolecular secretion by ferret trachea. *Fundam Appl Toxicol* 16 : 24-30, 1991.
- 28) Yamaya M, Finkbeiner WE, Widdicombe JH : Ion Transport by cultures of human tracheobronchial submucosal glands. *Am J Physiol* 261 : L485-L490, 1991.
- 29) Farley JM, Dwyer TM : Pirenzepine block of ach induced mucus secretion in tracheal submucosal gland cells. *Life Sci* 48 : 59-67, 1991.
- 30) Liedtke CM : Bumetanide-sensitive NaCl uptake in rabbit tracheal epithelial cells is stimulated by neurohormones and hypertonicity. *Am J Physiol* 262 : L621-L627, 1992.
- 31) Ånggård A : The effect of parasympathetic nerve stimulation on the microcirculation and secretion in the nasal mucosa of the cat. *Acta Otolaryngol* 78 : 98-105, 1974.
- 32) Wilson H, Yates MS : Sympathetic nerves and nasal secretion in the cat. *Acta Otolaryngol* 85 : 426-430, 1978.
- 33) Raphael GD, Druce HM, Baraniuk JN, Kaliner MA : Pathophysiology of rhinitis. I. Assessment of the sources of protein in methacholine-induced nasal secretions. *Am Rev Respir Dis* 138 : 413-420, 1988.
- 34) Meredith SD, Raphael GD, Baraniuk JN, Banks SM, Kaliner MA : The pathophysiology of rhinitis.

- III. The control of IgG secretion. *J Allergy Clin Immunol* 84: 920-930, 1989.
- 35) Watanabe K, Harada H: Beta-adrenoceptor control of peroxidase synthesis in nasal glands. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 99: 581-585, 1990.
- 36) Gawin AZ, Emery BE, Baraniuk JN, Kaliner MA: Nasal glandular secretory response to cholinergic stimulation in humans and guinea pigs. *J Appl Physiol* 71: 2460-2468, 1991.
- 37) Mullol J, Raphael GD, Lundgren JD, Baraniuk JN, Mérida M, et al: Comparison of human nasal mucosal secretion in vivo and in vitro. *J Allergy Clin Immunol* 89: 584-592, 1992.
- 38) Mullol J, Baraniuk JN, Logun C, Mérida M, Hausfeld J, et al: M₁ and M₂ muscarinic antagonists inhibit human nasal glandular secretion in vitro. *J Appl Physiol* 73: 2069-2073, 1992.
- 39) Gawin AZ, Baraniuk JN, Kaliner M: Effects of histamine on guinea pig nasal mucosal secretion. *Am J Physiol* 262: L590-L599, 1992.
- 40) Stewart EJ, Cinnamon MJ, Nicholls P, Stanford CF: The influence of β -adrenoceptors on nasal mucosal function. *Rhinology* 31: 121-124, 1993.
- 41) 保喜克文, 朝倉光司, 東 英二, 相馬進也, 形浦昭克: 犬ビディアン神経刺激による鼻汁分泌に対する自律神経薬の影響. *日鼻科会誌* 22: 133-134, 1984.
- 42) 岡山道子, 井上洋西, 滝島 任: ヒト鼻粘膜におけるムスカリン様受容体サブタイプの局在とヒスタミン H₁ 受容体の局在. *日胸疾患会誌* 29: 528, 1991.
- 43) 市原恵一, 周 明仁, 翁 述民, 関 敦郎: ヒト下甲介粘膜血管の α レセプター. *日鼻科会誌* 26: 40-41, 1988.
- 44) Woodhead CJ, Nimmo AJ: Beta adrenoceptors in human nasal mucosa. *J Laryngol Otol* 105: 632-634, 1991.
- 45) Takatsu N: A distribution of neuropeptides in human nasal glands. — quantitative study —. *Mie Med J* 43: 185-192, 1993.
- 46) 宮崎 和, 勝田清二, 依田美和子: 血管収縮剤 KB-227(TOWK)の使用経験. *耳展* 30 補3: 1-5, 1967.
- 47) Fredenhausen H: Die Behandlung des Heuschnupfens mit Privin-Ciba. *Schweiz Med Wschr* 74: 287-290, 1944.
- 48) 豊田安治, 道下秀雄, 永野泰広, 西浦勇夫, 増野 肇, 他: 血管収縮剤ナシビンの使用成績. *ナシビン文獻集*: 20-22, 1965.
- 49) 宮部 勲: 耳鼻咽喉科領域におけるKB-227液(トーク)の使用経験. *耳鼻臨床* 58: 21-25, 1965.
- 50) 井出靖夫, 市川瑞雄: 血管収縮剤トークの鼻閉に対する効果. *耳喉* 37: 769-771, 1965.
- 51) 宮崎茂夫, 船本 宏, 針谷嘉夫: ネオシネジンの眼局所応用に就いて. *臨床眼科* 9: 802-806, 1955.
- 52) 戸松靖治: 新散瞳薬 Neo-Synesis に就いて. *臨床眼科* 9: 1010-1014, 1955.
- 53) 伊藤幸治: 気管支喘息の最新薬物療法. 気管支拡張剤. 1. β 受容体刺激剤. *アレルギーの臨床* 5: 600-604, 1985.
- 54) Malm L: Propranolol as cause of watery nasal secretion. *The Lancet* 2: 1006, 1981.
- 55) Watanabe K: Localization of peroxidase activity in the human nasal gland. Comparison of patients with a house dust nasal allergy to persons with normal glands. *Acta Histochem Cytochem* 11: 151-159, 1978.
- 56) Lopez-Vidriero MT, Reid L: Chemical markers of mucous and serum glycoproteins and their relation to viscosity in mucoid and purulent sputum from various hypersecretory diseases. *Am Rev Respir Dis* 117: 465-477, 1978.
- 57) 伊東一則, 小川 敬, 深水浩三, 大山 勝: 実験的副鼻腔炎家兎におけるフコース, シアル酸に関する組織学的生化学的検討. *日鼻会誌* 24: 209-210, 1986.
- 58) Mygind N, Weeke B, Ullman S: Quantitative determination of immunoglobulins in nasal secretion. *Int Arch Allergy Appl Immunol* 49: 99-107, 1975.
- 59) 坂倉康夫, 浜口幸吉: 生化学検査. 検査と技術 18: 20-22, 1990.
- 60) 坂倉康夫: 鼻粘膜の過敏性. *Clinician* 397: 77-84, 1991.
- 61) 坂倉康夫: 上気道液の生理と病態. 協和企画通信, 東京, 1989, 65-81頁.
-
- 稿を終えるにあたり, ご指導, ご校閲を賜りました三重大学医学部耳鼻咽喉科学教室, 坂倉康夫教授ならびに山際幹和講師に深謝いたします.
-
- (1995年4月26日受稿 1995年7月6日受理)
別刷請求先 〒511 桑名市北別所435
桑名市民病院耳鼻咽喉科 森下篤人

<p>A 98—1381—92342</p> <p>甲状腺腫瘍に発現される血液型関連糖鎖抗原の検討</p> <p>横田雅子・家根貞行・田中 治・宮原 裕 松永 喬 (奈良医大) 伊藤信彰 (同・法医学)</p> <p>甲状腺腫瘍(乳頭癌26例, 濾胞癌7例, 濾胞腺腫7例, 未分化癌1例, 髓様癌1例)の癌化に伴う血液型関連糖鎖抗原発現を, モノクローナル抗体とレクチンを用い免疫組織化学的に検討した。</p> <p>乳頭癌では, 症例の血液型と一致したA, B, H抗原とLe^a, Le^b抗原の発現がほとんどの症例で見られたが, 濾胞癌や濾胞腺腫では一部の症例にA, B, H抗原とLe^a抗原が弱く発現しただけであった。PNA, VVA-B, レクチンによって認識されるTおよびTn抗原は, いずれの甲状腺腫瘍に対しても限られた細胞に弱く反応しただけであった。</p>	<p>A 98—1367—50481</p> <p>内頸動脈走行異常18症例の臨床的検討および診断におけるMR-Angiographyの有用性について</p> <p>富谷義徳・千葉伸太郎・森山 寛 (慈大) 菊池康隆・太田正治 (太田総合)</p> <p>内頸動脈の走行異常を認める18例を経験した。このうち15例が女性であった。左右差は認めなかった。診断時の平均年齢は68歳であり, 10例に高血圧の既往を認めた。確定診断を得るために13例にMR Angiography(MRA)を施行した。その結果13例全例において内頸動脈を明瞭に描出ことができた。本症診断には過去において主に血管造影が施行されているが, 血管造影には様々な合併症や死亡例が報告されている。本症は高齢者に多く合併症が起こった場合に重症化しやすいと推測され, 侵襲の少ない検査がより望ましいと考えられる。MRAは全く無侵襲な検査であり, 今後本症診断のためにはMRAを第一選択とすべきであると考えられる。</p>
<p>A 98—1387—32050</p> <p>α および β 交感神経刺激剤のメサコリン誘発ヒト鼻汁分泌動態に及ぼす影響</p> <p>森下篤人 (桑名市民)</p> <p>ヒト鼻汁分泌動態に及ぼす α および β 交感, 副交感神経刺激剤の影響を検討した。10分間隔10回の鼻内連続メサコリン誘発と, あらかじめ α および β 交感神経刺激剤投与後, 同誘発とを行い, 毎回の鼻汁量, フコース量, アルブミン量を比較検討した。同誘発範囲内では鼻汁量, フコース量は常に検出されたが, アルブミン量は著明に減少した。 α 交感神経刺激剤前投与でフコース量は増大し, β 交感神経刺激剤前投与で鼻汁量, フコース量は減少した。以上により, 鼻内連続メサコリン誘発はアルブミンの漏出の停止を, α 交感神経刺激剤前投与で腺分泌の亢進を, β 交感神経刺激剤前投与で腺分泌の抑制を引き起こす可能性が示唆された。</p>	<p>A 98—1373—20592</p> <p>難聴児における聴性誘発反応の信頼性: 0歳児における検討</p> <p>高松一郎・小笠原 昇 (神奈川県立こども医療センター) 土屋幸造・長原太郎・山下耕太郎・佃 守 (横浜市大)</p> <p>脳障害や発育遅滞のない中等度から高度難聴の幼児に対する他覚的聴力検査としての聴性誘発反応の有用性につき比較的長期に経過観察された症例を対象に検討した。</p> <p>1983年から1990年の間に当院で0歳時に施行された聴性誘発反応は234件になる。今回はこれらの症例のうち条件要素反射聴力検査や遊戯聴力検査を施行された症例を対象とし, 条件要素反射聴力検査や遊戯聴力検査の閾値と聴性誘発反応の閾値を比較し, さらに言語発達, 補聴器装用の状況も可能な限り併せて評価した。</p> <p>結論として聴性誘発反応による0歳児の聴力の評価は非常に信頼性が高く, またその結果による難聴児の早期の発見および早期よりの補聴器の装用による聴能訓練は有効と思われる。</p>