鼻粘膜血管内皮細胞の好酸球接着能に対する ヒスタミンの作用

千葉大学医学部耳鼻咽喉科学教室（主任：今野昭義教授）

寺田 修 久, 浜 野 ナナ子, 昼 間 清, 今 野 昭 義

秋田大学医学部耳鼻咽喉科学教室（主任：戸川 清教授）

白 鳥 浩 二, 石 川 和 夫, 戸 川 清

THE EFFECT OF HISTAMINE ON THE ADHESION OF ENDOTHELIAL CELLS TO EOSINOPHILS

NOBUHISA TERADA, M.D., NANA KO HAMANO, M.D.
KIYOSHI HIRUMA, M.D. and AKIYOSHI KONNO, M.D.

Department of Otorhinolaryngology, Chiba University, School of Medicine, Chiba

KOHJI SIROTORI, M.D., KAZUO ISHIKAWA, M.D. and KIYOSHI TOGAWA, M.D.

Department of Otorhinolaryngology, Akita University School of Medicine, Akita

Recent studies have revealed that eosinophils and eosinophil-derived mediators strongly contribute to the onset of nasal swelling and nasal hyperreactivity. The effect of histamine on the adhesion of endothelial cells to ^{35}S -labeled eosinophils and on eosinophil transendothelial migration was investigated. Human microvascular endothelial cells were isolated and cultured from the mucosa of the inferior turbinates of patients with nasal allergy.

Histamine caused dose-related enhancement of adhesiveness to eosinophils. Incubation of endothelial cells treated with 10^{-5}M and 10^{-4}M histamine increased adhesion to eosinophils by a mean of 56.4% ($p < 0.05$) and 66.0% ($p < 0.05$), respectively. When eosinophils were incubated with histamine, they did not induce any increase in adhesion to endothelial cells. Preincubation of endothelial cells with anti-ELAM-1 significantly inhibited histamine-induced adhesion, whereas anti-ICAM-1 and anti-VCAM-1 had no inhibitory effect. Histamine did not increase eosinophil transendothelial migration.

Histamine is known to be vasoactive, mediating vasodilation and plasma extravasation. In addition, the results of this study raise the possibility that histamine promotes eosinophil adhesion to endothelial cells by increasing ELAM-1 molecules on endothelial cells and promotes nasal inflammatory and allergic reactions.

Key words: 鼻アレルギー, ヒスタミン, 好酸球, 細胞接着分子
ELAM-1

A 99-0292-32851

緒 言 (PAF)をはじめとする脂質ケミカルメディエーター、
好酸球はロイコトリエンC₄、血小板活性化因子 強力な組織傷害性を有する顆粒蛋白、およびインター

ロイキン5 (IL-5), granulocyte macrophage-colony stimulating factor (GM-CSF) をはじめとするサイトカインを産生, 放出することにより, アレルギー炎症の成立に深く関与していると考えられている。鼻アレルギーにおいては特に鼻粘膜腫脹と鼻粘膜過敏性に関係している¹¹⁻¹⁴⁾。好酸球が炎症局所に浸潤する際に最初に接触する細胞は血管内皮細胞であり, 遊走因子の濃度勾配と, 血管内皮細胞および好酸球の細胞接着分子の直接接触により鼻粘膜固有層へと誘導される。一方ヒスタミンは H1 受容体を介して, 後毛細血管小静脈の血管透過性や血管平滑筋の収縮に関与する。また, 血管内皮細胞に作用し血管透過性を亢進させる。ヒスタミンはこのほか血管内皮細胞からの種々のメディエーター産生や細胞内シグナル伝達に関与している⁵¹⁻⁵²⁾。さらに最近になってヒスタミンが細胞接着にも影響を及ぼしていることも分かってきた。すなわち, selectin ファミリーのうち P-selectin の発現を増加させることにより血管内接着の初期段階である rolling を促進し, 引き続いて起こる多核球の接着を助長していることが報告された^{10,11,12)}。

今回著者らはヒト鼻粘膜から分離した血管内皮細胞を対象として, 好酸球に対する接着能および好酸球の間隙通過 transmigration に対するヒスタミンの作用について検討を加えた。

対象および方法

1. 鼻粘膜からの血管内皮細胞分離, 初代培養, 継代培養方法

通年性鼻アレルギー患者 (12—29歳, 16.4 ± 6.2 歳) に対し下甲介粘膜切除術を施行した際に得られた下甲介粘膜から血管内皮細胞を分離した。分離, 初代培養, 継代培養方法は, Fukuda¹³⁾, 今村ら¹⁴⁾の方法に準じた。第Ⅷ因子関連抗原を用いた間接免疫蛍光抗体法, および UEA-1 レクチン抗原を用いた Avidin-biotin-peroxidase complex 法により, 血管内皮細胞であることを確認した。

2. 好酸球分離

鼻アレルギー患者末梢血 (ハウスダスト被感作, 通年性) から以下の方法で好酸球を分離した。ヘパリン採血した末梢血に 1/5 量の 6% デキストラン含有 phosphate buffered saline (PBS) を加え 37°C で 40 分間静置し buffy coat を得た。Ficoll-paque に重層し, 室温, 430 × g で 15 分間遠心した後, 好酸球, 好中球および赤血球を含む沈渣を得た。蒸留水による低張処理

で赤血球を溶血させたのち, 2 倍 PIPES buffer を加えて等張に戻した。4°C, 200 × g で 5 分間遠心して得られた沈渣に CD16 結合のマグネットビーズ (Miltenyi Biotec 社) を加え 4°C, 60 分間反応させた。10% fetal calf serum (FCS) 加 PIPES に浮遊させ, MACS Separator (Miltenyi Biotec 社) のなかでタイプ C カラムを通過させることにより¹⁵⁾, $95.3 \pm 3.5\%$ の純度の好酸球を得た。

3. 血管内皮細胞の好酸球接着能に与えるヒスタミンの作用

継代培養 2—3 代の血管内皮細胞を実験に用いた。12.5% FCS, 75 μg/ml endothelial cell growth supplement (Collaborative Research) を含む MCDB107 (GIBCO) に浮遊させた 1×10^4 個/well の血管内皮細胞を 96 穴コラーゲン被覆プレートに播種し, semi-confluent になった状態で実験に供した。

10^{-4} から 10^{-8} M のヒスタミンとともに 37°C, 5% CO₂ の条件下で 3 から 18 時間培養した。positive control として IL-1β, tumor necrosis factor-α (TNF-α) により同様に刺激した^{16,17)}。一部の実験においては, ヒスタミンと IL-1β, TNF-α の相乗効果を知るために 10^{-6} M のヒスタミンと IL-1β, あるいは 10^{-6} M のヒスタミンと TNF-α で血管内皮細胞を刺激した。好酸球 1.2×10^7 を methionine, cysteine 不含 10% (FCS) 加 RPMI1640 (GIBCO) に浮遊させた後, 50 μCi/ml の L-[³⁵S] Protein Labeling Mix (73% L-[³⁵S] methionine, 22% L-[³⁵S] cysteine) (New England Nuclear) とともに 37°C, 3 時間培養し, 好酸球を標識した。RPMI1640 で 3 回洗浄したのち, 2.0×10^6 /ml になるように RPMI1640 に浮遊させた。好酸球 (1.0×10^5 /well) を血管内皮細胞で被覆した 96 well plate に入れ, 37°C, 5% CO₂ の条件下で 30 分間培養した。プレートを反転し非接着細胞を除去し, 1% FCS 加 PBS で 1 回洗浄した後, 接着した好酸球を 0.1N NaOH で回収した。これを 5ml のクリアソールにいれ液体シンチレーションカウンターで β 線をカウントした。

4. 接着抑制試験

ヒスタミンによる好酸球接着能亢進作用がどの細胞接着分子の発現増強に基づくものかを検討するために抑制試験を行った。3. で述べた接着試験同様血管内皮細胞をヒスタミン (10^{-6} M) で刺激した後, 抗 intercellular adhesion molecule-1 (ICM-1, R&D Systems), 抗 endothelial leukocyte adhesion molecule

図1 血管内皮細胞の好酸球接着能に対するヒスタミンの作用
n=6, 値は平均値±標準誤差で表示している。*p<0.05, **p<0.01

図2 IL-1β, TNF-α による接着亢進に対するヒスタミンの影響
n=6, 値は平均値±標準誤差で表示している。

-1 (ELAM-1, Genzyme), 抗 vascular cell adhesion molecule-1 (VCAM-1, Genzyme) モノクローナル抗体それぞれ最終濃度 1.5μg/ml になるように加えた。2 時間後好酸球を加え, 30 分後接着した好酸球を回収, β 線をカウントした。

5. 血管内皮細胞間隙通過試験

24well のプレートに 2% gelatin-coated Transwell culture inserts (直径 6.5mm, pore size 5μm, Coster Corp) を挿入した¹⁸⁾。1×10⁴ 個/well の血管内皮細胞を culture inserts に播種し, semi-confluent になった状態で実験に供した。ヒスタミン (10⁻¹¹M), TNF-α 10ng/ml で血管内皮細胞を 18 時間刺激したのち, 好酸球を culture inserts の中に入れ, 37°C, 5%

CO₂ の条件下で 3 時間培養した。血管内皮細胞間隙を通過して 24well プレートの底に落下した好酸球の β 線をカウントした。

成績はすべて平均±標準誤差で示し, 推計学的検討は Wilcoxon 検定を用いた。p<0.05 を有意とした。

成 績

図1に血管内皮細胞の好酸球接着能に対するヒスタミンの作用について検討した成績を示す。3 時間後, 好酸球接着の度合いを表す β 線カウント値は IL-1β 刺激では 6825±612cpm, TNF-α 刺激では 7796±979cpm とコントロール (PBS) の 1764±173cpm と比較して有意 (危険率 1%) に増加したが, 10⁻⁸ から 10⁻⁴

図3 ヒスタミン(10^{-5} M)による接着亢進作用に対する各種抗細胞接着分子抗体の作用
n=6, 値は平均値±標準誤差で表示している。* $p<0.05$

図4 ヒスタミン(10^{-4} M)が好酸球の血管内皮細胞間隙通過に与える影響
n=6, 値は平均値±標準誤差で表示している。* $p<0.05$

Mのヒスタミン濃度では明らかな変化は認められなかった。一方、18時間後においては、IL-1 β , TNF- α と比較して弱いものの 10^{-5} M以上の濃度で接着能の亢進が観察された。すなわち、コントロールでは 1733 ± 130 cpmであったものが、ヒスタミン 10^{-5} Mでは 2710 ± 161 cpm (56.4%増加), 10^{-4} Mでは 2877 ± 179 cpm (66.0%増加)と有意な接着能増加(危険率

5%)が観察された。成績は示さないが、好酸球をあらかじめヒスタミンで刺激したのち、無刺激の血管内皮細胞に接着させても有意な接着能の亢進はみられなかった。

IL-1 β , TNF- α など接着を亢進するサイトカインに対してヒスタミンが相乗作用をもつか否かについて検討した成績を図2に示した。3時間、18時間ともに明らかな相乗作用はみられなかった。

図3に抑制試験の成績を示す。コントロールでは 1880 ± 210 cpm, ヒスタミン(10^{-5} M)刺激 2700 ± 410 cpm, 抗ICAM-1+ヒスタミン 2840 ± 248 cpm, 抗VCAM-1抗体+ヒスタミン 2810 ± 267 cpmであった。一方、抗ELAM-1抗体+ヒスタミンでは 2010 ± 192 cpmであった。先の接着実験同様、コントロールと比較してヒスタミン刺激では有意(危険率5%)な接着能亢進が観察された。抗ICAM-1, 抗VCAM-1抗体では、ヒスタミンによる好酸球接着能亢進に有意の変化を与えなかったが、抗ELAM-1抗体の前処置により、ヒスタミンによる接着能亢進作用はほぼ完全に抑制された。ヒスタミン刺激時と比較して有意(危険率5%)に減少していた。

図4に血管内皮細胞間隙通過試験の成績を示す。コントロールでは 31 ± 3 cpm, ヒスタミン 10^{-4} M刺激 26 ± 3 cpm, TNF- α 10ng/ml刺激 223 ± 26 cpmであった。TNF- α によって好酸球の血管内皮細胞間隙通過は有意(危険率1%)に増加したが、ヒスタミンはこれに影響を与えなかった。

考 察

ヒスタミンは血管内皮細胞に対して様々な作用を有している。ヒスタミンは血管内皮細胞に作用し, prostaglandin I_2 や血小板活性化因子の産生を促す。また、細胞内遊離カルシウム濃度の増加、イノシトール三リン酸の加水分解あるいはカルシウム依存性のチャンネルの興奮を起こす。これらの作用はH1レセプターを介していると考えられている⁵⁾⁻⁹⁾。

ヒスタミンは血管内皮細胞の細胞接着機能に対しても作用していることが最近報告されている。その作用は好中球に対する接着作用が中心に研究されているが、鼻粘膜腫脹や鼻粘膜過敏性の成立に重要な役割を果たしている好酸球の浸潤にも影響を及ぼしている可能性がある。他の炎症細胞と同様に、好酸球はrolling, adhesion, transmigration, remaining, chemotaxisの5つのステップを経て血管内から炎症局所へと浸潤

していくものと考えられている。

最初のステップはrollingであるが、これにはL-selectin, ELAM-1, GMP-140 (P-selectin, LEC-CAM1)などのセレクトリンファミリーが関与している。一方、adhesionにはELAM-1に加えてICAM-1, VCAM-1などのインテグリンファミリーの関与が大きい。transmigrationに関してはICAM-1およびVCAM-1の関与が報告されている¹⁹⁾²⁰⁾。

Geng ら¹⁰⁾は、ヒスタミンが血管内皮細胞の好中球接着能を亢進させるが、この際GMP-140の発現亢進を伴うことを観察した。Kubes ら¹¹⁾は、ラット腸間膜静脈に内視鏡を挿入し白血球のrollingをビデオスコープ下に観察し、ヒスタミンがrollingに与える影響についてin vivoで観察した。彼らによれば、 10^{-4} Mのヒスタミンは白血球のrollingを促進する。この作用はH1拮抗薬であるdiphenhydramineで抑制されるが、H2拮抗薬であるcimetidineでは影響を受けない。また、抗P-selectin抗体で抑制されるが、抗CD18抗体では影響を受けない。

以上述べてきたように、ヒスタミンはselectinファミリーのうちP-selectinの発現を増加させることによりrollingを促進し、引き続いて起こる細胞接着を助長していると考えられてきた。今回のヒト鼻粘膜血管内皮細胞を用いた検討では、ヒスタミンは 10^{-5} M以上の濃度で好酸球接着能を亢進し、これはELAM-1の発現亢進を介していることが明らかとなった。

ヒト鼻粘膜血管内皮細胞においてはヒスタミンレセプターmRNAの発現はH1に限られる²¹⁾ことから、この作用はH1を介するものと推察される。ヒスタミンによるP-selectin発現増強は数分以内に起こり、速やかに消失することが知られている¹⁰⁾。今回の検討では3時間では好酸球接着能に変化がなく、18時間後で有意な亢進が観察された。ヒスタミンは2相性に細胞接着分子の発現増強を起こしている可能性がある。すなわち、数分で起こり速やかに消失するP-selectinの発現増強、数時間単位で起こるELAM-1の発現増強である。

好酸球に対するヒスタミンの作用については、遊走活性²²⁾²³⁾、superoxide産生能²⁴⁾、細胞内カルシウム濃度の上昇作用に関する報告がある²⁵⁾。しかし著者らの検討では好酸球をヒスタミンで刺激しても接着能に変化はみられなかった。この事実は好酸球にはH₁およびH₂受容体mRNAの発現がみられない²¹⁾ことと矛盾しない。

Mitra ら²⁰⁾によればヒスタミン単独ではkeratinocyte ICAM-1発現増強は弱いものの、TNF- α によって増強されるICAM-1発現に対し相乗効果を有する。しかし、今回のヒト鼻粘膜血管内皮細胞を用いた検討ではヒスタミンによって、IL-1 β , TNF- α の作用が増強されることはなかった。

図4に示すように、ヒスタミンは血管内皮細胞間隙通過を促進しない。成績は示していないが、TNF- α の作用を増強することもなかった。Ebisawa ら²⁷⁾の検討によれば、好酸球遊走因子であるRANTES, PAFが好酸球の血管内皮細胞間隙通過を亢進する。RANTESによる血管内皮細胞間隙通過亢進は抗CD18抗体および抗VLA-4抗体により抑制されることから、この際血管内皮細胞側で使われている細胞接着分子はICAM-1およびVCAM-1であると考えられる。ヒスタミンはICAM-1やVCAM-1発現増強作用はないことから、血管内皮細胞間隙通過亢進も起こらないと考えられる。

結 語

ヒト鼻粘膜から分離した血管内皮細胞を対象として、好酸球に対する接着能および好酸球の間隙通過に対するヒスタミンの作用について検討を加えた。

1. ヒスタミンで血管内皮細胞を刺激した18時間後において、 10^{-5} Mでは56.4%、 10^{-4} Mでは66.0%と好酸球に対する有意な接着増加(危険率5%)が観察された。刺激3時間では明らかな変化は観察されなかった。

2. 抗ELAM-1抗体の前処置により、ヒスタミンによる接着能亢進作用はほぼ完全に抑制された。

3. ヒスタミンは好酸球の内皮細胞間隙通過に影響を与えなかった。

ヒスタミンは、PAF, kininなどの血管作動性物質とともに血管の拡張や血管透過性亢進を起こす。また、好酸球遊走因子としても作用することが報告されている。今回の検討からヒスタミンが、血管への接着の初期段階で重要なELAM-1の発現を増強させることにより好酸球の浸潤を助長している可能性が示唆された。

参 考 文 献

- 1) Konno A, Terada N, Ito E, Okamoto Y, Togawa K:
The reaction of the nasal mucosa to platelet activating factor and leukotriens in nasal allergy.

- ORL Tokyo 31 (Suppl 7) : 241-242, 1988.
- 2) Bisgaard H, Grønby H, Mygind N, Dahl R, Lindqvist N, et al : Allergen-induced increase of eosinophil cationic protein in nasal lavage fluid : Effect of the glucocorticoid budesonide. *J Allergy Clin Immunol* 85 : 895-901, 1990.
 - 3) Terada N, Konno A, Tada H, Shirotori K, Ishikawa K, et al : The effect of recombinant interleukin-5 on eosinophil accumulation and degranulation in human nasal mucosa. *J Allergy Clin Immunol* 90 : 160-168, 1992.
 - 4) Terada N, Konno A, Togawa K : Biochemical properties of eosinophils and mechanism of their preferential accumulation in nasal allergy. *J Allergy Clin Immunol* 94 : 629-642, 1994.
 - 5) Baenziger N, Forgerty F, Mertz L, Chernuta LF : Regulation of histamine-mediated prostacyclin synthesis in cultured human vascular endothelial cells. *Cell* 24 : 915-923, 1981.
 - 6) McIntyre TM, Zimmerman GA, Satoh K, Prescott SM : Cultured endothelial cells synthesise both platelet-activating factor and prostacyclin in response to histamine, bradykinin and adenosine triphosphate. *J Clin Invest* 76 : 271-280, 1985.
 - 7) Jacob R, Merritt JE, Hallam TJ, Rink TJ : Repetitive spikes in cytoplasmic calcium evoked by histamine in human endothelial cells. *Nature* 335 : 40-44, 1988.
 - 8) Lo WWY, Fan T-P : Histamine stimulates inositol phosphate accumulation via the H1 receptor in cultured human endothelial cells. *Biochem Biophys Res Commun* 148 : 47-53, 1987.
 - 9) Bregestovski P, Bakhramov A, Danilov S, Moldobaeva S, Takeda K : Histamine-induced inward currents in cultured endothelial cells from human umbilical vein. *Br J Pharmacol* 95 : 429-436, 1988.
 - 10) Geng JG, Bevilacqua MP, Moore KL, McIntyre TM, Prescott SM, et al : Rapid neutrophil adhesion to activated endothelium mediated by GMP-140. *Nature* 343 : 757-760, 1990.
 - 11) Kubes P, Kanwar S : Histamine induces leukocyte rolling in post-capillary venules. A P-selectin-mediated event. *J Immunol* 152 : 3570-3577, 1994.
 - 12) Jones D, Abbassi O, McIntire L, McEver RP, Smith CW, et al : P-selectin mediates neutrophil rolling on histamine-stimulated endothelial cells. *Bio-physical J* 65 : 1560-1569, 1993.
 - 13) Fukuda K, Imamura Y, Koshihara Y, Ooyama T, Hanamura Y, et al : Establishment of human mucosal microvascular endothelial cells from inferior turbinate in culture. *Am J Otolaryngol* 10 : 85-91, 1989.
 - 14) 今村洋子 : 鼻粘膜由来ヒト微小血管内皮細胞の長期培養と血管新生. *日耳鼻* 96 : 77-87, 1993.
 - 15) Hansel T, De Vries I, Iff T, Rihs S, Wandzilak M, et al : An improved immunomagnetic procedure for the isolation of highly purified human blood eosinophils. *J Immunol Methods* 145 : 105-110, 1990.
 - 16) Dustin ML, Rothlein R, Bhan AK, Dinarello CA, Springer TA, et al : Induction by IL-1 and interferon-gamma : Tissue distribution, biochemistry and function of natural adherence molecule (ICAM-1). *J Immunol* 137 : 245-254, 1986.
 - 17) Dustin ML, Staunton DE, Springer TA : Supergene families meet in the immune system. *Immunol Today* 9 : 213-215, 1988.
 - 18) Morzycki W, Sadowska J, Issekutz AC : Interleukin-1 and tumor necrosis factor α -induced polymorphonuclear leukocyte-endothelial cell adhesion and transendothelial migration in vitro : the effect of apical versus basal monolayer stimulation. *Immunol Lett* 25 : 331, 1990.
 - 19) Moser R, Fehr J, Olgiati L : Migration of primed human eosinophils across cytokine-activated endothelial cell monolayers. *Blood* 79 : 2937-2945, 1992.
 - 20) Moser R, Fehr J, Bruijnzeel PLB : IL-4 controls the selective endothelium-driven transmigration of eosinophils from allergic individuals. *J Immunol* 149 : 1432-1438, 1992.
 - 21) 寺田修久, 白鳥浩二, 寺田美恵, 戸川 清, 今野昭義 他 : 鼻粘膜血管内皮細胞および好酸球におけるヒスタミンレセプター-mRNA の発現. *日鼻誌* 33 : 77-84, 1995.
 - 22) Clark RAF, Gallin JI, Kaplan AP : The selective eosinophil chemotactic activity of histamine. *J Exp Med* 142 : 1462-1476, 1975.
 - 23) Wadee AA, Anderson R, Sher R : In vitro effects of histamine on eosinophil migration. *Int Archs Allergy appl Immun* 63 : 322-329, 1980.
 - 24) Pincus SH, DiNapoli A-M, Schooley WR : Superoxide production by eosinophils : Activation by histamine. *J Investigative Dermatology* 79 : 53-

- 57, 1982.
- 25) Raible DG, Shulman ES, Dimuzio J, Cardillo R, Post TJ: Mast cell mediators prostaglandin- D2 and histamine activate human eosinophils. *J Immunol* 148: 3536-3542, 1992.
- 26) Mitra RS, Shimizu Y, Nickoloff BJ: Histamine and cis-urocanic acid augment tumor necrosis factor- α mediated induction of keratinocyte intercellular adhesion molecule-1 expression. *J Cell Physiol* 156: 348-357, 1993.
- 27) Ebisawa M, Yamada T, Bickel C, Klunk D, Schleimer R: Eosinophil transendothelial migra-

tion induced by cytokines. III. Effect of the chemokine RANTES. *J Immunol* 153: 2153-2160, 1994.

本研究にご協力下さいました森永生科学研究所、池田建比古先生ならびに齋 政彦先生に感謝いたします。

本研究の要旨は第33回日本鼻科学会総会サテライトシンポジウムにて口演した。

(1995年 9 月25日受稿 1995年12月 7 日受理)

別刷請求先 〒260 千葉市中央区亥鼻1-8-1

千葉大学医学部耳鼻咽喉科学教室 寺田修久

<p>A 99—0286—00355</p> <p>日耳鼻</p> <p>頭頸部悪性腫瘍患者における術前自己血貯血療法 小川和昭・江川雅彦（鹿児島県立鹿屋） 廣田常治（鹿屋市）徳重栄一郎（鹿児島市立病院） 牛飼雅人（鹿児島県立大島）福田勝則（鹿大）</p> <p>術前貯血式自己血輸血療法を10名の患者に延べ12回（1回を1症例とする）試みた。</p> <p>対象は男性9名、女性1名で45歳から70歳、全員が頭頸部領域の悪性腫瘍患者で、かつ全例に術前照射及び化学療法を施行している。エリスロポエチン及び鉄剤の投与を原則とした。貯血開始直前のH_g濃度13g/dl以上が5例、それ以下が7例であった。9例は予定量の貯血（8例に800ml、1例に1000ml）に成功したが、残りの3例はそれぞれ発熱、下痢及び手術日の変更により予定量の半分である400mlにとどまった。予定通りの手術が施行された10例の平均出血量は898mlであり、前例が同種血輸血を回避し得た。</p>	<p>A 99—0267—51389</p> <p>日耳鼻</p> <p>上咽頭癌の補助化学療法の有効性 高橋久昭・鎌田信悦・川端一嘉・中澤宗永（癌研） 内田正興（内田耳鼻咽喉科医院）</p> <p>上咽頭癌未治療症例36例に放射線治療後に補助化学療法を施行した。その結果、放射線単独治療症例53例に比べて生存率の改善が得られた。特に両側頸部に転移の多発した症例では、放射線単独治療群では遠隔転移が高頻度にみられ、その治療成績は極めて不良であったのに対して、補助化学療法施行群の遠隔転移の頻度は少なく、両群の生存率に統計的有意差を認めた。今後、補助化学療法は上咽頭癌の治療、特に頸部転移多発症例において、重要な位置を占める治療法となる可能性が示唆された。</p>
<p>A 99—0292—32851</p> <p>日耳鼻</p> <p>鼻粘膜血管内皮細胞の好酸球接着能に対するヒスタミンの作用 寺田修久・浜野ナナ子・屋間 清・今野昭義（千葉大） 白鳥浩二・石川和夫・戸川 清（秋田大）</p> <p>ヒト鼻粘膜から分離した血管内皮細胞を対象として、好酸球に対する接着能および血管内皮細胞の間隙通過 transmigration に対するヒスタミンの作用について検討を加えた。ヒスタミンで血管内皮細胞を刺激した18時間後において、10^{-5}Mでは56.4%、10^{-4}Mでは66.0%と有意な好酸球に対する接着能増加（危険率5%）が観察された。抗ELAM-1抗体の前処置により、ヒスタミンによる接着能亢進作用はほぼ完全に抑制された。ヒスタミンは好酸球の内皮細胞間隙通過に影響を与えなかった。ヒスタミンは、血管への接着の初期段階で重要なELAM-1やP-selectinの発現を増強させ好酸球の浸潤を助長させている可能性が示唆された。一方、細胞間隙通過にはあまり関与していないと考えられた。</p>	<p>A 99—0277—25501</p> <p>日耳鼻</p> <p>両側および一側レルモワイエ症候群症例と発症機序に関する考察 武田憲昭・肥塚 泉・土井勝美・堀井 新 丹生真理子・西池季隆・北原 紘・久保 武 （阪大）荻野 仁（大手前病院）</p> <p>両側レルモワイエ症候群の症例1は、脱水により聴力と前庭動眼反射の利得が改善したが、眼振とめまい感が出現した。両側の内耳に内リンパ水腫が存在し、両側の蝸牛、前庭機能が同時に変動することが発症のメカニズムであると推定した。以前に報告した症例3も両側レルモワイエ症候群と考えられた。一側レルモワイエ症候群の症例2は、パトロキソピン投与により発作が誘発された。パトロキソピンにより血液粘稠度が低下することで右内耳血流障害が急激に改善し、右聴力は改善し、前庭代償が破綻しめまいが発症したものと推定した。レルモワイエ症候群には両側性および一側性の2つの発症機序が存在するものと考えられる。</p>