モデル動物を用いた鼻過敏症病態の研究

—交感神経系の役割について—

入 船 盛 弘

Effect of Sympathetic Denervation in Guinea Pigs with Nasal Hyperreactivity

Morihiro Irifune

(Osaka University)

The effect of sympathetic denervation on nasal hyperreactivity was studied in guinea pigs sensitized by the nasal application of TDI (toluene diisocyanate). Signs and symptoms of nasal hyperreactivity were noted, and histamine assays and histological examination of the nasal mucosa were performed.

In TDI-sensitized guinea pigs the histological appearance of the nasal mucosa suggested type I allergy, but the effect of TDI on the nose as an irritant or its effect on the autonomic nervous system could not be excluded. Unilateral superior cervical ganglionectomy performed before sensitization led to more severe sensitization than in the control group. However, ganglionectomy performed after sensitization resulted in less severe sensitization than in the control group; ganglionectomy had no influence on the histamine content or the histological changes in the nasal mucosa of sensitized guinea pigs 6 weeks after operation.

It was assumed that guinea pigs with nasal hyperreactivity had abnormal autonomic nervous function. We concluded that correction of the abnormality of autonomic regulation in the nose by sympathetic denervation inhibited the nasal hyperreactive symptoms. These experimental results suggest that stellate ganglion block may be effective therapy for nasal hyperreactivity.

Key words: nasal hyperreactivity, model animal, TDI, sympathetic denervation

緒 言

いわゆる鼻過敏症（鼻アレルギーおよび血管運動性鼻炎を含む）の発症と自律神経系は深く関係すると考えられている^{1)~4)}。現在までに鼻過敏症の自律神経面からの治療として主に副交感神経系のブロックを行う Vidian 神経切断術^{5)~7)}が行われてきた。一方、最近はその正反

対とも言える交感神経系をブロックする星状神経節ブロック⁸⁾が新しい治療法として注目されている。しかし、その有用性、効果機序さらに適応についてはまだ不明な点が多い。

著者らは鼻過敏症患者に対する全身的な自律神経機能検査について既に報告⁹⁾した。その結果、これらの症例では健康人と比べて副交感神

経機能に差があるとは言えず、交感神経系の機能亢進が考えられ、特に鼻アレルギー患者では症状発現と全身の交感神経系の機能亢進が深く関係することが示唆された。これらの内容は鼻過敏症に対する星状神経節ブロック治療の効果機序を説明するうえで非常に興味ある結果であった。

そこで鼻過敏症の発症と交感神経系の関係を検討するため、鼻過敏症の動物モデルとしてTDI (2, 4 toluene diisocyanate) 感作モルモット¹⁰⁾を用い、過敏症状に対する上頸部交感神経節切除の影響を観察し、その時の鼻粘膜の組織学的検索およびヒスタミン含有量の測定を行った。そしてTDI感作モルモットにおける気道過敏性発生の機序についても考察を加えたので報告する。

材料および方法

1. 実験動物

Hartley系の雄モルモット(300~500 g)を用いた。

2. 実験方法

実験Ⅰ

図1に示す過程で10%TDI酢酸エチル溶液をモルモット鼻前庭に塗布しTDI感作を行った。この方法は田中らの方法¹⁰⁾にboosterを加える方法であり、その詳細については既報¹¹⁾に示した。最終の塗布より1週後、5%TDI酢酸エチル溶液の鼻塗布で第1回目の誘発を行い、鼻過敏症状を観察した。観察症状により後述するスコアをつけ、スコア合計により鼻過敏症を獲得したか否かを判定した。以後、鼻過敏症が獲得されることを感作されるとも表現する。

鼻過敏症を獲得したと判定されたモルモットをA、B、Cの3群に分けた。A群では第1回目の誘発後数時間以内にpentobarbital腹腔内

投与(20 mg/kg)全身麻酔下にて、一側上頸神経節を切除した。手術方法は頸部正中で縦に皮膚切開を加え、気管を露出した後その側面より頸動脈に沿って交感神経節を探索し上頸部の部分を摘除した。上頸神経節切除の確認は同側のHorner症候群の観察によって行った。即ち切除側眼瞼下垂、眼裂の狭小化、瞳孔縮小、眼瞼結膜の充血を確認した。B群ではsham operationとして、上記麻酔下、頸部に単純な皮切のみを加え縫合した。C群はコントロールとして手術操作を加えなかった。

上記操作の1週後に再び5%TDIで誘発を行い症状を観察した。その後も週1回、計6回同様の誘発、症状の観察を行った。手術操作後6週目の最後の誘発、症状観察ののち心採血により脱血死させ手術側の鼻粘膜を採取した。これらの鼻粘膜の一部は組織学的検索に、一部はヒスタミン含有量の測定に配した。同時にTDI塗布を行っていない正常モルモット5匹について同様に鼻粘膜を採取し組織学的検索、ヒスタミン含有量の測定を行った。

実験Ⅱ

正常モルモットを3群に分け、D群では実験Ⅰと同様に一側上頸神経節を切除し、E群では単純な頸部の皮切のみを行い、F群では手術操作を加えなかった。上記操作ののち3日目よりこれらモルモットに実験Ⅰと同様に10%TDIを鼻に塗布し感作を行った。最終の塗布後1週目に5%TDIで誘発を行い、鼻過敏症獲得の状況を誘発症状で観察した。

3. 症状スコア

表1に示すとおり、5%TDI誘発後5分間

図1 鼻過敏モルモット作成過程

表1 症状スコア symptom score

score	0	1	2	3
symptom				
くしゃみ (5分間の回数)	(-)	1~2	3~5	6≤
水様性鼻汁	(-)	鼻入口部 に見える	1と3の 中間	鼻外にまで 流れ落ちる
喘鳴	(-)	軽くある	1と3の 中間	努力性呼吸 を伴う

の症状観察でスコアをつけた。症状ではくしゃみの回数、水様性鼻汁の量、喘鳴の程度を観察した。スコア合計が0点あるいは1点は感作なしとし、2点以上を感作ありとし、鼻過敏症を獲得したと判定した。

4. 鼻粘膜の組織学的検索

最終誘発後2から6時間でモルモットを脱血死させ、頭部を離断、頭蓋を骨縫合に沿って正中より切断し両鼻腔を露出して手術側の鼻粘膜を採取した。主に前鼻甲介、鼻中隔を中心に粘膜を剝離採取した。

固定は10%ホルマリン、カルノア (Carnoy)、カルノフスキー (Karnovsky) の各固定液を使用した。パラフィン包埋 4~6 μ 切片を作成し、染色方法はヘマトキシリン・エオジン、オレンジエオジン・トルイジンブルー、トルイジンブルー単独を行った。これらの標本を光学顕微鏡にてヒト鼻粘膜に相当する線毛円柱上皮部を中心に観察した。

5. 鼻粘膜ヒスタミン含有量の測定

上記の要領にて採取した鼻粘膜の一部を -80°C に保存し、2週間後でヒスタミン含有量を測定した。方法は Hasegawa らの報告¹²⁾ に準じ Shore の変法¹³⁾ にて行った。概略については既報¹¹⁾ に示すとおりである。

成 績

実験 I

1) 症状スコア

10%TDI の適用で感作を行った17匹のモル

図2 実験I. 症状の変化

モットのうち14匹が鼻過敏症を獲得した。A群5匹、B群4匹、C群5匹各群モルモットの症状スコア合計の平均値の変動を図2に示した。

上頸神経節切除のA群では1週後の誘発では症状スコアが最も低く、2週目以後は徐々に上昇した。一方、単純皮切のみのB群と手術操作を加えなかったC群では多少の変動はあるが、週ごとにスコアは徐々に上昇した。また各時点ともA群はB群、C群と比べて低いスコアを示した。しかし週を経るに従いA群とB群、C群の差は少なくなる傾向があった。

2) 鼻粘膜の組織学的所見

A, B, C群のTDI感作モルモット全般については正常モルモットと比較すると以下のような所見を呈した。上皮においては分泌機能の亢進を思わせる goblet cell の増加や、上皮細胞の空胞化が目立った。粘膜固有層においては浮腫傾向、血管の拡張がみられた。鼻腺においては粘液貯留を思わせる濃染および顆粒が認められた。

細胞浸潤では著しい好酸球の浸潤と好塩基性細胞の出現が認められた。主に上皮基底膜および固有層上部に多く認められ、一部上皮内に侵入している部分もあった(図3, 図4)。好塩基性細胞について特徴的なこととして10%ホルマリン固定標本ではトルイジンブルーで異染性を示しにくかったが、カルノアおよびカルノフスキー固定においてはよく異染性を示し判別が容易であった(図5)。

A, B, C各群のモルモットのほとんどについて上記の所見を認めた。さらに各群間の比較検討を上皮、固有層、細胞浸潤について行ったが、明らかな差を認めなかった。

3) 鼻粘膜ヒスタミン含有量

表2に示すごとくA, B, C群のモルモットは正常モルモットに比較して鼻粘膜ヒスタミン含有量は有意に高かった ($P < 0.01$)。しかし、A, B, C各群間では差がなかった。

実験 II

表3に5%TDIによる初回誘発時の各モル

a. 上皮層

b. 基底層
好酸球の浸潤著しい

c. 固有層

図3 TDI モルモット (C群) の鼻粘膜組織
10%ホルマリン固定, オレンジエオジン・トルイジンブルー染色 ×400

a. 正常モルモット カルノフスキー固定

b. TDI モルモット (C群) カルノア固定

図4 モルモット鼻粘膜組織
トルイジンブルー染色 ×200

b. TDIモルモットで異染性を示す好塩基性細胞の出現あり.

モットの症状スコア合計を示した。上頸神経節切除のD群は6例全例とも2点以上で、鼻過敏症を獲得したと判定された。一方、単純頸部手術のE群と手術操作を行っていないF群では、それぞれ4例のうち2例だけが2点以上であった。鼻過敏症を得たモルモットでもD群はE群、F群に比較してスコアの高い傾向があった。

考 察

<TDI 感作モルモットについて>

今回の実験で作成した鼻過敏モルモットでの鼻粘膜の組織学的検索では正常例と比べると明らかな分泌亢進像、上皮直下の好酸球浸潤像、好塩基性細胞の出現があった。これらの点は田中らの報告¹⁰⁾に一致し、その形態はI型アレルギー

表2 実験Ⅰ．鼻粘膜ヒスタミン含有量

group	operation		histamine contents ($\mu\text{g/g}$)
A	sympathetic denervation	(n=3)	33.3 ± 16.2
B	simple cervical surgery	(n=4)	31.5 ± 8.9
C	no operation	(n=5)	29.9 ± 13.3
control	no application	(n=4)	11.1 ± 2.8

ギーの病理所見を示唆するものであった。

鼻粘膜上皮下に出現した好塩基性細胞は10%ホルマリン固定ではトルイジンブルー染色による異染性を示しにくく、アルコールを基剤とするカルノア固定およびアルデヒドを基剤とする

表3 実験Ⅱ．初回誘発時の症状スコア

No.	group	symptom score	sensitization
1	D	5	(+)
2	〃	3	(+)
3	〃	4	(+)
4	〃	5	(+)
5	〃	3	(+)
6	〃	4	(+)
7	E	0	(-)
8	〃	2	(+)
9	〃	2	(+)
10	〃	1	(-)
11	F	3	(+)
12	〃	2	(+)
13	〃	1	(-)
14	〃	0	(-)

D：上頸神経節切除

E：単純頸部切開

F：手術なし

a. ホルマリン固定

b. カルノフスキー固定

図5 TDI モルモット (C群) 鼻粘膜組織
トルイジンブルー染色 ×400

b. カルノフスキー固定で異染性を示す好塩基性細胞 (矢印) が目立つ。

カルノフスキー固定でよく異染性を示すという興味ある結果を得た。近年好塩基性顆粒を持った細胞には少なくとも3種類考えられている。1つは血中を流れている好塩基球であり、組織中にある肥満細胞には2種類のタイプが示された。ラット、マウスの研究^{14)~16)}で腸管粘膜固有層あるいは上皮内に存在する肥満細胞はmucosal mast cell (MMC)と言われ、皮膚や腹膜などに存在する肥満細胞(connective tissue mast cell, CTMC)と異なり、ホルマリン液による固定で顆粒が染まらず、compound 48/80やD.S.C.G.にも感受性が低い特徴¹⁷⁾¹⁸⁾を有している。ヒト鼻アレルギーにおいてOkudaら¹⁹⁾は鼻汁には主に好塩基球が存在し、粘膜上皮層には上記の特徴を示すMMCが多いことを示した。さらに鼻粘膜粘液層と上皮層に遊出する好塩基球と肥満細胞が、主に鼻アレルギーにおけるアレルギー反応に関与する可能性があると考えられている。これらのラット、マウス、ヒトなどの鼻粘膜における好塩基性細胞についての検索からみると、今回のTDIモルモット鼻粘膜に出現した好塩基細胞は固定液による異染性の違いからMMCとしての性格が強いと考えられた。

鼻粘膜ヒスタミン含有量についてTDIモルモットでは正常例に比較して有意に高い値を示した。Tanakaらの報告²⁰⁾では10%TDI 5日間塗布1クールでは、鼻粘膜ヒスタミン含有量はコントロールと差を認めないが、著者と同様に2クールの適用により差を認めている。組織学的な好塩基性細胞の出現とヒスタミン量の増加が平行することがうかがえた。好塩基性細胞から遊離したヒスタミンはすぐに不活化されるため、組織のヒスタミン含有量は主に細胞内に貯留するヒスタミン量と考えられる。

Tanakaら²⁰⁾は、TDIモルモットではTDI-GSA (guinea pig serum albumin)による鼻粘膜からのヒスタミン遊離能がGSA単独に比較して高く、IgGを意味する4時間PCA反応で高い陽性率を示し、IgEを意味する7日間PCA

反応で陽性を示す例のあることより、IgGだけでなくIgEの関与が示唆され、組織所見だけでなくこれらの面からも鼻アレルギーとしての性格が強いと報告している。

一方TDI喘息患者では気道過敏性の亢進していることはメサコリン、メコリール、ヒスタミンなどによる過敏性試験で報告^{21)~23)}されており、TDIの曝露が少なくとも気道の過敏性を亢進させ得ることはほぼ確かであると考えられている。しかしその機序については刺激性によるものか、アレルギー反応を介するかは議論のあるところである。自律神経系に直接作用するという考え²⁴⁾²⁵⁾では β 遮断説あるいはcholinergic receptor, α -adrenergic receptorの過反応説がある。さらにまた、TDIの上皮障害により露出した知覚神経への直接の刺激による気道の過反応なども考えられる。アレルギー反応については、TDIがハプテンとして気道粘膜の蛋白質と結合することによって抗原として作用すると考えられているが^{26)~28)}、ヒトではTDIを使用しての皮内反応も陰性が多く、RASTによるIgE抗体も陽性率は低い報告^{29)~31)}が多く否定的である。TDIモルモットについては感作途中から鼻過敏症状の出現を認めたり、5%TDIによる誘発回数を増せばほぼ全例に気道過敏症状の出現を認めることから直接の自律神経に対する化学的反応や、上皮障害による知覚過敏をも否定はできない。以上のことから、このTDIモルモットを鼻アレルギーだけでなく、I型アレルギーの関与が少ない血管運動性鼻炎を含むいわゆるヒトの鼻過敏症のモデルと考えた。

＜実験結果について＞

基礎実験としてモルモットのの上頸神経節の両側切除を試みたが、すべて死亡したので、今回の実験では一側の神経節切除を行った。

実験結果をまとめると、モルモットにおいて上頸神経節切除即ち鼻粘膜の交感神経支配を除去することにより、TDIに対する鼻過敏症が獲得されやすくなり、逆にいったん鼻過敏症を獲

得したモルモットでは、上頸神経節切除即ち交感神経支配の除去は鼻過敏症状抑制に働いたということである。この結果の解釈として、鼻粘膜において交感神経支配の除去は副交感神経優位をもたらし、鼻腺の分泌亢進や血管拡張による鼻閉の準備状態をつくり、そこへ鼻過敏の原因となる物質の侵入によって鼻過敏症の獲得が促されると考えた。一方いったん TDI による鼻過敏症を獲得したモルモットでは、ヒト鼻過敏症患者で既に報告⁹⁾したように発作期には全身的な交感神経機能が亢進していると推測すると、鼻局所の交感神経支配の除去は自律神経系の安定をもたらす鼻過敏症状の抑制につながったと考えられる。

TDI 感作モルモット鼻粘膜の自律神経受容体について久保³²⁾は α -adrenergic receptor の減少を、今野ら³³⁾は β -adrenergic receptor の不変と muscarinic receptor の増加を報告している。TDI モルモットでの全身的な交感神経機能亢進があるとするとその down regulation から鼻粘膜の α_1 -receptor の減少がみられたのではないかと推測できる。石部ら³⁴⁾はモルモットの一侧上頸神経節切除後10日では、手術側の鼻粘膜 α_1 -receptor は denervation supersensitivity により対側に比べて増加するが、 β -receptor, muscarinic receptor は有意な変動はなかったと報告した。さらに久保ら³⁵⁾は TDI モルモットでの上頸神経節切除は減少していた α_1 -receptor を増加させ切除前より正常に近づくことを報告し、病態の改善につながる可能性を示唆した。本実験での上頸神経節切除による過敏症状の抑制はこの推測を肯定できる結果と言える。

実験 I において上頸神経節切除モルモットの経過を追うと、図 2 に示すごとく 1 週後、いったんスコア平均で 2 点以下に症状が抑制されるが、それ以後徐々にもとのスコアに戻り、6 週目ではコントロール群とスコアの差も少なくなる傾向を認めている。この結果から一侧上頸神経節切除の影響は何らかの形で修復されていくと考えられた。交感神経支配除去後の直接の効

果器側の代償、対側からの代償、あるいは経過中に神経節そのものの再生が行われていることなどが考えられた。このことが 6 週目の鼻粘膜組織学的所見とヒスタミン含有量に群間で差を認めなかった理由と考えられた。明らかな症状抑制のあった 1 週目の組織所見とヒスタミン含有量では差を認めたかもしれない。あるいは上頸神経節切除は鼻粘膜の組織学的な変化やヒスタミン含有量には大きな影響を与えるものではないのかもしれないが、これらの点を明らかにするには経過を追った組織の観察、ヒスタミンの測定が必要であろう。

<星状神経節ブロックと Vidian 神経切断術について>

原因はいずれにしろ、鼻過敏症を持ったヒト、動物においては自律神経機能に不均衡が生じていることは確かであり、それがさらに鼻過敏症状を増強させ悪循環となる。鼻局所の交感神経支配除去により自律神経の不均衡を是正し悪循環を断つのが鼻過敏症に対する星状神経節ブロックによる治療であると考ええる。本実験の結果はこの治療法の効果のある程度支持できるものであった。Vidian 神経切断術は鼻粘膜の腺や血管を支配する副交感神経系を遮断し、中枢からの末梢路を直接断とうとする、より実地的な治療法⁶⁾⁷⁾である。ところがくしゃみ発作は迷走神経を介して生じる呼吸筋の運動であり、鼻アレルギーでは抗原抗体反応の結果遊離された chemical mediator は血管系を直接刺激し、鼻腺を刺激する可能性もある。これらの経路は上記の 2 つの治療法では断つことはできない。以上よりこれらの治療は現在のところ鼻過敏症の原因療法ではなく、自律神経面からの対症療法であると考えの方が妥当であると思われる。適応や手技の問題については今後臨床応用例を重ね検討していきたい。

まとめ

1. 10%TDI 酢酸エチル溶液の鼻塗布により鼻過敏症を獲得したモルモットで、鼻粘膜の組織学的検索とヒスタミン含有量の測定を行っ

た。

2. 組織学的には、TDI モルモットでは正常例と比べて分泌機能亢進像、上皮直下および上皮内への著しい好酸球の浸潤と好塩基性細胞の出現を認めた。さらに好塩基性細胞はホルマリン固定でトルイジンブルー染色により異染性を示しにくく、粘膜型肥満細胞であることがうかがえた。

3. ヒスタミン含有量は TDI モルモットでは正常例と比較して有意に高値を示した。

4. 正常モルモットで一側上頸神経節を切除し、TDI にて感作を行うと鼻過敏症が獲得されやすく、逆にいったん TDI で鼻過敏症を獲得したモルモットで一側上頸神経節を切除することにより症状の抑制をみた。

5. TDI モルモットで上頸神経節切除後6週目の鼻粘膜の組織学的検索とヒスタミン含有量の測定を行ったが、コントロールに比べて有意な差を認めなかった。

6. 鼻粘膜における交感神経支配の除去は、副交感神経優位をもたらし、鼻過敏の準備状態をつくり、反対にいったん鼻過敏を獲得したモルモットでは全身的な交感神経機能の亢進が考えられ、鼻局所の交感神経支配の除去は自律神経系の安定をもたらし、過敏症の抑制につながったと考察した。

7. 上記の実験結果よりヒトの鼻過敏症に対する星状神経節ブロック治療は効果を期待できることが示唆された。

稿を終えるにあたり終始ご指導、ご校閲を賜った大阪大学医学部耳鼻咽喉科学教室松永 亨教授、同荻野敏講師に心より御礼申し上げます。なお直接実験のご指導をいただいた同教室原田 保講師ならびにご協力をいただいた日本臓器製薬株式会社生物活性科学研究所スタッフの方々に深謝いたします。

本論文の内容は第 218 回日本耳鼻咽喉科学会大阪地方連合会および第 6 回 ISIAN (東京) において発表した。

本研究の一部は文部省科学研究費 (番号61480358) の援助による。

文 献

- 1) 奥田 稔 : 血管運動性鼻炎かアレルギー性鼻炎か。鼻アレルギー診療の実際。23~33頁, 金原出版, 東京, 1979.
- 2) Hansel FK : Clinical Allergy (chapt 19). pp 386~407, Mosby CV Company, St Louis, 1953.
- 3) Mygind N : Perennial rhinitis (Chapt 15). pp 224~232, Blackwell scientific publications, Amsterdam, 1978.
- 4) Kimmelman CP and Ali GHA : Vasomotor rhinitis. Otolaryng Clin North America 19 : 65~71, 1986.
- 5) Golding-Wood PH : Observations on petrosal and Vidian neurectomy in chronic vasomotor rhinitis. J Laryng 75 : 232~247, 1961.
- 6) Konno A and Togawa K : Vidian neurectomy for allergic rhinitis. Arch Otorhinolaryngol 225 : 67~77, 1979.
- 7) Konno A and Togawa K : Role of the vidian nerve in nasal allergy. Ann Otol 88 : 258~266, 1979.
- 8) 若杉文吉 : 鼻アレルギーの星状神経節ブロック療法。日本医事新報 3130 : 24~27, 1984.
- 9) 入船盛弘, 荻野 敏, 荻野 仁, 他 : 鼻過敏症患者の自律神経機能。耳鼻臨床 81 : 1609~1616, 1988.
- 10) 田中健一, 河野茂勝, 川合 満, 他 : 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.
- 11) 入船盛弘, 荻野 敏, 原田 保, 他 : モデル動物による鼻アレルギーの検討 (第 1 報) —ヒスタミン加免疫グロブリンの効果と組織ヒスタミン含有量—。耳鼻臨床 79 : 143~149, 1986.
- 12) Hasegawa M, Saito Y, Kiyoi M, et al : Seasonal variations of total histamine in patients with seasonal allergic rhinitis. Clin Allergy 13 : 277~286, 1983.
- 13) Shore PA, Burkhalter A and Cohn VH : A method for the fluorometric assay of histamine in tissues. J Pharmacol Exp Ther 127 : 182~186, 1959.
- 14) Miller HRP : The structure, origin, and function of mucosal mast cell. A brief review Biol Cell 39 : 229~232, 1980.

- 15) Enerback L : The gut mucosal mast cell. Monogr Allergy 17 : 407~412, 1982.
- 16) Bienstock J, Befus AD, Pearce F, et al : Mast cell heterogeneity ; derivation and function with emphasis on the intestine. J Allergy Clin Immunol 70 : 407~412, 1982.
- 17) Befus AD, et al : Mucosal mast cells I Isolation and functional characteristics of rat intestinal mast cells. J Immunol 128 : 2475~2480, 1982.
- 18) Pearce FL, et al : Mucosal mast cells II effects of antiallergic compounds on histamine secretion by isolated intestinal mast cells. J Immunol 128 : 2481~2486, 1982.
- 19) Okuda M, Ohtsuka H and Kawabori S : Basophil leukocytes and mast cells in the nose. Eur J Respir Dis 64 : 7~14, 1983.
- 20) Tanaka K, Kohno S, Kawai M, et al : A nasal allergy model developed in the guinea pig by intranasal application of 2,4-Toluene Diisocyanate. Int Archs Allergy appl Immun 85 : 392~397, 1988.
- 21) Butcher BT, Salvaggio JE, O'Neil CE, et al : Toluene diisocyanate pulmonally disease ; immunopharmacologic and mecholyl challenge studies. J Allergy Clin Immun 59 : 223~227, 1977.
- 22) Butcher BT, et al : Inhalation challenge and pharmacologic studies of TDI sensitive worker. J Allergy Clin Immunol 64 : 146~152, 1979.
- 23) Gandevia B : Studies of ventilatory capacity and histamine response during exposure to isocyanate vapour in polyurethane form manufacture. Brit J Indust Med 20 : 204~209, 1963.
- 24) Davies RJ, et al : The in vitro effect of TDI on lymphocyte cyclic adenosine monophosphate production by isoproterenol, prostaglandin and histamine. J Allergy Clin Immun 60 : 223~229, 1977.
- 25) VanERT M and Battigelli MC : Mechanism of respiratory injury by TDI. Annals of Allergy 35 : 142~147, 1975.
- 26) Karol MH, et al : Toly specific IgE antibodies in workers with hypersensitivity to TDI. Am Ind Hyg Assoc J 39 : 454~458, 1978.
- 27) Taylor G : Immune responses to TDI exposure in man. Proc Roy Soc Med 63 : 379~380, 1979.
- 28) Ted Tse CS, Bernstein IL, et al : Induction of murine reaginic antibodies by toluene diisocyanate ; an animal model of immediate hypersensitivity reactions to isocyanates. Am Re Resp Dis 120 : 829~835, 1979.
- 29) Butcher BT, et al : Radioallergosorbent testing with p-tolyl monoisocyanate in TDI workers. Clinical Allergy 13 : 31~34, 1983.
- 30) Danks JM, et al : TDI induced asthma ; evaluation of antibodies in the serum of affected workers against a tolyl mono-isocyanate protein conjugate. Clinical Allergy 11 : 161~168, 1981.
- 31) Game CJA : Australian TDI workers' sera assayed for IgE against a p-tolyl-isocyanate-human serum albumin conjugate. Am Ind Hyg Assoc J 43 : 759~763, 1982.
- 32) 久保伸夫 : 鼻粘膜における薬物受容体の検討. 日本鼻科学会誌 22 : 346~352, 1983.
- 33) 今野昭義, 寺田修久 : 鼻アレルギーと鼻粘膜自律神経受容体. 耳鼻 31 : 1263~1283, 1985.
- 34) 石部 司, 他 : 上顎神経節摘出後の鼻粘膜自律神経受容体の変化について. 日本鼻科学会誌 24 : 202~203, 1985.
- 35) 久保伸夫, 他 : 頸部交感神経切除の実験的鼻過敏症に及ぼす効果. 日本鼻科学会誌 26 : 146~147, 1987.

(原稿採択 : 昭和63年12月14日
別刷請求先 : 入船盛弘
〒553 大阪市福島区福島1-1-50
大阪大学医学部耳鼻咽喉科学教室)