ヒスタミンの喉頭粘膜血液量に及ぼす作用

山口 幹夫・石谷 保夫・馬淵 厚至
山下 利幸・小池 靖夫

The Effect of Histamine on Laryngeal Mucosal Blood Volume in Guinea Pigs

Mikio Yamaguchi, Yasuo Ishitani, Atushi Mabuchi,
Toshiyuki Yamashita and Yasuo Koike
(Tokushima University)

The present study was undertaken to investigate laryngeal microvascular reactivity to histamine in normal guinea pigs.

Twelve guinea pigs were sedated with intraperitoneal sodium pentobarbital, a fissure was made in the larynx, and the intra-laryngeal space was opened. A probe of a spectrophotometric analyzer was placed lightly on the mucosa of the vocal fold and fixed.

Hemoglobin (Hb) concentration and oxygen saturation of Hb were measured continuously by reflectance spectrophotometry; 10 μ l of isotonic saline was dropped on the laryngeal mucosa in the controls, and 10 μ l of histamine (10⁴ μ g/ml) on the mucosa of the experimental animals.

The results were as followed; 1) Visual inspection after histamine provocation showed laryngeal mucosal swelling and dilatation of the microvessels. 2) After histamine provocation, Hb concentration increased ($p < 0.01$) and oxygen saturation of Hb decreased ($p < 0.01$). 3) After saline dropping, these two parameters showed no significant change.

Thus, histamine caused swelling of the laryngeal mucosa and increased the mucosal blood volume. This method is useful for observing allergic reactions in the laryngeal mucosa.

Key words: laryngeal mucosa, blood flow, guinea pig, histamine, laryngeal allergy

はじめに

咽喉頭異常感、嗄声、咳嗽等の臨床症状を呈するもののなかには、何らかのアレルギーの機序が関与するものがあるとされ、いわゆる「喉頭アレルギー」の概念が提唱されている。しかし喉頭は、直接的な観察が困難であり、さらに防御反射の存在もありアレルギーの証明が困難

であった。臨床的には、咽喉頭異常感、嗄声、咳嗽等の症状が出現し、喉頭粘膜の浮腫や発赤等の所見がみられ、アレルギー素因があり、抗アレルギー剤によって症状の改善がみられるものを喉頭アレルギーとしているのが現状である。このような中で、山下¹⁾は感作抗原を直接喉頭粘膜に塗布し、同部位の肥満細胞の脱顆粒を

観察し I 型アレルギーの存在の証明とした。

しかし、喉頭粘膜におけるアレルギー発症の機序や病態生理の解明については、ほとんど報告がない。今回、喉頭粘膜での I 型アレルギー反応の客観化のための実験系の作成を試みた。代表的な chemical mediator であるヒスタミンに対し、モルモット喉頭粘膜は反応の場となり得るのかどうか、また反応するとすればどのような反応を示すのか、粘膜の血液量を指標とした循環動態の観点より客観化した。

図 1a 正中線で截開されたモルモット喉頭粘膜

A: 声帯 B: 後交連 C: 気管断端

図 1b 粘膜血液量の測定例

直径 1.8 mm のプローブを、声帯を中心とした喉頭粘膜に接触させ固定している(矢印)。

対象および方法

対象は、500~700 g の成熟モルモット 12 匹である。

これらモルモットを Pentobarbital Sodium 25 mg/kg の腹腔内投与にて全身麻酔後、頸部に正中切開を加えて、喉頭気管を明視下におき、気管を離断し、末梢側を人工呼吸器に接続。筋弛緩剤 Suxamethonium Chloride 5 mg/kg を筋注し不動化した。続いて、モルモットを仰臥位に固定し、気管軟骨、輪状軟骨、甲状軟骨を正中にて離断、左右に展開し、声帯を明視下においた(図 1 a)。この際必要に応じて電気凝固器を用い止血を行い、喉頭内腔への血液の流れ込みがないよう注意した。

組織スペクトル分析装置(住友電工社製 TS-200)の fiberprobe ($\phi 1.8$ mm)を、声帯粘膜に可及的に軽く接触、支持器にて固定し、組織内ヘモグロビン量 (IHb)、酸素飽和度 (ISO_2) の連続測定を行った(図 1 b)。

モルモット 4 匹に対し、測定前値の安定を確認の上、対照群として生理食塩水 35°C $10\ \mu\text{l}$ を probe の接触部位に、マイクロピペットにて滴下。5 分後に、ヒスタミン(Histamine Hydrochloride) $10^4\ \mu\text{g/ml}$ $10\ \mu\text{l}$ を滴下した。同様に、モルモット 2 匹に対しては生理食塩水の滴下のみ

図 1c ヒスタミン滴下後の喉頭粘膜
蒼白・浮腫状に腫張している(矢印)。

を、6匹に対してはヒスタミンの滴下のみを行った。

測定結果は、付属のプリンターより trend mode にて連続記録した。測定前値を 100 とした30秒後、1分後、3分後、5分後の変化率を求めた。有意差の検定には Wilcoxon signed-rank test を用い、5%の危険率をもって有意とした。

結 果

図1 cにみられるように、ヒスタミンの滴下によって、視診上局所粘膜は蒼白・浮腫状に腫脹し、表層血管の拡張を認めた。対照群である生理食塩水滴下では視診上変化をみなかった。

尚、喉頭の截開によって、喉頭内腔の粘膜の蒼白化等の虚血性の変化は生じなかった。

図2に、ヒスタミン滴下時の、実際の測定例を示す。IHb は1分後をピークに71%の増加を示し、ISO₂ は1分後をピークに13%低下した。その後両者ともに測定前値への回復傾向を示した。

ヒスタミンの滴下によって、IHb は有意に増加した。ピークは1分後であり、測定前値に比して $21 \pm 4.9(\%)$ (平均 $\pm$ 標準誤差、以下同じ)の増加であった。ISO₂ は有意に低下した。ピークは1分後であり、測定前値に比して $9 \pm 2.3(\%)$ の低下であった(図3)。生理食塩水の滴下

図2 ヒスタミン滴下例

図3 ヒスタミンのモルモット喉頭粘膜に及ぼす影響 (n=10)

では, IHb, ISO₂ ともに有意な変化は見られなかった(図4).

考 察

気道は解剖学的に、鼻腔、咽頭、喉頭、気管、気管支、肺胞に分けられる。気道における即時型アレルギーとしては、鼻アレルギー、気管支喘息が代表的である。メサコリンの吸入により、上気道、下気道両方同時に気道過敏性の存在することもあり²⁾、鼻腔や末梢の気管支、肺胞と連続した管腔である咽頭、喉頭、主気管支においてもアレルギーの存在は考えられている。

組織学的にみると、鼻粘膜には豊富な鼻腺、静脈叢があり、下気道粘膜には平滑筋が存在する。一方、喉頭粘膜には喉頭腺はあるものの、静脈叢や平滑筋はほとんど存在しない。また組織学的に、気道上皮は多列線毛上皮で特徴づけられるが、喉頭の粘膜上皮には高頻度に扁平上皮化生がみられる。

このため喉頭を中心とする中気道は、化学伝

達物質や自律神経の作用が、鼻腔や下気道に比し発現しにくいと考えられている。

古くより、鼻アレルギーや気管支喘息の随伴症状としての咽喉頭異常感、嗄声、咳嗽、気道の掻痒感や、随伴所見としての、咽頭の発赤が言われてきた。近年になってさらに、咽頭アレルギー³⁾、喉頭アレルギー^{4)~7)}、中気道アレルギー⁸⁾⁹⁾、アレルギー性気管支炎¹⁰⁾¹¹⁾等、それぞれの部位における独立した概念の提唱が、臨床的に行われてきている。

特に喉頭においては、臨床的に、咽喉頭異常感や咳嗽、嗄声を呈し、血液検査、血液生化学検査、皮内反応、RASTの結果によって何らかのアレルゲンへの感作が証明され、抗アレルギー剤の投与で改善をきたすものがあることより、アレルギーの存在が推察されている¹²⁾。代表的所見としては、喉頭粘膜の発赤や、披裂部粘膜の蒼白・浮腫状所見¹³⁾が挙げられている。

しかし、防御反射の存在や特徴的な所見に乏

図4 生理食塩水のモルモット喉頭粘膜に及ぼす影響 (n = 6)

(N.S.: not significant)

しいことより、喉頭粘膜におけるアレルギー反応の観察は極めて困難であり、その詳細については明らかにされていない。

そのような中で山下¹⁾は、感作抗原液を披裂部に滴下し、その後同部の粘膜に脱顆粒した肥満細胞が見られたことより、病理組織学的に喉頭アレルギーの存在を証明した。

しかし、喉頭粘膜におけるアレルギー反応の機序や、部位的な特異性の解明のためには、さらに実験動物を用いた客観的な検討が急務であると考えられる。そこで著者らは、喉頭粘膜での化学伝達物質の作用を直接観察することを目的として本実験を行った。

ヒスタミンは、血管の収縮あるいは弛緩、平滑筋の収縮、腺分泌の亢進などの強力な生理活性を持つ。I型アレルギーにおいて、ヒスタミンは最も重要な化学伝達物質である。抗原性物質が感作肥満細胞の膜表面のIgE抗体と反応すると、肥満細胞は脱顆粒を起こし、ヒスタミンを放出する。鼻アレルギーにおいて、ヒスタミンは抗原誘発と同様に、くしゃみ、鼻閉、鼻汁の三主徴を誘発する。くしゃみ、鼻汁分泌は神経反射を介して誘発され、鼻粘膜腫張は末梢血管に対する直接作用であると考えられている。神経系に対しても、直接的に化学受容器を介して、あるいは二次的に機械的受容器 (mechanoreceptor) を介しての反応性が認められている¹⁴⁾。鼻アレルギー症例においては、鼻粘膜の上皮層にヒスタミンの存在を認める¹⁵⁾。また、ヒスタミンの反応閾値が低下し¹⁶⁾、ヒスタミンに対する過敏性が亢進している。

では、喉頭粘膜に対して、ヒスタミンは影響を及ぼすのであろうか。喉頭には機械的受容器¹⁷⁾と寒冷刺激に反応する cold receptor¹⁸⁾が同定されており、鼻¹⁹⁾や気管²⁰⁾のようにヒスタミンのレセプターの存在も示唆されている。Boushey ら²¹⁾は、猫の喉頭粘膜に $10^2 \mu\text{g/ml}$ のヒスタミンを滴下しても上喉頭神経の有髄神経繊維の求心性インパルスは増強しないが、無髄神経繊維では、求心性インパルスの増強した例があ

るとしている。また、前山ら²²⁾は、同じく猫喉頭に $10^4 \mu\text{g/ml}$ のヒスタミンを滴下すると上喉頭神経のインパルスの増強をみ、反射性の嚔下と咳嗽が連続して惹起されるとしている。

我々は、組織スペクトル分析装置を用いて、ヒスタミンの血管系への直接的な作用をみた。モルモット鼻粘膜におけるヒスタミンのくしゃみ反射の域値は、 $10^4 \mu\text{g/ml}$ から $10^5 \mu\text{g/ml}$ であり²³⁾、鼻粘膜腫張閾値はこれより低いと考えられている。著者らは、喉頭に適応するにあたって、 $10^4 \mu\text{g/ml}$ の濃度のヒスタミンを使用した。

組織スペクトル分析装置 TS-200 は、白色光を組織表層に照射し、得られた反射光の反射スペクトル波形の特定の周波数が組織内のヘモグロビン量や酸素飽和度と相関することを利用してのものである。耳鼻咽喉科領域でも、内耳や、鼻²⁴⁾²⁵⁾・咽頭粘膜²⁶⁾、喉頭粘膜²⁷⁾²⁸⁾において応用されている。特に粘膜内の血液量の測定が可能であることより、鼻粘膜の容量血管を中心とした血液量の定量化や、咽頭粘膜の発赤の客観化に有用とされている²⁹⁾。組織スペクトル分析装置の皮膚における測定深度は、皮表より 0.3 ~ 0.4 mm の真皮上層乳頭~乳頭下層である³⁰⁾。喉頭粘膜における測定部位は、声帯粘膜の厚さよりみて粘膜固有層と考えられる。

今回、ヒスタミンの滴下によるモルモット喉頭粘膜の腫張、組織内血液量の増加、酸素飽和度の低下をみた。これは、反応の時間よりみて、鼻粘膜の acute phase reaction に相当するものと思われる。組織内血液量の増加は、ヒスタミンの局所粘膜における血管拡張作用により、おもに静脈系に貯留した血液の増加によるものと考えられる。またヘモグロビンの酸素飽和度の低下は、組織内の代謝活性の亢進や、血液のうっ滞による相対的な酸素の過剰な消費によるものと思われる。

今回の IHb, ISO₂ の反応様式は、ヒト鼻粘膜におけるヒスタミンの作用と極めて類似している²⁵⁾。喉頭においても、組織へヒスタミンが

遊離されることがあれば, 鼻粘膜同様にヒスタミンの血管に対する直接作用としての組織内の血液量の増加や, 粘膜の腫張がもたらされるものと考えられた。

喉頭においては, 鼻や気管に比して I 型アレルギーが発現しにくいと考えられる。この原因を考える上で, 前述の腺組織, 血管, 平滑筋の存在の有無だけでなく, ヒスタミンや他の化学伝達物質の反応閾値が高いこと, 腺や血管周囲のレセプター数の密度が低いこと, 抗原の感作が起こりがたい構造であること, 化学伝達物質を放出する好塩基球が遊走しにくい組織であることなどが考えられる。著者らの知り得る限り, ヒスタミン放出の有無も含め, これらの面へのアプローチや実験手法は確立されていない。今後, 鼻や気管支との組織学的, 生理学的な比較の上で, 喉頭におけるアレルギーの特徴を明らかにしていくべきであろう。

このような意味で, 本手法は実験動物系における喉頭局所のアレルギー反応の観察に有用と思われた。今後, 本法を応用して感作抗原の滴下による直接的な I 型アレルギーの証明や, 組織切片の採取による組織学的変化の把握も可能であろう。他の部位との反応閾値の比較も試みたい。

ま と め

1. 組織スペクトル分析装置 TS-200 を用い, ヒスタミンがモルモット喉頭粘膜の組織ヘモグロビン量 (IHb), 酸素飽和度 (ISO₂) に及ぼす作用を, 連続的に測定した。

2. 塩酸ヒスタミン 10⁴ µg/ml 10 µl の滴下で, IHb は増加 (P < 0.01) し, ISO₂ は低下 (P < 0.01) した。生理食塩水の滴下では, 有意な変化を認めなかった。

3. 本法は, 実験動物系における喉頭局所のアレルギー反応の観察に有用と思われた。

参考文献

- 1) 山下利幸, 山口幹夫, 石谷保夫, 他: 病理組織学的に確信し得た喉頭アレルギーの一症例—感作抗原による誘発試験の試み—. 喉頭 1: 102~104, 1989.
- 2) 加藤明理, 臼井信郎, 武安陽子, 他: 上・下気道過敏性の局在. 日気食会報 39: 326~331, 1988.
- 3) 沖倉一彰: 咽頭アレルギーの臨床的研究. 耳展補 1: 1~25, 1984.
- 4) Rinkel HJ: The management of clinical allergy. Arch Otolaryngol 77: 304~306, 1963.
- 5) Williams RL: Allergic laryngitis. Ann Otol 81: 558~565, 1972.
- 6) 澤木修二: アレルギー性喉頭炎. 医学のあゆみ 83: 674~675, 1972.
- 7) 中嶋美紀子, 梅田悦夫, 吉岡博英: アレルギー性喉頭炎 (抄録). 日耳鼻 92: 1656, 1989.
- 8) 中島重徳: 気道アレルギー. 日気食会報 38: 114~124, 1987.
- 9) 小川浩司, 橋口一弘, 山崎泰司, 他: 中気道 (喉頭, 気管, 気管支炎) のアレルギー. 耳喉頭頸 61: 295~300, 1989.
- 10) 久保政次, 船橋 茂, 上原鈴子, 他: 喘息性 (様) 気管支炎について. 最新医学 27: 2174~2183, 1972.
- 11) 中島重徳: アレルギー性気管支炎と一般の気管支炎の違い. 内科 Q & A アレルギー性疾患, 膠原病. 94~96頁, 金原出版, 東京, 1981.
- 12) 山下利幸, 山口幹夫, 記本晃治, 他: 喉頭アレルギー診断上の問題点. 第 3 回喉頭アレルギー研究会記録集. 14~21頁, 1989.
- 13) Bernstein AD and Robinson KE: Allergic edema of arytenoids and aryepiglottic folds. NY State J Med 81: 1359~1360, 1981.
- 14) 有田秀穂: 肺・気道系のレセプターと呼吸調節. 呼と循 34: 1020~1033, 1986.
- 15) 川堀眞一, 今田正信: 鼻アレルギーとヒスタミン. 日本鼻科学会会誌 26: 202~209, 1978.
- 16) 奥田 稔: 鼻アレルギーの病態. 鼻アレルギー (奥田 稔編). 76~88頁, 金原出版, 東京, 1988.
- 17) Sant'Ambrogio G, Mathew OP, Fisher JT, et al: Laryngeal receptors responding to transmural pressure, airflow and local muscle activity. Respir Physiol 57: 113~122, 1984.
- 18) Sant'Ambrogio G, Mathew OP, Sant'Ambrogio FB, et al: Laryngeal cold receptors. Respir Physiol 59: 35~44, 1985.
- 19) 李 廷権, 伊東一則, 小川和昭, 他: 犬鼻粘膜血

- 管床に対する Histamine 作用の薬理学的解析.
日耳鼻 90 : 1942~1950, 1987.
- 20) 佐野靖之 : 端息と受容体. *Medicina* 21 : 584~587, 1984.
- 21) Boushey HA, Richardson PS, Widdicombe JG, et al : The response of laryngeal afferent fibers to mechanical and chemical stimuli. *J Physiol* 240 : 153~175, 1974.
- 22) 前山忠嗣, 岩永康成, 和田 繁, 他 : 喉頭のアレルギー. 耳鼻免疫アレルギー 6 : 84~86, 1988.
- 23) 鵜飼幸太郎, 雨皿 亮, 坂倉康夫 : 正常モルモット鼻粘膜のヒスタミンに対する過敏性および反応性の検討. アレルギー 36 : 386~393, 1987.
- 24) 山口幹夫, 小佐井真, 宇高二良, 他 : 組織スペクトル分析装置による鼻粘膜血流量測定を試み (抄録). 日本鼻科学会誌 27 : 119, 1988.
- 25) 山口幹夫, 武田直也, 小池靖夫 : 神経活性物質の鼻粘膜血流に及ぼす影響. 頭頸部自律神経 4 : 58~62, 1990.
- 26) 山下利幸, 山口幹夫, 石谷保夫 : 咽喉頭異常感症の上咽頭粘膜血流量. 耳鼻臨床 補24 : 123~127, 1988.
- 27) Yamaguchi M and Koike Y : Mucosal blood volume and oxygen saturation in the human vocal fold. *Acta Otolaryngol (Stockh)* 110 : 300~308, 1990.
- 28) 兼竹博之, 山口幹夫, 山下利幸, 他 : ヒト喉頭粘膜血流量の測定. 日耳鼻 93 : 183~189, 1990.
- 29) 山口幹夫, 山下利幸, 兼竹博之, 他 : 耳鼻咽喉科領域における粘膜血流量. 耳鼻臨床 82 : 1531~1540, 1989.
- 30) 前田 求 : 組織スペクトル解析による皮膚血行動態測定法の検討. 皮膚 26 : 66~73, 1984.

原稿受付 : 平成 2 年 4 月 23 日
原稿採択 : 平成 2 年 6 月 5 日
別刷請求先 : 山口幹夫
〒770 徳島市蔵本町3-18-15
徳島大学医学部耳鼻咽喉科学教室