

[原著] 血管運動性鼻炎の病態に関する研究

長谷川 真也

(1998年11月6日受付, 1998年11月17日受理)

要 旨

日本アレルギー学会におけるアレルギー性疾患治療ガイドラインに示される診断基準に従うと、くしゃみ、鼻汁過多、鼻閉を伴うを鼻過敏症のうち、鼻汁好酸球陰性、皮膚テスト陰性、誘発テスト陰性である症例は血管運動性鼻炎と診断される。しかしながら、その病態は不明である。そこで、今回筆者は血管運動性鼻炎と鼻アレルギーの病態の違いを明らかにし、血管運動性鼻炎における鼻粘膜過敏性成立の機序を知る目的で、血管運動性鼻炎、鼻アレルギー症例等を対象に1) 鼻過敏症における鼻粘膜炎症細胞 2) 鼻粘膜ヒスタミン過敏性 3) 寒冷刺激に対する鼻粘膜反応について検討を行った。結果、血管運動性鼻炎においては炎症細胞の関与は認めなかった。また、鼻粘膜ヒスタミン過敏性は正常者と比較して血管運動性鼻炎は有意な亢進を示したが、鼻アレルギーと比較すると軽度であった。血管運動性鼻炎の最も特徴的な所見は下肢寒冷刺激時にみられる鼻粘膜腫脹にあった。正常者では、下肢寒冷刺激中は交感神経中枢の興奮により鼻粘膜容積血管収縮がみられたが、血管運動性鼻炎では下肢寒冷刺激による鼻粘膜収縮反応は抑制され鼻汁分泌亢進と同時にむしろ有意な拡張反応が認められた。鼻アレルギーは正常コントロールと血管運動性鼻炎の中間の鼻粘膜反応を示した。また、下肢寒冷刺激は5-15 mmHgの収縮期血圧上昇をおこしたが血圧の変化には血管運動性鼻炎と正常コントロール、鼻アレルギーの間に有意な差を認めなかった。このことより、血管運動性鼻炎では鼻粘膜を主とする末梢レベルに交感神経反応の抑制、副交感神経反応の亢進を起こす異常があるものと考えられた。

Key words: 鼻過敏症, 血管運動性鼻炎, 好酸球, ヒスタミン過敏性, 下肢寒冷刺激

I. 緒 言

くしゃみ、鼻汁過多またはくしゃみ、鼻汁過多、鼻閉を伴う症例を鼻過敏症として一括し、日本アレルギー学会におけるアレルギー性疾患治療ガイドライン [1] に示される診断基準に従うと、鼻過敏症は鼻アレルギー、血管運動性鼻炎、好酸球増多性鼻炎に分類される。診断基準の明確化と抗原検索法の進歩とともに、血管運動性鼻炎、好酸球増多性鼻炎と診断せざるを得ない症例は明らかに減少しているが、現在でも千葉大学及び関連病院のアレルギー外来において血管運動性鼻炎と診断

される鼻過敏症症例が全体の約2~7%を占めている。しかしながら、血管運動性鼻炎における鼻過敏症状発現の機序は不明であり、International Rhinitis Working GroupによるInternational consensus report [2] では血管運動性鼻炎は本態性鼻炎または非アレルギー性鼻炎として分類される。そこで、我々は血管運動性鼻炎と鼻アレルギーの病態の違いを明らかにし、血管運動性鼻炎における鼻粘膜自律神経反射の異常の有無を知る目的で血管運動性鼻炎症例、鼻アレルギー症例および正常コントロールを対象として 1) 鼻過敏症における鼻洗浄液および鼻粘膜上皮擦過

千葉大学医学部耳鼻咽喉科学講座

Masaya Hasegawa: Study on pathophysiology of vasomotor rhinitis.

Department of Otolaryngology, School of Medicine, Chiba University, Chiba 260-8670.

Tel. 043(226)2137.

Received November 6, 1998, Accepted November 17, 1998.

組織中の炎症細胞, 2) 鼻粘膜ヒスタミン過敏性, 3) 寒冷刺激に対する鼻粘膜反応について検討を行った。

II. 対象と方法

1. 対象

1994年1月から1995年10月までにくしゃみ, 鼻汁, 鼻閉の鼻過敏症状を主訴に千葉大学耳鼻咽喉科を受診した鼻過敏症症例224例のうち血管運動性鼻炎と診断された18例及び, 年齢, 性別をほぼ一致させて選んだ正常コントロール25名, HD またはダニを抗原とする通年性鼻アレルギー-25症例, 好酸球増多性鼻炎9症例を対象とした。血管運動性鼻炎の診断は, 日本アレルギー学会によるアレルギー疾患治療ガイドラインに従い, 通年性の鼻過敏症状有症者で皮膚テスト (及び血清IgE抗体定量) 陰性, 抗原誘発テスト陰性, そして鼻汁好酸球検査陰性 (鼻汁スメアにて好酸球 (±) 以下) の者とした。

2. 検討項目と方法

1) 鼻過敏症における鼻洗浄液および鼻粘膜上皮擦過組織中の炎症細胞

血管運動性鼻炎の病態における炎症細胞, 特に好酸球の関与について考察するために, 鼻洗浄液, 下甲介上皮擦過組織を採取し, i) 鼻洗浄液脱落上皮細胞数, ii) 鼻洗浄液好酸球数, iii) 鼻洗浄液好中球数, iv) 鼻洗浄液好酸球/好中球比, v) 鼻洗浄液における好酸球EG2陽性率, vi) 下甲介上皮擦過組織における好酸球/上皮細胞比, vii) 下甲介上皮擦過組織における好酸球EG2陽性率, について検討し, 鼻アレルギー, 好酸球増多性鼻炎および正常者と比較した。

(1) 鼻洗浄液採取法

被検者は座位で頸部を軽く前屈させ, まず20mlの注射器とシリコンチューブで連結させた前鼻孔ノズルを一侧の前鼻孔に密に挿入した。次に左右それぞれ10mlずつの生理的食塩水を用いて, 1回約3mlずつ, 2秒かけて, 一侧につき10回注射器の内筒をピストン運動させて反復して鼻腔洗浄を行った。一侧の前鼻孔から注入された洗浄液の一部は他側の前鼻孔から流出するが, これをメスシ

リンダー上の漏斗にうけて, 最後に注射筒の洗浄液と一緒に回収量を計算した。回収した鼻洗浄液は, ナイロンメッシュ (200番) で濾過して, ムチンを除去し, 4℃, 400Gで20分遠心し, 得られた炎症細胞, 脱落上皮細胞を Türk 染色, Hinkelman 染色, 長田-田多井染色の各染色を施し計算版を用いて各炎症細胞数, 上皮細胞数を数えた。また, サイトスピンをういてスライドグラス上に散布し, 標本を作成し各細胞数を計算した。

(2) 下甲介上皮擦過組織採取法

下甲介粘膜上に5000倍ボスミン液, 1%キシロカイン液を噴霧した後にGC社製プロスペック歯間ブラシ (IIS細) を用いて, 下甲介表面に軽く力を加えて回転させながら, 数回擦過した。この歯間ブラシを生理的食塩水1mlを入れた試験管内で振盪を繰り返すことによって, ブラシ間に採取された上皮細胞, 炎症細胞を生理的食塩水内に採取した。その50~100 μ lをとり, サイトスピンをういてスライドグラス上に散布し, 標本を作成し各細胞数を計算した。

2) 鼻粘膜ヒスタミン過敏性

血管運動性鼻炎における鼻粘膜過敏性を測定し, 他の鼻過敏症症例及び正常者と比較するため, ヒスタミンテストをおこなった。ヒスタミンで誘発されるくしゃみは知覚系の過敏性を示すのに対し, 鼻汁分泌量は知覚受容器と上位中枢, 上唾液核, 副交感神経の遠心路, 鼻腺を含めた鼻汁分泌反射の求心路, 遠心路及び効果器の総合的な過敏性を示す。

方法は二塩酸ヒスタミンを燐酸緩衝生食水 (pH 7.2) に溶解し, 10, 10², 10³, 2.5 \times 10³, 5 \times 10³, 10⁴, μ g/mlの濃度のヒスタミン溶液を作り, マイクロピペットを用いて明視下で最低濃度のヒスタミン溶液を左右の下甲介前端に近い側面にそれぞれ20 μ l滴下した。被験者は頭部を軽く前屈位に保ち, 10分間のくしゃみ回数を数えた。また前鼻孔から流出する鼻汁を重量既知のティッシュペーパーで軽くふき取り, 10分後に同じティッシュペーパーで十分に鼻をかませ, 微量天秤を用いて鼻重量 (g) を計算した。ついで10分間隔で順次, 系列ヒスタミン溶液の濃度を上げてゆき,

ヒスタミン鼻汁反応閾値 ($\geq 0.5\text{g}/10\text{分}$) およびくしゃみ反応閾値 ($\geq 1/10\text{分}$) を測定した。

3) 寒冷刺激に対する鼻粘膜反応

鼻過敏症状の増悪因子として外気温の変化、特に寒冷があり、温熱刺激により鼻閉などの鼻過敏症状が抑制され、寒冷刺激により鼻過敏症状が増強することが知られている [3]。又、血管運動性鼻炎患者を問診すると、その症状増悪因子として寒冷刺激をあげる者が多い。本検討では鼻粘膜の冷氣刺激及び体の他の部への寒冷刺激に対する鼻粘膜の反応を観察するため、寒冷刺激として i) 下肢寒冷刺激、ii) 鼻腔寒冷刺激を用いた。

検査は気温20~28度の室内で、1:00~3:00 PMの一定時間に、座位にて30分以上の安静の後に行った。

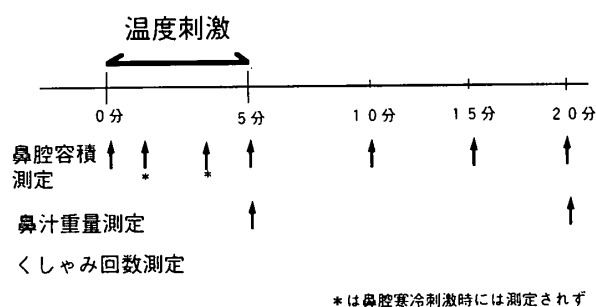


図1 温度刺激に対する鼻粘膜反応の検査スケジュール

検査スケジュールを図1に示すが、最初に両下肢踝上部まで13℃の冷水に浸し、5分間寒冷刺激を加えた。13℃の冷水は5分間その中に足を浸せる温度の限界に近く、疼痛と感じられ、ほとんどの症例で血圧の上昇がみられた。寒冷刺激開始後の1分、3分、5分に前鼻孔から2~4 cm部分の鼻腔容積をAcoustic Rhinometer (NADAP, AR 1-19, G. M. Instrument, U. K.) を用いて測定した。その後冷水より下肢を出し5分後、10分後、15分後と鼻腔容積をひきつづき測定した。同時に、鼻汁分泌量を5分間の温度刺激終了時とその後15分間の安静後に測定した。また、全経過中のくしゃみ回数を測定した。

次に30分の安静後に、13℃の乾燥冷却空気を直接前鼻孔より5分間吸入させることによって鼻腔局所への寒冷刺激を行った。鼻腔容積の測定は刺

激直前、5分間の刺激終了時、5分後、10分後、15分後に行った。鼻汁重量測定は5分間の刺激終了時と刺激終了15分後に行い、同時にくしゃみ回数を数えた。

4) 推計学的検索

値は、平均値±標準偏差で表し、推計学的有意差の検索にはOne-factor ANOVA, Scheffe's F及び χ^2 検定を用いた。

III. 結 果

1. 症例背景因子

血管運動性鼻炎18例の性別は、男性4例(22.2%)、女性14例(77.7%)であった。上述の調査期間に来院した通年性鼻アレルギー133例では男性74例55.6%、女性59例44.4%であり、血管運動性鼻炎では通年性鼻アレルギーに比べ有意に女性が多い($P<0.01$)。また検査時の年齢は20~68歳平均40.5歳であったが、問診により、発症年例を記憶している15例について発症年齢を検討したところ、血管運動性鼻炎は15例で 37.2 ± 15.3 歳であった。一方、通年性鼻アレルギーでは 14.3 ± 11.4 歳であり、従来言われているように血管運動性鼻炎では中、高齢者での発症が推計学的に有意に多くみられたが($P<0.05$)、10歳代での発症も15例中2例でみられた。

2. 鼻過敏症における鼻洗浄液および鼻粘膜上皮擦過組織中の炎症細胞

1) 鼻洗浄液脱落上皮細胞数

血管運動性鼻炎症例では 1080 ± 840 個/mlであったのに対し、正常コントロール 2430 ± 1750 個/ml、鼻アレルギー 2360 ± 1280 個/ml、好酸球増多性鼻炎 1640 ± 640 個/mlであり、各群間に推計学的有意差はなかった(図2)。

2) 鼻洗浄液好酸球数

図3に示すとおり、血管運動性鼻炎症例では 390 ± 610 個/mlであり正常コントロール 630 ± 510 個/mlと推計学的有意差はない。一方、鼻アレルギー症例では 2070 ± 1020 個/mlであり、正常コントロールと比較して有意に好酸球数の増加がみら

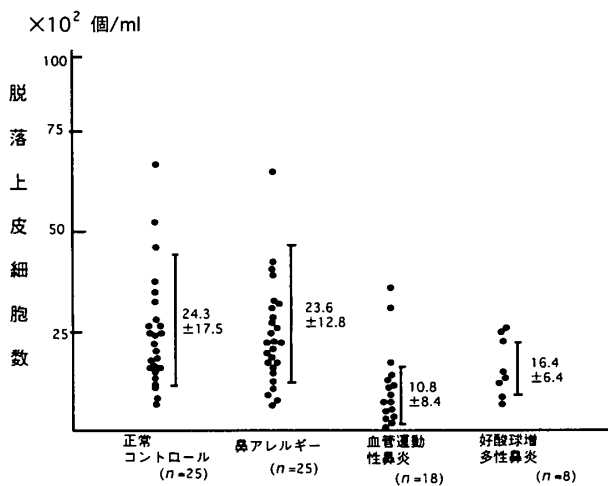


図2 鼻洗浄液脱落上皮細胞数

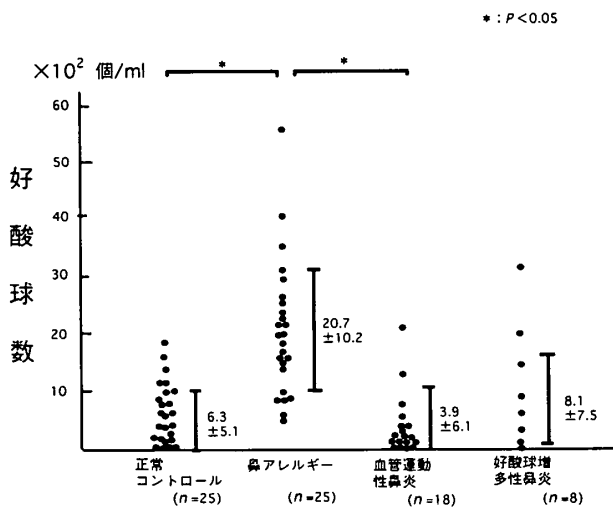


図3 鼻洗浄液好酸球数

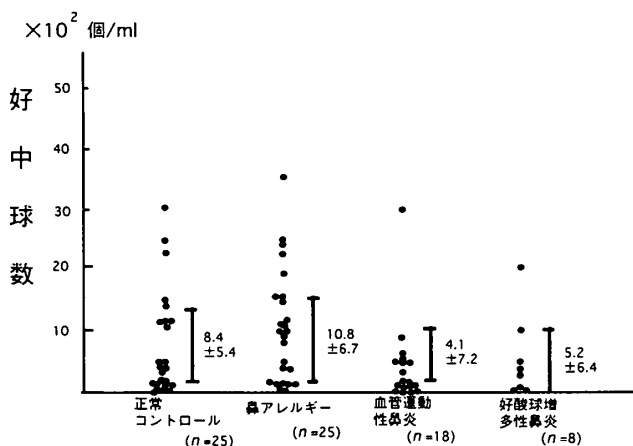


図4 鼻洗浄液好中球数

れた ($P < 0.05$)。好酸球増多性鼻炎では 810 ± 750 個/ml と増加しているがばらつきが大きいため正常コントロール、鼻アレルギーとの有意差はみられなかった。

3) 鼻洗浄液好中球数

血管運動性鼻炎症例では 410 ± 720 個/ml であるのに対し、正常コントロール 840 ± 540 個/ml、鼻アレルギー 1080 ± 670 個/ml、好酸球増多性鼻炎 520 ± 640 個/ml であった。各群間での推計学的有意差はみられなかった (図4)。

4) 鼻洗浄液における好酸球/好中球比

図5に示すように血管運動性鼻炎症例では 0.78 ± 0.59 であるのに対して、正常コントロール 0.38 ± 0.27 、鼻アレルギー 2.13 ± 1.31 、好酸球増多性鼻炎 2.38 ± 1.68 であり、鼻アレルギー及び好酸球増多性鼻炎には、好酸球数/好中球数比が正常コントロールと比べ推計学的に有意に高値を示した ($P < 0.05$)。血管運動性鼻炎は正常コントロールと推計学的有意差はなかった。

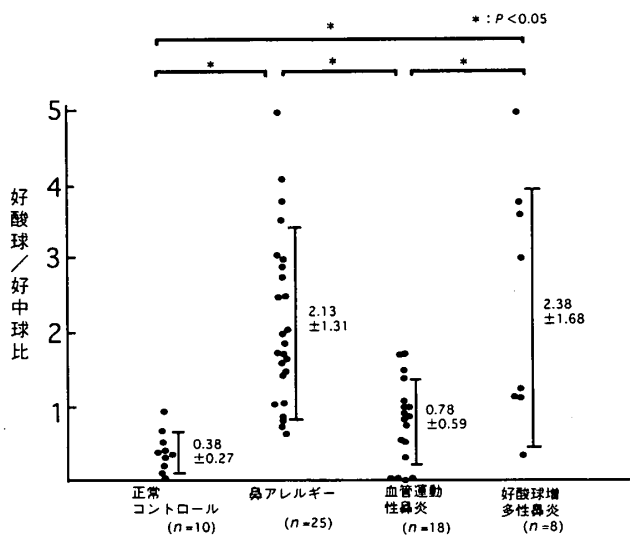


図5 鼻洗浄液 好酸球/好中球比

5) 鼻洗浄液における好酸球 EG2 陽性率

鼻洗浄液好酸球の活性化を示す指標として、サイトスピンを用いて作成した標本中の好酸球 EG2 陽性率を測定した。

図6に示すように血管運動性鼻炎 $2.0 \pm 5.9\%$ であるのに対して、正常コントロール $13.2 \pm 13.0\%$ 、

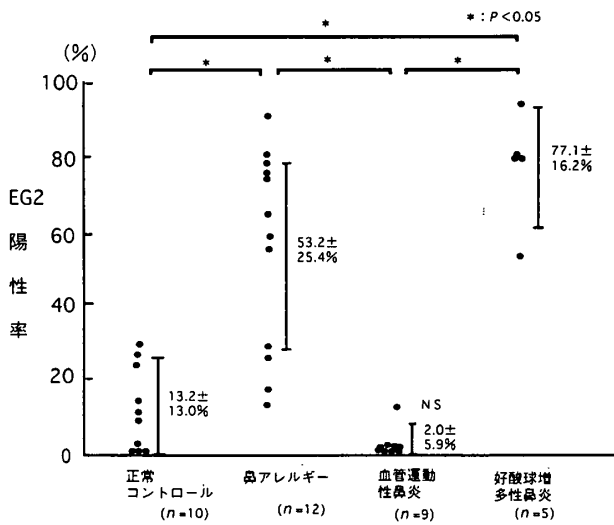


図6 鼻洗浄液におけるEG2陽性率

鼻アレルギー53.2±25.4%，好酸球増多性鼻炎77.1±16.2%であり，正常コントロールと血管運動性鼻炎の間には推計学的有意差を認めなかった。鼻アレルギーと好酸球増多性鼻炎は正常コントロールに比べ有意な高値を示した ($P<0.05$)。

6) 下甲介上皮擦過組織における好酸球/上皮細胞比

血管運動性鼻炎0.06±0.06であるのに対して，正常コントロール0.06±0.03，鼻アレルギー0.44±0.41，好酸球増多性鼻炎0.61±0.30であった。血管運動性鼻炎と正常コントロールの間には推計学的有意差はないが，正常コントロールに比較して鼻アレルギー，好酸球増多性鼻炎は推計学的に有意な高値を示した ($P<0.05$) (図7)。

7) 下甲介上皮擦過組織における好酸球 EG2 陽性率

血管運動性鼻炎11.9±20.2%であるのに対して，正常コントロール14.2±25.1，鼻アレルギー55.1±24.6%，好酸球増多性鼻炎77.9±9.1%であった。正常コントロールと比較して血管運動性鼻炎では有意差を認めないのに対して鼻アレルギー，好酸球増多性鼻炎は推計学的に有意な高値を示した ($P<0.05$) (図8)。

3. 鼻粘膜ヒスタミン過敏性

各群におけるヒスタミン反応閾値の分布を図9

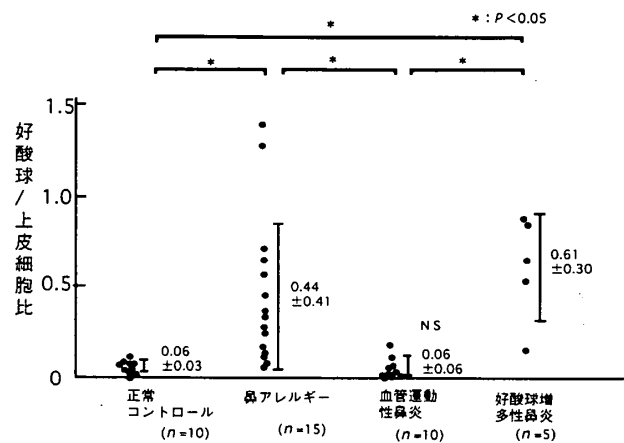


図7 下甲介上皮擦過組織における好酸球/上皮細胞比

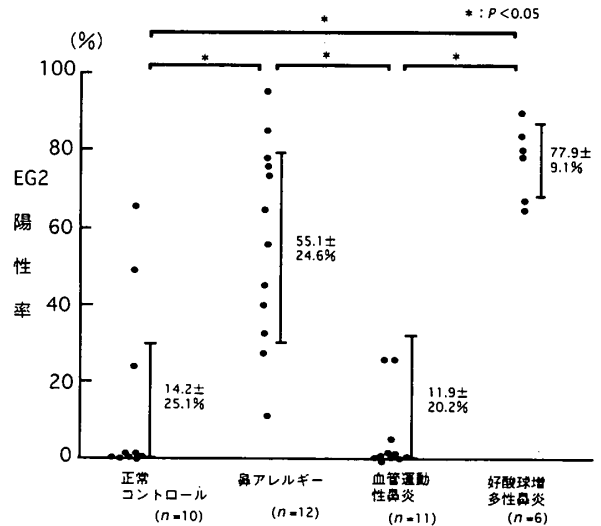


図8 下甲介上皮擦過組織におけるEG2陽性率

を示す。

2.5×10³ μg/mlおよび，5×10³ μg/mlで反応が認められたものの閾値を10⁴ μg/mlに，また10⁴ μg/mlで反応が認められなかったものの閾値を10⁵ μg/mlとして反応閾値をベキ数で表現し，4群間で比較すると，鼻汁反応閾値では正常コントロール4.5±0.69，鼻アレルギー2.6±0.75，血管運動性鼻炎3.4±0.83，好酸球増多性鼻炎3.4±1.13であった。同様に，くしゃみ反応閾値では正常コントロール4.1±0.77，鼻アレルギー2.6±0.81，血管運動性鼻炎3.3±0.92，好酸球増多性鼻炎3.4±1.28であり，鼻汁反応閾値，くしゃみ反応閾値とも血管運動性鼻炎は正常コントロールと比較して有意なヒスタミン過敏性の亢進を示した

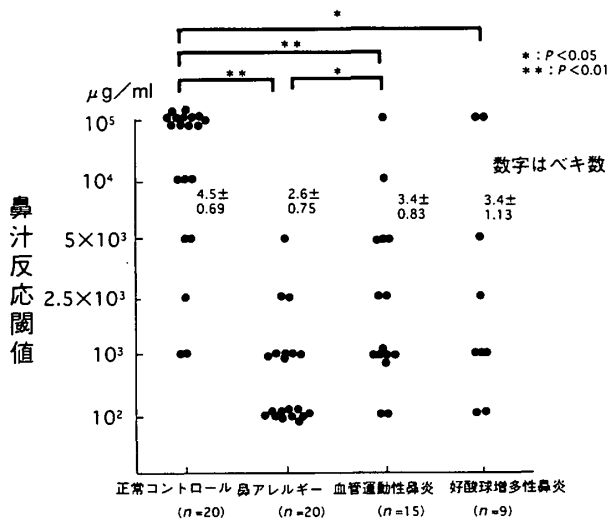


図9-A ヒスタミン反応閾値（鼻汁）

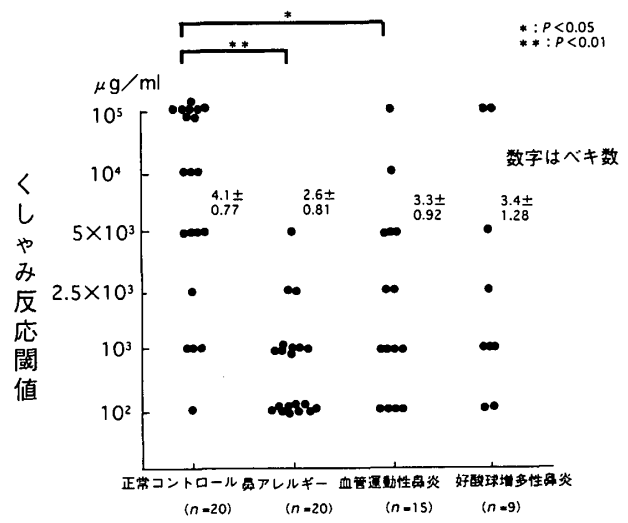


図9-B ヒスタミン反応閾値（くしゃみ）

($P < 0.05$)。また、血管運動性鼻炎の鼻汁閾値は鼻アレルギーと比較すると有意 ($P < 0.05$) に高値を示した。

4. 寒冷刺激に対する鼻粘膜反応

1) 下肢寒冷刺激

(1) 鼻腔容積

温度刺激時にみられる鼻腔容積の変化を図10のように7つのパターンに分類した。I型は刺激開始直後（刺激開始1～3分）に一時的に鼻粘膜が収縮し鼻腔容積の増加がみられるが、その後徐々に減少し、刺激終了15分後にはほぼ元の鼻腔容積に戻っていくパターンである。II型は鼻腔容積の増加が刺激終了15分後まで継続し、III型は鼻腔容積の増加後に逆に鼻粘膜が腫脹し、鼻腔容積が減少するパターンとした。また、IV型は刺激開始直後に鼻粘膜の腫脹がみられ、鼻腔容積は減少するが、刺激終了15分後には元の鼻腔容積に戻っていくパターン、V型は鼻腔容積の減少がそのまま継続するパターン、VI型は一時的な鼻腔容積減少後、逆に鼻粘膜が収縮し鼻腔容積が増加するパターンとした。VII型は以上のいずれにも当てはまらないものとした。

表1に下肢冷却時の鼻腔容積の変化パターンの頻度を示す。正常コントロール15名でもっとも多くみられた変化は刺激開始直後に、一時的に鼻粘膜が収縮することにより鼻腔容積が増加し、その後ある程度の鼻腔容積増加を残し刺激前の値に戻

っていくパターン（I型）であり、この型は、過半数の8/15例でみられた。なお、II型が4/15例、III型が2/15例みられた。即ち、大部分の正常被検者では鼻粘膜収縮を主とする鼻粘膜血管反応がみられた。

一方、血管運動性鼻炎8例ではI型、II型の反応を示すものは全くなく、III型が2例のみでみられたのみであり、8例中6例では下肢寒冷刺激中に鼻腔容積増加はみられなかった。

鼻アレルギー14症例においては、正常コントロールと血管運動性鼻炎との中間のパターン分布がみられた。正常コントロールでもっとも多くみられたI型は2/14例、II型が2/14例みられるにす

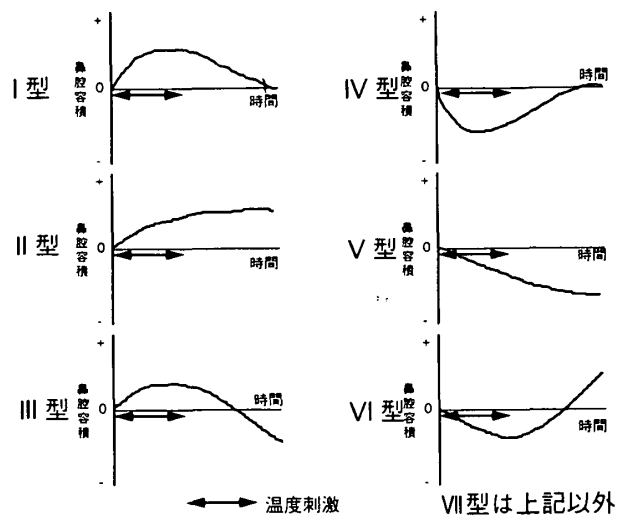


図10 鼻腔容積の経時的変化パターン

表1 下肢寒冷刺激による鼻腔容積の変化

	I型	II型	III型	IV型	V型	VI型	VII型
正常コントロール n=15	8	4	2	0	0	0	1
鼻アレルギー n=14	2	2	4	0	4	0	2
血管運動性鼻炎 n=8	0	0	2	2	1	3	0

ぎず、III型、V型がそれぞれ4例でみられた。

以上の結果を刺激直後に鼻腔容積が増加する型 (I~III型) と刺激直後に鼻腔容積が減少する型 (IV~VI型) を2つの型に分け、症例数を合計したものを各群間で比較すると、正常コントロールと比べると血管運動性鼻炎では推計学的に有意に刺激直後に鼻腔容積が増加する型が少なく (χ^2 検定, $P < 0.001$), 鼻アレルギーはその中間であった (χ^2 検定, 正常コントロールと比較し $P = 0.018$)。

各群における下肢寒冷刺激開始1分後の鼻腔容積を図11に示す。正常コントロール $0.45 \pm 0.68 \text{ cm}^3$, 鼻アレルギー $0.18 \pm 0.78 \text{ cm}^3$ にたいして、血管運動性鼻炎症例では $-0.35 \pm 0.61 \text{ cm}^3$ であり、寒冷刺激による鼻粘膜容積血管収縮反応は血管運動性鼻炎において正常コントロールおよび鼻アレルギーと比べ有意に抑制されていた ($P < 0.05$)。正常コントロールと鼻アレルギー症例の反応の差は有意ではなかった。

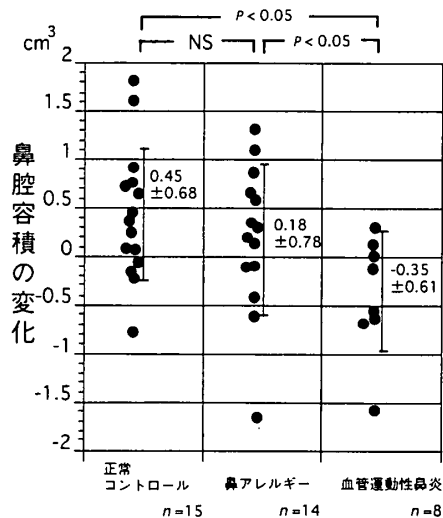


図11 下肢寒冷刺激開始1分後の鼻腔容積の変化

下肢寒冷刺激5分後の鼻腔容積の変化は、図12に示すように正常コントロール $0.31 \pm 0.66 \text{ cm}^3$, 鼻アレルギー $-0.03 \pm 1.48 \text{ cm}^3$ にたいして、血管運動性鼻炎症例では $-0.04 \pm 0.78 \text{ cm}^3$ であり、血管運動性鼻炎症例で鼻粘膜腫脹の傾向がみられたが、推計学的に有意ではない。鼻アレルギー、血管運動性鼻炎ともに値のばらつきが大きいために、正常コントロールとの推計学的有意差は認められなかった。しかし、寒冷刺激5分後に鼻腔容積が減少する頻度は正常コントロール15例中3例、鼻アレルギー14例中9例、血管運動性鼻炎8例中6例と鼻アレルギー、血管運動性鼻炎で有意に多くみられた (χ^2 検定, $P < 0.05$)。

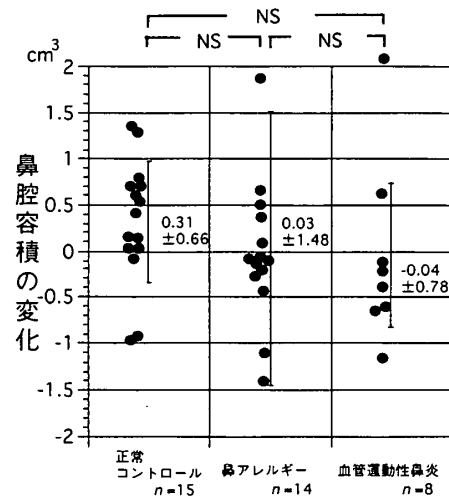


図12 下肢寒冷刺激開始5分後の鼻腔容積変化

また、下肢寒冷刺激中にみられた最小鼻腔容積時の鼻腔容積の変化を比較すると、正常コントロール $0.04 \pm 0.68 \text{ cm}^3$, 鼻アレルギー $-0.41 \pm 0.81 \text{ cm}^3$, 血管運動性鼻炎 $-0.74 \pm 0.61 \text{ cm}^3$ であり、減少の程度は血管運動性鼻炎、鼻アレルギー、正常コントロールの順に大きく、血管運動性鼻炎と正常コントロールの鼻腔容積の減少の程度には推計学的有意差が認められた ($P < 0.05$) (図13)。

(2) 鼻汁量

下肢寒冷刺激を5分間加えた後の鼻汁重量は正常コントロール $17 \pm 9 \text{ mg}$, 鼻アレルギー $31 \pm 11 \text{ mg}$, 血管運動性鼻炎 $59 \pm 23 \text{ mg}$ であり、鼻汁分泌量は血管運動性鼻炎、鼻アレルギー、正常コントロールの順に多く、血管運動性鼻炎と正常コントロール

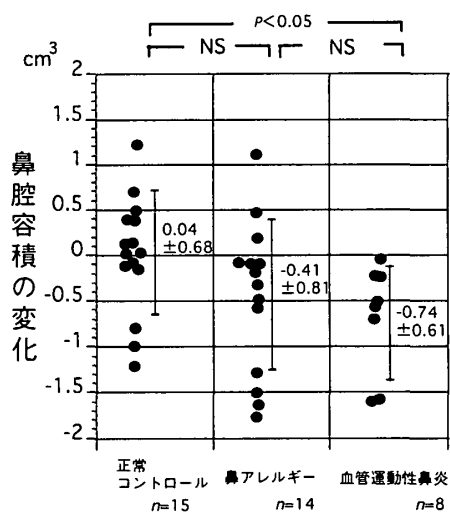


図13 下肢寒冷刺激中にみられる最小鼻腔容積時の鼻腔容積変化

との差は推計学的に有意であった ($P < 0.05$)。

下肢寒冷刺激終了後15分間の鼻汁重量は正常コントロール 22 ± 25 mg, 鼻アレルギー 78 ± 104 mg, 血管運動性鼻炎 50 ± 59 mgであり, 鼻汁分泌量は鼻アレルギー, 血管運動性鼻炎, 正常コントロールの順に多かったが各群間に推計学的有意差を認めなかった (図14)。

(3) くしゃみ

すべての症例でくしゃみの誘発はなかった。

(4) 血圧

下肢寒冷刺激1分後には血管運動性鼻炎の1症例を除いて, 安静時に比べ収縮期血圧の上昇を認めた。収縮期血圧の上昇は正常コントロール 9.1 ± 3.4 mmHg, 鼻アレルギー 12.7 ± 3.7 mmHg, 血管

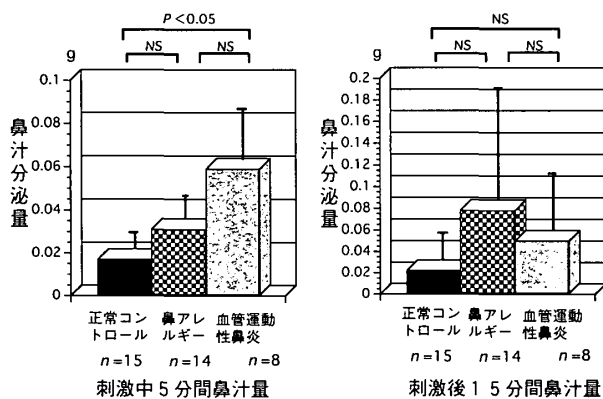


図14 下肢寒冷刺激中および刺激後にみられる鼻汁量

運動性鼻炎 9.7 ± 4.0 mmHg で3群間に有意な差はなかった。

2) 鼻腔寒冷刺激

(1) 鼻腔容積

表2に鼻腔寒冷刺激時の鼻腔容積変化パターンの頻度を示す。正常者の鼻腔容積の変化には一定のパターンがみられず, 各型に分散していた。鼻アレルギーでは, V型が7/14例ともっとも多くみられるが, 血管運動性鼻炎においてもV型3/8例, III型2/8例と刺激後に鼻粘膜腫脹がみられる型が多かった (表2)。

鼻腔寒冷刺激中及び刺激終了後の主な時間帯での鼻腔容積の変化をみると, 鼻腔に直接寒冷刺激を5分間加えた後の鼻腔容積変化は, 正常コントロール 0.08 ± 0.49 cm³, 鼻アレルギー -0.04 ± 0.65 cm³, 血管運動性鼻炎 -0.17 ± 0.95 cm³であり血管運動性鼻炎で鼻腔容積減少はもっとも大きくみられた (図15)。しかし, 容積変化のばらつきが大きいた

表2 鼻腔寒冷刺激による鼻腔容積の変化

	I型	II型	III型	IV型	V型	VI型	VII型
正常コントロール n=15	0	2	1	2	3	2	5
鼻アレルギー n=14	0	2	2	1	7	1	1
血管運動性鼻炎 n=8	0	1	2	1	3	1	0

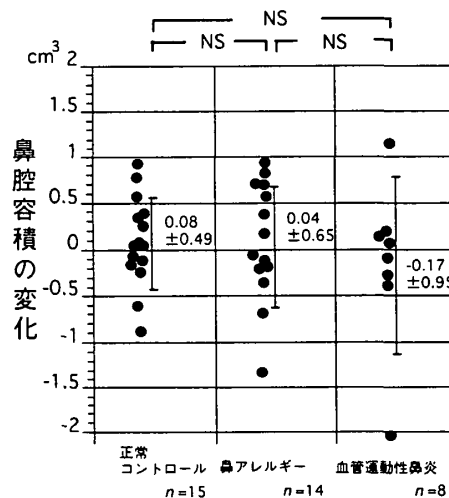


図15 鼻腔寒冷刺激開始5分後の鼻腔容積変化

め、各群間での有意差はみられなかった。鼻腔寒冷刺激終了15分後の鼻腔容積変化は、正常コントロール $-0.12 \pm 0.89 \text{ cm}^3$ 、鼻アレルギー $-0.24 \pm 0.73 \text{ cm}^3$ 、血管運動性鼻炎 $-0.09 \pm 1.04 \text{ cm}^3$ であり、各群間に推計学的有意差はみられなかった(図16)。

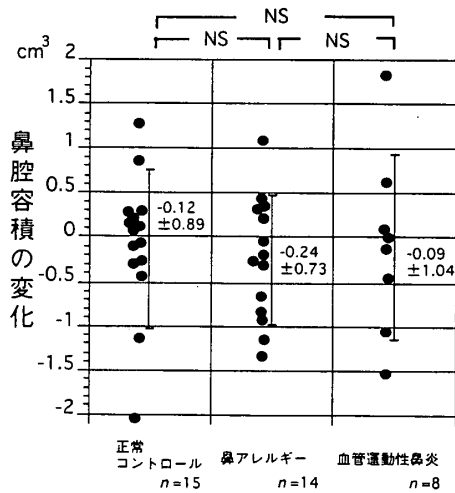


図16 鼻腔寒冷刺激終了15分後の鼻腔容積変化

(2) 鼻汁量

鼻腔寒冷刺激直後の鼻汁重量は正常コントロール $32 \pm 29 \text{ mg}$ 、鼻アレルギー $107 \pm 93 \text{ mg}$ 、血管運動性鼻炎 $175 \pm 127 \text{ mg}$ であり、鼻汁分泌量は血管運動性鼻炎、鼻アレルギー、正常コントロールの順に多く、血管運動性鼻炎、鼻アレルギーでは正常コントロールに比べて有意に多い鼻汁分泌がみられた($P < 0.05$)。

鼻腔寒冷刺激終了後15分間の鼻汁重量は正常コントロール $26 \pm 28 \text{ mg}$ 、鼻アレルギー $464 \pm 529 \text{ mg}$ 、

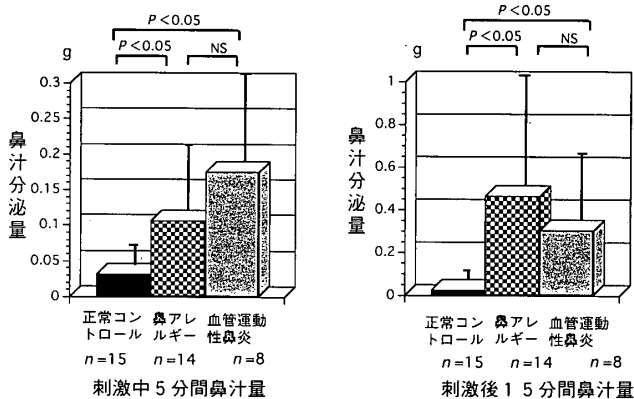


図17 鼻腔寒冷刺激中および刺激後にみられる鼻汁量

血管運動性鼻炎例 $305 \pm 378 \text{ mg}$ であり、正常コントロールと鼻アレルギー、血管運動性鼻炎との差は有意($P < 0.05$)であった(図17)。

(3) くしゃみ

血管運動性鼻炎1例で、鼻腔寒冷刺激終了時に1度誘発された。

(4) 血圧

収縮期血圧の変化に3群間に有意な差はみられなかった。

IV. 考 察

くしゃみ、鼻汁過多またはくしゃみ、鼻汁過多、鼻閉を伴う症例を鼻過敏症として総括すると、本症はアレルギー疾患治療ガイドライン[1]の診断基準に従って鼻アレルギー、血管運動性鼻炎、好酸球増多性鼻炎に分類される。点鼻用血管収縮薬、末梢血管拡張作用を持つ降圧剤、女性ホルモン、アスピリン、その他の非ステロイド性消炎剤などの薬剤による副作用としての鼻粘膜腫脹や老人性鼻漏、味覚性鼻漏もあるが、これらは知覚系の過敏性亢進を伴うことはない。ガソリン、ヘアスプレー、セメダインなどの接着剤、ハンダ細工の際の松ヤニの煙、メッキ、その他の職場での刺激性化学薬品の慢性暴露が持続性にみられる鼻過敏症状の原因となることがあるが、今回の調査対象には含まれていない。

従来、鼻過敏症に占める血管運動性鼻炎、好酸球増多性鼻炎の頻度は報告者により大きく異なるが、これは診断法の違いによるものと考えられる。鼻汁好酸球についてみると1回の鼻汁塗沫の好酸球検査が陰性であっても鼻洗浄液、下甲介上皮擦過組織検査では多数の好酸球を認めることがあり、鼻汁好酸球検査陰性例では下甲介粘膜上の擦過による好酸球検査を反復する必要がある。

今回の調査では紹介患者が多い千葉大学アレルギー外来症例での血管運動性鼻炎の頻度は7.3%であり、また、関連病院アレルギー外来では2.0%にすぎなかった。鼻過敏症例の90.4~96.8%は抗原が明らかな鼻アレルギーが占めており、くしゃみを伴う鼻過敏症の中で血管運動性鼻炎の頻度は決して多いものではない。

性、発症年例については従来の報告[4]ではに

女性に多く、鼻アレルギーの発症率が低下する40歳以降に発症するものが多い。本研究でも同様の傾向が得られた。

診断基準から当然ではあるが、血管運動性鼻炎においては炎症細胞の関与、特に好酸球、好中球の関与は無く、鼻洗浄液、下甲介上皮擦過組織中の好酸球数、好酸球 EG2 陽性率などのアレルギー性炎症の指標は正常者と差を認めなかった。欧米におけるアレルギーの診断、治療のガイドライン [2] では、鼻アレルギーを除く鼻過敏症は非アレルギー性鼻炎として一括されているが、好酸球増多性鼻炎では原因抗原が不明ではあるが、鼻過敏症における鼻洗浄液および鼻粘膜上皮擦過組織中の炎症細胞の検討の結果の図5～8に示すように、アレルギー性炎症の関与が考えられ、血管運動性鼻炎とは分けて考えるべきであると考えられる。

鼻粘膜ヒスタミン過敏性は図9に示すように、正常者と比較して血管運動性鼻炎では有意な亢進を認めたが、鼻アレルギーと比較すると、くしゃみ、鼻汁ともにその程度は軽度であった。鼻粘膜ヒスタミン過敏性の程度は正常者の間にもかなりのばらつきがみられ、加齢の影響も明らかである。もともと鼻粘膜過敏性亢進のあるものが二次的に血管運動性鼻炎を発症した可能性もあるが、本症は正常者において鼻粘膜ヒスタミン過敏性が最も亢進している21～40歳に好発することは少なく、何故、それ以降の年齢で発症するのか疑問が残る。

本研究において下肢寒冷刺激は正常者では交感神経中枢の興奮により鼻粘膜容積血管平滑筋収縮、鼻腔容積増加を起こしたと考えられる。しかし血管運動性鼻炎症例では表1に示すように下肢寒冷刺激による鼻粘膜交感神経反応は有意に抑制され、むしろ有意な鼻腔容積減少、鼻粘膜血管平滑筋弛緩が認められた。下肢寒冷刺激は血管運動性鼻炎症例において正常者および鼻アレルギー症例と比較して有意な鼻汁分泌亢進を示した(図14)ことから、下肢寒冷刺激時にみられる鼻粘膜容積血管弛緩は鼻粘膜を支配する副交感神経中枢の反射的興奮によるものと考えられ、血管運動性鼻炎症例では鼻粘膜副交感神経系の中枢から鼻粘膜に至る遠心路に過敏性があるものと考えられた。下肢寒冷刺激は血管運動性鼻炎の1症例を除いておよそ5～15mmHgの収縮期血圧の上昇を起こし、血圧

上昇の程度は血管運動性鼻炎、鼻アレルギー、正常者の3群間で差はみられなかった。正常者においては下肢寒冷刺激による収縮期血圧上昇は鼻腔容積増加と同期した。しかし、血管運動性鼻炎症例においては下肢寒冷刺激は収縮期血圧上昇と同時に鼻粘膜容積減少を起こしたことから血管運動性鼻炎にみられる交感神経系の異常はかなり末梢、おそらく鼻粘膜レベルにあるものと考えられた。

Konno ら [5] は receptor binding assay により鼻アレルギー症例の下甲介粘膜では $\alpha 1$ 交感神経容体数の減少とコリン受容体数の増加を認めており、また安藤ら [6] は鼻アレルギーおよび血管運動性鼻炎症例を対象として $\alpha 1$ 受容体刺激刺激薬であるメソキサシン鼻粘膜噴霧時にみられる鼻粘膜収縮の程度は鼻粘膜の $\alpha 1$ 受容体数と有意に相関することを報告している。

乾燥冷気による鼻粘膜直接刺激は血管運動性鼻炎および鼻アレルギー症例において正常者と比較して有意な鼻汁分泌亢進をおこした。また、血管運動性鼻炎1例で5分間の鼻粘膜寒冷刺激においてのみ、くしゃみを誘発したが、この1例を除いて血管運動性鼻炎、鼻アレルギー、正常者ともにくしゃみの誘発はなかった。

鼻粘膜乾燥冷気刺激中は血管運動性鼻炎>鼻アレルギー>正常者の順に鼻腔容積減少、即ち鼻粘膜腫脹をおこしたが、反応のばらつきが大きいため各群間に推計学的有意差はみられなかった。下肢寒冷刺激時にみられる鼻粘膜収縮および腫脹は純粋に中枢を介する交感神経、副交感神経反射であるのに対して、鼻粘膜乾燥冷気刺激時にみられる鼻粘膜血管反応は交感神経、副交感神経反射、軸索反射、神経節反射の他に鼻粘膜血管の冷気に対する直接反応も加わって複雑である。

Togias ら [7-9] は鼻粘膜の乾燥冷気刺激時にくしゃみ、鼻汁、鼻粘膜腫脹がみられる非アレルギー性鼻炎症例を対象として検討し、乾燥冷気刺激は一部の症例では肥満細胞の脱顆粒を起こし、また鼻粘膜乾燥冷気刺激時にみられるくしゃみ、鼻汁は鼻粘膜の表面知覚麻酔によって有意に抑制されることから、これらの症例にみられる知覚系過敏性の亢進は鼻粘膜表面を覆う分泌物の浸透圧の変化が知覚神経終末刺激、肥満細胞脱顆粒を起こすことによって生じるものと考えられている。し

かし、鼻粘膜の知覚刺激によって知覚神経終末から放出される substance P はヒト鼻粘膜においては肥満細胞の有意な脱顆粒をおこさない [10] ことから、分泌物の浸透圧変化が肥満細胞の脱顆粒をおこす過程は不明である。一部の限られた症例では寒冷蕁麻疹と同じように寒冷が直接肥満細胞の脱顆粒をおこす [11] 可能性はある。肥満細胞の脱顆粒は LTB₄, PAF などの化学伝達物質, IL-5 その他のサイトカインを介して鼻粘膜に好酸球浸潤を主とするアレルギー性炎症を起こすものと考えられるが、アレルギー性炎症の関与を否定して診断される血管運動性鼻炎における知覚系過敏症の成立機序を肥満細胞の脱顆粒で説明するのは困難である。血管運動性鼻炎における知覚系過敏性の成立機序の解明は今後の研究課題としたい。

謝 辞

稿を終えるにあたり、御校閲をいただいた千葉大学医学部耳鼻咽喉科学教室今野昭義教授に深謝いたします。また種々のご協力をいただいた千葉大学医学部附属病院耳鼻咽喉科アレルギー外来担当の諸先生方に心から深謝いたします。

SUMMARY

To elucidate the mechanism of hyperreactivity of the nasal mucosa in vasomotor rhinitis, we have evaluated (1) inflammatory cells in nasal lavages and epithelial scrapings, (2) reactivity of the nasal mucosa to histamine and leg cooling in normal subjects and patients with vasomotor rhinitis and nasal allergy.

The results showed that inflammatory cells play no role in vasomotor rhinitis. In normal controls leg cooling caused shrinkage of the nasal mucosa due to sympathetic excitation.

However, in patients with vasomotor rhinitis this sympathetic response induced by leg cooling was significantly inhibited, and it caused swelling of the nasal mucosa. This tendency was also observed in patients with nasal allergy, although inhibition of nasal mucosal contraction one minute after leg cooling was significantly greater in patients with vasomotor rhinitis than in those with nasal allergy.

Systolic blood pressure increase induced by leg cooling was not different among three

groups.

Therefore it was assumed that leg cooling caused depressed sympathetic and enhanced parasympathetic reactivity of the capacitance vessels of the nasal mucosa in patients with vasomotor rhinitis, and that the phenomena are due to nasal mucosa itself, not abnormality in the systemic vasomotor center.

文 献

- 1) 牧野荘平. 日本アレルギー学会 アレルギー疾患治療ガイドライン, 鼻アレルギー (含花粉症) の診断と治療 1995年改訂版, 東京: ライフサイエンス・メディカ, 1995.
- 2) International Rhinitis Working Group. International consensus report on the diagnosis and management of rhinitis. *Eur J Allergy & Clin Immunol Sull* 1994; 19: 1-34.
- 3) 石田裕子. 温度負荷による鼻アレルギー患者鼻腔通気抵抗の変化, *耳鼻臨床* 1987; 79: 2089-104.
- 4) 奥田 稔. 鼻アレルギー 第2版, 東京: 金原出版, 1992.
- 5) Konno A, Terada N, Okamoto Y. Change of adrenergic and cholinergic receptors in nasal mucosa in nasal allergy. *ORL* 1997; 49: 103-11.
- 6) 安藤英樹, 寺田修久, 今野昭義, 戸川 清. 鼻過敏症例鼻粘膜における自律神経受容体数と鼻症状の相関について. *日耳鼻* 1989; 92: 183-8.
- 7) Togias AG, Naclerio RM, Proud D, Fish JE, Adkinson NF Jr, Kagey-Sobokta A, Norman PS, Lichtenstein LM. Nasal challenge with cold, dry air results in release of inflammatory mediators. Possible mast cell involvement. *J Invest* 1985; 76: 1375-81.
- 8) Togias AG, Naclerio RM, Peters SP, Nimmagadda I, Proud D, Kagey-Sobokta A, Norman PS, Lichtenstein LM. Local generation of sulfidopeptide leukotrienes upon nasal provocation with cold, dry air. *Am Rev Respir Dis* 1986; 133: 1133-7.
- 9) Togias AG, Lykens K, Kagey-Sobokta A, Eggleston PA, Proud D, Lichtenstein LM, Naclerio RM. Studies on the relationships between sensitivity to cold, dry air, hyperosmolar solutions, histamine in the adult nose. *Am Rev Respir Dis* 1990; 141: 1428-33.
- 10) Konno A, Numata T, Terada N, Hanazawa T, Nagata H, Motosugi H. Comparative role of substance P in vascular response of the nasal mucosa in nasal allergy. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1996; 105: 648-53.
- 11) Kaplan AP, Gray L, Shaff RE, Horakova Z, Beaven MA. In vivo studies of mediator release in cold urticaria and cholinergic urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 1975; 55: 394-402.