

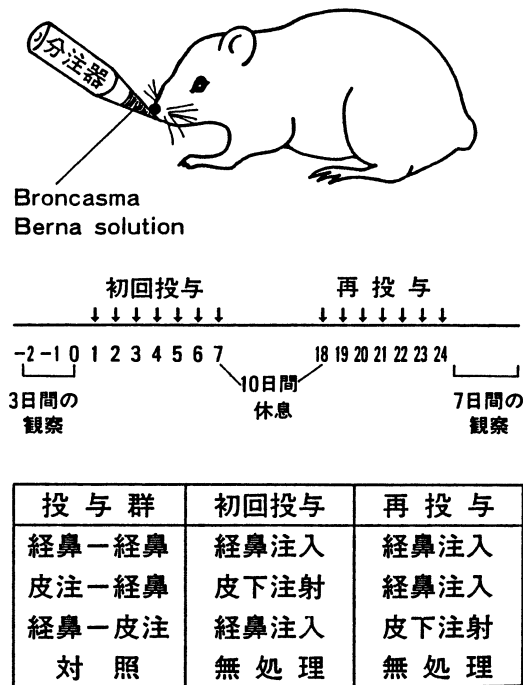
## 9. Broncasma Berna のモルモット鼻腔投与による 全身アナフィラキシーと組織障害の検討

大井益一、 原田 泉、村井須美子、 坂倉康夫、 三吉康郎  
(三重大学耳鼻咽喉科学教室)

薬剤の投与法のひとつに経鼻投与方法があるが、本投与方法によって鼻腔粘膜から感作が成立すると、アナフィラキシー反応などの過剰反応が出現する危険がある。

今回、私達は反復性上気道炎や慢性副鼻腔炎に有効とされる免疫療法剤 Broncasma Berna を試験薬として、モルモットに経鼻投与した場合の気道アレルギーの発症状態を観察すると共に、諸臓器への組織学的影響の有無を検討した。

<実験方法> (図1)



- (1) 使用動物：Hartley 種雄モルモット（体重300g）を用いた。
- (2) 試験薬：各種濃度のBroncasma Berna 液を三和化学研究所より供与されて用いた（表-1）。

表-1 Broncasma Berna Solution

1ml : Pneumococcus I . II . III .	50million
Streptococcus	40 "
Staphylococcus	500 "
M. catarrhalis	60 "
M. tetragenes	20 "
Ps. aeruginosa	250 "
Klebsiella pneumoniae	40 "
H. influenzae	40 "

投与されたBroncasma Berna Solutionの濃度

- A. 0.4% phenol in saline
- B. 0.0075 ml ・ Broncasma Berna
- C. 0.075 ml ・ Broncasma Berna
- D. 0.75 ml ・ Broncasma Berna
- E. Saline

(3) 投与方法：Eppendorf 社製分注器を用いて、モルモットの左右の鼻孔に0.5mlずつの試験薬を投与した。投与は、1日1回、連続7日間をもって初回投与とした。次いで、10日間の休息期間を置き、再投与として再び同量を連日投与した。更に、対照実験として、モルモット一匹当たり1mlの同濃度のBroncasma Berna 液を、初回投与あるいは再投与時に、皮下注射を腹壁に行った。初回投与と再投与との投与経路の組み合わせにより、経鼻—経鼻群、経鼻—皮注群、皮注—経鼻群とを作った。そして、初回投与終了翌日および再投与終了翌日とに、半数のモルモットの心穿刺を行って瀉血死させた。鼻腔粘膜、咽喉頭、気管気管支、肺、その他を採取、10%ホルマリン液に固定後、パラフィン標本作製、Haematoxylin—Eosin 染色を行い、鏡検観察した。残りのモルモットは、再投与終了後7日間の飼育観察した。

<実験成績>

(1) アナフィラキシー反応の肉眼的観察所見：表-2に示す症状の出現の有無を観察したが、経鼻—経鼻群、経鼻—皮注群、皮注—経鼻群の各群において、初回投与および再投与の間、何らアナフィラキシー症状は認められなかった。

表-2 全身性アナフィラキシー

- (±) : 立毛、掻鼻、不安感にとどまるもの
- (+) : 上記にふるえ、くしゃみ、呼吸促進を示すもの
- (++) : 上記に排尿、排便、呼吸困難、歩行不安定症状  
が加わったもの
- (+++) : 上記の症状が顕著で、痙攣転倒するも、死を免  
れたもの
- (++++) : ショック死をきたしたもの

更に、経鼻投与による初回投与終了直後に屠殺したモルモットにても、アナフィラキシー症状はなかった。  
 (2) 組織学的検討：初回投与終了直後に屠殺したモルモットの鼻腔粘膜、咽喉頭、気管気管支に、粘膜障害所見は得られなかった。肺では、対照群(生理的食塩水投与群および溶解液投与群)および Broncasma Berna 含有群との双方に同程度の多発性あるいは慢性の肉芽形成性炎症所見を認めた。更に、経鼻一経鼻群、経鼻一皮注群、皮注一経鼻群にても、組織障害は軽微であり、投与経路の違いによる差を推計学上判定できなかった。また、この3群間で、Broncasma Berna 液の含有濃度別に組織学的検討を行ったが、その組織障害は殆んどなく、肺に慢性肉芽腫の発生を若干みただけで、推計学上も有意の差をみなかった。(表3, 4)。

表-3 推計学的検討

(1)投与経路について

臓器	所見	投与経路	検定*
鼻腔	好中球浸潤	経鼻-経鼻、経鼻-皮注、皮注-経鼻	P=0.4219 ns
	粘膜びらん	〃	P=0.4219 ns
咽・喉頭	好中球浸潤	〃	P=1.0000 ns
	腔内炎症産物 隆起性病変	〃	P=0.1508 ns P=0.4219 ns
気管	炎症反応	〃	P=1.0000 ns
	腔内炎症産物	〃	P=0.4219 ns
肺	肉芽腫形成	〃	P=0.2085 ns
	出血像	〃	P=0.4219 ns
	うっ血像	〃	P=0.4219 ns
	炎症反応	〃	P=1.0000 ns
	無気肺	〃	P=0.8394 ns
	気管内粘液	〃	P=1.0000 ns

\* : 分散分析二元配置法による

表-4 推計学的検討  
(2)投与量について

臓器	所見	投与量	検定*
鼻腔	好中球浸潤	0、0.0075、0.075、0.75ml.B.B.	P=0.8022 ns
	粘膜びらん	〃	P=0.4547 ns
咽・喉頭	好中球浸潤	〃	P=1.0000 ns
	腔内炎症産物	〃	P=0.4547 ns
	隆起性病変	〃	P=0.4547 ns
気管	炎症反応	〃	P=1.0000 ns
	腔内炎症産物	〃	P=0.4547 ns
肺	肉芽腫形成	〃	P=0.6127 ns
	出血像	〃	P=0.4547 ns
	うっ血像	〃	P=0.4547 ns
	炎症反応	〃	P=1.0000 ns
	無気肺	〃	P=0.3108 ns
	気管内粘液	〃	P=1.0000 ns

\*分散分析二元配置法による

#### <考 按>

モルモットに1%Bacterial  $\alpha$ -Amylase のネブライザー吸入を行うと、喘息が誘発されることが知られており、気道粘膜からの感作が薬剤のエアロゾル療法により成立し得る危険がいわれている。

私達の方法では、Broncasma Berna 液の経鼻投与にて全身のアナフィラキシー反応は生じていない。しかも、10日間の休息を置いた後、再び投与を行った場合にも、全身的なアナフィラキシー反応は認められなかった。この事実は、Broncasma Berna 液の抗原性がBacterial  $\alpha$ -Amylase のそれよりも低いか全くないことを示しているものと考えられる。また、その経鼻投与による組織障害は対照と差がなく、Broncasma Berna に特徴的な変化ではなかった。更に、投与経路を初回投与と再投与との間で変更した場合にも、Broncasma Berna 液投与群と対照群との間にも差はなく、鼻腔以下の気道粘膜障害はみられなかった。

これらの事実から、Broncasma Berna 液の経鼻投与は、本実験条件下では、全身のアナフィラキシー反応を誘発せず、組織障害性の少ないことが立証された。