

動物モデルを用いたMSアンチゲンネブライザーの有効性に対する検討

大阪大学医学部耳鼻咽喉科学教室

入 船 盛 弘, 荻 野 敏, 松 永 亨

日立化成工業(株)茨城研究所

入 江 大 祐

はじめに

アレルギー性鼻炎に対するMSアンチゲン(以下MS-A)ネブライザー治療については近年種々検討され、臨床的に有効性を認める報告がなされている。

今回はいわゆる鼻アレルギー症状を有する鼻過敏症モデルとして最近注目されているTDI (toluene diisocyanate)感作モルモットを用い、MS-Aネブライザーの有効性を実験的に検討したので報告した。

材料および方法

実験動物として体重240～300gのHartley系モルモット計36匹を用いた。

鼻アレルギーモデル作成は田中の方法に従い、10%TDI酢酸エテル溶液をモルモットの両側鼻前庭に1日1回、連続5日間塗布して行った。3週の観察期間ののちさらに上記の方法でブースターを行い、1週間後5%TDIを再塗布して感作の有無を確認した。

感作の確認されたモルモットを3群に分け、A群MS-A20mg/ml濃度液、B群MS-A4mg/ml濃度液、C群生理食塩水をそれぞれ2mlずつ噴霧吸入させた。噴霧方法はモルモットをプラスチック製直方体の箱(容積27.7ℓ)に最高7匹まで収容し、これに超音波式噴霧器(オムロンNE, U-10)で発生させたそれぞれの試験液の霧を導入して吸入させた。霧化の時間とモルモットの呼吸を考慮し、1匹につき吸入時間は2.76分とした。週2回吸入させ、その都度5%TDIで誘発し、体重、鼻および気道の過敏症状を観察

した。

初回感作確認後6週目に5%TDIで誘発し症状観察ののち、心採血で失血死させ、血液、鼻粘膜、肺を採取した。各組織は-20℃で保存後、ヒスタミン含有量をShoreの変法により測定した。

鼻および気道の過敏症状を観察しスコア化した。観察はTDI塗布後10分間とした。くしゃみ(0回は0点、1～5回は1点、6～10回は2点、11回以上は3点)、水様性鼻汁の量(無は0点、鼻入口部に見える程度は1点、鼻周辺に垂れる程度は2点、鼻外に多量流出する場合を3点)、喘息の回数(0回は0点、1～5回は1点、6～10回は2点、11回以上は3点)で症状スコアをつけた。初回5%TDIで誘発時、スコア合計が4点以上を感作ありとし、0～3点は感作なしとした。

6週間の試験液ネブライザー投与前後での症状スコアの変化により、その有効性を検討した。効果判定はスコア合計が0点になったものを著効とし、2点以上減少したものを有効、変化が1点以内のものを不変、2点以上増加したものを悪化とした。

結 果

初回5%TDI誘発で感作の確認されたモルモットは29匹であった。これらを表1に示すとおり3群に分け、試験液ネブライザー投与の効果を経験スコアで検討した。途中死亡例が比較的多く、症状スコアによる群間の差はほとんど言えないが、MS-Aネブライザー群で著

表1 治療効果

	n	著効	有効	無効	悪化	死亡
MS-A 20mg	11	1	1	4	1	4
MS-A 4mg	7	0	2	1	1	3
コントロール (生食)	11	0	0	5	0	6

効、有効例を認めた。また各週のスコアの変動でも3群間に差を認めなかった。

途中死亡例はほとんどが鼻アレルギー症状、気道過敏症状の増加と体重の減少を伴っていた。図1にモルモットの生存率を各群ごとにグラフで示した。MS-Aネブライザーの2つの群ではコントロールの生食ネブライザー群に比

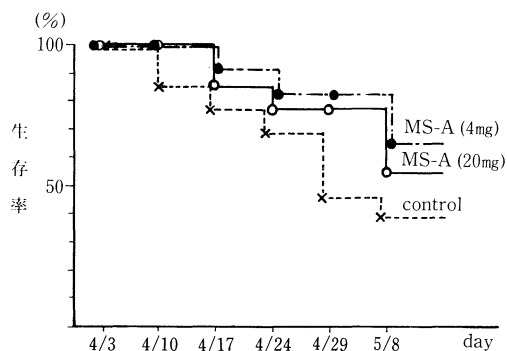


図-1 鼻アレルギーモデルモルモットの生存率

べ生存率の高い傾向を認めた。

群別の各組織ヒスタミン含有量の平均値を図2に示した。MS-A 20mg/mlネブライザー群

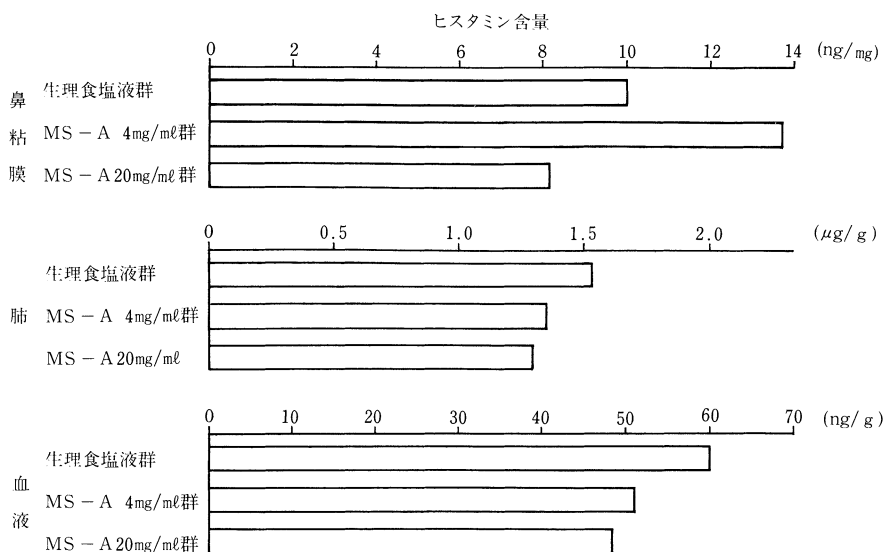


図-2 群別各組織ヒスタミン含有量

では他の2群に比較して、各組織ともヒスタミン含有量の低い傾向を認めた。

MS-A 4mg/mlネブライザー群で、有効、無効、悪化の症状変化別に各組織ヒスタミン含有量を比較した。図3に示すとおり、各組織とも有効例では悪化例に比較してヒスタミン含有量の低い傾向を認めた。同じくMS-A 20mg/mlネブライザー群で、症状変化別に各組織ヒス

タミン含有量を比較した。図4に示すとおり鼻粘膜では有効例が無効例に比較して低い傾向を認めたが、肺においては逆であった。

考察

T D I感作モルモットについてはI型鼻アレルギーのモデルとしてはまだ断定的ではない。しかしヒトのアレルギー性鼻炎に酷似する症状

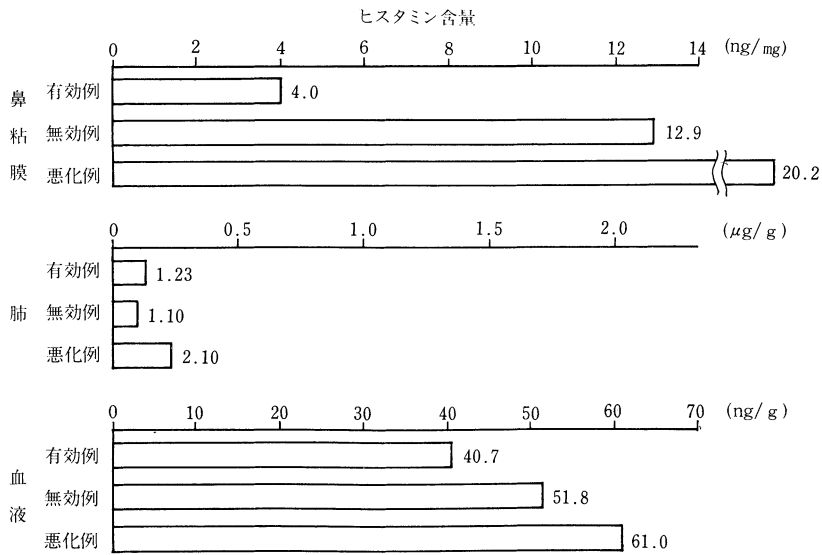


図-3 症状変化別ヒスタミン含有量 (MS-A 4mg/ml群)

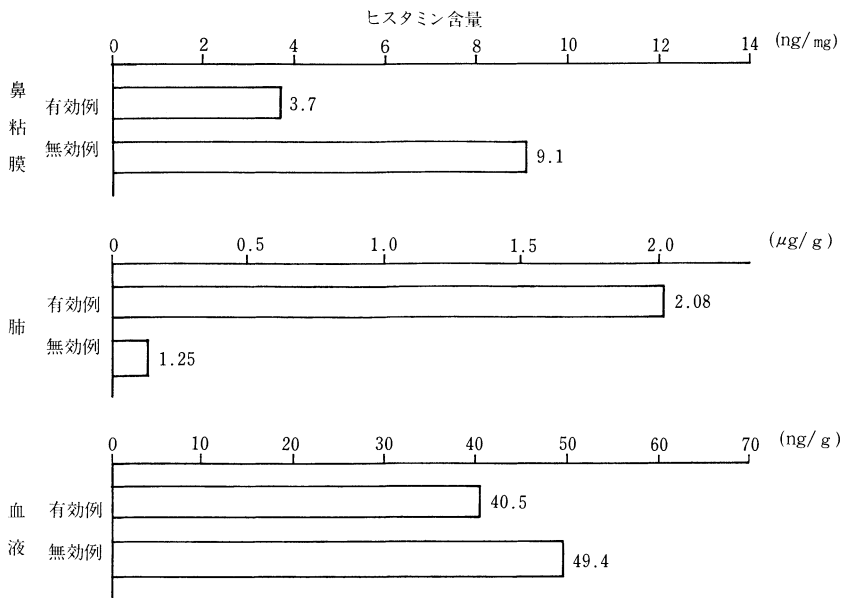


図-4 症状変化別ヒスタミン含有量 (MS-A 20mg/ml群)

を有し、I型のアレルギー関与も充分に考えられ、なお作成が比較的容易であるという点で、いわゆる鼻過敏症モデルとしては非常に有用であると考えられる。

今回のMS-Aネブライザー投与では症状においては有効性を認める結果ではなかった。し

かし、コントロールにない著効、有効例を認め、生存率ではコントロールに比較して高い傾向を認めたことは非常に興味ある点である。これらの結果についてはMS-Aのモルモットアナフィラキシーショック抑制作用、また、モルモット7Sr₁抗体と7Sr₂抗体の比率を低下させる作

用などが関係していると思われた。

各組織ヒスタミン含有量ではMS-Aネブライザー群で低い傾向にあり、鼻粘膜ではMS-Aネブライザー有効例でより低い傾向を認めた。これらの結果から考えるとMS-Aの作用機序としてヒスタミン合成阻害作用あるいは枯渇作用が推測された。

今後さらに組織学的な検討を加える予定である。