

ノイロトロピン・ネビュライザー療法による 鼻粘膜自律神経受容体の変化

帝京大学溝口病院 耳鼻咽喉科

石塚 洋一, 木村 元俊, 矢部 多加夫
河西 研一

はじめに

鼻アレルギーの発症には自律神経機能の異常も深く関連している。近年、こうした自律神経状態を知るために組織の受容体を分子レベルで解析することが行われ、自律神経受容体の定量ができるようになった。これまでの研究によると鼻アレルギーではムスカリン作動性アセチルコリン受容体（以下アセチルコリン受容体）数は増加し、 α_1 , β アドレナージック受容体（以下 α_1 , β 受容体）数は減少していると言われている¹⁾。

これまでにわれわれは、アレルギー性疾患の非特異的療法の一つとして用いられているノイロトロピン®(以下NSPと略す)を、鼻アレルギーに対しネビュライザーにて局所投与し、有効以上69.6%の有効率が得られたことを報告した²⁾。そこで今回、鼻アレルギー患者とNSPネビュライザー療法を行った鼻アレルギー患者の、自律神経受容体数とヒスタミン受容体数について検討したので報告する。

対象と方法

対象はHD鼻アレルギー患者7名(男子4名, 女子3名, 19~40歳までで平均年齢27.1歳), NSPネビュライザー治療後のHD鼻アレルギー患者8名(男子6名, 女子2名, 19~40歳までで平均年齢28.5歳)である。なおNSPネビュライザーはNSP特号注射液1アンプル3mlを通常のジェット型ネビュライザーにて3分間, 週に2~3回, 4週間投与した。NSPネビュライザー療法を施行した8名は全例が有効以上の症例である。対照群として慢性副鼻腔炎患者13名(男子10名, 女子3名, 22~45歳までで平

均年齢31.8歳)である。全症例とも手術時に採取した下鼻甲介粘膜より受容体数の測定を行った。

測定方法はIshibeら³⁾の方法に準じたreceptor binding assay法を用いてアセチルコリン受容体, α_1 受容体, β 受容体, ヒスタミンH₁受容体について検討した。

結果

アセチルコリン受容体は、慢性副鼻腔炎の対照群が平均161.9±49.0 f mol/mg proteinに比較し鼻アレルギー群の平均258.8±88.6に有意に高値を示していた(P<0.05)。

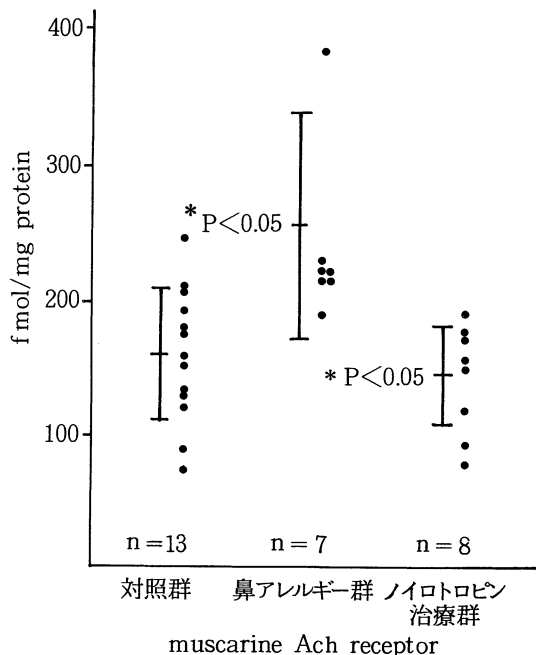
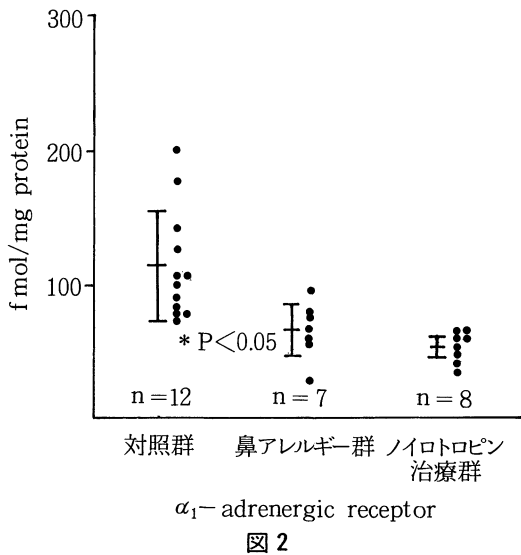


図1

鼻アレルギー群とNSP治療群を比較してみると、NSP治療群は平均 145.9 ± 37.1 f mol/mg protein と有意に低下 ($P < 0.05$) している(図1)。

α_1 受容体は、対照群が平均 115.5 ± 42.4 f mol/mg protein に比較し鼻アレルギー群の平均は 67.3 ± 19.5 f mol/mg protein と有意に低値を示している ($P < 0.05$)。

鼻アレルギー群とNSP治療群を比較してみると、NSP治療群は平均 55.6 ± 7.2 f mol/mg protein と有意な差は認めない(図2)。



β 受容体は対照群が平均 89.2 ± 29.0 f mol/mg protein に比較し鼻アレルギー群の平均 48.2 ± 11.1 f mol/mg protein と有意に低値を示している。

鼻アレルギー群とNSP治療群を比較してみると、NSP治療群は平均 51.7 ± 15.3 f mol/mg protein と差は認めない(図3)。

ヒスタミン H_1 受容体は、対照群 196.8 ± 59.2 f mol/mg protein, 鼻アレルギー群 249.8 ± 58.9 f mol/mg protein, NSP治療群 179.3 ± 54.7 f mol/mg protein と各群に有意な差は認めない(図4)。

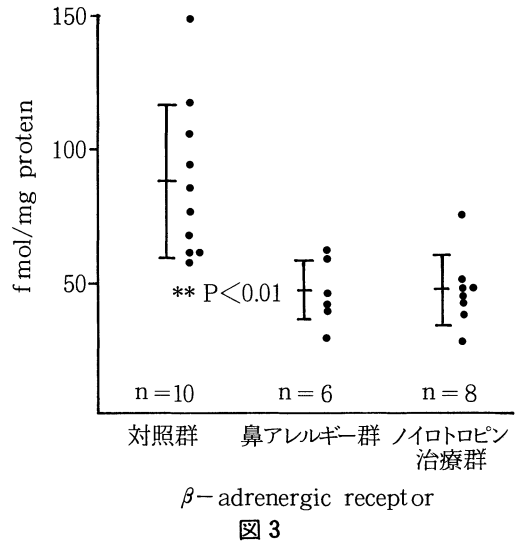


図3

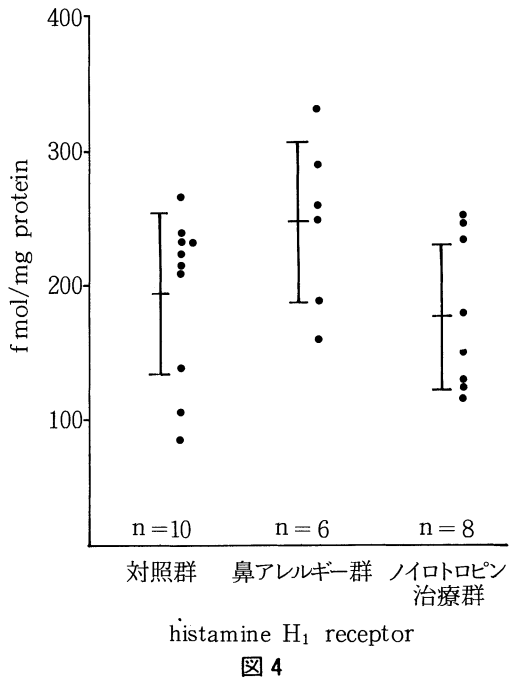


図4

考 察

NSPは、ワクシニアウィルスを接種した家兎の炎症性皮膚組織から分離抽出された多糖体である。古くからアレルギー疾患の治療に注射剤として用いられてきた。鼻アレルギーにも用いられその有効性が報告されている⁴⁾。NSPの薬

理作用として、mast cell の脱顆粒や histamine 遊離を抑制し、アレルギー反応を起こしにくくさせるという作用が動物実験からも明らかにされている。また NSP の作用部位として中枢の他に自律神経末梢のアセチルコリン受容体に保護作用をもつといわれている⁵⁾。

そこで臨床上鼻アレルギーに対し、NSP をネビュライザーにて使用し治療効果を認めたことから、NSP のネビュライザー療法における作用機序を解明するために、自律神経受容体とヒスタミンH₁受容体を測定する基礎的検討を行った。

その結果、鼻アレルギー患者のアセチルコリン受容体は対照群と比較し有意に高く、NSP 治療群は鼻アレルギー群と比較し有意に低かったことから、NSP ネビュライザー療法はアセチルコリン受容体の増加を改善させたものと思われる。しかし α_1 受容体、 β 受容体は対照群に比較し、鼻アレルギー群で有意に低下していたが、NSP 治療群も同様に低下していた。またヒスタミン受容体も各群に有意な差はみられなかった。

自律神経受容体の変動に関しては、今野ら⁶⁾はアセチルコリン受容体の変化は鼻腺分泌亢進、鼻粘膜血管拡張、好塩基性細胞の脱顆粒促進をおこし、 α_1 受容体の変化は鼻粘膜血管拡張を、 β 受容体の変化は好塩基性細胞脱顆粒を促進し、いずれも鼻過敏症状増悪の原因となると述べている。

これらの点から、鼻アレルギーにNSP ネビュライザー療法が有効であったことを考えると、NSP ネビュライザー療法は、自律神経系特にアセチルコリン受容体に作用し鼻過敏症状を軽減させたものと推察される。これはNSP ネビュライザー療法が鼻アレルギーの中でもくしゃみ鼻汁型に効果が高かった²⁾ことを裏付ける結果となった。

まとめ

鼻アレルギー群、NSP ネビュライザー治療を行った鼻アレルギー群と対照群として慢性副鼻腔炎群の手術時に採取した下鼻甲介粘膜より、自律神経受容体とヒスタミン受容体について検討した。

1) アセチルコリン受容体は、鼻アレルギー群では対照群と比較し有意に多く、NSP 治療群では鼻アレルギー群と比較し有意に少なかった。

2) α_1 受容体、 β 受容体については、両者とも鼻アレルギー群では対照群と比較し有意に少なく、NSP 治療群では鼻アレルギー群と比較し差は認めなかった。

3) ヒスタミンH₁受容体は、対照群、鼻アレルギー群、NSP 治療群とも有意な差は認めなかった。

以上のことより、アセチルコリン受容体の変化は鼻腺分泌亢進をおこすとされており、NSP ネビュライザー療法が鼻アレルギーの鼻過敏症状を軽快させたものと思われる。

参考文献

- 1) 寺田修久，他：ヒト鼻アレルギーおよび感作モルモットにおける鼻粘膜自律神経受容体について．日耳鼻 88：1153～1161，1985.
- 2) 石塚洋一，他：鼻アレルギーに対するノイロトロピンネビュライザー療法の効果 — くしゃみ型を中心に — ．耳鼻 30：103～106，1987.
- 3) Ishibe T, et al: Adrenergic and cholinergic receptors in human nasal mucosa in cases of nasal allergy. Arch Otorhinolaryngol. 288：167～173，1983.
- 4) 奥田 稔，他：鼻アレルギーに対するノイロトロピンの治療効果の検討．耳鼻臨床72：779～799，1979.
- 5) 泰多恵子，他：小腸ならびに精管の denervation-supersensitivity を用いた Neurotrophin の作用解析．脳研究会会誌 8：52～53，1982.
- 6) 今野昭義，他：鼻アレルギーと自律神経．アレルギー診療 5：133～145，1986.

討 論

質問；大越（東邦大・大橋）

- ① ノイロトロピンだけがもつ効果か
- ② 注射でも同じか

応答；石塚（帝京大・溝口）

他の薬剤においても鼻過敏症が軽快すれば同様の結果が得られるものと推察されます。

ノイロトロピンが自律神経末梢に作用し、ムスカリンレセプターに保護作用を持っていると言われており、この点からは今回の成績と一致しております。

質問；大山（鹿児島大）

ノイロトロピン・ネビュライザーで効果のあった例とそうでない例とでの比較は行ったか。

応答；石塚（帝京大・溝口）

今回はノイロトロピン・ネビュライザーで有効症例について検討しました。これから治療効果による差について検討してみたいと考えております。