

## PROSTAGLANDINS ON THE INFLAMMATION OF THE NOSE

Toshio Yamashita, Hiroyuki Tsuji, Kageyuki Kozuki, Nobuo Kubo, and  
Tadami Kumazawa  
Kansai Medical Univ. ENT

Metabolites of arachidonic acid may have important regulatory functions in nasal disease. Prostaglandins, composing one group, are involved in the regulation of nasal blood flow and in the modulation of inflammation. A second group, the leukotriens, may be important in allergy and inflammation of the nose.

Prostaglandins (PG), such as PGE<sub>2</sub>, P-GF<sub>2</sub>α, tromboxane B<sub>2</sub> and 6-keto PGF<sub>12</sub>,

were first measured by us in the mucous membrane in cases of chronic sinusitis. We found that the volume of PGE<sub>2</sub> markedly increased.

The data concerning leukotriens in nasal inflammation which was reported by several authors was also introduced in the report.

### プロスタグランジンと鼻・副鼻腔炎

関西医大・耳鼻科

山下敏夫・辻 裕之・上月景之  
久保伸夫・熊沢忠躬

#### はじめに

産婦人科、循環器、消化器などの分野でのPGの研究はきわめて豊富であるが、耳鼻咽喉科領域での報告は少ない。とくにPGが炎症と深い関係を持つにもかかわらず、鼻副鼻腔炎とPGとの関係を見た研究はきわめて少ない。将来この方面の研究の必要性をかんがえ、少ない報告とわずかな筆者の経験からではあるが、PGとはどういうものか、又その鼻副鼻腔炎に対する関与について総論的に述べてみる。

PGは1934年、フォン・オスラーによりヒ

ト精液中に含まれる子宮を収縮させ血圧を上げる生理活性物質として発見され、その主な作用点は平滑筋と血小板にある。平滑筋は、子宮、消化器、気管支、さらには血管と生体に広く分布しているので当然PGはそれらの各臓器の調節因子として非常に幅広い役割を担っている<sup>1)</sup>。又、PGはほとんどの組織で生成され、第2のステロイドとも呼ばれるようにきわめて重要かつ多彩な作用をもつ局所ホルモンであり、生体のホメオスタシスを維持しながらそれぞれの組織の機能を調節する<sup>2)</sup>。

まずPGの生成について述べる。アラキド

ン酸はPGエンドペルオキシドを経て種々のPGに代謝されるだけでなく、リポキシゲナーゼが働く経路によっても代謝される。この様にアラキドン酸を母体とした2つの経路がちょうど滝(cascade)が流れるように、一方はPGへ、もう一方はロイコトルエン(LT)へと行きつく。こうしたPG, LTなどの生物活性物質の産生経路はアラキドン酸カスケードと呼ばれる<sup>1)</sup>(図1)。

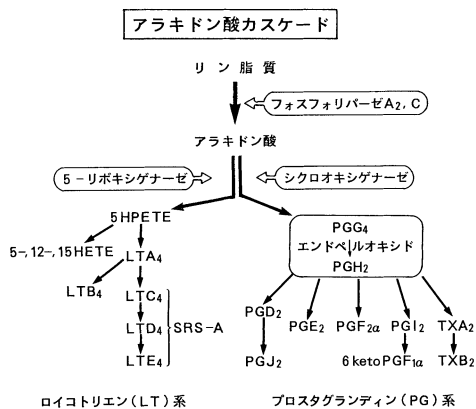


図1 (坂本<sup>1)</sup>改)

PGと炎症とは直接に関係する。PGのなかでもPGEを局所に注射すると炎症の四主徴そのものが起こってくることからPGが炎症に密に関与していることがわかる。又、抗炎症剤のアスピリンは実はPG合成の阻害剤であることから炎症とPGは切り離せない関係にある<sup>1)</sup>。一方PGのファミリーともいえるものにロイコトルエンがある(図1参照)。古くから知られているアナフィラキシーショックのとき肥満細胞から分泌されるSRS-Aは実はロイコトルエンであることがSamuelssonによって発見され、したがってロイコトルエンは鼻アレルギーの直接的発症起因物質であり、鼻副鼻腔炎ときわめて重要な関係を持つ。又、LTB<sub>4</sub>は非常に高い白血球遊走、浸潤作用などのchemotaxis活性を持ち、一方LTC<sub>4</sub>, D<sub>4</sub>, F<sub>4</sub>には血管透過性亢進作用があり、PGE<sub>1</sub>で数倍増強される<sup>1)</sup>。この様

にLTは一般的な炎症とも大きくかかわっている。

以上、炎症におけるPGの重要性を述べたが、PGがあらゆるタイプの炎症の、あらゆる臓器に於いて同様の作用をするという事は否定的である。したがって鼻・副鼻腔といった各臓器別のPGの存在、又その部の炎症に対するPGの反応を知ることが大切であり又実際の臨床と結びついてくる。そこでPGと鼻・副鼻腔炎の関係を述べる。

鼻副鼻腔炎とPGに関する報告は1973年にKaliner<sup>3)</sup>が鼻茸とSRS-Aとの関係を報告したのが最初である。鼻茸にアレルギー抗原を感作して、SRS-Aの放出を検討した。結果は鼻アレルギー、慢性副鼻腔炎、嚢胞性線維症のいずれにおいてもSRS-Aの放出を認め、それらの量はいずれも肺組織の約3~4分の1であったとしている(表1)。尚、鼻ポリープを感作する際にcholinergic receptorのアゴニストであるcarbacholとβ-レセプターのアゴニストであるisoproterenolでSRS-A産生の影響を調べてみると、細胞内のGMP濃度を上昇するcarbocholではSRS-A産出が増加し、ヒスタミン遊離も増加する。一方isoproterenolではSRS-A産出およびヒスタミン遊離が抑制される。

### 受動的感作によるヒト鼻ポリープのSRS-A遊離

	SRS-A 遊離 (U/g)
アレルギー性鼻炎	156
嚢胞性線維症	230
慢性副鼻腔炎	246
-----	
ヒト肺	736

表1 (Kaliner<sup>3)</sup>)

1981年Smith<sup>4)</sup>は鼻茸中にリポキシゲナーゼ代謝のうちの一つである15-HETEが充分に存在する事を証明した。一方正常の鼻粘膜中

には15-HETEは少量しか存在しなかった。又、PGE<sub>2</sub>とPGF<sub>2</sub>をradioimmunoassayによって測定したところ、鼻茸中にそれらが存在する事がわかり、その量は血清中の量と同等であった。アスピリン過敏性の患者の鼻茸中には10倍量のPGE<sub>2</sub>とPGF<sub>2</sub>が含まれており、その患者のステロイド治療後にはその値は普通の鼻茸中のその量と同じに低下したとしている。

大山は<sup>5)</sup>リポキシゲナーゼ代謝(図1参照)の中から5-HETE, 12-HETE, 15-HETE, LTB<sub>4</sub>, LTC<sub>4</sub>, LTD<sub>4</sub>, LTE<sub>4</sub>の7種を選び、高速液クロマトグラフィー法で、その抽出及び定量を副鼻腔炎ならびに鼻アレルギーの患者の各鼻汁、嚢胞貯留液、そして鼻粘膜組織について行った。その結果、LTは慢性副鼻腔炎洞粘膜と鼻アレルギー下鼻甲介で、ほぼ同程度に認められたが、鼻茸においてはLTE<sub>4</sub>を除き、他は少量であった。又、LTB<sub>4</sub>, 5-HETE, 12-HETE, 15-HETEは、洞粘膜と下鼻甲介で観察されたが、鼻茸においてはこれらの物質は少なく、5-HETEは証明できなかったとしている。

最近筆者らは慢性副鼻腔炎患者5例の上顎洞粘膜を材料とし、プロスタグランディンの中からPGF<sub>2α</sub>, トロンボキサンB<sub>2</sub>, PGE<sub>2</sub>および6-ケートPGF<sub>1α</sub>を選び、それらの値をradioimmunoassay法により測定した。その結果、PGE<sub>2</sub>が高値をとることが判明した(表2)。

慢性副鼻腔炎洞粘膜のPG値

case PG	M.T.	F.N.	Y.S.	T.K.	S.N.
PGF <sub>2α</sub>	627	643	471	313	n.d.
TXB <sub>2</sub>	544	655	n.d.	n.d.	877
PGE <sub>2</sub>	8506	4440	5435	1703	1438
6-Keto Fla	n.d.	2982	1304	n.d.	n.d.

(10<sup>-12</sup>gram / gram tissue)

表2

以上の様に、たとえば種々の臓器においてPGの存在、又、炎症の際の変化などを詳細に調べることは必要なことであるが、一方応用可能な代謝産物を用いて人体の反応を調べることも大切である。最近多くのPGが合成される様になった。このPGを生体与えて鼻・副鼻腔に及ぼす影響をみた報告がある。まず一般にPGEは血管を収縮させ、PGFは拡張さすといわれている。さてKarim<sup>6)</sup>はPGE<sub>1</sub>を投与し、鼻腔通気度を測定したところ、健常者の4/6、鼻アの全例にその通気度が上昇したという。又、Anngård<sup>7)</sup>は同様にPGE<sub>1</sub>, E<sub>2</sub>を健常者に投与したところ4/7に鼻粘膜抵抗が低下したと報告している。さらに油井<sup>8)</sup>はPGE<sub>2</sub>を投与し鼻粘膜抵抗がヒスタミンに比して著明に上昇するのを報告している(図2)。

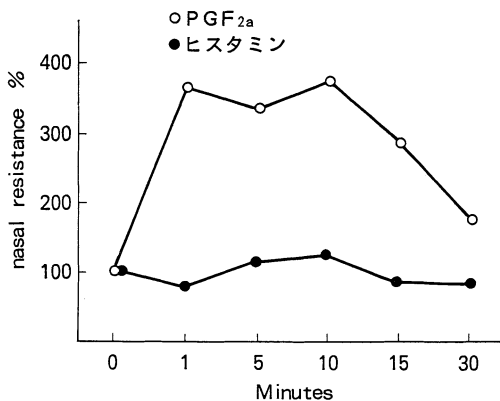


図2 (油井<sup>8)</sup>)

以上、鼻副鼻腔炎に関するPGの研究は緒についたばかりであり、現在のところそのデータは不十分である。しかしたとえばLTの作用力はヒスタミンの10倍であるとの事、又、LT, PGが合成され製品にされている事、又、それらの抗LT剤、抗PG剤も開発されつつある事などを考えると、この研究の進み方によってはステロイドホルモンに次ぐ画期的な治療薬の開発へとつながる可能性を持っているといえる。

### 参 考 文 献

- 1) 坂本正一, 佐藤一雄: プロスタグランジン物語, 講談社サイエンティフィック, 講談社, 1984
- 2) 福島雅典: 無限の可能性秘めるPGの応用, モダンメディスン, 85: 3: 39~41, 1985
- 3) Kaliner, M., Wasserman, S.I., Anstén, K.F.: Immunological release of chemical mediators from human nasal polyps. N. Eng. J. Med. 289: 277~281, 1973
- 4) Smith, D.M., Gerrard, J.M., Juhn, S.K. et al: Arachidonic acid metabolism in nasal polyp and allergic inflammation. Minnesota Medical.: 605~610, 1981
- 5) 大山勝, 島哲也, 古田茂: 鼻副鼻腔の炎症とロイコトルエン, 炎症 4: 319~320, 1984
- 6) Karim, S.M.M., Adaihan, P.G.: Effect of topical prostaglandins on nasal patency in man. Prostaglandins. 15: 457, 1978
- 7) Ånggård, A.: The effect of prostaglandins on nasal airway resistance in man. Ann. Otol. 78: 657, 1969
- 8) 油井泰雄, 佐藤博史: 鼻アレルギーとプロスタグランディン, 最新医学, 38: 2001~2007, 1983

---

### 質 疑 応 答

**質問** 松永 亨 (大阪大)

鼻副鼻腔には慢性炎症が多い, 急性炎症と慢性炎症におけるプロスタグランジンの役割をどのように考えているか。

**応答** 山下敏夫 (関西医大)

PG E群は急性の血管系反応を中心とした炎症には催炎的であるが, 慢性化した, 特に免疫性炎症反応では抑制的に機能する。したがって炎症を急性と慢性とに分けて今後検討すべきと思う。