

スギ花粉症の鼻腔由来と気道, 肺由来の呼気中 Nitric Oxide 濃度

—風邪症候群との比較検討—

広島大学医学部臨床検査医学

川本 仁 神辺真之 山肩満徳

国家公務員共済組合連合吉島病院

倉岡敏彦

目的：日本で春に多数の患者を認め、鼻汁、鼻閉、流涙、時に咽頭痛等の症状を示す I 型アレルギーのスギ花粉症で、呼気中 NO 濃度が増加しているかを明らかにすることと、呼気中 NO 濃度が類似の症状を呈する風邪症候群との鑑別になるかを明らかにすることを目的に以下の検討を行った。対象と方法：健常例 20 例、スギ花粉症 20 例、風邪症候群 20 例の 3 群を対象に島津製作所製 NOx 測定計 CLM 700 を用い、鼻腔由来の呼気中 NO 濃度と気道, 肺由来の呼気中 NO 濃度を測定した。鼻腔由来の呼気中 NO 濃度, 気道, 肺由来の呼気中 NO 濃度における各群の比較検討をした。結果：健常群に比べ、スギ花粉症の鼻腔由来の呼気中 NO 濃度と気道, 肺由来の呼気中 NO 濃度は共に著増していた。風邪症候群では有意の増加を認めなかった。考察：呼気中 NO 濃度は、風邪症候群とスギ花粉症の鑑別に有用であると考えられた。スギ花粉症で鼻腔由来の呼気中 NO 濃度のみならず、気道, 肺由来の呼気中 NO 濃度も増加していたことは興味深いと思われ、スギ花粉症は、鼻気道のみならず喘息症状を伴わないが下気道にも炎症があるとされる “generalized airway inflammation” を呈しているのかもしれない。

Key words : cold syndrom —— expired nitric oxide concentration derived from airway and lung —— expired nitric oxide concentration derived from nasal cavity —— Japanese cedar pollinosis

緒 言

スギ花粉症は、スギ花粉飛散期の春に季節性に多くの患者を認め、鼻汁、鼻閉、流涙、時として咽頭のかゆみ、咽頭痛等の症状を有する我が国特有の I 型アレルギー性疾患である。

気管支喘息で呼気中 nitric oxide (以下, NO) 濃度が増加しているという報告^{1) - 4)}以来、アレルギー性鼻炎でも鼻から sampling した呼気中 NO 濃度が増加しているとの報告^{5) - 8)}がなされている。

今回、我々は、気管支喘息、アレルギー性鼻炎と同様に I 型アレルギーであるスギ花粉症においても、呼気中 NO 濃度が増加しているかどうかを明らかにする為に、鼻腔由来と気道, 肺由来の呼気中 NO 濃度にわ

けて検討を行った。また、スギ花粉症は、鼻汁、鼻閉、咽頭痛等の症状を呈する為に臨床症状では風邪症候群との鑑別に苦慮することがある。呼気中 NO 濃度が風邪症候群との鑑別になるかを明らかにする為に、同時に風邪症候群との比較検討を行った。

対象と方法

1995 年 3 月、スギ花粉飛散期に、スギ花粉症 20 例 (男 10 例, age 34.1 ± 6.3 , 女 10 例, age 31.9 ± 7.8), 風邪症候群 20 例 (男 10 例, age 36.2 ± 7.7 , 女 10 例, age 32.3 ± 8.3), 健常例 20 例 (男 10 例, age 35.6 ± 5.2 , 女 10 例, age 32.3 ± 7.9) を対象に島津製作所製 NOx 測定計 CLM 700 で安静呼気位より一定流量 3 L/min で、鼻腔由来の呼気中 NO 濃度と気道肺由来の呼気中 NO 濃度を測定し、各群で比較検討した。

なお、鼻腔由来の呼気中 NO 濃度としたものは、鼻

Received : May 6, 1999

Accepted : July 1, 1999

Abbreviations : i-NOS inducible nitric oxide synthetase ; NO nitric oxide

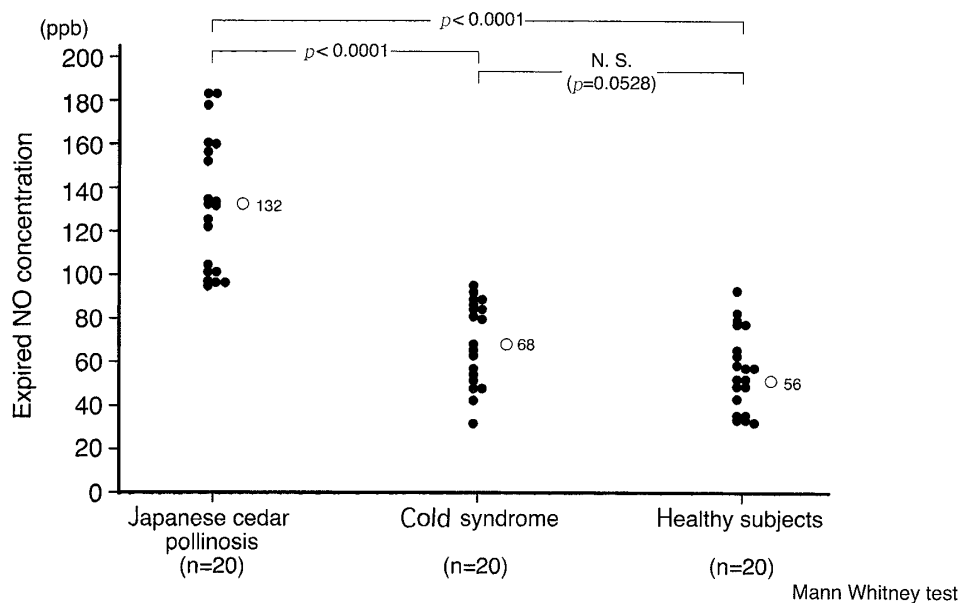


Fig. 1. Comparison of expired nitric oxide concentration derived from nose among Japanese cedar pollinosis patients, cough syndrome patients and healthy subjects. Data are means.

より sampling して得られた呼気中 NO 濃度のプラトー値から口より sampling して得られた呼気中 NO 濃度のプラトー値を減じた値とし、気道、肺由来の呼気中 NO 濃度は、口より sampling したプラトー値とした⁹⁾。口からの sampling では、ノーズクリップをつけ 1 分間口呼吸をさせた後測定した。

スギ花粉症としたものは、スギ花粉の飛散時期に水様性鼻汁、鼻閉、くしゃみ等の鼻症状や流涙等の眼症状を認め、5 月以降は、鼻、眼症状は無症状となり、スギ花粉に対する IgE CAP-RAST score 3 以上であり、気管支喘息等、その他の呼吸器疾患の合併のないものとした。スギ花粉症 20 例のうち、過去 3 年以上に渡り、毎春、スギ花粉症の症状を呈したものは 16 例、1995 年、初発症した症例は 4 例であった（この 4 例は、翌 1996 年春もスギ花粉症の症状を呈した）。風邪症候群としたものは、鼻汁、鼻閉、くしゃみ等の鼻症状や咽頭痛等の咽頭症状を認めるが、過去、春にスギ花粉症の症状を呈したことがなく、翌 1996 年春もスギ花粉症の症状を呈さず、気管支喘息等、その他の花粉症、呼吸器疾患の合併のないものとした。有意差の検定には、Mann Whitney U 検定を用いた。

結 果

鼻腔由来の呼気中 NO 濃度 (Fig. 1) では、健常群は、平均値が 56 ppb であったのに対し、スギ花粉症は、平均値 132 ppb を示し著明な増加 ($p < 0.0001$) を示していた。風邪症候群は、平均値が 68 ppb と健常群に比べ増加傾向 ($p = 0.0528$) があるものの有意の増加は認めなかった。スギ花粉症と風邪症候群との比較においても、スギ花粉症は、風邪症候群に対して大きな差 ($p < 0.0001$) をもって増加していた。

気道、肺由来の呼気中 NO 濃度 (Fig. 2) でも、健常群の平均値 14 ppb、風邪症候群の平均値 19 ppb であったのに対し、スギ花粉症は平均値 48 ppb と高値を示し、明らかな差 ($p < 0.0001$) をもって増加していた。健常群と風邪症候群では有意差 ($p = 0.0884$) を認めなかった。

考 察

スギ (*Cryptomeria japonica* D. Don) は、日本固有の裸子植物と考えられていたが、中国南部にも自生し、近年、中国でスギ花粉症例が報告されたが、数例を数える程度である。我が国においては、国民の 10 人に 1 人以上がスギ花粉症患者といわれ、いまや日本の国民

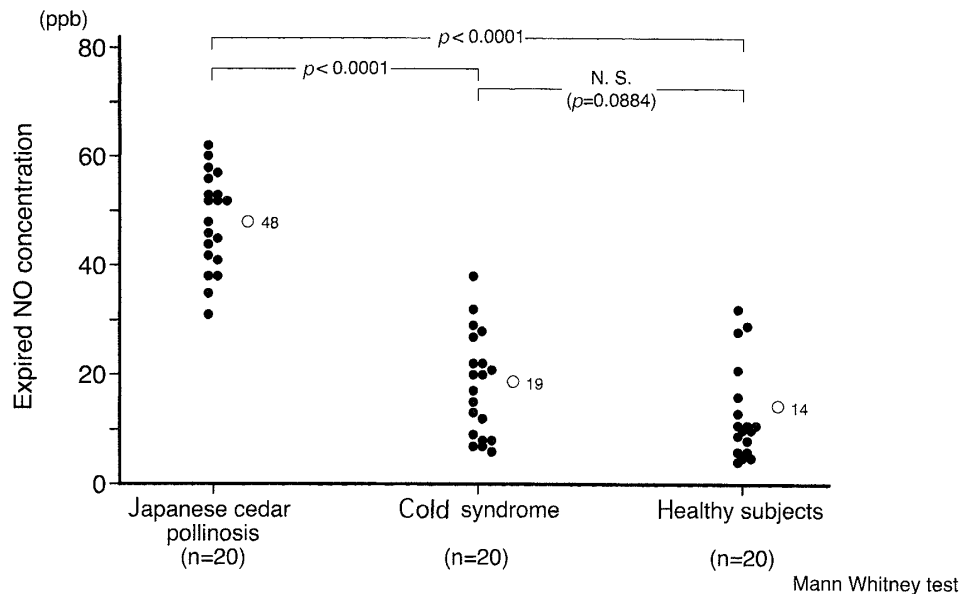


Fig. 2. Comparison of expired nitric oxide concentration derived from airway and lung among Japanese cedar pollinosis patients, cough syndrome patients and healthy subjects. Data are means.

病とも考えられている疾患であり、いまだに毎春、多くの初発症例が認められている。

毎春、発症するスギ花粉症患者では、花粉飛散期に一致して、毎春同様の症状を呈することよりスギ花粉症と判断できうるが、初発症例では、風邪症候群と症状が似ていることより、全身倦怠感、発熱、咽頭痛で風邪を疑い、眼症状の有無、鼻汁の性状、リンパ節腫大の有無などで風邪症候群との鑑別の1助とするが、スギ花粉症でも全身倦怠感、発熱¹⁰⁾、咽頭痛を伴う場合があり、風邪症候群でも、水様性鼻汁、リンパ節腫大を示さない症例もあることより臨床症状のみでは、鑑別が困難な場合がある。

また、スギ花粉特異的IgE抗体は10歳以上の陽性率が60%を超え¹¹⁾、CAP-RAST score 3でもスギ花粉症発症率は38%と低く¹²⁾、RAST score 陽性のものが、必ずしもスギ花粉症を発症しているわけではなく、皮膚テストも同様に発症抗原と限らないことがある。発症抗原の診断に最も信頼性があるものは、標的臓器である鼻誘発試験と考えられるが、スギ花粉抗原用ディスクが未だ市販されていないのが現状であり、現在、風邪症候群との鑑別におけるスギ花粉症の診断には、鼻汁中好酸球の増多が信頼性があると考えられている¹³⁾。

本研究のスギ花粉症と風邪症候群との鑑別における鼻腔由来と気道、肺由来呼気中NO濃度の検討では、

スギ花粉症で、鼻腔由来と気道、肺由来の呼気中NO濃度が、両者共に著増していた。風邪症候群では、健常群に比べ増加傾向を認めたものの、スギ花粉症とは、有意に大きな差を認め、呼気中NO濃度は、スギ花粉症と風邪症候群との鑑別になりうると考えられた。

上気道のウイルス感染で呼気中NO濃度が増加するとの報告¹⁴⁾があるが、本研究では、健常群と風邪症候群では、有意差を認めず、増加傾向を認めたにとどまった。本研究の結果からは、ウイルス感染による炎症とアレルギー性炎症では、増加の度合いが明らかに違うものと考えられた。アレルギー性炎症では、炎症性サイトカインにより誘導発現される粘膜上皮のi-NOSのみならず、好酸球、肥満細胞¹⁵⁾も呼気中NOのsourceとして考えられ大きな差を呈するのかもしれない。

また、今回、鼻腔由来の呼気中NO濃度、気道、肺由来の呼気中NO濃度を著者の提唱した簡便法⁹⁾で測定したが、スギ花粉症の症状を呈しにくい気道、肺由来の呼気中NO濃度も著増していたことは興味深いと思われた。このことについては、著者らの測定方法とは異なるが、季節性アレルギー性鼻炎(hay fever)の鼻呼吸と口呼吸の呼気中NO濃度を検討したMartinらの検討⁵⁾でも鼻呼吸のみならず口呼吸でも呼気中NO濃度が著増したと報告しており、本研究とほぼ同様の結果と考えられる。口呼吸での呼気中NO濃度の増加についてMartinらは、鼻気道だけではなく、喘息

症状を呈さないが下気道にも炎症があるとする “generalized airway inflammation”⁵⁾を示唆している。我が国特有の季節性アレルギー性鼻炎であるスギ花粉症においても “generalized airway inflammation”を呈しているのかもしれない。

結 語

スギ花粉症で, 鼻腔由来の呼気中 NO 濃度のみならず, 気道, 肺由来の呼気中濃度も増加していたことは興味深い。呼気中 NO 濃度は, スギ花粉症と風邪症候群の鑑別に有用であると考えられた。

本論文の要旨は, 第 45 回アレルギー学会 (1995 年 10 月, 浦安) にて発表した。

文 献

- 1) Alving, K., Weitzberg, E. and Lundberg, J.M. : Increased amount of nitric oxide in exhaled air of asthmatics. *Eur. Respir. J.* **6**, 1368-1370, 1993.
- 2) Persson, M.G., Zetterstrom, O., Agrenius, V., Ihre, E. and Gustafsson, L.E. : Single-breath nitric oxide measurements in asthmatic patients and smokers. *Lancet* **343**, 146-147, 1994.
- 3) Kharitonov, S.A., Yates, D., Robbins, R.A., Logan, Sinclair, R., Shineburne, E.A., et al. : Increased nitric oxide in exhaled air of asthmatic patients. *Lancet* **343**, 133-135, 1994.
- 4) Massaro, A.F., Gaston, B., Kita, D., Fanta, C., Stamler, J.S., et al. : Expired nitric oxide levels during treatment of acute asthma. *Am. J. Crit. Care. Med.* **152**, 800-803, 1995.
- 5) Martin, U., Bryden, K., Devoy, M. and Howarth, P. : Increased levels of exhaled nitric oxide during nasal and oral breathing in subjects with seasonal rhinitis. *J. Allergy Clin. Immunol.* **97**, 768-772, 1996.
- 6) Kharitonov, S.A., Rajakulasingam, K., O'Connor, B., Durham, S.R. and Barnes, P.J. : Nasal nitric oxide is increased in patients with asthma and allergic rhinitis and may be modulated by nasal glucocorticoids. *J. Allergy Clin. Immunol.* **99**, 58-64, 1997.
- 7) Arnal, J.F., Dider, A., Rami, J., Mrini, C., Charlet, J. P., et al. : Nasal nitric oxide is increased in allergic rhinitis. *Clin. Exp. Allergy* **27**, 358-362, 1997.
- 8) Baraldi, E., Azzolin, N.M., Carra, S., Dario, C., Marchesini, L., et al. : Effect of topical steroids on nasal nitric oxide production in children with perennial allergic rhinitis ; a pilot study. *Respir. Med.* **92**, 558-561, 1998.
- 9) 川本 仁, 木村俊樹, 神辺真之, 倉岡敏彦, 網田孝司 : 呼気中 nitric oxide 濃度の測定方法. アレルギー **47**, 413-419, 1998.
- 10) 宇佐神篤 : 花粉症の臨床像. *JOHNS* **4**, 98-104, 1988.
- 11) 水谷民子 : 小児の花粉アレルギー. *Excerpt Media Newsletter* **6**, 1-3, 1994.
- 12) 大塚博邦 : 新しい IgE 抗体検査とその成績. アレルギーの臨床 **13**, pp. 16-19, 1993.
- 13) 大塚博邦 : スギ花粉症で行われる検査. 治療 **79**, pp. 601-604, 1997.
- 14) Kharitonov, S.A., Yates, D. and Barnes, P.J. : Increased nitric oxide in exhaled air of normal human subjects with upper respiratory tract infections. *Eur. Respir. J.* **8**, 295-297, 1995.
- 15) Gaston, B., Drazen, J.M., Loscalzo, J. and Stamler, J.S. : The biology of nitrogen oxides in the airways. *Am. Rev. Respir. Crit. Care. Med.* **149**, 538-551, 1994.

EXPIRED NITRIC OXIDE CONCENTRATION DERIVED FROM NASAL CAVITY AND THAT DERIVED FROM AIRWAY AND LUNG IN JAPANESE CEDAR POLLINOSIS

Hitoshi Kawamoto¹⁾, Masayuki Kambe¹⁾, Mitsunori Yamagata¹⁾ and Toshihiko Kuraoka²⁾¹⁾*Department of Clinical Laboratory Medicine, Hiroshima University, School of Medicine,* ²⁾*Yoshijima Hospital*

Aim : Japanese cedar pollinosis (Type I allergy to Japanese cedar pollen) shows a high incidence in spring in Japan, demonstrating symptoms such as sneezing, rhinostenosis, lacrimation and sometimes pharyngeal pain. The following study investigated whether expired nitric oxide (NO) concentration is increased in Japanese cedar pollinosis, and whether expired NO concentration can be used to discriminate from cold syndrome which symptoms are similar to Japanese cedar pollinosis.

Subjects and methods : In 20 healthy subjects, 20 patients with Japanese cedar pollinosis and 20 patients with cold syndrome, expired NO concentrations derived from nasal cavity and those derived from airway and lung were measured. Expired NO concentrations derived from nasal cavity and those derived from airway and lung were compared among the groups.

Results : In patients with Japanese cedar pollinosis expired NO concentrations derived from nasal cavity and those derived from airway and lung markedly increased. In patients with cold syndrome there were no significant increases in these concentrations.

Discussion : It is considered that expired NO concentration is useful for discriminating Japanese cedar pollinosis from cold syndrome. It seems interesting that not only expired NO concentrations derived from nasal cavity but also those derived from airway and lung were elevated. Generalized airway inflammation may be present, even without clinical asthma, in patients with Japanese cedar pollinosis.
