

原 著

アレルギー性鼻炎の発症に及ぼす

星状神経節ブロックの効果

—ラットを用いての作用機序の実験的解析—

昭和大学保健医療学部看護学科

川嶋 昌美* 大 滝 周

人間総合科学大学保健医療学部

浅野 和仁

抄録：近年，花粉症を代表とするアレルギー性鼻炎の患者は増加の一途をたどり，日本人の約40%が花粉症であると言われている．本症の発症には，肥満細胞に由来するヒスタミンが重要な役割をはたしていることから，抗ヒスタミン薬が治療に多用されているものの，副作用の発現する患者が多くみられることから新たな治療法の開発も望まれている．星状神経節ブロック(SGB)は，スギ花粉症の治療法として見いだされ有効性が報告されているが，治療機序に関しては不明な点が多い．アレルギー性鼻炎の発症にはサブスタンスP(SP)等の神経ペプチドが重要な役割をはたしていることが知られていることから，今回アレルギー性鼻炎ラットを用いてSGBの鼻粘膜における神経ペプチド産生におよぼす効果を検討した．5週齢の雄SD系ラットに10%トルエン・イソチオシアネート(TDI)を1日1回，5日間点鼻することによって感作ラットを作製した．TDI感作1日目に，被験ラットの両側頸部星状神経節を切除した．切除4日目にTDIを点鼻，アレルギー症状の発現と鼻汁中のSP濃度をELISA法によって測定した．感作ラットのSGBの施行により，TDI攻撃点鼻によるクシャミ，鼻掻き回数ならびに鼻汁中SP濃度が対照ラットと比較し，統計学的に有意に減少した．上述した結果はSGBが鼻粘膜における神経原性炎症を抑制し，アレルギー鼻炎症状の発現を調節している可能性があることを示唆している．

キーワード：ラット，トルエン・イソチオシアネート，鼻炎，星状神経節切除，神経ペプチド

緒 言

花粉症を代表とするアレルギー性鼻炎は鼻粘膜で発現するIgE依存性の免疫応答で，わが国における罹患率は40%以上と考えられている重要な疾患である¹⁾．健常者が吸気とともに抗原を吸入すると，鼻粘膜に分布している樹状細胞等の抗原提示細胞に貪食され，当該細胞の細胞膜表面に抗原エペトープが表出，Th2 T細胞に提示され，アレルギー性免疫応答が発現，抗原特異的IgEが産生される．このIgEが鼻粘膜に分布する肥満細胞や好塩基球に発現しているIgE受容体に結合することによって感作が成立する．次に，感作されたヒトが感作抗原に曝露されるとその抗原がIgE抗体に結合，肥

満細胞や好塩基球が活性化し，ヒスタミンやロイコトリエン等の各種化学伝達物質が放出される．ヒスタミンは三叉神経を刺激し，くしゃみ反射を誘発するとともに副交感神経をも活性化，その結果アセチルコリンが神経終末から放出され，鼻汁過分泌が引き起こされる．また，ヒスタミンはロイコトリエンとともに鼻粘膜に分布している血管に作用し，鼻閉の原因とされている血管透過性の亢進や血管拡張を誘発する^{2,3)}．このようにアレルギー性鼻炎の症状発現には，化学伝達物質が重要な役割をはたしていることから，化学伝達物質受容体拮抗薬や同遊離抑制薬がこれら疾患の治療や発症予防に多用されている^{2,3)}．さらにはTh2免疫応答の鼻粘膜での発現を抑制する目的からステロイド薬の局所投与や経口投

*責任著者

与が行われる^{2,3)}とともに、特異抗原に対する免疫寛容を誘導するためのアレルゲン免疫療法も推奨されている⁴⁾。しかしながら、上述した薬物療法や免疫療法では治療期間が非常に長いことから副作用の発現が危惧されるとともに治療の途上で脱落する患者が多いことも問題とされている^{5,6)}。

星状神経節ブロック療法 (SGB) はスギ花粉症に対する有効性が 1984 年に報告された治療法である。一般的に本治療法では第 6 あるいは第 7 頸椎横突起基部への 1% メピバカイン等の局所麻酔薬の注射を 1 日 1 回ないしは 2 回、可能な限り週 3 回ほどを 20 回繰り返している^{7,8)}。近年では、SGB はアレルギー性鼻炎のみならず帯状疱疹痛や三叉神経痛の治療にも多用され、優れた治療効果が報告されている^{9,10)}。しかしながら、その治療機序に関しては不明な点が多い。

鼻粘膜の知覚の発現に重要な役割をはたしている神経は三叉神経で、有髄神経である A δ 線維と無髄神経の C 線維に区分され、C 線維がくしゃみや鼻の搔痒感を誘発することが報告されている¹¹⁾。また、C 線維は末梢側でいくつもの神経線維に分枝し、軸索反射の発現にも寄与している。この軸索反射では、C 線維終末からサブスタンス P (SP) やニューロキニン A 等のタキキニン、さらにはカルシトニン遺伝子関連ペプチド (CGRP) が放出される¹¹⁾。これら化学物質は神経ペプチドと呼ばれ、鼻粘膜に分布している血管の拡張や透過性を亢進する¹¹⁾とともに好酸球等の炎症性細胞の局所への遊走や炎症性サイトカインの産生を増強¹²⁾、いわゆる神経原性炎症の発現を惹起させ、鼻粘膜過敏性を亢進させる¹¹⁾。そこで今回、神経原性アレルギー性鼻炎を誘発するとされているトルエン・イソチオシアネート (TDI) 点鼻ラット¹¹⁾を用いて、神経原性炎症発現に及ぼす SGB の効果を検討した。

研究方法

1. 実験動物とその飼育

本実験では、5 週齢の Sprague-Dawley (SD) 系雄ラット (日本チャールズ・リバー株式会社) を実験動物として使用した。ラットの飼育条件は、温度 25 \pm 2 $^{\circ}$ C、湿度 50 \pm 10%、明暗サイクル 12 時間 (点灯 8:00、消灯 20:00) で、飼料および水は自由摂取とした。尚、本実験は昭和大学実験動物倫理委員

会において承認されたものである (承認番号 07092)。

2. ラットの感作と星状神経節切除

酢酸エチル (和光純薬株式会社、大阪) に溶解した 10% TDI (和光純薬株式会社) 5.0 μ l を 1 日、1 回、5 日間に渡って被験ラットの鼻腔内に点鼻した。この TDI 点鼻操作を 2 日の間隔をあけて再度繰り返すことによって TDI 感作ラットを作製した¹¹⁾。尚、対照ラットには 5.0 μ l の酢酸エチルのみを上記と同様の日程で点鼻した。TDI 感作終了後 1 日目に被験ラットの腹腔内に 50 mg/kg のペントバルビタール (共立製薬株式会社、東京) を注射することによってラットを麻酔し、頸部を剃毛、イソジンで消毒後、約 3 cm 切開、星状神経節を露出させ、眼科用はさみで左右両側の神経節を切断した。その後、創傷部に抗菌薬を滴下、皮膚を縫合した。また、星状神経節を露出後、神経節を切断することなく閉創した感作ラットを Sham ラット (Sham) として使用した。

3. アレルギー症状の誘発と症状発現の観察

2 回目の感作終了 5 日目 (神経節切除 4 日目) に 10% TDI, 5.0 μ l を感作ラットに点鼻 (攻撃点鼻) し、アレルギー症状を誘発させた。症状発現の観察に際しては、攻撃点鼻後、被験ラットをプラスチック製のケージ (35 \times 20 \times 30 cm) に収容、10 分間のくしゃみと鼻掻き行動の回数を数えた。尚、症状観察の際には上記ケージに 1 匹のラットを収容した¹³⁾。

4. 鼻腔洗浄液の採取

TDI 攻撃点鼻 6 時間後に被験ラットの腹腔内に 100 mg/kg のペントバルビタールを注射することによってラットを安楽死させた。その後、頸部正中を切開し、結合組織や筋を除去、気管を露出させた。23 ゲージのカテラン針を気管内に鼻腔に向けて挿入、1.0 ml の PBS を注入し、鼻孔から流出する PBS を回収した。回収した PBS を 3,000 回転で 5 分間遠心 (4 $^{\circ}$ C) し、上清を採取、鼻腔洗浄液として使用時まで -40 $^{\circ}$ C で保存した¹³⁾。

5. 鼻腔洗浄液中の各種因子の測定

本実験では鼻腔洗浄液中のサブスタンス P (SP)、CGRP、IL-1 β 、TNF- α を ELISA 法によって測定した。測定に用いた SP ELISA キットは Enzo Life Sciences, Inc. (Farmingdale, NY, USA)、CGRP ELISA キットは Phoenix Pharmaceuticals, Inc. (Burlingame, CA, USA)、IL-1 β ならびに TNF- α ELISA キットは R & D systems (Minneapolis, MN, USA) から購入したもの

で、それぞれの最小検出濃度は SP で 8.04 pg/ml, CGRP で 1.0 pg/ml, IL-1 β で 4.0 pg/ml, TNF- α で 7.7 pg/ml であった。測定結果の表示にあたっては鼻腔洗浄液の IgA 濃度を ELISA 法 (Bethyl Lab. Inc., Montgomery, TX, USA) によって測定し, IgA 1 ng あたりに換算した。

6. 統計学的有意差検定

本実験では 1 群 5 匹のラットを使用し, Analysis of Variance (ANOVA) と Bonferroni test を用いて実験群間の統計学的有意差検定を行った。危険率 5% 以下をもって, 統計学的に有意と判断した。

結 果

1. アレルギー症状発現に及ぼす SGB の効果

TDI 攻撃点鼻によって誘発される感作ラットのアレルギー症状の発現に及ぼす SGB の効果を検討した。図 1 に示したように被験ラットに TDI を攻撃点鼻するとくしゃみ回数 (A) ならびに鼻掻き回数 (B) とともに対照ラットのそれらと比較し, 統計学的に有意に増加した。一方, Sham ラットで観察された上記アレルギー性の症状は非治療ラットのそれらとほぼ同程度であったものの, SGB によって有意に減少した。

2. 鼻腔洗浄液中の神経ペプチド濃度に及ぼす

SGB の効果

TDI 攻撃点鼻によって誘発されるラット鼻腔洗浄液の神経ペプチド含有量の変動に及ぼす効果を SP と CGRP 濃度を測定することによって検討した。図 2 に示したように被験ラットに TDI を攻撃点鼻すると鼻腔洗浄液中の SP (A) と CGRP (B) の濃度が対照ラット鼻腔洗浄液に含まれるそれらと比較し, 統計学的に有意に増加した。また, この TDI 点鼻によって誘導される鼻腔洗浄液中の SP と CGRP 濃度の増加は Sham ラットにおいても認められたものの, SGB によって有意に減少した。

3. 鼻腔洗浄液中の炎症性サイトカイン濃度に及ぼす SGB の効果

TDI 攻撃点鼻によって誘発されるラット鼻腔洗浄液の炎症性サイトカイン含有量の変動に及ぼす効果を TNF- α と IL-1 β 濃度を測定することによって検討した。図 3 に示したように被験ラットに TDI を攻撃点鼻すると鼻腔洗浄液中の TNF- α (A) と IL-1 β (B) の濃度が対照ラット鼻腔洗浄液に含まれるそれらと比較し, 有意に増加した。また, この TDI 点鼻によって誘導される鼻腔洗浄液中の TNF- α (A) と IL-1 β (B) 濃度の増加は Sham ラットにおいても認められたものの, SGB によって有意に減少した。

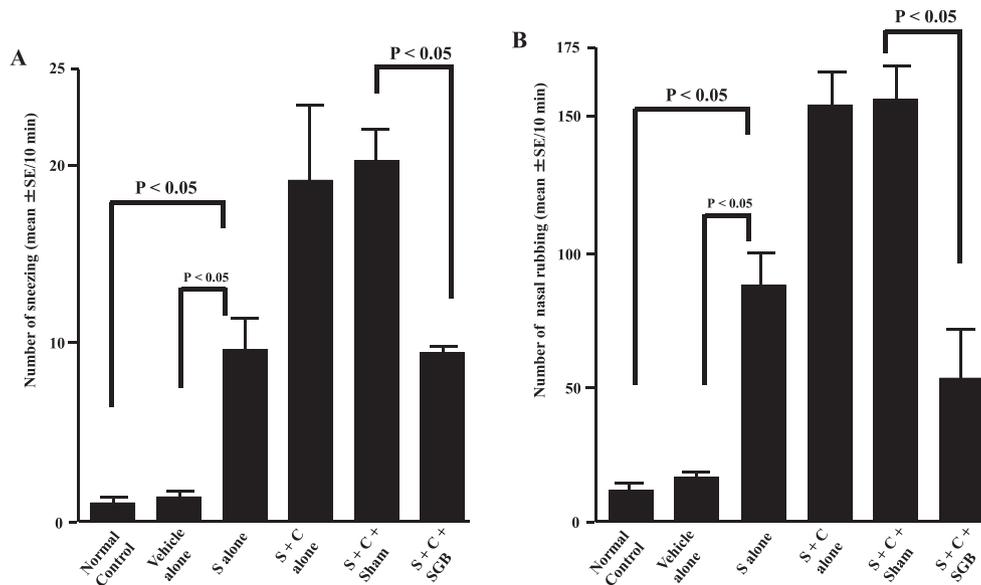


図 1 トルエン・イソチオシアネート (TDI) 依存性鼻症状発現に及ぼす星状神経節切除の効果

S: Sensitized, C: Challenged, Vehicle: 溶媒のみ点鼻, Sham: 皮膚面の切開のみ, SGB: 星状神経節切除, A: TDI 攻撃点鼻後 10 分間のくしゃみ回数, B: TDI 攻撃点鼻後 10 分間の鼻掻き回数

アレルギー性鼻炎発症への SGB の効果

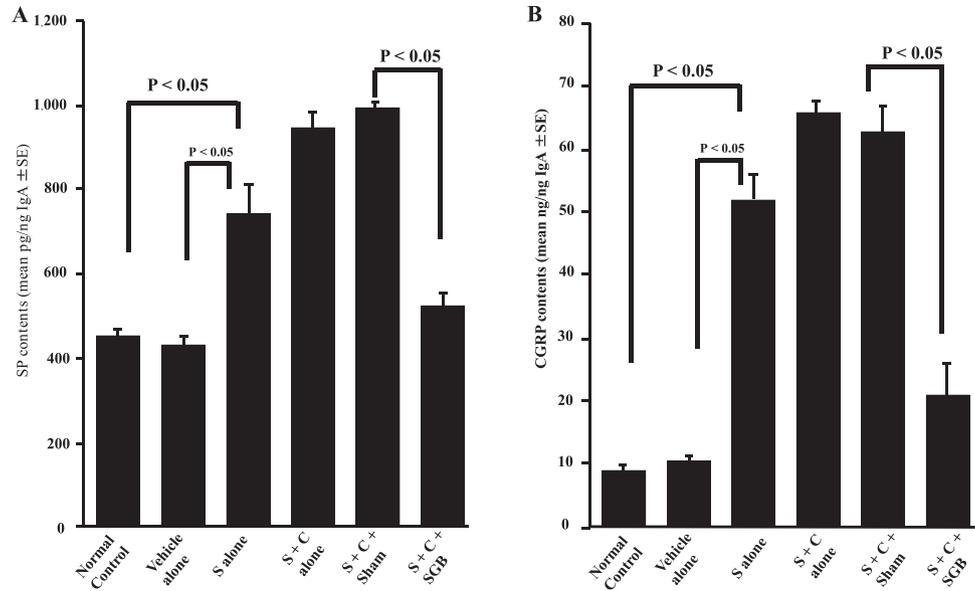


図 2 神経ペプチド濃度変化に及ぼす星状神経節切除の効果
 S: Sensitized, C: Challenged, Vehicle: 溶媒のみ点鼻, Sham: 皮膚面の切開のみ, SGB: 星状神経節切除, A: 鼻腔洗浄液中のサブスタンス P (SP) 濃度, B: 鼻腔洗浄液中のカルシトニン遺伝子関連物質 (CGRP) 濃度

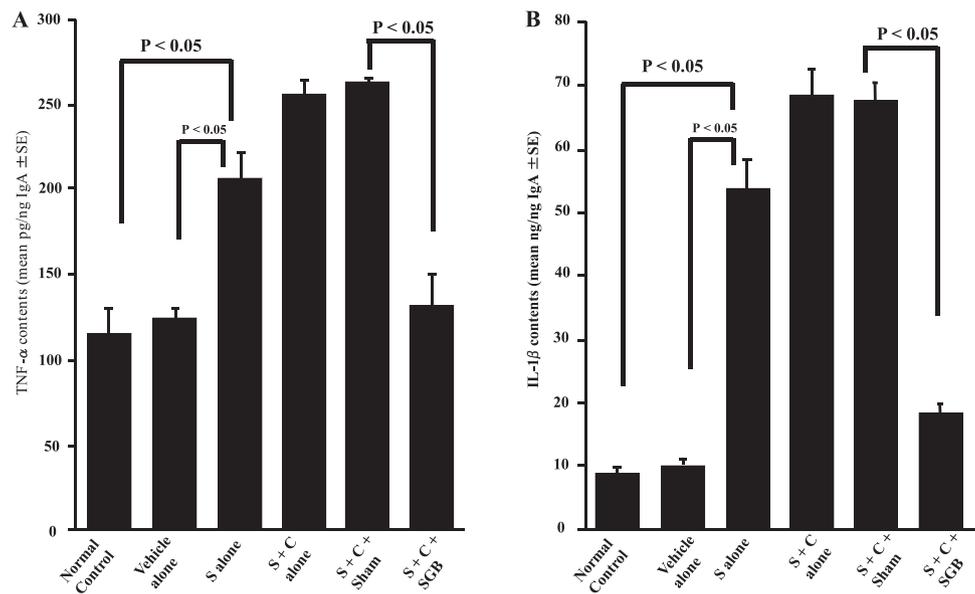


図 3 炎症性サイトカイン濃度変化に及ぼす星状神経節切除の効果
 S: Sensitized, C: Challenged, Vehicle: 溶媒のみ点鼻, Sham: 皮膚面の切開のみ, SGB: 星状神経節切除, A: 鼻腔洗浄液中の TNF-α濃度, B: 鼻腔洗浄液中の IL-1β濃度

考 察

花粉症をはじめとするアレルギー性鼻炎の治療や発症予防に使用されている SGB の治療機序について神経原性アレルギー性鼻炎誘発ラットを用いて実験的に検討した。まず、TDI で感作したラットに SGB を施行、アレルギー症状の発現に及ぼす効果を検討したところ、SGB により TDI 攻撃点鼻によって誘発されるクシャミならびに鼻掻き症状が非治療ラットにおけるそれらと比較し、有意に減少した。

TDI をラットに点鼻すると鼻粘膜で吸収され、鼻粘膜上皮に分布している C 線維を刺激、神経終末からの SP や CGRP などの神経ペプチドの放出を増強することが報告されている¹³⁾。ヒト鼻粘膜を同位元素標識 SP で処理し、当該物質の受容体の分布を観察すると粘膜腺組織である漿液腺細胞や血管に非常に強い反応が認められることも示されている⁴⁾。また、SP はこれら受容体と結合し、血管透過性の亢進や血管拡張を誘発、鼻粘膜腫脹を引き起こすとともに漿液の分泌を増強し、鼻汁過多の一因ともなっている⁴⁾。SP はこのような神経原性炎症を誘導するのみならず炎症反応発現部位への好酸球の遊走を惹起するとともに好酸球を刺激、神経成長因子を産生させ、この神経成長因子が知覚神経を活性化、鼻のかゆみを誘発することが示されている¹²⁾。また、神経原性炎症発現局所で産生された SP や CGRP は肥満細胞の膜上に表出している NK1 受容体に結合、肥満細胞からのヒスタミンをはじめとした化学伝達物質の産生・放出を増強し、くしゃみ回数増加やより強い鼻のかゆみを誘発する¹⁴⁾。このようにアレルギー性鼻炎の症状発現やその増強には神経ペプチドが必須の役割をはたしている。そこで、SGB のアレルギー症状発現緩和作用を検討するために鼻粘膜洗浄液中の SP と CGRP 濃度を測定したところ、感作ラットに SGB を行うと洗浄液中の神経ペプチドが有意に減少することが示された。このことは SGB によりラット鼻粘膜における神経原性炎症が抑制され、その結果アレルギー症状の発現が緩和されたことを示唆している。SP は上述した血管や好酸球に対する作用以外にも、鼻粘膜上皮細胞に作用、IL-1、TNF、IL-6 等の炎症性サイトカインの産生を増強¹⁵⁾ し、アレルギー性鼻炎の増悪化や遷延化に寄与していることが知られている⁴⁾。

そこで次に、鼻腔洗浄液中の TNF- α と IL-1 β を測定したところ、SGB によって鼻腔洗浄液中のそれらの濃度が著明に減少することが観察された。IL-1 β は B 細胞に特異的なシグナル伝達物質である MyD88 を活性化、抗原特異的 IgE の産生を増強することが報告されている¹⁶⁾。また、TNF- α は鼻粘膜上皮細胞に作用し、細胞接着因子発現増強、局所への好酸球等の炎症性細胞の高度な浸潤を誘発するとともにアレルギー性鼻炎で観察される鼻粘膜組織のリモデリングに重要な役割をはたしている細胞外マトリックス^{17,18)} やオステオポンチン¹⁹⁾ の鼻粘膜由来細胞からの産生を増強し、アレルギー性鼻炎の遷延化に寄与していることも報告されている。したがって、SGB により鼻粘膜の TNF- α や IL-1 β の含有量が減少したことから、SGB はアレルギー性鼻炎の症状発現を抑制するのみならず、その増悪化や遷延化を抑制している可能性があることを示唆していることが推察される。

鼻粘膜はその深部に容量血管である静脈洞が存在する血管に富んだ組織である。また、鼻粘膜の血管を免疫組織学的に観察すると血管平滑筋には交感神経の神経伝達物質、ノルアドレナリンの受容体であるアドレナリン受容体 $\alpha 1A$ と $\alpha 2C$ 、副交感神経の神経伝達物質、アセチルコリンの受容体 M1 と M3 の強い発現が認められることも報告されている²⁰⁾。花粉症を含むアレルギー性鼻炎で認められる水様性鼻汁過多、鼻閉、くしゃみ等の症状は非常に不快で、ヒトにとってはストレスサーとして作用すると考えられている⁷⁾。生体にストレスを負荷すると交感神経の活性化が誘導され、その結果、血管の収縮がもたらされる。一方、アレルギー性鼻炎発症局所では肥満細胞や好塩基球からヒスタミンやロイコトリエン等の化学伝達物質が産生・放出され、これら化学伝達物質が血管に作用し、血管透過性を亢進させ、アルブミン漏出による鼻粘膜浮腫が誘発される²¹⁾。本実験において切除した星状神経節は頭、顔面、肩等に分布している交感神経の神経節の 1 つで、この神経節を切断することによって顔面に分布している交感神経を遮断したことになり、その結果、鼻粘膜に分布している血管を支配している交感神経の作用が減じ、副交感神経の作用が表出、血管が拡張し、鼻粘膜局所の血流が増加することが考えられる。したがって、星状神経節切除によって交感神経を遮断す

ると、鼻粘膜に分布している血管が拡張、血流が増加し、TDI点鼻によって鼻粘膜で産生・放出されたSPやCGRP、さらには炎症性サイトカインが局所から洗い流され、クシャミや鼻掻きというアレルギー性鼻炎症状の緩和が誘導された可能性が推察される。本考察はアレルギー性鼻炎患者の鼻粘膜組織酸素分圧(PtsO₂)を測定するとその値は健常者と比較し、有意に低値で、アレルギー性鼻炎患者では局所の循環障害が起きていること、SGBを行うとPtsO₂が増加することから、SGBには局所循環障害改善作用があることを示した報告²²⁾からも支持されるであろう。

利益相反

本研究に関し開示すべき利益相反はない。

文 献

- 1) 渡邊 莊. 鼻アレルギーのセルフケアと治療. *Human Arts Sci.* 2015;18:28-40.
- 2) 寺田修久, 今野昭義. アレルギー性鼻炎・花粉症の病態と対応 患者はどのように苦しみ, 医師はどう対処すべきか. *医事新報.* 2004;4161:1-7.
- 3) 鼻アレルギー診療ガイドライン作製委員会. 通年制鼻炎と花粉症. 鼻アレルギー診療ガイドライン 2009年版ダイジェスト. 東京: ライフサイエンス; 2008. pp8-62.
- 4) 大久保公裕. アレルギー性鼻炎の臨床研究 pathophysiology and immunology. *アレルギー.* 2014;63:1317-1324.
- 5) Jung D, Lee S, Hong S. Effects of acupuncture and moxibustion in a mouse model of allergic rhinitis. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2011;146:19-25.
- 6) Van Cauwenberg P, Bachert C, Passalacqua G. Consensus statement on the treatment of allergic rhinitis. European Academy of Allergology and Clinical Immunology. *Allergy.* 2000;55:116-134.
- 7) 増田 豊, 新原信子, 細山田明義. 鼻アレルギーの星状神経節ブロック療法—スギ花粉症を中心に—. *医のあゆみ.* 1986;136:673-676.
- 8) 橋爪圭司, 山上裕章, 松澤伸好, ほか. 通年性アレルギー性鼻炎に対する星状神経節ブロックとノイロトロピン錠の効果. *PAIN RES.* 1994; 9:115-121.
- 9) 村川和重, 鬼頭秀樹, 竹田智浩, ほか. 後期高齢者の帯状疱疹後神経痛に対する神経ブロック療法. *京都医学会誌.* 2018;65:79-82.
- 10) 矢島 直, 花岡一雄. 三叉神経痛・大後頭神経痛の診断と治療. *Brain Med.* 2005;17:71-75.
- 11) 岡野光博. くしゃみが生じるメカニズムは? *JOHNS.* 2014;30:861-865.
- 12) Sarin S, Undem B, Sanico A, *et al.* The role of the nervous system in rhinitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2006;118:999-1016.
- 13) Kashiwabara M, Asano K, Mizuyoshi T, *et al.* Suppression of neuropeptide production by quercetin in allergic rhinitis model rats. *BMC Complement Altern Med.* 2016;16:132. (accessed 2019 Oct 31) https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4875744/pdf/12906_2016_Article_11_23.pdf
- 14) 高森健二. かゆみと神経ペプチド. *アレルギーの臨.* 2005;25:1034-1038.
- 15) Okamoto Y, Shirotori K, Kudo K, *et al.* Cytokine expression after the topical administration of substance P to human nasal mucosa. The role of substance P in nasal allergy. *J Immunol.* 1993;151:4391-4398.
- 16) 松下一史, 善本知広. B細胞特異的なMyD88シグナルは肺への花粉曝露における抗原特異的IgE産生に必須である. *兵庫医大医学会誌.* 2016;40:21-24.
- 17) Asano K, Kanai K, Suzaki H. Suppressive activity of fexofenadine hydrochloride on metalloproteinase production from nasal fibroblasts in vitro. *Clin Exp Allergy.* 2004;34:1890-1898.
- 18) Kanai K, Asano K, Hisamitsu T, *et al.* Suppression of matrix metalloproteinase production from nasal fibroblasts by macrolide antibiotics in vitro. *Eur Respir J.* 2004;23:671-678.
- 19) Komatsuzaki T, Suzaki I, Hirano K, *et al.* Suppression of osteopontin functions by levocetirizine, a histamine H1 receptor antagonist, in vitro. *BioMed Res Int.* 2013;2013:735835. (accessed 2019 Oct 31) <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3893813/pdf/BMRI2013-735835.pdf>
- 20) 白崎英明. 自律神経系受容体発現. *JOHNS.* 2016;32:689-692.
- 21) 後藤 穰. プラディキニン鼻誘発反応におけるアンギオテンシン変換酵素の関与: 正常者と鼻アレルギー症例の比較. *日耳鼻会報.* 1999; 102:218-225.
- 22) 飯田祐起子. 星状神経節ブロック(SGB)による鼻粘膜組織酸素分圧の変化について. *日耳鼻.* 1990;93:157-164.

INFLUENCE OF STELLATE GANGLION BLOCK ON THE DEVELOPMENT OF ALLERGIC RHINITIS

Yoshimi KAWASHIMA and Amane OTAKI

Department of Nursing, Showa University School of Nursing and Rehabilitation Sciences

Kazuhiro ASANO

University of Human Arts and Sciences

Abstract — Allergic rhinitis (AR) is an allergic inflammation in the nasal mucosa. It is known that approximately 400 million people suffer from AR throughout the world. Numerous effective therapeutic options are available, including topical application of steroids, oral administration of antihistamine and immunotherapy. However, as these therapeutic options have several adverse effects, further research on the medical management of AR is needed. Stellate ganglion block (SGB) is frequently used for the treatment of AR with successful results. However, the precise mechanisms by which SGB can favorably modify the clinical conditions of AR are not well understood. The present experiments were designed to examine the possible therapeutic mechanisms of SGB on the development of AR using experimental AR model rats. SD male rats, 5 weeks of age, were sensitized with toluene 2,4-diisocyanate (TDI) by intranasal instillation of a 10% TDI once a day for 5 consecutive days. This sensitization procedure was repeated after a 2-day interval. After five days of sensitization, sensitized rats were subjected to SGB and challenged intranasally with TDI. SGB significantly inhibited the development of nasal allergy-like symptoms (such as sneezing and nasal rubbing movements) and also decreased levels of both substance P (SP) and calcitonin gene-related peptide (CGRP) in nasal lavage fluids, which are induced by intranasal challenge with TDI. These results strongly suggest that SGB could favorably modify the clinical conditions of AR through the suppression of the appearance of SP and CGRP in nasal walls.

Key words: rat, allergic rhinitis, stellate ganglion block, suppression, neuropeptide

[受付：1月27日，受理：2月22日，2019]