

鼻・副鼻腔疾患の鼻汁過多における分泌細胞と炎症細胞の役割

三重大学耳鼻咽喉科

間島雄一 堀みどり 増田佐和子
李華植 坂倉康夫

日 鼻 誌

Jpn. J. Rhinol.

鼻・副鼻腔疾患の鼻汁過多における分泌細胞と炎症細胞の役割

三重大学耳鼻咽喉科

間島雄一 堀みどり 増田佐和子
李華植 坂倉康夫

The role of secretory and inflammatory cells in nasal and paranasal hypersecretion.

Majima Y, Hori M, Masuda S, Lee HS, Sakakura Y

Department of Otorhinolaryngology, Mie University School of Medicine, Tsu

Nasal mucosae were obtained from inferior turbinate of normal adults (N), adults patients with chronic sinusitis (CS) and adults patients with allergic rhinitis (AR). Maxillary mucosae were also obtained from N and CS patients during sinus surgery. Our quantitative histochemical study shows that no significant difference was observed in the number of goblet cells between groups N, CS and AR in nasal mucosa, and between groups N and CS in maxillary mucosa. The number of submucosal gland cells (SGC) of nasal mucosa in CS and AR was significantly increased compared with that in N. The similar significant increase was found in the SGC of maxillary mucosa of CS. Moreover, the area occupied by SGC in submucosa was significantly increased in both nasal mucosa and in maxillary mucosa of the patients.

Our results suggest that both hyperplasia and hypertrophy of submucosal glands could be a major factor of hypersecretion in CS and AR. A cause of hyperplasia and hypertrophy of the glands was discussed in relation to inflammatory cells.

Key words : 慢性副鼻腔炎, 鼻アレルギー, 杯細胞, 腺細胞, 炎症細胞

I はじめに

上気道の気道液である鼻汁の構成と由来は次のようなものである。すなわち鼻汁は (a) 涙, (b) 呼吸からの凝結した水, (c) 固有の鼻腔に由来する鼻液, から構成される。鼻液は i) 血液成分や組織液の移行, ii) 上皮を介するイオンの能動輸送に伴う水の移動, iii) 狭義の鼻分泌液である呼吸上皮の杯細胞と粘膜固有層の粘液腺と漿液腺分泌細胞に由来する粘液, とからなる¹⁾。正常状態では極めて微量で自覚されない鼻汁は病的状態が増加し, その増加の主な由来は鼻液の増加

による。本稿では病的状態における鼻汁過多に対する分泌細胞の役割についてのべたい。

II 材料および方法

1. 分泌細胞の定量的組織化学

1) 材料

成人より鼻粘膜, 上顎洞粘膜を採取した。鼻粘膜は正常者, 鼻アレルギー, 慢性副鼻腔炎患者より採取した。正常者は鼻疾患の既往のない病理解剖屍体3例および顔面外傷等の手術症例15例の下甲介粘膜を採取した。鼻アレルギー患者では33例の, また慢性副鼻

腔炎患者では65例の下甲介粘膜を手術時に採取した。採取部位は下甲介前端から約1/3-1/2で総鼻道に面した部位であった。

上顎洞粘膜は正常人、慢性副鼻腔炎患者から採取した。正常人では病理解剖死体17例、慢性副鼻腔炎患者では59例の上顎洞後壁および自然孔粘膜を各々採取した。

2) 採取した標本は0.5% CPC (cetyl pyridinium chloride)・中性ホルマリンで固定後、上昇アルコール系列で脱水、パラフィン包埋し、4 μm厚の切片を作成、脱パラフィン後、AB (pH=2.6)-PAS染色を行い粘液糖蛋白含有細胞を同定した。

3) 定量

eye piece micrometerを用いて上皮長0.25 mmあたりの杯細胞数を計測した。粘膜固有層の腺細胞数はeye piece micrometerを用いて粘膜固有層0.0625 mm²中に占める腺細胞数を測定した²⁾。また、光顕像を写真撮影し、ポジ画像として引き伸ばしたプリント上で画像解析装置を用いて5 mm²中の腺

細胞群の面積を測定し、単位面積における腺細胞群の占有面積の割合を算出した²⁾。

2. 定量的細胞診

1) 材料

成人の正常者、鼻アレルギー患者(通年性: PAR, 季節性の発作期のもの: SAR), 慢性副鼻腔炎(粘性鼻汁を有するもの: MS, 粘膿性鼻汁を有するもの: MPS)より採取した。鼻汁は固有鼻腔よりJuhn-Tym-Tap[®] (Xomed社)を用いて直接吸引採取した。正常者では固有鼻腔粘膜表面を軽く吸引することにより得られたものを正常鼻汁とした。

2) 方法

採取した鼻汁を0.01 M dithiothreitolを含む0.067 M phosphate buffered saline (PBS) (p=7.2)にて10~100倍希釈し、軽い用手振盪で完全に混和し、4°Cで1時間放置した後cytospin 2 (Shandon Southern社)のサンプルチャンバー内に希釈鼻汁30 μlとHanks液200 μlを入れ、1200 rpmで10分間遠心塗抹した。塗抹標本は冷風に10分間強制乾燥後、ライト・ギムザ染色を行い、1000倍率で20視野を検鏡した³⁾。1視野当たりの平均細胞数、希釈倍率、希釈鼻汁の量、塗抹標本の直径、1000倍視野の直径から鼻汁1 mm³当たりの好中球、好酸球、好塩基球、単核球(単球、リンパ球、大喰細胞)の各炎症細胞数を算定した⁴⁾。

3. 統計学的解析

各群間の有意差はStudent t test または対応のないWilcoxon検定で、また対になった結果の有意差の検定はpaired t testで行った。p<0.05を有意差のあるものとした。

表1 粘膜上皮の杯細胞数

部位	疾患	N	細胞数/ 0.25 mm
鼻粘膜	正常	14	16.6±6.3
	鼻アレルギー	26	19.4±9.8
	慢性副鼻腔炎	35	20.2±8.9
上顎洞粘膜	正常(後壁)	27	26.6±16.7
	正常(自然孔)	20	20.9±10.1
	慢性副鼻腔炎(後壁)	57	25.0±12.1
	慢性副鼻腔炎(自然孔)	5	19.8±10.7

表2 粘膜固有層の糖蛋白含有腺細胞数

部位	疾患	N	細胞数/0.0625 mm ²
鼻粘膜	正常	18	124.6±35.6
	鼻アレルギー	37	164.5±53.1
	慢性副鼻腔炎	67	179.3±60.2
上顎洞粘膜	正常(後壁)	27	114.0±38.9
	正常(自然孔)	20	163.3±35.6
	慢性副鼻腔炎(後壁)	57	189.3±45.6
	慢性副鼻腔炎(自然孔)	5	204.7±14.8

*p<0.05, **p<0.01

腺細胞の hyperplasia と hypertrophy が存在することが示唆された。また慢性副鼻腔炎患者の上顎洞粘膜と下甲介粘膜の腺細胞数に有意差はなく、腺細胞占有面積率では下甲介の方が上顎洞粘膜より高値を示したことから、慢性副鼻腔炎における病的分泌液の過剰産生に副鼻腔の腺細胞のみならず、固有鼻腔の腺細胞も関与しているものと考えられる。

慢性副鼻腔炎の保存的治療の一つとしてステロイド + 抗生物質のネビライザー療法が広く行われている。ステロイドはアラキドン酸代謝を阻害することにより、分泌細胞に対し強い分泌亢進作用を有する種々のアラキドン酸代謝物の産生を抑制することが知られている¹²⁾。副鼻腔のみならず固有鼻腔の腺細胞からの腺分泌の過剰産生が存在する慢性副鼻腔炎に対し、分泌細胞の分泌を抑制するステロイド剤を経鼻的に局所投与することは本症の治療の一つとして理論的にも有効な手段と考えられる。

慢性副鼻腔炎鼻汁中の好中球数の平均は粘性鼻汁で 5791.2 個/mm³、粘膿性鼻汁で 44991.8 個/mm³であった。正常鼻汁の 388.0 個/mm³、通年性鼻アレルギー鼻汁の 228.3 個/mm³ と比べて粘性鼻汁で約 15 倍、粘膿性鼻汁で 116 倍多く存在した。また慢性副鼻腔炎の炎症細胞中に占める好中球の割合は粘性鼻汁で 96%、粘膿性鼻汁で 98% であることから、慢性副鼻腔炎では好中球から放出される種々の化学物質の粘膜組織に及ぼす影響は無視できないものであろう。好中球に含まれる蛋白分解酵素である好中球エラスターゼが分泌細胞からの分泌を強く亢進させることが知られている^{10, 13)}。好中球エラスターゼによる慢性的腺分泌亢進は副鼻腔炎における腺の増生と肥大の一要因となり得るのではないかと想像される。

鼻アレルギー群の下甲介粘膜では正常対照群に比して杯細胞数に変化はなく、腺細胞数および腺細胞占有面積率で有意の増加をみた。腺細胞数の鼻アレルギー群/正常対照群の比は 1.3、占有面積率の比は 1.6 であることから鼻アレルギー患者の下甲介粘膜の腺組織においても hyperplasia と hypertrophy が存在することが示唆された。なお、本研究で対照とした鼻アレルギー群の下鼻甲介粘膜は鼻閉の改善の目的で下鼻甲介粘膜切除術を受けたものより採取されているため、今回の結果が鼻アレルギー患者に共通した所見であるか否かは不明である。しかし、鼻アレルギーを伴わない肥厚性鼻炎の下鼻甲介粘膜では杯細胞数、腺細胞数、

腺細胞占有面積率がいずれも正常対照群と差を認めなかったことより¹⁴⁾、少なくとも鼻アレルギー患者の下鼻甲介切除対象例では腺の増生と肥大が存在するものといえる。

鼻アレルギーにおける鼻汁過多は主として腺の分泌亢進によるものであるとされており、腺の分泌亢進は主として副交感神経などの神経反射によるものである。また、神経反射とは別にアレルギーの場に出現する炎症細胞から放出されるアラキドン酸代謝物も腺分泌に重要な働きを有することが知られている。例えば肥満細胞からはその脱顆粒時に PGD₂ や LTC₄ が放出される。また、鼻アレルギー疾患の鼻汁中炎症細胞の 70~75% を占める好酸球からは LTC₄ が放出される。これらの物質は分泌細胞からの分泌亢進を強く引き起こすことが知られている¹³⁾。鼻アレルギーにおける腺細胞の増生と肥大のメカニズムは今のところ慢性副鼻腔炎の腺のそれと同様に明らかにされていないが、持続する神経刺激や炎症細胞産物による慢性的腺細胞分泌亢進が鼻アレルギーの腺細胞にこのような変化をもたらすのではないかと想像される。

II まとめ

慢性副鼻腔炎と鼻アレルギーの鼻汁産生に及ぼす分泌細胞の役割と鼻汁中炎症細胞の役割につき定量的研究を行い次の結果を得た。

1. 慢性副鼻腔炎では上顎洞、下甲介粘膜とも杯細胞の増生はなく、杯細胞が本症の鼻汁産生に重要な役割を果たしていないと考えられた。
2. 慢性副鼻腔炎では上顎洞、下甲介粘膜ともに固有層の腺細胞の増生と肥大をみとめ、本症の鼻汁産生に上顎洞および固有鼻腔の腺細胞が重要な役割を果たしているものと考えられた。
3. 鼻アレルギー下甲介粘膜においても腺細胞の増生と肥大が認められたが、杯細胞の増生はみとめられなかった。
4. 慢性副鼻腔炎と鼻アレルギー鼻汁の炎症細胞所見を示し、腺細胞の増生と肥大に及ぼす炎症細胞の役割を考察した。

本論文の要旨は第 32 回日本鼻科学会総会、サテライトシンポジウム「鼻疾患と鼻汁分泌」(1993 年 9 月 30 日、於：大分)において口演した。

文 献

- 1) 板倉康夫：上気道液の産生機序とそのレオロジー。病態生理 10：160-162, 1990.
- 2) 堀みどり：ヒト上顎洞粘膜分泌細胞の定量的組織化学。耳鼻臨床 80：979-986, 1987.
- 3) Lee HS, Majima Y, Sakakura Y, et al：Quantitative cytology of nasal secretions under various conditions. Laryngoscope 103：533-537, 1993.
- 4) 李華植, 間島雄一, 板倉康夫：定量的鼻汁細胞診。Ther Res 11：3059-3066, 1990.
- 5) Jones R, Reid L：The effect of pH on Alcian Blue staining of epithelial acid glycoproteins. I；sialomucins and sulphomucins. Histochem J 5：9-18, 1973.
- 6) Jones R, Reid L：Secretory cells and their glycoproteins in health and disease. Br Md Bull 34：9-19, 1978.
- 7) Majima Y, Okuyama H, Bang BG：Effect of SO₂ on nasal secretory cells. Acta Otolaryngol 102：302-307, 1986.
- 8) Jin CS, Majima Y, Hamaguchi Y, et al：Quantitative histochemical study of secretory cells after short term tubal obstruction in the cat. Acta Otolaryngol (Stockh) 111：515-523, 1991.
- 9) Okuyama H, Majima Y, Dannenberg AM, et al：Quantitative histological changes by the inhalation of sulfur dioxide in low concentrations. J Environ Sci Health C13：267-300, 1979.
- 10) Snider GL, Lucey EC, Christensen TG, et al：Emphysema and bronchial secretory cell metaplasia induced in hansters by human neutrophil products. Am Rev Respir Dis 129：155-160, 1984.
- 11) Tos M, Mogensen C：Mucus production in chronic maxillary sinusitis. Acta Otolaryngol 97：151-159, 1984.
- 12) Lundgren JD, Hirata F, Marom Z, et al：Dexamethasone inhibits respiratory glycoconjugate secretion from feline airways *in vitro* by the induction of lipocortin (lipomodium) synthesis. Am Rev Respir Dis 137：353-357, 1988.
- 13) Lundgren JD, Shelhamer JH：Pathogenesis of airway mucus hypersecretion. J Allergy Clin Immunol 85：399-416, 1990.
- 14) 増田佐和子：鼻粘膜分泌細胞の定量的組織化学。耳鼻臨床 83：1855-1863, 1990.

(1993年12月11日受稿, 1994年1月20日受理)