

生理的食塩水エアロゾルの鼻粘膜粘液纖毛 輸送機能に及ぼす影響について

間島 雄一
まじま ゆういち

坂倉 康夫
さかくら やすお

慢性副鼻腔炎患者の約半数に鼻粘膜粘液纖毛輸送機能の低下が認められることが知られている。本研究では生理的食塩水エアロゾルが慢性副鼻腔炎患者の低下した鼻粘膜粘液纖毛機能にどのような影響を及ぼすかを検討した。生理的食塩水0.7 mlをジェットネブライザーで鼻腔に投与し、投与前後のサッカリン時間(ST)を粘液纖毛機能の指標として測定した。23名の正常人では生理的食塩水投与前後のSTに有意の変化は認められなかったが、慢性副鼻腔炎患者19名では生理的食塩水投与後に投与前に比し有意にSTが改善した。慢性副鼻腔炎患者の低下した鼻粘膜粘液纖毛機能に及ぼす生理的食塩水のこのような効果を本症における鼻粘膜粘液纖毛機能低下のメカニズムと併せて考察した。

はじめに

気道の粘液纖毛輸送機能は生体の物理学的防御機構の一つとして重要な役割を果たしている。気道に種々の病態が生じるとその粘液纖毛輸送機能が障害されることが知られている^{1,2)}。このような状態では外界から気道に侵入した異物や、気道で産生された病的粘液が排泄されず、気道の防御機構の低下のみならず、排泄されないこと自体が病態の遷延化因子の一つとなる³⁾。粘稠な喀痰の排泄が困難な下気道の慢性閉塞性疾患患者に蒸気吸入を行うことによりその排泄が容易になることは日常経験されることであり、また高張な食塩水のエアロゾルは慢性気管支炎患者の下気道の粘液纖毛輸送機能を改善することが知られている⁴⁾。これらの事実から水または生理的食塩水のエアロゾルがヒ

ト鼻腔の粘液纖毛輸送機能を変化させるのではないかと予想される。

本研究では生理的食塩水をヒト鼻腔にエアロゾルとして投与し、その粘液纖毛輸送機能に及ぼす影響を検討した。

対象と方法

20歳以上の正常成人23名、16歳以上の慢性副鼻腔炎患者19名を対象とした。

鼻腔の粘液纖毛輸送機能の測定はサッカリン法によった⁵⁾。鼻中隔粘膜上で中甲介前端的の位置に相当する部位に2.5×0.5 mm, 5 mgのサッカリン顆粒をおき、粘液纖毛輸送機能で運搬されたサッカリンが上咽頭で甘さとして感じられるまでの時間を測定した(以下、サッカリン時間とする)。すなわちサッカリン時間が長ければ長いほど粘液纖毛輸送機能が低下していると考えられる。なお120分をすぎても甘さを感じない場合にはサッカリン時間は120分以上として記録した。本研究では生理的食塩水のネブライザー施行前にサッカリン時間を測定し、甘味を感知した時点でネブライザーを施行

三重大学医学部耳鼻咽喉科学教室
別刷請求先: 間島雄一
〒514 津市江戸橋2-174
三重大学医学部耳鼻咽喉科学教室
0592-32-1111

し、ネビュライザー施行後直ちにサッカリン時間を再度測定した。なお、120分をすぎても甘さを感じしない例では120分以降にネビュライザーを施行した。

生理的食塩水ネビュライザーは室温に保存した生理的食塩水0.7 mlをジェットネビュライザー(永島医科器械株式会社, 東京)を用いて噴霧圧1 kg/cm²で2分間かけて鼻腔内に投与した。

結 果

正常成人23名の生理的食塩水ネビュライザー施行前のサッカリン時間は全例30分以内であった。また生理的食塩水投与後のサッカリン時間は投与前の値に比して有意の変化は認められなかった(図1)。

慢性副鼻腔炎患者19名のうち、ネビュライザ

ー施行前にサッカリン時間が30分を越えて粘液纖毛輸送機能が低下していたものは13名であった。このうち生理的食塩水ネビュライザー後にサッカリン時間が短縮したものの、すなわち粘液纖毛輸送機能が改善したものは10名、施行前後とも120分以上と変化のなかったもの2名、施行後にサッカリン時間が延長したものの1名であった。施行前にサッカリン時間が30分以内であった6例はいずれもネビュライザー施行後もサッカリン時間は30分以内であった。なお、慢性副鼻腔炎患者においては生理的食塩水投与後のサッカリン時間は投与前の値に比して有意に短縮していた($p < 0.01$) (図2)。また、慢性副鼻腔炎患者のネビュライザー施行後のサッカリン時間は正常成人のネビュライザー施行後の値に比して有意に延長していた($p < 0.005$)。

考 察

正常成人の鼻腔の粘液纖毛輸送機能についてはSakakuraら¹⁾の報告があり、そのサッカリン時間は大部分の例で30分以内であった。本研究では正常成人のサッカリン時間は全例30分以内を示しており、Sakakuraら¹⁾の結果と一致していた。

慢性副鼻腔炎患者のサッカリン時間についてはMajimaら⁶⁾は正常なサッカリン時間を有する群と遷延したそれを有する群に分けられ、両群の境界はサッカリン時間を30分に置くべきとした。本研究ではサッカリン時間30分以内のものが6例、30分を越えるものが13例みうけられた。

生理的食塩水ネビュライザー施行により慢性副鼻腔炎患者の30分を越える遅延したサッカリン時間は多くの例で改善が認められた。一方、正常成人や慢性副鼻腔炎患者で30分以内と正常なサッカリン時間を有する群ではネビュライザー投与前後にサッカリン時間に有意の変化は認められなかった。すなわち、生理的食塩水ネビュライザーは慢性副鼻腔炎患者の低下した鼻腔の粘液纖毛輸送機能を改善するが、正常な粘

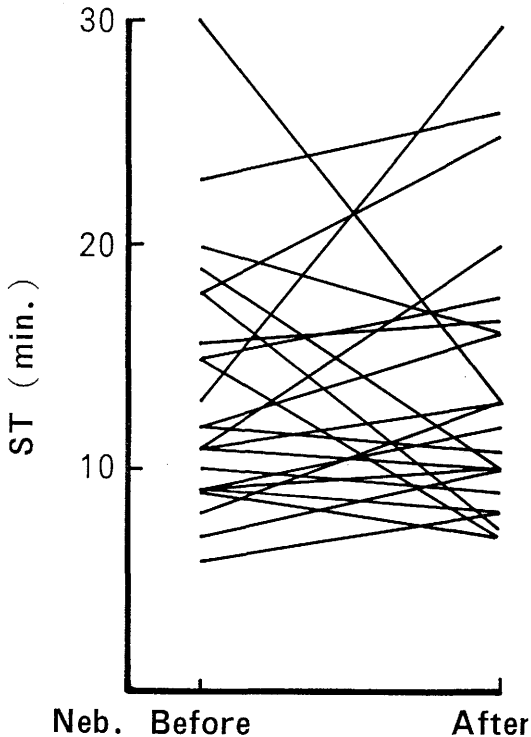


図1 生理的食塩水投与前後の鼻粘膜粘液纖毛機能(正常成人)

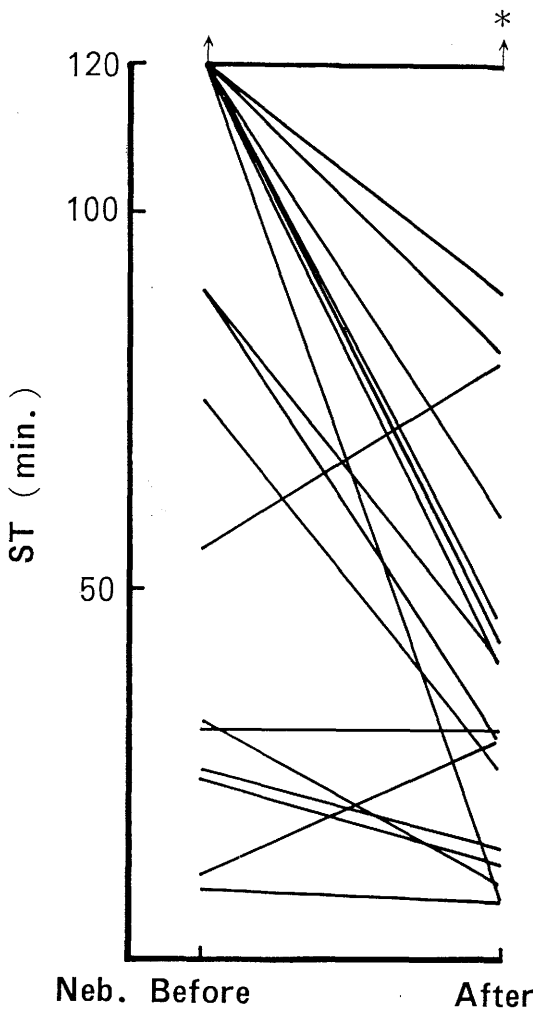


図2 生理的食塩水投与前後の鼻粘膜粘液
繊毛機能(慢性副鼻腔炎患者)

* 投与後の値は投与前の値に対し有意
に低値を示す (p<0.01)

液繊毛輸送機能には影響を示さないことが本研究で明らかとなった。

本研究の結果である生理的食塩水ネビュライザーが低下した粘液繊毛輸送機能を改善するメカニズムを知ることにより、慢性副鼻腔炎患者の粘液繊毛輸送機能低下のメカニズムを解明する一助になるものと考えられる。慢性副鼻腔炎における鼻腔の粘液繊毛輸送機能の低下の原因については本症における(1)鼻汁の高い粘弾性的

性質⁷⁾と(2)粘液と繊毛の相互作用の障害⁸⁾が関与する可能性が指摘されている。(2)の粘液と繊毛の相互作用の障害については本研究の結果を考察するのに重要であることから、さらに詳しく述べてみたい。粘液繊毛機能は粘液と繊毛とこの両者の相互作用により形成されており、これらの関係はLucasとDouglas⁹⁾の二相モデルとして理解される。すなわち、繊毛は繊毛周囲に存在する漿液性の繊毛間液のなかで活発な周期運動を行い、その有効打時に繊毛の先端が外層粘液を貫いて粘液層を一定方向に輸送している。このような状態では繊毛の運動性、外層粘液の粘弾性的性質と量、繊毛間液の量と粘弾性的性質が粘液繊毛輸送機能に影響を及ぼすとされている^{10,11)}。このうち粘液と繊毛の相互作用に大きな影響を及ぼすのは繊毛間液の深さであり、繊毛間液の量が減少すると外層粘液は降下して繊毛と外層粘液との接触面積は大となり、繊毛は粘弾性の高い外層粘液のなかで動かねばならず、このため粘液繊毛輸送機能は障害される。Ziment¹²⁾によれば生理的食塩水の局所投与が繊毛間液の量を増加させるとされていること、また本研究で生理的食塩水ネビュライザーが低下した粘液繊毛輸送機能を改善したことより、慢性副鼻腔炎患者の鼻腔の粘液繊毛輸送機能の低下には繊毛間液の減少が関与している可能性が示唆される。このような繊毛間液の減少が下気道の慢性閉塞性疾患における粘液繊毛輸送機能の低下に関する可能性は理論的にはLitt¹¹⁾により1970年頃より示唆されており、上気道の慢性閉塞性疾患ともいふべき慢性副鼻腔炎においても下気道のそれと同様のメカニズムが粘液繊毛輸送機能低下に関与している可能性が示されたことは興味深いことといえる。

なお、本研究では生理的食塩水投与後の外層粘液の粘弾性的性質の変化は検索しえなかったが、外層粘液である気道粘液は高分子重合体であり、容易に水や生理的食塩水と混合しない性質を有すること¹³⁾、さらに高張食塩水のエアロゾルが喀痰の粘稠度に影響を示さなかったこ

と⁴⁾より、本研究においても生理的食塩水が鼻汁の粘弾性的性質に働いて粘液纖毛輸送機能を改善したとは考え難い。

本研究では生理的食塩水ネビュライザーが慢性副鼻腔炎の低下した粘液纖毛輸送機能を改善したわけであるが、改善した輸送機能は正常成人の輸送機能に比し、有意に低下していた。このことより、纖毛間液の減少が本症の鼻腔における粘液纖毛輸送機能低下の唯一の原因ではなく、本症における外層粘液の高い粘弾性的性質や、纖毛間液の深さとは別の粘液と纖毛の相互作用の障害(例えばつなぎ止め現象⁸⁾)なども本症における輸送機能の低下に関与しているものと想像される。

まとめ

正常成人、慢性副鼻腔炎患者の鼻腔に生理的食塩水をジェットネビュライザーで投与し、投与前と投与後の鼻腔の粘液纖毛輸送機能を測定して次の結果を得た。

1. 正常成人では生理的食塩水投与前後で粘液纖毛輸送機能に有意の変化を認めなかった。
2. 慢性副鼻腔炎患者で粘液纖毛輸送機能正常群では生理的食塩水投与前後で輸送機能に変化は認められなかったが、輸送機能低下群では多くの症例で改善が認められ、生理的食塩水投与後の輸送機能は投与前に比し有意に改善した。

以上の結果により、慢性副鼻腔炎患者の鼻腔粘液纖毛輸送機能低下に纖毛間液の減少が関与している可能性が示唆された。

本研究は第18回日本医用エアロゾル研究会(1994年9月,東京)において口演した。

参考文献

- 1) Sakakura Y, Ukai K, Majima Y, et al: Nasal mucociliary clearance under various conditions. *Acta Otolaryngol* 96: 167~173, 1983.
- 2) Wanner A: Clinical aspects of mucociliary transport. *Am Rev Respir Dis* 116: 73~125, 1977.
- 3) 坂倉康夫, 間島雄一, 服部雅彦: 小児の鼻腔粘液纖毛機能とその障害: 慢性副鼻腔炎を中心として. *耳喉頭頸* 62: 625~629, 1990.
- 4) Clarke SW, Lopez-Vidriero MT, Pavia D, et al: The effect of sodium 2-mercaptoethane sulphonate and hypertonic saline aerosols on bronchial clearance in chronic bronchitis. *Br J Clin Pharmacol* 7: 39~44, 1979.
- 5) 間島雄一, 坂倉康夫: 慢性副鼻腔炎の粘液纖毛機能. *JOHNS* 3: 160~166, 1987.
- 6) Majima Y, Sakakura Y, Matsubara T, et al: Mucociliary clearance in chronic sinusitis: Related human nasal clearance and in vitro bullfrog palate clearance. *Biorheology* 20: 251~262, 1983.
- 7) Majima Y, Sakakura Y, Hattori M, et al: Rheologic properties of nasal mucus from patients with chronic sinusitis. *Am J Rhinology* 7: 217~221, 1993.
- 8) 間島雄一, 坂倉康夫: 粘液纖毛輸送機能低下の発現機序: 粘液と纖毛との関係. *医学のあゆみ* 138: 227~231, 1985.
- 9) Lucas AM, Douglas LC: Principles underlying ciliary activity in the respiratory tract. II. A comparison of nasal clearance in man, monkey and other mammals. *Arch Otolaryngol* 20: 518~541, 1934.
- 10) Ross SM, Corrsin S: Results of an analytical model of mucociliary pumping. *J Appl Physiol* 37: 333~340, 1974.
- 11) Litt M: Mucus rheology: Relevance to mucociliary clearance. *Arch Intern Med* 126: 417~423, 1970.
- 12) Ziment I: Pathophysiology and pharmacology of sputum. In: *Respiratory pharmacology and therapeutics*, WB Saunders Company, Philadelphia, 1978, 41~56.
- 13) 林 秀俊: 気道粘膜を介する薬剤吸収に及ぼす鼻汁の影響. *日耳鼻* 93: 40~49, 1990.

Summary

EFFECT OF PHYSIOLOGICAL SALINE AEROSOLS ON NASAL MUCOCILIARY CLEARANCE

Yuichi Majima, MD

Yasuo Sakakura, MD

*Department of Otorhinolaryngology,
Mie University School of Medicine*

Physiological saline aerosols were administered into the nasal cavity at a dose of 0.7 ml for 2 minutes with a jet nebulizer. Nasal mucociliary clearance was determined by saccharin granule

technique before and after the aerosol administration. Before the saline treatment, the control subjects showed the mucociliary clearance less than 30 minutes. No significant change was observed in the clearance between before and after the treatment. On the other hand, Saline aerosols significantly improved the reduced nasal mucociliary clearance in the patients with chronic sinusitis ($p < 0.01$). The results were discussed in relation to possible mechanisms of slowing nasal mucociliary clearance in chronic sinusitis.

Key words: physiological saline solution, mucociliary clearance, chronic sinusitis