

## 鼻副鼻腔纖毛上皮の纖毛活性

齋田 哲 間島雄一 加藤昭彦 坂倉康夫<sup>1)</sup>

気道の纖毛上皮は外氣と直接接しているため、異物や刺激性のガスなどの有害因子にさらされている。纖毛活性は気道防御機構の重要な因子の一つと考えられており、纖毛打頻度はそのパラメーターとして重要である。タバコの煙の短時間の曝露で纖毛運動の停止や粘液纖毛輸送機能の抑制が起こることは、*in vivo*, *in vitro* において多くの実験<sup>1,2)</sup>がなされている。しかし、タバコの煙の長時間の曝露すなわち通常の喫煙者の鼻粘膜の纖毛打頻度についての報告は少なく<sup>3,4)</sup>、その報告では被験者数も比較的少ない。また、慢性副鼻腔炎患者の鼻副鼻腔の粘液纖毛輸送機能は障害されていることが知られており<sup>5,6)</sup>、この粘液纖毛輸送機能の低下が、纖毛機能障害によるものか否かはこれまで明らかにされていない。

本研究の目的は、①喫煙の鼻粘膜纖毛打頻度に対する影響を調べ、②慢性副鼻腔炎患者鼻副鼻腔の粘液纖毛輸送機能障害における纖毛機能の役割を明らかにすることである。そのため以下の実験を行った。①非喫煙者と喫煙者の纖毛打頻度を測定した。②慢性副鼻腔炎患者の鼻腔の粘液纖毛輸送機能と纖毛打頻度を測定した。③種々の程度の病変の慢性副鼻腔炎患者について上顎洞粘膜纖毛打頻度を測定した。

## 1 研究方法

喫煙の影響についての実験の対象は、気道病変を認めない非喫煙者30名(試料採取以前4ヵ

月間以上禁煙の ex-smoker 20名を含む)と喫煙者21名、年齢は22~39歳であった。

鼻粘膜の纖毛打頻度と粘液纖毛輸送機能の実験の対象は、23名の慢性副鼻腔炎患者で、年齢は16~67歳であった。

上顎洞粘膜の試料は、16~67歳22名の慢性副鼻腔炎患者の上顎洞32例より採取した。

上顎洞病変の判定はX線の上顎洞粘膜機能検査<sup>7)</sup>(X-MFT)により、軽度病変群(8例)、中等度病変群(18例)および高度病変群(6例)に分類した。

鼻粘膜の試料は細胞診用のブラシにて下甲介後端より採取した。上顎洞粘膜の試料は、下鼻道側壁を表面麻酔し、針状鏡用針を下鼻道側壁より上顎洞に刺入後、針の内針を抜き、外套管内を通して特製ブラシを入れ擦過し採取した。この方法は容易で非侵襲的であり、手術の適応となる高度病変だけでなく、軽度病変や中等度病変の患者からも採取できる利点がある。

非喫煙者と喫煙者の纖毛打頻度は、採取後より20分間隔で120分間測定した。

それぞれの試料は Hanks 液で満たされた Dvorak-Stotler chamber に封入し、Hanks 液を毎分 1 ml で還流させた。この試料を Zeiss の位相差顕微鏡を用い 400 倍で観察した(図 1)。纖毛細胞の運動で生じる光の量の変化を直径 2 μm のフィルターを通し、その光の量の変化をフォトメーターにより電氣的信号に変換し、纖毛打頻度を測定した。各試料とも 37°C

**Key words:** 慢性副鼻腔炎, 纖毛打頻度, 粘液纖毛輸送機能

<sup>1)</sup> 三重大学医学部耳鼻咽喉科

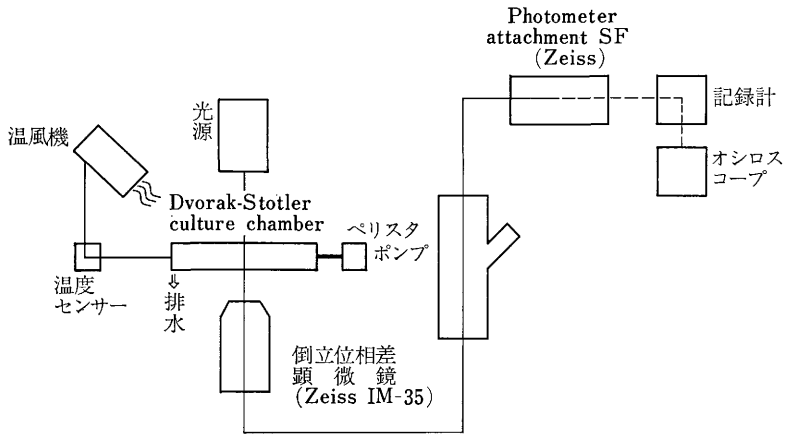


図 1 測定装置のブロックダイアグラム

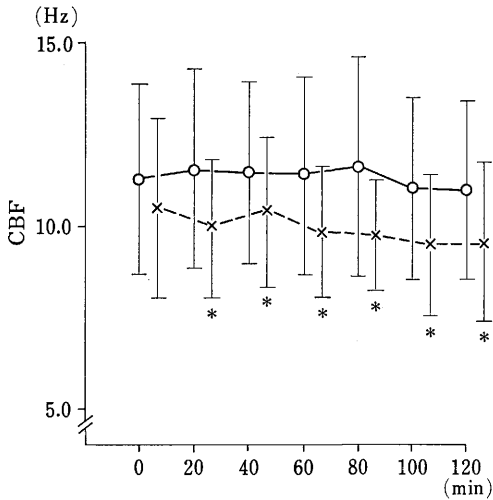


図 2 非喫煙者 (○印) と喫煙者 (×印) の繊毛打頻度 (\* 喫煙者は非喫煙者に比し有意に低値を示した。p < 0.05)

で10ヵ所を測定し、その平均値をそれぞれの繊毛打頻度とした。

慢性副鼻腔炎患者は、鼻粘膜・上顎洞粘膜の繊毛打頻度と鼻粘膜粘液繊毛輸送機能を測定した。粘液繊毛輸送機能は、粘液繊毛通過時間 (ST) をサッカリン法<sup>5)</sup>により測定し検討した。

統計分析には、Student's t-test を用い、同グループ間では、paired t-test を用いた。

表 1 慢性副鼻腔炎患者の鼻粘膜繊毛打頻度

対象	鼻粘膜の繊毛打頻度 (Hz)	上顎洞の繊毛打頻度 (Hz)
正常者	11.1 ± 2.5	
慢性副鼻腔炎患者	11.6 ± 1.6	
軽度病変群	11.5 ± 0.9	13.4 ± 1.6
中等度病変群	11.7 ± 1.1	12.3 ± 1.4
高度病変群	12.4 ± 12.3	10.6 ± 0.6*

\* p < 0.05

## 2 結 果

### 1) 非喫煙者と喫煙者の鼻粘膜繊毛打頻度 (図 2)

非喫煙者の測定開始時の繊毛打頻度は11.3 ± 2.6 Hz (n = 30) で、喫煙者は 10.9 ± 2.4 Hz (n = 21) であった。両者の間に有意差を認めないため、両者を一群としたので、正常者群の繊毛打頻度は 11.1 ± 2.5 Hz (n = 51) となる。非喫煙者群では、繊毛打頻度は 120 分の測定期間中有意の低下を認めなかった (p > 0.05) が、喫煙者では60分以後開始時に比べ有意の低下を示した (p < 0.05)。また喫煙者の繊毛打頻度は非喫煙者と比べ20分経過以後、有意に低値を示した。

### 2) 慢性副鼻腔炎患者の鼻粘膜繊毛打頻度 (表 1)

慢性副鼻腔炎患者の鼻粘膜の繊毛打頻度は 11.6 ± 1.6 Hz (n = 23) であり、対照群の繊毛

打頻度 ( $11.1 \pm 2.5$  Hz,  $n=51$ ) と比べ有意差を認めなかった ( $p > 0.05$ )。

正常 ST の上限である30分<sup>5)</sup>で、慢性副鼻腔炎患者を ST 正常群 ( $n=14$ ) と ST 遅延群 ( $n=9$ ) に分類した。ST 正常群の繊毛打頻度は  $12.2 \pm 1.7$  Hz, ST 遅延群の繊毛打頻度は  $11.3 \pm 1.0$  Hz で、両群に有意差を認めな

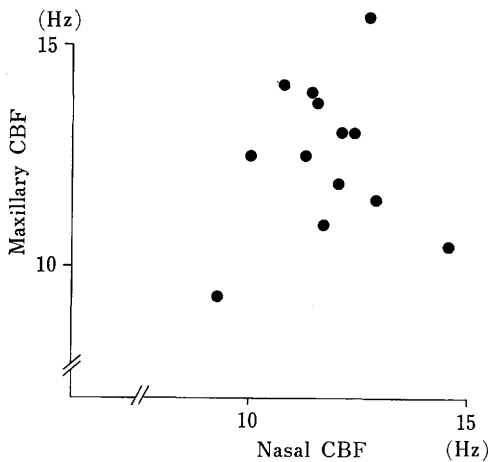


図3 慢性副鼻腔炎患者の鼻粘膜と上顎洞粘膜の繊毛打頻度の関係 (有意の相関は認められなかった)

った ( $p > 0.05$ )。

慢性副鼻腔炎患者を X-MFT によって軽度、中等度、高度病変群の3群に分類し、鼻粘膜繊毛打頻度を比較したが、3群間に有意差は認められなかった ( $p > 0.05$ )。

3) 慢性副鼻腔炎患者の上顎洞粘膜の繊毛打頻度 (表1)

軽度、中等度、高度病変群の繊毛打頻度は、それぞれ  $13.4 \pm 1.6$  Hz ( $n=8$ ),  $12.3 \pm 1.4$  Hz ( $n=18$ ),  $10.6 \pm 0.6$  Hz ( $n=6$ ) であった。高度病変群の上顎洞粘膜の繊毛打頻度は、軽度・中等度病変群に比べ有意に低値を示し ( $p < 0.05$ )、慢性副鼻腔炎患者の鼻粘膜繊毛打頻度に比べても有意に低値を示した ( $p < 0.05$ )。軽度病変群と中等度病変群の上顎洞粘膜の繊毛打頻度には有意差なく ( $p > 0.05$ )、鼻粘膜の繊毛打頻度と比べても有意差を認めなかった ( $p > 0.05$ )。慢性副鼻腔炎患者の鼻粘膜と上顎洞粘膜の繊毛打頻度に有意の相関を認めなかった ( $r=0.03$ ,  $p > 0.05$ , 図3)。

図4は、正常者と慢性副鼻腔炎患者の鼻粘膜繊毛打の波形 (それぞれ a, b), 慢性副鼻腔炎の上顎洞粘膜繊毛打の波形 (c) を示す。いずれの波形にも大きな差異は認められなかった。

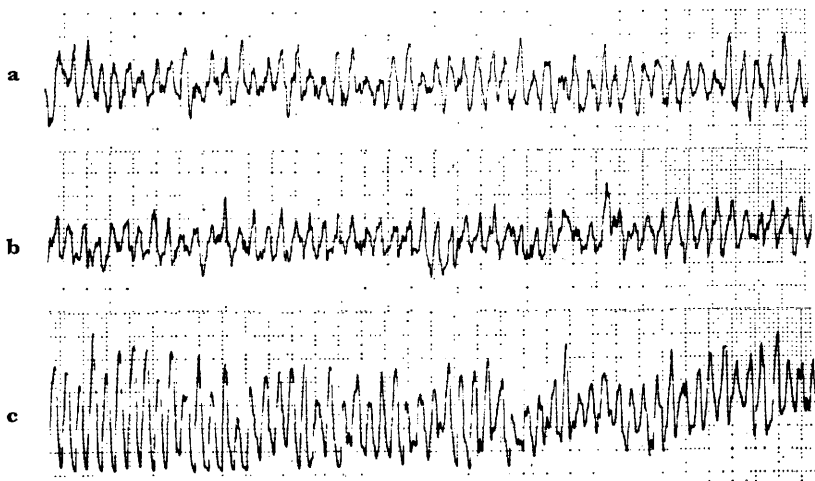


図4 正常者と慢性副鼻腔炎患者の繊毛打頻度 (軽度、中等度病変群に比べ有意に低値を示した)

### 3 考 察

*In vitro* におけるタバコの煙の曝露直後での気管の粘液纖毛輸送機能に対する影響は、その機能低下、纖毛運動の停止が起き<sup>1)</sup>、*in vivo* でも多量の喫煙では同様の障害<sup>2)</sup> が起きることが報告されている。長時間の習慣的喫煙の影響が気管の纖毛機能に認められないことはすでに報告されている<sup>3,4)</sup>。本研究でも、採取直後は喫煙者と非喫煙者の鼻粘膜纖毛打頻度に有意差は認められなかったが、60分以降で喫煙者の纖毛打頻度は非喫煙者に比べ有意に低値を示した。この理由は明らかではないが、喫煙者の鼻粘膜纖毛細胞が非喫煙者に比べ *in vitro* で障害を受けやすいと考えられる。

慢性副鼻腔炎患者では、正常者に比し鼻腔粘液纖毛輸送速度は低下している<sup>9)</sup>。この粘液纖毛輸送機能の低下が、纖毛打頻度の低下あるいは粘液のレオロジカルな変化により起きるかは非常に重要な問題である。Rutland ら<sup>9)</sup>は、慢性副鼻腔炎患者と正常者の鼻粘膜纖毛打頻度に有意差はないと報告しており、われわれの実験ではさらに ST 正常群と ST 遅延群に分けて検討を加えたが、両群の纖毛打頻度に有意差を認めなかった。間島ら<sup>10)</sup>は慢性副鼻腔炎の下甲介粘膜を走査型電子顕微鏡で観察し、その纖毛領域が全体の約90%であると報告している。さらに正常者と慢性副鼻腔炎患者の鼻汁の粘弾性率を測定し<sup>11,12)</sup>、正常者は最も効率的に輸送される値を示し、慢性副鼻腔炎患者の粘弾性率は正常者に比し有意に高値を示したと報告している。このことから、慢性副鼻腔炎患者における粘液纖毛輸送機能の低下は、纖毛活性の低下よりもその他の因子、粘液の性状の変化や粘液と纖毛の協調性の障害により起きると考えられる。

上顎洞の粘液纖毛輸送機能は直接的測定が困難であり、造影剤を注入しその排泄機能で上顎洞粘膜機能を調べる方法が一般的であり<sup>7,12)</sup>、慢性副鼻腔炎では著しく排泄機能が障害されている。本実験の結果、慢性副鼻腔炎高度病変群では軽度中等度病変群に比べ上顎洞粘膜纖毛打頻度が有意に低下していたが、その値は軽

度病変に比べ約80%の値であった。

X-MFT の高度病変群では、排泄機能の低下が著明であるが、伊藤ら<sup>13)</sup>は、走査型電子顕微鏡写真を画像分析装置で分析し、纖毛領域面積を測定し百分率で示した。その結果、軽度病変群は  $96.5 \pm 0.6\%$ 、中等度病変群は  $92.5 \pm 8.3\%$ 、高度病変群は  $37.6 \pm 31.7\%$  であり、高度病変群は著明に纖毛細胞の減少が認められることを報告している。このことから高度病変群の上顎洞の粘液纖毛輸送機能低下の原因の一つは、纖毛数の減少であり、纖毛打頻度の低下は主体ではないと考えられた。また、軽度中等度病変群では纖毛領域面積が低下しておらず、また纖毛活性も低下していないので、保存的治療で副鼻腔炎が改善可能であると考えられた。

### ま と め

正常者と慢性副鼻腔炎患者の鼻粘膜纖毛打頻度を測定した。下鼻道側壁より上顎洞にプランを刺入し、上顎洞纖毛上皮を採取した。そして次のような結果を得た。

- 1) 測定開始時には、非喫煙者と喫煙者の鼻粘膜纖毛打頻度に有意の差は認められなかったが、20分経過以後喫煙者の纖毛打頻度は非喫煙者に比べ有意に低値を示した。
- 2) 正常者と慢性副鼻腔炎患者の鼻粘膜纖毛打頻度に有意の差は認められなかった。
- 3) 慢性副鼻腔炎高度病変群患者の纖毛打頻度は、軽度・中等度病変群に比べ有意に低値を示した。
- 4) 上顎洞粘膜の経鼻的採取方法は、手術適応の低い患者からも採取可能であり、有効な採取方法と考えられた。

### 文 献

- 1) Kensler C.J., Dalham T. & Rylander R.: Cigarette smoke and ciliostasis, *Arch. Environ. Health* **14**: 371~373 (1967)
- 2) Dalham T. & Rylander R.: Ciliotoxicity of cigar and cigarette smoke, *Arch. Environ. Health* **20**: 252~253 (1970)

- 3) Yager J.A. *et al.*: Measurement of frequency of ciliary beats of human respiratory epithelium, *Chest* **73**: 633~637 (1978)
- 4) Rutland J. *et al.*: Human ciliary beat frequency in epithelium from intrathracic and extrathracic airways, *Am. Rev. Respir. Dis.* **125**: 100~105 (1982)
- 5) Sakakura Y. *et al.*: Nasal mucociliary clearance under various conditions, *Acta Otolaryngol.* **96**: 167~173 (1983)
- 6) King E.: A clinical study of the functioning of the maxillary sinus mucosa, *Ann. Otol.* **44**: 480~482 (1935)
- 7) 隠明寺 覚: 慢性上顎洞炎のレ線の機能研究, 耳展 **1** (補 2): 72~131 (1958)
- 8) 間島雄一ほか: 粘液繊毛輸送機能低下の機構について (慢性副鼻腔炎をモデルにして), *Ther. Res.* **1**: 285~291 (1984)
- 9) Rutland J. & Cole P.: Non-invasive sampling of nasal cilia from measurement of beat frequency and ultrastructure, *Lancet* **ii**: 564~565 (1980)
- 10) 間島雄一ほか: 慢性副鼻腔炎患者の鼻粘膜粘液繊毛輸送機能低下に果たす粘液と繊毛の役割, 日耳鼻 **87**: 1075~1081 (1984)
- 11) 間島雄一, 坂倉康夫: 慢性副鼻腔炎の粘液繊毛機能, *Johns* **3**: 160~166 (1987)
- 12) 間島雄一ほか: 慢性副鼻腔炎治療効果の客観的評価, 耳喉 **59**: 271~275 (1987)
- 13) 伊藤 博ほか: 慢性副鼻腔炎におけるレ線の上顎洞粘膜機能検査 (X-MFT) と定量的表面微細構造との比較的研究, 耳鼻臨床 **77**: 1375~1380 (1984)

## Ciliary Beat Frequency in Health and Patients with Chronic Inflammation in the Nose and Maxillary Sinus

Satoshi Saida *et al.*

*Department of Otorhinolaryngology, Mie University School of Medicine*

We measured nasal ciliary beat frequency (CBF) in normal human subjects (smokers and non-smokers) and in patients with chronic sinusitis. CBF at maxillary sinus was also examined in the patients chronic sinusitis. The result was as follows.

1) No significant difference in nasal CBF was found between the non-smokers and the smokers in the initial measurement immediately after the sampling. In the smokers, CBF at 60, 80, 100 and 120 min after the initial measurement was significantly slower than at the initial measurement and than the corresponding measurements in non-smokers.

2) No significant difference was found in nasal CBF between normal human subjects and patients with chronic sinusitis.

3) In patients with chronic sinusitis, maxillary CBF in the severe lesion was significantly slower than those of mild or moderate lesions.