

## I. 粘液線毛機能とは

気道の防御機構には物理的防御機構と免疫学的防御機構があり、いずれも生体の維持に不可欠なものである。しかしこの両者は独立した存在であり、一方の防御機構の破綻を他方の防御機構で補うことはできない。物理的防御機構の中心的存在が粘液線毛機能である。上気道では鼻腔、副鼻腔、中耳、耳管などに、また下気道では気管から終末細気管支にかけて、正常の状態では活発な粘液線毛機能が営まれている。

実際に粘液線毛機能の破綻が起こるとどのような状態が生じるのであろうか。その典型例は Kartagener 症候群を含む原発性線毛運動不全症にみることができる。本症では先天的に線毛運動の欠損や異常があり、このため粘液線毛機能は障害されている。本症を有する患者は幼児期より頻回に上気道、下気道の感染を繰り返す。特に慢性副鼻腔炎、慢性気管支炎、気管支拡張症を伴うものが多い。鼻漏過多は出生時より著明で、“He was born with a cold” と形容されるほどである。鼻をかむ回数は1時間に平均1回、70%の患者が、鼻漏が粘稠すぎて鼻をかむことでは鼻漏を十分に除去できないという。急性中耳炎発症の頻度も高く、滲出性中耳炎は高率に認められる。

粘液線毛機能の破綻は先天的な原発性線毛運動不全症のみならず、以下に述べる粘液線毛機能を決定する因子の障害により後天的に生じうる<sup>1)</sup>。その決定因子とは、①線毛の運動性や線毛の数などの線毛側の因子、②外層粘液の物理的性質や量などの粘液側の因子、それに、③線毛と粘液との相互作用、である。このいずれかが障害されても粘液線毛機能は低下することになる。このうち①と②は特殊な測定機器が必要であ

ることから、一般検査としては利用が困難であり、③についてはさらに検討が容易でない。①②③の結果営まれている粘液線毛輸送機能の測定は比較的容易で粘液線毛機能のスクリーニングとして有用である。そこで本編では鼻腔の粘液線毛輸送機能の測定を中心に述べてみたい。

## II. 鼻腔の粘液線毛輸送機能測定法

粘液線毛輸送機能は、実際に異物を運搬して輸送排除する能力、すなわち粘液線毛輸送 (mucociliary transport)、または粘液線毛浄化 (mucociliary clearance; MCC) として測定される。図1に鼻腔側壁における粘液線毛輸送の方向を示した。鼻腔の前端では粘液流動は前方に向かうが、残りの大部分の部位では咽頭に向かって粘液線毛輸送が営まれている。鼻腔の粘液線毛輸送は、咽頭に向かう通路の一定の2点間距離を輸送される指標によって測定される。

粘液線毛輸送機能測定に用いられる指標は可溶性物質と不溶性物質に大別される。不溶性物質を指標として用いた場合、粘液層の外層粘液の輸送をみることになり、可溶性物質では外層粘液と線毛間液の両者による輸送を測定することになる。

### 1. 不溶性物質による測定

主なものに、不溶性物質として<sup>99m</sup>Tcで標識した直径0.5mm以下のレジン球を用い、その動きを外部からガンマカメラで捕らえる方法 (図2)<sup>2)</sup>とX線不透過物質を指標とするものがある。RI 標識レジン球法やX線不透過ディスク法は鼻腔の特定部位の粘液線毛輸送機能を選択的に測定できる長所をもつが、手技に

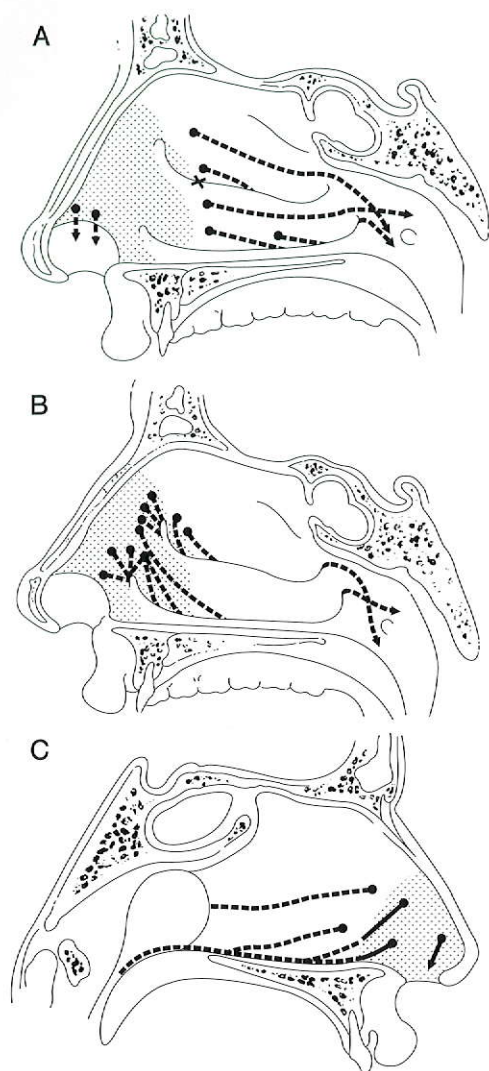


図1 鼻腔の粘液線毛輸送機能

- A：線毛領域の粘液線毛輸送（鼻腔側壁）  
B：無線毛領域の粘液線毛輸送（鼻腔側壁）  
C：鼻中隔の粘液線毛輸送

鼻腔前方のドット部位は無線毛領域を示す。矢印は粘液線毛輸送の方向を示す。

（参考文献17より引用）

熟練を要することや、RI センター利用上の制約のため、手軽な臨床検査となり難い短所を有している。

## 2. 可溶性物質による測定

可溶性物質としてサッカリンを用いるサッカリン法<sup>3)</sup>と<sup>99m</sup>Tc 標識ヒト血清アルブミンを用いる鼻腔シンチグラフィがある。

サッカリン法は最も簡単で、日常手軽に臨床に用い



図2 ガンマカメラによる粘液線毛輸送機能の測定

被検者を仰臥位とし、ガンマカメラ（\*）により鼻腔内に置かれた標識を追跡する。

ることができる検査法である。測定方法は鼻中隔または下甲介上面の粘膜で中甲介前端の位置にサッカリン顆粒をおき、サッカリンが溶解して粘液線毛機能により運搬されて、咽頭で甘味として認知されるまでの時間を測定するもので、これをサッカリン時間（saccharin time；ST）と呼んでいる（図3）。短所としては、個体によって輸送距離が異なるものを一律に時間として表現するため正確性に欠けること、また後鼻漏とともに嚥下されると甘さとして認知されないことがあることである。

## Ⅲ. 健常成人の粘液線毛機能

レジン球法による鼻腔の粘液線毛輸送速度（mucociliary transport rate；MTR）は0～14.8 mm/分、平均5.8 mm/分±3.3（1SD）であった（図4）<sup>4)</sup>。

サッカリン法により18～100歳までのSTを測定すると、少なくとも59歳までは粘液線毛輸送に対する加齢の影響はなく、60歳以上でもその70%に加齢の影響はみられなかった<sup>5)</sup>。15歳から59歳までの正常成人のSTは13.7分±8.9であり、これより2SDの上限は31.5分である。正常者の98%は30分以内に含まれるため、STの正常範囲は30分までとみなせばよいと考えられる（図5）。健常小児のSTは5歳以上では健常成人と差を認めないことより、小児においても30分以内をSTの正常値とみなしてよいと考えられる<sup>5)</sup>。

なお、粘液線毛機能測定に際しては、シガレットスモークの線毛機能への影響を考え、喫煙歴を知ると



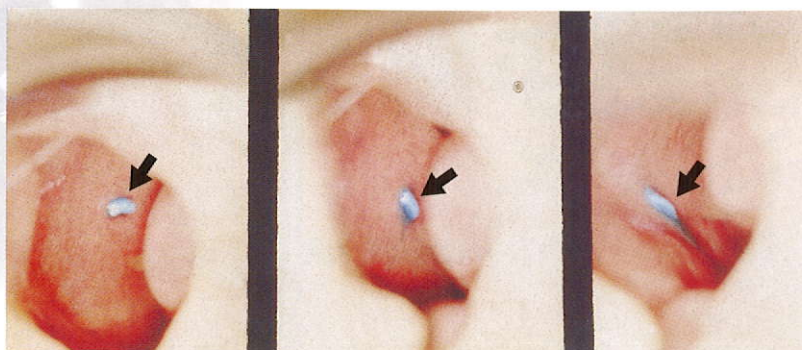


図3 サッカリン法による粘液線毛輸送機能の測定

鼻中隔に置かれたサッカリン顆粒が溶解し粘液線毛輸送機能により鼻腔後方に輸送されるところを左方から右方に向かい経時的に示した。用いたサッカリン顆粒(◀)はサッカリンと賦形剤を1:1とし、ブルーの色素を加えて粒状にしたもの。

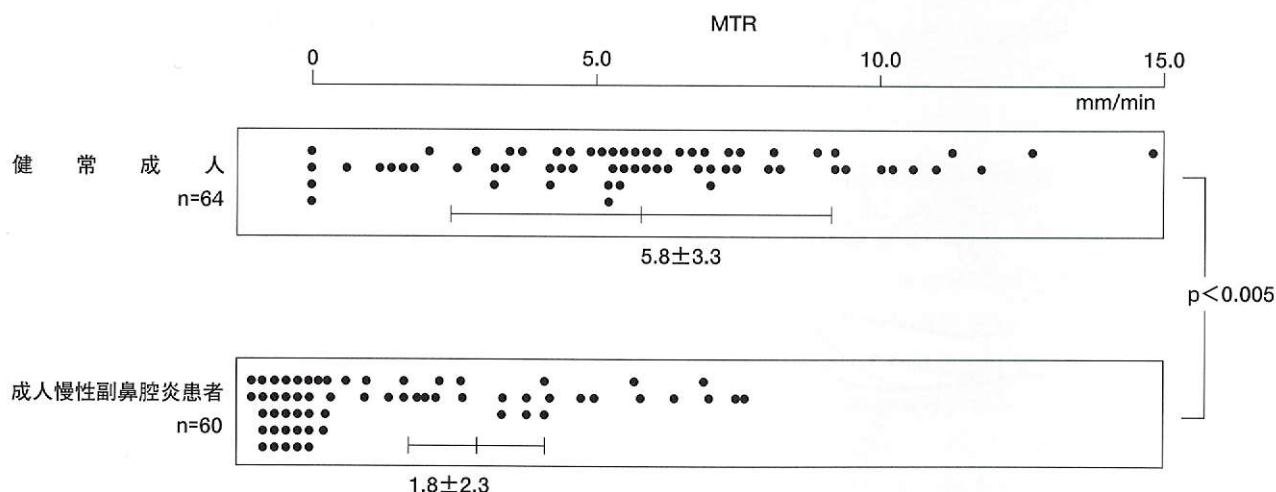


図4 健康成人と成人慢性副鼻腔炎患者の鼻腔の粘液線毛輸送速度 (MTR)

もに60歳以上の加齢の影響も考慮せねばならない。

#### Ⅳ. 慢性副鼻腔炎患者の粘液線毛機能

レジソ法による成人慢性副鼻腔炎患者の鼻腔の MTR は0~7.6 mm/分, 平均1.8 mm/分 $\pm$ 2.3であり, 前述の正常成人のそれと比較して有意に低下していた (図4)<sup>4)</sup>。

59歳以下の成人慢性副鼻腔炎患者の ST はその半数が30分を越えており, 慢性副鼻腔炎患者には鼻腔の粘液線毛機能が正常なものと低下したものが存在していることがわかる (図5)。

慢性副鼻腔炎患者を根治手術適応群と保存的療法群に分けた場合, 鼻腔の MTR は前者が後者に比較して有意に低下していた。また, 正常群に比して根治手術適応群は有意に低下していたのに対し, 保存的療法群では有意差を認めなかった (図6)<sup>6)</sup>。この結果は副鼻腔炎が重症化するほど, 鼻腔の粘液線毛機能障害が高度化することを示唆するもので, 本症における粘液線毛機能の測定は重症度の一指標となりうるものと考えられる。

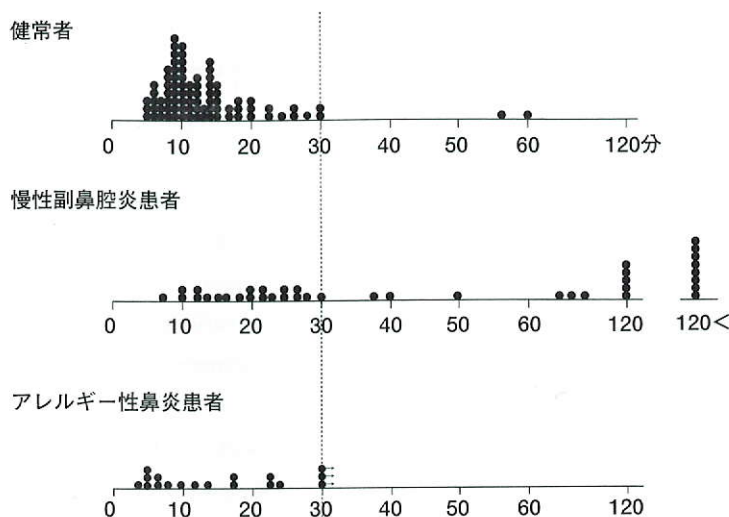


図5 サッカリン時間 (ST)

120分を経過しても甘みを訴えない場合には120<と示した。

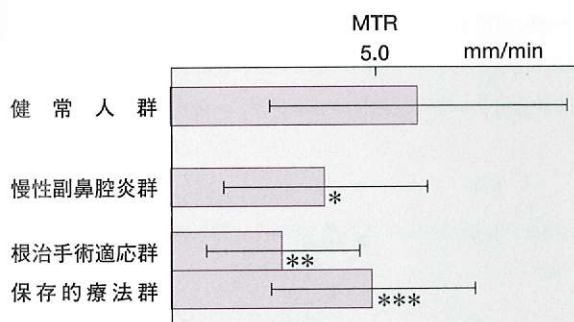


図6 慢性副鼻腔炎の手術適応群と保存的療法群の MTR の比較

\*：対照群に比し有意差 ( $p < 0.05$ ), \*\*：対照群に比し有意差 ( $p < 0.01$ ), \*\*\*：根治手術適応群に比し有意差 ( $p < 0.025$ ).

(参考文献6より引用)

## V. アレルギー性鼻炎患者の粘液線毛機能

気管支喘息患者では下気道の粘液線毛輸送機能は正常人に比べ低下しており、特にその発作期には障害の程度が増強することが報告されている<sup>7)</sup>。鼻アレルギー患者において鼻腔の MTR をテフロンディスクを標識として抗原曝露前と後に測定した Guercio らの結果では、MTR は抗原曝露後30分、60分ともに曝露前に比べ有意に低下していた<sup>8)</sup>。レジン球を標識とした Kaya らの報告では、アレルギー性鼻炎患者の鼻腔の MTR は正常人のそれに比し有意に低下していた<sup>9)</sup>。

一方、Whill と Mygind は、抗原曝露前と曝露30分後とでは鼻腔の ST に差を認めなかったとしている<sup>10)</sup>。また通年性の小児アレルギー性鼻炎患者と正常児の鼻腔の ST を測定した検討でも、両群間に差は認められなかった<sup>11)</sup>。

## VI. 鼻腔の粘液線毛機能検査 —結果の解釈—

レジン球法など不溶性物質を用いた MTR の結果は外層粘液の動きを観察していることを意味し、粘液線毛輸送機能を正しく反映している。一方、可溶性物質を用いた場合には外層粘液と線毛間液の動きをみることになる。したがって、ST の測定はあくまでもスクリーニング検査とみるべきである。また健常人でも図5でみるごとく ST が30分を越える、いわゆる slow mover が存在することも念頭に入れておくべきである。

慢性副鼻腔炎患者の約半数は MTR が遅延し ST も延長している (図4, 図5)。慢性副鼻腔炎における粘液線毛輸送機能の低下は線毛数の減少、外層粘液の粘・弾性率の上昇、線毛と粘液の相互作用の障害が主として関与しているが<sup>11), 12)</sup>、治療により病変が改善に向かうと粘液線毛輸送機能は改善する (図7)<sup>13)</sup>。すなわち、大部分の慢性副鼻腔炎患者では粘液線毛輸送機能



能の低下は、病変による結果であり、低下することでさらに病変を悪化させる悪循環をきたす。また、粘液線毛輸送機能の低下しているもののごく一部に原発性線毛運動不全症などが存在しているため、これを見逃さないことが大切である。さらに治療前後で粘液線毛輸送機能を測定することにより、治療効果の判定の一指標に用いることも可能である<sup>14)</sup>。図8に羽柴らの14員環マクロライド経口投与の結果を例として示した<sup>15)</sup>。

アレルギー性鼻炎患者ではMTRが低下したが、STに延長はみられなかった。すなわち外層粘液輸送機能は低下しているが、線毛間液のそれは低下していないことがうかがえる。アレルギー性鼻炎では多量の鼻汁が産生され、外層粘液の層の厚さが増大する。この状態では線毛運動は外層粘液の下方には伝えられても上方部には伝えられずMTRが低下する。しかし線毛は線毛間液中で普段と変わらぬ運動をしているため、線毛間液の輸送機能は正常であり、したがってSTも延長しないのではないであろうか。また線毛間液の量が増大すると、線毛間液の輸送機能は正常にも関わらず線毛の先端が外層粘液と接することができずにMTRが低下する可能性も存在する<sup>16)</sup>。このよう

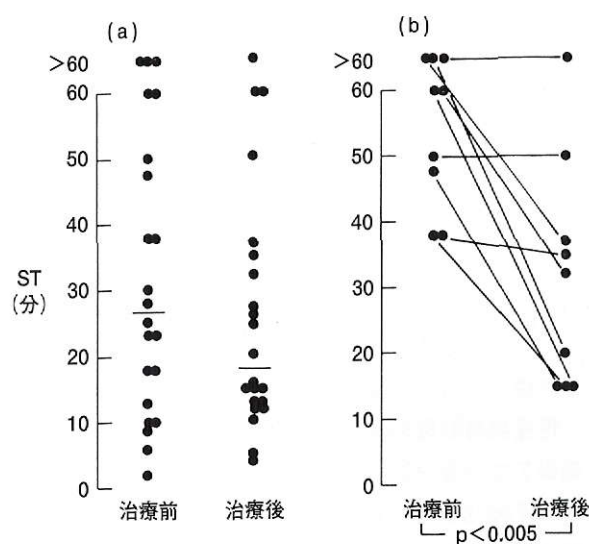


図7 上顎洞洗浄療法のSTに及ぼす効果

(a): 上顎洞洗浄療法治療前と治療後のST, (b): 治療前に30分以上とSTが延長していた患者の治療後のST

(参考文献13より引用)

に、アレルギー性鼻炎の粘液線毛機能については、その解釈が想像の域を出ていないことから、その臨床的な意義の確立は今後の課題と考えられる。

## 参考文献

- 1) Majima Y, Sakakura Y, Matsubara T, et al.: Possible mechanisms of reduction of nasal mucociliary clearance in chronic sinusitis. Clin Otolaryngol 11:55-60, 1986
- 2) Sasaki Y, Togo Y, Wagner HN Jr, et al.: Mucociliary function during experimentally induced rhinovirus infection in man. Ann Otol Rhinol Laryngol 82:203-11, 1973
- 3) Andersen I, Camner P, Jensen PL, et al.: Nasal clearance in monozygotic twins. Am Rev Respir Dis 110:301-05, 1974
- 4) Sakakura Y, Ukai K, Majima Y, et al.: Nasal mucociliary

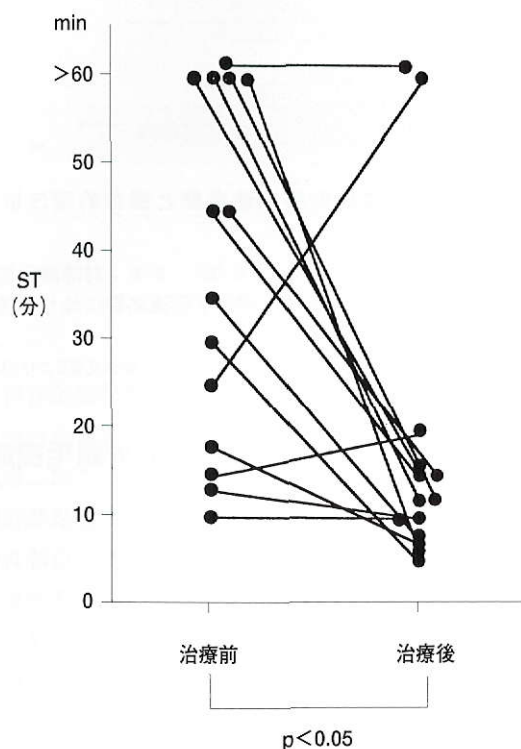


図8 慢性副鼻腔炎患者のマクロライド療法前後のSTの変化

(参考文献15より引用)

- clearance under various conditions. *Acta Otolaryngol* 96: 167-73, 1983
- 5) Sakakura Y, Majima Y, Harada T, et al.: Nasal mucociliary transport of chronic sinusitis in children. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 118:1234-37, 1992
  - 6) 坂倉康夫, 嶋 致雄, 鵜飼幸太郎ほか: 慢性副鼻腔炎患者の鼻粘膜粘液繊毛機能と塩酸エプラジノンの効果. *耳鼻展望* 21 (補1):13-20, 1978
  - 7) Wanner A, Salathé M, O'Riordan TG: Mucociliary clearance in the airways. *Am J Respir Crit Care Med* 154: 1868-1902, 1996
  - 8) Guercio JP, Birch S, Fernandez RJ, et al.: Deposition of ragweed pollen and extract on nasal mucosa of patients with allergic rhinitis: Effect on nasal flow resistance and nasal mucus velocity. *J Allergy Clin Immunol* 66:61-69, 1980
  - 9) Kaya S, Ercan MT, Laleli Y: Measurement of nasal mucociliary activity in man with <sup>99m</sup>Tc-labelled resin particles. *Arch Otorhinolaryngol* 239:267-72, 1984
  - 10) Wihl JA, Mygind N: Studies on the allergen-challenged human nasal mucosa. *Acta Otolaryngol* 84:281-86, 1977
  - 11) Ukai K, Sakakura Y, Miyoshi Y, et al.: Pathophysiological condition of the nose of asthmatic children with subclinical nasal allergy. *Rhinology* 24:133-40, 1986
  - 12) Majima Y, Hirata K, Takeuchi K, et al.: Effects of orally administered drugs on dynamic viscoelasticity of human nasal mucus. *Am Rev Respir Dis* 141:79-83, 1990
  - 13) Sakakura Y, Majima Y, Saida S, et al.: Reversibility of reduced mucociliary clearance in chronic sinusitis. *Clin Otolaryngol* 10:79-83, 1985
  - 14) 間島雄一, 坂倉康夫: 慢性副鼻腔炎に対する治療効果の他覚的評価について. *日鼻科会誌* 31:294-302, 1992
  - 15) 羽柴基之, 宮本直哉, 木村利男ほか: 慢性副鼻腔炎に対するエリスロマイシン誘導体 (クラリスロマイシン) の効果. *日鼻科会誌* 31:269-80, 1992
  - 16) 間島雄一: 鼻アレルギーにおける鼻汁分泌と線毛運動. 富岡玖生ほか(編), *気道アレルギー '97-気管支喘息とアレルギー性鼻炎*, 東京, メディカルレビュー社, pp21-27, 1997
  - 17) Mygind N: Nasal allergy. Oxford, Blackwell Science, pp50, 1978

