

Session 2: 粘液線毛系機序

粘液線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—

間島雄一 坂倉康夫 松原隆志 平田圭甫¹⁾

はじめに

粘液線毛輸送機能は気道に吸入された外界の異物を除去する役割を担っていることから、気道の防御機構の一主要因子と考えられている。原発性線毛運動不全症 (Primary ciliary dyskinesia—PCD) における下気道の閉塞性疾患や慢性副鼻腔炎の合併は粘液線毛輸送機能障害による結果である¹⁾。また、Bang と Foard²⁾ はニワトリに cilio toxic な薬剤を投与して正常な粘液線毛輸送機能を障害するとウイルス感染が増強すると報告しており、Nozaki³⁾ は同様の処理で呼吸上皮でのウイルス感染の拡がり容易になったとしている。

このように生体にとって重要な役割を果たしていると考えられる粘液線毛輸送機能は、慢性気管支炎⁴⁾、cystic fibrosis⁵⁾、慢性副鼻腔炎⁶⁾などの気道疾患で低下しており、このため、過剰に分泌された気道粘液の排出が障害されて、さらに病状を悪化させるという悪循環を繰り返すことになる。本稿では気道の粘液線毛輸送機能に及ぼす気道粘液の影響について述べ、さらに気道の慢性炎症性疾患における粘液線毛輸送機能の低下の機構について考察を加えた。

1 粘液線毛輸送機能の成り立ち

粘液線毛輸送機能は十分な線毛活性があり、至適な mucous blanket があり、両者の間に調和した相互作用があって、初めて成立する。線

毛活性は線毛打頻度、振幅、協調性によって規定され、それには線毛細胞とその線毛が十分に存在することが前提である。Mucous blanket は Lucas と Douglas⁷⁾ が述べているごとく、二層構造をとると考えられる。異物を捕捉し、咽頭へ運ぶのは外層液 (outer mucous layer) で、そのレオロジー的な性質と量が重要である。その下方で線毛が運動を営む層である線毛間液 (periciliary fluid) の性質についてはほとんど不明であるが、後述するごとく、その量が重要である。さらに、線毛と mucous blanket が調和した相互作用を営むことが必要で、線毛、mucous blanket、両者の相互作用のいずれが障害されても粘液線毛輸送機能に影響を及ぼすと考えられる。

2 粘液線毛輸送機能に及ぼす気道粘液の影響

外層液 (outer mucous layer) のレオロジー的な性質が粘液線毛輸送機能に及ぼす影響を知るために、カエル口蓋線毛モデル^{8,9)}を用いた。カエル口蓋を摘出し、一定時間保存するとカエル口蓋自体の粘液産生細胞からの粘液は分泌し尽くされ、枯渇した状態になるが、口蓋粘膜上皮の線毛は、なお活発に運動を続ける。つまり、粘液線毛系の粘液系を欠いた線毛モデルが得られるわけである。この線毛モデルの上に粘液を置き、カエル口蓋上の粘液線毛輸送速度を求めることができる。この場合、カエル口蓋の

Key words: Mucociliary clearance, Mucus, Cilia, Chronic sinusitis

¹⁾三重大学医学部耳鼻咽喉科 (主任: 三吉康郎教授)

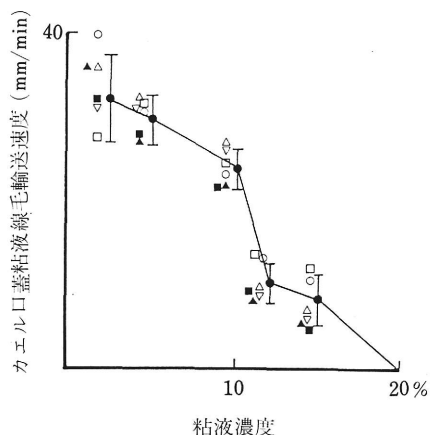


図1 再生粘液濃度の粘液線毛輸送速度に及ぼす影響⁹⁾

●: 平均±SD (n=6)。○, □, △などのシンボルは使用したカエル口蓋を示している

線毛運動は一定であるので、輸送速度はもっぱら外来性の粘液のレオロジー的性状に依存する^{9,10)}。

気道粘液を粉末化して生理的食塩水に溶解し、2.5, 5, 10, 12, 15, 20%の再生粘液を作製し、その2 μ lを水平に置いた口蓋線毛モデルの上にのせ、輸送速度を測定すると、濃度が高くなるにつれて輸送速度は低下し、20%再生粘液では輸送は認められなかった⁹⁾ (図1)。気道粘液(鼻汁)の乾燥重量と動的弾性率、動的粘性率との間には有意の正の相関がみられることから¹¹⁾、気道粘液の粘弾性が高くなれば粘液線毛輸送機能が障害されと考えられる。

慢性副鼻腔炎鼻汁のカエル口蓋粘液線毛輸送速度と鼻汁の乾燥重量との関係を見ると(図2)、乾燥重量が増すにつれカエル口蓋粘液線毛輸送速度は上昇し、乾燥重量が80 mg/g前後のところで最大の輸送速度を示し、これより乾燥重量が増加すると輸送速度は低下傾向を示した¹²⁾。このように自然の気道粘液では線毛により最も効果的に運搬される至適なレオロジー的性状が存在すると考えられる。ここではレオロジー的性質に強い影響を示す乾燥重量をパラメーターとしたが、理論的には最も強い影響を

持つと考えられる動的弾性率を含めて¹³⁾、いかなるレオロジーのパラメーターが粘液線毛輸送機能に影響を及ぼすか、今後さらに追求されるべき課題であろう。

3 気道疾患モデルとしての鼻腔と鼻汁

顔面中央に存在する固有鼻腔(以下鼻腔)は、その表面を下気道と同様に多列円柱線毛上皮で被われており、活発な粘液線毛輸送機能が鼻腔の前方より咽頭に向かって営まれている。鼻腔をとりまく顔面骨内に表面を線毛上皮で被われた副鼻腔が存在し、小孔を経て鼻腔に開口している。鼻腔は線毛上皮を直視下に観察できること、麻酔や機械的刺激を加えずに産生された気道粘液(鼻汁)を採取できること、また採取に際し唾液の混入がないことなどの利点を有している。

慢性副鼻腔炎(chronic sinusitis, 以下CS)はわが国における主要な鼻疾患の1つである。副鼻腔に慢性炎症性病変があり、ここで過剰産生された粘稠な気道粘液は粘液線毛輸送機能により鼻腔に輸送され、ここで鼻汁の一部分を構成する。CS鼻汁は慢性気管支炎の喀痰に相当するものと考えられ、またCSの副鼻腔と気管支炎の気管支の組織像は類似の像を呈するといわれている^{14,15)}。

このように、CSは慢性炎症性気道疾患における粘液線毛輸送機能の研究に理想的なモデルと考えられる。

4 慢性副鼻腔炎患者の鼻粘膜粘液線毛輸送機能に及ぼす気道粘液の役割

CS鼻汁は肉眼的に粘性鼻汁と粘膿性鼻汁に大別でき、前者は比較的軽症例に、後者は重症例に認められる傾向が強い。両鼻汁のカエル口蓋粘液線毛輸送速度は、重症例に多い粘膿性鼻汁の方が軽症例に多い粘性鼻汁に比べ有意に高値(速い)を示した¹⁰⁾ (図3)。

一方、CS患者の鼻粘膜粘液線毛輸送機能をTc^{99m}で標識したレジン球を用いて測定すると、重症例、すなわち手術療法適応群では粘液

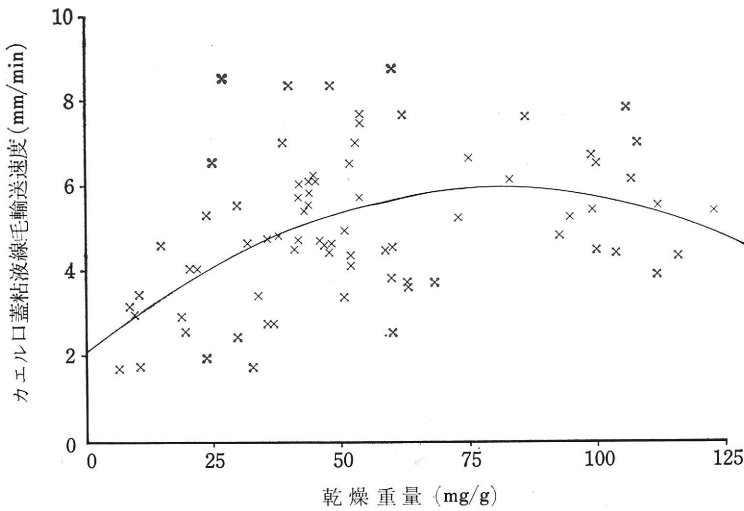


図2 気道粘液のカエル口蓋粘液線毛輸送速度と乾燥重量との関係¹²⁾
 $y = -0.0006x^2 + 0.0965x + 2.0471$ で示される放物線の有意の相
 関を示す ($r = 0.4717$, $p < 0.001$)

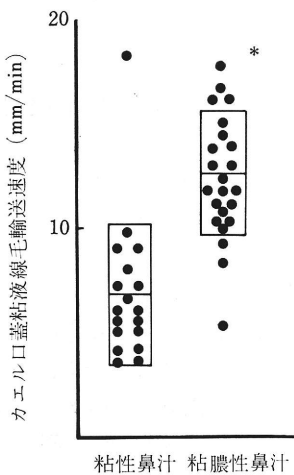


図3 慢性副鼻腔炎患者鼻
 汁のカエル口蓋粘液
 線毛輸送速度¹⁰⁾
 * 粘性鼻汁に比べ有意に高値
 ($p < 0.005$)

□ : 平均±SD

線毛輸送機能は正常人(対照群)に比し、有意に低値を示したが、軽症例(保存的療法群)では有意の低下は認められなかった¹⁶⁾(図4)。

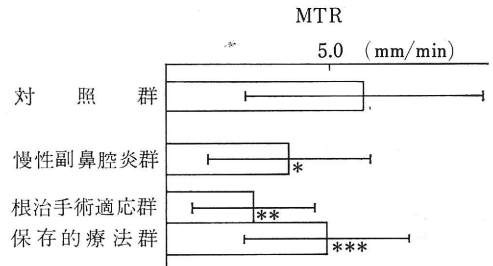


図4 鼻中隔粘膜の MTR¹⁶⁾, 平均 mm/min ± SD

* 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 ($p < 0.025$)

この相反する結果、つまり、重症例の CS 患者の粘液線毛輸送機能は正常人や軽症例に比して低下しており、一方、重症例にみられる粘膿性鼻汁の *in vitro* での線毛輸送速度は軽症例にみられる粘性鼻汁に比し速い輸送速度を示した事実から、CS 患者における鼻粘膜粘液線毛輸送機能低下に鼻汁の性状が関与していないのではないかと想像された。

この点をさらに明らかにするべく、次のごとき検討を行った。非喫煙者で CS 患者の一侧鼻

表 1 鼻粘膜粘液線毛輸送機能正常群と遅延群より得た鼻汁のカエル口蓋粘液線毛輸送速度

鼻粘膜粘液線毛輸送機能	カエル口蓋粘液線毛輸送速度	例数
正常群 (ST \leq 30分)	5.93 \pm 1.04 mm/min	16
遅延群 (ST $>$ 30分)	5.54 \pm 1.94 mm/min	22

腔より、鼻汁を吸引採取し、その直後に同一側の鼻腔の鼻粘膜粘液線毛輸送機能を粘液線毛通過時間⁶⁾ (以下 ST) を計測することにより測定した。採取した鼻汁は、そのカエル口蓋粘液線毛輸送速度を測定した。ST は鼻粘膜の上においた saccharin 顆粒が粘液線毛輸送により運搬されて、上咽頭で甘さとして感じるまでの時間を測定することにより求めた。120 分以上を経過しても甘さを訴えない場合には、120 分以上として記録した。

CS 患者の ST は 8~120 分以上と幅広く分布していた。正常人の ST の大部分は 30 分以内であることから⁶⁾、CS 患者を ST が 30 分以内のもの (ST 正常群) と 30 分以上のもの (ST 遅延群) とに分類した。ST 正常群は 16 名で ST は 8~23 分に分布していた。また ST 遅延群は 22 名で ST は 40~120 分以上に分布していた。両群の年齢、性別構成に差は認められなかった。

表 1 に ST 正常群と遅延群より採取した鼻汁のカエル口蓋粘液線毛輸送速度を示した。ST 正常群は 5.93 \pm 1.04 mm/min, ST 遅延群は 5.54 \pm 1.94 mm/min で、両群の鼻汁の輸送速度に有意差は認められなかった。

このように、背景が同じで ST が全く異なる両群より得た鼻汁のカエル口蓋粘液線毛輸送速度に両群で差が認められなかったことより、CS 患者の鼻粘膜粘液線毛輸送機能の決定に鼻汁 (気道粘液) のレオロジー的性状は強く関与していないことが明らかとなった。

5 慢性副鼻腔炎患者の鼻粘膜粘液線毛輸送機能に及ぼす線毛の役割

すでに述べたごとく、粘液線毛輸送機能には十分な線毛活性のあることが必要である。CS

患者の鼻腔の線毛打頻度は正常人のそれと差がないと報告されており¹⁷⁾、また、振幅や協調性に重要な影響を及ぼすとされる線毛微細構造にも鼻粘膜の大部分の線毛に異常が認められなかったとされている¹⁸⁾。それでは CS 患者の鼻腔において線毛数はどうなのか。本疾患の粘液線毛機能低下に線毛数の減少が関与するか否かを次のごとく検討した。

CS 患者で重症例である手術適応例 14 例の鼻粘膜 (下鼻甲介粘膜) を術中に採取し、走査電子顕微鏡にて、その表面微細構造を観察した。

1 資料につき無作為に 1000 倍視野で 5 視野を観察し、画像分析装置により線毛が一定の上皮面積に占める割合を百分率で表現した¹⁹⁾。14 例の鼻粘膜は 90.2 \pm 9.9% が線毛により被われており、形態学的にも正常鼻粘膜と差は認められなかった²⁰⁾。CS 患者の鼻粘膜粘液線毛輸送機能の低下は線毛の障害によるものでないことが強く示唆された。

6 粘液線毛輸送機能低下に関与する *in vivo* 因子

粘液線毛輸送機能には、線毛と mucous blanket と、この両者の調和した相互作用が必要であることはすでに述べたが、CS 患者の粘液線毛機能低下が粘液や線毛のためではないとすると、この両者の相互作用の障害による可能性が考えられる。表 2 にこれまで報告された相互作用の主な障害を、図 5 にその機構を図示した。mucous blanket の二層モデル (図 5-a) において線毛間液が減少すると外層液は降下して、線毛と外層液との接触面積は大となり、線毛は粘弾性の高い外層液の中で動かねばならず、このため粘液線毛輸送機能は低下する²¹⁾ (図 5-b)。一方、線毛間液が増加すると線毛と外層液との接触が阻害され、粘液線毛輸送機能は低下する²²⁾ (図 5-c)。つまり適度の量の線毛間液の存在で最も理想的な粘液線毛輸送機能が得られるといえる。生理的食塩水は線毛間液の量を増加させるといわれており²³⁾、ST 正常者では生理的食塩水の鼻内投与で投与前後の ST に差はな

表 2 粘液線毛輸送機能を低下させる *in vivo* 因子

<i>In vivo</i> 因子	観察動物	観 察 条 件	報 告 者
線毛間液の減少	—	慢性炎症性気道疾患	Litt (1970) ²¹⁾
線毛間液の増加	イヌ	Methacholine 投与	Proctor ら (1978) ²²⁾
Tethering (つなぎ止め) 現象	ニワトリ	脱水	Bang & Bang (1963) ²⁴⁾
		SO ₂ 曝露	間島ら (1981) ²⁵⁾
		ウイルス (NDV) 感染	Sakakura (1983) ²⁶⁾
外層液の増加	ラット	SO ₂ 曝露	Dalhamn (1956) ²⁷⁾

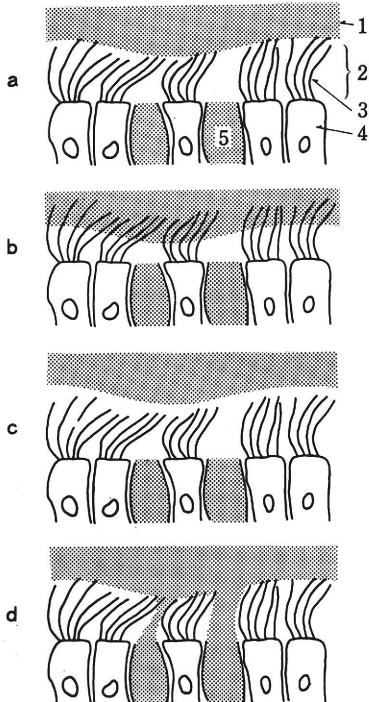
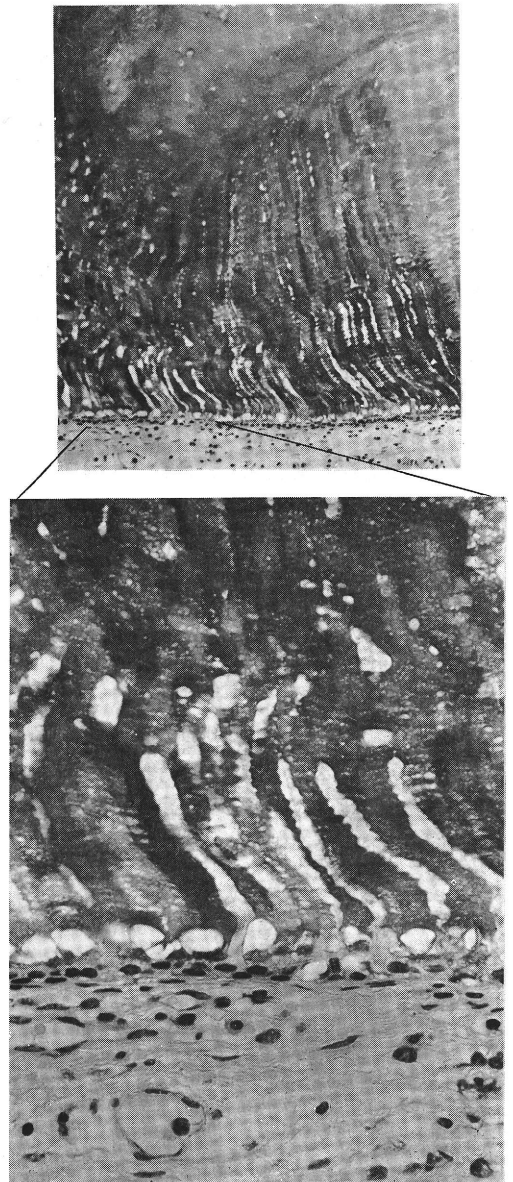


図 5 a: 正常の粘液と線毛との関係
 1. 外層液 (outer mucous layer)
 2. 線毛間液 (periciliary fluid layer)
 3. 線毛 4. 線毛細胞 5. 杯細胞
 b: 線毛間液の減少
 c: 線毛間液の増加
 d: Tethering (つなぎ止め) 現象

図 6 慢性副鼻腔炎副鼻腔 (上顎洞) 粘膜のつなぎ止め (tethering) 現象

上方にある粘液は下方にある粘膜上皮に粘液の帯でつなぎ止められており (写真上), 粘液の帯は粘膜上皮の杯細胞より産生されている (写真下)。HE, AB(pH=2.6) -PAS, ×100 (上), ×400 (下)



かったが、CS 患者では投与後、前に比し ST が有意に改善したことからも²⁸⁾、CS 患者の鼻粘膜粘液線毛輸送機能低下に線毛間液の減少の関与が示唆される。

外層液が分泌腺や杯細胞から分泌された粘液で分泌細胞につなぎ止められる現象が存在する。図 6 は CS 患者の副鼻腔粘膜の AB-PAS 染色で、外層液は断絶することなくメデュースの髪のようにうねって杯細胞に連なっている。この場合、杯細胞の間に存在する線毛細胞の線毛がいかにも正常に働いても粘液線毛輸送は生じない(図 5-d)。われわれはこれを、粘液のつなぎ止め現象(tethering phenomenon)と名付けた(図 6)²⁵⁾。脱水²⁴⁾、SO₂ 曝露²⁵⁾、ウイルス感染²⁶⁾にもこのような現象が観察されることから、この現象は気道に種々の刺激が加わった時に生ずる、極めて普遍的な現象ではないかと考えられ、CS 患者では副鼻腔のみならず鼻腔でも本現象が粘液線毛輸送機能低下に関与しているものと考えられる。また、この現象は粘液線毛機能の低下のみばかりでなく、鼻のかみやすさ、痰の切れにも関係し、临床上、極めて重要な意味をもつものと思われる。

線毛間液の減少や増加、つなぎ止め現象はいかなるレオメーター、線毛運動測定装置をもってしても *in vitro* で検出することができない、*in vivo* にのみ存在する正常な粘液と線毛の相互作用を妨げる病的な要因である。われわれはこれを *in vivo* 因子と名付けている。

このように、*in vivo* 因子の存在は CS のみならず気道の慢性炎症性疾患においても粘液線毛輸送機能低下の主要因子となっている可能性は強く、したがって *in vivo* 因子の形成原因の究明と、これをいかに改善して正常の粘液線毛輸送機能を回復させるかが、気道の慢性炎症性疾患の治療に重要な今後の課題と考えられる。

稿を終るにあたり、貴重なご意見とご指導をいただいた三吉康郎教授に感謝の意を表します。

本研究の一部は真鈴川寛耳鼻咽喉科研究基金によった。

文 献

- 1) 坂倉康夫：纖毛機能不全をめぐる臨床的諸問題—特に原発性纖毛運動不全症を中心として，耳鼻展 **26**: 185~189 (1983)
- 2) Bang F.B. & Foard M.A.: Experimentally induced changes in nasal mucous secretory systems and their effect on virus infection in chickens. II. Effects on adsorption of Newcastle disease virus, *J. Exp. Med.* **130**: 121~140 (1969)
- 3) Nozaki S.: Defence mechanism against Newcastle disease virus in chicken maxillary sinus, *Mie Med. J.* **30**: 155~166 (1980)
- 4) Santa Cruz R. *et al.*: Tracheal mucous velocity in normal man and patients with obstructive lung disease; Effects of terbutaline, *Am. Rev. Respir. Dis.* **109**: 458~463 (1974)
- 5) Wong J.W. *et al.*: Effects of gravity on tracheal mucus transport rates in normal subjects and in patients with cystic fibrosis, *Pediatrics* **60**: 146~152 (1977)
- 6) Sakakura Y. *et al.*: Nasal mucociliary clearance under various conditions, *Acta Otolaryngol.* **96**: 167~173 (1983)
- 7) Lucas A.M. & Douglas L.C.: 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)
- 8) Sadé J. *et al.*: The role of mucus in transport by cilia, *Am. Rev. Respir. Dis.* **102**: 48~52 (1970)
- 9) 松原隆志ほか：粘液纖毛輸送機能に及ぼす気道粘液の影響，耳鼻 **86**: 22~29 (1983)
- 10) 間島雄一ほか：纖毛モデルとしてのカエル口蓋粘膜上皮，医学のあゆみ **128**: 20~22 (1984)
- 11) Matsubara T.: Physicochemical study of nasal secretions from patients with chronic sinusitis, *Mie Med. J.* **33**: 39~49 (1983)
- 12) 松原隆志ほか：粘液纖毛輸送と鼻汁の乾燥重量との関係について，耳鼻（投稿中）
- 13) 間島雄一ほか：気道粘液のレオロジー，医学のあゆみ **129**: 805~811 (1984)
- 14) Salvato G.: Some histological changes in

- chronic bronchitis and asthma, *Thorax* **23**: 168~172 (1968)
- 15) Reimer Å. *et al.*: The mucociliary activity of the upper respiratory tract. III. A function and morphological study on human and animal with special reference to maxillary sinus diseases, *Acta Oto-Laryngol.* (Suppl. **355**): 1~20 (1978)
- 16) 坂倉康夫ほか: 慢性副鼻腔炎患者の鼻粘膜粘液纖毛機能と塩酸エブラジノンの効果, 耳展 **21**: (Suppl. 1): 13~20 (1978)
- 17) Rutland J. & Cole P.J.: Nasal mucociliary clearance and ciliary beat frequency in cystic fibrosis compared with sinusitis and bronchiectasis, *Thorax* **36**: 654~658 (1981)
- 18) Takasaka T. *et al.*: Atypical cilia of the human nasal mucosa, *Ann. Otol. Rhinol. Laryngol.* **89**: 37~45 (1980)
- 19) 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)
- 20) 間島雄一ほか: 慢性副鼻腔炎患者の鼻粘膜粘液纖毛輸送機能低下に果す粘液と纖毛の役割, 日耳鼻 **87**: 1075~1081 (1984)
- 21) Litt M.: Mucus rheology. Relevance to mucociliary clearance, *Arch. Intern. Med.* **126**: 417~423 (1970)
- 22) Proctor D.F. *et al.*: Nasal mucociliary clearance in man, *Ciba Found Symp.* **54**: 219~234 (1978)
- 23) Ziment I.: Respiratory pharmacology and therapeutics, W.B. Saunders Co., Philadelphia (1978), pp. 41~56
- 24) Bang B.G. & Bang F.B.: Responses of upper respiratory mucosae to dehydration and infection, *Ann. N.Y. Acad. Sci.* **106**: 625~630 (1963)
- 25) 間島雄一ほか: SO₂ 曝露によるニワトリ鼻腔粘液纖毛機能低下の機構について, 耳鼻臨床 **74**: 1191~1203 (1981)
- 26) Sakakura Y.: Changes of mucociliary function during colds, *Eur. J. Respir. Dis.* **64**(Suppl. 128): 348~354 (1983)
- 27) Dalhamn T.: Mucus flow and ciliary activity in trachea of healthy rats and rats exposed to respiratory irritant gases (SO₂, NH₃, HCHO): A functional and morphologic (light microscopic and electron microscopic study), with special reference to technique, *Acta Physiol. Scand.* **36**(Suppl. 123): 1~161 (1956)
- 28) Majima Y. *et al.*: Mucociliary clearance in chronic sinusitis: Related human nasal clearance and *in vitro* bullfrog palate clearance, *Biorheology* **20**: 251~262 (1983)

Mechanisms of Mucociliary Dysfunction in Chronic Airway Diseases

Yuichi Majima *et al.*

*Department of Otolaryngology,
Mie University School of Medicine*

Nasal mucus was collected from 38 patients with chronic sinusitis and then, nasal mucociliary clearance (MCC) was determined. MCC was normal in 16 patients and decelerated in 22 patients. Mucociliary transport rate of the nasal mucus from these subjects on the frog palate was not significantly different between these two groups.

The Quantitative electron microscopic study revealed that cilia of the nasal mucosa were not injured.

Results indicate that other factors than rheological properties of the mucus and cilia may contribute to the mucociliary dysfunction in chronic sinusitis.