

粘液線毛機能の破綻とその対策

間島 雄一, 坂倉 康夫

Mucociliary Dysfunction and Its Treatments

Yuichi Majima, M.D. and Yasuo Sakakura, M.D.

Department of Otorhinolaryngology, Mie University School of Medicine, Mie

Mucociliary clearance serves to remove inhaled particulate matters from the upper and lower respiratory tracts. Since mucociliary clearance is composed of ciliary activity and mucus and their interactions, any abnormal function of these components could contribute to mucociliary dysfunction. Primary ciliary dyskinesia (PCD) is a congenital anomaly in ciliary structure, and mucociliary clearance is totally absent in such patients. Patients with PCD suffer from chronic upper and lower respiratory diseases, such as bronchiectasis, chronic sinusitis and otitis media with effusion. Thus, mucociliary clearance is essential to host defense mechanisms. Mucociliary dysfunction in PCD can not be treated properly, because ciliary activity is impaired due to the abnormal structure of the cilia.

Mucociliary dysfunction is also observed in upper and/or lower respiratory diseases even in patients without PCD. In these patients, mucociliary clearance is recoverable by treatment of the disease. The treatment of nasal mucociliary dysfunction in chronic sinusitis is discussed in relation to the mechanisms of nasal mucociliary dysfunction.

Key words : 原発性線毛運動不全症, 粘液線毛輸送機能, 慢性副鼻腔炎

I. 粘液線毛機能とは

気道の内腔を被う多列線毛円柱上皮の線毛は有効打と回復打を繰り返す周期運動を行い、個々の線毛は集団をなしてまとまりをもった協調運動をしている。粘液層は線毛周囲に存在する漿液性の線毛間液と、この上部に存在する粘液性の外層粘液とからなる。線毛は線毛間液の中で活発に周期運動を行い、その有効打の時に

線毛の先端が外層粘液を貫いてこれを一定方向に輸送している(図1-A)。このように線毛と外層粘液とこの両者の相互作用により形成されるのが粘液線毛機能(mucociliary clearance, 以下MCC)である。下気道のMCCは下気道末梢から気管に向かって、中耳では中耳腔から鼻咽腔に、そして鼻腔では前方(前鼻孔側)から後方(鼻咽腔側)に向かって存在している。なお副鼻腔のMCCは各副鼻腔の自然孔に向かって存在し、自然孔を出た後は鼻腔のMCCに合流して後方に運搬される。上気道や下気道に侵入し、外層粘液上に沈着した外界異物や局所で分泌された気道粘液は外層粘液とともに咽頭に送

三重大学医学部耳鼻咽喉科

別刷請求: 〒514-0001 津市江戸橋2-174

三重大学医学部耳鼻咽喉科

間島雄一

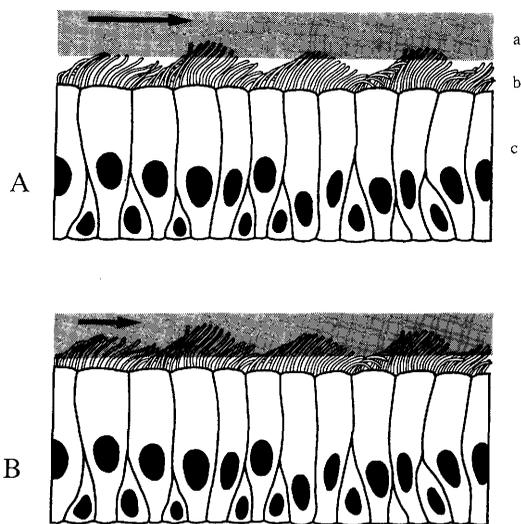


図1 粘液線毛機能の模式図

A: 正常状態。a: 外層粘膜, b: 線毛間液, c: 線毛細胞, 矢印の長さ: 輸送速度の速さを示す。
B: 線毛間液の減少状態。線毛間液の減少により外層粘液は下降して, 線毛は粘稠度の高い外層粘液中で運動せねばならず, このため輸送機能は低下する。

られて嚥下により消化管に排除される。

このような MCC は発生学的には古く, 生物にとって基本的で重要な物理学的防御機構の一つといえるが, もう一つの重要な防御機構である免疫学的防御機構と互いに代償することはできない。言い換えれば両機構のいずれか一方の機能が破綻しても他方でこれを補うことは不可能であるといえる。それでは MCC の破綻が生じればどのような病態が生じるであろうか。

II. 先天的粘液線毛機能不全

MCC が破綻した場合の典型例は原発性線毛運動不全症 (primary ciliary dyskinesia, 以下 PCD) にみることができる。PCD は常染色体劣性遺伝といわれ, その発生頻度は16,000人に1人といわれている。本症では先天的に線毛構造の異常があり, このため線毛運動の障害をきたす。線毛運動障害はその結果として MCC の障害を生ずることにより本症患者は MCC 不全の典型的な症状を訴える。すなわち幼小児期より慢性副鼻腔炎, 慢性気管支炎が必発である。特に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。鼻腔には粘膿性鼻漏をみとめ, 擤鼻は1時間に1回, 70%の患者が鼻漏が粘稠すぎて擤鼻で十分に鼻漏を除去できないと訴える。急性中耳炎の頻度は高くないが滲出性中耳炎は高率にみとめられる。風邪の罹患回数は正常人に比して変わらない。このような上下気道の症状は小児期の後半から青年期にかけて増悪し, 成人になるとある程度寛解する。このことが本症を有する患者が比較的高齢まで生存できる理由の一つとされている¹⁾。なお本症では精子の鞭毛の運動不全により男性では不妊を訴え, 女性では卵管の線毛運動障害による子宮外妊娠がみられる場合が存在する。

PCD は先天的な MCC 機能障害であるため, その MCC は機能を回復させることは困難である。したがってこのような症例に対する治療は対症療法に終始することを余儀なくされる。さて, MCC 機能不全は後天的にも生じうる。以下に後天的な MCC の破綻とその対策について述べてみよう。

III. 後天的粘液線毛機能不全

1. 慢性副鼻腔炎鼻腔の粘液線毛機能

慢性副鼻腔炎 (chronic sinusitis, 以下 CS) は副鼻腔に慢性炎症が生じ副鼻腔で過剰に産生された病的粘液がその自然孔を経て鼻腔に排泄され, 鼻腔にも病態を生ずる疾患で慢性鼻・副鼻腔炎とも呼ばれる。CS は先に述べた PCD においても必発であるが, PCD 以外の CS 患者のほうがはるかに多い。本症は本邦のみならずアジア諸国, 欧米で広く認められる世界的な鼻・副鼻腔疾患の一つといえる。

本疾患では鼻腔の MCC が低下している。図2は MCC の一つである粘液線毛輸送速度を正常成人と成人 CS 患者とで比較したものである。正常人の鼻腔の粘液線毛輸送速度は $5.8 \text{ mm/分} \pm 3.3 (1 \text{ SD}, \text{ 以下同様})$ であるのに対し CS 患者では $1.8 \text{ mm/分} \pm 2.3$ であり, CS 患者の鼻腔の粘液線毛輸送速度は有意に低下していた²⁾。この低下した MCC は治療により CS の病態が改善すると回復してくることが知られている³⁾。すなわち, 先天性の MCC 機能障害を伴わない CS では鼻腔の低下した MCC は可逆的で

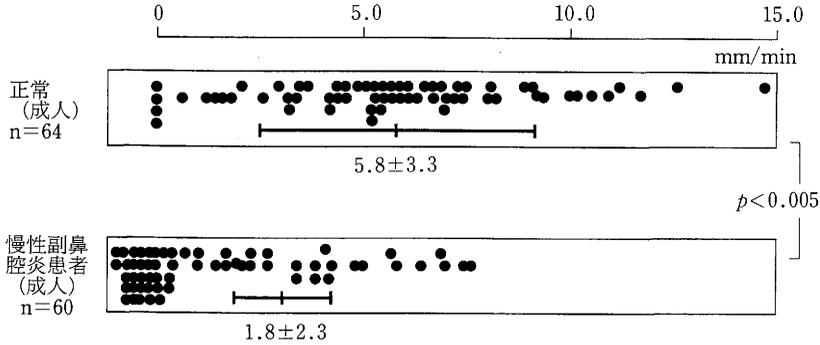


図2 鼻腔の粘液線毛輸送速度

正常成人に比し成人慢性副鼻腔炎患者は有意に遅い輸送速度を示す。また約半数の副鼻腔炎患者に粘液線毛輸送がみとめられなかった (輸送速度 0 mm/min)。

あり、回復しうるものといえる。

後天的な MCC 障害は CS のごとき病態の結果生ずるものであるが、いったん MCC の障害が生じると、それは原因病態の増悪因子、遷延化因子となる⁴⁾。すなわち、CS では鼻腔に気道液の貯留が生じ、また副鼻腔にも副鼻腔で産生された病的気道液が貯留する。鼻腔や副鼻腔の貯留液中には好中球を始めとする炎症細胞が多数認められる⁵⁾。好中球から放出された好中球エラスターゼや好中球以外の炎症細胞から産生された炎症性メディエーター、細菌由来物質、免疫複合体などが鼻腔、とくに副鼻腔に長期にわたり停滞し、副鼻腔における組織障害⁶⁾や鼻・副鼻腔の粘膜下腺を中心とする分泌細胞からの粘液の産生を促進して^{7,8)}、さらにこの悪循環を繰り返すこととなる。したがって鼻腔や副鼻腔の MCC の低下の原因を知り、これを改善することにより MCC を回復させることは CS において極めて重要な意義をもつこととなる。

2. 粘液線毛機能破綻の原因とその対策

鼻腔の MCC の低下の原因を検討するため鼻腔の線毛運動をみてみると正常人の線毛細胞の *in vitro* における線毛打頻度は $11.3 \text{ Hz} \pm 2.6$ 、慢性副鼻腔炎患者のそれは $11.9 \text{ Hz} \pm 1.1$ であり両者に差はみとめられなかった⁹⁾。また、CS 患者の手術適応例の鼻粘膜の表面微細構造を電子顕微鏡で観察すると、その $90.9\% \pm 9.9$ が線毛により被われており¹⁰⁾、形態学的にも正常粘膜と差は認められなかった。*in vitro* の線毛打頻

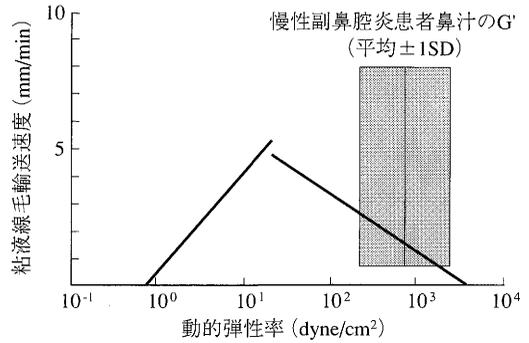


図3 気道液の動的弾性率 (G') と粘液線毛輸送速度との関係
慢性副鼻腔炎患者鼻汁の G' の分布を同時に示した。

度が *in vivo* のそれを必ずしも反映するとは限らないが、これらの結果より CS 鼻腔においては線毛側の障害は MCC の低下に大きく関与していないものと想像される。

それでは外層粘液についてはどうであろうか。生体粘液の物理学的の性質の一つである動的弾性率 (G')、動的粘性率 (η') を CS 鼻汁で測定した。測定周波数 1 Hz (25°C) における CS 鼻汁の G' は $746 \text{ dyne/cm}^2 \pm 0.57 \text{ log unit}$ 、 η' は $54 \text{ poise} \pm 0.63 \text{ log unit}$ であった¹¹⁾。図3は気道液の G' と気道液が線毛によって運搬される粘液線毛輸送速度との関係を見たものである。最も効果的に運搬される G' は 20 dyne/cm^2 (1 Hz, 25°C) であり、この値より G' が低くなれば

なるほど、また高くなればなるほど、粘液線毛輸送速度が低下することがわかる¹²⁾。同様の関係は η' と粘液線毛輸送速度との間にみとめられ、最も効果的に運搬される気道液の η' は 2 poise (1 Hz, 25°C) であった。このグラフ上に先に示した CS 鼻汁の G' を重ねてみると CS 鼻汁の G' は高値を示し、線毛により効果的に運搬され難いことが明らかである (図 3)。CS 鼻汁の η' についても同様であった。すなわち CS 患者の鼻汁の物理学的性質異常が本症における鼻腔 MCC の低下の一因となっている可能性が示唆されるわけである。

物理学的性質 G' , η' が高値を示す CS 鼻汁への対策は薬物療法であろう。システイン製剤の一つである L-システインエチル塩酸塩 (チスタニン®) を 1 日 300 mg 4 週間、成人 CS 患者に経口投与した場合、投与前後の G' , η' 値は有意に低値を示した¹³⁾。しかし、投与後の G' , η' 値をみると G' は $540 \text{ dyne/cm}^2 \pm 0.56 \text{ log unit}$, η' は $30 \text{ poise} \pm 0.63 \text{ log unit}$ であり、これらの値は MCC に至適な G' , η' 値よりはるかに高値であることがわかる。システイン製剤の局所投与や、DNase の局所投与が報告されているが¹⁴⁾, G' , η' を MCC に至適な G' , η' 値より低下させすぎても逆効果であり、いかにして MCC に至適な G' , η' 値に近づけるかが経口、局所投与を問わず薬物療法の今後の課題と考えられる。

鼻腔の MCC と鼻汁の G' , η' との相関をみた場合 MCC と G' , MCC と η' との間に有意の関係はみられないことより、鼻汁の物理学的性質異常は CS における MCC の一因としては重要であるが絶対的な原因ではないといえる¹⁵⁾。図 4 は生理的食塩水エアロゾルの鼻腔への投与前後の鼻腔の MCC をみたものである。正常人では投与前後で MCC に差はみとめられないが CS 患者では投与前に比し投与後、有意に MCC の改善をみている¹⁶⁾。生理的食塩水は線毛間液の量を増加させることから¹⁷⁾, 生理的食塩水の投与により MCC が改善したことは MCC 低下に線毛間液の減少が関与している可能性が示唆される。線毛間液が減少すると、この上に存在する外層粘液は降下して線毛と外層粘液との接触面積は大となり、線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 MCC は

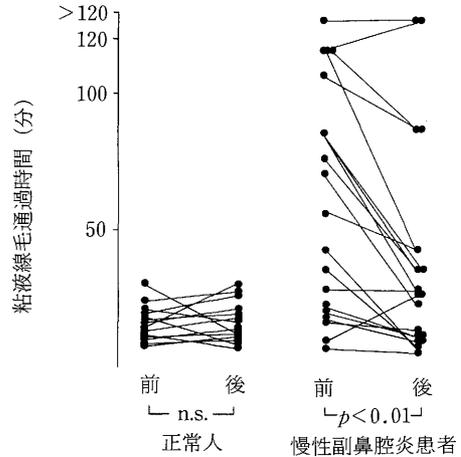


図 4 生理的食塩水ネブライザーの鼻腔の粘液線毛輸送機能に及ぼす影響

粘液線毛輸送機能はサッカリン法により粘液線毛通過時間を測定することにより評価した。

低下する (図 1-B)。線毛間液の減少や外層粘液が分泌細胞から産生された粘液でつなぎ止められるつなぎ止め現象¹⁸⁾ は線毛と粘液との相互作用の障害であり、この原因として上皮や腺のイオン輸送の異常が考えられる。病的状態におけるイオン輸送の検討がこの点を解明する鍵となろう。

3. 慢性副鼻腔炎副鼻腔の粘液線毛機能

CS 患者の副鼻腔における MCC はどうか。副鼻腔の一つである上顎洞で MCC を測定した Ikeda ら¹⁹⁾ は CS において MCC は低下しており、鼻内副鼻腔手術で有意に MCC が改善したと報告している。上顎洞粘膜の表面がどの程度線毛に被われているかをみとめられる状態から、線毛形態が良好に保たれたもので、症例により多種多様であったが、平均すると $60.7\% \pm 28.8$ が線毛により被われていた。同じ患者に鼻内副鼻腔手術を施行し、術後平均 7.6 カ月目の上顎洞粘膜の状態を観察すると大部分の症例で線毛形態の改善傾向をみとめ、 $74.3\% \pm 22.6$ が線毛により被われており、この値は術前の値に比し有意に高値であった⁹⁾。

上顎洞は小さな自然孔を経て鼻腔に開放している。また鼻腔側の自然孔開口部の構造は複雑

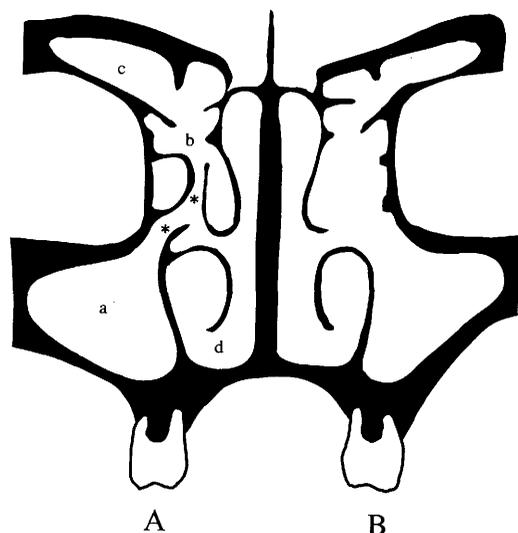


図5 副鼻腔の自然孔と鼻内副鼻腔手術後の状態
A: 手術前の状態を示す。a: 上顎洞, b: 篩骨洞, c: 前頭洞, d: 固有鼻腔, *: 自然孔。
B: 手術後の状態を示す。自然孔付近の複雑な形態は除かれて各副鼻腔が大きく鼻腔に開放している。

で、容易に自然孔に狭窄や閉塞が生じやすい(図5)。CSに罹患しやすい他の洞、すなわち前頭洞や前部篩骨蜂巣についても同様のことがいえる。鼻内副鼻腔手術は狭窄または閉鎖した自然孔を開大するとともに鼻腔側の複雑な構造を除き、副鼻腔の換気と排泄を改善することを目的としている。もちろん病的な副鼻腔粘膜は保存される。

手術により副鼻腔が正常の環境下に置かれると、失われた線毛が再生し粘液線毛機能が回復してくることがIkedaら¹⁹⁾やGuoら⁶⁾の結果より明らかであろう。しかしCS患者の副鼻腔粘膜では管腔側から漿膜側への水の移動があり²⁰⁾、CS患者の鼻腔でその存在が示唆された、粘液と線毛の相互作用異常の存在もうかがえる。また *in vitro* の線毛運動もCS患者の重症例では低下している⁹⁾。副鼻腔貯留液の物理学的性状は必ずしもMCCに至適な性質を有していないであろう。副鼻腔の病態は鼻腔に比べより複雑で重篤である。

IV. まとめ

本稿ではとくに後天的粘液線毛輸送機能不全

について述べた。この機能不全は原因病態の結果生ずるが、いったん生ずると原因病態の増悪、遷延化因子として働くので治療されねばならない。一方この機能不全には種々の原因があり、この原因を解明することにより治療への道も開ける可能性のあることをCSを例に示した。ここで示した機能不全の原因やその治療についての考え方はCSのみならず他の上気道や下気道の慢性疾患においても利用できるのではないかと考えている。

文 献

- 1) Eliasson, R., Mossberg, B., Camner, P., et al.: The immotile-cilia syndrome: A congenital ciliary abnormality as a etiologic factor in chronic airway infection and male sterility. *N. Engl. J. Med.*, 298: 1-6, 1977.
- 2) Sakakura, Y., Ukai, K., Majima, Y., et al.: Nasal mucociliary clearance under various conditions. *Acta Otolaryngol.*, 96: 167-173, 1983.
- 3) Sakakura, Y., Majima, Y., Saida, S., et al.: Reversibility of reduced mucociliary clearance in chronic sinusitis. *Clin. Otolaryngol.*, 10: 79-83, 1985.
- 4) Sakakura, Y., Majima, Y., Harada, T., et al.: Nasal mucociliary transport of chronic sinusitis in children. *Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg.*, 118: 1234-1237, 1992.
- 5) Lee, H.S., Majima, Y., Sakakura, Y., et al.: Quantitative cytology of nasal secretions under various conditions. *Laryngoscope*, 103: 533-537, 1993.
- 6) Guo, Y., Majima, Y., Hattori, M., et al.: Effects of functional endoscopic sinus surgery on maxillary sinus mucosa. *Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg.*, 123: 1097-1100, 1997.
- 7) Tos, M., and Mogensen, C.: Mucus production in chronic maxillary sinusitis. *Acta Otolaryngol.*, 97: 151-159, 1984.
- 8) Majima, Y., Masuda, S., and Sakakura, Y.: Quantitative study of nasal secretory cells in normal subjects and patients with chronic sinusitis. *Laryngoscope*, 107: 1515-1518, 1997.
- 9) Saida, S.: Ciliary activity of nasal and maxillary epithelia in man. *Mie Med. J.*, 36: 9-18, 1986.
- 10) 間島雄一, 坂倉康夫, 伊藤 博・他: 慢性副鼻腔炎患者の鼻粘膜繊毛輸送機能低下に果す粘液と繊毛の役割. *日耳鼻*, 87: 1075-1081, 1984.
- 11) Majima, Y., and Sakakura, Y.: Rheological aspects of mucociliary clearance. In:

- Rhinology Up-to-Date (Passa'li, D., ed.), pp.127-137, Industria Grafica Romana, Roma, 1994.
- 12) Majima, Y., Sakakura, Y., Matsubara, T., et al. : Rheological properties of middle ear effusions from children with otitis media with effusion. *Ann. Otol. Rhinol. Laryngol.*, 95 (Suppl.124) : 1-4, 1986.
 - 13) 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.
 - 14) Puchelle, E., Zahm, J.M., de Bentzmann, S., et al. : Effects of rhDNase on purulent airway secretions in chronic bronchitis. *Eur. Respir. J.*, 9 : 765-769, 1996.
 - 15) Atsuta, S., and Majima, Y. : Nasal mucociliary clearance of chronic sinusitis in relation to rheological properties of nasal mucus. *Ann. Otol. Rhinol. Laryngol.*, 107 : 47-51, 1998.
 - 16) 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.
 - 17) Ziment, I. : *Respiratory Pharmacology and Therapeutics*, WB Saunders Company, Philadelphia, 1978.
 - 18) 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.
 - 19) Ikeda, K., Oshima, T., Furukawa, M., et al. : Restoration of the mucociliary clearance of the maxillary sinus after endoscopic sinus surgery. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 99 : 48-52, 1997.
 - 20) Takeuchi, T., Suzumura, E., Hirata, K., et al. : Role of transepithelial ion transport as a determinant of mucus viscoelasticity in chronic inflammation of the maxillary sinus. *Acta Otolaryngol. (Stockh)*, 111 : 1133-1138, 1991.