

呼吸器科医師のための鼻腔・副鼻腔の病態生理と慢性副鼻腔炎**2. 生体防御における鼻腔・副鼻腔の役割**

間 島 雄 一* 坂 倉 康 夫*

1. はじめに

鼻腔・副鼻腔は生体にとって不可欠な臓器であるにもかかわらず、その重要性は日常生活において自覚されることが少ない。また、鼻腔や副鼻腔に異常を生ずると、それは疾患として自覚されるようになるが、もっぱら鼻腔や副鼻腔に疾患があるが故の問題として取り扱われ、この場合も重要臓器として認識されることは多くはない。

成人男性は1日平均約15 kg (10 m³)の空気を呼吸しており、これは彼らが1日に食物を1.5 kg、水を2 kg 摂取することに比べいかに多量の空気を必要としているかをうかがい知れる¹⁾。したがって吸入される空気中の成分や物理的性状の変化、さらに空気中に含まれる汚染物質や異物などは気道に対して大きな影響を有しているものと想像される。また、ヒトは安静呼吸には大部分の呼吸を鼻腔を通じて行っており、鼻腔は気道の入口部に位置することから鼻腔や副鼻腔の生体防御に果たす役割は重要である。本稿では一見、無用の長物にもみえる鼻腔・副鼻腔が生体防御にいかなる役割を果たしているかを明らかにしたい。

2. 鼻腔形態の特徴

生体防御に果たす鼻腔・副鼻腔の役割を論ずる前に簡単に鼻・副鼻腔形態とその組織学的特徴に触れておきたい。鼻腔は側壁より上、中、下の3つの鼻甲介が突出し、内側は鼻中隔により境されている。各鼻甲介間(鼻道)の間隙は狭く、また各鼻甲介と鼻中隔との間の間隙も狭いため、鼻腔に侵入した空気はこれらの狭い間隙を通過せねば

ならない。すなわち鼻腔粘膜表面から狭い間隙を通る気流の中心部までの距離が極端に短いということになり、他の気道に比べ容易に鼻粘膜表面の温度が吸気に伝導される可能性を示している²⁾。

鼻腔を通じての吸気時には空気はあらゆる方向から鼻孔に向かって吸入されるが、鼻入口部では水平面に対して60度の角度をもって前下方から後上方に向かって鼻腔に侵入する³⁾(図1)。入口部より1.5~2.5 cm 後方に鼻腔の最狭窄部位が存在し、この部位を過ぎると気流は後方に向かって水平に向きを変える³⁾(図2-a)。この場合、大部分の吸気は中鼻道を通して後方の鼻咽腔へと向かうが、一部のものは下鼻甲介や中鼻甲介と鼻中隔との間隙を鼻咽腔へ進むこととなる。最狭窄部における吸気の流速は最も速く、他の気道の12倍の速さに達するが、この部位を過ぎると鼻腔が急激に広がるため、流速は極端に低下する³⁾(図2-a)。また、鼻腔は最狭窄部が存在するために速く強い吸気の場合においても最狭窄部より後方では速い流速が生じない特徴を有している。

鼻粘膜固有層は豊富な血管網と腺組織からなり、それらはコラーゲン線維を主とする結合組織によってしっかりと保持されている。図3は鼻粘膜の血管構築を示す。深部の動脈(A)からは細動脈が分枝し毛細血管に移行するが、毛細血管網には表在性(C)のものと同腺周囲(G)のものがある。

鼻粘膜では有窓性毛細血管がありこの部位の物質の吸収や透過により、周囲組織や細胞との間に盛んな物質交換を行っている。この機能により吸入されてきた外気への加湿も行われている。毛細血管はやがて著しく内径を拡大し洞様血管(CS)に移行する。この洞様血管の占める容積は鼻粘膜

* 三重大学耳鼻咽喉科学教室 (〒514 津市江戸橋 2-174)

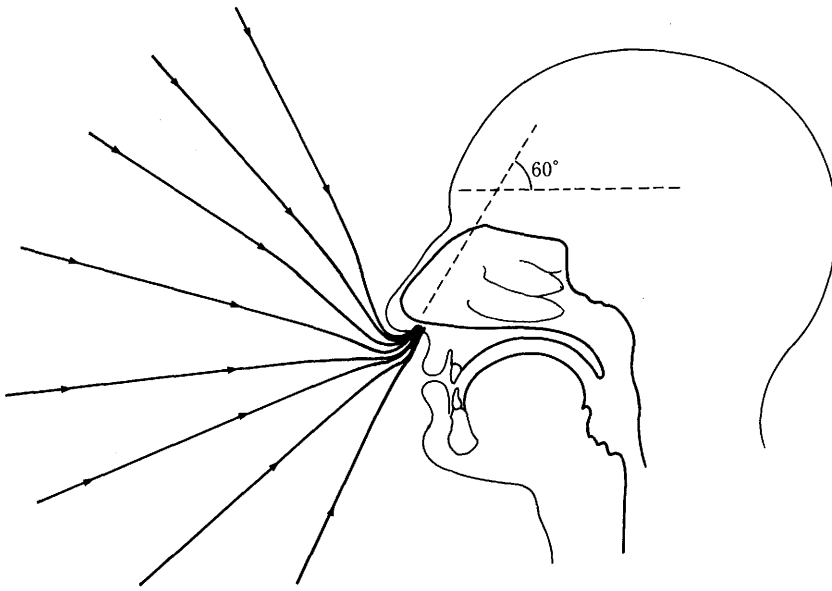


図 1 鼻入口部における吸気時の気流

(文献3) Swift DL, Proctor DF. Access of air to the respiratory tract. In: Brain JD, Proctor DF, Reid LM, editor. Respiratory defense mechanisms. Part 1. New York: Marcel Dekker, 1977: 63-93. より引用)

の70~80%に及ぶといわれ、大量の血液を貯え、加湿機能や鼻粘膜の腫脹や収縮に関与する。洞様血管は分枝吻合を繰り返して大きな静脈叢を形成し、やがて細静脈叢 (Vn) を経て静脈 (V) に至る⁴⁾。鼻粘膜循環系には、さらに末梢血流のコントロールにあたる動静脈吻合も存在する。

鼻粘膜上皮内には杯細胞が存在しており、その分布は成人の下鼻甲介で約8,000~1,100/mm²である⁵⁾。また粘膜下固有層には豊富な鼻腺の分布をみる。鼻腺は漿液腺細胞と粘液腺細胞とが混在する混合腺でその数は成人で鼻粘膜1mm²あたり8個といわれている⁵⁾。杯細胞や腺細胞からは粘液が絶えず産生され鼻粘膜上皮の表面を被っており、鼻腔の加湿作用に関与するばかりでなく、後述する粘液線毛輸送機能にも重要な役割を果たしている。なお、副鼻腔粘膜の杯細胞は約5,900~9,700/mm²⁵⁾、腺の分布は上顎洞粘膜で0.09~0.32/mm²⁵⁾であり、副鼻腔における腺の分布は鼻腔に比して少ないとされている。

3. 吸気の温度調節と加湿

鼻腔は前項で示した特徴により吸気の温度調節を効果的に行っている。すなわち、(1) 鼻粘膜表面から気流の中心までの距離が短いいため熱伝導効果がよい。(2) 最狭窄部位より後方では吸気の流速が低下し鼻粘膜表面と吸気との接触時間が長くなる。(3) 洞様血管を初めとする豊富な血管分布。さらに鼻腔の容積がわずか20cm³であるにもかかわらずその表面積は160~180cm²と広いいため鼻粘膜と吸気との接触面積が大きい⁶⁾などである。鼻腔の吸気に対する温度調節効果について Proctor と Swift²⁾ は大気温が生活に快適な23°Cの場合、鼻腔を通過した吸気は鼻咽腔で32.4±0.8°Cであり、気温が23°Cで15°Cの吸気を鼻より吸入した場合鼻咽腔で31.0±2.1°C、31°Cの吸気では鼻咽腔で32.3±1.3°Cに上昇したとしている。また Seeley⁷⁾ は-7°Cの吸気では吸気が鼻甲介に達した時点で17°C、そして鼻腔の中央で25°Cとなり、また54°Cの吸気では鼻甲介で39°C、鼻腔の中央で38°Cであったとし、特に鼻入口部

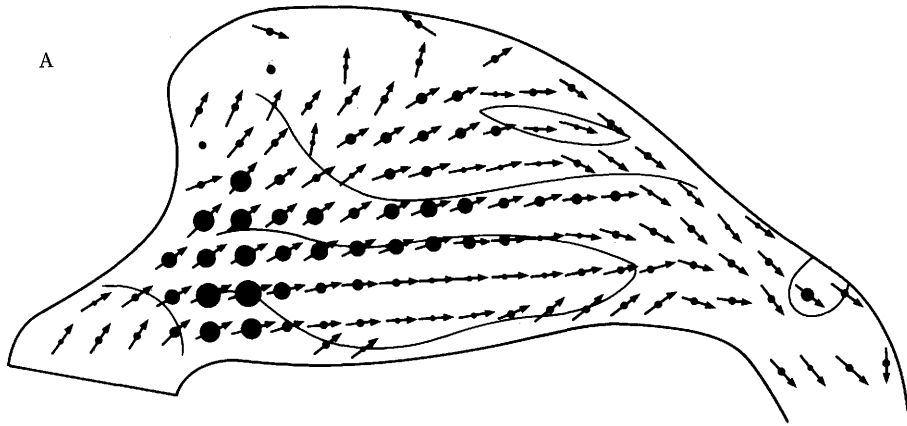


図 2-a 吸気の鼻腔内気流動態

矢印は気流の方向を示し、黒点の大きさは流速の大きさを示す。

(文献3) Swift DL, Proctor DF. Access of air to the respiratory tract. In: Brain JD, Proctor DF, Reid LM, editor. Respiratory defense mechanisms. Part 1. New York: Marcel Dekker, 1977: 63-93. より引用)

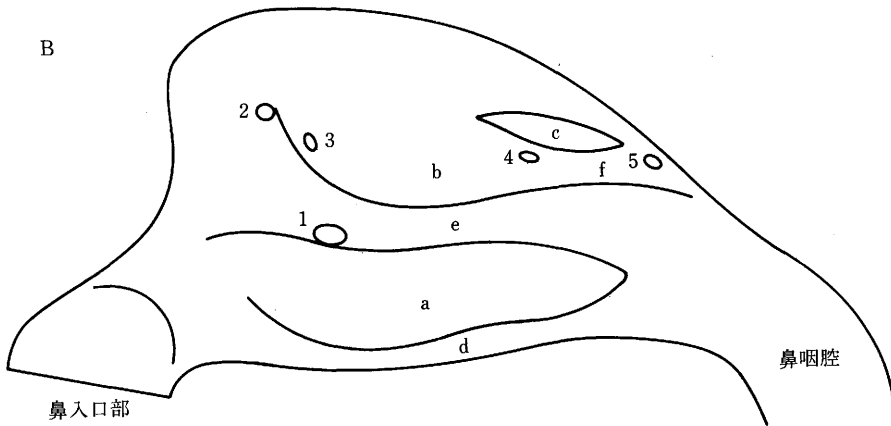


図 2-b 鼻腔側壁の形態

a: 下鼻甲介, b: 中鼻甲介, c: 上鼻甲介, d: 下鼻道,

e: 中鼻道, f: 上鼻道

1: 上顎洞自然孔 2: 前頭洞自然孔開口部 3: 前篩骨洞自然孔

4: 後篩骨洞自然孔 5: 蝶形骨洞自然孔

から鼻甲介の間での吸気に対する温度調節作用が効果的であったと報告している (図4)。もちろん吸気の温度調節は気道のどの部分においても可能であろうが温度の調節的な役割では鼻腔が最も有効な器官であるといえよう。ちなみに冷気を鼻腔より吸入した場合、声門下腔では吸気は 32.1°C であったが、鼻、口両方より吸入を行った場合

には $24.3 \pm 2.3^{\circ}\text{C}$ の上昇しか認められなかったとされている⁹⁾。このように吸気の温度調節の大部分は鼻腔で生じ、さらに付加的な小さな変化が咽頭、喉頭、下気道で行われるものと考えられる。

吸気が十分に加湿されていることは下気道はもとより鼻腔の粘液線毛機能にとっても重要である。線毛の運動にとって最適な湿度は $90\sim$

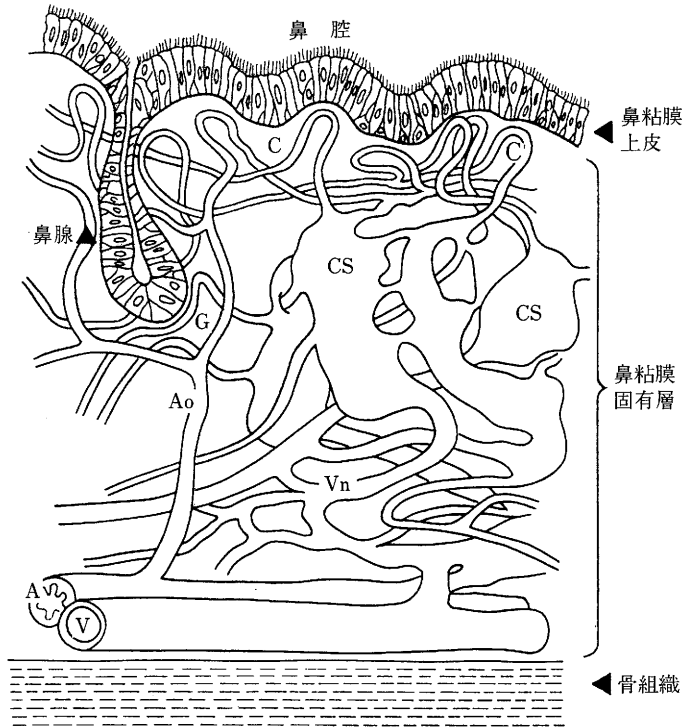


図 3 鼻粘膜の血管構築模式図 (文献 4) 高坂知郎, 鼻粘膜の電顕構築. JOHNS 1990; 6: 1311-17)

C: 表在性毛細血管, CS: 洞様血管, Ao: 細動脈,
Vn: 細静脈, A: 動脈, V: 静脈

100%)⁹⁾であり, 30%以下になると粘液線毛機能は低下する¹⁰⁾。また, 湿度の低い吸気は粘膜上皮表面の粘液層の水分をうばい, 粘液層の粘稠度を上昇させて粘液線毛機能を低下させるばかりでなく, 気道に痂皮形成を生ずることもなる。気道表面は腺細胞や杯細胞から産生された粘液層により被われており, 吸気がこの粘液層と接触することにより加湿が行われる。鼻腔はすでにのべたごとく吸気と接しやすい構造をしているうえ, 吸気中に含まれる水分の量は吸気温度が上昇すれば増加するために, 加温効果の高い鼻腔は吸気の加湿にはきわめて重要な役割を果たしているといえる。鼻腔では吸気の大部分が中鼻道を通すが, 中鼻道には副鼻腔最大の上顎洞の開口部(自然孔)をはじめ, 前部篩骨蜂巣や前頭洞も開口しており(図 2-b), 各副鼻腔の腺や杯細胞より産生された粘液は粘液線毛機能により自然孔に向か

って運搬され, 各々の自然孔より中鼻道に排泄される。鼻腔のどの部位においてもっとも高い加湿効果が得られるかを種々の湿度を有する吸気で検討した Seeley⁷⁾の報告ではいずれの湿度の吸気においても鼻入口部から鼻腔中央部までの間で鼻腔における大部分の加湿がなされたとしている(図 5)。鼻腔の中央部より前方には各副鼻腔の中鼻道への開口部が存在していることから, 鼻腔における加湿効果に副鼻腔からの粘液の供給が一翼を担っているものと考えられる。なお, 副鼻腔の自然孔はきわめて小さいため鼻腔に侵入した吸気の副鼻腔への影響は少ない。このため鼻腔に吸入された種々の条件の吸気に鼻腔の粘液層がたとえ影響を受けても, 副鼻腔からは外界の影響を受けていない新鮮な粘液が補給される利点が存在する。

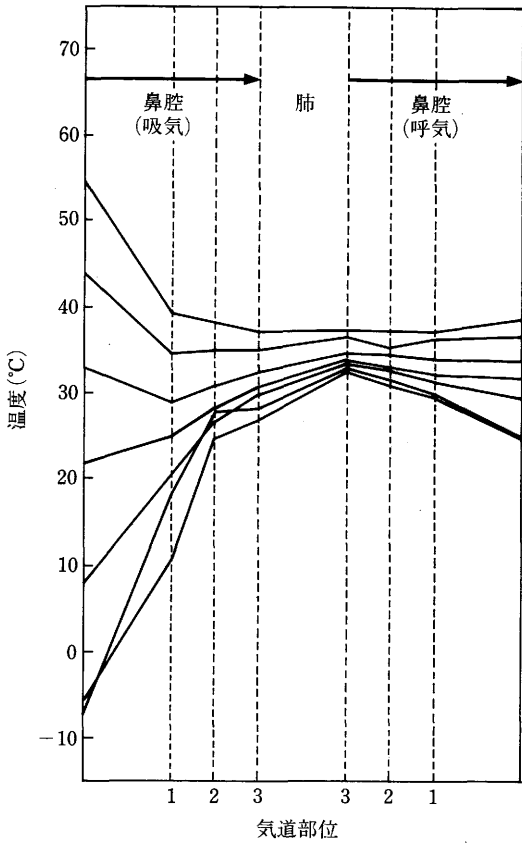


図 4 吸気および呼気の温度 (文献7) Seeley LE. Study of changes in the temperature and water vapor content of respired air in the nasal cavity. J ASHVE Sec 1940: 377-83.)

気道部位 1: 鼻甲介前端
 2: 鼻腔中央
 3: 鼻咽腔

4. フィルター効果

空気中には直径が $0.001 \mu\text{m}$ の微小な粒子から $100 \mu\text{m}$ の粗大な粒子まで種々存在し、この空気中の含有量は地域により違いはあるものの $0.1 \sim 1 \text{ mg/m}^3$ といわれている。われわれは常に吸気とともに多くの粒子を吸入しているわけである。吸気中の粒子は気道に沈着するがこの場合次の4つの沈着様式が存在する⁶⁾。

(1) Gravitational settling: 粒子が重力により沈降して沈着するもので、粒子の大きさ、粒子密

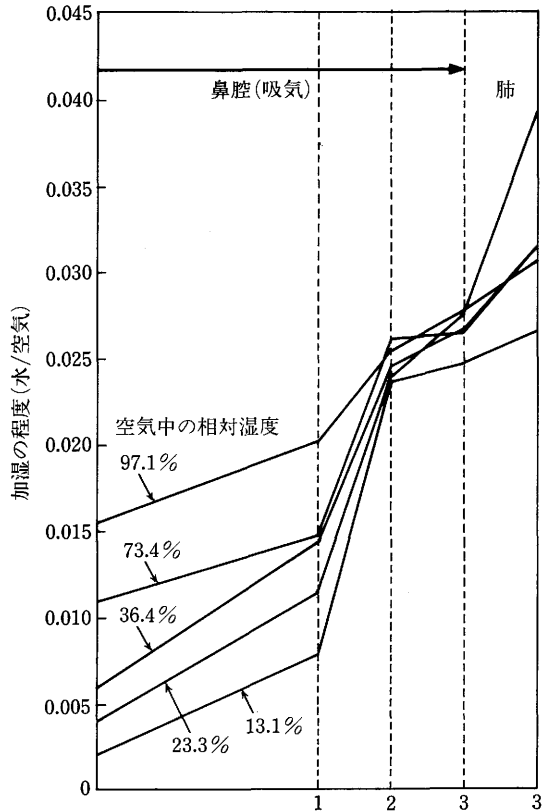


図 5 吸気および呼気の加湿の程度 (文献7) Seeley LE. Study of changes in the temperature and water vapor content of respired air in the nasal cavity. J ASHVE Sec 1940: 377-83.)

加湿の程度は呼気吸気および呼気中の水の重量を空気の重量で除いたもの。

気道部位 1: 鼻甲介前端
 2: 鼻腔中央
 3: 鼻咽腔

度、空気密度などにより決定される。

(2) Inertial impaction: 気流に乗った粒子が閉塞部に衝突する場合の沈着でこれは閉塞部位で気流が方向を変化させる場合の慣性抵抗による沈着である。鼻腔においてこの種の沈着が生じる部位は鼻入口部に近い最狭窄部位とこの後方で気流が下方から上方に向かっていったものが水平に方向を変換する部位である。また下気道においては気管、気管支の分岐部に本沈着が生じやすい。

(3) Diffusion: 粒子が $1 \mu\text{m}$ 以下になると空気

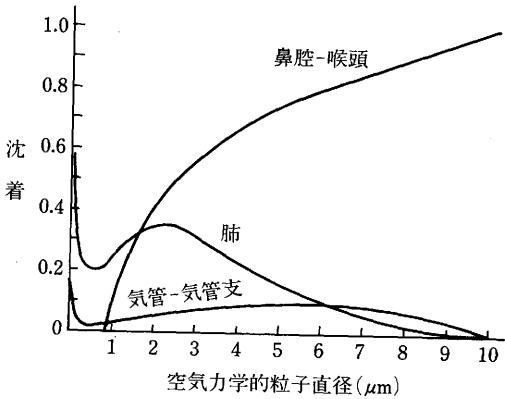


図 6 気道への粒子の沈着 (文献 12)

(Task Group on Lung Dynamics for Comitee II of the International Commission on Radiological Protection. Deposition and retention models. Health Phys 1966; 12: 173-208. より引用)

中の拡散による沈着が中心となる。

(4) Interception: この種の沈着はアスベストなどの繊維状の物質に生ずる。すなわち吸入された繊維状物質の長さが気道の直径より長い場合には物質の気道への進入角度により気道にひっかり、この部位に沈着することとなる。

鼻腔における粒子の沈着は $5 \mu\text{m}$ 以上の粒子では inertial impaction が中心である。この沈着では最狭窄部位や気流の方向が変化する部位に多くが沈着し、鼻腔の前半分に鼻腔に沈着する粒子の 80% が沈着する¹¹⁾。粒子が $10 \mu\text{m}$ 以上になると下気道への粒子の沈着は無視できるものとなり、その大部分は鼻腔に沈着するが、 $8 \mu\text{m}$ 以上の粒子に対しても鼻は効果的なフィルターとしての役割を果たす¹²⁾(図 6)。また、最狭窄部位により後方では気流が遅くなることや、鼻甲介の存在により気流に乱流が生じることにより、 $0.01 \mu\text{m}$ 以下のきわめて小さな粒子は diffusion により鼻腔にも沈着する。なお成人と小児において鼻腔への粒子の沈着パターンには大きな違いがないとされている¹³⁾。鼻腔のこのようなフィルター効果は日常診療においてしばしば経験される。例えばスギ花粉の粒子径は約 $30 \mu\text{m}$ であることから、吸気中のスギ花粉は鼻腔に沈着し下気道に到達しない。それゆえスギ花粉による I 型アレルギー反応は鼻腔に生じるが下気道に生じることは少な

い¹⁴⁾。一方、粒子径が数 μm の真菌類の胞子は下気道に容易に到達し、ここでアレルギー反応を惹起するが、鼻においてはその頻度は低い¹⁵⁾。

粒子ではなくガス状物質については鼻腔はどのような働きをするのであろうか。亜硫酸ガス (SO_2) などの水溶性ガスに対しては鼻腔は高いフィルター効果を有している¹⁶⁾。水溶性ガスは鼻粘膜表面を被う粘液に吸収されるが、この場合粘液へのガスの吸収は鼻腔内の乱流が多く、粘液との接触面積が大きく、気流流速が高ければより促進される。オゾンは非水溶性ガスではあるが吸入されたオゾンの 40% が鼻腔で吸収除去されるといわれている¹⁷⁾。 SO_2 は気道の線毛運動障害や粘液線毛輸送機能の障害を来すことが知られており¹⁸⁾、また古くは四日市喘息の原因とされ、近年では実験動物において抗原への感作を増強したと報告されている¹⁹⁾。また、オゾンの吸入は気道に炎症を惹起するとされている²⁰⁾。このように気道に種々の影響を及ぼすガスの鼻腔におけるフィルター効果は下気道の防御にとって重要であろう。

5. 粘液線毛輸送機能

鼻腔に沈着した種々の粒子は鼻粘膜表面を被う粘稠な粘液層に補足され、粘液とともに鼻腔の線毛運動により鼻咽腔に向かって運搬される。鼻咽腔からは嚥下により消化管に排泄され処理される。この粘液と線毛による輸送機能が粘液線毛輸送機能である。鼻腔の粘液線毛輸送機能は図 7 に示すごとく大部分は前方から後方(鼻咽腔側)に向かって存在する。その輸送速度は正常成人で $7.5 \pm 4.3 \text{ mm/分}$ ²¹⁾ である。なお鼻腔最前方のものは前方に向かって輸送される。本機能により鼻腔表面は常に新鮮な粘液で覆われることとなり、吸気の加湿効果はもちろん、吸入したガスにより粘液が飽和してしまうことが防がれている。副鼻腔では粘液線毛輸送機能は各副鼻腔の自然孔に向かう。運搬された粘液が自然孔から排泄された後は鼻腔の粘液線毛輸送に合流して鼻咽腔に向かって運搬される。粘液線毛輸送機能は外層粘液の物理的性質(いわゆる粘性率、弾性率)と線毛運動、それにこの両者の相互作用により主として決定される²²⁾。したがって粘液層や線毛や両者の相

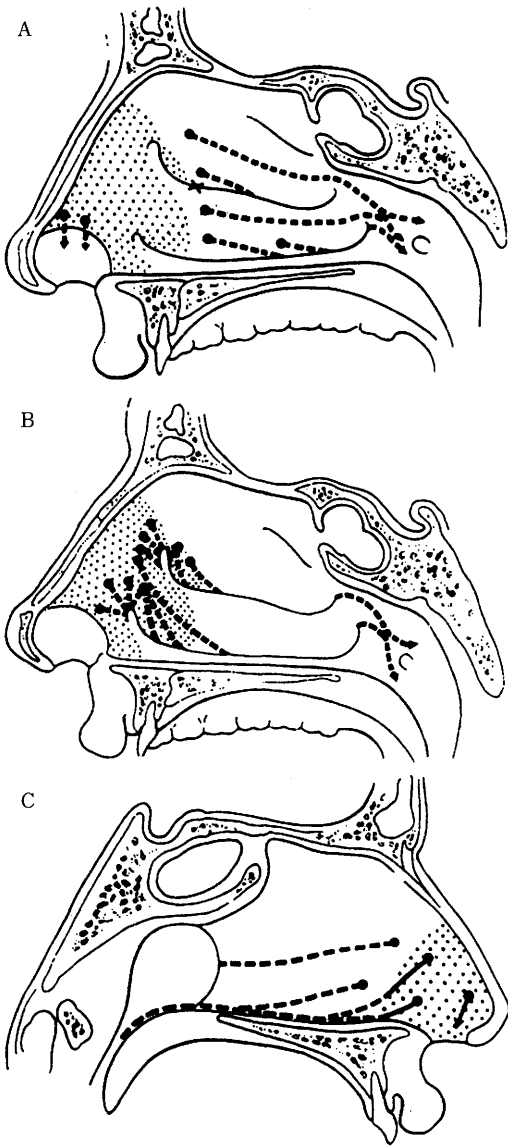


図 7 鼻腔の粘液線毛輸送 (文献 25) Mygind N. Nasal allergy. Oxford: Blackwell Science, 1978: 48)
 A: 線毛領域の粘液線毛輸送(鼻腔側壁)
 B: 無線毛領域の粘液線毛輸送(鼻腔側壁)
 C: 鼻中隔の粘液線毛輸送

相互作用を変化させる種々の条件や病態により粘液線毛輸送機能は低下する。例えばタバコの煙⁹⁾や SO₂¹⁸⁾ への曝露, ウイルス感染²¹⁾, 慢性副鼻腔炎²²⁾ などにおいても鼻腔の粘液線毛輸送機能

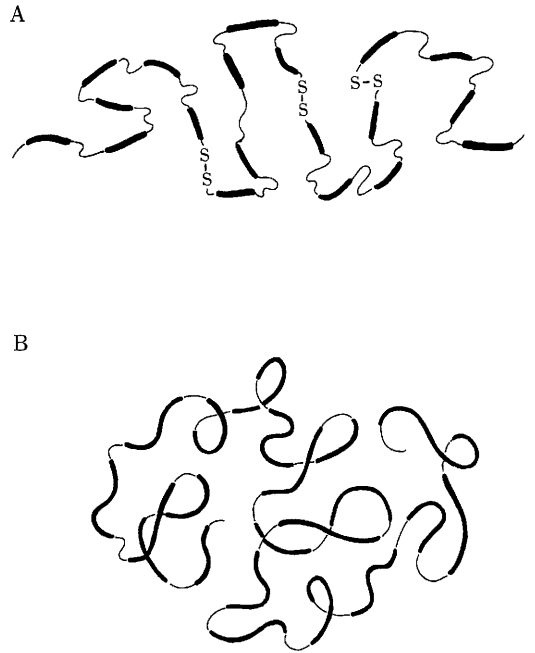


図 8 粘液糖蛋白の構造 (文献 23) Sleight MA, Blake JR, Liron N. The propulsion of mucus by cilia. Am Rev Respir Dis 1988; 137: 726-41.)
 A: — 主鎖蛋白, — 糖鎖のついた主鎖蛋白
 主鎖蛋白間の S-S 結合により巨大な糖蛋白分子が構成される
 B: 巨大な糖蛋白が種々の結合により網状構造を示す。

が低下することが知られている。

6. 気道粘液

鼻腔や副鼻腔をはじめとする気道粘膜表面を被う粘液の主な構成成分である粘液糖蛋白は長い主鎖蛋白に短い糖の側鎖が結合して構成されている。主鎖の蛋白間には S-S 結合が存在し, 側鎖には糖-糖結合が, そして種々のイオン結合が糖蛋白分子間で形成され, 高分子の複雑な網状構造が形成されている²³⁾(図 8)。この糖蛋白の網状構造は粘液の物理的性質を決定する重要な因子であるばかりでなく, 鼻腔に侵入した細菌やウイルス粒子をこの網状構造に捕え, これら微生物が直接鼻粘膜上皮と接する機会を防げると同時に粘液線

毛輸送機能により排泄してしまう働きを有している。また気道の粘液中には侵入した細菌の菌膜を融解するリゾチーム, 細菌の鉄代謝を阻害するラクトフェリン, H_2O_2 代謝を司るペルオキシダーゼなどの抗菌物質が含まれている。また粘膜免疫に重要な役割を果たしている分泌型 IgA も豊富に存在する²⁴⁾。微生物による感染の成立は局所の細胞表面に微生物が直接接着することから始まる現象であるが気道粘液の物理学的性質や粘液に含まれる種々の抗微生物物質, そしてこれらをまとめて消化管に排泄する粘液線毛輸送機能により鼻粘膜への微生物の感染成立が防げられているといえる。

7. 神経反射

鼻アレルギーにおけるくしゃみ, 水様性鼻漏は肥満細胞や好塩基球から遊離されたヒスタミンが鼻粘膜上皮内または上皮直下の知覚神経終末を刺激し, 求心性インパルスが上向してくしゃみ中枢を興奮させ, 主に呼吸に関与する筋肉の運動神経を遠心路とする神経反射によりくしゃみ発作が発生する。また同様の求心性インパルスが副交感神経を介して腺の分泌を亢進させ, 水様性鼻漏が生ずる。このような症状は鼻アレルギー患者を悩ませることになるが逆の見方をすると, くしゃみ発作により鼻腔に侵入した抗原粒子が排除され, また多量に産生される水様性鼻漏は抗原粒子や抗原粒子より放出される抗原物質を希釈したり鼻粘膜表面より洗い流したりするものと評価しうる。鼻アレルギーにけると同様に鼻腔に侵入した異物が知覚神経終末を刺激して神経反射により異物を除去しようとする働きは気道の防御としての役割を担っているものと想像される。

参考文献

- 1) Andersen I, The ambient air. In: Brain JD, Proctor DF, Reid LM, editor. Respiratory defense mechanisms. Part 1. New York: Marcel Dekker, 1977: 25-62.
- 2) Proctor DF, Swift DL. Temperature and water vapor adjustment. In: Brain JD, Proctor DF, Reid LN, editor. Respiratory defense mecha-

- nisms. Part 1. New York: Marcel Dekker, 1977: 95-124.
- 3) Swift DL, Proctor DF. Access of air to the respiratory tract. In: Brain JD, Proctor DF, Reid LM, editor. Respiratory defense mechanisms. Part 1. New York: Marcel Dekker, 1977: 63-93.
- 4) 高坂知郎. 鼻粘膜の電顕構築. JOHNS 1990; 6: 1311-7.
- 5) Tos M. Goblet cells and glands in the nose and paranasal sinuses. In: Proctor DF, Andersen I, editor. The nose: upper airway physiology and the atmospheric environment. New York: Elsevier Biomedical Press, 1982: 99-144.
- 6) Hounam RF, Morgan A. Particle deposition. In: Brain JD, Proctor DF, Reid LM, editor. Respiratory defense mechanisms. Part 1. New York: Marcel Dekker, 1977: 125-56.
- 7) Seeley LE. Study of changes in the temperature and water vapor content of respired air in the nasal cavity. J ASHVE Sec 1940: 377-83.
- 8) Ingelstedt S. Studies on the conditioning of air in the respiratory tract. Acta Otolaryngol (Stockh) 1956; Suppl. 131: 1-180.
- 9) Wanner A. Clinical aspects of mucociliary transport. Am Rev Respir Dis 1977; 116: 73-125.
- 10) Quinlan MF, Salman SO, Swift DS, et al. Measurement of mucociliary function in man. Am Rev Respir Dis 1969; 99: 12-23.
- 11) Fry FA, Black A: Regional deposition and clearance of particles in the human nose. J Aerosol Sci 1973; 4: 113-24.
- 12) Task Group on Lung Dynamics for Committee II of the International Commission on Radiological Protection. Deposition and retention models. Health Phys 1966; 12: 173-208.
- 13) Becquemin MH, Swift DL, Bouchikhi A, et al. Particle deposition and resistance in the noses of adults and children. Eur Respir J 1991; 4: 694-702.
- 14) Mygind N, Roland D, Pedersen S, et al. Essential Allergy. Oxford: Blackwell Science, 1996: 88.

- 15) Tompson PJ, Stewart G. Allergens. In: Holgate ST, Church MK. editor. Allergy. London: Gower Medical Publishing, 1988: 1.1-14.
 - 16) Speizer FE, Frank NR. The uptake and release of SO₂ by the human nose. Arch Environ Health 1966; 12: 725-8.
 - 17) Gerrity TR, Weaver RA, Berntsen J, et al. Extrathoracic and intrathoracic removal of O₃ in tidal-breathing humans. J Appl Physiol 1988; 65: 393-400.
 - 18) Majima Y, Swift DL, Bang FB, et al. Mechanism of slowing of mucociliary transport induced by SO₂ exposure. Ann Biomed Eng 1985; 13: 515-30.
 - 19) Reidel F, Karamer M, Scheibenbogen C, et al. Effects of SO₂ exposure on allergic sensitization in the guinea pig. J Allergy Clin Immunol 1988; 82: 527-34.
 - 20) Bascom R. Air pollution. In: Mygind N, Nacclerio RM, editor. Allergic and non-allergic rhinitis. Copenhagen: Munksgaard, 1993: 32-45.
 - 21) Sakakura Y, Sasaki Y, Hornick RB, et al. Mucociliary function during experimentally induced rhinovirus infection in man. Ann Otol Rhinol Laryngol 1973; 82: 203-11.
 - 22) Majima Y, Sakakura Y, Matsubara T, et al. Possible mechanisms of reduction of nasal mucociliary clearance in chronic sinusitis. Clin Otolaryngol 1986; 11: 55-60.
 - 23) Sleigh MA, Blake JR, Liron N. The propulsion of mucus by cilia. Am Rev Respir Dis 1988; 137: 726-41.
 - 24) 小林邦彦. SIgA と粘膜免疫. 免疫薬理 1993; 11: 253-8.
 - 25) Mygind N. Nasal allergy. Oxford: Blackwell Science, 1978: 48.
-