

## 慢性副鼻腔炎鼻汁の成因とその対策

三重大学大学院医学系研究科耳鼻咽喉・頭頸部外科

間島 雄一

### Pathogenesis of mucus hypersecretion and its treatments in chronic sinusitis

Yuichi Majima

Department of Otorhinolaryngology Head & Neck Surgery, Mie University Graduate School of Medicine

慢性副鼻腔炎患者では粘稠な鼻汁が多量に産生され、患者を悩ませることになる。近年、内視鏡下鼻内副鼻腔手術の導入により、副鼻腔炎のかなりのものが大きな手術的侵襲を経験することなく治療可能となった。しかし、鼻漏や後鼻漏は手術後の改善が十分でない症例も存在する。著者は慢性副鼻腔炎で最も手ごわい症状は鼻漏、後鼻漏ではないかと感じている。ここでは慢性副鼻腔炎鼻汁の成因とその治療について我々の教室の結果を中心に述べてみたい。

#### 1. 慢性副鼻腔炎鼻汁と粘液線毛機能

成人慢性副鼻腔炎患者の鼻腔の粘液線毛機能は正常成人に比べ低下している<sup>1)</sup>。鼻腔の粘液線毛機能は鼻腔に侵入した外界からの異物を消化管に排泄するばかりでなく、鼻腔や副鼻腔で過剰に産生された粘液（鼻汁）を排除する役割を担っている。粘液の物理学的性状の基本的パラメーターである粘性率と弾性率との間には図1に示す関係が存在する。すなわち、線毛によって最も効果的に輸送される粘液的粘性率、弾性率が存在し、この値より粘性率、弾性率が低下すればするほど、また上昇すればするほど、粘液線毛機能が低下する<sup>2)</sup>。この関係のグラフ上に正常鼻汁と慢性副鼻腔炎鼻汁の粘性率、弾性率を示すと正常鼻汁は線毛により効果的に運搬される粘性率、弾性率を有するのに反し、慢性副鼻腔炎鼻汁では粘性率、弾性率が高過ぎて線毛により効果的に運搬されないことが判る<sup>3)</sup>。すなわち慢性副鼻腔炎鼻汁はその粘性

率、弾性率が高く、これが鼻腔の粘液線毛機能低下の一因であり、また同様に副鼻腔においても粘液線毛機能低下に関与しているものと考えられる。慢性副鼻腔炎における鼻腔や副鼻腔の粘液線毛機能の低下は種々の炎症産物を含んだ粘液を鼻腔や副鼻腔に停滞させ、その結果、停滞した炎症産物による鼻・副鼻腔の炎症の維持を生ずることとなる<sup>4)</sup>。

#### 2. 慢性副鼻腔炎鼻汁と粘液糖蛋白

それでは、なぜ慢性副鼻腔炎鼻汁は高い粘性率、弾性率を有するのであろうか。これを知るために慢性副鼻腔炎鼻汁の主な成分で、粘液の物理学的性質に影響を及ぼす可能性が高いと報告されている物質（フコース、NANA、アルブミン、IgG、S-IgA、リゾチーム）と粘性率、弾性率との関係を検討した。フコースは局所産生糖蛋白のみに存在し、NANAは局所と血中の両方の糖蛋白に存在する<sup>5)</sup>。アルブミンをブタ胃粘液に加えるとアルブミン分子と糖蛋白分子との親水結合により粘液的粘性率が上昇すると報告されている<sup>6)</sup>。IgGは血中にその大部分が、一部が局所で産生される免疫グロブリンであるが、喀痰のIgG濃度は慢性気管支炎の喀痰の粘弾性率と相関したとの報告がある<sup>7)</sup>。また、S-IgAは局所産生免疫グロブリンで粘液的糖蛋白分子を水素結合やS-S結合で互いに結合させ粘液的粘弾性率を上昇させる可能性が示唆されている<sup>8,7)</sup>。リゾチームは漿液腺より産生され、COPD (chronic obstructive pulmonary disease)

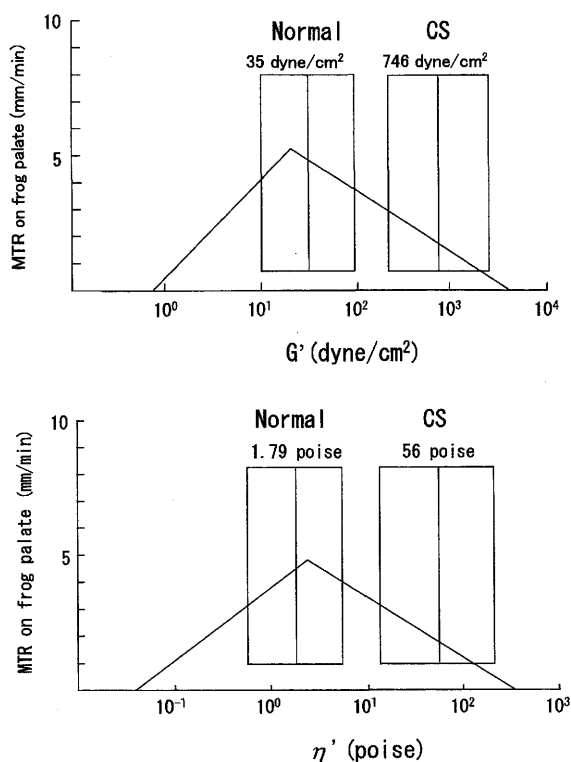


図1 正常と慢性副鼻腔炎鼻汁の粘性率と弾性率 (文献3)より引用)

Normal: 正常成人鼻汁, CS: 慢性副鼻腔炎患者鼻汁,  $G'$ : 弾性率,  $\eta'$ : 粘性率, MTR: 粘液線毛輸送速度

長方形とその中央線は平均値  $\pm 1$ SD を示す。  
長方形の上端の数字は平均値の実数

の患者喀痰に加えると陰性に荷電した粘液分子と陽性に荷電したリゾチーム分子が互いに結合して、粘性率を高めるとされている<sup>9)</sup>。

慢性副鼻腔炎鼻汁の粘性率、弾性率と鼻汁中のこれらの物質との関係を重回帰分析で検討した結果ではフコースが粘性率、弾性率の最も重要な決定因子であった<sup>10)</sup>。フコースは先に述べたごとく局所産生糖蛋白のマーカーであり、局所で産生される糖蛋白は粘液糖蛋白であることから、我々の結果は局所産生の粘液糖蛋白が慢性副鼻腔炎鼻汁の高い粘性率、弾性率に極めて重要な役割を果たしていることを明確に示したといえる。

### 3. 慢性副鼻腔炎鼻汁と腺細胞

粘液糖蛋白は気道粘膜では杯細胞と粘膜下腺細胞 (以下腺細胞) から産生される。慢性副鼻腔炎患者の鼻腔と上顎洞粘膜の杯細胞数と腺細胞数を正常者のそれらと比べてみると、杯細胞数は鼻腔も上顎洞も両者に差はなかったが、腺細胞数は鼻腔においても、上顎洞においても正常人に比べ慢性副鼻腔炎患者が有意に増加していた<sup>11,12)</sup>。すなわち、慢性副鼻腔炎では鼻腔や副鼻腔の腺

細胞が増加しており、粘液糖蛋白は主としてこの増加した腺細胞から産生されているものと考えられる。

慢性副鼻腔炎では副鼻腔のみならず鼻腔でも腺細胞の増殖が認められたわけであるが、炎症の主座ではない鼻腔に何故、腺細胞の増殖が生じるのであろうか。この増殖は副鼻腔の分泌液が副鼻腔自然口を介して鼻腔に排泄され、排泄物中の物質が鼻腔の粘液線毛機能低下のため鼻腔に長時間停滞することにより惹起されるのではないかと想像される。それでは鼻・副鼻腔における腺細胞の増殖にどのような物質が関与しているのであろうか。

### 4. 慢性副鼻腔における腺細胞の増殖

これを明らかにするために慢性副鼻腔炎鼻茸から単離した腺細胞を用いた。単離した腺細胞を培養し、腺細胞が confluent になった状態で腺細胞を I 型コラーゲン・ゲル中に包埋し、無血清培養液を用いて 3 次元培養を行った。培養 7 日目には培養腺細胞は管状の増殖を示し、管の先端は分岐する形態を示した。管状の増殖の内腔には腺細胞から産生された AB-PAS 染色で染まる粘液糖タンパクと思われる物質が認められた。透過型電子顕微鏡による観察では、培養腺細胞中に粘液分泌顆粒を多数みとめ粘液糖タンパクが活発に産生されていることを示していた<sup>13)</sup>。腺細胞の 3 次元培養でみられた形態は腺の発生過程に特徴的な形態であり、我々の腺細胞の 3 次元培養は腺細胞発生時に活発に営まれる細胞の増殖と分化 (形態変化) の両方を検討するのに適したモデルであることが明らかとなった。

この培養モデルを用いて増殖因子の一つである EGF, KGF の腺細胞に及ぼす影響をみると、EGF, KGF ともに腺細胞を有意に増殖させることが明らかとなった<sup>14)</sup>。慢性副鼻腔炎の鼻粘膜では KGF, KGF 受容体の mRNA 発現が亢進していること<sup>15)</sup>、喘息患者の気管支粘膜と腺には EGF と EGF 受容体が増加していること<sup>16)</sup> から、これらの疾患における腺細胞の増殖には EGF や KGF などの成長因子の関与があるものと考えられる。

図 2 に我々の結果から予想される慢性副鼻腔炎における腺細胞の増殖のメカニズムを示した<sup>17)</sup>。慢性副鼻腔炎の副鼻腔粘膜への浸潤細胞はその大部分が単球・マクロファージとリンパ球である<sup>18,19)</sup>。また慢性副鼻腔炎鼻汁中の炎症細胞の大部分は好中球であり、その数は正常鼻汁の 10 から 100 倍と増加している<sup>20)</sup>。したがってこれらの炎症細胞が中心的役割をはたしていると考えられる。これらの中心的炎症細胞からは TGF- $\beta$  が産生され、TGF- $\beta$  は線維芽細胞を活性、増殖させることで線維芽細胞からの KGF の産生を亢進する<sup>21)</sup>。KGF は KGF 受

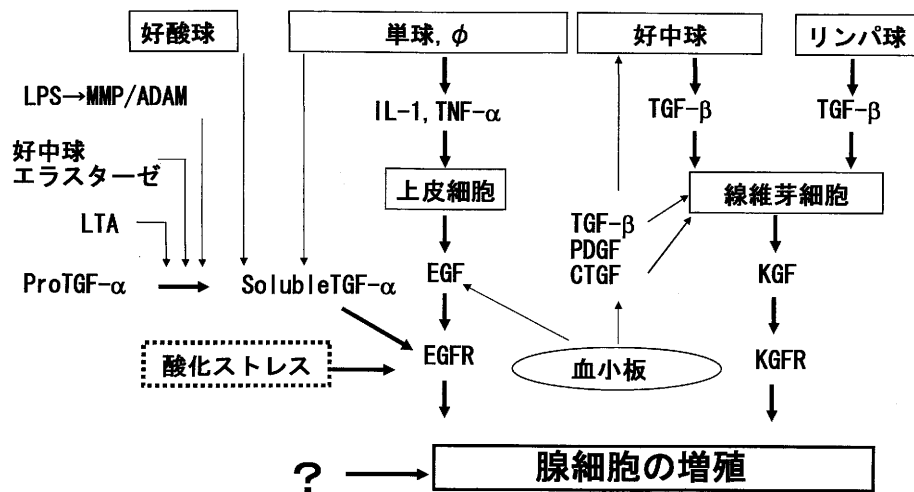


図2 腺細胞の増殖のメカニズム (文献17)より引用)

容体を介して腺細胞の増殖に関与しているものと思われる。また単球・マクロファージからはIL-1, TNF- $\alpha$ が産生され、これらが上皮細胞(鼻・副鼻腔粘膜の上皮)を刺激することでEGFが産生され、EGF受容体を介して腺細胞を増殖させる<sup>21)</sup>。

また、炎症の場には血液成分も存在しており、血小板からはEGFが産生されるとともに、血小板はTGF- $\beta$ , PDGF, CTGFを産生して線維芽細胞の活性化を介してKGFの産生を促す。他の血清成分であるトロンビンはPDGFの産生を亢進し<sup>22)</sup>、同様にKGFの産生に関与している可能性もうかがえる。

単球・マクロファージからはTGF- $\alpha$ が産生される。TGF- $\alpha$ はEGF受容体のリガンドであり<sup>23)</sup>、EGF受容体を介して腺細胞を増殖させる可能性が高い。好酸球からもTGF- $\alpha$ が産生されることから好酸球性副鼻腔炎などではTGF- $\alpha$ がEGF受容体を介して腺増殖が生じる可能性も予想される。さらにグラム陰性桿菌の外膜の構成成分であるLPSはMMP/ADAMを活性化し、気道上皮表面に接着しているTGF- $\alpha$ 前駆体(proTGF- $\alpha$ )を気道上皮表面より遊離させ、TGF- $\alpha$ (solubleTGF- $\alpha$ )に変換する<sup>23)</sup>ことにより腺細胞の増殖に関与している。また好中球エラスターゼやグラム陽性球菌の膜構成成分であるLTAは直接TGF- $\alpha$ 前駆体をTGF- $\alpha$ に変換することにより同様に腺細胞の増殖に関わっている。

なお、腺細胞の増殖にはEGF, KGF以外の成長因子の関与も存在する可能性があり、酸化ストレスも理論的には腺細胞の増殖に関与しうるので、今後のこの分野の研究により、さらに詳細な増殖のメカニズムが明らかにされ、それが治療に結びついてゆくことが期待される。

### 5. 腺細胞からの粘液糖蛋白の過剰産生

慢性副鼻腔炎鼻汁の過分泌には、先に述べた腺細胞の増殖に加え、増殖した個々の腺細胞からの粘液糖蛋白産生亢進が関与している。上、下気道の慢性過分泌疾患における腺細胞からの粘液糖蛋白の産生亢進に自律神経支配がどの程度関与しているかは明らかにされていないが、慢性副鼻腔炎では神経支配による腺分泌の亢進よりも、以下にのべる粘液産生促進物質による腺分泌の亢進が主体をなしていると考えられる。その可能性は抗コリン薬の鼻内投与が副鼻腔炎鼻汁の過分泌を効果的に抑制できない点からもうかがえる<sup>24)</sup>。

個々の腺細胞からの粘液糖蛋白の産生は、粘液産生促進物質が分泌細胞膜表面の受容体に結合し、そのシグナルが細胞内シグナル伝達経路を経て転写調節因子を活性化することにより粘液糖蛋白遺伝子の転写が開始され、粘液糖蛋白の合成に至る。しかし、受容体や細胞内シグナル伝達経路などは粘液産生促進物質により様々であり、その違いが粘液糖蛋白発現量の違いとなって現れてくるといえる。さらに関与する転写調節因子も粘液糖蛋白の種類により異なっている。粘液産生促進物質→受容体→細胞内シグナル伝達経路→転写調節因子の活性化→糖蛋白(ムチン)遺伝子の発現という一連の流れは、現在、粘液糖蛋白の産生においては最も積極的に研究されている分野であり、近い将来に粘液糖蛋白の過剰産生に対する治療に大きく貢献するものと期待される。

表1に分泌細胞からの粘液糖蛋白産生促進物質を過去の報告を参考にまとめた。このように多くの粘液産生促進物質が存在し、あるものは受容体や細胞内シグナル伝

表1 粘液糖蛋白産生促進物質

炎症細胞由来物質	
肥満細胞より	ヒスタミン PAF PGD <sub>2</sub> , LTC <sub>4</sub> , LTD <sub>4</sub> , 5-HETE
好酸球より	PAF, ECP LTC <sub>4</sub> , LTD <sub>4</sub>
好中球より	エラステーゼ PAF LTB <sub>4</sub>
マクロファージより	マクロファージ由来分泌促進物質 LTB <sub>4</sub>
補体	C3a
サイトカインおよび 増殖因子	IL-4, IL-9, IL-13 EGF, TNF- $\alpha$ , TGF- $\alpha$
細菌由来物質	LPS, LTA, 緑膿菌エラステーゼ

達経路が明らかにされているが、未だ不明なものも多い。しかし、粘液産生促進の細胞レベルでのメカニズムが個々に明らかにされてゆけば、その病態に応じて、どの部分で粘液産生を阻止するかの治療戦略が立てられる可能性が高い。

## 6. 慢性副鼻腔炎鼻汁の制御

表1をみると、粘液糖蛋白産生促進物質の多くは炎症の産物であることが判る。そして粘液糖蛋白産生促進物質やそれらが由来する炎症細胞のかなりのものが図2の腺細胞の増殖に関与していることに気づく。この点から治療を考えるなら、慢性副鼻腔炎では炎症産物を多量に含んだ副鼻腔貯留液の排除が最も効果的な粘液の過剰産生や腺の増殖に対する治療である<sup>24)</sup>。したがって洗滌療法や手術療法により、副鼻腔の換気と排泄をつけることは鼻汁の抑制に極めて大切である。また慢性副鼻腔炎における鼻腔<sup>25-27)</sup>や副鼻腔<sup>28)</sup>の粘液線毛機能の回復も貯留液の排泄には大切である。

14印環マクロライド系抗生物質（以下マクロライド）が慢性副鼻腔炎患者の鼻汁量を減少させることは臨床上市しばしば経験する。マクロライドが粘液糖蛋白の産生を抑制することは *in vivo* や *in vitro* の研究で明らかである<sup>4, 29)</sup>。マクロライドの一つであるロキシシロマイシン (RXM) の転写調節因子の活性化に及ぼす影響をみると RXM は NF- $\kappa$ B の活性化を抑制したが AP-1 の活性化には影響を及ぼさなかった<sup>30)</sup>。一方エリスロマイシン (EM) が NF- $\kappa$ B のみならず AP-1 の活性化を抑制したと報告されていることから<sup>31)</sup> 同じ14印環マクロライドであっても作用部位が異なる可能性も存在する。また

RXM の NF- $\kappa$ B の活性化の阻害の程度は NF- $\kappa$ B の選択的阻害薬である CAPE (caffeic acid phenethyl ester) に比べてはるかに弱いことから、RXM の NF- $\kappa$ B の活性化の阻害作用は比較的限られていることが予想される<sup>30)</sup>。このようにマクロライドは慢性炎症における粘液過分泌の有効な治療薬ではあるが、まだまだ解決されねばならぬ点も多い。マクロライドの抗菌作用も粘液産生の面からは不要である。抗菌作用を有しない新規12印環マクロライド誘導体である EM703 は *in vitro* で LPS によって亢進した MUC5AC 蛋白の分泌を抑制した<sup>32)</sup>。このように抗菌作用を有しない、さらに強い粘液糖蛋白産生抑制作用を有するマクロライドが近未来に登場してくる可能性は高い。

LTC<sub>4</sub>, D<sub>4</sub>, E<sub>4</sub> は cysLT と呼ばれ、粘液糖蛋白産生促進物質の一つである。すでに市販されている cysLT1 受容体拮抗薬は cysLT が粘液糖蛋白産生産生の主役をなす疾患においては有効な治療薬であろう。現在、非小細胞性肺癌の治療薬として市販されているゲフィチニブ (イレッサ<sup>®</sup>) は EGF 受容体チロシンキナーゼ阻害薬である。図2で示したごとく EGF 受容体は腺細胞の増殖や粘液糖蛋白産生に重要な役割を果たしており、本薬が腺細胞の増殖や粘液糖蛋白産生を抑制する可能性は高い。また TNF- $\alpha$  は EGF 受容体の発現を亢進して腺細胞の増殖や粘液糖蛋白産生に関与している可能性が報告されている<sup>33)</sup>。現在 TNF- $\alpha$  モノクロナール抗体製剤インフリキシマブ (レミケード<sup>®</sup>) や TNF- $\alpha$  受容体拮抗薬エタネルセプト (エンブレル<sup>®</sup>) が関節リュウマチやクローン病の治療に用いられている。このような薬物が即、粘液糖蛋白過剰産生の治療に用いられるものではないが、同様のコンセプトを持った粘液糖蛋白過剰産生の治療薬が開発されてゆく可能性が期待される。

## 7. 産生された鼻汁に対する対策

慢性副鼻腔炎鼻汁は粘性率、弾性率が高く、線毛により効果的に運搬されないことを先に示したが、粘性率、弾性率を適度に低下させる薬物の投与は粘液線毛機能や咳による鼻汁や喀痰の排除に有効である。SH 基を有するシステイン製剤は SH 基が粘液糖蛋白同志を結合している S-S 結合を切断するために、巨大な糖蛋白分子が小さくなり、粘性率、弾性率が低下することが知られている。システイン製剤は局所投与では硫黄臭が強く臨床にはあまり適さないが、経口のシステイン製剤である塩酸 L-エチルシステイン (チスタニン<sup>®</sup>) を慢性副鼻腔炎患者に服用させると鼻汁の粘性率、弾性率は有意に低下した<sup>34)</sup>。また、鼻汁に直接投与することで、副作用も無

く鼻汁の粘性率、弾性率を低下させる物質に2%重曹水がある<sup>35)</sup>。すなわち粘液糖蛋白の過剰産生に対する対策は産生の抑制ばかりでなく、産生された粘液糖蛋白に対する対策も考慮することが大切であるといえよう。

## 8. 粘液産生動物モデル

近年では鼻汁を含めた気道粘液の研究は、粘液糖蛋白遺伝子を用いた *in vitro* の研究が中心である。先に示した如く、この種の検討は極めて重要ではあるが、臨床家の立場からみると、産生された粘液の量や物理学的性状についての情報も極めて魅力的であり、説得力を有している。このため粘液産生動物モデルの作成が試みられてきた。最も有名なものは、犬の気管を一部切除し、残りの気管を再縫合したうえで、この犬の皮下に切除気管を埋め込む、いわゆる tracheal-pouch<sup>36)</sup> であるが手技が複雑で広く普及するに至らなかった。我々はF-344ラットの気管を摘出し、これを他のF-344ラットの皮下に同種移植する粘液産生モデルを作成した。移植気管は正常気管と組織学的に違いは無く、緑膿菌由来のLPSを移植気管内に投与することにより、慢性副鼻腔炎鼻汁と物理学的性状が極めて類似した粘液の過剰産生を得ることができた<sup>37)</sup>。そして経口投与したマクロライドの移植気管への組織移行も良好であることを確認した。このような粘液産生モデルやヒトによる *in vivo* の検討と、細胞や遺伝子レベルでの *in vitro* の研究の両面からアプローチすることにより、慢性副鼻腔炎における粘液の過剰産生が制御される日も遠くないものと考えられる。

ここに述べた内容は第45回日本鼻科学会総会ならびに学術講演会において会長講演「慢性副鼻腔炎鼻汁の成因とその対策」と題してして口演した。

本研究に貢献した共同研究者に感謝の意を表するものである。

レオメーターの開発：平田圭輔

粘液の物理学的特性の研究：平田圭輔，竹内万彦，安岡 劭（徳島大），Rhee CS（ソウル大学）

分泌細胞の組織学的検討：堀 みどり，増田佐和子

腺細胞の3D培養と増殖因子の影響：Guo Y（厦門大学），木村哲郎，吉田利通（三重大学・修復再生病理）

粘液糖蛋白遺伝子と転写調節因子：竹内万彦，石永一，鈴木慎也，Kim DY（ソウル大学），Guo Y（厦門大学）

粘液糖蛋白産生の薬物的制御：清水猛史（滋賀医科大学），服部玲子，石川雅子

粘液融解薬の検討：Rhee CS（ソウル大学）

粘液産生動物モデル：石川雅子，清水猛史（滋賀医科大学）

また、種々の御指導をいただいた坂倉康夫名誉教授に敬意を表します。

## Abbreviations

ADAM: A disintegrin and metalloproteinase

AP-1: Activator protein-1

CTGF: Connective tissue growth factor

cysLT: Cysteinyl leukotriene

ECP: Eosinophil cationic protein

EGF: Epidermal growth factor

HETE: Hydroxyeicosatetraenoic acid

IL-: Interleukin-

KGF: Keratinocyte growth factor

LPS: Lipopolysaccharide

LT: Leukotriene

LTA: Lipoteichoic acid

NANA: N-acetylneuraminic acid

NF- $\kappa$ B: Nuclear factor- $\kappa$ B

MMP: Matrix metalloproteinase

PAF: Platelet-activating factor

PG: Prostaglandin

PDGF: Platelet-derived growth factor

S-IgA: Secretory IgA

TGF- $\alpha$ , - $\beta$ : Transforming growth factor- $\alpha$ , - $\beta$

TNF- $\alpha$ : Tumor necrosis factor- $\alpha$

## 参考文献

- 1) Sakakura Y, Ukai Y, Majima Y, et al: Nasal mucociliary clearance under various conditions. *Acta Otolaryngol* 96: 167-173, 1983.
- 2) 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.
- 3) Majima Y: Mucoactive medications and airway disease. *Paediatric Respiratory Reviews* 3: 104-109, 2002.
- 4) Majima Y: Clinical implication of the immunomodulatory effects of macrolides on sinusitis. *Am J Med* 117(9A): 20S-25S, 2004.
- 5) Lopez-Vidriero MT, Reid L: Chemical markers of mucous and serum glycoproteins and their relation to viscosity in mucoïd and purulent sputum from

- various hypersecretory diseases. *Am Rev Respir Dis* 117 : 467-477, 1978.
- 6) List SJ, Findlay BP, Forstner GG, et al : Enhancement of the viscosity of mucin by serum albumin. *Biochem J* 175 : 565-571, 1978.
  - 7) Marriott C, Beeson MF, Brown DT : Biopolymer-induced changes in mucus viscoelasticity. *Adv Exp Med Biol* 144 : 89-92, 1982.
  - 8) Clamp JR : The relationship between secretory immunoglobulin A and mucus. *Biochem Soc Trans* 5 : 1579-1581, 1977.
  - 9) Jenssen AO, Smidsrod O, Harbits O : The importance of lysozyme for the viscosity of sputum from patients with chronic obstructive lung diseases. *Scand J Clin Invest* 40 : 727-731, 1980.
  - 10) Majima Y, Harada T, Shimizu T, et al : Effect of biochemical components on rheologic properties of nasal mucus in chronic sinusitis. *Am J Respir Crit Care Med* 160 : 421-426, 1999.
  - 11) Majima Y, Masuda S, Sakakura Y : Quantitative study of nasal secretory cells in normal subjects and patients with chronic sinusitis. *Laryngoscope* 107 : 1515-1518, 1997.
  - 12) 堀 みどり : ヒト上顎洞分泌細胞の定量的組織化学. *耳鼻臨床* 80 : 979-986, 1987.
  - 13) Guo Y, Yoshida T, Majima Y, et al : Cultured human nasal gland cells in three-dimensional collagen gel. *In Vitro Cell Dev Biol* 34 : 16-18, 1998.
  - 14) Kimura T, Majima Y, Guo Y, et al : The effect of growth factors on the proliferation and differentiation of human nasal gland cells. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 128 : 578-582, 2002.
  - 15) Ishibashi T, Tanaka T, Nibu K, et al : Keratinocyte growth factor and its receptor messenger RNA expression in nasal mucosa and nasal polyps. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 107 : 885-890, 1998.
  - 16) Amishima M, Munakata M, Nasuhara M, et al : Expression of epidermal growth factor and epidermal growth factor receptor immunoreactivity in the asthmatic human airway. *Am J Respir Crit Care Med* 157 : 1907-1912, 1998.
  - 17) Majima Y : Upper respiratory mucus. *Proceeding of Airway Secretion Research* 7 : 29-36, 2006.
  - 18) Forsgren K, Fukami M, Penttila M, et al : Endoscopic and Caldwell-Luc approaches in chronic maxillary sinusitis : a comparative histopathologic study on preoperative and postoperative mucosal morphology. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 104 : 350-357, 1995.
  - 19) Nishimoto K, Ukai K, Harada T, et al : Lymphocyte subsets of maxillary sinus mucosa in chronic inflammation. *Acta Otolaryngol (Stockh)* 106 : 291-298, 1988.
  - 20) Lee HS, Majima Y, Sakakura Y, et al : Quantitative cytology of nasal secretions under various conditions. *Laryngoscope* 103 : 533-537, 1993.
  - 21) 間島雄一 : 鼻・副鼻腔のリモデリング. *耳鼻免疫アレルギー* 21 : 7-14, 2003.
  - 22) Shimizu S, Gabazza EC, Hayashi T, et al : Thrombin stimulates the expression of PDGF in lung epithelial cells. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 279 : L503-L510, 2000.
  - 23) Brugel PR, Nadel JA : Roles of epidermal growth factor receptor activation in epithelial cell repair and mucin production in airway epithelium. *Thorax* 59 : 992-996, 2004.
  - 24) 間島雄一 : 慢性副鼻腔炎鼻汁の成因と対策. *耳鼻臨床* 94 : 393-401, 2001.
  - 25) 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.
  - 26) Sakakura Y, Majima Y, Saida T, et al : Reversibility of reduced mucociliary clearance in chronic sinusitis. *Clin Otolaryngol* 10 : 79-83, 1985.
  - 27) 羽柴基之, 宮本直哉, 木村利男, 他 : 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. *日鼻誌* 31 : 17-28, 1992.
  - 28) 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.
  - 29) Shimizu T, Shimizu S, Hattori R, et al : In vivo and in vitro effects of macrolide antibiotics on mucus secretion in airway epithelial cells. *Am J Respir Crit Care Med* 168 : 581-587, 2003.
  - 30) Kim DY, Takeuchi K, Ishinaga H, et al : Roxithromycin suppresses mucin gene expression in epithelial cells. *Pharmacology* 72 : 6-11, 2004.
  - 31) Desaki M, Takizawa H, Ohtoshi T, et al : Erythro-

- mycin suppresses nuclear factor- $\kappa$ B and activator protein-1 activation in human bronchial epithelial cells. *Biochem Biophys Res Commun* 267 : 124-128, 2000.
- 32) 服部玲子, 清水猛史, 清水志乃, 他: 新規マクロライド誘導体 EM703 の生物活性—気道上皮細胞からの粘液分泌に及ぼす影響. *Jpn J Antibiotics* 57 (suppl. A) : 123-125, 2004.
- 33) Takeyama K, Dabbagh K, Lee HM, et al: Epidermal growth factor system regulates mucin production in airways. *Proc Natl Acad Sci USA* 96 : 3081-3086, 1999.
- 34) Majima Y, Hirata K, Takeuchi T, et al: Effects of orally administered drugs on dynamic viscoelasticity of human nasal mucus. *Am Rev Respir Dis* 141 : 79-83, 1990.
- 35) Rhee CS, Majima Y, Cho JS, et al : Effects of mucokinetic drugs on rheological properties of reconstituted human nasal mucus. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 125 : 101-105, 1999.
- 36) Wardell JR Jr, Chakrin LW, Payne BJ: The canine tracheal pouch. A model for use in respiratory research. *Am Rev Respir Dis* 101 : 741-754, 1970.
- 37) 間島雄一, 藤田あゆみ, 石川雅子, 他: ラット気管粘液産生モデルの研究. *Jpn J Antibiotics* 53 (Suppl. A) : 5-9, 2000.