

## 副鼻腔炎

## 検査法

## 鼻汁のレオロジー検査

●  
間島 雄一\*

## Summary

鼻汁や喀痰などの気道粘液は弾性と粘性が“混合”した、いわゆる粘弾性を示す。このような粘弾性体は測定周波数により異なった粘弾性率を示すため、真のレオロジー的性質を知るためには弾性については動的弾性率( $G'$ )、粘性については動的粘性率( $\eta'$ )の測定が必要である。

種々のレオメーターのうち、 $G'$ と $\eta'$ を測定することができる magnetic rheometer と rheogoniometer が現時点では鼻汁のレオロジー的性質の測定に最も適したレオメーターである。また(鼻汁の乾燥重量)/(鼻汁の重量)は magnetic rheometer による  $G'$ 、 $\eta'$ とそれぞれ有意の正の相関を示すことより、鼻汁のレオロジー検査の一指標として有用である。

鼻汁のレオロジー検査は慢性副鼻腔炎の診断と治療効果の判定に有効である。筆者らの結果によると、小児慢性副鼻腔炎において、上顎洞洗浄療法に対する予後は洗浄療法開始前の鼻汁の  $G'$  や  $\eta'$  が高値を示す症例ほど、不良であった。また、同様の症例において上顎洞洗浄療法治療後の鼻汁の  $G'$ 、 $\eta'$  はともに同一症例の治療前の鼻汁のそれに比し有意に低値を示した。このように慢性副鼻腔炎の種々の治療法に対する予後や効果判定にたいして鼻汁のレオロジー検査は不可欠の手段と考えられる。

## はじめに

レオロジー(rheology)とは物質の変形と流動に関する科学であり、物質の力学性を合理的に測定し、その複雑な力学的性質を弾性率と粘性率を使ってかみ砕いていくところにレオロジーの一つの重要な役割があるといわれている<sup>1)</sup>。本稿ではまずレオロジーの原点ともいえる粘弾性についてのべ、さらに測定方法とその実際、最後に慢性副鼻腔炎鼻汁のレオロジー検査の臨床への応用についてのべる。

## I. 粘弾性

弾性(elasticity)を示す物質はゴムやスプリングである。このような物質に外力を加えると外力に応じて即座に変形するが、外力を除くとただちに完全にもとの状態に戻ってしまう。図1-aのスプリング $x$ は加えた力 $r$ に応じて瞬時に延長し、力 $r$ を除くと瞬時にもとの長さに戻ってしまう。これが弾性である。

粘性(viscosity)を示す物質はグリセリンや機械油などである。このような物質に外力を加えると外力の存在するかぎり流動を続けるが、外力を除くとその位置で静止して弾性体のようにもとの回復しようとはしない。粘性を示す力

\* Yuichi MAJIMA 三重大学耳鼻咽喉科学教室、講師

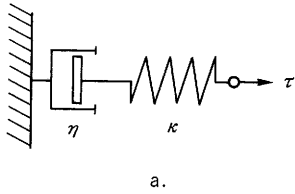
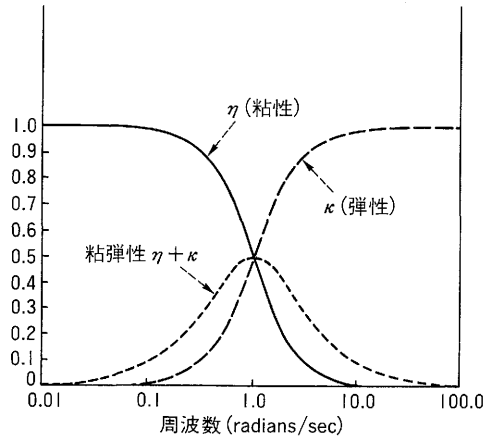


図 1-a. Maxwell モデル

図 1-b. Maxwell モデルに異なった周波数の応力を加えた場合<sup>14)</sup>

横軸は応力 $\tau$ の周波数, 縦軸は粘性 $\eta$ (——), 弾性(---)の値。応力の周波数が低ければ低いほど, 粘性が高値を示し, 弾性が低値を示す。周波数が高ければ高いほど, 粘性は低値を示し, 弾性は高値を示す。応力の周波数が低周波数から高周波数に変化するにしたがって, Maxwell モデルは純粘性流体 $\rightarrow$ 粘弾性体 $\rightarrow$ 純弾性体として振る舞うことになる。(-----)は粘弾性としての性状を示す。



b.

学的モデルとして図 1-a の  $\eta$  に示すダッシュポット(シリンダー中のピストンの滑り)がよく用いられる。ダッシュポット  $\eta$  に力  $\tau$  を加えると力  $\tau$  の加えられるかぎりピストンがシリンダー中を引っ張り出され, 次いで力  $\tau$  を除いてもピストンは力を除いた位置にとどまる。これが粘性である。

鼻汁や喀痰などの気道粘液は弾性と粘性が“混合”した状態であり, このような性質を粘弾性(viscoelasticity)という。粘弾性体の理想化されたモデルの一つがスプリングとダッシュポットを直列につないだ Maxwell モデルである(図 1-a)。Maxwell モデルに速い周期的な外力  $\tau$  を加えると瞬時に延長するスプリング  $\kappa$  が反応し, ダッシュポット  $\eta$  の反応は無視できる状態となる。すなわち高い周波数の外力には, このモデルは完全な弾性体として振る舞うことになる。このモデルに極めて遅い周期的外力を加えると, 加えた外力はダッシュポットのシリンダー中のピストンを動かすことに費やされてスプリングは延長しない。極めて低い周波数の外力では本モデルは粘性流体のように挙動することになる。図 1-b は Maxwell モデルのこのような性質を図示したものだが, 弾性成分と粘

性成分の周波数依存性が容易に理解されよう。

つまり, 鼻汁のごとく粘弾性を示す粘液は測定周波数によって, 弾性率, 粘性率は異なった値を示し, また両者の占める割合も異なっているわけで, このような性質が鼻汁を含めたいわゆる“粘液”のレオロジー的性質の測定を困難にしている大きな原因の一つであるといえる。例えば関節液は粘弾性体で低周波数領域では純粘性体として挙動し, 高周波数領域では弾性体として挙動する。手や足関節の動きが普段の動作のように低周波数であれば, 関節液は関節の動きを滑らかにする液体として働き, 一方, 高い周波数の外力に対しては関節液は弾性体として働き, 衝撃吸収の役割を果たしてあかも骨と骨の間に防震ゴムを挟んだかの様相を呈するといわれている。

気道における繊毛と粘液の関係においても, 動的粘弾性の概念が重要である。繊毛は一定の周波数をもった周期運動を行っており, 繊毛の先端に存在する粘液層(外層液)は, この繊毛運動により一定方向に運搬されている。繊毛の周期運動は約 10~20 Hz であることから, 外層液は高い周波数を繊毛運動により加えられて, 完全な弾性体として振る舞うことになる。生体の粘液繊毛輸送機能における粘液(外層液)のレオロジー的性質の役割を知るためには繊毛運動に近い周波数での粘弾性の測定が理想である。

表 1. 気道粘液のレオロジー的性質の測定に用いられる主なレオメーター<sup>15)</sup>

	長 所	短 所
1. U-tube viscometer	構造, 操作が簡単で安価	測定前に試料を溶媒で薄めるか均一化しなければならず, 意味のある結果を得るのは不可能なことが多い
2. falling-sphere viscometer	1. に同じ	1. に同じ
3. concentric cylinder viscometer	種々のずり速度( $\dot{\gamma}$ )で測定可能。測定結果を比較することができる	粘液構造を破壊する。 <i>in vivo</i> の状態を反映するのは困難。意味のある結果を得るのは不可能なことが多い
4. cone-and-plate viscometer	少量の試料でよい。ほかは3. に同じ	測定中, 蒸発が起こる。ほかは3. に同じ
5. chemical balance rheometer	少量の試料でよい。簡単で安価 粘液構造を破壊しない。測定結果を比較できる	粘弾性的性状を数値的に表現するのは困難
6. magnetic rheometer	粘性, 弾性などの粘弾性的性状を広範囲の周波数で測定できる 得た値は粘液の <i>in vivo</i> での状態や分子構造と相関する。少量の試料(0.1~0.2 ml)でよい	手技が複雑でルーチン検査にむかない。 値を得るための数学的処理が複雑
7. rheogoniometer (oscillation)	試料の量以外は6. に同じ	非常に高価。ほかは6. に同じ
8. rheogoniometer (creep testing)	試料の量以外は6. に同じ	低い粘弾性をもった試料の測定にはむかない。ほかは6. に同じ
9. elastic recoil in glass capillary	安価。粘弾性的性状を測定できる 少量の試料でよい	広範囲の周波数での測定が不可能

このように複雑な性質をもつ鼻汁を含めた生体粘液の動的状態での弾性的挙動は動的弾性率( $G'$ ), 粘性的挙動は動的損失( $G''$ )または動的粘性率( $\eta'$ )を測定することにより表現できる。

## II. レオロジー的性質の測定とその実際

### 1. レオメーター

物質のレオロジー的性質を測定する装置をレオメーター(rheometer)とよぶ。これまでに報告された種々のレオメーターとその長所, 短所を表1に示した。

粘液のレオロジー的性質を測定しようとする場合, つぎの点に留意しなくてはならないといわれている<sup>2)</sup>。

- ① 試料の量が限られている。
- ② 試料の採取時や測定時に粘液構造が破壊

されやすい。

- ③ 均一でない。
- ④ 試料を凍結したり, 均一化すると構造に大きな変化を生ずる。
- ⑤ 粘液は粘弾性的性質を有するためレオロジー的パラメーターを得るのが容易でない。
- ⑥ *in vitro* において計測された試料のレオロジー的性質は *in vivo* でのそれを示すものでなくてはならない。
- ⑦ 水分蒸発や酵素, 細菌などにより変性を急速に起こす。

このような点のうち, 現時点で得られるレオメーターとして必要欠くべからざる条件は②, ⑤, ⑥を満足できるものであろう。すなわち, レオメーターによる測定が粘液構造を破壊せず, 周波数依存性を有する粘液を *in vivo* に存在する動的状態と同じ状態で *in vitro* で測定で

きること、つまり動的粘弾性を測定できるということである。表1のレオメーターのうち②, ⑤, ⑥を満足できる magnetic rheometer と rheogonimeter が現時点では鼻汁のレオロジー的性質の測定に最も適したレオメーターといえる。

2. 測定の実際

a. 磁気振動球レオメーターによる測定

筆者らは magnetic rheometer の一つである磁気振動球レオメーター(oscillating sphere magnetic rheometer)<sup>3)</sup>を作製し、慢性副鼻腔炎鼻汁のレオロジー的性質の測定に使用している。本機(図2)は動的弾性率( $G'$ )、動的損失( $G''$ )、動的粘性率( $\eta'$ )を低周波数から高周波数(0.01~100 Hz)まで任意の周波数において測定可能であり、また測定に必要な鼻汁量は  $4\mu\text{l}$  と極めて少量である。

レオロジー的性質はその測定温度によって大

きく影響を受ける。したがって必ず一定温度下に測定することが肝要である。筆者らは  $25^\circ\text{C}$  の一定温度下に測定を行っている。

b. 鼻汁の採取と保存

鼻汁の採取は固有鼻腔に貯留した鼻汁を内径1mmのガラス管を固有鼻腔に挿入し、丸底スピッツに直接吸引して採取している。この時、固有鼻腔粘膜にガラス管の先端が触れないよう留意している。

レオメーターによる測定は鼻汁採取直後に行うのが理想的であるが、筆者らは採取直後  $-18^\circ\text{C}$ <sup>4)</sup>に凍結保存し、後日測定を行っている。また、採取直後  $4^\circ\text{C}$ の冷蔵庫内に保存し、24時間以内に測定するのもレオロジー的性質に大きな影響を及ぼさないよい方法と思われる<sup>5)</sup>。

c. レオロジー的性質を知るための指標

magnetic rheometer や rheogonimeter は高価な装置であり、その入手は容易ではない。多くの施設で行えるレオロジー的性質を知る簡便

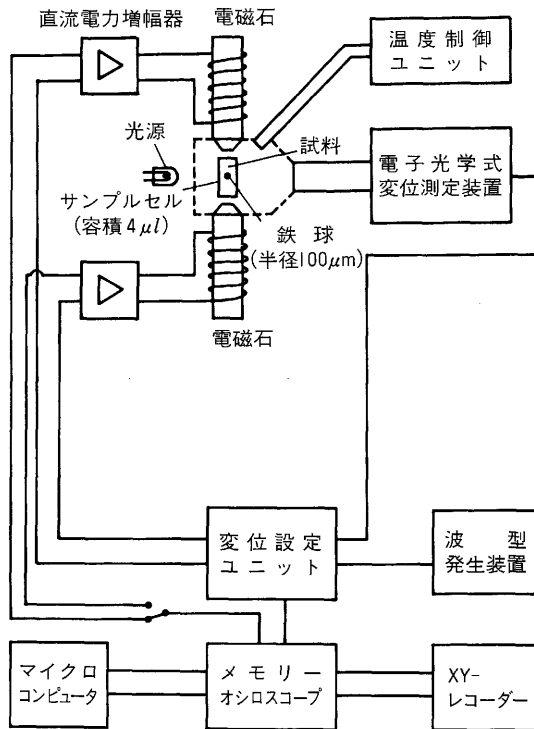


図2. Oscillating sphere magnetic rheometer

法はレオロジー検査の実施と普及に不可欠である。採取した鼻汁の重量に対するその鼻汁の凍結乾燥後の乾燥重量つまり、(鼻汁の乾燥重量)/(鼻汁の重量)は磁気振動球レオメーターによる測定周波数 1.7 Hz における動的弾性率、動的損失とそれぞれ有意の正の相関を示すことから<sup>9)</sup>、(鼻汁の乾燥重量)/(鼻汁の重量)の測定は鼻汁の粘弾性を知るための一指標として有用であろう。

### Ⅲ. 慢性副鼻腔炎におけるレオロジー検査

#### 1. 鼻汁の肉眼的分類とレオロジー的性質

慢性副鼻腔炎(以下 CS)鼻汁を肉眼的に大別して無色不透明で粘稠な粘性鼻汁と黄色で粘稠な粘膿性鼻汁に分け、両者の動的弾性率( $G'$ )、動的粘性率( $\eta'$ )を測定した。表 2 のごとく粘膿性鼻汁の  $G'$ 、 $\eta'$  はともに粘性鼻汁のそれに比し有意に高値を示し、両鼻汁は異なったレオロジー的性質を有していた<sup>9)</sup>。つまり CS 鼻汁の肉眼的分類には粘性、粘膿性の区別が有用であろうと考えられる。

#### 2. 副鼻腔炎の予後と鼻汁のレオロジー的性質

治療前の鼻汁のレオロジー的性質から治療後の予後を予測することはできないだろうか。小児 CS 患者に週 1 回の上顎洞洗浄療法<sup>9)</sup>を施行し、6 カ月以内に臨床症状(鼻鏡所見, Waters 位 X 線所見, 洞排泄機能検査, 洞自然孔開存度)の改善を認めた群(改善群)と改善を認めなかった群(非改善群)につき、治療開始前の鼻汁のレオロジー的性質について検討した。改善群では非改善群に比し、治療前の鼻汁の動的弾性率( $G'$ )、動的粘性率( $\eta'$ )がともに有意に低値を示すことが明らかとなった<sup>3)</sup>(図 3)。つまり、治療前に鼻汁の  $G'$ 、 $\eta'$  が低値を示すほどその保存的療法に対する予後は小児 CS においては良好といえるわけで、逆に鼻汁の  $G'$ 、 $\eta'$  が高値の場合

表 2. 慢性副鼻腔炎鼻汁の動的弾性率と動的粘性率<sup>9)</sup>

	動的弾性率( $G'$ ) dyn/cm <sup>2</sup>	動的粘性率( $\eta'$ ) poise
粘性鼻汁	6.22 ± 1.01	0.67 ± 0.10
粘膿性鼻汁	24.14 ± 4.88*	1.15 ± 0.19**

測定周波数は 1.7 Hz

\* 粘性鼻汁に比し有意に高値 ( $p < 0.005$ )

\*\* 粘性鼻汁に比し有意に高値 ( $0.025 < p < 0.05$ )

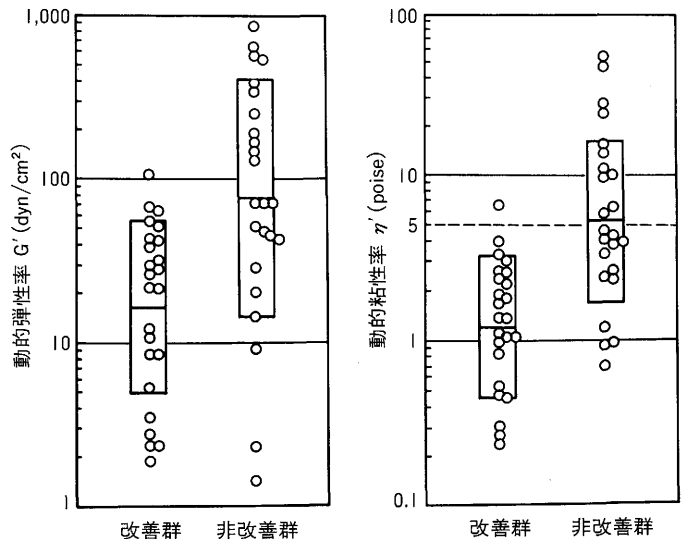


図 3. 上顎洞洗浄療法による改善群と非改善群における治療開始前の鼻汁のレオロジー的性質  
動的弾性率( $G'$ )、動的粘性率( $\eta'$ )ともに改善群が非改善群に比し有意に低値を示す ( $p < 0.005$ )。測定周波数は 1 Hz。

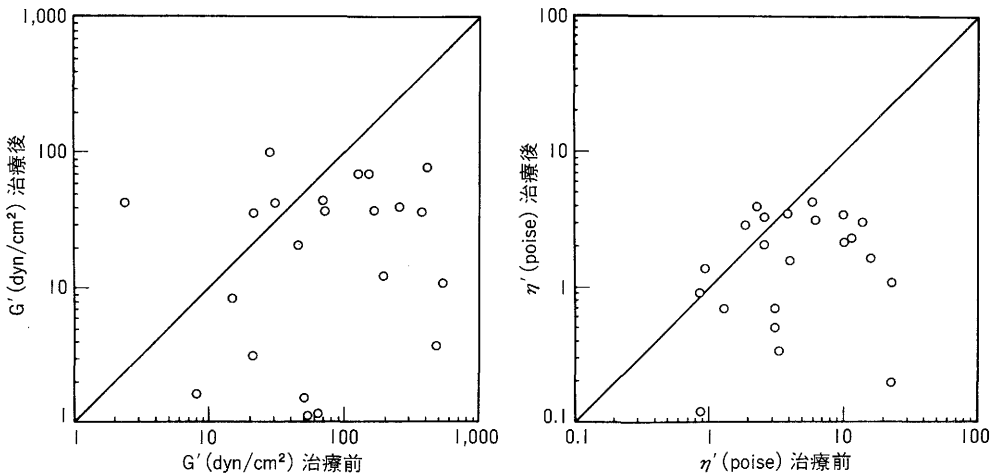


図 4. 上顎洞洗浄療法が鼻汁のレオロジー的性質に及ぼす効果  
 動的弾性率( $G'$ ), 動的粘性率( $\eta'$ )ともに治療後が治療前に比し有意に低値を示す ( $P < 0.005$ ).  
 測定周波数は 1 Hz.

合、とくに測定周波数 1 Hz における  $G'$  が約 100 dyn/cm<sup>2</sup> 以上、または  $\eta'$  が約 5 poise 以上の症例では保存的療法による改善不良例が多いことが示唆された。

### 3. 治療効果と鼻汁のレオロジー的性質

種々の治療方法が鼻汁のレオロジー的性質に及ぼす影響を知ることは、その治療方法の CS 鼻汁に対する治療効果を他覚的に判定するうえに重要である。図 4 は小児 CS 患者における週 1 回の上顎洞洗浄療法の治療前と治療後の鼻汁の動的弾性率( $G'$ ), 動的粘性率( $\eta'$ )の変化をみたものである。治療後の鼻汁の  $G'$ ,  $\eta'$  はともに治療前の鼻汁のそれに比し有意に低値を示した<sup>3)</sup>。つまり週 1 回の上顎洞洗浄療法は小児において鼻汁のレオロジー的性質の改善に有用であることが明らかとなった。このような鼻汁のレオロジー的性質の改善は鼻、副鼻腔の低下した粘液纖毛輸送機能を回復させ<sup>10)11)</sup>、固有鼻腔への鼻汁の貯留を改善するばかりでなく、擤鼻による鼻汁の排泄を容易にするものと考えられる。

蛋白分解酵素製剤の経口投与は CS 鼻汁の比粘度<sup>12)</sup>や乾燥重量<sup>13)</sup>を低下させることが知られ

ており、このような薬剤の効果判定にも鼻汁のレオロジー検査は今後重要な位置を占めてゆくものと思われる。

### まとめ

慢性副鼻腔炎の診断と治療に鼻汁のレオロジー検査は有用であり、多くの施設で行われてしかるべき検査である。このためには粘弾性の概念に基づいた、より簡便な測定方法の確立が今後の課題である。

### 文 献

- 1) 中川鶴太郎：多糖類のレオロジー。総合多糖類科学(上), 講談社, 1973
- 2) Davis S S: Techniques for the measurement of rheological properties of sputum. Bull Physio-path Resp 9: 47~90, 1973
- 3) Hirata K: Dynamic viscoelasticity of nasal mucus from children with chronic sinusitis. Mie Med J 34: 209~219, 1985
- 4) Litt M & Khan M A: Effect of chronic sulfur dioxide inhalation on rheological properties of tracheal mucus. Biorheology 13: 107~114, 1976
- 5) 平田圭甫：未発表資料。

- 6) Matsubara T : Physicochemical study of nasal secretions from patients with chronic sinusitis. *Mie Med J* **33** : 39~49, 1983
- 7) 坂倉康夫 : 鼻汁のレオロジーと免疫物質. *日気食会報* **35** : 96~100, 1984
- 8) 間島雄一ほか : 慢性副鼻腔炎鼻汁の粘弾性的性状について. *日耳鼻* **86** : 644~651, 1983
- 9) 間島雄一ほか : 慢性副鼻腔炎の治療法の選択基準. *耳喉* **55** : 341~346, 1983
- 10) Majima Y et al : Mucociliary clearance in chronic sinusitis : Related human nasal clearance and in vitro bullfrog palate clearance. *Biorheology* **20** : 251~262, 1983
- 11) Sakakura Y, et al : Reversibility of decelerated mucociliary clearance in chronic sinusitis. *Clin Otolaryngol* **10** : 79~83, 1985
- 12) 坂倉康夫ほか : 慢性副鼻腔炎鼻汁の研究II. セアプローゼ S の影響. *耳鼻臨床* **74** : 2689~2699, 1981
- 13) 坂倉康夫ほか : 慢性副鼻腔炎鼻汁の研究III. セラチオペプチダーゼの影響. *耳鼻臨床* **75** : 841~848, 1982
- 14) Denton R et al : Viscoelasticity of mucus. *Am Rev Respir Dis* **98** : 380~391, 1968
- 15) 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