INTRANASAL MUCOCILIARY HOMEOSTASIS

KOTARO UKAI, M. D.

Department of Otolaryngology, Mie University School of Medicine, Tsu
(Director: Y. Miyoshi, M. D.)

The time required for mucociliary clearance from the nasal turbinate and the maxillary sinus was investigated in the same individual chickens using a specially designed plastic holder to monitor mucociliary clearance rates by direct vision through the palatine cleft. Determined in this way were: 1) the effect of SO₂ exposure during 16 hours per day for 7 consecutive days, 2) the effect of intranasal inoculation with the mesogenic strain of Newcastle disease virus (NDV), 3) the effect of mechanical stimulation of the palatine cleft by gentle touching with a dissecting needle, and 4) the effect of the nerve blocking drugs; atropine, scopolamine, reserpine and propranolol on the mechanical stimulation.

Intermittent exposure to 6ppm of SO₂ produced a turbinate time curve with double peaks of deceleration and intervening recovery periods, suggesting an intranasal mucociliary homeostatic response. In individual animals, 26 of 35 animals (75%) exposed to 6ppm, and 5 of 10 animals (50%) exposed to 20ppm showed the same patterns. Sinus clearance time in the chickens exposed to 20ppm of SO₂ returned to nearly normal after deceleration, suggesting also homeostatic mechanism.

NDV infection in chickens from a vaccinated flock induced little deceleration of intranasal clearance, while significant slowing was induced in chickens from an unvaccinated flock. This suggest that the severity of an intranasal infection may be measured by the rate of mucociliary clearance. Sinus clearance time in the NDV-infected chickens from an unvaccinated flock was accelerated between 2 to 5 days after infection in comparison with control levels, suggesting another type of mucociliary homeostasis due to NDV infection. In the chickens from a vaccinated flock, sinus clearance time was not affected by NDV infection.

Mechanical stimulation caused acceleration of mucociliary flow of the sinus: sinus clearance time was accelerated on the side adjacent to the mechanically stimulated side of the palatine cleft.

Mucociliary clearance in the chicken sinus was not affected by parasympatholytic agents, but was decelerated by the beta-adrenergic blocker. The effect of nerve blockers on the mechanical stimulation showed that parasympatholytic agents blocked the response induced by mechanical stimulation, while sympatholytic agents did not completely block the response. These data suggest that mucociliary clearance may be regulated by the reflex of the parasympathetic and partially sympathetic nerve fibers.

鼻 粘 液 線 毛 恒 常 性 機 構

— 各種刺激に対する粘液線毛機能の反応性について —

三重大学医学部耳鼻咽喉科学教室（主任：三吉康郎教授）

鵜 飼 幸 太 郎

は じ め に

1928年 Cantacuzéne¹⁾ は海洋無脊椎動物 *Sipunculus nudus* の体腔内に特異な動きをする *urn cells* を発見した。この細胞は大小二種類の線毛と粘液分泌機能を有しており、線毛運動により体腔内を動き回り、自己と非自己を識別し、非自己である外界の有害物質に対し種々様々な性状の粘液を分泌して異物を吸着させ、腸管より体腔外へ排泄させるというユニークな働きを営んでいる。このような防禦機構は高等動物にも存在すると考えられる。

恒常性機構 (homeostasis) とは南山堂医学大辞典²⁾によれば、『内外の要因に応じて 個体のあらわす活動は複雑微妙であるが総じて個体が全体として生存を全うしてゆけるような反応が起る原理』をいう。われわれの今回の実験における鼻粘液線毛恒常性機構とは正常の粘液線毛運動機能を保つことにより、外界からの有害物質の侵入を防禦する働きを意味している。

気道粘液線毛上皮系において、部位により分泌腺の分布や、粘液線毛運動能に違いがある。副鼻腔粘膜から分泌された粘液は、通常副鼻腔内に貯留されることなしに1層の粘液のベルトコンベアーに乗せられて自然口を通り固有鼻腔、咽頭へと運搬される。副鼻腔の表面積は自然口のそれに比べ著るしく大で単位時間内に分泌される粘液の量は、分泌腺や杯細胞の密度に関係するとはいえ、副鼻腔で著るしく多く、従って自然口における粘液線毛運動機能の著るしい亢進が想像出来る。この現象は細気管支、主気管支、気管との関係においても同様で、すでにいくつかの報告がある³⁾⁴⁾⁵⁾。粘液線毛速度は固有鼻腔においても部位により異っている⁶⁾。chicken 鼻腔粘膜上皮の mucous gland の分布は部位により異なることが Bang & Bang⁷⁾ により示されている。これらの腺は分泌神経（多分、交感、副交感神経の二重支配）により支配されていて⁸⁾、外界の刺激に対し複雑に反応し、種々

異った性状の粘液を異った量だけ分泌することが推測される。粘液線毛運動能は高等動物において、まだ十分に解明されていないとはいえ、線毛運動よりも粘液の質的な変化と密接な関係にあると思われる。

本研究の目的は、亜硫酸ガス、ニューカッスル病ウイルス、機械的刺激と異った3種類の刺激を気道粘膜に与えることにより、chicken 鼻腔粘液線毛恒常性機構を追求することにある。

材料および方法

実験動物はNDVに対し移行抗体のあるものとないの二種類の ホワイトレグホン chicken を孵化後1日目に購入し生後3週目まで飼育し実験に使用した。使用ウイルスは Newcastle Disease Virus-B 株 (NDV-B) でウイルスの力価が $10^{5.6}$ embryo LD₅₀/0.05 ml, 血球凝集価 1280倍のもので12代孵化鶏卵の漿尿液に継代したものを用いた。実験には漿尿液の原液を約 0.01 ml chicken 外鼻孔に接種した。接種後、各 chicken は咽頭からウイルスの力価を、血中から HAI 抗体を測定した。亜硫酸ガス曝露装置は Wakabayashi⁹⁾ により考案されたものを用いた。SO₂ の測定は曝露期間中毎日1回 modified West-Gaeke method¹⁰⁾ を用いて行った。機械刺激は切開用長針を用いて1側の chicken 口蓋裂遊離縁を軽く触れることにより行った。副交感神経遮断剤としてアトロピン (2.5mg/kg), プロプラノロール (5mg/kg), 交感神経遮断剤としてスコポラミン (0.02mg/kg), レセルピン (0.5mg/kg) を用い、繰返しの予備実験により、致死量にならない程度の効果的注射量を決定し、chicken 大腿部に筋注した。感染動物よりのウイルス分離は、綿棒にて咽頭粘液を採取し、100単位の PC, SM を含有する 1 ml の緩衝生理食塩水に浮遊させ、これを10日目ないしは11日目の孵化鶏卵の漿尿膜に接種しウイルスの力価を測定した。実験が終了した後 chicken

は心臓穿刺により採血屠殺し、接種後 3, 5, 7, 11 日目の血清 HAI 抗体価を micro titer kit を用いて測定した。

粘液線毛運搬時間 mucociliary transport time(MTT) の測定法は Wakabayashi ら⁹⁾ の方法に従った。すなわち chicken を特製のホルダーに入れ付属の開口器で開口し頭部を固定、上下を逆にして原則として 1 側の外鼻孔に約 10 μ l の色素 (McCormic's green food dye) を滴下し、後鼻孔縁までの到達時間を 10 倍の立体顕微鏡にて測定しこれを turbinate MTT とした。また 5 μ l の色素を経口蓋的に原則として 1 側の上顎洞の最前端に注入しやはり後鼻孔縁までの到達時間を顕微鏡にて測定し sinus MTT とした。観察は色素注入後 7 分間行い 7 分以上のものは 7 分として統計処理を行った。MTT の測定は常に 25°C 70% の環境条件下に保たれた飼育室で行われた。

実験に用いた chicken のうちウイルス感染実験では、移行抗体のあるものとないものの二種類を、SO₂ 曝露実験や、機械刺激実験では移行抗体のある chicken のみを使用した。

統計的処理方法は Student's t-test か paired t-test により解析した。

実験結果

1) turbinate MTT と sinus MTT: 本実験に用いた 327 羽の chicken において 58 回の実験を行い、turbinate MTT の測定は 4304 回のうち 8.6% に、sinus MTT では 2485 回の 7.8% に測定不成功であった。生後 14 日目から 28 日目まで 5 羽の chicken について 1 日 1 回連日測定した結果 5 羽の chicken の MTT の平均値の変動は turbinate MTT で 2.05 ± 0.18 分 (n=13), sinus MTT で 3.30 ± 0.25 分 (n=13) で年齢による有意な変動は認められなかった。また午前 8 時から午後 4 時まで 1 日 5 回 turbinate MTT を測定した結果、第 4 回目と第 5 回目の測定値は第 1 回目、第 2 回目のそれに比べ幾分遅いが両群間に有意差はなく 1 日のうちの時間的な有意変動は認められなかった。

2) SO₂ 曝露による MTT の影響: SO₂ は 1 日 16 時間連日 7 日間曝露し、MTT は SO₂ による直接の影響を避けるため、毎日曝露終了後 1 時間目に測定した。図 1 は 6 ppm の SO₂ に曝露された chicken の turbinate MTT の変動を示している。曝露後 3 日目、4 日目に遅延したが 5 日目、6 日目には逆に MTT の短縮を認め、これは曝露 4 日目の値に比べ 5 日目で $p < 0.01$ 、6 日目で $p < 0.05$ とそれぞれ統計的有意差を認めた。一方 20

図 1 Turbinate MTT: 6 ppm の SO₂ 曝露による影響

図 2 Sinus MTT: 20 ppm の SO₂ 曝露による影響

図 3 Turbinate MTT: NDV-B 感染による影響

ppm の SO_2 を曝露した chicken の sinus MTT の変動は図2に示す turbinate MTT と同様に曝露3日目、4日目には遅延したが5日目からは逆に短縮し、3日目と5日目では $p < 0.005$ と有意差を認めた。これらを個々の chicken について検討したところ 6 ppm に曝露された 35羽中 75%において、20 ppm に曝露された 10羽中 50%に同様の MTT の遅延に続く短縮を認めた。このような現象は鼻粘液線毛恒常性機構による結果であろうと考えられる。

3) ウイルス感染による MTT の影響： この実験に使われた chicken は孵化時に NDV に対する移行抗体を持った Truslow Farm から得られたものと移行抗体を持たない Spafas Farm から得られたものの二種類を使った。また感染の時期も移行抗体の影響がある3週齢と影響がほとんど見られない4週齢に分けて NDV-B の接種を行った。その結果、図3に示すごとく turbinate MTT は、Spafas Farm のものは3週齢の接種で感染早期から MTT の著しい遅延を認めたが、Truslow 3週齢のものでは、軽度の MTT の遅延を認めるにすぎなかった。一方 Truslow 4週齢の chicken では感染3日目まではほぼコントロールに近い値を示したが4日目から著しい遅延を示した。これは多分、移行抗体消失の時

期と一致するのではないかと考えられる。これらの結果と比較して図4に示すごとく sinus MTT の結果は興味深い。Truslow 3週齢の chicken においては接種後6日目までほとんど接種前と変わらなかったが Spafas 4週齢では感染2日目から5日目にかけて有意に ($p < 0.001$) MTT の短縮を認めた。このことは SO_2 によって見られた反応とは別の種類の恒常性機構が働いたものと考えられる。

4) 機械刺激による MTT の影響： 色素を経口蓋的に右上顎洞へ注入後、直ちに注入側の口蓋裂遊離縁を機械刺激し sinus MTT を9羽の chicken を用いて測定した。生後17日目より27日目まで毎日1回測定し、22日目から25日目までの4日間のみ機械刺激を加えた。その結果図5に示すごとく9羽の sinus MTT の平均値の変動は非刺激時 131.0 ± 16.7 秒 ($n=6$)、刺激時は 96.8 ± 9.5 秒 ($n=4$) と両群間は $p < 0.01$ で有意差があり、機械刺激によって MTT は短縮することが分った。このことは鼻粘液線毛恒常性機構の現象を人工的に作ることが出来たと考えられる。

以上述べた三種類の異なった刺激によって生じたと考えられる鼻粘液線毛恒常性機構が神経を介した反応によるものかどうかを確かめるために、機械刺激による神経

図4 Sinus MTT: NDV-B 感染による影響

図 5 Sinus MTT: 機械刺激による影響

遮断剤の影響について検討してみた。

5) 機械刺激に対する神経遮断剤の影響: まず機械刺激による MTT を測定(機械刺激単独群とした)しその 6 時間後同一の chicken を用いて薬剤による機械刺激の影響(処理群とした)について調べた。神経遮断剤を注射し、1 時間後に機械刺激を加え sinus MTT を測定した。スコポラミンやアトロピンは副交感神経遮断剤である。これら薬剤による sinus MTT の影響は少なくとも注射 1 時間後には認められなかった。図 6 は機械刺激によるスコポラミンの影響を示す。図から分るように機械刺激単独群では刺激前に比べ有意に($p < 0.005$, $n=7$) MTT の短縮が見られたがスコポラミン処理群では刺激の前後で変化は認められなかった。一方図 7 に示すごとくアトロピンの注射では 10 羽中 8 羽は機械刺激により MTT の短縮を示したが残りの 2 羽は反応を示さなかった。しかし統計的には両群間に有意差を示した。以上よりスコポラミンは完全に、アトロピンは不完全に機械刺激による反応を遮断したと考えられる。

プロプラノロールやレセルピンは交感神経遮断剤とし

図 6 Sinus MTT: 機械刺激によるスコポラミンの影響

図 7 Sinus MTT: 機械刺激によるアトロピンの影響

PROPRANOLOL (5mg/kg)

図 8 Sinus MTT: 機械刺激によるプロプラノロールの影響

て知られている。プロプラノロール注射後10羽中9羽に sinus MTT の遅延を認めた。そして注射前後の両群間には統計的有意差 ($p < 0.01$, $n = 10$) を示した。しかし図8に示すごとくこの薬剤で処理してもなお機械刺激に反応し $p < 0.01$ で有意に MTT の短縮を示した。この時の MTT は非処理群の機械刺激による値に比べなお遅延しているので、多分この薬剤は機械刺激による反応を部分的にのみ遮断したのではないかと考えられる。

最後にレセルピンの効果を検討した。レセルピンは注射後1時間では sinus MTT に有意な変化を与えなかったが、薬剤で処理をすると非処理群と同様に機械刺激に対し有意に MTT の短縮を来した (図 9)。このようにレセルピンは機械刺激による MTT の短縮を遮断することが出来なかった。

考 按

われわれが用いた粘液線毛運搬時間 (MTT) の測定方法には2つの欠点がある。それは短時間に繰返し測定出来ないことと、注入した色素が後鼻孔へ運搬されず鼻前庭の mucocutaneous junction にたまってしまう可能性のあることである。しかし繰返しの測定と、測定成功率がわたわれの実験結果では10%以下という低率からこれらの問題点は解決される。一方この測定方法には多くの利点がある。それは技術的に操作が簡単であること、手術侵襲や麻酔等の人工的操作を加えることなく生理条件下で測定出来ること、chicken 口蓋裂孔から直接に鼻咽腔の粘液線毛運搬状態を観察することが出来ること等である。

chicken の生後21日目の turbinate の長さは約 9mm, sinus (上顎洞) のそれは 13-14 mm で色素注入点から後鼻孔縁までの長さのそれぞれ 75%, 80% であったため turbinate MTT や sinus MTT は相対的な turbinate

や sinus の運搬時間を表わしているものと考えてよい。そして各個体間における運搬距離に有意差はなかった。

MTT は線毛運動と粘液の質や量により変化すると考えられているが、われわれが今回行った 6ppm の SO_2 曝露では turbinate の上皮および 20ppm の SO_2 曝露

では sinus の上皮とも障害を及ぼさない事¹¹⁾や、NDV-B の経鼻感染では chicken turbinate の内側面に障害を及ぼすが sinus へは通常影響を与えないこと¹²⁾から線毛運動自身の変化による影響は否定出来る。

さて SO_2 曝露やウイルス感染により MTT は、短縮もしくは遅延後に短縮した。Wakabayashi¹⁰⁾らは同様な実験モデルを用いて 1 日 16 時間連日 7 日間 1-60ppm の SO_2 を曝露することにより turbinate MTT が、遅延した 2 つのピークの間短縮を有する 2 相性のパターンを示すことを見出した。これらの結果はウイルスや SO_2 曝露に反応した鼻内粘液線毛恒常性機構を暗示している。また人や実験動物をモデルに用いて気管の粘液線毛流動速度は SO_2 ¹³⁾、Carbone dust¹⁴⁾ Cigarette smoke¹⁵⁾⁻¹⁸⁾等の曝露により亢進するという報告や、高濃度の SO_2 を長期間曝露した時の気管から分泌される粘液は 2 相性の物理的性状を示すという報告¹⁹⁾等は粘液線毛恒常性機構の概念を支持するものと考える。

粘液線毛恒常性機構が神経系を介して生ずるのかどうかを確かめるためわれわれは機械刺激を口蓋粘膜に加えることにより実験を行った。そして sinus MTT は機械刺激に反応して、平常時の値に比べ有意に短縮し、粘液線毛恒常性機構の状態を人工的に作り出すことが出来た。またこの機械刺激による反応は副交感神経遮断剤および交感神経遮断剤により部分的にまたは完全にブロックされた。

図 9 Sinus MTT: 機械刺激によるレセルピンの影響

図 10 鼻内粘液線毛恒常性機構

Phipps と Richardson²⁰⁾ は 猫の鼻咽腔粘膜の機械刺激により気管からの粘液分泌が亢進し、この反応が副交感神経および多分、交感神経に関与していることを報告しているが、われわれの実験において機械刺激による MTT の短縮は粘液分泌亢進の結果として生じたのかも分らない。

in vivo で交感神経興奮剤^{21)~24)}、副交感神経興奮剤¹⁶⁾ 25)26) の注射により、粘液の分泌亢進が起り²⁷⁾²⁸⁾、MTT は短縮するという報告を参考にすればわれわれが考えている鼻内粘液線毛恒常性機構は図10に示したようになる。すちわち何らかの刺激が鼻咽腔粘膜に達すると、粘膜に分布する知覚神経(多分三叉神経または舌咽神経)受容体を介して中枢神経系に伝達され、輸出神経線維として粘液分泌腺と分布する副交感神経または交感神経を興奮させ粘液(多分粘調度の低い粘液)の分泌亢進が起り、MTT が短縮するものと考えられる。

下等な海洋無脊椎動物 Sipunculus nudus の体腔内に存在する粘液線毛合胞体細胞 urn cell は外界の異物に対し全く神経系を介さずに amebocyte から放出された伝達物質の働きにより粘液分泌細胞を刺激し、粘液の質と量とを変化させることにより異物を吸着排除するという感染防禦作用を営んでいる²⁹⁾。このような機構は神経系を介して調節されている高等動物にも存在し、外界の刺激に神経系が反応し粘液の質と量を調節して分泌され、粘液線毛速度を変えることにより異物を排除し生体を防禦していると推測出来る。

粘液線毛運動時間を測定することにより、鼻内の感染の重症度を推測することが出来るかも知れない。NDV に対する移行抗体を持つ Truslow 3 週齢に NDV-B を感染させると通常 turbinate に限局した障害を来すが sinus へは炎症は波及しない¹²⁾。しかし移行抗体の消退が推測される Truslow 4 週齢または移行抗体を持たない Spafas 3 週齢または 4 週齢に NDV-B を接種すると MTT に如何なる変化を来すか興味あるところである。われわれの実験では、Truslow 4 週齢に接種すると抗体が消退すると思われる接種 4 日目頃から turbinate MTT は遅延し Spafas 3 週齢のそれに近い値を示した。また Spafas 3 週齢の感染では早期より MTT の遅延が見られ、組織障害が早期より起っていると考えられた。一方 sinus MTT は移行抗体が存在すると考えられる Truslow 3 週齢では変化なかったのに比べ、移行抗体を持たない Spafas 4 週齢では平常の値に比べ有意に短縮しウイルス感染による粘液線毛恒常性機構が暗示され

た。

ま と め

粘液線毛恒常性機構を解明するために SO₂ 曝露、Newcastle disease virus 感染、機械刺激と 3 つの異った刺激を chicken 気道粘膜に与えることによって turbinate, sinus (上顎洞) の粘液流動時間 (MTT) を測定し興味ある結果を得た。

Turbinate MTT では 10 μ l の色素を外鼻孔に滴下、Sinus MTT では 5 μ l を上顎洞に注入し、後鼻孔縁までの到達時間を 10 倍の立体顕微鏡を用いて観察した。SO₂ は 6 または 20ppm を 1 日 16 時間連続 7 日間曝露した。NDV は B 株を用い外鼻孔に 1 滴ずつ滴下した。機械刺激は上顎洞へ色素注入後直ちに注入側の口蓋裂遊離縁を機械的に刺激した。

その結果 6 ppm に曝露された 35 羽中 75% に、20ppm 曝露の 10 羽中 50% に turbinate MTT の遅延に続く短縮を認めた。また 20ppm に曝露された sinus MTT においても同様の結果を得た。NDV 感染においては、移行抗体を持たない chicken を用いた時の turbinate MTT は移行抗体を持った chicken に比し感染初期より著るしい遅延を認めたが、sinus MTT においては移行抗体(+) の chicken では NDV に影響されず正常値を保ったのに対し、移行抗体(-) の chicken では感染 2 日目から 5 日目にかけ著るしく短縮しその後はほぼ正常に戻った。機械刺激を加えた時、著るしい sinus MTT の短縮を示した。

以上 3 つの異った刺激によって鼻内粘液線毛恒常性機構が検討された。この現象が神経反射によって起ったものかどうか機械刺激を加えた時の神経遮断剤の効果が検討された。アトロピンやスコラミンの副交感神経遮断剤は機械刺激による sinus MTT の短縮をブロックすることが出来た。交感神経遮断剤のプロプラノロールは部分的にのみ、レセルピンは全くこの反応を阻止出来なかった。以上により鼻粘液線毛恒常性機構は中枢神経系を介して粘液の分泌量と性状を変えることにより調節されているものと推定出来る。

参 考 文 献

- 1) Cantacuzène J: Recherches sur les réactions d'immunité chez les invertébrés. Arch Roumaines Pathol Exp Microbiol 1: 7-80, 1928.
- 2) 南山堂医学大辞典, 改訂第10版, 南山堂, 1964.

- 3) *Asmundsson T and Kilburn KH*: Mucociliary clearance rates at various levels in dog lungs. *Am Rev Resp Dis* 102: 388-397, 1970.
- 4) *Iravani J*: Mucus transport in the tracheo-bronchial tree of normal and bronchitic rats. *J Pathol* 106: 81-93, 1972.
- 5) *Van As A*: The morphology and transport of mucus in mammalian airways. Thesis submitted to the Faculty of Medicine, University of the Witwatersrand, Johannesburg, for the degree of Doctor of Philosophy in Medicine, 1-80, 1975.
- 6) *Quinlan MF, Salman SD, Swift DL, Wagner HN and Proctor DF*: Measurement of mucociliary function in man. *Am Rev Resp Dis* 99: 13-23, 1969.
- 7) *Bang BG and Bang FB*: Experimentally induced changes in nasal mucous secretory systems and their effect on virus infection in chickens. I. Effect on mucosal morphology and function. *J Exp Med* 130: 105-119, 1969.
- 8) *Bennett T*: Peripheral and autonomic nervous system. In *Avian Biology IV*: p. 39. Academic Press, New York, 1974.
- 9) *Wakabayashi M, Bang BG and Bang FB*: Mucociliary transport in chickens infected with Newcastle disease virus and exposed to sulfur dioxide. *Arch Environ Health* 32: 101-108, 1977.
- 10) *Taft RA*: Selected methods for the measurement of air pollutants. Environmental Health Series: Air Pollution. Cincinnati U. S. Public Health Service, Publication No. 999-AP-11.
- 11) *Ukai K, Bang BG and Bang FB*: Unpublished data, 1978.
- 12) *Bang FB, Foard M and Bang BG*: Acute Newcastle viral infection of the upper respiratory tract of the chicken. I. A model for the study of environmental factors on upper respiratory tract infection. *Am J Pathol* 76: 333-348, 1974.
- 13) *Wolff RK, Dolovich M, Rossman CM and Newhouse MT*: Sulfur dioxide and tracheobronchial clearance in man. *Arch Environ Health* 30: 521-527, 1975.
- 14) *Camner P, Helström P and Philipson K*: Carbon dust and mucociliary transport. *Arch Environ Health* 26: 294-296, 1973.
- 15) *Camner P, Philipson K and Arvidsson T*: Withdrawal of cigarette smoking. A study on tracheobronchial clearance. *Arch Environ Health* 26: 90-92, 1973.
- 16) *Albert RE, Lippmann M, Peterson HT, Berger J, Sanborn K and Bohning D*: Bronchial deposition and clearance of aerosols. *Arch Intern Med* 131: 115-127, 1973.
- 17) *Iravani J and Melville GN*: Long-term effect of cigarette smoke on mucociliary function in animals. *Respiration* 31: 358-366, 1974.
- 18) *Albert RE, Spiegelman JR, Shatsky S and Lippmann M*: The effect of acute exposure cigarette smoke on bronchial clearance in the miniature donkey. *Arch Environ Health* 18: 30-41, 1969.
- 19) *Litt M and Khan MA*: Effect of chronic sulfur dioxide inhalation on rheological properties of tracheal mucus. *Biorheology* 13: 107-114, 1976.
- 20) *Phipps RJ and Richardson PS*: The effects of irritation at various levels of the airway upon tracheal mucus secretion in the cat. *J Physiol* 261: 563-581, 1976.
- 21) *Santa Cruz R, Landa J, Hirsch J and Sackner MA*: Tracheal mucous velocity in normal man and patients with obstructive lung disease. Effects of terbutaline. *Am Rev Resp Dis* 109: 458-463, 1974.
- 22) *Camner P, Strandberg K and Philipson K*: Increased mucociliary transport by adrenergic stimulation. *Arch Environ Health* 31: 79-82, 1976.
- 23) *Foster WM, Bergofsky EH, Bohning DE, Lippmann M and Albert RE*: Effect of adrenergic agents and their mode of action on mucociliary clearance in man. *J Appl Physiol* 41: 146-152, 1976.
- 24) *Yeates DB, Aspin N, Levison H, Jones MT and Bryan AC*: Mucociliary tracheal transport rates in man. *J Appl Physiol* 39: 487-495, 1975.
- 25) *Camner P, Strandberg K and Philipson K*: Increased mucociliary transport by cholinergic

- stimulation. Arch Environ Health 29: 220-224, 1974.
- 26) *Sakakura Y and Proctor DF*: The effect of various conditions on tracheal mucociliary transport in dog. Proc Soc Exp Biol Med 140: 870-879, 1972.
- 27) *Hanwell A, Linzell L and Peaker M*: Nature and location of the receptor for salt-gland secretion in the goose. J Physiol 226: 453-472, 1972.
- 28) *Gallagher JT, Kent PW, Passatore M, Phipps RJ and Richardson PS*: The composition of tracheal mucus and the nervous control of its secretion in the cat. Proc R Soc Lond B 192: 49-76, 1975.
- 29) *Bang BG and Bang FB*: The mucous secretory

apparatus of the free urn cell of sipunculus nudus. Cahiers Biol Marine 17: 423-432, 1976.

御校閲を賜った三吉康郎教授ならびに御懇篤な御批判をいただいた坂倉康大助教授に深謝致します 本研究は著者が Johns Hopkins 大学, Department of Pathobiology に在席中, Frederik B. Bang 教授のもとでおこなったものである. 本論の要旨の1部は昭和52年, 第10回東海地方部会連合会, 第16回日本鼻副鼻腔学会, 昭和53年第79回日本耳鼻咽喉科学会総会, 第17回日本鼻副鼻腔学会総会において報告した.

(原稿受付 昭和 55. 4. 14日)

別刷請求先 〒514 津市江戸橋 2-174

三重大学医学部耳鼻咽喉科学教室 鶴飼幸太郎