粘液纖毛輸送と鼻汁乾燥重量との関係について

市立伊勢総合病院耳鼻咽喉科

松 原 隆 志

三重大学医学部耳鼻咽喉科学教室（主任：三吉康郎教授）

間 島 雄 一，坂 倉 康 夫，三 吉 康 郎

RELATIONSHIP BETWEEN MUCOCILIARY TRANSPORT AND
DRY WEIGHT OF NASAL SECRETION

TAKASHI MATSUBARA, M. D.

Department of Otolaryngology, Ise City Hospital, Ise

YUICHI MAJIMA, M. D., YASUO SAKAKURA, M. D. and YASURO MIYOSHI, M. D.

Department of Otolaryngology, Mie University, School of Medicine, Tsu

The importance of mucociliary transport in the defense of the respiratory airways has long been recognized because the mucociliary transport of the airways serves to remove inhaled particle matter from the upper and lower respiratory tracts. As it is generally accepted that mucociliary transport is the results of the interaction between ciliary activity and the mucus, mucociliary transport can be altered by changes in ciliary function or by changes of physical properties of the mucus. In this study the effect of physical properties of nasal mucus on mucociliary transport was examined.

The nasal mucus was collected from the patients with chronic sinusitis. The dry weight was used as the parameter of physical properties of the mucus because our preliminary study showed the significant correlation between the dry weight and viscoelasticity of nasal mucus. The dry weight was expressed mg per wet weight of nasal mucus. Mucociliary transport rate of 78 mucus samples was determined by the mucus depleted frog palate technique reported by Sadé and compared to the dry weight of the nasal mucus.

Key words: 粘液纖毛輸送, 粘液乾燥重量, カエル口蓋纖毛モデル, 気道粘液, 粘液の粘弾性 A88—0611—30080

は じ め に

粘液纖毛輸送機能は粘液と纖毛運動との相互関係により成り立っている。粘液は纖毛の運動を受け、粘液纖毛輸送機能を効率よく行うための coupling agent としての重要な役割を有し、このためには粘液の粘弾性的性状が重要な因子であるとされている¹⁾。

粘弾性的性状を表わすレオロジー的パラメーターとしては粘弾性体に一定荷重を負荷しその変化速度を観察す

る静的粘弾性と、粘弾性体に周期的変形を加え、これに対する粘液性体の変形応答を知る動的粘弾性とがあり、粘液纖毛輸送機能に果たす粘液の粘弾性的性状を知ろうとする場合、纖毛は周期運動を行っていることから、これに対する粘液の変形応答、すなわち動的粘弾性の測定が重要となる²⁾。

われわれは動的状態における粘液の弾性的挙動を示す動的弾性率(G')、動的状態における粘液の粘性的挙動を

示す動的損失(G'')を新たに作製した oscillating sphere magnetic rheometer³⁾で測定し、慢性副鼻腔炎鼻汁では動的弾性率と乾燥重量、動的損失と乾燥重量がそれぞれ有意の正の相関を示すことを見いだした⁴⁾。

粘液纖毛輸送機能において粘液の粘弾性的性状が重要な役割をもち、この性状が粘液の乾燥重量と密接な関係があるとするならば、粘液纖毛輸送機能と乾燥重量がいかなる関係を持つのか究明に興味がもたれる。

本研究の目的は慢性副鼻腔炎鼻汁における粘液纖毛輸送機能とその乾燥重量の関係を明らかにしようとするところにある。

対象および方法

1) 対象

既往歴、鼻鏡所見、X線像より慢性副鼻腔炎と診断した患者56名から鼻腔に貯留した気道粘液(鼻汁)を吸引により直接採取した。実験に使用した粘液は78例で、このうち Miller と Jones⁵⁾の分類の M1 にあたる純粘性な典型的な粘性鼻汁は18例、同じく P1 にあたる典型的な粘膿性鼻汁は23例であった。採取した鼻汁は -28°C ⁶⁾にて実験まで凍結保存し、以下の実験に用いた。

2) カエル口蓋纖毛モデルにおける慢性副鼻腔炎鼻汁(粘液の)粘液纖毛輸送速度(カエル口蓋粘液纖毛輸送速度)

カエル口蓋纖毛モデルは Sadé の変法によった。詳細は別報⁷⁾のごとくであるが、その概略を述べると食用ガエル(*Rana Cathesiana*)の口蓋を摘出後一定時間保存するとカエル口蓋自体の粘液産生細胞からの粘液産生はなくなり、カエル口蓋粘膜上での粘液纖毛輸送は認められなくなる。しかし、口蓋粘膜の纖毛は活発に運動しており、このカエル口蓋纖毛モデルに新たに粘液を加えれば再び粘液纖毛輸送が認められるようになる。この状態では口蓋纖毛モデル上での粘液纖毛輸送は加えられた粘液の性状に左右されることが知られている⁸⁾⁹⁾。この纖毛モデルに約 $2\mu\text{l}$ の採取した鼻汁を置き鼻汁がカエル口蓋の纖毛運動により運ばれる動きを実体顕微鏡下に観察した。鼻汁が5mm移動するのに要する時間を測定し、鼻汁のカエル口蓋での粘液纖毛輸送速度(カエル口蓋粘液纖毛輸送速度)を算出した。異なったカエル口蓋を実験に用い、得た値を比較検討するため標準液のカエル口蓋粘液纖毛輸送速度を測定し、各口蓋の測定値を是正し比較した¹⁰⁾。測定は 25°C 、相対湿度90%で行っ

た。

3) 慢性副鼻腔炎鼻汁の乾燥重量

採取した鼻汁の重量を測定した後、凍結乾燥し、得た乾燥物の重量を計り、鼻汁1gあたりの乾燥重量を算出した。

4) 統計学的検討

群間の有意差の検討は Student t test で解析した。また相関の検討は t 検定を行った。本文中の値は平均値 $\pm 1\text{SD}$ で示した。

結 果

1) 慢性副鼻腔炎鼻汁のカエル口蓋粘液纖毛輸送速度

慢性副鼻腔炎鼻汁78例のカエル口蓋粘液纖毛輸送速度は1.7から8.7mm/minでその平均値は $5.0\pm 1.8\text{mm/min}$ であった。このうち典型的な粘性鼻汁18例のカエル口蓋粘液纖毛輸送速度は3.6から18.2mm/minに分布し、その平均値は $6.9\pm 3.4\text{mm/min}$ であった。また典型的な粘膿性鼻汁例のそれは5.3から17.7mm/minに分布し、その平均値は $12.5\pm 3.0\text{mm/min}$ であった。粘膿性鼻汁のカエル口蓋粘液纖毛輸送速度は粘性鼻汁のそれに比し有意に高値を示した(カエル纖毛により早く輸送された)($p<0.005$, 表1)。

2) 慢性副鼻腔炎鼻汁の乾燥重量

慢性副鼻腔炎鼻汁例の乾燥重量は7から123mg/gで、その平均値は $53.9\pm 29.4\text{mg/g}$ であった。このうち典

表 1 慢性副鼻腔炎鼻汁のカエル口蓋粘液纖毛輸送速度

mm/min	粘性鼻汁	粘膿性鼻汁
平均値 $\pm 1\text{SD}$	6.9 ± 3.4	$12.5\pm 3.0^*$
分 布	3.6-18.2	5.3-17.7
n	18	23

* 粘性鼻汁に比し有意に高値 ($p<0.005$)

表 2 慢性副鼻腔炎鼻汁の乾燥重量

mg/g	粘性鼻汁	粘膿性鼻汁
平均値 $\pm 1\text{SD}$	24.8 ± 13.8	$66.6\pm 29.6^{**}$
分 布	7-63	25-112
n	18	23

** 粘性鼻汁に比し有意に高値 ($p<0.05$)

図 1 気道粘液のカエル口蓋粘液纖毛輸送速度と乾燥重量との関係

乾燥重量が 80mg/g でカエル口蓋粘液纖毛輸送速度が最大となるが、乾燥重量がそれ以上では速度は低下する。

$$(Y = -0.006X^2 + 0.0965X + 2.0471, \quad r = 0.4717, \quad p < 0.001)$$

型的な粘性鼻汁 18例の乾燥重量は 7 から 63mg/g であり、その平均値は 24.8 ± 13.8 mg/g であった。典型的な粘膿性鼻汁 23例のそれは 25 から 112mg/g に分布し、平均値は 66.6 ± 29.6 mg/g であった。粘膿性鼻汁の乾燥重量は粘性鼻汁のそれに比し有意に高値を示した ($p < 0.005$, 表 2)。

3) 慢性副鼻腔炎汁のカエル口蓋粘液纖毛輸送速度と乾燥重量との相関

78例の慢性副鼻腔炎汁のカエル口蓋粘液纖毛輸送速度と乾燥重量との相関を図 1 に示した。両者の関係は最初、乾燥重量が増加するに従って粘液纖毛輸送速度は増加し、乾燥重量が約 80 mg/g で輸送速度は最も早く最大値を示した。さらに乾燥重量が増加すると輸送速度は逆に低下するという 2 次曲線の有意の相関を示した ($Y = -0.006X^2 + 0.0965X + 2.0471$, $r = 0.4717$, $p < 0.001$)。

考 察

慢性副鼻腔炎汁のカエル口蓋粘液纖毛輸送速度と乾

燥重量の関係は乾燥重量が約 80mg/g で最も早い輸送速度を示す、上向き 2 次曲線の相関を示した。本研究に示すごとく加工を施さない自然界に存在する気道粘液のレオロジー的性状と粘液纖毛輸送機能の関係をみた報告は極めて少なく、わずかに Dulfano と Adler¹¹⁾, King ら¹²⁾ の報告をみるのみである。Dulfano と Adler¹¹⁾ は病的粘性喀痰のカエル口蓋粘液纖毛輸送速度とその粘弾性を比較検討し、輸送速度と弾性率とは有意の負の直線的相関を示したが、輸送速度と粘性率とは有意の相関を示さなかったとしている。また King ら¹²⁾ は pentobarbital 投与後のイヌ気管粘液について同様の検討を行い、カエル口蓋粘液纖毛輸送速度と動的粘性率、動的弾性率がともに有意の負の直線的相関を示したと報告している。いずれの報告においても弾性率（または粘性率）と輸送速度との負の直線的相関が指摘されている。

乾燥重量は動的弾性率または動的損失（動的粘性率）と有意の正の直線的相関があることから⁴⁾、われわれの結果は弾性率、粘性率が増加すればある値（乾燥重量が

80mg/g に相当する値)まではこれらが増加するにつれて輸送速度は増加し、この値を越えると粘弾性率の増加につれ逆に輸送速度は低下するという上向きの2次曲線の相関を示したと言い換えることができる。本結果は Dulfano と Adler¹¹⁾ や King ら¹²⁾ の報告と異なっているようにみえるが、病的粘性喀痰や pentobarbital 投与後の気管粘液の粘弾性の分布範囲が比較的高値にあり、われわれの結果の粘弾性と輸送速度が負の相関する部分(乾燥重量が 80mg/g 以上に相当する部分)にこれらの気道粘液の粘弾性の値が分布していたのではないかと想像される。

このように本研究の結果より自然の気道粘液には纖毛運動により最も有効に運搬される最適なレオロジー的値を示すところがあり、これは慢性副鼻腔炎鼻汁の乾燥重量に相当する値では 80mg/g 付近に存在することが明らかになった。

また、カエル口蓋の纖毛微細構造は哺乳類のそれと同じであり¹³⁾、纖毛打頻度¹⁴⁾、纖毛の長さ(振幅)¹⁵⁾もヒトの纖毛と同様であることから、*in vitro*のみばかりでなく *in vivo* においても本結果と同様の粘液のレオロジー性状と纖毛運動との関係が存在するものと想像される。

動的粘弾性率と乾燥重量が慢性副鼻腔炎鼻汁において正の相関を示す⁴⁾とはいえ、動的弾性率、動的損失(粘性率)を目的変数とした重回帰分析によると動的弾性率の値は乾燥重量により 59.2% 影響され、動的損失はわずかに 40.5% 影響されるという結果¹⁴⁾を得ている。このことから乾燥重量を粘弾性の絶対的な指標とするには問題があり、粘弾性率の測定と粘液纖毛輸送機能の測定による両者の関係は今後さらに追求されるべき課題である。このような場合、纖毛運動と同様の周波数(10-20 Hz)における動的弾性率、動的損失(粘性率)の測定が理想的であると考えられ²⁾、また、気道粘液には本研究で示唆されたごとく、低い粘弾性から高い粘弾性までの広範囲なレオロジー的性質を示すと考えられる慢性副鼻腔炎鼻汁が適当であろう。

慢性副鼻腔炎鼻汁は肉眼的に粘性、粘膿性、膿性鼻汁に大別でき、粘性鼻汁は比較的軽症例に、粘膿性鼻汁は比較的重症例にみられ、膿性鼻汁が日常臨床上観察されることはきわめて少ない。乾燥重量について粘膿性鼻汁が粘性鼻汁に比し有意に高値を示し、この結果は粘膿性鼻汁が粘性鼻汁に比し動的弾性率、動的損失(粘性率)ともに 0.17-20Hz において有意に高値を示したという

間島ら¹⁵⁾の報告とよく一致している。このようにレオロジー的に性状の異なる2種類の鼻汁のカエル口蓋粘液纖毛輸送速度は高い乾燥重量の粘膿性鼻汁の方が低い乾燥重量の粘性鼻汁に比し有意に高値(早い)を示した。本結果は重症例にみられる病的気道粘液が必ずしも粘液と纖毛運動との相互作用において、粘液纖毛輸送機能を低下させるマイナスの要因となっているとは限らないことを示唆し、興味深い。Litt¹⁶⁾は粘液融解剤の気道粘液のレオロジー的性状への影響について、このような薬剤が粘液の性状を変化させ、粘液纖毛輸送機能に至適なレオロジー的性状を持った粘液にすれば効果的であるが、逆に粘液纖毛輸送機能に至適なレオロジー的性質を変化させ、粘液纖毛輸送機能の低下を招くおそれもあるとのべている。気道粘液融解剤や気道粘液粘稠化剤をどのような性状の気道粘液にどの程度投与すべきかの疑問は今後気道粘液のレオロジー的性状と粘液纖毛輸送機能の関係の究明により明らかにされるものと期待される。

結 語

慢性副鼻腔炎鼻汁のカエル口蓋粘液纖毛輸送速度は粘膿性鼻汁 23例が粘性鼻汁 18例に比し有意に速く、また乾燥重量は粘膿性鼻汁 23例が粘性鼻汁 18例に比し有意に重く、粘液纖毛輸送速度の差は乾燥重量の差によるものと考えられた。

78例の慢性副鼻腔炎鼻汁のカエル口蓋弾液纖毛輸送速度と乾燥重量の関係は乾燥重量が約 80mg/g にピークを持つ上向きの放物線であり、カエル口蓋粘液纖毛速度は乾燥重量が 80mg/g までは増加するがそれ以上では逆に低下し、最高の粘液纖毛輸送速度を得るためには至適な乾燥重量が必要であることが示された。

参 考 文 献

- 1) Ross SM and Corrin S: Results of analytical model of mucociliary pumping. J Appl Physiol 37: 333-340, 1974.
- 2) 間島雄一 他: 気道粘液のレオロジー 医学のあゆみ 129: 805-811, 1984.
- 3) 平田圭甫 他: 磁気振動球レオメーターによる粘液の動的粘弾性の測定 日耳鼻 87: 473-480, 1984.
- 4) Matsubara T: Physicochemical study of nasal secretions from patients with chronic sinusitis. Mie Med J 33: 39-49, 1983.
- 5) Miller DL and Jones R: A study of techniques

- for the examination of sputum in a field survey of chronic bronchitis. *Am Rev Respir Dis* 88: 473-483, 1963.
- 6) Litt M and Khan MA: Effect of chronic sulfur dioxide inhalation on rheological properties of tracheal mucus. *Biorheology* 13: 107-114, 1972.
- 7) Sadé J et al: The role of mucus in transport by cilia. *Am Rev Respir Dis* 103: 48-52, 1970.
- 8) 松原隆志 他: 粘液纖毛輸送機構における粘液の役割 日耳鼻 86: 22-29, 1983.
- 9) Shih CK et al: Effect of nondialyzable solids concentration and viscoelasticity on ciliary transport of tracheal mucus. *Am Rev Respir Dis* 115: 989-995, 1977.
- 10) Majima Y et al: Mucociliary clearance and in chronic sinusitis: Related human nasal clearance and in vitro bullfrog palate clearance. *Biorheology* 20: 251-262, 1983.
- 11) Dulfano MJ and Adler KB: Physical properties of sputum 7. Rheologic properties and mucociliary transport. *Am Rev Respir Dis* 112: 341-347, 1975.
- 12) King M et al: Effect of pentobarbital anesthesia on rheology and transport of canine tracheal mucus. *J Appl Physiol* 46: 504-509, 1979.
- 13) 八木研三: 線毛上皮細胞の電子顕微鏡的研究 耳鼻臨床 54: 43-59, 1961.
- 14) 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.
- 15) 間島雄一 他: 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.
- 16) Litt M: Mucus rheology and mucociliary clearance. *Mod Probl Paediat* 19: 175-181, 1977.
-
- 本研究の要旨は第84回日本耳鼻咽喉科学会にて口演した。
- 本研究の一部は 眞鈴川寛耳鼻咽喉科研究基金によった。
-
- (原稿受付 昭和59. 10. 13日)
- 別刷請求先 〒516 伊勢市楠部町 3038
市立伊勢総合病院耳鼻咽喉科 松原 隆志