鼻粘膜上皮線毛の超微形態学的異常 —— immotile cilia syndrome を中心として ——

日本医科大学耳鼻咽喉科学教室（主任：奥田 稔教授）
服部 康夫，渡辺 雄司，奥田 稔

ULTRASTRUCTURAL ABNORMALITIES OF THE CILIA IN HUMAN NASAL EPITHELIA

YASUO HATTORI, M.D., YUJI WATANABE, M.D. and MINORU OKUDA, M.D.

Department of Otolaryngology, Nippon Medical School, Tokyo

Nasal mucosal cilia were observed with electron microscope in 14 patients with immotile cilia syndrome (ICS), 9 with nasal papilloma (NP), 23 with sinobronchial syndrome (SB), 2 with sinusitis combined with dextrocardia (SC), 1 with Kartagener's syndrome (KS), and 5 normal controls (C).

Abnormalities such as complex cilia, cilia with abnormal axonemes and cilia with randomly oriented central microtubules were frequently found in the groups of ICS (8.1%) and NP (10.4%) while less in other groups: SB (4.9%), SC (5.3%), KS (4.7%) and C (3.9%).

The percentage of cilia with defective dynein arms (DA) was the highest in the ICS group (94.0%), followed by the groups of SC (53.7%), SB (47.5%), NP (41.2%), C (35.8%) and KS (33.3%). The ICS group was found to be the largest in the number of defective DA per a cilium (4.1), followed by the groups of NP (1.0), SB (0.6), SC (0.7), KS (0.4) and C (0.4). Increased rates of defective DA were also recognized in cilia of tracheal mucosa and flagella of sperm in 7 patients with ICS examined.

In conclusion, neither abnormal cilia nor defective DA of cilia are specific findings for ICS. However, when we observe these findings in high percentage in nasal mucosa as well as in other organs, we may define this condition as ICS.

Key words: 線毛，電子顕微鏡，dynein arm,
immotile cilia syndrome

A94—0949—32911

I はじめに

immotile cilia syndrome (以後 ICS)¹⁾あるいは primary ciliary dyskinesia²⁾は全身の線毛系に先天的系統的に超微形態学的異常があるために、気道、生殖器、感覚器、循環器などに機能障害を来し、多彩な臨床症状が出現すると考えられている。従来の報告の多くは ICS の線毛に見られる超微形態学的異常の内 dynein arm の欠損, radial spoke の欠損, spoke head の欠損, central sheath の欠損^{3)~10)}は ICS にのみ特異的に出

現するとし、これらを ICS 診断の必要条件としている。国内での ICS の電顕像は渡辺と奥田⁸⁾により初めて報告され、これらの他に dynein arm の付着異常¹¹⁾をも特異的所見に追加している。

一方で、これらの超微形態学的異常が非特異的にも出現するとの報告¹²⁾¹³⁾¹⁴⁾が散見される。しかし、ICS を含めて線毛の超微形態学的異常の出現頻度を気道疾患ごとに定量的に検索した研究は少なく、また ICS に特異的とされる超微形態学的異常が炎症、腫瘍などの条

件下でも出現するか否かは不明のままである。そこで健康者や病的鼻粘膜上皮について超微形態学的異常線毛の出現頻度を検索し、ICS との関係を検討した。

II 検索対象並びに検索方法

1. 検索対象

1) 健康成人群：非喫煙者で炎症所見を欠く鼻粘膜を持つ成人 5 例を健康対照群とした。

2) 乳頭腫群：手術的に摘出し、病理組織学的に確認した鼻・副鼻腔乳頭腫 9 症例の腫瘍組織内に認めた線毛細胞を観察し乳頭腫群とした。

3) 副鼻腔気管支症候群：自覚症状、鼻鏡検査、鼻 X 線検査で慢性鼻副鼻腔炎と診断された者の内、鼻腔粘液線毛移送時間がサッカリン法⁹⁾にて 30 分以上に延長し、慢性気管支炎または気管支拡張症を合併した症例で、後述の診断基準で ICS を否定された A) 慢性気管支炎合併 14 症例と B) 気管支拡張症合併 9 症例を対象とした。

4) 先天異常群：A) 右胸心を有し、副鼻腔気管支症候群と同様の検査で慢性鼻副鼻腔炎と診断されたが、気管支症候を伴わない 2 症例、B) Kartagener 症候群の特徴（右胸心、慢性副鼻腔炎、気管支拡張症の合併）を持つが、鼻粘膜上皮線毛の超微形態学的所見が後述の診断基準を満足させないため、ICS と確定診断し得なかった 1 症例と、C) ICS の 14 症例（渡辺・奥

田¹¹⁾の 10 症例と今回新たに診断し得た 4 症例）を対象とした。

ICS の診断は滝沢⁹⁾の診断基準に準じて行った。すなわち 3) と同様の検査で Kartagener 症候群、慢性鼻副鼻腔炎と慢性気管支炎の合併および慢性鼻副鼻腔炎と気管支拡張症の合併と診断された症例で、鼻粘膜上皮線毛、気管支粘膜上皮線毛（5 症例）と精子鞭毛（4 症例）に超微形態学的異常を持つものの内、dynein arm 欠損線毛（鞭毛）の平均出現頻度が 90% 以上で、かつ 1 線毛の内側 dynein arm および外側 dynein arm の両者 18 dynein arm 当たりの平均欠損数が 2.6 以上であった症例を、ICS と診断した。

2. 検索方法

試料採取にあたり健康成人群、副鼻腔気管支症候群、先天異常群の右胸心群のすべてと、ICS 群の内、渡辺の症例の 1 例と今回追加の 4 症例は下甲介中鼻道側より生検を行った。渡辺・奥田の ICS の 9 症例と Kartagener 症候群の 1 症例は下甲介表面を擦過し上皮層を採取した。乳頭腫群は手術標本を適当に細切し、包埋後に切片上で腫瘍組織内の線毛細胞の分布する領域を選んだ。

試料はただちに 2.5% グルタルアルデヒド液（カコジル酸ナトリウム緩衝液 pH 7.4）で 1.5 時間前固定、同緩衝液で洗浄後、同緩衝 1% オスミウム酸液で 1 時間後固定、系列アルコールで脱水、酸化プロピレンで置

表 1 超微形態学的異常線毛の平均出現頻度

対 象 (例数)			光 顕 所 見	電 顕 所 見		
			線毛細胞 %±SD	複合線毛 %±SD	軸糸異常線毛 %±SD	運動方向異常線毛 %±SD
健 常 成 人 (5)			84.1±6.89 (75.4—91.4)**	3.0±0.54 (2.5—3.8)	5.1±0.79 (4.0—6.2)	3.6±0.74 (2.7—4.4)
乳 頭 腫 (9)			39.5±14.92 (20.0—64.0)	4.7±1.97 (2.0—8.6)	17.7±12.52 (8.5—48.2)	13.1±13.6 (5.1—48.2)
副 氣 管 支 炎 炎 合 併 群 (40)	副 氣 管 支 炎 炎 合 併 群 (23)	慢 性 氣 管 支 炎 (14)	71.5±13.87 (45.0—90.6)	4.6±1.50 (2.2—8.5)	6.5±2.82 (2.9—12.5)	5.3±2.17 (1.2—8.8)
		氣 管 支 拡 張 症 (9)	73.0±15.47 (47.0—90.4)	3.2±1.86 (1.0—5.7)	5.4±1.84 (1.8—6.9)	5.1±1.33 (3.0—6.9)
	先 天 異 常 群 (17)	右 胸 心* (2)	77.3±5.58 (73.4, 81.3)	4.2±0.42 (3.9, 4.5)	7.5±1.69 (6.3, 8.7)	5.0±1.90 (3.6, 6.3)
		Kartagener 症候群 (1)	—	4.0	6.3	3.8
		I C S (14)	49.2±12.60 (33.2—67.4)	5.7±2.87 (1.8—12.2)	12.0±8.53 (3.4—30.1)	9.3±6.85 (4.2—26.7)

*：気管支症候を欠く

**：%のレンジ

換, EPON812 に包埋した。超薄切片作製の前後に厚さ $1\mu\text{m}$ の切片を作製, これにメチレンブルーまたはトリインブルーの単染色を施し, 光学顕微鏡の観察に用いた。超薄切片には, 酢酸ウラン・水酸化鉛の二重染色を施した。HITACHI-HS-9 型及び HITACHI-HU-12B 型透過型電子顕微鏡を用い直接倍率 3 万倍で撮影を行った。

電顕の所見をとるに当たり, 上記の検索対象群ごとに観察可能な線毛正切横断面のすべてを数え, さらにその内の超微形態学的異常を示す線毛数を数えた。

統計学的検討には, Fisher の正確確率法と χ^2 検定法を用いた。

III 検索成績

1. 光顕所見

各症例ごとに, 粘膜上皮層の自由表面最表層の細胞 500 個中の線毛細胞の比率を, 表 1 に示した。しかし Fisher の正確確率法による比較検討には実数を用いた。

健常成人群の線毛細胞は粘膜上皮層全体に密に分布し, その中に杯細胞が散在していた。線毛細胞の平均出現頻度は 84.1% で, 他のすべての疾患群に比し有意に高い値 ($p=8.74 \times 10^{-4}$) を示した。副鼻腔気管支症候群での線毛細胞の平均出現頻度は慢性気管支炎合併群で 71.5%, 気管支拡張症合併群では 73.0% で, それぞれ症例間に差があり, 扁平上皮化生領域や再生上皮領域の多い症例では 50.4%, 杯細胞の増生した症例では 70.0%, その他は健常成人群と差が見られなかった。先天異常群での線毛細胞の平均出現頻度は, 右胸心群では 77.3% と健常成人群と変化をみなかった。ICS 群では平均 49.2% で他に比し少なかった。ICS 群の線毛細胞の分布は副鼻腔気管支症候群に類似していたが更に再生上皮の多いのが特徴であった。乳頭腫群では, 線毛細胞は扁平上皮領域あるいは移行上皮領域内に島状に点在し, いずれの症例も線毛細胞は少なく, 平均 39.5% で, 1 線毛細胞当たりの線毛数も少なかった。

2. 電顕所見

1. 正常線毛の超微形態

線毛横断面の基本は軸糸 (axoneme) で, 線毛主要部では, 一對の中心小管 (cntral microtubule: CMT) とこれを囲む 9 対の周辺小管 (peripheral microtubule: PMT) よりなっていた。各周辺小管は nexin link (NL) により連結し, 各周辺小管の A 小管 (SA) には内側 dynein arm (IDA) と外側 dynein arm

図 1 線毛横断模式図

- CM : cell membrane
- CMT : central microtubule
- PMT : peripheral microtubule
- NL : nexin link
- SA : subfiber A (A 小管)
- SB : subfiber B (B 小管)
- IDA : inner dynein arm
- ODA : outer dynein arm
- CS : central sheath
- RS : radial spoke
- SH : spoke head

(ODA) が付着していた。各 SA からは中心小管を取り巻く central sheath (CS) に向かって radial spoke (RS) が放射状に配列していた。従来よりいわれている線毛形態に一致していた¹⁵⁾。詳細を図 1 と 2 に示す

2. 超微形態学的異常線毛の出現頻度

線毛主要部の横断面を観察し, 従来の報告にあるすべての形態異常⁴⁾⁶⁾¹⁵⁾を認めたが, その内, a) 複合線毛: 単一線毛膜内に複数線毛分の軸糸構造を合わせ持つ線毛 (図 3, 4), b) 軸糸異常線毛: 軸糸の配列の不正と軸糸の減数あるいはこの両者を見る線毛 (図 5, 6, 8), c) 運動方向異常線毛: 中心小管の配列方向が隣接線毛のそれと 45° 以上の角度をなす線毛 (図 7, 11), d) dynein arm (DA) 欠損線毛: IDA および ODA の 18DA 中 1 以上の欠損と短小化を見る線毛 (図 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12) の 4 型に分類して, 各群ごとに, 1 症例当たり 40 本から 285 本 (平均 134 本) の線毛を観察し, これらの平均出現頻度を検索して, 表 1 と 2 に示した。

a) 複合線毛の出現頻度

健常成人群の複合線毛は全線毛の平均 3.0% に出現し, 各線毛細胞に少数ずつ見られた (図 3)。副鼻腔気

表2 dynein arm(DA)欠損の平均出現頻度

対 象 (例数)			電 頭 所 見					
			D A の 欠 損					
			DA 欠損線毛	DA 欠損数/線毛		DA 欠損数/DA 欠損線毛		
			%±SD	実数の平均±SD	%±SD	実数の平均±SD	%±SD	
健 常 成 人 (5)			35.8±7.24 (27.7-42.6)**	0.4±0.09 (0.3-0.5)***	2.1±0.49	1.0±0.05 (1.0-1.1)***	5.8±0.30	
乳 頭 腫 (9)			41.2±5.79 (34.2-53.3)	1.0±0.31 (0.3-1.3)	5.4±1.66	2.3±0.76 (1.3-3.8)	13.2±4.35	
副気 管支 炎 合 併 群 (40)	副気管 支炎 合併 群 (23)	慢性気管支炎 (14)	43.6±8.89 (31.3-64.5)	0.5±0.11 (0.3-0.7)	2.6±0.58	1.1±0.07 (1.0-1.2)	6.0±0.39	
		気管支拡張症 (9)	53.6±13.94 (28.3-68.8)	0.6±0.18 (0.3-0.8)	3.6±1.08	1.2±0.13 (1.0-1.5)	6.7±0.71	
	先天 異常 群 (17)	右 胸 心* (2)	53.7±21.28 (38.7, 68.8)	0.7±0.39 (0.7, 0.7)	3.6±1.98	1.2±0.22 (1.2, 1.2)	6.5±1.20	
		Kartagener 症候群 (1)	33.3	0.4	2.2	1.2	6.5	
		I C S (14)	94.0±2.15 (90.7-96.8)	4.1±1.71 (2.6-9.4)	22.9±9.53	4.3±1.74 (2.8-9.8)	24.2±9.82	

* 気管支症候を欠く

* *: %のレンジ

* * *: 実数のレンジ

管支症候群中の慢性気管支炎合併群では平均4.6%, 先天異常のICS群では平均5.7%で, ともに健常成人群よりも有意に頻度が高かった ($p=0.03$) が, 両者の間に有意の差はなかった。複合線毛の分布については副鼻腔気管支症候群もICS群も健常成人群と類似していた。乳頭腫群では平均4.7%でICS群よりも出現頻度が有意に低く ($p=0.01$), 一部の線毛細胞にのみ集中することが多かった (図4)。

b) 軸糸異常線毛の出現頻度

軸糸異常線毛は, 健常成人群において全線毛の平均5.1%に出現し, 副鼻腔気管支症候群の慢性気管支炎合併群の平均6.5%と気管支拡張症合併群の平均5.4%の出現頻度との間に有意差を見なかった。これら3群の軸糸異常線毛の分布は均等で, 各線毛細胞に散在していた。ICS群 (図6, 9) では平均12.0%で, 健常成人群, 副鼻腔気管支症候群より極めて高い値 ($p=3.10 \times 10^{-6}$) を示したが, 軸糸異常線毛の分布は健常成人群に類似していた。乳頭腫群では平均17.7%とICS群よりも更に高頻度 ($p=3.49 \times 10^{-4}$) で, かつ軸糸異常線毛の分布に偏りがあり, 一部の線毛細胞にのみ集中して, 軸糸の減数, 特に中心小管の全欠損を見る症例 (図5) があつた。

c) 運動方向異常線毛の出現頻度

運動方向異常線毛は, 健常成人群 (図7) では平均

3.6%の線毛に出現した。慢性気管支炎合併群では平均5.3%, 気管支拡張症合併群では平均5.1%と両者の出現頻度は健常成人群のそれと有意差がなく, 3群ともに運動方向異常線毛の分布は均等で, 各線毛細胞に少数ずつ認められた。ICS群 (図11, 12) では平均9.3%で, 副鼻腔気管支症候群よりも有意に多かった ($p=1.04 \times 10^{-5}$) が, 運動方向異常線毛はやはり各線毛細胞に均等にみられた。乳頭腫群 (図4) では平均13.1%で, ICS群よりも更に高頻度 ($p=0.02$) で, 一部の線毛細胞に集中する傾向が見られた。

d) DA 欠損線毛の出現頻度

DA 欠損線毛は, 健常成人群 (図7) では全線毛の平均35.8%に出現した。偏って分布することなく各線毛細胞に均等に散在性に見られ, IDA 欠損のことが多く, 1線毛内で同時にIDAとODAの欠損を見ることはなかった。慢性気管支炎合併群では平均43.6%, 気管支拡張症合併群 (図8) では平均53.6%, 右胸心合併群では平均53.7%と, これらの3群は健常成人群よりも頻度が高かった ($p=0.05$) が, DA 欠損線毛は各線毛細胞に均等に散在し, 1線毛内でIDAとODAの欠損を同時に見ることはなかった。Kartagener症候群の1症例は33.3%で健常成人群よりも低頻度であった。ICS群 (図6, 9, 11, 12) では平均94.0%で, 最少でも90.0%と他群のすべてに比し常に極めて高頻度

表3 ICS症例における dynein arm(DA)欠損の平均出現頻度
(inner dynein arm(IDA), outer dynein arm(ODA)ともに9当たり1以上の欠損を優位とした)

	症例	DA 欠損線毛 %	一線毛当たりの DA 欠損数		
			実数 (%)	IDA 欠損数 実数 (%)	ODA 欠損数 実数 (%)
IDA と ODA の 両側欠損優位型 (3症例)	1	96.0	9.4(52.1)	4.6(51.1)	4.8(53.2)
	2	94.1	5.2(28.7)	2.5(27.9)	2.7(29.4)
	3	96.7	3.5(19.3)	2.1(23.0)	1.4(15.6)
IDA 欠損優位型 (9症例)	4	94.1	5.3(29.4)	4.4(49.3)	0.9(9.5)
	5	96.8	4.2(23.0)	3.4(38.0)	0.7(8.1)
	6	93.2	3.5(19.4)	2.9(32.3)	0.6(6.6)
	7	90.7	3.3(18.4)	3.0(33.5)	0.3(3.3)
	8	95.9	3.3(18.3)	2.7(29.4)	0.6(7.0)
	9	90.0	3.1(17.3)	2.9(32.7)	0.2(1.9)
	10	92.6	3.1(17.3)	2.7(30.2)	0.4(4.3)
	11	95.7	2.9(16.0)	2.6(29.1)	0.3(3.0)
	12	93.0	2.6(14.6)	2.5(27.5)	0.2(1.8)
ODA 欠損優位型 (2例)	13	95.0	4.6(25.2)	0.4(4.6)	4.1(45.7)
	14	92.3	3.9(21.8)	0.6(6.2)	3.4(37.3)
	平均	94.0 ± 2.15 *	4.1±1.71** (22.9±9.53) *	2.7±1.18** (29.6±12.94) *	1.4±1.53** (16.1±17.63) *

* : %の平均±SD ** : 実数の平均±SD

($p=1.72 \times 10^{-16}$) で、逆に DA 欠損のない線毛が各線毛細胞に少数ずつ見られた。乳頭腫群 (図10) では平均41.2%で、健常成人群と有意の差がなかった ($p>0.05$) が、DA 欠損線毛の分布は一部の線毛細胞に偏って集中する傾向があった。

次に、線毛1本につき IDA と ODA の18DA 当たりの DA 欠損数は、健常成人群では平均0.4であった。慢性気管支炎合併群で平均0.5、気管支拡張症合併群で平均0.6、右胸心合併群では平均0.7と、これらの3群ではすべて健常成人群よりも頻度が高かった ($P=1.62 \times 10^{-3}$)。Kartagener 症候群の1症例は0.4で健常成人群と差がなかった。ICS 群は平均4.1で、最少の症例でも2.6とすべての群に比し常に極めて高頻度 ($P=8.90 \times 10^{-29}$) であった。乳頭腫群は平均1.0と ICS 群に次いで頻度が高かった ($P=3.43 \times 10^{-6}$) が最多症例でも1.3であった。

また、DA 欠損線毛のみで、線毛1本につき18DA 当たりの平均 DA 欠損数を見ると、健常成人群では1、まれに2で平均1.0であった。慢性気管支炎合併群では1、まれに2で平均1.1、気管支拡張症合併群では1、まれに2で平均1.2、右胸心合併群では1、まれに2で

平均1.2、Kartagener 症候群の1症例では1、まれに2で平均1.2と、これら4群では健常成人群との間に有意差がなかった。ICS 群では1線毛当たり1から10までバラツキがあったが2以上のことが多く平均4.3で他群のすべてに比し極めて高頻度 ($P=8.90 \times 10^{-29}$) であった。乳頭腫群では1から5までバラツキがあり平均2.3で ICS 群よりは低頻度であったが、ICS 群を除く他のすべての群よりも明らかに高頻度 ($P=2.74 \times 10^{-11}$) であった。

更に DA 欠損の出現位置をみると、健常成人群、副鼻腔気管支症候群、右胸心合併群および Kartagener 症候群の1症例では、IDA 欠損を示すことが多く、1線毛内に IDA と ODA の欠損を同時に見ることはなかった。ICS 群14症例では、1線毛内に IDA と ODA の欠損を同時に見る事が多く、1線毛当たり IDA と ODA それぞれ9本ずつでの DA 欠損の出現頻度は、IDA で平均2.7、ODA では平均1.4と、明らかに IDA 欠損が多かった ($P=0$)。1線毛の IDA と ODA それぞれ9当たり1以上の欠損を優位とすると、ICS 群14症例において IDA と ODA の両側 DA 欠損優位の症例が3例、IDA 欠損優位の症例が9例、ODA 欠損優位の

症例が2例となり、この症例比を χ^2 検定すると、IDA欠損優位の症例が多かった($P<0.05$)。表3にICS群における個々の症例のDA欠損について示した。

IV 考 察

1. 線毛細胞の減少について

気道における粘液層と線毛機能は感染防御の基本的要素であり、このいずれに異常があっても防御機能は障害されると言われている¹⁶⁾¹⁷⁾。滝沢¹⁶⁾は犬の気管粘膜上皮層の線毛細胞は全上皮細胞の70%前後、渋谷¹⁸⁾は幼若ラットのそれは60%と述べている。川端・野村¹⁹⁾はヒトの耳管粘膜上皮表層を走査電顕的に調べ線毛細胞は80%以上と報告している。しかし動物種、気道の部位による違いもあろう。我々の検索によると、ヒトで正常に機能している鼻腔で下鼻甲介粘膜上皮表層細胞の平均84.1%が線毛細胞であった。一方、気道疾患群の線毛細胞の分布状況は様々で、副鼻腔気管支症候群の組織学的所見では、粘膜上皮層の増生、杯細胞の増加、扁平上皮化生傾向、粘膜の萎縮傾向などが混合し、慢性炎症とその急性増悪による結果が複雑に影響し線毛細胞数のバラツキが大になったと推察される。ICS群でも慢性鼻副鼻腔炎の急性増悪が常時繰り返されているため粘膜上皮細胞の脱落と再生が頻繁に起き、分化途上の上皮細胞が常に多く、線毛細胞の割合が減少したと考えられる。乳頭腫群では全症例が低値を示したが、扁平上皮化生が本腫瘍の特徴であり、線毛細胞が少ないのは当然のことである。

2. 線毛の超微形態学的異常について

ICSの気道線毛の超微形態学的異常の研究は、1975年 Afzelius³⁾がヒトの精子鞭毛運動障害とDA欠損との関連性につき報告したことに始まる。1977年には Eliasson et al¹⁾がこの異常を気道をはじめ全身の線毛と鞭毛に系統的に認め、先天異常としての immotile cilia syndrome (ICS) の概念を提唱した。これより各種疾患の線毛、鞭毛の超微形態学的異常が明らかとなって来た。気道線毛の超微形態学的異常の分類は、McDowell et al²¹⁾、永井¹⁰⁾他により試みられている。今回の検索結果を、永井¹⁰⁾に準じて横断面での異常を分類すれば、a) 複合線毛 b) 軸糸の異常(微小管の配列と数の異常) c) 運動方向異常 d) 細胞膜と細胞質基質の異常 e) 軸糸の付属小器官の異常(DA, RS, SH, CSの異常など)などとなり、すべて既に報告された異常に分類できた。永井¹⁰⁾のICS他の慢性気道疾患の気管支粘膜上皮、Katz and Holsclaw²²⁾の慢性気

管支炎の気管支粘膜上皮、Fox et al²³⁾の rhinitis pigmentosa の鼻粘膜上皮、Rossman et al⁵⁾の primary ciliary dyskinesia (PCD) の鼻粘膜上皮、Fontollet et al²⁴⁾の慢性副鼻腔炎の鼻粘膜上皮での観察などでは、粘膜上皮線毛に複合線毛、軸糸の異常、運動方向異常等の異常形態が見られ、気管支粘膜上皮線毛では鼻粘膜上皮線毛よりも出現頻度が低いと言われている。今回の検索成績でも、軸糸の付属小器官の異常を除けば、永井¹⁰⁾他の報告と一致する。線毛形態異常発生の理由として、後天的な感染、喫煙などの外的因子による細胞障害に対する反応が挙げられている⁴⁾⁵⁾が、その発生機序は不明である。一方乳頭腫群において、これらの異常と後述のDA欠損とが一部の線毛細胞にのみ偏って出現したことは、個々の線毛細胞がそれぞれに異なった形質を持つことを疑わせ、同一の刺激をうけても個々の抵抗性が異なり反応に差がでたと考えられる。

DA欠損をはじめとする軸糸の付属小器官の異常は、RS欠損、SH欠損、CS欠損とNL欠損⁵⁾⁶⁾⁷⁾などが報告され、更にDAの付着異常も²⁴⁾報告されている。従来報告の多くで、これらの異常はKartagener症候群の多く、あるいはICSに特異的に出現するとされている。しかしこれらの異常の出現頻度は同一疾患でも患者ごとに相異すると思われるが、これについての報告は少ない。DA欠損の出現頻度について、Rossman et al⁵⁾はDA欠損型PCDの鼻粘膜上皮で95.5%の線毛にDA欠損があるとし、Eavey et al²⁶⁾はKartagener症候群の鼻粘膜上皮で1線毛当たりDAを確認し得るのはIDAでもODAでも平均1以下であると述べている。またCarlén and Stenram¹²⁾、Ehouman et al¹³⁾とEavey et al²⁶⁾は鼻粘膜上皮で、DA欠損線毛は非特異的にもしばしば出現するとし、その非特異的DA欠損につきCarlen and Stenram¹²⁾は1線毛当たり1ないし2であると述べている。さらにKubota et al¹⁴⁾はmalignant ependimomaの腫瘍細胞線毛にDA欠損を見ると報告している。しかしながら、これらの内容は断片的で、具体的に疾患ごとのDA欠損数を示していない。

今回の検索では、DA欠損線毛は全群に認められた。その平均出現頻度は、健常成人群で35.8%、ICS群以外の疾患群では右胸心合併群が最高で53.7%を示し、ICS群では94.0%と極めて高頻度であった。線毛1本当たりのDA欠損数は、健常成人群で0.4、ICS群以外の疾患群では乳頭腫群が最高で1.0、ICS群では4.1で

極めて多かった。また DA 欠損線毛 1 本当たりの DA 欠損数は、健康成人群で 1.0、ICS 群以外の疾患群では乳頭腫群が最高で 2.3、ICS 群では 4.3 と極めて多かった。従来の報告が断片的であるものの今回の結果は、Rossman et al⁵⁾、Carlén and Stenram¹²⁾、Ehouman et al¹³⁾、Eavey et al²⁶⁾ の報告と良く一致し、DA 欠損が ICS 以外にも非特異的に出現するとする彼らの観察を裏づけている。軸系の付属小器官以外の異常も同様に、慢性炎症、腫瘍で増加すると考えられる。一方、ICS 群での DA 欠損線毛と 1 線毛当たりの DA 欠損の出現頻度は他群に比し極めて高く、また ICS 群の 7 症例で調べ得た気管支粘膜上皮線毛と精子鞭毛にも鼻粘膜上皮線毛と同様の頻度で DA 欠損線毛（鞭毛）と DA 欠損が見られた。やはり 3 症例だが調べ得た副鼻腔気管支症候群でも、気管支粘膜上皮線毛と精子鞭毛に DA 欠損線毛（鞭毛）と DA 欠損を見たが、その頻度はそれぞれ同一症例の鼻粘膜上皮線毛のそれらよりも更に低かった。これは ICS での DA 欠損線毛（鞭毛）が極めて高頻度に多臓器に系統的に出現し、かつ 1 線毛（鞭毛）当たりの DA 欠損も高頻度であって、線毛（鞭毛）の生理的運動に大きな支障を来すことを示している。また全身系統的発現は ICS での DA 欠損の先天由来¹²⁾ を支持するものとも言えよう。

今回の観察から、ICS の電顕的診断には、鼻粘膜上皮線毛で DA 欠損線毛を 94.0%、1 線毛当たりの DA 欠損を 4.1 以上確認することが基準となると考えられた。しかしながら、Fox et al²¹⁾ は固定液の違いによる DA の染色性の変化を指摘し、永井⁹⁾ は線毛幹細胞質の電子密度の変化で超微形態の観察が困難なことがあることを指摘し、更に我々の観察でも内側 DA の電子密度は低く、染色時間によって染色態度が異なることなどより考えると、DA 欠損の判定には慎重でなければならない。

Afzelius and Eliasson²⁷⁾ が ICS には IDA と ODA の両側 DA 欠損型の症例と IDA 欠損型の症例および ODA 欠損型の症例があると述べている。しかし、現在まで、いずれの DA 欠損型症例が多いのか具体的に示されていない。今回の検索では、ICS 群において、IDA は ODA より欠損の頻度が有意に高く、IDA も ODA もともに 9DA 当たり 1 以上の欠損を優位とすると、14 症例中、IDA 欠損優位の症例が 9 例を占め、有意に多かった。この結果もまた ICS の電顕的診断に有用な所見と考えられる。

ICS の診断基準について、Afzelius¹⁵⁾ は、小児期早期

から慢性の気管支炎と鼻炎を持つ患者で、1) 内臓逆位を有するか血縁者に内臓逆位を認める、2) 生きているが遊走しない精子の観察、3) 気道クリアランスの消失、あるいは著明な低下、4) 気道線毛に本症に特有な超微構造的欠陥をみる。の 4 項目中 1 項目以上を併せ持つことを示している。滝沢⁹⁾²⁹⁾ は、この診断基準の不備を補い、1) 小児期早期からの難治性の気道感染症、2) 気道クリアランスの低下、3) 気道線毛運動の欠落、4) 男子不妊、5) 気道線毛、精子鞭毛における特徴的な超微構造的異常、6) 内臓逆位、の 6 項目の内、1) から 5) を満たすものを確実とし、6) を重要な参考所見としている。我々も滝沢に準じて今回の検索を行い、予備診断には有用であった。Afzelius も滝沢も、ICS は線毛・鞭毛に特異的な超微形態学的異常を有するとの観点に立っているが、今回示したように ICS と他疾患との超微形態学的差異は質的ではなく量的である。また気道クリアランスの低下と線毛（鞭毛）運動の欠落は線毛（鞭毛）の超微形態学的異常が高頻度であれば当然生じる異常である。男子不妊は子供と未婚者では証明が困難である。内臓逆位は必発ではない。そこで今回の検索結果より、1) 小児期早期よりの難治性の気道感染症：慢性鼻副鼻腔炎と慢性気管支炎あるいは気管支拡張症の合併、時に滲出性中耳炎あるいは慢性中耳炎をも合併する患者、と 2) 気道線毛と精子鞭毛に超微形態学的異常を系統的に高頻度に見るもの：DA 欠損をはじめとする軸系の付属小器官の異常を系統的

表 4 ICS の診断基準

- 1 小児期早期よりの難治性の気道感染症：慢性鼻副鼻腔炎と慢性気管支炎あるいは気管支拡張症を合併、時に滲出性中耳炎あるいは慢性中耳炎をも合併する患者。
- 2 気道線毛、精子鞭毛における高頻度の超微形態学的異常の出現：dynein arm (DA) 欠損をはじめとする軸系の付属小器官の異常を系統的に極めて高頻度に認める。具体的には DA 欠損線毛（鞭毛）を 94.0%、DA 欠損を 1 線毛当たり 4.1 確認する。

上記 1 と 2 を満たせば確実。

参考所見として

気道クリアランスの低下：サッカリンテスト、

吸入トレイサーの異常、

気道線毛運動の欠落：生検資料の検鏡による観察、

男子不妊：生きているが動かない精子の観察、

内臓逆位：内臓逆位患者あるいは近親者に内臓逆位を認める。

表5 ヒト線毛(鞭毛)の体内分布

胚 葉	細胞の種類
外胚葉	脳室 中心管上皮, 脳内神経節細胞, 松果体主細胞, 視細胞, 平衡器感覚細胞, 涙囊上皮. 胎生期: コルチ器有毛細胞.
中胚葉	卵管 子宮上皮, 精母細胞, 精子, 精巢上皮管上皮, 精管上皮, 尿管管上皮*, 胸膜中皮, 緑維芽細胞*, 骨芽細胞*, 軟骨芽細胞*, 象牙芽細胞* 胎生期: 血管内皮, 心筋細胞.
内胚葉	鼻・副鼻腔上皮, 咽頭上皮, 喉頭上皮, 気管・気管支上皮, 耳管・鼓室・乳突洞上皮, 口蓋扁桃腺窩上皮, 肝臓*, 脾臓* 胎生期: 食道上皮, 声帯上皮.

*: 線毛(鞭毛)非常細胞⁴⁾

に, 極めて高頻度に認める. 具体的には DA 欠損線毛(鞭毛)を94.0%, DA 欠損を1線毛当たり4.1確認する, の2項目を必須条件とし, 3) 気道クリアランスの低下, 4) 気道線毛運動の欠落, 5) 男子不妊, 6) 内臓逆位の4項目を参考所見とする新たな診断基準を示したい(表4).

以上, DA 欠損が非特異的にも出現することが確認されたが, ICS においては, その出現が極めて高頻度で, かつ多臓器に系統的に出現するのが特徴であった. 線毛・鞭毛を有する細胞・組織・臓器は表5²⁰⁾に示すごとく全身に分布しており, 今後の研究により, 線毛・鞭毛の超微形態学的異常に起因する ICS の様々な症状⁹⁾に加えて更に新たな臨床症状が発見される可能性がある.

V ま と め

健常成人5例, 鼻 副鼻腔乳頭腫9例, 副鼻腔気管支症候群23例(慢性気管支炎合併14例, 気管支拡張症合併9例), 先天異常17例(右胸心合併2例, Kartagener 症候群1例及び ICS 14例)の鼻腔粘膜上皮線毛を電顕的に観察し, 超微形態学的異常の出現につき以下の結果を得た.

1) 粘膜上皮層表層の線毛細胞は全表層細胞に対し健常成人群では平均84.1%と他群より有意に多く, 副鼻腔気管支症候群では72.2%, 右胸心群で77.3%であった. これに対し ICS 群では平均49.2%, 鼻・副鼻腔乳頭腫群では平均39.5%とそれぞれ有意に少なかった.

た.

2) 複合線毛, 軸糸異常線毛および運動方向異常線毛は, 全群に出現し, 健常成人群での平均出現頻度はいずれも5.1%以下, 副鼻腔気管支症候群と右胸心群では多少の増加を見た. ICS 群ではそれぞれの平均が8.1%, 乳頭腫群ではそれぞれの平均が10.4%で他群に比し高頻度であった.

3) DA 欠損線毛の平均出現頻度は, 健常成人群で35.8%, 副鼻腔気管支症候群の慢性気管支炎合併群で43.6%, 気管支拡張症合併群では53.6%, 右胸心群では53.7%であった. しかし ICS 群では94.0%と極めて高頻度であった. 乳頭腫群では41.2%あった. 線毛1本当たりの平均 DA 欠損数は健常成人群の0.4, 副鼻腔気管支症候群の0.6, 右胸心群の0.7に比し ICS 群では4.1と極めて高く, 乳頭腫群では1.0であった. DA 欠損線毛1本当たりの平均 DA 欠損数は健常成人群の1.0, 副鼻腔気管支症候群の1.2, 右胸心群の1.2に比し ICS 群で4.3, 乳頭腫群では2.3と有意に多かった.

4) DA 欠損は, 全群において IDA に出現することが多かった. ICS 群において, IDA 欠損優位の症例が9例, ODA 欠損優位の症例が2例, IDA と ODA の両 DA 欠損優位の症例が3例であった.

5) DA 欠損線毛は, ICS 以外でも出現し, ICS に特異的ではないが, ICS では各線毛系臓器に系統的に出現し, 他の疾患に比し極めて高頻度で, 線毛1本当たりの DA 欠損数も高頻度であった. これは ICS の超微形態学的診断の根拠になると思われる.

参 考 文 献

- 1) Eliasson R, Mossberg B, Camner P et al: The immotile-cilia syndrome, a congenital ciliary abnormality as an etiologic factor in chronic airway infections and male sterility. *N Engl J Med* 297: 1-6, 1977.
- 2) Rossman CM, Forrest JB, Lee RM et al: The dyskinetic cilia syndrome. *Chest* 80: 860-865, 1981.
- 3) Afzelius BA, Eliasson R, Johnsen Ø and Lindholmer C: Luck of dynein arms in immotile human spermatozoa. *J Cell Biol* 66: 225-232, 1975.
- 4) Afzelius BA: The immotile-cilia syndrome and other ciliary diseases. *Int Rev Exp Path* 19: 1-43, 1979.
- 5) Rossman CM, Lee RM, Forrest JB et al: Nasal ciliary ultrastructure and function in patients with

- primary ciliary dyskinesia compared with that in normal subjects and in subjects with various respiratory disease. *Am Rev Resp Dis* 129: 161-167, 1984.
- 6) Sturgess JM, Chao J and Turner JAP: Transposition of ciliary microtubules. *N Engl J Med* 303: 318-322, 1980.
- 7) Schneeberger EE, McCormack J, Issenberg HJ et al: Heterogeneity of ciliary morphology in the immotile-cilia syndrome in man. *J Ultrastruct Res* 73: 34-43, 1980.
- 8) 渡辺雄司, 奥田 稔: Kartagener 症候群の 1 例とその考察. *医学のあゆみ* 119: 935-941, 1981.
- 9) 滝沢敬夫: Immotile cilia 症候群. *呼吸* 1: 30-34, 1982.
- 10) 永井厚志: 気道疾患における線毛の超微形態学的研究. *日胸疾会誌* 21: 564-573, 1983.
- 11) 渡辺雄司, 奥田 稔: シンポジウム, 粘液線毛輸送系とその病態. 9. Immotile cilia 症候群. *日気食会報* 36: 108-112, 1985.
- 12) Carlén B and Stenram U: Ultrastructural diagnosis in the immotile cilia syndrome. *Ultrastruct Path* 11: 653-658, 1987.
- 13) Ehouman A, Pinchon MC, Escudier E et al: Ultrastructural abnormalities of respiratory cilia. *Virchows Arch (Cell Pathol)* 48: 87-95, 1985.
- 14) Kubota T, Ishise J, Yamashita T et al: Abnormal cilia in a malignant ependymoma. *Acta Neuropathol (Berl)* 71: 100-105, 1986.
- 15) Afzelius BA: "Immotile-cilia" syndrome and ciliary abnormalities induced by infection and injury. *Am Rev Resp Dis* 124: 107-109, 1981.
- 16) 馬場昭次: 線毛・鞭毛運動(1), 日本動物学会編: 細胞運動, 現代動物学の課題 1. 東京大学出版会 1974, 79-96頁.
- 17) 滝沢敬夫, 川上雅彦, 川田 博, 玉置 淳, 岡沢光芝 他: 粘液線毛輸送系. *呼と循* 32: 767-775, 1984.
- 18) 坂倉康夫: 気道粘液纖毛機能における粘液の生理と病態. *医学のあゆみ* 144: 783-787, 1988.
- 19) 渋谷幸一: 胎生及び幼若ラットにおける気管粘膜の発育分化に関する実験的研究—形態学およびオートラジオグラフィ法による研究—. *日耳鼻* 80: 35-55, 1977.
- 20) 川端五十鈴, 野村恭也: ヒト乳突部粘膜について一走査電顕的観察一. *耳喉* 51: 91-97, 1979.
- 21) McDowell EM, Barrett LA, Harris CC et al: Abnormal cilia in human bronchial epithelium. *Arch Pathol Lab Med* 100: 429-436, 1976.
- 22) Katz SM and Holsclaw DS: Ultrastructural features of respiratory cilia in cystic fibrosis. *AM J Clin Pathol* 73: 682-685, 1980.
- 23) Fox B, Bull TB and Oliver TN: The distribution and assessment of electronmicroscopic abnormalities of human cilia. *Eur J Respir Dis* 64: 11-18, 1983.
- 24) Fontollet C and Terrier G: Abnormalities of cilia and chronic sinusitis. *Rhinology* 25: 57-62, 1987.
- 25) 渡辺雄司: Immotile cilia syndrome の臨床的・電顕的観察. *日気食会報* 34: 15-25, 1983.
- 26) Eavey RD, Nadol JB, Holmes LB et al: Kartagener's syndrome. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 112: 646-650, 1986.
- 27) Afzelius BA and Eliasson R: Flagellar mutants in man: On the heterogeneity of the immotile-cilia syndrome. *J Ultrastruct Res* 69: 43-52, 1979.
- 28) 服部康夫: 気道線毛上皮細胞. *呼吸* 7: 817-822, 1988.
- 29) 滝沢敬夫: Immotile cilia 症候群, *Current Therapy* 11: 119-125, 1986.
-
- 稿を終わるにあたり, 終始ご指導をいただいた本学第二病院病理部川並汪一助教授, 統計学的検討にあたりご教授をいただいた塩野義製薬株式会社学術部有方正課長, 更に電顕撮影にご協力いただいた本学中央電子顕微鏡施設鈴木克哉係長に深謝する.
- なお, 本論文の要旨は第19回日本臨床電子顕微鏡学会シンポジウム, 並びに第90回日本耳鼻咽喉科学会において発表した.
-
- (1990年12月20日受稿 1991年2月25日受理)
- 別刷請求先 〒102 東京都千代田区飯田橋3-5-5
日本医科大学付属第一病院耳鼻咽喉科 服部康夫
-
- ### 付 図 説 明
- 図 1 正常線毛横断面の模式図を示す.
- 図 2 健康成人の正常鼻腔粘膜上皮線毛を示す 軸糸の9+2構造とDAが明瞭である. IDAはODAに比し電子密度が低い. ×150,000
- 図 3 健康成人に見られた複合線毛を示す 同一細胞膜内に正常な9+2構造と配列の乱れた9本のPMTと4本のCMTが認められる. ×120,000

- 図4 乳頭腫内の複合線毛を示す。上の線毛では3本、下の線毛では2本の過剰なCMTが認められる。×150,000
- 図5 乳頭腫内の軸糸異常線毛を示す。各線毛でCMTが欠損し、右下の線毛ではPMTの配列もが乱れている。×120,000
- 図6 ICS症例の軸糸異常・DA欠損線毛を示す。PMTの欠損・減数とIDAとODAの欠損(▲印)が認められる。×120,000
- 図7 健常成人に見られた運動方向異常・DA欠損線毛を示す。下中の線毛のCMTの配列方向が他の線毛と異なる。上と下の線毛ではIDAの欠損(▲印)が認められる。×120,000
- 図8 副鼻腔気管支症候群(慢性気管支炎合併)症例の線毛を示す。IDAの欠損(▲印)が3本の線毛で認められる。×120,000
- 図9 ICS症例の軸糸異常・DA欠損線毛を示す。下の線毛でCMTの欠損とPMTの線毛中心への変位が見られ、IDAの欠損(▲印)も明らかである。×150,000
- 図10 乳頭腫内のDA欠損線毛を示す。IDAの欠損と短小化(▲印)が見られる。×150,000
- 図11 ICS症例の運動方向異常・DA欠損線毛を示す。各線毛において、CMTの配列が乱れ、IDAとODAのほとんどが欠損または短小化している。×120,000
- 図12 ICS症例のDA欠損線毛を示す。各線毛でほとんどのIDAが欠損している。×150,000