薬 物

気管分泌機能に及ぼす Bisolvon 注射の効果 (走査電子顕微鏡的研究)

はら だ やす お すきもと よしろ う さ さ き ひさし
原田 康夫・杉本 嘉朗・佐々木 尚

緒 言

気管粘膜は繊毛細胞と杯細胞、無繊毛細胞で被われている。気管上皮表面の繊毛は、常に咽頭方向に向かう繊毛運動を自動的に行っており、気管内の小異物、細菌、分泌物などの移送に与かっている。これらの粘液は一般には肺の方から咽頭後面に至り、ここで食道の中に飲み込まれる事が多く、また量が多くなると痰として咯出される。気管粘膜を被う粘液は、気道の保護に極めて重要であり、粘膜上皮内の杯細胞及び、粘膜上皮下の気管腺からの分泌により、mucous blanket となる。

痰は時に濃くなると咯出が困難となり、気道の炎症の際は祛痰剤が使用される事がしばしばである。しかしながら、祛痰剤の薬理効果を明らかにした形態学的研究は、現在までほとんどみない。私達は今回、イヌにビスルボン注射液を投与し、経時的に気管粘膜の杯細胞、及び気管粘膜下腺細胞の分泌機構に及ぼす影響につき、興味ある所見を追求し得たのでここに報告する。

実 験 方 法

成犬10匹を用い、ペントバルビタール 30mg/kg、静脈麻酔後、前頸部に切開を加え、下気管切開を行い、この部より直ちに気管の一部を切除し、正常気管粘膜の観察に供した。また、ビスルボン 2 ml (4 mg) を静脈内に注射し、注射後15分、30分、60分後に同じく頸部気管の一部を取り、これらを直ちに 0.1M の Millonig 磷酸緩衝液で粘膜面の血液、粘液を洗滌し、2%グルタルアルデヒドで2時間固定した。さらに2%オスミウム酸液で1時間後固定

した。固定後はアルコール系列で脱水し、酢酸イソアミールに移し、標本の一部は、そのまま臨界点乾燥法により乾燥した。また一部は、酢酸イソアミールより液体窒素に移し、冷凍割断を行い、再びイソアミールに移し、臨界点乾燥を行い、イオンエッチングの後、表面観察のものとともに、金のスパーターコーティングを行った。これらの試料は細胞表面、細胞内構造共に、J SM-U 3型の走査電子顕微鏡で観察した。

The Effect of Bisolvon® Injection on Tracheal Secretory Activity
(A Scanning Electron Microscopic Study).

Yasuo Harada, Yoshiro Sugimoto and Hisashi Sasaki.
広島大学医学部耳鼻咽喉科学教室 (主任：黒住静之教授)

実験結果

イヌ気管粘膜上皮の正常構造

気管粘膜表面は密な繊毛により被われ、繊毛の方向はほぼ一方向に向っているのが観察された(図1)。

粘膜表面は繊毛の間に分泌物が観察されるが、未処置群ではあまりその量は多くはなかった。次に気管切断面をみると、繊毛細胞は核上部に糸粒体を多数持ち、表面の繊毛は約 5μ の長さのものと、短い microvilli に近い長さの繊毛を持っていた。これらの繊毛細胞の3~4ケの間に、細胞表面がやや陥凹した杯細胞がみられ、この杯細胞には活動期、中間期、非活動期の3つの stage が観察された⁴⁾。またこれらの繊毛細胞、及び杯細胞の下部には2~3層の基底細胞層がみられ、その下部に基底膜がみられる(図2)。分泌細胞の杯細胞は、活動期には細胞上部が樽状に膨張して、その内部は多数の粘液顆粒で満たされている。しかし、分泌される前は、その表面は少し陥凹し、microvilli で被われている(図3)。中間期は、胞体はやや密で、分泌顆粒が細胞体内部に少量みられ、これらの少量の分泌顆粒は、細胞下部より上部へと移行して行くような所見がみられた(図4)。尚、胞体内には粗面小胞体、糸粒体も観察された。非活動期は分泌が完了したものと思われ、胞体は密で、細長く、わずかな分泌顆粒が観察されるのみで、核は胞体の最大部にみられる。尚、この時期は、繊毛細胞との細胞間隙は広がっている(図2)。

基底膜より気管軟骨、または気管膜様部の粘膜下層には、気管腺が存在し、導管は、6~8角形の扁平な上皮で被われ(図5)、その末梢に至ると、管壁にも分泌腺を有する管状腺の部分が観察された(図6)。気管腺は管状胞状腺で、小さな導管より主導管に導びかれ、これは繊毛上皮に開口している。この腺の末梢部は、杯細胞と同様に粘液顆粒がみられる部と(図7)、多量の漿液性の内容物を持つ漿液腺が観

察された。しかし、ビソルボン注射前は、この漿液腺の拡大があまりみられず(図8)。密で homogeneous な物質がみられたが、十分な大きさになっていないので、切断部よりの確認が極めてむづかしく、多数の試料により初めて発見されるようであった。

ビソルボン注射15分後：

ビソルボンを注射して15分たつと、気管粘膜上皮上に、種々の大きさの円形の分泌物が多数みられるようになった(図9)。繊毛の方向は一定方向に向かっているのが観察された。

切断面では、杯細胞は粘液顆粒で満たされ、活動期の状態を呈していた(図10)。また、この切断面の導管に面する部より実際にアポクリン様分泌の状態を呈したのもみられた(図11)。繊毛上皮上の分泌物の表面には microvilli がみられるものもあった(図12)。この分泌物は小さい間はその表面に microvilli がよく観察されるが、大きくなるに従い、表面は円滑となり microvilli も消失し、一定の大きさになると内容が破裂して、粘液になるものと思われる。

また、粘膜下の漿液腺は拡大し、その胞状腺の中には極めて多量の homogeneous な物質が充満し、漿液が貯溜しているのが観察された。従って注射15分後には、気管の粘液並びに漿液の分泌共に活動期に入っている事が推測された(図13)。

ビソルボン注射30分後：

極めて多数の球状分泌物が気管上皮上に観察され、繊毛尖端は粘液が附着して互に接着しており、分泌の亢進を思わせる所見がみられた(図14)。切断面においても、杯細胞は分泌顆粒で充満しており、粘膜下の漿液腺では、その内容の homogeneous な物質が放出された状態がみられ、腺の内腔を観察する事が出来た(図15)。また一部には、漿液性の物質が腺内に茎を持った半球状、又は球状の型で貯溜して

いるのが観察された(図16)。

これらの所見から、注射後30分で分泌が亢進している事が推測された。

ビスルボン注射60分後:

粘膜表面には球状の分泌物はほとんど消失し、数が少なくなっていた。ただ、繊毛の先端に粘液の附着がみられ、繊毛の方向は、一定方向を向いていた(図17)。

考

気管の分泌機構については、未だ充分なる研究はなく、また祛痰剤の薬理作用を、形態学的に追求研究した報告も少ない。今回、我々はビスルボン(N-Cyclohexyl-N-methyl-(2-amino-3, 5-dibrombenzyl)-amine-hydrochloride)を静脈内に注射して、正常気管粘膜からの分泌がはたして亢進されるか否かにつき走査電顕で追求した。気管上皮の杯細胞は、一般に粘液分泌細胞と言われており⁷⁾、従来の報告では、この杯細胞へのビスルボンの影響は少ないとされている³⁾。しかしながら、ビスルボン注射後、杯細胞は活動期の状態となり樽状に脹れ、粘膜上皮上にも球状の分泌物が増加するのが観察された。一方、粘膜下気管壁内の漿粘液腺は、注射後15分で分泌準備状態が整い、更に30分では漿液の放出がみられた。これらの分泌亢進は、気管粘膜の muco-ciliary clearance を高め、下気道及び、肺からの分泌物を移送するに役立つものと思われる。気管の大きさからみると、末梢小気管支の全ての容積は2000倍になり⁶⁾¹²⁾、下気道からの分泌が多くなると、気管は液状物で充満するかもしれない。しかしながら、繊毛運動の活発化による急速な粘液の移

割断面を観察すると、杯細胞は活動期を示すものが多くみられた。粘膜下の胞状腺内には homogeneous な物質はほとんど放出され(図18)、腺腔が極めて明瞭に観察され、あたかも肺胞の様な形態を示していた(図19)。従って粘膜下の割断面には、拡大された多くの空になった腺腔が観察され、一部に homogeneous な物質が残存している状態で、注射後1時間で分泌は完了するものの如く思われた。

按

送と、水分の吸収が気道粘膜からも行われるために、それは起らない。また、人の気管の粘液移送の速度は、末梢気管支のそれよりも14倍も早い事が報告されている⁹⁾ 従って、容易に気管繊毛上の mucous blanket により、肺胞、下気道粘膜からの剥離細胞、細菌⁸⁾、小異物などは、分泌物と共に喉頭に向かい移送されるものと思われる。

更に、これまでの研究より、ビスルボンは喀痰の粘稠度を低下せしめると言う事であるが³⁾¹⁰⁾¹¹⁾、大量に出る漿液が杯細胞、及び粘液細胞からの粘液を溶解、稀釈し、共に気管粘膜表面の繊毛表面の mucous blanket となり、繊毛運動を円滑ならしめ、祛痰効果となるものと思われる。

従って、祛痰剤としての薬効としては、漿液性分泌物の増加によるもので特に、炎症による気管粘膜の乾燥、気管内挿管後の気管粘膜の障害⁹⁾ に対する保護には、極めて有効なものと思われる。

以上、ビスルボン注射による気管粘膜、及び粘膜下の気管腺からの粘液、漿液分泌の増加を走査電顕で直接観察し得たので報告した。

結

語

祛痰剤、ビスルボンを、イヌに静脈内注射し、走査電子顕微鏡で気管粘膜、及び粘膜下の気管腺の分泌活動につき追求した。注射後、15分で分泌準備状態となり、30分で杯細胞並びに粘膜下管状胞状腺からの分泌が、増加するのがみられた。60分後には、粘膜下漿液腺の分泌はほぼ完了し、腺腔内の漿液は放出され空となっていた。ビスルボン注射液は、祛痰剤としての急速な効果を有して

おり、下気道保護に極めて有意義に思えたので、若干の考按を加えて報告した。

文 献

- 1) Asmundsson, J. and Kilburn, K. H. : Mucocilliary clearance rates at various levels in dog lungs. *Amer Rev Resp Dis* 102 : 388, 1970.
- 2) Carell, H. : Bisolvon als neues Expektorans in der Behandlung der chronischen Bronchitis. *Dtsch med J* 14 : 842, 1963.
- 3) Giesecking, R. und Baldamus U. : Elektrone-mikroskopische Befunde an der menschlichen Bronchialschleimhaut nach Behandlung mit Bisolvon. *Beitr Klin Tuberk* 137 : 1—18, 1968.
- 4) Harada, Y. and Sasaki H. : Scanning electron microscopy of tracheal epithelium. *Auris Nasus Larynx* (in press.)
- 5) 原田康夫, 佐々木尚 : 気管内挿管による気管粘膜障害について. *耳鼻臨床* 68 : 6, 1975.
- 6) Hilding, A. C. : Ciliary streaming in the lower respiratory tract. *Amer J Physiol* 191 : 404, 1957.
- 7) 伊藤俊夫, 石井英雄 : 気道の食道粘膜の形態学, 広川書店, 1970.
- 8) Laurenzi, G.A., Potter, R. T. and Kass, E. H. : Bacteriologic flora of the lower respiratory tract. *New Eng J Med* 265, 1273, 1961.
- 9) Morrow, P. E., Gibb, F. R. and Gazioglu, K. M. : A study of particulate clearance from the human lungs. *Amer Rev Resp Dis* 96 : 1209, 1967.
- 10) 西本幸男, 他 : ビソルボン (Bisolvon) の肺結核患者に対する臨床効果について. *診断と治療* 54 : 1746, 1966.
- 11) 志摩清, 他 : N-cyclohexyl-N-methyl- (2-amino-3, 5-dibrombenzyl)- ammonium-chloride (Bisolvon) に関する基礎的並びに臨床的効果. *臨床と研究* 43 : 2128, 1966.
- 12) Weibel, E. R. : *Morphometry of the human lung*. Academic press, New York, 1963.

原稿到着 : 昭和51年3月31日
 別刷請求先 : 原田康夫
 〒734 広島市霞1丁目2番3号
 広島大学医学部耳鼻咽喉科学教室

図 1 : 正常気管粘膜上皮表面. (×4,500)

正常気管粘膜上皮切断面

- 図 2 : 気管粘膜上皮切断面。繊毛細胞 (CC), 非活動期の杯細胞 (IG), 基底細胞 (B) が観察される。 (×5,000)
- 図 3 : 活動期の杯細胞。粘液顆粒 (SG) が細胞内を満している。 (×4,800)
- 図 4 : 中間期の杯細胞。密な細胞質の間に少量の粘液顆粒がみられる。 (×4,800)

正常気管粘膜下気管腺

図5：気管腺主導管の表面は扁平なほぼ6角形の細胞で被われている。(×1,600)

図6：粘膜下，管状腺断面．小導管(D)と管状腺の腺細胞が観察される。(×800)

図7：管状腺断面の拡大．粘液顆粒(SG)で満たされている。(×2,400)

図8：粘膜下，気管腺内の漿液性物質(S)。(×2,400)

図9：ビソルボン注射15分後の気管粘膜表面．球状の分泌物の増加が認められる。(×2,400)

図10：杯細胞は活動期をしめし，細胞内に粘液顆粒(SG)が充満している．N：繊毛細胞の核
n：核小体 B：基底細胞(×3,200)

図11：気管腺小導管内に面して，アポクリン様の球形の分泌物(GS)が無数に観察される。
(×800)

図12：球形の分泌物の表面は，microvilli の見られるものと，円滑なものとが観察される。
(×8,000)

図13：粘膜下，気管腺の中は，homogeneous な物質で満たされている。(×480)

ビスルボン注射15分後

ビスルボン注射30分後

図14: ビスルボン注射30分後. 気管繊毛上に多数の球形分泌物が見られる. 繊毛先端には, 粘液が附着している. (×800)

図15: 粘膜下, 気管腺は, 腺腔が空になっているのが観察される. (×240)

図16: 気管腺内には, homogeneous な漿液と思われるものが観察される. D: 小導管 (×1,600)

ビスルボン注射60分後

図17：ビスルボン注射60分後。繊毛上皮上の球形の分泌物はほとんど消失しているが、繊毛先端には粘液の附着が見られる。（×800）

図18：気管腺内の homogeneous な物質はほとんど放出されている。（×400）

図19：空となった気管腺腔が明らかに観察される。（×1,500）