慢性副鼻腔炎鼻汁の研究

坂倉 康夫・大井 益一・三井 洋・松葉 務

福生 治城・松原 隆志・三吉 康郎

Nasal Secretions from Patients with Chronic Sinusitis

Yasuo Sakakura, Masuichi Ohi, Hiroshi Mitsui, Tsutomu Matsuba,

Haruki Fukuo, Takashi Matsubara and Yasuro Miyoshi

(Mie University)

Physico-chemical properties of human nasal secretions from health and disease are not well defined. It is likely that nasal secretions reflect pathological circumstances in the nose and paranasal sinuses. Therefore, analysis of physico-chemical properties of the nasal secretions may lead to the better understanding of the pathogenesis and facilitate evaluation of the severity and therapeutic effects of the diseases in the nose and paranasal sinuses.

Measurement was made of the pH, relative viscosity, dry matter, protein and polysaccharide in the nasal secretions from 16 patients with chronic sinusitis who were so diagnosed by rhinoscopy and radiology. The pH and relative viscosity averaged 7.50 ± 0.66 and 17.4793 ± 23.3786 , respectively. Dry matter, protein and polysaccharide in the chronic sinusitic nasal secretions averaged $54.2 \text{ mg/g} \pm 17.2$, $30.5 \text{ mg/g} \pm 19.1$ and $3.53 \text{ mg/g} \pm 1.92$, respectively. They were considerably higher than those obtained from control subjects. Significant correlations were noted among dry matter, protein and polysaccharide.

A nasally administered drug appears to be trapped in the mucus layer and interacts with nasal secretions. When passing through the nasal cavity to the pharynx by way of mucociliary clearance, the drug may be absorbed by or injure the nasal mucosa. The pH of pooled nasal secretions diluted 8-fold by distilled water of pH 3.0–7.0 turned out to be 7.0–8.0. The pH of pooled nasal secretions diluted 8-fold by various drug solutions in distilled water or saline of pH 5.0–7.0 was 7.0–8.0. DOX and lysozyme in a concentration of 2% in distilled water aggregated pooled nasal secretions *in vitro*. This indicates that the nasal secretions from chronic sinusitis patients possess a strong buffering capacity and the solvent used for dissolving the drug has an important role in the topical treatment of nasal illnesses.

正常状態では極めて薄い mucous blanket を形成している鼻分泌液は種々の病態によって増量し、鼻漏過多となる。鼻漏過多はほとんどの鼻疾患に出現し、その治療は困難であることがまれでない。鼻漏は原因となった病態にたいする生体の反応の結果であり、この中にはこれらの生体反応に

関する多くの情報が存在するであろうことは想像に難くない。さらに正常時, 病態時をとわず鼻分泌液は鼻腔の粘液纖毛輸送能を左右する大きな因子であり¹⁾, またその化学的構成成分のあるものは吸気とともに侵入する病原体にたいして特異的, 非特異的な防禦活性をもち, 粘液纖毛機能は大気環境にたいする barrier となっている。同時にこの barrier は種々の疾患の治療の目的で鼻内に投与された薬剤などの吸収を規定する因子として働く可能性がある²⁾³⁾。

かかる意味で鼻汁の研究は重要な意義をもつものであるにもかかわらず, 現在の鼻科学におけるこの分野はほとんど未開の領域である。この理由は, 1. 対照となるべき正常鼻分泌液の採取が極めて困難である⁴⁾ばかりでなく軽度の鼻疾患でもやはりその分泌液の採取が困難であること: 2. 採取した鼻汁は純粘性液としてではなく擬塑性物質として振舞い, その粘稠度にたいし特別な配慮が必要であること: 3. 原因病変の回復によって消失し, 再び採取困難となることがあげられる。われわれは慢性副鼻腔炎鼻汁の物理化学的性状の分析を行い, 本疾患解明の 1 アプローチとするとともに, 日常臨床でネビュライザーとして常用される薬剤と鼻汁の相互作用を検討した。

研 究 方 法

1. 研究対象と鼻汁採取方法

鼻鏡検査とレ線所見から慢性副鼻腔炎と診断した18名の未治療の患者を対象とした。これらの患者の病変は高度で18名中10名に鼻茸の形成があった。固有鼻腔中に貯留した鼻汁を図1に示す採取管を用いてあらかじめ計量してある試験管内に直接採取した。これらの鼻汁採取とは別途に4~5名から採取した鼻汁を混合し, 混合鼻汁 (pooled nasal secretion) とした。

2. pH と比粘度の測定

採取した鼻汁は test paper (東洋濾紙) によって pH を測定し, ついで試験管とともに秤量し採取鼻汁重量をもとめた。採取した鼻汁はすべて重量/重量比で脱イオン蒸留水を用いて4倍あるいは8倍に希釈し, この希釈鼻汁を用いて転球式粘度計⁵⁾によって比粘度を測定したが, すべて8倍希釈鼻汁の比粘度に換算した。残りを以下の分析の資料としたが, この過程はすでに報告した方法である⁴⁾。

3. 化学成分定量

資料は凍結乾燥後秤量し, 採取鼻汁の乾物量とした。凍結乾燥した資料を4 ml の蒸留水に溶解し, seamless cellulose tube を用いて4℃, 5 l の蒸留水にたいして48時間透析した。この資料を再度凍結し, これより Lowry 法⁶⁾で蛋白質を, フェノール硫酸法⁷⁾で多糖類を定

図1 鼻汁採取管

量した。定量しえた各成分は採取鼻汁 1 g についての含有量でしめた。

4. pH の混合鼻汁 pH におよぼす影響

1N HCl と 1N NaOH を用いて pH 1.0 から0.5きざみに pH 7.0 まで調整した蒸留水を用いて混合鼻汁を8倍に希釈し, 希釈後の pH を測定した。本項より以下の実験の pH はすべて pH meter (東亜電波, HM-20E) で測定した。

5. 薬剤溶液の混合鼻汁の pH におよぼす影響

それぞれ蒸留水と生理的食塩水を用いて, AB-PC 20ml, AKM 100 mg/ml, CET 20mg/ml, DKB 5mg/ml, DOX 20mg/ml, PC-G 5万単位 /ml, RSM 20mg/ml, SB-PC 20mg/ml,

predonisolone 1mg/ml, lysozyme 20mg/ml の溶液を作製した. これらの薬剤溶液の pH を測定後, 混合鼻汁を 8 倍に希釈しその pH を測定した.

6. 薬剤溶液の混合鼻汁の比粘度におよぼす

影響

それぞれ蒸留水と生食を用いて作製した上述の薬剤溶液で混合鼻汁を 8 倍に希釈してその比粘度を測定した.

研 究 結 果

慢性副鼻腔炎鼻汁の pH は 6.6-8.6 で平均 pH 7.50 ± 0.66 であった. pH 6.6 をしめした 4 例はいずれも膿性鼻汁であったが, pH 8.0 以上の 6 例には特定の肉眼的所見の傾向はなかった.

蒸留水によって 8 倍希釈液とした鼻汁の比粘度は $1.3021-91.8094$ で平均 17.4793 ± 23.3786 であった. pH と比粘度の間に相関々係はなかった.

鼻汁の乾物量は $26.2-91.4\text{mg/g}$ で平均 54.2ml

図2 蛋白質量と乾物量の相関. $r=0.7792$, $p<0.001$.

/g $\pm$ 17.2 であった。乾物量と比粘度の間には相間には相関々係はなかった。

鼻汁中の蛋白蛋白質量は13.0-75.8mg/g で平均30.5mg/g $\pm$ 19.1 であった。蛋白質量と比粘度の間に相関々係はなかった。鼻汁の乾物量中にしめる蛋白質の割合は 23-91%で平均54% $\pm$ 22 であった。蛋白質と乾物量との間には有意の相関関係 ($r=0.7792$, $p<0.001$) がみとめられた (図2)。蛋白質量/乾物量と比粘度との間には相関々係はなかった。

多糖類量は 1.2-8.8mg/g で平均3.5mg/g $\pm$ 1.9 であった。比粘度との間に相関々係はなかったが、乾物量との間には有意の相関々係をみとめた ($r=0.4856$, $p<0.05$)。

以上の分析結果は表1にまとめた。

図3は pH の鼻汁 pH におよぼす影響をしめした。pH 1.0あるいは1.5の蒸留水で鼻汁を8倍に希釈した場合の pH はほとんど不変であるのに対し、pH 2.5 では 5.7, pH3.0, 3.5, 4.0では pH7.0 となり、pH7.0 ではほとんど不変であった。

図4は蒸留水と生理的食塩水による薬剤溶液の鼻汁 pH におよぼす影響をしめした。蒸留水による D O X20mg/ml溶液は pH2.3で、それによって混合鼻汁を8倍に希釈すると、鼻汁は凝集し、pH2.6となった。同様に生食水溶液では pH2.8で鼻汁は凝集せず、pH は3.1であった。蒸留水による lysozyme 20mg/ml 溶液は pH3.1 でそれによる鼻汁の8倍希釈液は pH 5.6 をしめし、鼻汁は凝集したが、生食溶液では pH4.0 で鼻汁は凝集せず、pH6.0 となっ

表1 慢性副鼻腔炎鼻汁の物理化学的性状

pH	: 7.50 $\pm$ 0.66
蒸留水による8倍希釈鼻汁の比粘度	: 17.48 $\pm$ 23.38
3786鼻汁1g当りの含有量	
水	90.9-97.4%
乾物量	2.6- 9.1%, 54.2mg/g $\pm$ 17.2
蛋白質	23.1-90.7%, 30.5mg/g $\pm$ 19.1
多糖類	2.0-10.2%, 3.5mg/g $\pm$ 1.9

図3 種々のpHの鼻汁pHにおよぼす影響。*鼻汁凝集。

た。蒸留水による CET 20mg/ml, CEZ 20mg/ml, SB-PC 20mg/ml溶液はそれぞれ pH 4.8, 5.0, 5.4 で、それらによって8倍に希釈した鼻汁の pH はそれぞれ 7.6, 7.8, 7.9 であった。同様に生食溶液では pH 5.2, 5.0, 5.6が 7.5, 7.6, 7.8 となった。蒸留水と生食水によるPC-G 5万単位/mlの pH は 6.4と5.6であったが、鼻汁を8倍希釈すると pH7.4と7.8となった。AKM 100mg/ml, DKB 5mg/ml, RMS20 mg/ml, predonisolone 1mg/ml の蒸留水溶液の pH は6.9から7.1に分布し、それらによる鼻汁8倍希釈液は pH 6.8-7.2であった。同様に生食溶液では pH 6.6-7.2で、鼻汁希釈液は pH 6.9-7.2であった。AB-PC 20mg/ml 蒸留水溶液では pH 8.7, 生食では pH 8.8で鼻汁を8倍希釈した場合、pH 7.2, 7.6となった。

図5は種々の薬剤溶液で混合鼻汁を8倍希釈した場合の比粘度の変化をしめした。8倍に希

図4 薬剤溶液の鼻汁pHにおよぼす影響。

▼：鼻汁凝集。1：AB-PC20mg/ml, 2：SB-PC20mg/ml, 3：CEZ20mg/ml, 4：CET20mg/ml, 5：PC-G5万単位/ml, 6：蒸留水, 6*：生食水, 7：predonisolone 1mg/mg, 8：DKB 5mg/ml, 9：RSM20mg/ml, 10：AKM100mg/ml, 11：lysozyme 20mg/ml, 12：DOX20mg/ml。
左：蒸留水溶液, 右：生食水溶液。

積した混合鼻汁の比粘度は蒸留水では1.6076, 生食水では1.4497であった。薬剤の蒸留水溶液

考

本研究の対象とした慢性副鼻腔炎はいずれも高度の病変を有し、固有鼻腔には常に採取可能な鼻汁の貯留があった。それ故1回平均約0.6ml, 0.53gの鼻汁が採取された。これらの大部分は総鼻道後方に貯留し、中鼻道や嗅裂から採取されるものは比較的少量であった。このような鼻汁を研究対象とする場合の問題点は、1. 貯留中に生ずる水の蒸発や再吸収による成分の濃縮や、内容成分自身の再吸収による濃度の変化：2. 蛋白質など成分の分解や変性による濃

図5 種々の薬剤溶液の鼻汁比粘度におよぼす影響。混合鼻汁をそれぞれの薬剤溶液で8倍希釈した場合の比粘度を蒸留水と生食水によって8倍希釈した混合鼻汁の比粘度を1として比較した。薬剤濃度は図4と同様である。

ではAKM, RSMでは70%にその比粘度が減少したが、SB-PC, PC-Gはほとんど不変であった。一方CET, predonisoloneも比粘度が低下したが、AKM, CET, PC-G, SB-PCでは比粘度は増加し、DOXでは170%に達した。

察

度の変化；3. 唾液や涙の混入などであろう。

濃縮について正常鼻呼吸時には、固有鼻腔で熱と湿度の交換が行われる⁸⁾ので、鼻内の微小気象にはある程度の恒常性がある。それ故蒸発による濃縮の程度はそれ程大ではないと想像される。むしろ鼻汁中の水やイオン、低分子、高分子化合物の再吸収の影響は大ではなかろうか。

変性については、例えば免疫グロブリンは一元拡散法で定量されるので、少なくともその抗原性を保っている。Majima⁹⁾は慢性副鼻腔炎患

者の上顎洞貯留液のゲル濾過を行い, 7SIgA, 11S IgA, IgG の分画をえているのでこれらは高分子のまま鼻汁中に存在する。

唾液, 涙の混入は除外不能であるが, 両者と副鼻腔炎鼻汁中の免疫グロブリン量の絶対量の差¹⁰⁾からみて無視しうるものと考えられる。

さらに各個体よりの各採取に際し, それぞれ異った鼻内停滞時間の鼻汁が採取されることや, 根本的には鼻汁分泌の日内変動などの問題がある。しかしこれらの採取条件は副鼻腔炎鼻汁を研究材料とする場合, 現段階では不可避と思われるので, 症例を重ねることが重要であると考え。

今回われわれは定量しえた物質を鼻汁 1 g 当りの量として表示した。これは採取される鼻汁が少量であることもあるので, 容量で採取量を計測すると不正確になるためである。あらかじめ採取管を計量することによって, 重量で極めて正確に採取量を測定できた。正確な採取量の測定は採取した鼻汁を正確に希釈するために不可欠である。採取した鼻汁には濃淡に 2 層があって均質でないこと, 鼻汁の粘度のため以後の操作が不可能なことが希釈を要した理由である。一般的に 1 g の副鼻腔炎鼻汁は 1.13ml に相当した。

一方鼻汁の処理方法によって定量値は大きく変動する。予備実験で, 1. 8 倍希釈した鼻汁: 2. 8 倍希釈した鼻汁を遠沈したその上清: 3. 8 倍希釈した鼻汁の凍結乾燥したものをそれぞれ用いて albumin 濃度の計測を行った結果, それぞれ 197, 234, 728mg/dl であった。1. は希釈鼻汁の均一性に問題があり, 2 あるいは 3 がよいように思われるが, 今回は 3 の方法によった。このことは測定値の比較に際し十分に考慮せねばならず, またより安定した鼻汁の処理方法の開発の必要なことを意味している。

表 1 にしめたように慢性副鼻腔炎 1 g の 90.9—97.4% は水である。残りの乾物量は平均 54.2mg であり, その内蛋白質は 23.1—90.7%,

多糖類は 4.3—7.6% をしめた。

慢性副鼻腔炎の局所薬物療法として種々の薬剤がネビュライザーによって直接鼻腔に投与される。これら薬液と鼻汁との相互作用によって吸収や粘膜損傷は規定されると考えられる。

種々の pH の鼻汁にたいする影響をみると pH 3.0—7.0 に調整した蒸留水で混合鼻汁を 8 倍に希釈すると, 混合鼻汁は pH 7.0—7.9 となり, pH 2.0 では pH 3.0, pH 1.5 以下ではほとんど不変であった。一方種々の薬液についても pH 5.0 付近にあるものでは混合鼻汁を 8 倍に希釈しても pH 7.0—8.0 となった。これらの事実は副鼻腔炎鼻汁に大きな緩衝作用があることをしめすものである。in vitro の成績を実際の臨床に応用するには慎重であらねばならないが, また実際の臨床では大部分の貯留鼻汁は吸引除去後に薬剤は投与されるが, このような鼻汁の大きな緩衝作用のため, 一般に酸性に傾く薬剤溶液の pH による局所障害はほとんどないと思われ, また pH 7.0 付近ではそれぞれの薬剤活性も失活することはないとみなされる。むしろ DOX や lysozyme の蒸留水溶液で鼻汁が凝集したので, 薬剤と溶媒の組合せが重要と考えられる。今回の研究で生食溶液として鼻汁凝集をきたした薬剤はなかった。

DOX の気管上皮からの吸収に時間依存性がみられた³⁾ ので, 鼻腔に投与した薬剤の吸収を増加させるためには, なるべく長時間粘液纖毛機能による排除にさからって鼻腔局所にとどまることが望ましい。混合鼻汁を 8 倍希釈した場合, 生食では蒸留水の 90% の比粘度をしめたが, その薬剤溶液では prednisolone と CET をのぞいていずれも比粘度が上昇する。それ故, 比粘度が増加することにより, 鼻腔へのより長期の停滞は生食による薬剤溶液でより期待できると考えられる。

正常ヒト鼻汁の pH は 7.4 ± 0.3 であり⁴⁾, 今回の副鼻腔炎鼻汁の pH とほとんど差がなかった。これは膿性鼻汁が酸性に傾く以外, 他の性状の鼻汁の pH が正常者の鼻分泌液の pH に

表2 正常鼻汁⁴⁾と慢性副鼻腔炎鼻汁の比較

	乾物量	蛋白質	多糖類
正常鼻汁	19.7mg/ml± 7.5 (38.2)	14.5mg/ml± 7.4 (51.0)	2.62mg/ml±0.80 (30.5)
慢性副鼻腔炎鼻汁	54.2mg/g ±17.2 (31.7)	30.5mg/g ±19.1 (62.6)	3.53mg/g ±1.92 (54.3)

() : 変異係数

近似した値をしめすためと考えられる。一方比粘度は正常鼻分泌液の $1.17 \pm 0.1^4)$ に比較して 17.48 ± 23.38 と著しく粘稠であり、しかも個体差が極めて大であった。

表2はすでに報告した正常鼻汁⁴⁾の乾物量、蛋白質、多糖類量と、今回の慢性副鼻腔炎鼻汁のそれとを比較した。表より明らかなように、いずれの含有量も慢性副鼻腔炎で増加している。この結果は気管気管支分泌液の成分によらず炎症の影響を総括した Boat と Matthews¹¹⁾ の記載によく一致する。さらに慢性副鼻腔炎時には蛋白質量と多糖類量の個体差がより大となる。正常鼻汁では乾物の74%を蛋白質がしめるが、副鼻腔炎鼻汁では56%が蛋白質であり、蛋白質量と乾物量は高度に有意に相関した。多糖類量と乾物量の間にも有意の相関がみとめられ、さらに蛋白質量と多糖類量の間にも有意の相関がみとめられた。

正常鼻汁では乾物量、蛋白質、多糖類と比粘度との間にそれぞれ有意の相関をみとめた⁴⁾が、今回の慢性副鼻腔炎鼻汁では比粘度と相関する parameter はなかった。これは前述のご

とく著しい個体差のある慢性副鼻腔炎鼻汁を一括して統計処理を行ったためと考える。鼻汁を膿性、粘膿性、粘性、水様性などの肉眼的性状に分類して比粘度や化学的組成を検討する方法もあるが¹²⁾、蛋白質や多糖類には鼻汁の外観による差はほとんどみられなかったこと¹³⁾、これらの外観上の特徴は不変ではなく、長期に経過する本症ではしばしばたがいに移行すること、それ故、分類組み分けを行うと経時的変化の追求時に混乱を生ずること、さらに比粘度を左右するより普遍的な因子をみいだす可能性があることなどから、鼻汁の外観上の特徴を無視してとりあつかった。

比粘度に關する parameter をみいだすことは極めて重要である。なぜなら慢性副鼻腔炎の薬物療法の基本は鼻副鼻腔の粘液纖毛機能を正常化し、本機能による自律作用を高めることにあるからである。鼻汁の粘度が低下すれば粘液纖毛輸送速度は低下する。事実慢性副鼻腔炎患者の鼻腔の粘液纖毛速度は正常対照群に比較して有意に低値であった¹⁴⁾。

結 語

未治療の18名の慢性副鼻腔炎患者から鼻汁を採取し、pH、比粘度、乾物量、多糖類を測定した。pH は平均7.5で比較的個体差がないが、鼻汁の比粘度は蒸留水のそれを1とした場合8倍に希釈しても非常に粘稠であり、かつ個体差が大であった。慢性副鼻腔炎鼻汁中の乾物量、蛋白質、多糖類は正常鼻分泌液のそれに比し増加し、蛋白質量と多糖類量はそれぞれ有意に乾物量と相関した。しかしこれらはいずれも比粘度と相関しなかった。

pH3.0~7.0 に調整した蒸留水で混合鼻汁を8倍に希釈するとそのpH は7.0~8.0となった。pH 5.0~7.0となる薬剤溶液で混合鼻汁を8倍に希釈した場合 pH7.0~8.0 となった。これらの事実は慢性副鼻腔炎鼻汁には大きな緩衝作用があることをしめすものである。

御協力をいただいた武田薬品工業中央研究所の友田勝己博士に深謝いたします。

文

- 1) 坂倉康夫: 気道の粘液線毛機能. 日耳鼻 77: 302~316, 1974.
- 2) 坂倉康夫, 大井益一, 三井洋, 三吉康郎: 鼻粘膜からの抗生物質の吸収について. 耳鼻臨床 71: 467~472, 1978.
- 3) 坂倉康夫: 気道粘膜よりの薬物吸収について. 耳鼻 25, 補4: 591~597, 1979.
- 4) Sakakura Y, Majima Y, Yoshii S, Taniguchi T, Miyoshi Y, Ohyama M: Nasal secretion from normal subjects. *Auris Nasus Larynx* 6: 71~78, 1979.
- 5) 大山勝: 鼻漏の生成機序と物理化学的性状. 日鼻副会誌 14: 16~17, 1975.
- 6) Lowry OH, Rosebrough NJ, Farr AL, Randall RJ: Protein measurement with the folin phenol reagent. *J Biol Chem* 193: 265~267, 1951.
- 7) Dubois M, Gills KA, Hamilton JK, Rebers PA, Smith JK: Colorimetric method for determination of sugars and related substances. *Anal chem* 28: 350~356, 1956.
- 8) Ingelstedt S: Humidifying capacity of the nose. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 79: 475~480, 1970.

献

- 9) Majima Y: Nasal immunoglobulin in health and chronic sinusitis. *Mie Med. J* 27: 37~53, 1977.
- 10) 坂倉康夫, 三吉康郎, 鵜飼幸太郎, 間島雄一, 由井誠一郎: 耳鼻咽喉科疾患における分泌型 IgA. 日耳鼻 78: 1154~1161, 1975.
- 11) Boat TF, Matthews LW: Chemical composition of human tracheobronchial secretion. In "Sputum" ed, MJ Dulfano, Charles C Thomas, Springfield, 1973.
- 12) 嘉川須美二: 鼻副鼻腔病態の客観的指標に関する研究—鼻漏の物理化学的性状を中心に—. 耳鼻 25, 補5: 725~737, 1979.
- 13) 坂倉康夫: 粘液線毛機能よりみた慢性副鼻腔炎の保存的療法. 耳展 20, 補1: 19~24, 1977.
- 14) 坂倉康夫, 嶋致雄, 鵜飼幸太郎, 谷口強, 古田茂, 三吉康郎: 慢性副鼻腔炎患者の鼻粘膜粘液線毛機能と塩酸エプラジノンの効果. 耳展 21, 補1: 13~20, 1978.

原稿到着: 昭和55年5月27日

別刷請求先: 坂倉康夫

〒514 津市江戸橋2-174

三重大学医学部耳鼻咽喉科学教室