慢性副鼻腔炎鼻汁の研究

— VI. 鼻粘膜粘液纖毛輸送機能と鼻汁の粘弾性的 性状に及ぼす S-carboxymethylcysteine の影響 —

間島 雄一・稲垣 政志・平田 圭甫

竹内 万彦・森下 篤人・坂倉 康夫

Effect of S-carboxymethylcysteine on Nasal Mucociliary Clearance and Viscoelasticity of Nasal Mucus in Chronic Sinusitis

Yuichi Majima, Masashi Inagaki, Keisuke Hirata,
Kazuhiko Takeuchi, Atsuhito Morishita and Yasuo Sakakura
(Mie University)

This study evaluates the effects of S-carboxymethylcysteine (SCMC) on both nasal mucociliary clearance and viscoelastic properties of nasal mucus in adult patients with chronic sinusitis. SCMC was administered in a dose of 1500 mg/day orally for four weeks. Nasal mucociliary clearance and nasal mucus were examined before (week 0) and four weeks after the start of the administration (week 4).

Nasal mucociliary clearance (ST) was determined by the saccharin method. At week 0, ST was within the normal range in 15 patients, and was retarded in 12 patients. At week 4, ST was significantly faster than at week 0 in the patients whose ST was retarded before the treatment ($p < 0.05$).

The elasticity (G') and viscosity (η') of each specimen of nasal mucus were determined by an oscillating sphere magnetic rheometer at frequencies of 0.5, 1, 5, 10 and 20 Hz at a constant temperature of 25°C. No significant difference was observed in either G' or η' between week 0 and week 4.

It was concluded that in patients with chronic sinusitis (1) SCMC can improve the reduced nasal mucociliary clearance and (2) SCMC has no effect on reducing the viscoelasticity of the nasal mucus.

Key words: chronic sinusitis, S-carboxymethylcysteine, mucociliary clearance, viscosity, elasticity

はじめに

慢性副鼻腔炎では多くの症例で鼻粘膜粘液纖毛機能の低下が認められており, この低下は生理的食塩液¹⁾ や塩化リゾチーム²⁾ のネビュライザーによる局所投与や, 繰返しの上顎洞洗浄療法³⁾, S-carboxymethylcysteine (SCMC) の経口投与⁴⁾³⁾ などの保存的療法により回復することが知られている. つまり本疾患における鼻粘膜粘液纖毛機能低下は本症の原因ではなく結果であるといえる.

慢性副鼻腔炎は粘稠性鼻漏過多を一主要症状としており, その鼻汁の粘弾性は正常鼻汁に比し有意に高値を示し, これが粘液纖毛機能障害の原因となりうることが示唆されている⁵⁾. 一方, 我々は過去に SCMC を慢性副鼻腔炎患者に経口投与し, 本薬剤投与により鼻粘膜粘液纖毛輸送機能が改善するにもかかわらず同一患者より採取した鼻汁のカエル口蓋における粘液纖毛輸送速度には変化が認められないことより鼻汁のレオロジー的性質に変化がなくても粘液纖毛機能改善の可能性のあることを示唆した⁴⁾. 本研究では慢性副鼻腔炎における SCMC の粘液纖毛輸送機能に及ぼす効果を再確認するとともに, 鼻汁の粘弾性的性質に及ぼす効果を検討し, 本症における鼻粘膜粘液纖毛輸送機能低下の機序につき考察を加えた.

研究方法

1. 研究対象

1985年7月から12月までの間に三重大学耳鼻咽喉科およびその関連施設を受診した患者を対象とした. 既往歴, 鼻鏡所見, X線像より慢性副鼻腔炎と診断された27名の成人患者(男7名, 女20名)でその平均年齢は50.2才(17~75才)であった. なお本研究の開始にあたっては患者の同意を得た.

2. 薬剤投与方法

S-carboxymethylcysteine (SCMC) 250mg錠を1回2錠, 1日3回, 4週間にわたって経口投与し, 投与前, 投与4週目に鼻粘膜粘液纖毛輸送機能の測定と鼻汁採取を行なった.

3. 鼻粘膜粘液纖毛輸送機能の測定

鼻粘膜粘液纖毛輸送機能の測定は粘液纖毛通過時間⁶⁾ を測定することにより検討した. 粘液纖毛通過時間 (Saccharin Time 以下STと略す) は2.5×0.5mm, 5mgのsaccharin顆粒を鼻中隔粘膜の中鼻甲介前端部の位置におき, 流動したsaccharinが上咽頭で甘さとして感じられるまでの時間を測定することにより求めた. 60分を経過しても甘さを訴えない場合は60分以上として記録した. SCMC投与前と投与後のST測定は同一側の鼻腔で行なった.

4. 鼻汁採取

慢性副鼻腔炎患者鼻汁は鼻腔より直接, 吸引採取した. 鼻汁採取は鼻腔に鼻汁の貯留を有した17名, 24側の鼻腔より行なった.

投与前と投与後の鼻汁採取は同一側の鼻腔より行ない, 採取した鼻汁は-18℃に凍結保存し⁷⁾, 以下の測定に使用した. なおST測定と鼻汁採取を行なった鼻腔では鼻汁採取直後, STを測定した.

5. 鼻汁のレオロジー検査

鼻汁の粘弾性的性質は変位設定方式磁気振動球レオメーター⁸⁾ により測定した. 本機は約4μlの微量試料の動的弾性率(G'), 動的粘性率(η')を任意の測定周波数において測定可能である. 測定は25℃の一定温度下に測定周波数0.5, 1, 5, 10, 20Hzにおいて行なった.

6. 統計学的検討

薬剤投与前後のSTの変化の有意差の検定はMcNemarの検定によった. 粘弾性的性状の有意差の検定は G' , η' 値を常用対数に変換しpaired t testで解析した. 文中の値は平均値±標準偏差で示した.

研究結果

1. 慢性副鼻腔炎患者の鼻粘膜粘液纖毛輸送機能

27名の慢性副鼻腔炎患者のSCMC投与前, 投与4週目のSTを表1に示した. SCMC投与前のSTは8~60分以上と幅広く分布していた. 正常人のSTは30分以内であることか

ら⁶⁾, SCMC 投与前に ST が 30 分以内の正常の鼻粘膜粘液纖毛輸送機能を持ったものは 15 例 (8~30 分), 30 分以上の遅延した輸送機能を持ったものは 12 例 (50~60 分以上) であった。

2. SCMC の ST に及ぼす効果

1) 鼻粘膜粘液纖毛輸送機能正常群に対する効果

投与前の鼻粘膜粘液纖毛輸送機能が正常な 15 例では SCMC 投与前の ST は 15.5 ± 6.7 分, 投与 4 週目の ST は 14.2 ± 7.6 分で, 両者間に有意の ST の変化を認めなかった (図 1)。

2) 鼻粘膜粘液纖毛輸送機能低下群に対する効果

投与前に輸送機能の低下した 12 例の投与前, 投与 4 週目の ST の変化を図 2 に示した。12 例中 5 例は投与前, 投与 4 週目ともに ST が 60 分以上と変化を示さなかったが, 残りの 7 例は投与前に比し投与後改善を示した。輸送機能低下群において SCMC 投与 4 週目の ST は投与前に比し有意に低値 (改善) を示した ($P < 0.05$)。

3. 鼻汁の動的粘性率 (η') に及ぼす SCMC の効果

SCMC 投与前, 投与後ともに鼻汁を採取できたのは 17 名 24 側鼻腔であり, 以下この 24 側の鼻汁につき検討した。

慢性副鼻腔炎鼻汁の SCMC 投与前の動的粘性率 (η') は $112.2 \text{ poise} \pm 0.67 \log \text{ unit}$ (測定周

表 1 SCMC 投与前後の ST

患者名	性	年齢	ST (分)	
			前	4 週目
	女	71	60<	60<
	男	17	60<	60<
	女	60	50	2
	女	32	60<	10
	女	49	9	10
	女	32	60<	7
	女	38	26	20
	女	35	15	8
	男	53	9	13
	女	58	15	10
	女	58	10	9
	女	54	11	14
	女	53	30	3
	女	70	60<	14
	男	58	60<	60<
	女	70	20	18
	男	48	60<	20
	女	17	60<	30
	女	41	10	10
	男	32	22	19
	女	57	12	20
	女	61	20	15
	女	64	60<	60<
	男	60	50	25
	女	59	15	35
	男	75	60<	60<
	女	33	8	9

図 1 SCMC 投与前後の粘液纖毛通過時間 (粘液纖毛輸送機能正常群に対する効果)
投与前と投与 4 週目の粘液纖毛通過時間 (ST) に有意の変化はみられなかった。

波数 0.5 Hz), 67.6 poise $\pm$ 0.72 log unit (1 Hz), 20.4 poise $\pm$ 0.73 log unit (5 Hz), 12.6 poise $\pm$ 0.69 log unit (10 Hz), 7.1 poise $\pm$ 0.59 log unit (20 Hz) であった。

SCMC 投与 4 週目の η' は 87.0 poise $\pm$ 0.52 log unit (0.5 Hz), 47.9 poise $\pm$ 0.52 log unit (1 Hz), 13.5 poise $\pm$ 0.49 log unit (5 Hz), 8.7 poise $\pm$ 0.44 log unit (10 Hz), 5.0 poise $\pm$ 0.41 log unit (20 Hz) であった。SCMC 投与前と投与 4 週目の η' に各測定周波数において有意の変化を認めなかった (図 3)。

4. 鼻汁の動的弾性率 (G') に及ぼす SCMC の効果

鼻汁の SCMC 投与前の動的弾性率 (G') は 912.0 dyn/cm² $\pm$ 0.60 log unit (0.5 Hz), 1023.3 dyn/cm² $\pm$ 0.58 log unit (1 Hz), 1288.2 dyn/cm² $\pm$ 0.57 log unit (5 Hz), 1148.2 dyn/cm² $\pm$ 0.62

log unit (10 Hz), 912.0 dyn/cm² $\pm$ 0.66 log unit (20 Hz) であった。

SCMC 投与 4 週目の G' は 708.0 dyn/cm² $\pm$ 0.54 log unit (0.5 Hz), 812.8 dyn/cm² $\pm$ 0.56 log unit (1 Hz), 1023.3 dyn/cm² $\pm$ 0.50 log unit (5 Hz), 1174.9 dyn/cm² $\pm$ 0.48 log unit (10 Hz), 1202.3 dyn/cm² $\pm$ 0.46 log unit (20 Hz) であった。SCMC 投与前と投与 4 週目の G' に各測定周波数において有意の変化を認めなかった (図 4)。

考 察

慢性副鼻腔炎患者の鼻粘膜粘液纖毛輸送機能は正常範囲にあるものと、これより遅延したものがあることが知られており⁶⁾, 病変が重症化するにつれ鼻粘膜粘液纖毛機能障害が高度になることが示唆されている⁹⁾。今回の検討においても 27 名中 12 名に鼻粘膜粘液纖毛輸送機能の低下が認められた。このような輸送機能の低下した副鼻腔炎患者に SCMC を投与すると、投与 4 週目には投与前に比し輸送機能の有意の改善

図 2 SCMC 投与前後の粘液纖毛通過時間 (粘液纖毛輸送機能低下群に対する効果)
投与 4 週目の粘液纖毛通過時間 (ST) は投与前に比し有意に改善した ($P < 0.05$). $\uparrow$: 60 分以上。

図 3 SCMC 投与前後の鼻汁の動的粘性率 (η')
投与前後の η' に有意の変化は認められない。

が認められた。同様の所見は過去に我々が観察しており⁴⁾、今回の検討ではその再現性が確認された。また、鼻粘膜粘液纖毛輸送機能正常群において、SCMC 投与により輸送機能が有意の変化を示さなかったことより、SCMC の粘液纖毛輸送機能に対する効果は粘液纖毛輸送機能の正常化に対し効果があり、正常な輸送機能をさらに速くするものではないことが明らかとなった。

鼻汁のレオロジー的性質については SCMC 投与により鼻汁のレオロジー的性質の基本である動的粘性率 (η')、動的弾性率 (G') に有意の変化がみられなかった。慢性副鼻腔炎鼻汁は正常鼻汁に比し高い粘弾性率を示し、これが本症における鼻粘膜粘液纖毛輸送機能低下の一因となる可能性が示唆されている⁵⁾。今回の検討では SCMC 投与により遅延した鼻粘膜粘液纖毛輸送機能が改善したにもかかわらず、鼻汁のレオロジー的性質に有意の変化が認められなかったことより、慢性副鼻腔炎における粘液纖毛

輸送機能低下は鼻汁のレオロジー的性質異常によるものばかりではないことが示唆された。

慢性副鼻腔炎における鼻粘膜粘液纖毛輸送機能の低下に鼻汁のレオロジー的性質以外のどのような因子が関与しているのであろうか。慢性副鼻腔炎鼻汁では $90.9 \pm 9.9\%$ の上皮が纖毛により被われており¹⁰⁾、纖毛打頻度も正常成人に比べ差が認められず¹¹⁾、また振幅や協調性に重要な影響を及ぼすとされる纖毛微細構造にも異常が認められないといわれている¹²⁾ことより、

図4 SCMC 投与前後の鼻汁の動的弾性率 (G')
投与前後の G' に有意の変化は認められない。

図5 粘液と纖毛の関係

- A. 正常の場合
1. 外層粘液, 2. 纖毛間液, 3. 纖毛,
4. 纖毛細胞, 5. 杯細胞
B. 纖毛間液の減少
C. 纖毛間液の増加
D. つなぎ止め (tethering) 現象

本疾患における鼻粘膜粘液纖毛輸送機能の低下は鼻粘膜の纖毛機能異常によるものではないといえる。

慢性副鼻腔炎患者の鼻粘膜粘液纖毛輸送機能を低下させる因子として病的状態での *in vivo factors* が考えられる。 *in vivo factors* とは纖毛運動と外層粘液のレオロジー的性質とは別の病的な *in vivo* にのみ存在する因子を意味しており、慢性副鼻腔炎では *periciliary fluid* の減少や、つなぎ止め現象 (*tethering phenomenon*) が *in vivo factors* である可能性が示唆されている¹³⁾。 *periciliary fluid* が減少すると外層粘液が降下して纖毛と外層粘液との接触面積が大となり纖毛は粘弾性の高い外層粘液中で運動せねばならず、このため粘液纖毛輸送機能が低下する (図 5 B)。 また、外層粘液が分泌腺や杯細胞から分泌された粘液により纖毛上皮につなぎ止められる現象は脱水状態のニワトリ¹⁴⁾や、低濃度 SO_2 に曝露されたニワトリ鼻腔¹⁵⁾、NDV ウイルス感染後のニワトリ鼻腔¹⁶⁾、慢性副鼻腔炎ヒト上顎洞粘膜¹³⁾において観察されており、この状態では纖毛がいかにも正常に働いても外層粘液がつなぎ止められているため粘液纖毛機能は障害される (図 5 D)。 遅延した鼻粘膜粘液纖毛機能を改善した SCMC が、このような病的状態での *in vivo factors* の改善にいかなる効果を持つかは今後の研究課題である。

ま と め

慢性副鼻腔炎患者に SCMC を経口投与し、次の結果を得た。

1) SCMC 投与により低下した鼻粘膜粘液纖毛輸送機能は有意に改善した。

2) SCMC 投与は鼻汁のレオロジー的性質に影響を及ぼさなかった。

参考文献

- 1) Majima Y, Sakakura Y, Matsubara T, et al : Mucociliary clearance in chronic sinusitis : Related human nasal clearance and *in vitro* bullfrog palate clearance. *Biorheology* 20 : 251~262, 1983.
- 2) 坂倉康夫, 間島雄一, 村井須美子, 他 : 鼻腔粘液纖毛輸送とリゾチーム。ノイチーム発売20周年記念研究会講演集 (渡辺 勲, 岡本途也編)。43~48頁, 医歯薬出版株式会社, 東京, 1986.
- 3) Sakakura Y, Majima Y, Saida S, et al : Reversibility of reduced mucociliary clearance in chronic sinusitis. *Clin Otolaryngol* 10 : 79~83, 1985.
- 4) 間島雄一, 坂倉康夫, 松原隆志, 他 : 慢性副鼻腔炎鼻汁の研究 IV. S-carboxymethylcysteine の鼻粘膜粘液纖毛輸送機能に及ぼす影響。耳鼻臨床 76 : 1791~1799, 1983.
- 5) 間島雄一, 坂倉康夫, 平田圭甫, 他 : 慢性副鼻腔炎治療効果の客観的評価。耳喉 59 : 271~275, 1987.
- 6) Sakakura Y, Ukai K, Majima Y, et al : Nasal mucociliary clearance under various conditions. *Acta Otolaryngol* 96 : 167~173, 1983.
- 7) Litt M and Khan MA : Effect of chronic sulfur dioxide inhalation on rheological properties of tracheal mucus. *Biorheology* 13 : 107~114, 1976.
- 8) Hirata K : Dynamic viscoelasticity of nasal mucus from children with chronic sinusitis. *Mie Med J* 34 : 205~219, 1985.
- 9) 坂倉康夫, 嶋 致雄, 鶴飼幸太郎, 他 : 慢性副鼻腔炎患者の鼻粘膜粘液纖毛機能と塩酸エブラジノンの効果。耳展 21 : 補1 : 13~20, 1978.
- 10) 伊藤 博, 間島雄一, 坂倉康夫, 他 : 慢性副鼻腔炎におけるレ線の上顎洞粘膜機能検査 (X-MFT) と定量的表面微細構造との比較的研究。耳鼻臨床 77 : 1375~1380, 1984.
- 11) Saida S : Ciliary activity of nasal and maxillary epithelia in man. *Mie Med J* 36 : 9~18, 1986.
- 12) Takasaka T, Sato M and Onodera A : Atypical cilia of the human nasal mucosa. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 89 : 37~45, 1980.
- 13) Majima Y, Sakakura Y, Matsubara T, et al : Possible mechanisms of reduction of nasal

- mucociliary clearance in chronic sinusitis. Clin Otolaryngol 11 : 55~60, 1986.
- 14) Bang BG and Bang FB : Responses of upper respiratory mucosae to dehydration and infection. Ann NY Acad Sci 6 : 625~630, 1963.
- 15) Majima Y, Swift DL, Bang BG, et al : Mechanism of slowing of mucociliary transport induced by SO₂ exposure. Ann Biomed Eng 13 : 515~530, 1985.
- 16) Sakakura Y : Changes of mucociliary function during colds. Eur J Respir Dis 64 : Suppl 128 : 348~354, 1983.

（原稿採択：昭和62年4月21日 急載）
別刷請求先：間島雄一
〒514 津市江戸橋2-174
三重大学医学部耳鼻咽喉科学教室