薬 物

鼻粘液纖毛機能に対する Ketotifen 鼻内投与

鵜飼幸太郎・坂倉 康夫・村井須美子
斎田 哲・林 秀俊・田矢 理子
加藤 昭彦・服部 雅彦

Effect of Ketotifen on Administration of Nasal
Mucus Cilium Function

Kotaro Ukai, Yasuo Sakakura, Sumiko Murai,
Satoshi Saida, Hidetoshi Hayashi, Michiko Taya,
Akihiko Kato and Masahiko Hattori
(Mie University)

Ketotifen nasal spray was administered into the nostrils in experimental animals (rabbits) and man in order to investigate the effects on mucus cilium function. Test preparations used were Ketotifen nasal spray (0.1 mg/puff), placebo nasal spray and saline.

In rabbits, there were no significant differences among the three groups as to transportation speed or beating frequency of the mucus cilia at the end of 1 and 4 weeks of continuous administration. The Ketotifen group displayed no pathohistological differences from the other two groups at the end of 4 weeks. In man, the transportation time of the nasal mucus cilia was determined by the saccharin method; no significant differences were observed among the three groups.

Ketotifen nasal spray does not seem to influence nasal mucus cilium function in man or in rabbits.

Key words: Ketotifen nasal spray, nasal mucus cilium function, saccharin method

はじめに

抗アレルギー剤として開発された Ketotifen は、1984年鼻アレルギーに対する効能効果が追加されてから、耳鼻咽喉科領域において全国で広く用いられるようになり、抗アレルギー作用と抗ヒスタミン作用の両者を有するユニークな薬剤として注目されている¹⁾。

本製剤はカプセル剤またはシロップ剤であり、用法はいずれも経口投与である。しかし鼻アレルギーの発症部位が鼻粘膜局所であること、本剤の副作用として眠気が約19%に認められること²⁾等の理由から、本剤の剤型変更による鼻内局所投与が望まれるところであった。

今回、日本の市場のために開発された Ketoti-

fen 鼻スプレーの鼻腔内投与における鼻粘液纖毛機能に及ぼす影響につき, 実験動物およびヒトにおいて検討したので報告する.

試験方法

1. 動物における試験

1) 使用動物

約 1.5 kg の家兎雌を購入し, 約 1 週間附属動物実験施設飼育室にて飼育した後実験に使用した.

2) 試験薬剤

Ketotifen と 2 種類の対照を使用した. a) Ketotifen 点鼻液: 1 噴霧中に 0.1 mg の Ketotifen を含有. b) Placebo 点鼻液: Ketotifen 点鼻液の溶媒を含有. c) 生理食塩水.

上記は識別不能の定量式噴霧器 (sandoz 社製) に入れ, 1 噴霧あたり 90 μ l が噴霧されるように設計されている.

3) 試験方法

薬剤の投与は割り付け表に従い盲検法で行ない, その key code は, 投薬終了時までコントローラー (三重大学医学部病理学教室矢谷隆一教授) が保管した.

4) 投与期間及び投与方法

1 週間および 4 週間における影響について検討した. 1 週間投与の場合は連続 7 日間, 4 週間投与では週 5 日間連続投与とし, 土曜, 日曜は休薬日とした. 投与方法はいずれも 1 日 2 回 (朝・夕) 両側鼻腔へ 1 回噴霧した.

5) 観察項目

下記項目について検討した.

a) 一般観察

全身状態の観察すなわち飲食物の摂取状態, 下痢の有無, るいそうの有無, 鼻汁分泌の有無等について観察した.

b) 粘液纖毛輸送機能の測定

ペントバルビタール腹腔内麻酔後断頭し, 鼻中隔粘膜をつけたまま摘出, 鼻甲介遊離縁の対側で, 後 1/2 のところに炭粉をのせ, 実体顕微鏡下に炭粉の移動距離およびその時の所要時間を測定し, 粘液纖毛輸送速度を mm/min で示

した. なお 1 側鼻中隔で測定不能の時, 反対側の鼻中隔粘膜についても測定し, いずれも測定不能であったとき測定不能例とした.

c) 纖毛打頻度

Saida の方法³⁾ を用いた. すなわち上記 b) 項と同様な方法で摘出した鼻中隔粘膜で b) で測定した隣接部位の小片を灌流装置の付いたチャンバー内に入れ, 顕微鏡に接続された光電管を通して, 纖毛打数を測定し beat/sec で示した.

d) 体重

4 週間投与群のみにについて, 投与前, 投与 1, 2, 3, 4 週目の 5 回測定した.

e) 病理組織所見

4 週間投与群について各群 9 羽中 6 羽 (コントローラーにより任意に選出された) について検討した. 鼻甲介 (右側), 上咽頭, 気管 (上部), 肺 (左上葉), 胃 (腹部) についてホルマリン固定後パラフィン切片を作成し, HE 染色にて光顕で観察した. 又, 実験中に死亡した症例についてはすべて病理解剖し, その組織所見を検討した.

2. ヒトにおける試験

1) 対 照

健康成人である三重大学医学部学生 9 名.

2) 試験薬剤

a) Ketotifen 点鼻液 (0.05 mg/噴霧), b) Placebo 点鼻液 (Ketotifen 点鼻液の溶媒), c) 生理食塩水の 3 種類を用いた.

3) 試験方法

single blind crossover 法で 1 側鼻腔へ噴霧した. 薬剤投与 15 分後のサッカリン時間を測定した. 各薬剤の投与は 3 日間の休薬期間をおいて実施した.

4) 観察項目

a) サッカリン法⁴⁾ による鼻粘液纖毛輸送時間, b) 自覚症状: 鼻粘膜に対する刺激性, 鼻閉感, 粘調性, および眠気その他全身症状の有無について記載した.

3. 検定法

動物実験における粘液纖毛輸送速度および纖毛打頻度の測定が可能であった症例と不可能であった症例の各群における割合の検討は、 χ^2 検定を、その他の検定は分散分析を用いて検討した。

試験成績

1. 動物における検討

1) 1週間投与による影響

Placebo 群および生食群で投与開始前にそれぞれ1羽が死亡、生食群では投与1日目、2日目、6日目にそれぞれ1羽ずつ死亡した。Ketotifen 群では死亡例はなかった。

死亡例を除外した Ketotifen 群10羽, Placebo 群9羽, 生食群6羽について粘液纖毛輸送速度,

表1 纖毛輸送機能(1週投与)

	測定不能例	測定可能例	合 計
Ketotifen	3(30.0)	7(70.0)	10
Placebo	1(11.1)	8(88.9)	9
Saline	2(33.3)	4(66.7)	6

$\chi^2[2]=1.304$ N.S.

• Placebo 群の死亡1羽

Saline 群の死亡4羽は解析対象より除外した。

表2 纖毛打頻度(1週投与)

	測定不能例	測定可能例	合 計
Ketotifen	2(20.0)	8(80.0)	10
Placebo	1(11.1)	8(88.9)	9
Saline	0 (0)	6 (100)	6

$\chi^2[2]=1.431$ N.S.

• 死亡の取り扱いについては輸送機能と同じ。

表3 1週投与成績(ウサギ)

項目名	薬剤名	統計量			検定 (分散分析)
		例数	平均	標準誤差	
纖毛輸送機能	Ketotifen	10	0.6	0.2	N.S.
	Placebo	9	0.6	0.1	
	Saline	6	0.5	0.2	
纖毛打頻度	Ketotifen	10	16.3	2.8	N.S.
	Placebo	9	21.4	3.1	
	Saline	6	23.0	0.8	

纖毛打頻度の測定可能例, 測定不能例の割合の有意差検定を行なった(表1, 2)。粘液纖毛輸送速度が測定出来なかったのは生食群に33.3%と多く認めたが, 他群との間に有意差はみられなかった。纖毛打頻度測定不能例は Ketotifen 群で20%と他群に比し高率であったが有意差はなかった。

表3は各群における粘液纖毛輸送速度と纖毛打頻度の平均値と標準誤差を示した。検定の結果いずれも各群間に有意な差は見られなかった。

2) 4週間投与による影響

各群9羽ずつ行なったが, Ketotifen 群において投薬7日目に1羽, 24日目に1羽死亡した。Placebo 群, 生食群はいずれも死亡例はなかった。表4に死亡例の病理組織所見を示した。いずれも Ketotifen による傷害と考えられる所見は認められなかった。

表4 Ketotifen 投与群死亡例の病理組織所見

	下甲介	上咽頭	気管	肺	胃
#37	—	—	粘膜下血管 拡張(++)	—	—
#55	—	—	粘膜下血管 拡張(++)	—	—

表5 纖毛輸送機能(4週投与)

	測定不能例	測定可能例	合 計
Ketotifen	2(28.6)	5(71.4)	7
Placebo	7(77.8)	2(22.2)	9
Saline	4(44.4)	5(55.6)	9

$\chi^2[2]=4.141$ N.S.

• Ketotifen 群の死亡2羽は, 解析対象より除外した。

表6 纖毛打頻度(4週投与)

	測定不能例	測定可能例	合 計
Ketotifen	2(28.6)	5(71.4)	7
Placebo	1(11.1)	8(88.9)	9
Saline	1(11.1)	8(88.9)	9

$\chi^2[2]=1.143$ N.S.

• 死亡の取り扱いについては輸送機能と同じ。

Ketotifen 群の死亡例 2 羽を除外した Ketotifen 群 7 羽, Placebo 群 9 羽, 生食群 9 羽について粘液纖毛輸送速度, および纖毛打頻度の測定不能例と測定可能例の割合について各群間比較を行なった (表 5, 6)。

粘液纖毛輸送速度は Placebo 群において 9 羽中 7 羽 (77.8%) に測定不能例を認めた。又, 生食群では 44.4%, Ketotifen 群では 28.6% が測定不能例であった。しかし, これら 3 群間には有意差は認められなかった。纖毛打頻度の測定不能例は Ketotifen 群 28.6%, Placebo 群 11.1%, 生食群 11.1% であり 3 群間に有意差は認められなかった。

表 7 は粘液纖毛輸送速度, 纖毛打頻度, 投与前及び投与 1, 2, 3, 4 週後の体重における平均値及び標準誤差を示した。いずれも 3 群間

に統計的有意差は認められなかった。

表 8 は 3 群において任意にコントローラーによって選ばれた動物の病理組織所見の結果を示した。いずれの群においても特異的な所見は認められなかった。

2. ヒトにおける検討

表 9 は対象とした被験者の年齢性別, 検査鼻孔側, 喫煙の有無, 薬剤の投与順序, 及び自覚症状の有無について記載した。9 例中 7 例は全く自覚症状を訴えなかった。1 例のみ Ketotifen 投与時に鼻内搔痒感, 水性鼻汁を訴えたが, 生理食塩水投与時も同様の症状があった。

図 1 は各薬剤投与によるサッカリン時間を示した。いずれの群においても全例 35 分以内であった。表 10 はサッカリン時間の各群における平均値と標準誤差を示した。薬剤間, 群間及び時期についてラテン方格配置による分散分析を行なったがいずれも有意差は認められなかった。

考 按

本実験に使用した家兎 57 羽中 7 羽 (12.3%) が実験前後に死亡した。死亡した 7 羽中 2 羽は実験開始前に, 他の 5 羽は実験開始後の死亡である。実験開始後に死亡した 5 羽のうち 1 週投与群で死亡したのは 3 羽であり, いずれも生食群であった。4 週投与群で死亡した 2 羽はいず

表 7 4 週投与成績 (ウサギ)

項目名	薬剤名	統計量			検定 (分散分析)
		例数	平均	標準誤差	
纖毛輸送機能 (mm/min)	Ketotifen	7	0.9	0.3	N.S.
	Placebo	9	0.3	0.2	
	Saline	9	1.0	0.4	
纖毛打頻度 (beat/sec)	Ketotifen	7	15.6	4.1	N.S.
	Placebo	9	18.9	2.8	
	Saline	9	15.1	2.4	
体重 投与前 (g)	Ketotifen	9	2283.9	39.5	N.S.
	Placebo	9	2329.2	36.1	
	Saline	9	2397.2	55.8	
体重 投与 1 週 (g)	Ketotifen	9	2552.8	79.1	N.S.
	Placebo	9	2602.8	57.9	
	Saline	9	2626.1	45.2	
体重 投与 2 週 (g)	Ketotifen	8	2832.5	43.9	N.S.
	Placebo	9	2788.3	61.5	
	Saline	9	2799.4	72.8	
体重 投与 3 週 (g)	Ketotifen	8	2870.0	61.9	N.S.
	Placebo	9	2940.0	84.7	
	Saline	9	2886.1	79.3	
体重 投与 4 週 (g)	Ketotifen	7	3000.0	65.5	N.S.
	Placebo	9	3111.1	67.6	
	Saline	9	2988.9	75.4

図 1 鼻腔粘液纖毛輸送時間

表8 病理組織所見結果

薬 剤 名	#	下 甲 介	気 管	肺	上 咽 頭	胃
Ketotifen	36	(-)	粘膜下血管拡張(+)	(-)	(-)	(-)
	43	(-)	粘膜下血管拡張(+)	(-)	粘膜下リンパ球浸潤(+)	(-)
	48	(-)	(-)	(-)	粘膜下リンパ球浸潤(+)	(-)
	49	(-)	粘膜下血管拡張(+)	(-)	(-)	(-)
Placebo	35	粘膜下リンパ球浸潤(+)	粘膜下血管拡張(+)	(-)	(-)	(-)
	38	(-)	粘膜下血管拡張(+)	(-)	(-)	(-)
	40	(-)	粘膜下血管拡張(+)	(-)	(-)	(-)
	47	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
	51	(-)	粘膜下血管拡張(+) 粘膜下リンパ球浸潤(+)	(-)	(-)	(-)
	54	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
Saline	31	(-)	粘膜下血管拡張(+)	(-)	粘膜下リンパ球浸潤(+) 粘膜下血管拡張(+)	(-)
	33	粘膜下リンパ球浸潤(+)	粘膜下血管拡張(+)	(-)	(-)	(-)
	41	(-)	粘膜下血管拡張(+)	(-)	粘膜下リンパ球浸潤(+)	(-)
	44	粘膜下血管拡張(+) うっ血(+)	粘膜下血管拡張(+)	(-)	粘膜下リンパ球浸潤(+)	(-)
	53	(-)	粘膜下血管拡張(+)	(-)	(-)	(-)
	57	(-)	粘膜下血管拡張(+)	(-)	粘膜下リンパ球浸潤(+)	(-)

++ : 中等度 + : 軽度 - : 所見なし

表9 被験者一覧表

No.	性	年齢 (歳)	検査 鼻孔	喫煙の有・無	薬剤投与順	副 作 用
1	女	21	右	non-smoker	K→P→S	(-)
2	男	21	右	non-smoker	K→P→S	(-)
3	男	23	右	non-smoker	K→P→S	(-)
4	男	23	左	non-smoker	P→S→K	(-)
5	女	20	右	non-smoker	P→S→K	鼻痒痒感(S)
6	男	22	右	smoker	P→S→K	(-)
7	男	23	右	non-smoker	S→K→P	(-)
8	女	21	右	non-smoker	S→K→P	(-)
9	男	21	右	non-smoker	S→K→P	鼻痒痒感・水性鼻汁(S) 鼻痒痒感・水性鼻汁(K)

K...Ketotifen, P...Placebo, S...Saline

表10 ヒト試験成績

薬 剤 名	例 数	鼻腔粘液纖毛輸送時間		検定 (ラテン方格配置による) 分散分析		
		平 均	標準誤差	薬 剤	群	時 期
Ketotifen	9	12.2	2.6	N.S	N.S	N.S
Placebo	9	11.8	0.7			
Saline	9	14.8	2.3			

注) ラテン方格

群	時期		
	I	II	III
A 群	K	P	S
B 群	P	S	K
C 群	S	K	P

れも Ketotifen 投与群であった。

4 週間投与群で死亡した 2 羽 (#37 と #55) の病理組織所見は表 4 に示したが、いずれも鼻、上咽頭、肺、胃には所見なく、気管のみに非特異的な粘膜下血管拡張が中等度認められた。#37 は股関節脱臼様の症状が死亡数日前よりあり、自由に動けなかったこと、死亡時はかなりいそうであった (1955 g) こと等から食餌や水分の摂取が自由に出来なかったことによる衰弱死と考えられた。又、#55 は死亡数日前より下痢症状を認めたことから消化管の感染、特にウサギに感染しやすいといわれている大腸菌病⁵⁾ のようなものにより死亡したのではないかと考えられた。いずれにしても、これら 2 羽の死因が Ketotifen 投与によるものではないと考えられた。

今回我々が実験に使用した家兎は、購入時の平均体重が 1.5 kg と成熟時の約 1/2 であり、購入後、約 1 週間飼育室で飼育し環境に順応させた後に実験に使用したが、外的及び内的ストレスに十分抵抗しきれなかったことが死亡率の高かった原因ではなかったかと考えられた。

ウサギ鼻中隔粘膜の粘液纖毛機能を、炭粉が一定距離を移動する時間について測定した。今回行なった方法は、屠殺後に鼻中隔を取り出して測定しているので粘液纖毛機能のうち神経により影響を受けていると考えられている粘液的量的質的变化は無視されることになる。本実験において測定不能例、すなわち炭粉が全く移動しなかった症例が 1 週投与群で 25 羽中 6 羽 (24%)、4 週間投与群では 25 羽中 13 羽 (52%) と著しく多かった。ウサギの鼻中隔粘膜の後方はほとんどが嗅上皮で占められている⁶⁾。しかし、我々が測定した部位は常に鼻中隔後方 1/2 の鼻腔底部に近いところであり、呼吸上皮の纖毛運動と考えられる光反射のあることを実体顕微鏡で確認してから炭粉を落して測定したので嗅上皮のそれを測定したものとは考えられない。Lucus と Douglas⁷⁾ はウサギの下鼻甲介鼻中隔側の粘液流動速度は、その部位に纖毛運

動が観察されていても測定が困難であり、ピロカルピンを投与することにより測定が可能になることを報告している。我々の場合でもおそらく標本切り出しにより纖毛をおおう粘液の質的・量的な影響により測定不能例が多く出たものと考えられた。以上の結果は、ウサギにおいて鼻中隔粘膜を鼻の粘液纖毛機能の測定部位として選ぶのは不適當であるように思われた。

気道における粘液纖毛輸送速度は以前から多くの研究者により種々の指標となる物質を用いることにより測定されて来た。我々は専用のホルダーと開口器を用いて無麻酔下、無侵襲で、口蓋裂を通して明視下に顕微鏡で観察することによりチキン鼻腔の纖毛運動や粘液纖毛輸送時間を測定した⁸⁾。そしてチキン外鼻孔へ色素を滴下してから後鼻孔縁に到達するまでの輸送時間は平均 1 分であった。鼻前庭から後鼻孔縁までの距離が平均 13 mm であるから速度に換算すると約 13 mm/min になる。又、ヒト鼻中隔に Tc^{99m} を標識したレジン球をおき、その移動速度をシンチカメラでスキャンすると、正常人の平均速度は 5.8 mm/min⁹⁾ で、チキンのそれに比べ約 1/2 の速度であった。その他犬の気管では 10.5 mm/min¹⁰⁾、ニワトリ気管 15 mm/min¹¹⁾、ラット気管支 4.9 mm/min¹²⁾、モルモット気管 4 mm/min¹³⁾ 等と報告されている。

さてこれらの値に比べ今回測定したウサギ鼻中隔の粘液纖毛輸送速度は Ketotifen 投与群とその他の 2 群との間に有意差は見られなかったが 1 週間投与群において 0.5~0.6 mm/min、4 週間投与群において 0.3~1.0 mm/min と著しく遅かった。これらの値がウサギ鼻粘膜における真の粘液纖毛輸送速度を表わしているか否かについては、測定不能例が高率に認められたことと考え合わせ今後、更に検討を要す。

一方、ウサギ鼻中隔粘膜の纖毛打数は Ketotifen 群と他の 2 群間でいずれも有意差が認められなかったが、1 週投与群では 16.3~23.0 beat/sec、4 週投与群では 15.1~18.9 beat/sec で

あった。これらの値はウサギ気管における Hakansson と Toremalm¹⁴⁾ の 20 beat/sec, Dalhamn¹⁵⁾ 18.3 beat/sec, Krueger と Smith¹⁶⁾ 24~25 beat/sec, Cheung と Jahn¹⁷⁾ 22 beat/sec, ウサギ上顎洞粘膜における Reimer と Toremalm¹⁸⁾ 19.7~24.2 beat/sec 等の報告とはほぼ類似している。

次に Ketotifen に対するヒトの鼻粘液纖毛機能の影響をサッカリン時間を測定することから検討した。その結果、平均値は Ketotifen 投与群で12.2分、プラセボ群11.8分、生食群14.8分であった。我々の施設における18歳から39歳までの正常例61例におけるサッカリン時間は平均 14.6 ± 9.8 分でほとんどが30分以内である¹⁰⁾。今回対象とした医学生9例の年齢が20歳から23歳であり、9例中8例まで非喫煙者であったことから、Ketotifen点鼻液はサッカリン時間に影響を及ぼさないと結論出来る。

Ketotifen は抗アレルギー作用とともに抗ヒスタミン作用があり、Ketotifen 内服により約19%に眠気症状を発現するが²⁾、Ketotifen の点鼻液ではこのような副作用は全く認めなかった。以上のことは Ketotifen の鼻内局所投与は副作用がない安全性の高い投与方法と考えられる。

ま と め

Ketotifen 点鼻液の鼻腔内投与における鼻粘液纖毛機能に及ぼす影響につき、ウサギおよびヒトを対象に、プラセボ (Ketotifen 点鼻液の溶媒のみ) 及び生理食塩水を対照液として群間比較試験を実施した。

1) Ketotifen 朝夕2回連続7日間投与後のウサギ鼻中隔粘液纖毛輸送速度は 0.6 ± 0.2 mm/min、纖毛打頻度は 16.3 ± 2.8 beat/sec でいずれも他の2群と比較し有意差は認められなかった。

2) Ketotifen 朝夕2回、1週間に連続5日投与で合計4週間投与後のウサギ鼻中隔粘液纖毛輸送速度は 0.9 ± 0.3 mm/min、纖毛打頻度は 15.6 ± 4.1 beat/sec でいずれも他の2群との間に有意差は認められなかった。

3) Ketotifen 4週投与群において投与7日目と24日目にそれぞれ1羽ずつ死亡したが、これらの病理組織学的検索において Ketotifen によると思われる所見は見られなかった。又コントローラーにより任意に選ばれた症例につき、4週投与後、鼻甲介、上咽頭、気管、肺、胃の組織学的検索を行なったが、いずれも Ketotifen 群と他の2群との間に特異な差は見られなかった。

4) Ketotifen 点鼻液鼻腔内投与によるヒトの鼻腔粘液纖毛輸送時間をサッカリン法でプラセボ及び生理食塩水を対照液として single blind crossover 法にて測定した。その結果 Ketotifen 投与群 12.2 ± 2.6 分 ($n=9$) であり、他の2群との間に有意差は認められなかった。

以上の結果から Ketotifen (0.1 mg/噴霧) の鼻腔内投与は鼻内粘液纖毛機能に影響を及ぼさず、しかも眠気のような副作用がない安全性の高い投与方法であると考えられた。

引用文献

- 1) Martin U and D Romer : The pharmacological properties of a new orally active antianaphylactic compound ; Ketotifen, a benzocycloheptathio-
phene. *Arzneim Forsch/Drug Res* 4(1) : 5 ; 770~782, 1978.
- 2) サンド薬品資料, 1986.
- 3) Saida S : Ciliary activity of nasal and maxillary epithelia in man. *Mie Med J* 36 : 9~18, 1986.
- 4) 坂倉康夫, 鵜飼幸太郎, 山際幹和, 他 : ヒト鼻腔の粘液纖毛機能. *日耳鼻* 83 : 1592~1598, 1980.
- 5) 今道友則監修 : 実験動物の飼育管理と手技. 356頁, ソフトサイエンス社, 東京, 1979.
- 6) 長岡梧郎, 梅田千弘, 伏田 宏, 他 : 各種動物 (マウス, モルモット, 家兎, 犬) の鼻腔構造並びに嗅上皮の拡がりについての比較考察. *日耳鼻* 64 : 486~487, 1961.
- 7) Lucus AM and Douglas LC : Principles underlying ciliary activity in the respiratory tract. II. A comparison of nasal clearance in man, monkey and other mammals. *Arch Otolaryngol* 20 : 518~541, 1934.

- 8) 鵜飼幸太郎 : 鼻粘液纖毛恒常性機構. 日耳鼻 83 : 1599~1609, 1980.
- 9) Sakakura Y, Ukai K, Majima Y, et al : Nasal mucociliary clearance under various conditions. Acta Otolaryngol 96 : 167~173, 1983.
- 10) Sakakura Y and Proctor DF : The effect of various conditions on tracheal mucociliary transport in dogs. Proc Soc Exp Biol Med 140 : 870~879, 1972.
- 11) Battista SP and Kensler CJ : Mucus production and ciliary transport activity; in vivo studies using the chicken. Arch Environ Health 20 : 326~338, 1970.
- 12) Van As A : The morphology and transport of mucus in mammalian airways. Thesis for university of the Witwatersrand, Johannesburg, 1975.
- 13) Gordonoff T and Mauderli H : Uber die Bedeutung der Flimmerbewegung fur den Expektorationsvorgang 2. Ges Exp Med 98 : 265~269, 1936.
- 14) Hakansson CH and Toremalm NG : Studies on the physiology of the trachea; 1. Ciliary activity indirectly recorded by a new "light beam reflex" method. Ann Otol Rhinol Laryngol 81 : 954~969, 1972.
- 15) Dalhamn T : The determination in vivo of the rate of ciliary beat in the trachea. Acta Physiol Scand 49 : 242~250, 1960.
- 16) Krueger AP and Smith RF : Effects of air ions on isolated rabbit trachea. Proc Soc Exp Biol Med 96 : 807~809, 1957.
- 17) Cheung ATW and Jahn TL : High speed cinematographic studies on rabbit tracheal (ciliated) epithelia; determination of beat pattern of tracheal cilia. Pediatr Res 2 : 140~144, 1976.
- 18) Reimer A and Toremalm NG : The mucociliary activity of the upper respiratory tract. II. A method for in vivo studies on maxillary sinus mucosa of animals and human beings. Acta Otolaryngol 86 : 283~288, 1978.

(原稿採扱 : 平成元年 4 月 7 日
別刷請求先 : 鵜飼幸太郎
〒514 津市江戸橋2-174
三重大学医学部耳鼻咽喉科学教室)