論 説

慢性副鼻腔炎鼻汁の成因と対策

間 島 雄 一

Pathogenesis of Nasal Mucus Hypersecretion in Chronic Sinusitis

Yuichi Majima

(Mie University)

Nasal mucus hypersecretion is a feature of chronic sinusitis (CS). Bacterial infection, which initiates neutrophil accumulation in the nose and sinuses is an initial cause of CS. The specific neutrophil products to stimulate mucus glycoprotein (MGP) secretion are neutrophil elastase, cathepsin G and platelet-activating factor. Eicoanoids are a group of lipids derived from arachidonic acid that is released from the cell membranes of inflammatory and epithelial cells, and also contribute to MGP production. Bacterial products, such as lipopolysaccharide and elastase from some bacteria, are potent secretagogues. Such products derived from inflammatory cells and bacterias are retained in sinuses for a long time because of obstruction of the sinus ostium and mucociliary dysfunction of the nose and sinuses. Submucosal gland cells are hyperplastic and hypertrophic but goblet cells are not, and the major source of MGP hypersecretion is submucosal gland cells rather than goblet cells. The role of neural innervation of submucosal glands on MGP overproduction has not yet to be elucidated.

The rheologic properties of nasal mucus from CS patients are much higher than the optimal viscoelasticity for mucociliary transport. Since MGP mainly determines the high viscosity and the high elasticity of nasal mucus, a control of MGP production could contribute to the normalization of abnormal viscoelasticity, and result in the improvement of mucociliary clearance. This is accomplished by removing the sinus retention that contains many secretagogues. Although current pharmacological approaches to airway mucus production are limited, glucocorticoid appears to be the most effective among the few useful drugs. The effect of 14-membered macrolide antibiotics on MGP production is still controversial. Some mucolytic agents change the conformations of MGP and lead to the reduction of viscoelasticity when they are administered topically or systemically.

The mechanisms of nasal mucus hypersecretion are also discussed in relation to the etiology of CS.

Key words : nasal mucus, hypersecretion, chronic sinusitis, mucus glycoprotein

はじめに

慢性副鼻腔炎は本邦においては罹患患者数も減少傾向にあり、また軽症化の傾向にあるとされているが、なお臨床上、重要な鼻疾患である。またアレルギー性鼻炎な

どの増加は本邦の鼻疾患の欧米化を示唆しているが、米国における慢性副鼻腔炎(以下、副鼻腔炎とする)の罹患率は3,100万人以上¹⁾であり、副鼻腔炎が生活形態や衛生思想などの欧米化によっても消失するものでないこと

が予想できる。

副鼻腔炎の症状は、鼻漏と鼻閉に代表される。ちなみに副鼻腔炎の治療効果を評価するためにしばしば用いられる自覚症状の判定項目²⁾では鼻漏、鼻のかみやすさ、後鼻漏、後鼻漏のきれ、鼻閉、頭重感、嗅覚障害の7項目が挙げられているが、このうち鼻漏、鼻のかみやすさ、後鼻漏、後鼻漏のきれ、鼻閉と7項目中5項目に鼻漏すなわち鼻汁が関与している。このように副鼻腔炎の症状発現に大きな影響を有する鼻汁はどのように産生され、いかに克服してゆけばよいのであろうか。本論説ではこの点につき、われわれの研究成果を中心に文献的考察も含めて明らかにしたい。

慢性副鼻腔炎の成因

鼻汁の成因を論ずる前に副鼻腔炎の成因について述べてみたい。何故なら副鼻腔炎の成因と鼻汁の産生とは密接な関係にあるからである。副鼻腔炎の成因には感染、遺伝的素因そして特殊な疾患によるものとに分けることができる³⁾。このうち感染によるところが最も一般的な成因であろう。

図1はわれわれが提唱している副鼻腔炎の慢性化の要因としての自己由来の炎症“self-mediated inflammation”の概念である⁴⁾。ここでは副鼻腔炎の契機としてまず細

菌感染が存在することを示している。細菌感染によって局所に炎症細胞が浸潤すると、これらの炎症細胞から遊離する種々のメディエーターや蛋白分解酵素、それに細菌由来物質が局所に炎症を生じ、この結果副鼻腔自然孔やostiomeatal complexの狭窄または閉塞を生じる。このため副鼻腔が換気障害に陥り、副鼻腔内の酸素分圧の低下、炭酸ガス分圧の上昇により副鼻腔は酸性に傾き、この状態は副鼻腔での細菌の増殖を促進することになる。また自然孔の閉鎖は粘液線毛機能による副鼻腔からの貯留液の排泄を阻害し、副鼻腔に貯留液が長期にわたり停滞することとなる(図1のR-1)。一方、細菌感染により局所に遊走した炎症細胞由来の物質や細菌由来物質は上皮の分泌細胞に働いて鼻腔や副鼻腔の粘液(鼻汁)産生を亢進する⁵⁾。粘液量の増加と粘液の物理学的性質異常は鼻・副鼻腔の粘液線毛機能障害の原因となり、鼻腔や副鼻腔からの粘液の排泄が障害される⁶⁾(図1のR-2)。さらに細菌感染や炎症細胞由来物質は副鼻腔における組織障害を生じ、線毛細胞の減少と線毛の脱落⁷⁾は粘液線毛機能障害を生じる(図1のR-3)。このようにして副鼻腔に停滞した貯留液中には炎症細胞由来のメディエーターや蛋白分解酵素、細菌由来物質、免疫複合体などの種々の物質が含まれており、これらが長期にわたって副鼻腔に留ることにより、さらに副鼻腔における組織障害

図1 慢性副鼻腔炎の成因とその対策

や粘液産生が亢進して炎症が遷延化するという悪循環を生じることになる(図1のR-4)。ここで明らかなように副鼻腔炎の成因と粘液産生は重要な関係にあるわけで、これについては後で詳細に述べることとする。

副鼻腔炎の成因としての遺伝的要素については以前よりその可能性が指摘されてきている。高度の副鼻腔炎を有する日本人でHLA B54抗原の保有率は29.3%であった⁸⁾。HLA B54抗原はアジア人に特有な抗原で日本人では正常人で保有率が11.4%⁹⁾、びまん性汎細気管支炎(DPB)で63.2%⁹⁾、副鼻腔気管支症候群では50%¹⁰⁾とされている。慢性副鼻腔炎はDPBほどではないにしてもその原因の一つとして遺伝的素因が関与しているものと考えられる。副鼻腔炎、DPBともに気道粘液(鼻汁や喀痰)の過分泌が生じるわけで、このような遺伝的要素が関与する気道疾患における粘液産生の機序はいまだ明確にされていない。

特殊な疾患によるものでは原発性線毛運動不全症が本邦では代表的である。本疾患では線毛運動不全があるために正常の粘液線毛機能が得られず、上下気道の慢性炎症性疾患をきたすわけであるが、この現象からみても図1のR-3に示されたごとく粘液線毛機能障害が副鼻腔炎の成因に果たす影響は大きいものと想像されよう。なお、特殊な疾患ではないが鼻腔形態の異常¹¹⁾、特にostiomeatal complexの形態¹²⁾は同部位や自然孔閉鎖の原因となりやすく図1のR-1の経路を通じて副鼻腔炎の成因に関与しているものと考えられる。

慢性副鼻腔炎鼻汁の由来

鼻汁は涙、呼吸から凝結した水、血液成分や組織液の移行、水やイオンの移行、粘液などの混合物である¹³⁾。しかし、なかでも中心的存在は溶媒としての水と溶質としての粘液糖蛋白(mucus glycoprotein, 以下MGP)である。水は主として粘膜上皮や分泌細胞を介して漿膜側から管腔側へ移行することにより生じるわけであるが、逆に管腔側から漿膜側への水の吸収も存在するわけで、このような水の移動は細胞内のイオン輸送によることが知られている。ここでは紙数の関係もあり水の移動については言及せず、もう一つの中心的存在であるMGPに焦点を絞って述べることとする。

MGPは分泌細胞により分泌される。分泌細胞には杯細胞と腺細胞があるのは周知のごとくであるが、副鼻腔炎では主としてどちらの分泌細胞から産生されるのであ

ろうか。副鼻腔炎の上顎洞粘膜では正常のそれに比べ腺細胞数が有意に高値を示したが、杯細胞数には両者の間に差を認めなかった¹⁴⁾。Tosら¹⁵⁾は副鼻腔炎上顎洞粘膜における腺細胞数の増加と杯細胞数の減少を報告している。これらの結果より副鼻腔炎ではMGPの産生は主として腺細胞より産生されているといえよう。慢性副鼻腔炎の鼻粘膜でも上顎洞粘膜と同様に腺細胞数の増加が認められており¹⁶⁾、このことは鼻粘膜の腺細胞からも活発なMGPの産生がなされていることがうかがえる。いいかえれば副鼻腔炎では副鼻腔のみならず鼻腔も鼻汁の過剰産生に大きく関与しているといえよう。

慢性副鼻腔炎における粘液糖蛋白の過分泌

1. 神経支配による腺分泌の亢進

杯細胞には神経支配はないが、腺にはコリン作動性神経、アドレナリン作動性神経、非アドレナリン非コリン(NANC)作動性神経が分布している。コリン作動性神経に対する腺の受容体は現在のところM1, M2, M3が確認されており、また受容体は腺の漿液細胞と粘液細胞の両方に同程度存在することから、本神経刺激により漿液、粘液両細胞からのMGPの分泌が生じるものと考えられている¹⁷⁾。腺におけるアドレナリン受容体は α_1 , α_2 , β_1 , β_2 の4種類が報告されている。 α_1 受容体は漿液細胞に多く、 β 受容体は粘液細胞に多い¹⁸⁾。したがって α 受容体刺激により漿液細胞から、 β 受容体刺激により粘液細胞からの分泌が亢進するわけで、前者の刺激により分泌物の粘稠度は低下し、後者の刺激によりそれは上昇する¹⁹⁾。NANC作動性神経の神経伝達物質としてニューロペプチドがあり、このうち、SP, VIPは腺からの粘液分泌を亢進することが知られている。

腺からの分泌は腺からのMGPの産生の亢進によるものと、筋上皮細胞の収縮によって腺自体が収縮することにより腺で産生されたMGPが一気に放出されることによるものとの2通りの分泌機構が存在する。腺の収縮に主として関与するのはコリン作動性神経刺激であり、数分以内の短時間刺激によって生じる。一方、MGPの産生にはコリン作動性神経、アドレナリン作動性神経、NANC作動性神経とも15分以上の刺激が必要である²⁰⁾。副鼻腔炎におけるMGPの過分泌にこれらの神経支配がどの程度関与しているかは明らかにされていないが、抗コリン剤の鼻内投与が副鼻腔炎鼻汁の過分泌を抑制することができないことから、副鼻腔炎では神経支配による

腺分泌の亢進よりも炎症産物による腺分泌の亢進が主体をなしていると想像される。

2. 炎症産物による分泌の亢進

表1^{5)21)~34)}に分泌細胞からのMGP産生促進物質を過去の報告を参考にまとめた。これらの報告の多くが*in vivo*の動物実験か*in vitro*の研究結果によるものであり、ヒトの鼻・副鼻腔にすべてが適応されるものとはいえないが、大いに参考となる。炎症の場に出現する炎症細胞からはアラキドン酸代謝物をはじめとして種々のMGP産生促進物質が遊離されていることがわかる。また、補体の一部、サイトカインや細胞増殖因子、それに細菌由来物質もMGPの産生を促進することが理解されよう。それでは副鼻腔炎においてこのような炎症産物がいかに関与しているかを考えてみよう。

副鼻腔炎における分泌亢進のメカニズムを考えるには図1に示した副鼻腔炎の発症機序に従うと理解しやすい。細菌感染が発症の契機となって局所に炎症細胞が浸潤するが、炎症細胞の主役をなすのは急性においても慢性においても好中球である。副鼻腔炎患者の鼻汁中好中球は全炎症細胞の96%以上を占め、その単位鼻汁量当たりの数は正常鼻汁に比べ粘性鼻汁で約20倍、粘膿性鼻汁では実に100倍以上を示す³⁵⁾。好中球からはエラスターゼ、

表1 粘液糖蛋白産生促進物質

炎症細胞由来物質	
肥満細胞より	ヒスタミン ²¹⁾ PAF ²²⁾ PGD ²⁵⁾ , LTC ⁴⁵⁾ , 5-HETE ⁵⁾
好酸球より	PAF ²²⁾ ECP ²³⁾ LTC ⁴⁵⁾
好中球より	エラスターゼ ⁵⁾²⁴⁾ , カテプシンG ²⁴⁾ PAF ²²⁾ LTB ⁴⁵⁾
マクロファージより	マクロファージ由来分泌促進物質 ²⁵⁾ LTB ⁴⁵⁾
補体	C3a ²⁶⁾
サイトカインおよび細胞増殖因子	IL-4 ²⁷⁾ , IL-9 ²⁸⁾ , IL-13 ²⁹⁾ EGF ³⁰⁾ , TNF- α ³¹⁾
グラム陰性桿菌由来物質	LPS ³²⁾³³⁾ 緑膿菌エラスターゼ ³⁴⁾

カテプシンGなどの蛋白分解酵素やPAFが産生されMGPの産生を亢進するが(表1), 特にエラスターゼのMGP産生に果たす役割は大きい。ラットの鼻腔にグラム陰性桿菌の外膜構成成分である lipopolysaccharide

図2 粘液糖蛋白産生に及ぼす好中球の役割 (Simizu T, et al : Am J Respir Crit Care Med 153 : 1996³²⁾より改変)

ラット鼻腔にLPSを投与すると、鼻粘膜杯細胞のMGP産生の著名な亢進を認める。一方、腹腔内に抗ラット好中球抗体を投与するとLPSによる杯細胞からのMGP産生は抑制される。この現象は腹腔内にサイクロフォスファミド(CPA)を投与して好中球減少を惹起した場合も同様であった。

(LPS) を投与した場合に杯細胞からの MGP 産生が亢進するが、このラットの腹腔に抗ラット好中球抗体を投与すると MGP 産生が抑制される(図 2)³²⁾。すなわち LPS によって杯細胞における MGP の産生は亢進するが、この亢進は抗好中球抗体で好中球を枯渇させることにより抑制される。なお、生体では好中球からの蛋白分解酵素に対するインヒビターが存在し、これが生体を防御しているが蛋白分解酵素の量がインヒビターの量を上回ると、蛋白分解酵素が生体にとって負の働きをすることとなる。副鼻腔炎の存在する局所では蛋白分解酵素がインヒビターを凌駕しているものと考えられる。

副鼻腔炎鼻汁中に存在する好中球を中心とした炎症細胞の膜構成成分から由来するアラキドン酸代謝物は副鼻腔炎鼻汁中に高濃度に存在することから³⁶⁾、アラキドン酸代謝物が MGP 産生に関与している可能性は高い。また炎症細胞からの PAF も同様の働きをしているものと考えられる。さて、LPS が MGP の産生を亢進させることはすでに述べたが、このメカニズムは遺伝子レベルで明らかにされつつある。LPS は分泌細胞の転写調節因子の一つである NF- κ B を活性化することで、ある種のムチン遺伝子の転写を促進する³³⁾。ムチン遺伝子は粘液糖蛋白の蛋白部分をコードする遺伝子であり、現在 MUC1 から MUC8 まで 9 種類のムチン遺伝子が同定されている。表 1 に示した MGP 産生促進物質は何らかの

機序でムチン遺伝子の発現を促進して MGP の産生を亢進しているものと考えられ、どの物質がどのような機序で、どのムチン遺伝子の発現を増強するかについては今後の検討課題であろう。副鼻腔自然孔の狭窄や閉鎖によって、好中球由来の蛋白分解酵素、アラキドン酸代謝物、それに LPS などの細菌由来物質が長期に副鼻腔に停滞することになり、これらがさらに分泌細胞からの MGP の産生を亢進させることとなる。

慢性副鼻腔炎鼻汁の物性

鼻漏や喀痰、中耳貯留液、唾液など人体のあらゆる液性成分の物理的性質は弾性率(G')と粘性率(η')で表現される。すなわち鼻漏の物性の基本は弾性と粘性ということになる。副鼻腔炎鼻汁は正常鼻汁に比べはるかに高い G' と η' 値を有している⁶⁾。

さて、このような G' と η' の測定結果が臨床的にどのような意味を持つかを考えてみたい。図 3 は粘液が線毛によって運搬される速さ、すなわち粘液線毛輸送速度と気道液の G' との関係を示したものである。粘液が線毛により最も速く運搬される G' 値は 20 dyne/cm² であり、この値よりも G' 値が高くなればなるほど、また低くなればなるほど、粘液線毛輸送速度は低下した。同様の関係は粘液線毛輸送速度と η' との間にも存在し、最も効果的な輸送速度を得られる η' 値は 2.0 poise であった⁶⁾。

図 3 弾性率と粘液線毛機能との関係 (Majima Y, et al : Rhinology up-to-date, Industrial Grafica Romana 1994⁶⁾ より引用)

弾性率(G')が 20 dyne/cm² で最も速い粘液線毛輸送速度が得られ、 G' が 20 dyne/cm² 以上では G' と輸送速度との間には負の相関が、20 dyne/cm² 以下では正の相関が認められる。

a : 正常鼻汁の G' を示す。正常鼻汁は効果的な粘液線毛輸送速度が得られる G' を有している。

b : 慢性副鼻腔炎鼻汁の G' を示す。副鼻腔炎鼻汁は G' 値が高く、効果的な輸送速度を得ることができない。

図3-aに正常鼻汁の G' 値の平均とその分布を示しているが、正常鼻汁は効果的な粘液線毛輸送速度を得る値を有しているといえる。同様のことが正常鼻汁の η' 値について確認された。一方、副鼻腔炎鼻汁の G' 、 η' 値は正常鼻汁に比し、はるかに高値を示し、線毛により効果的に運搬され難いことがわかる(図3-b)⁶⁾。副鼻腔炎患者の鼻腔の粘液線毛輸送機能は低下していることが知られており³⁷⁾、この低下の原因の一つに本患者鼻汁の高い G' 、 η' が関与しているものと考えられる。また、副鼻腔炎鼻汁の G' 、 η' は高値を示すため軟口蓋の挙上により上咽頭で切断されにくく、鼻汁が鼻腔から咽頭に向かって連なることにより後鼻漏を自覚する原因となる³⁸⁾。

副鼻腔炎鼻汁の高い G' 、 η' は鼻汁のどのような組成によるものであろうか。これを知るために鼻汁の主な成分と G' および η' との相関を重回帰分析により検討した。その結果、鼻汁中のフコース濃度が G' 、 η' の最も重要な決定因子であり、次いで重要な決定因子が鼻汁中のIgG濃度であった。そしてフコース濃度とIgG濃度を合わせると G' および η' 値の73%が決定されることが明らかとなった³⁹⁾。ちなみに慢性副鼻腔炎鼻汁の G' 、 η' と鼻汁中のフコース濃度との単相関を図4に示すが、両者の間にはきわめて高い正相関が存在することがわかる³⁹⁾。フコースはMGPのマーカーであることが知られていることから、副鼻腔炎の高い弾性率、粘性率の決定にMGPが主役をなしていることが明らかであろう。

慢性副鼻腔炎鼻汁への対策

1. 慢性副鼻腔炎の成因の排除

副鼻腔炎の治療によって副鼻腔炎を遷延化させている図1の悪循環が断ち切られると鼻汁量も減少してゆくことは臨床経験されるところである。上顎洞洗浄施行前の鼻汁と洗浄を繰り返して上顎洞病変が改善した鼻汁とではその G' 、 η' ともに施行前に比し施行後に低下がみられることから⁴⁰⁾、副鼻腔病変の改善によって分泌細胞からのMGPの過剰産生も改善していることが予想される。したがって副鼻腔の換気を改善し、種々のMGP産生促進物質を含む副鼻腔貯留液を排除させることができる治療法が現時点においては鼻汁量を減少させる最も有用な手段である。これには鼻内副鼻腔手術を筆頭として上顎洞洗浄療法やYAMIK療法がある。

2. 薬物療法

(1) 粘液糖蛋白産生の抑制

ステロイドは*in vivo*, *in vitro*においてMGPの産生を抑制することが知られている²⁰⁾。この作用機序としてはステロイドが分泌細胞のI κ B α の発現を誘導してNF- κ Bの活性化を抑制し、ムチン遺伝子の転写の促進を抑制する可能性⁴¹⁾とアラキドン酸代謝においてアラキドン酸代謝物の産生を抑制するリポコルチンの産生を亢進させる可能性が報告されている⁴²⁾。このような点からステロイドの局所投与は副鼻腔炎鼻汁の産生抑制に有効と考えられるが、その臨床効果についてはさらなる検討の余地がある。

図4 弾性率・粘性率とフコース濃度との相関 (Majima Y, et al : Am J Respir Crit Care Med 160 : 1999³⁹⁾ より改変)

14員環マクロライド抗生物質は症例にもよるが、副鼻腔炎鼻汁の減少に有効である。このメカニズムについては不明な点が多い。現在報告されている主な可能性はステロイドと同様に NF- κ B の活性化を抑制する、転写促進因子の AP-1 の発現を抑制して炎症性サイトカインの産生を抑制する、好中球からの炎症性メディエーターの遊離を抑制する、漿膜側より管腔側への水の移動を抑制するなどである。マクロライドの鼻汁抑制に対する効果発現の機序の解明については今後の研究成果を期待したい。

(2) 鼻汁の物性の改善

MGP は一つの分子でも大きな分子であるがこの分子が S-S 結合やその他もろもろの結合により互いに結びつき、複雑な網目構造を有した巨大な糖蛋白分子を形成する。すなわち MGP の濃度のみならず糖蛋白の巨大な分子や網状構造が弾性率、粘性率に関与しているわけである。副鼻腔炎における高い弾性率、粘性率に MGP が主として関与していることから、MGP の状態を変化させることにより、副鼻腔炎鼻汁の物性を改善することができる。このような目的で用いられるのが従来から使用されてきたいわゆる“去痰薬”である。

副鼻腔炎鼻汁に臨床的に使用される濃度の去痰薬を直

接投与した場合の効果を図5に示した。チオール製剤は MGP の S-S 結合を開裂する。チオール製剤であるアセチルシステイン(ムコフィリン®)は最も効果的に G' , η' を低下させた。また界面活性剤と炭酸水素ナトリウムを主成分とするアレベール® も有効であった。さらに 2 % 炭酸水素ナトリウム液も G' の低下には有用であった⁴³⁾。鼻粘膜の表面は鼻汁の層に覆われていてネブライザーで投与した薬液は容易に鼻粘膜に到達しない。したがって去痰薬を本来投与すべき薬物とともにネブライザーで投与することは、去痰薬が鼻汁の MGP の網状構造をルーズにして目的とする薬物を鼻粘膜に到達させるためにも有用である。

チオール製剤の一つである L-システインエチル塩酸塩(チスタニン®)の4週間経口投与は慢性副鼻腔炎鼻汁の G' , η' を有意に低下させた⁴⁴⁾。また、蛋白分解酵素であるセラチオペプチダーゼ(ダーゼン®)の4週間投与も副鼻腔炎鼻汁の η' を低下させた⁴⁴⁾。この低下は経口投与された蛋白分解酵素が MGP の糖鎖に覆われていない部分のコア蛋白に作用して、MGP の分子を切断したからであろうと想像されている。これらの薬物の経口投与による G' , η' の低下は鼻汁に直接投与した場合に比べ、はるかに軽度であるが、局所投与の場合とは違い薬物服

図5 慢性副鼻腔炎鼻汁に及ぼす薬物の効果 (Rhee CS, et al : Arch Otolaryngol Head Neck Surg 125 : 1999⁴³⁾ より改変)
薬物投与前の弾性率を100として、薬物投与後の弾性率を%表示した。

用中は効果が持続する長所を有している。なお、セラチオペプチダーゼと14員環マクロライドの併用投与は気道液へのマクロライドの移行を亢進させたという報告もあり⁴⁵⁾、去痰薬に対して科学的な視点からもう一度見直す時期がきていると考えられる。

(3) 薬物療法における近未来の展望

14員環マクロライド抗生物質の長期投与は耐性菌の出現の可能性もあり、抗菌活性を有しないが、鼻汁量を減少させる14員環マクロライドの誘導体の開発が望まれる。また、好中球エラスターゼがMGPの産生に重要な役割を果たしていることはすでに述べたが、このエラスターゼに対する好中球エラスターゼ阻害剤が開発されてきている。現在は下気道の慢性閉塞性疾患を対象疾患としているが、好中球がその成因に大きな役割を果たしている副鼻腔炎に対しネブライザーなどによる局所投与も効果が期待されよう。

おわりに

副鼻腔炎の成因はすなわち鼻汁の過分泌の原因であることを示した。多くの例で副鼻腔炎の成因を除去することにより鼻汁の過分泌を制御することができる。一方、副鼻腔炎の成因を除去できない例や除去できても鼻汁の制御ができない例も存在する。このような例では薬物療法に期待せねばならないが、現時点での薬物療法ははなはだ心許ない状態といえる。この点を解決するために臨床と基礎両分野の本疾患に対する今後のさらなる精進に期待したい。

参考文献

- 1) Druce HM : Introduction ; scope and epidemiology. Sinusitis (ed by Druce HM). pp 275~278, Marcel Dekker, New York, 1994.
- 2) 間島雄一, 坂倉康夫 : 慢性副鼻腔炎に対する治療効果の他覚的評価について. 日鼻誌 31 : 294~302, 1993.
- 3) 間島雄一 : 慢性副鼻腔炎と遺伝. JOHNS 8 : 1309~1311, 1992.
- 4) Sakakura Y, Majima Y, Harada T, et al : Nasal mucociliary transport of chronic sinusitis in children. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 118 : 1234~1237, 1992.
- 5) Lundgren JD and Shelhamer JH : Pathogenesis of airway mucus hypersecretion. J Allergy Clin Immunol 85 : 399~417, 1990.
- 6) Majima Y and Sakakura Y : Rheological aspects of mucociliary clearance. Rhinology Up-to-date (ed by Pasali D). pp 127~137, Industrial Grafica Romana, Rome, 1994.
- 7) Guo Y, Majima Y, Hattori M, et al : Effects of functional endoscopic sinus surgery on maxillary sinus mucosa. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 123 : 1097~1100, 1997.
- 8) Takeuchi K, Majima Y, Shimizu T, et al : Analysis of HLA antigens in Japanese patients with chronic sinusitis. Laryngoscope 109 : 275~278, 1999.
- 9) Sugiyama Y, Kudoh S, Maeda H, et al : Analysis of HLA antigens in patients with diffuse panbronchiolitis. Am Rev Respir Dis 141 : 1459~1462, 1990.
- 10) Suzuki H, Ichimura K, Kudoh S, et al : Clinical observation in sinobronchial syndrome from a viewpoint of otorhinolaryngology. J Jpn Bronchoesophagol Soc 38 : 181~186, 1987.
- 11) 堤 昌己 : 鼻腔形態と副鼻腔炎. 耳展 19 : 633~650, 1976.
- 12) Kennedy DW, Zinreich SJ, Shaalan H, et al : Endoscopic middle meatal antrostomy ; theory, technique, and patency. Laryngoscope 97 Suppl 43 : 1~9, 1987.
- 13) 坂倉康夫 : 気道液の由来. 上気道液の生理と病態. 11~12頁, 協和企画通信, 東京, 1989.
- 14) 間島雄一, 堀みどり, 増田佐和子, 他 : 鼻・副鼻腔疾患の鼻汁過多における分泌細胞と炎症細胞の役割. 日鼻誌 32 : 304~309, 1994.
- 15) Tos M and Mogensen C : Mucus production in chronic maxillary sinusitis ; a quantitative histopathological study. Acta Otolaryngol (Stockh) 97 : 151~159, 1984.
- 16) Majima Y, Masuda S and Sakakura Y : Quantitative study of nasal secretory cells in normal subjects and patients with chronic sinusitis. Laryngoscope 107 : 1515~1518, 1997.
- 17) Basbaum CB, Grillo MA and Widdicombe JH : Muscarinic receptors ; evidence for nonuniform distribution in tracheal smooth muscle and exocrine glands. J Neurosci 4 : 508~520, 1984.
- 18) Barnes PJ and Basbaum CB : Mapping of adrenergic receptors in the trachea by autoradiography. Exp Lung Res 5 : 183~192, 1983.
- 19) Leikauf GD, Ueki IF and Nadel JA : Autonomic regulation of viscoelasticity of cat tracheal gland secretions. J Appl Physiol 56 : 426~430, 1984.
- 20) Shimura S and Takishima T : Airway submucosal gland secretion. Airway Secretion (ed by Takishima T and Shimura S). pp 325~398, Marcel Dekker, New York, 1994.
- 21) Tamaoki J, Nakata J, Takeyama K, et al : Histamine H2 receptor-mediated airway goblet cell secretion and its

- modulation by histamine degrading enzymes. J Allergy Clin Immunol **99** : 233~238, 1997.
- 22) Rieves RD, Goff J, Wu T, et al : Airway epithelial cell mucin release ; immunologic quantitation and response to platelet-activating factor. Am J Respir Cell Mol Biol **6** : 158~167, 1992.
- 23) Lundgren J, Davey RT, Lundgren B, et al : Eosinophil cationic protein stimulates and major basic protein inhibits airway mucus secretion. J Allergy Clin Immunol **87** : 689~698, 1991.
- 24) Sommerhoff CP, Nadel JA, Basbaum CB, et al : Neutrophil elastase and cathepsin G stimulate secretion from cultured bovine airway gland serous cells. J Clin Invest **85** : 682~689, 1990.
- 25) Sperber K, Chanez P, Bousquet J, et al : Detection of novel macrophage-derived mucus secretagogue (MMS-68) in bronchoalveolar lavage fluid of patients with asthma. J Allergy Clin Immunol **95** : 868~876, 1995.
- 26) Marom Z, Shelhamer J, Berger M, et al : Anaphylatoxin C 3a enhances mucous glycoprotein release from human airways in vitro. J Exp Med **161** : 657~668, 1985.
- 27) Dabbagh K, Takeyama K, Lee HM, et al : IL-4 induces mucin gene expression and goblet cell metaplasia in vitro and in vivo. J Immunol **15** : 6233~6237, 1999.
- 28) Louahed J, Toda M, Jen J, et al : Interleukin-9 upregulates mucus expression in the airways. Am J Respir Cell Mol Biol **22** : 649~656, 2000.
- 29) Zuh Z, Homer RJ, Wang Z, et al : Pulmonary expression of interleukin-13 causes inflammation, mucus hypersecretion, subepithelial fibrosis, physiologic abnormalities, and eotaxin production. J Clin Invest **103** : 779~788, 1999.
- 30) Guzman K, Randell SH and Nettekheim P : Epidermal growth factor regulates expression of the mucus phenotype of rat tracheal epithelial cells. Biochem Biophys Res Commun **217** : 412~418, 1995.
- 31) Levine SJ, Larivee P, Logun C, et al : Tumor necrosis factor- α induces mucin hypersecretion and MUC2 gene expression by human airway epithelial cells. Am J Respir Cell Mol Biol **12** : 196~204, 1995.
- 32) Shimizu T, Takahashi Y, Kawaguchi S, et al : Hypertrophic and metaplastic changes of goblet cells in rat nasal epithelium induced by endotoxin. Am J Respir Crit Care Med **153** : 1412~1418, 1996.
- 33) Li JD, Feng W, Gallup M, et al : Activation of NF- κ B via a src-dependent Ras-MAPK-pp90rsk pathway is required for *Pseudomonas aeruginosa*-induced mucin overproduction in epithelial cells. Proc Natl Acad Sci USA **95** : 5718~5723, 1998.
- 34) Klinger JD, Tandler B, Liedtke CM, et al : Proteinases of *Pseudomonas aeruginosa* evoke mucin release by tracheal epithelium. J Clin Invest **74** : 1669~1678, 1984.
- 35) Lee HS, Majima Y, Sakakura Y, et al : Quantitative cytology of nasal secretions under various conditions. Laryngoscope **103** : 533~537, 1993.
- 36) 大山 勝 : アラキドン酸カスケード代謝物. 上気道粘膜の病態生化学. 51~57頁, 斯文堂, 鹿児島, 1984.
- 37) Sakakura Y, Majima Y, Ukai K, et al : Nasal mucociliary clearance under various conditions. Acta Otolaryngol **96** : 167~173, 1983.
- 38) 間島雄一, 坂倉康夫 : 慢性副鼻腔炎における後鼻漏の原因とその治療. 日鼻誌 **37** : 279~283, 1998.
- 39) Majima Y, Harada T, Shimizu T, et al : Effect of biochemical components on rheologic properties of nasal mucus in chronic sinusitis. Am J Respir Crit Care Med **160** : 421~426, 1999.
- 40) Hirata K : Dynamic viscoelasticity of nasal mucus from children with chronic sinusitis. Mie Med J **34** : 205~219, 1985.
- 41) Auphan N, DiDonato JA, Rosette C, et al : Immunosuppression by glucocorticoids ; inhibition of NF- κ B activity through induction of I κ B synthesis. Science **270** : 286~290, 1995.
- 42) Lundgren JD, Hirata F, Marom Z, et al : Dexamethasone inhibits respiratory glycoconjugate secretion from feline airways *in vitro* by induction of lipocortin (lipomodulin) synthesis. Am Rev Respir Dis **137** : 353~357, 1988.
- 43) Rhee CS, Majima Y, Cho JS, et al : Effects of mucokinetic drugs on rheological properties of reconstituted human nasal mucus. Arch Otolaryngol Head Neck Surg **125** : 101~105, 1999.
- 44) Majima Y, Hirata K, Takeuchi K, et al : Effects of orally administered drugs on dynamic viscoelasticity of human nasal mucus. Am Rev Respir Dis **141** : 79~83, 1990.
- 45) Braga PC, Piatti G, Grasselli G, et al : The influence of seaprose on erythromycin penetration into bronchial mucus in bronchopulmonary infections. Drugs Exp Clin Res **18** : 105~111, 1992.

(別刷請求先 : 間島雄一
〒514-8507 津市江戸橋2-174
三重大学医学部耳鼻咽喉科学教室)