

# 上気道粘膜の病態生化学

— 診断と治療への結びつき —

鹿児島大学教授 大 山 勝



1984

第85回日本耳鼻咽喉科学会総会宿題報告

# 上気道粘膜の病態生化学

— 診断と治療への結びつき —

鹿児島大学教授 大 山 勝

昭和59年 5 月18日 東京都

## 共同研究者

勝田 兼司, 昇 卓夫, 大野 郁夫, 山本 誠, 橋本 真実, 前山 拓夫,  
古田 茂, 柳井谷 巧, 小幡 悦朗, 小川 敬, 花牟礼 豊, 松山 博文,  
福田 勝則, 坂本 邦彦, 清田 隆二, 深水 浩三, 矢野 博美, 黒野 祐一,  
斉藤 寿, 橋本 典子, 小川 和昭, 大堀八洲一, 飯田富美子, 島 哲也,  
花田 武浩, 伊東 一則, 上野 員義, 内菌 明裕, 田淵えり子, 松永 信也,  
森山 一郎, 村野 健三, 溝井 一敏, 伊東 祐久, 大野 聖, 下馬場智子,  
桑波田智子, 田中 和代, 永野 弘子, 小崎 公恵

## 研究援助者芳名

大分医科大学 茂木 五郎教授, 新潟大学第3解剖 藤田 恒夫教授,  
鳥取大学第2解剖 田中 敬一教授, 新潟大学第3解剖 安達 一男技官,  
都老研薬理 室田 誠逸博士, 都老研薬理 腰原 康子博士,  
オハイオ州立大学 Lim, J.D. 教授, 都養育院内科 大山 俊郎博士,  
鹿児島大学放射線医学 篠原 慎治教授, 鹿児島大学第2解剖 村田 長芳教授,  
鹿児島大学第2生化学 村松 喬教授, 鹿児島大学第1解剖 中野 勝磨教授,  
シネサイエンス, 日立中央技術研究所, オリンプス工業, アサヒ光学工業  
日本ポラロイド, サンスクリーン

## 後 援

日本耳鼻咽喉科学会  
三重大学医学部耳鼻咽喉科学教室同門会  
京都大学医学部耳鼻咽喉科学教室同窓会  
大阪医科大学耳鼻咽喉科学教室  
鹿児島県耳鼻咽喉科医会有志(宿題報告後援会)  
鹿児島大学医学部耳鼻咽喉科学教室同門会有志

## 序

われわれの生体は、もともと構造、機能の面で個人差があり、内部環境はもとより社会、生活環境も一定でない。したがって、一旦、病的状態に陥ると、そこで発生する生体反応は非常に複雑となる。これらは、病態の違いやその変遷として表現される。一方、近年、MEと生化学の進歩は、これまでの経験的医学から科学的医学への脱皮を促している。とくに、臨床医学においては、過去の経験と実績に基づいた単なる慣習的診療ではなく、科学的根拠にたった合理的な医療行為が要求されるようになった。これらは、中耳手術においては、病巣の根治術から機能再建を重視した鼓室形成術への発展や喉頭機能の保存や再建手術などへの進歩の歴史の中に垣間見ることができる。

これらに比べて、鼻科領域においては、一部を除いて診断、治療分野での変貌は余りにも乏しい。鼻副鼻腔の慢性炎症の病因とも関連するが、副鼻腔の生理的存在の評価をめぐる違いによることもあながち否定できない。また、近年、免疫アレルギーや炎症論の新しい概念が台頭して、病態の解釈が混乱していることとも無関係ではない。

炎症に関する最新の生化学的知識を活用して、本領域の炎症病態を新しい見地から検索しようとする試みが生じても不思議であるまい。理論的根拠にたった診断、治療学への道を開き、耳鼻咽喉科学の中にあって、現代の鼻科臨床に適しい市民権を獲得するのを期待してのことである。

この小冊子は、これらの可能性を信じて、日夜研鑽してきた成果を纏めたものである。

日常臨床で、少しでも諸先生方のお役に立てば、望外の幸である。

昭和59年5月

大 山 勝



# 目 次

## Contents

### 序

#### Preface

### I. 炎症概論

A concept of inflammation ..... 1

1. 上気道粘膜の生体防御機構

Defense mechanism of the upper airway mucosa ..... 1

2. 鼻副鼻腔炎の年次推移

The yearly changes of chronic sinusitis ..... 5

### II. 細菌叢

Bacteriology ..... 8

1. 鼻副鼻腔における検出菌

Bacterial flora in the nasal and paranasal cavities ..... 8

### III. 病 態

Mucosal Pathology ..... 11

#### A. 病理形態学

Pathomorphology ..... 11

1. 組織地図—SEM 映画による観察

Observation by SEM cinematography technique ..... 11

2. 複合糖質の組織化学的検索

Histochemical study of Glycoconjugates by LM ..... 14

3. 複合糖質の組織化学的カラー SEM 観察

Histochemical study of Glycoconjugates by colored SEM technique ..... 21

4. 基底膜の立体 SEM 観察

Observation on the basal membrane by stereocolored SEM technique ..... 28

5. リゾチーム, プロテアーゼインヒビター, 補体の免疫組織化学的観察

Immunohistochemical studies of Lysozyme,  $\alpha_1$ -AT,  $\alpha_2$ -M  
and complements ..... 32

#### B. 生 化 学

Pathobiochemistry ..... 36

1. 複合糖質と生合成, 分解酵素

Glycoconjugates, their biosynthesis and functions ..... 36

2.	プロテアーゼ, プロテアーゼインヒビター Proteases and Protease inhibitors	44
3.	アラキドン酸カスケード代謝物 Arachidonic acid cascade metabolites	51
4.	S-IgA と補体 S-IgA and Complements	58
5.	白血球遊走因子と血管透過因子 Chemotaxis and Permeability	63
<b>IV. 診 断</b>		
	Diagnosis	68
A.	日常外来での局所診断法 The routine physical examinations	68
B.	新しい局所診断法 New diagnostic procedures	71
1.	鼻汁検査 The laboratory examinations for nasal fluid	71
a)	バイオレオロジー検査 Biorheological test	72
b)	細胞, 線維成分の塗沫細胞化学検査 Cytochemical smear test	81
2.	洞自然口開存度検査 RI aerosol scintigraphy for condition test of natural ostium	86
3.	粘膜反射吸収スペクトル解析検査 Reflectance (Absorbance) spectrophotometry of the nasal mucosa	92
4.	骨導音声解析検査 Acoustic analysis of bone-conducted voice	100
<b>V. 治 療</b>		
	Treatment	104
A.	保存的療法 Drug therapy	104
B.	新しい手術療法 Operations	107
1.	蓋付骨弁形成上顎洞手術 Osteoplastic antrostomy	107

2.	内視鏡下上顎洞レーザー手術 Nd-YAG LASER antrostomy using flexible fiberscope	110
附.	空気清浄療法 Pilot study of air-cleaning therapy	116
<b>VI.</b>	<b>実験的研究</b>	
	Experimental studies	119
1.	粘液纖毛機能と薬物 An influence of the chemical agents on mucociliary function	119
2.	実験的副鼻腔炎 The studies of experimental sinusitis	123
a)	細菌性 Bacterial	123
b)	エンドトキシン性 Endotoxin induced	126
3.	薬物エアロゾルと鼻粘膜の可塑性 The effects of drug spray on the mucosal surface structure	129
4.	哺乳類鼻副鼻腔粘膜の複合糖質 Comparative studies of Glycoconjugates in the mammalian nasal mucosa	132
5.	気道粘膜のパラニューロン Paraneuron in the airway mucosa	136
6.	培養纖毛上皮と生体内調節物質 The effects of Autacoid on the cultured ciliated cells	139
7.	Biorheometer の開発研究 Basic study of "Biorheometer"	141
<b>VII.</b>	<b>要 約</b>	
	Summary	145
<b>VIII.</b>	<b>文 献</b>	
	References	147
<b>謝 辞</b>	Acknowledgement	166



# I 炎症概論

## 1. 上気道粘膜の生体防御機構

Defense mechanisms of the upper airway mucosa such as mucociliary function, immunological, biochemical and biological characteristics were summarized and discussed comprehensively.

With a special attention to the action of an increase in vascular permeability and a capacity for leukocyte migration, the possible relationships between various kinds of physiological active substances or Autacoid in the ciliated mucosa and its inflammation were evaluated from clinicopathological viewpoint.

### a) 粘膜炎症と生体防御

上気道は、呼吸器として外界に最初に開いた管腔器官である。したがって、われわれは、好むと好まざるとにかかわらず外界からの刺激や異物の侵入に曝らされている。しかし、その一方では、気道粘膜に備わった巧みな防御機構により生体は保護されている (Fig. 1)。

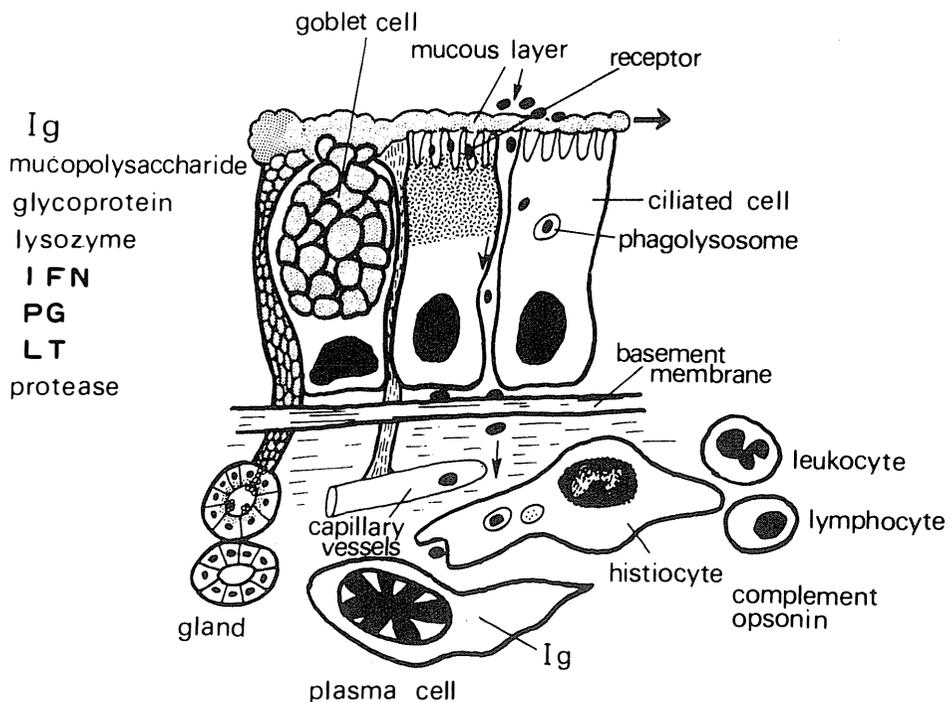


Fig. 1 Schematic drawing of defense mechanism in the ciliated mucosa.

すなわち、1) 粘液纖毛系による機械的な異物運搬作用、2) 粘液層に含まれるリゾチーム、ラクトフェリン、インターフェロン、補体およびS-IgA, IgGなどの免疫グロブリン等々による免疫、生化学的防御作用、3) シアル酸、フコース、ムチンを始めとする糖質複合体による物理化学的作用、4) 主として、上皮下層で機能している多核白血球、好塩基球、好酸球、形質細胞、マクロファージ、組織球さらには上皮構成細胞などが関与する生理活性物質やオートコイド（自身を調節する物質という意味である。ホルモンとは異って、生体内局所で極めて微量ではあるが、強い生物活性を示す生体内調節物質の総称である）などによる生物化学的防御作用等々である。上気道粘膜組織においては幾重にも張りめぐらされた生体のバリアーが互いに緊密に影響しながら有機的かつ効果的に生体防御機能を全うしているのである。このような機能が、何らかの機転で損傷を受けると分泌機能の亢進を始め、組織細胞の浸潤、場合によっては破壊などの形態学的機能的変化が生じ、ここに上気道疾患特有の粘膜病態が形作られることになる。

## b) 粘膜炎症の生化学

生体は、有害な侵襲や刺激に対して敏感に応答して、形態学的および生理学的、生化学

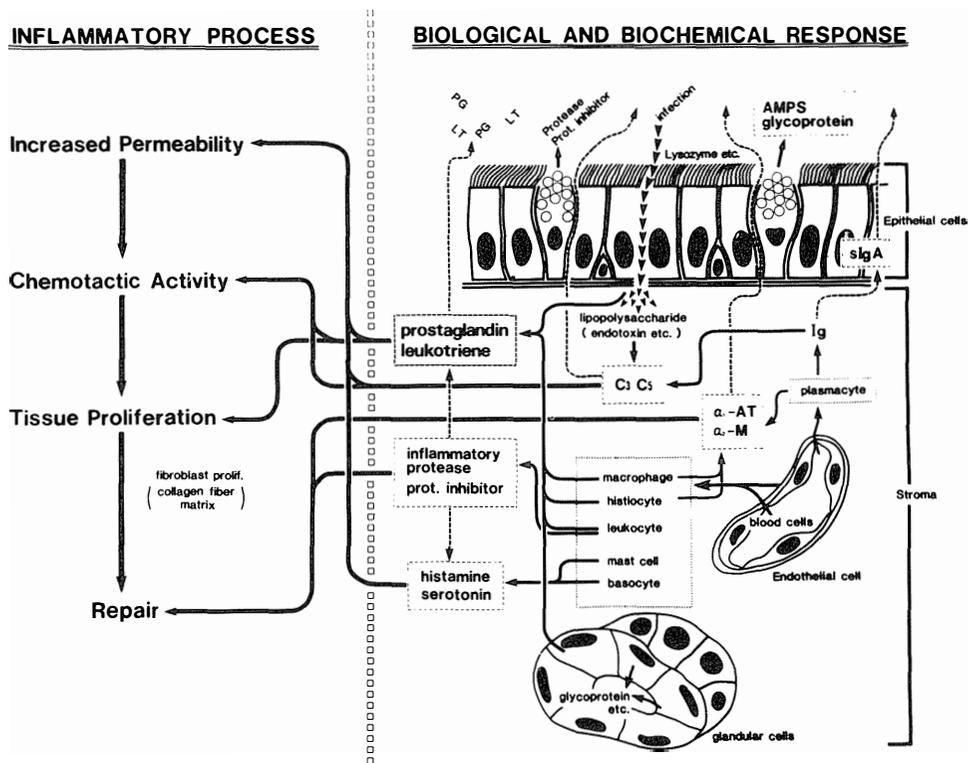


Fig. 2 Schematic representation of a relationship between biochemical responses in the ciliated mucosa and its inflammatory process.

的連鎖反応を起こす (Fig. 2)。局所粘膜組織であれば、その部に局在した炎症となって現われることがある。その組織反応の姿は、1) 粘膜組織細胞の反応と、2) それに続く微小循環系の反応、換言すれば血管透過性の亢進による蛋白成分の漏出と 3) 白血球の遊出、浸潤等に代表される。しかも、これら一連の反応過程では、種々の生体内調節物質が関与しながら究極的には、合目的な現象として展開されている。ところで、炎症時における血管透過性の現象は、まず毛細血管に続く細静脈の内皮細胞間の間隙拡大を契機として、この部を通じて血漿蛋白の脈管外漏出が生じて、いわゆる浮腫が発展するとともに、白血球の遊出、浸潤が加わることが知られている。また、この際、細動脈側の拡張が合併すると血液の流入は、より多量となり結果的に浮腫は高度となることも明らかにされている。

生理活性物質の一つであるキニン類やアミン類には、細静脈の内皮細胞間の間隙拡大作用が、一方、近年、話題となっているプロスタグランディン (PG) E<sub>1</sub>, E<sub>2</sub>, I<sub>2</sub> や Slow Reacting Substance of Anaphylaxis (SRS-A), ロイコトリエン (LT) C<sub>4</sub>, D<sub>4</sub>, E<sub>4</sub>などは細動脈の拡張に伴う血管透過性亢進を示す物質として挙げられるようになった (Fig. 3) また、PGE<sub>2</sub>には炎症におけるブラジキニンやヒスタミンさらには SRS-A の作用を増強させる性質のあることも明らかにされた。したがって、炎症の実際の場合では、これら物質の複数のものがそれぞれ生成され、これらが相互に影響を及ぼし合って血管の透過性を亢進させているのである。ところで、炎症巣には程度の差こそあれ白血球浸潤がみられる。そして、これらが実は、局所で産生される白血球誘引物質に負うところが大きいことも知られている。例えば、細菌感染に際しては、細菌の産生するフォルミルペプチドや補体 C3

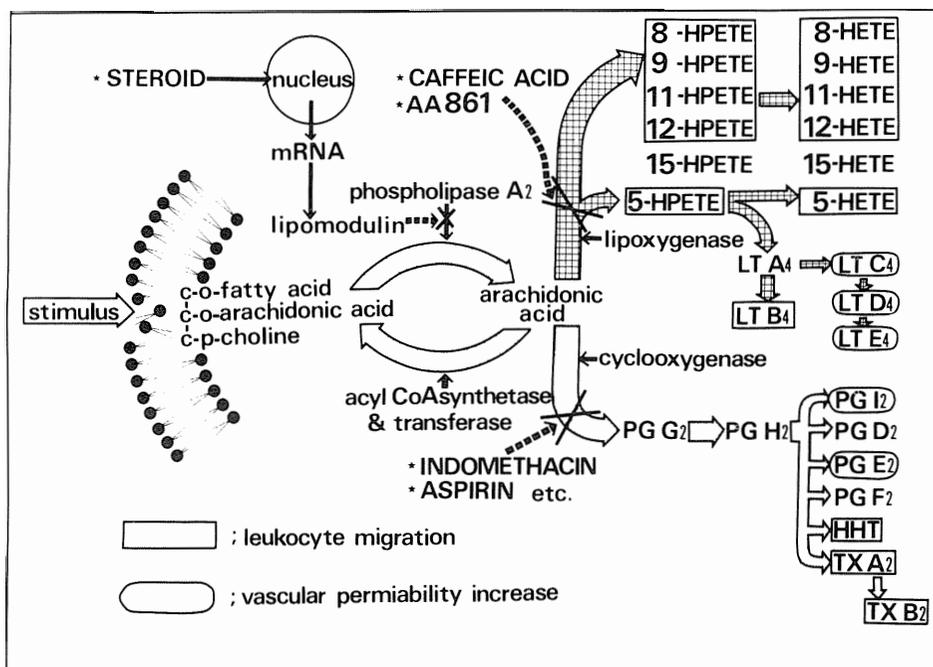


Fig. 3 Arachidonic acid cascade; it's relation to inflammation.

やC5aなどが強力な白血球遊走亢進作用を示すことが既に証明されている。

また、これらに加えて、近年アラキドン酸カスケード中のハイドロペルオキシエイコサテトラエン酸（HPETE）、ハイドロオキシエイコサテトラエン酸（HETE）やLTB<sub>4</sub>などのリポキシゲナーゼ代謝産物やトロンボキサン（TX）B<sub>2</sub>、ハイドロオキシヘプタデカトリエン酸（HHT）などのシクロオキシゲナーゼ代謝産物等が強力な白血球遊走亢進作用をもつことが明らかにされている。なかでも、LTB<sub>4</sub>は好中球、好酸球、好塩基球、単球、マクロファージなどの細胞で生成されて、白血球遊走亢進作用を示す他に、白血球凝集作用さらには白血球の脱顆粒作用も併せもち、ライソゾーム酵素の放出をも促すことが実証されている。

この他、炎症病巣においては、血管周囲の組織球や多核白血球、マクロファージ、リンパ球さらには内皮細胞や上皮細胞などを中心にして、色々な刺激に応じて各種のライソゾーム酵素（プロテアーゼなど）が放出されている。そして一方では、炎症の初期には血液由来のプロテアーゼインヒビター（拮抗因子）が、次いで炎症が進行するとマクロファージや多核白血球などからのプロテアーゼ拮抗因子によって、炎症局所における過剰な組織損傷を防止しようとする仕組みも働いている。これらの、プロテアーゼ拮抗因子は、炎症の進展とともに増加し、また、特に炎症の治癒傾向にほぼ平行して著増することも明らかにされている。いうならば、炎症病巣においては、各種の酵素や活性物質が互いに影響しながら、ときに平衡状態をとりながら、一方では、炎症の終息に必要な生物学的、生化学的反応が同時進行しているのである。それらは、TXB<sub>2</sub>やPGI<sub>2</sub>などが、炎症反応の促進因子として作用する傍、線維芽細胞の増殖や複合糖質などの細胞間物質の合成回転を促して、肉芽形成さらには組織の修復、治癒へ導く作用を有することなどにもみられる。これらの事実は、炎症がその過程における種々な作用物質の、生合成の調和と時宜を得た参画の上に成り立った一連の局所反応であることを示唆している。

炎症反応の新しい担い手あるいは増幅因子と考えられる諸物質について、これらの関与する代謝調節機構を十分理解して、炎症回転の歯車を合理的に統御することこそが、何にも増して大切であることはいうまでもない。

## 2. 鼻副鼻腔炎の年次推移

The yearly changes of chronic sinusitis and nasal allergy from 1960 to 1983, based on the medical charts in our out-patient clinic were investigated.

Chronic sinusitis was slightly reduced, but nasal allergy was markedly increased in 1983, compared with occurrence of those diseases in 1960.

最近、鼻副鼻腔疾患の有病率や病像が大きく変わったといわれる。慢性副鼻腔炎患者の頻度が減少し、その病態が軽症化する一方、鼻アレルギー患者は増加しているとの意見が多い。また、欧米を中心に、アレルギーが副鼻腔炎の病像形成や鼻茸の成因とも深く係ることを示唆する報告もある。果して、そうであろうか。

1960年から1983年までの24年間について、鹿児島大学医学部附属病院耳鼻咽喉科外来を訪れた年間新患総数に対する慢性副鼻腔炎症例と鼻アレルギー症例の各頻度を経年的に検討した (Fig. 4)。慢性副鼻腔炎については、1960年は、外来新患総数 3,443 例中 627 例、18.2%であったのが、一時期 (1974年頃) 急激な減少をみた後、1983年には、新患総数 3,881 例中 427 例、11.0%となっている。一方、鼻アレルギー症例は1960年には、0.4%であったのが、漸増しつつ、1983年には、8.1%と24年間に著しい増加を示している。た

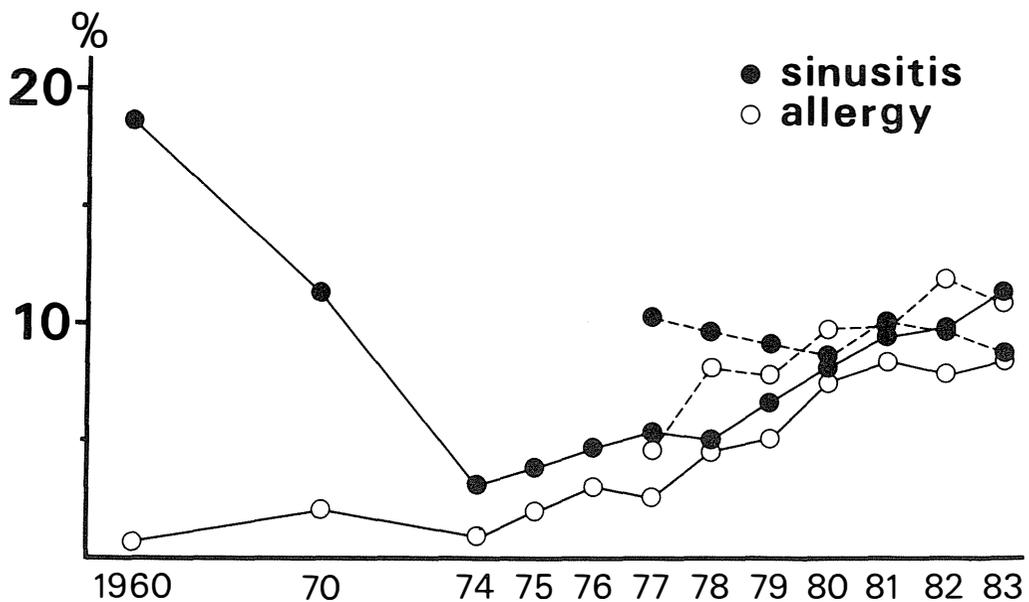


Fig. 4 The yearly changes of the patients with sinusitis and nasal allergy in our out-patient clinic and National Hospital of Miyakonojo. Solid lines show the changes of these patients in our department and dotted lines show those of National Hospital of Miyakonojo.

だ、この年次推移中1974年頃にみられる副鼻腔炎患者の急激な落ち込みの原因としては、第一に本学部が1974年に市街地中心部から郊外へ移転したこと、第二に、この時期は抗生物質や消炎剤、酵素製剤が日常診療面で広く使用されるようになったことなどが挙げられる。しかし、鼻アレルギーに関しては確実に増加していることが判る。そこで、1977年以降の調査期間ではあるが、第一線の地方の関連病院について、同様に鼻疾患の推移を検討したところ、鼻アレルギーの総外来新患数に対する割合は、1977年に4.9%であったのが、1983年には10.4%と2倍以上に増加していた (Fig. 4)。

一方、慢性副鼻腔炎については、9.0%前後で横ばい、ないしは僅かに減少傾向が窺えた。特に興味があるのは、年齢別の有病率とその病像に特徴がみられることである。すなわち慢性副鼻腔炎の有病率は青少年から壮年層 (10~30才) が減少し、10才以下の小児や50才以上の中高令者に多い傾向がみられた (Fig. 5)。その上、小児の副鼻腔炎の場合、一般に両側性で、比較的軽症であるのに対して、中高令者のそれでは、片側性の例がかなり目立つことであった。これらの成績は、本邦の他大学病院 (九大1973, 東北大1976, 京大1973, 名市大1979, 北大1983) の実態と左程変るところはないが、とくに北大耳鼻科における本症の年次推移によく類似していた。

ところで、従来から欧米では、慢性副鼻腔炎の60~70%にアトピー性アレルギーが関与し、一方、本邦のそれらでは、僅かに10%に過ぎない (北村, 1969) とされている。これ

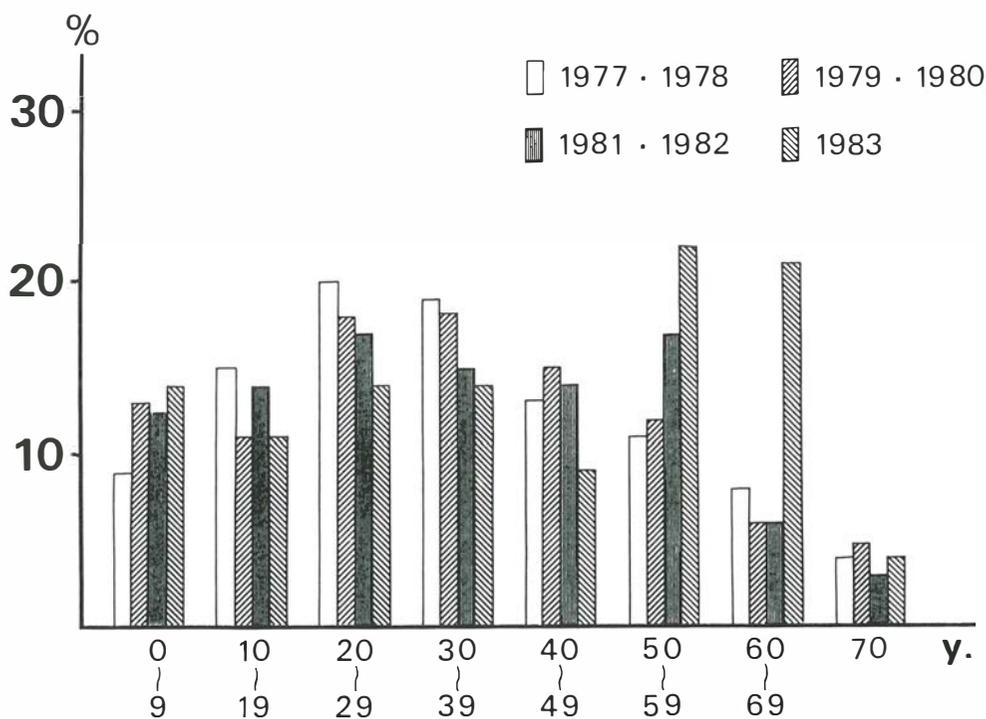


Fig. 5 Comparison of age distribution of the patients with chronic sinusitis from 1977 to 1983. (National Hospital of Miyakonojo)

に関して、当教室の症例を検討した結果、臨床症状のみから鼻アレルギーに副鼻腔炎が合併していると診断された例は、1961年の0.4%から8%と20倍に増加している。加えて、鼻アレルギー症例の鼻部X線像では、副鼻腔に陰影の証明される例が44%と極めて、高率にみられることも判った (Fig. 6)。本邦における慢性副鼻腔炎の病態が、大きく変貌しつつあることを示唆するものといえよう。

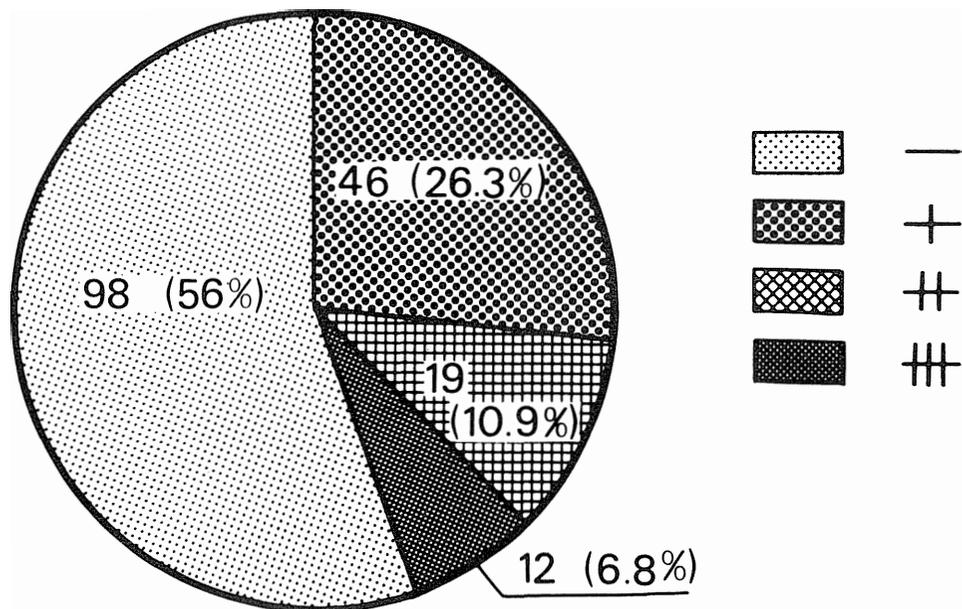


Fig. 6 The rate of X-ray findings of the paranasal sinusitis in 175 patients with nasal allergy.

## II. 細菌叢

### 1. 鼻副鼻腔における検出菌

The bacteriological findings from middle meatus secretion revealed that aerobic cocci were present in 70% of the secretions taken from newborns and in 76.7% of these in healthy adults.

While, in these of the patients with chronic sinusitis, bacterial growth was found in 84.1% of the secretions and, aerobic bacteria and anaerobes were isolated from 73.9% and 10.1% of them.

By sinus puncture the secretions were studied bacteriologically in the patients with chronic sinusitis, *Staphylococci*, *Hemophilus influenzae* and *Pseudomonas aeruginosa* were isolated in 43.6% of the subjects, but sterile conditions showed in 48.7% of them.

鼻副鼻腔炎の発症には、微生物の関与が大きい。特に、本邦や北欧における副鼻腔炎の病因としては不離不即のものと考えられている。病原微生物としてはウイルス、リケッチア、マイコプラズマ、細菌などが挙げられるが、なかでも、近年、検出細菌の種と頻度に

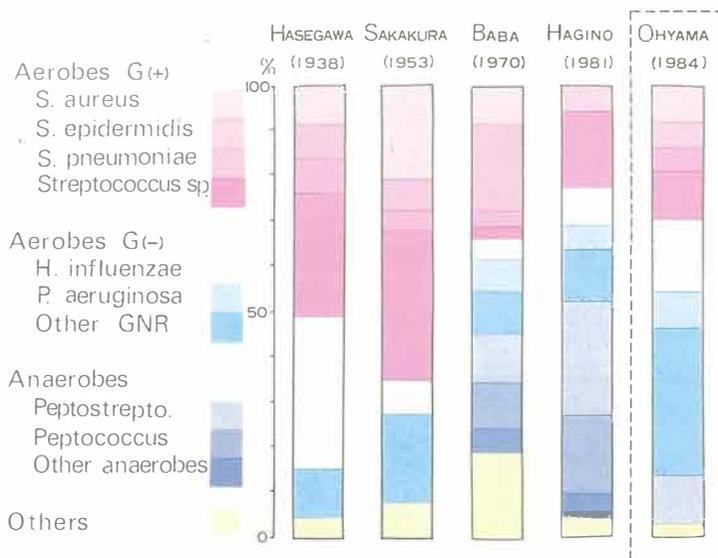


Fig. 7 Chronological change of isolated bacteria from the sinus secretions in the patients with chronic sinusitis.

It was found that there was same tendency to decrease *S. aureus* and *Streptococci* species as some authors reported by in the past.

The high incidences of *Pseudomonas aeruginosa* and *Hemophilus influenzae* in addition to an increase of anaerobes were observed.

著しい変化がみられるという。果して、そうであろうか。Fig. 7 は、慢性副鼻腔炎の上顎洞内貯溜液から検出された細菌について、過去の代表的報告を列挙し、当教室のそれと比較したものである。1950年代までは、好気性菌が大部分を占め、なかでもグラム陽性球菌の占める割合が高いが、1970年以降は、グラム陰性菌の比率が明らかに増加し、かつ、嫌気性菌が検出されている。当教室の成績（39例）では、ブ菌の検出率が18.9%、インフルエンザ菌16.7%、緑膿菌8.1%を示した。そして、最近の一般的な傾向として、耐性黄色ブ菌と緑膿菌が、感染症の起炎菌として、疾患の難治性や遷延化に関与する例の少なくないことが注目されている。また、一方では、上気道の常在菌とされているインフルエンザ菌や表皮ブ菌さらには嫌気性菌などの病原性が問題視されている。

健康な新生児と成人の中鼻道について細菌検索を行ったところ、前者では、黄色ブ菌11例、表皮ブ菌2例そしてクレブシエラ菌や大腸菌などのグラム陰性菌が各2例など好気性菌が70%を占め、残り30%は菌陰性であるのに対して、健康成人（30例）のそれでは、表皮ブ菌10例、黄色ブ菌5例、クレブシエラ菌2例などで80%を占め、菌陰性例は、20%であった（Fig. 8）。一方、慢性副鼻腔炎の成人患者（69例）の中鼻道においては、表皮ブ菌12例、黄色ブ菌11例、肺炎球菌4例、緑膿菌5例など好気性菌が全体の73.9%、嫌気性菌の単独ないしは好気性菌との合併例を合わせたものが10.1%にみられ、菌陰性例は15.9%

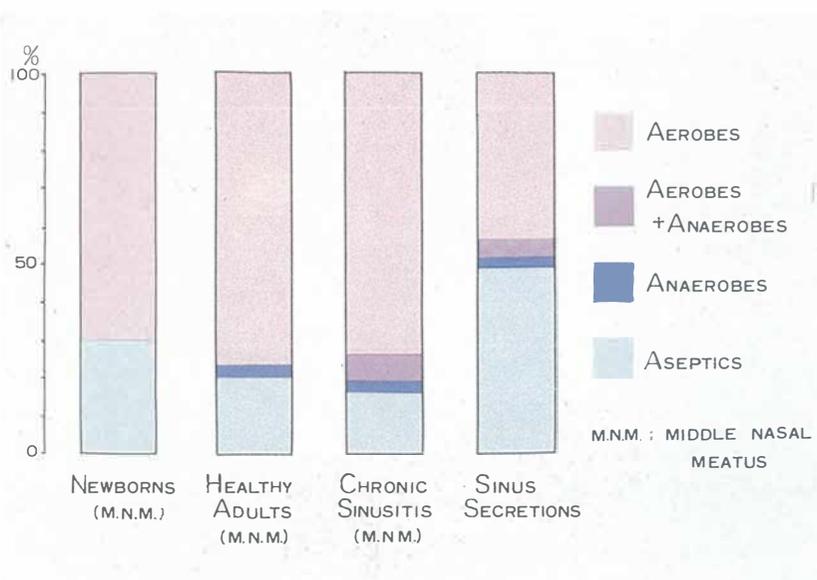


Fig. 8 Isolated bacteria from the middle meatus secretions in newborns, healthy adults and the patients with chronic sinusitis.

No bacterial growth could be demonstrated in 30% of the secretions in the baby, in 20% of these in the adults and in 16% of these in the patients.

Anaerobic bacteria alone or together with other bacteria were present in the secretions of middle meatus and sinus in the patients.

であった。また、慢性副鼻腔炎の上顎洞貯留液（39例）では、好気性菌43.6%、嫌気性菌7.7%であるのに対して、菌陰性例が48.7%も観察された。このような無菌例は、欧米の報告においても40~50%に観察されており、慢性副鼻腔炎の病態をめぐって、細菌の内毒素説やアレルギー説が唱導される原因となっている。これらの成績は、また一方ではいわゆる局所常在菌と称する細菌と起炎菌との間には、明確な一線を画することのできないこと、また生活環境の違いや局所の自浄作用で菌分布に差のみられることなどをも示唆している。

# III. 病 態

## A. 病理形態学

### 1. 組織地図—SEM映画による観察

With the newly developed techniques of SEM cinematography, surface ultra-structure of the human normal nasal and laryngeal mucosa were demonstrated.

The high specialization of the upper airway mucosa with its marked regional differences stress the fact that even the squamous epithelium and non-ciliated epithelium may play a role of utmost importance.

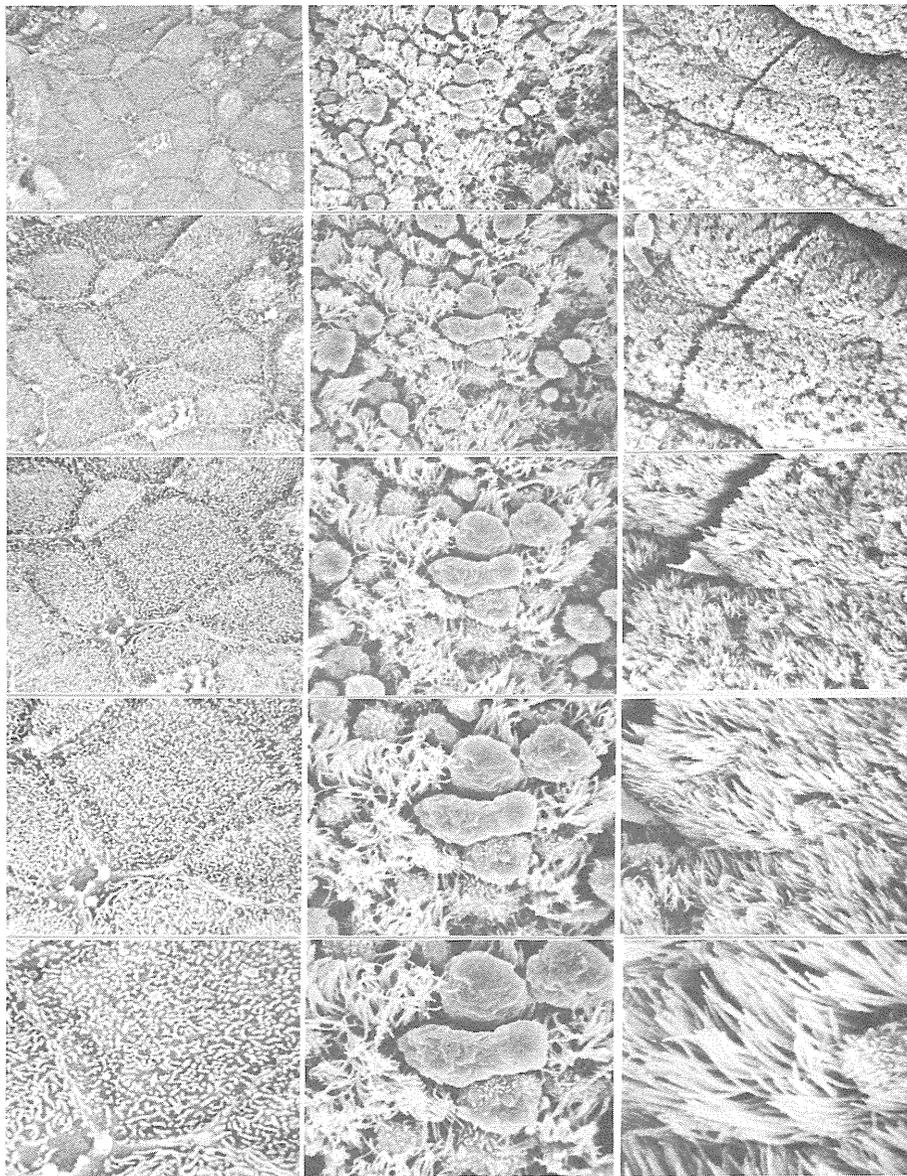
本法は、元来、固定台に接着されて静止している SEM 内の試料を移動、傾斜、回転さらにはズームアップないしはズームダウンなどの操作を加えることにより、映像に動きと拡がりを与えながら、連続的、三次元的情報として観察記録、解析するものである。藤田等 (1976) の発案以来、共同で若干の改良と工夫を凝らすなどして、現在では有用な走査電顕的観察法の一つに数えられるまでになった。

SEM には日立 HFS-2 型 (電界放射型) を用いた。写真撮影用のブラウン管上に映る走査像を 16 mm 映写機で間接コマ撮りすることによって、恰もアニメーション映画を作製するような方法で行う。走査速度は、通常の SEM 像の場合、30~90 秒であるが、映画像の場合、数字のコマ撮り画像を纏めて、作り上げるため、像質に著しい影響の見られない範囲の速度、4~5 秒で行う。フィルムには、画質が滑らかで、僅かながら色調も得られるので、カラーフィルムを用いる。

気道粘膜は、通常、絨毛円柱上皮で覆われている。しかし、下鼻甲介と鼻中隔の前端部は、扁平上皮であり、その後方では無絨毛円柱上皮が見られ、続いて絨毛上皮へ移行するなど、鼻腔の深部に至るにつれて、本来の呼吸上皮の構成と分布がみられている (Fig. 9, 10)。

このような細胞構築は、声帯における扁平上皮から声門下腔の粘膜上皮さらには気管粘膜上皮へと移行する部位でも、同様に観察される (Fig. 11)。

一方、喉頭全摘症例の鼻腔粘膜では、鼻前端部の無絨毛細胞域 inactive area が著しく縮小して、絨毛上皮に還元されること、また気管切開症例では、声門下腔の無絨毛上皮の大部分が、絨毛細胞に変化するなどの観察所見もみられる。これらの事実は、呼吸上皮は、気道の微小気象に応じて、容易かつ可逆性に modulation (転形) を起こすことを強く



**a**

**b**

**c**

**Fig. 9** SEM films of the ciliated epithelia in the nasal cavity.  
**a** shows surface structure of the non-ciliated cells.  
**b** indicates surface architecture of the goblet cell and the ciliated cell.  
**c** displays SEM figure of the ciliated cell.

示唆するものである。

このような、上皮表面の微細構造に関する一連の組織地図は、SEM映画によって、始めてダイナミックな画像として扱えられる。しかも、同一試料を弱拡大から強拡大まで、任意の倍率で、広い範囲にわたって隣接細胞との相互関係を連続的、鳥瞰図的に観察し得

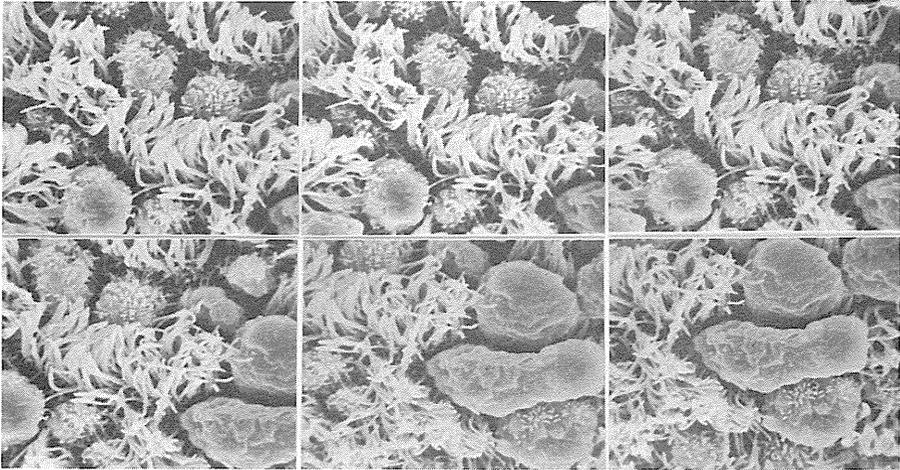


Fig. 10 SEM cinematogram of the ciliated epithelia in the nose.

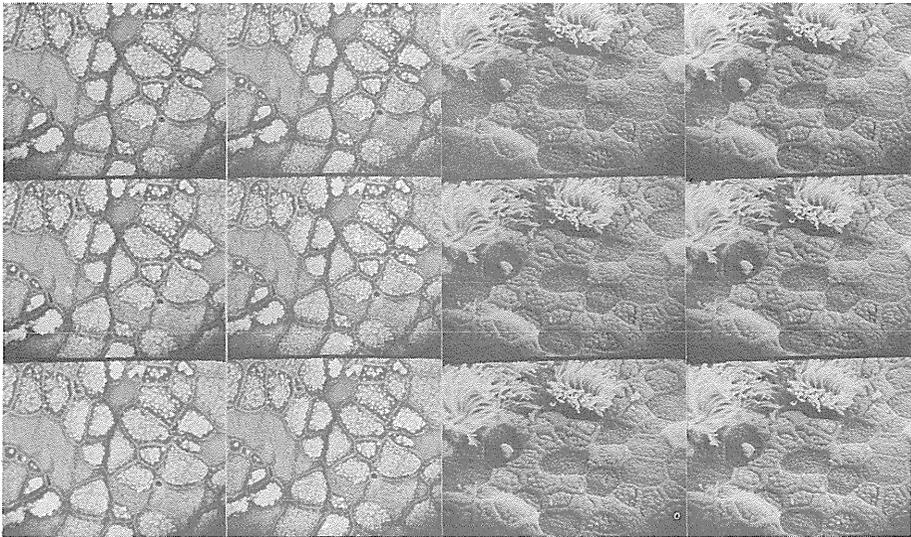


Fig. 11 SEM films of the non-ciliated cells in the subglottic cavity.

るなど、従来の静止写真では到底識別不能であった新たな情報を動的な超微形態像として、直接視覚に訴え得る利点を持っている。

## 2. 複合糖質の組織化学的研究

Glycoconjugates in human respiratory tract mucosa, especially nasal mucosa, were histochemically studied under light microscope. Lectins-HRP, PAS, AB and HID were used to stain the samples.

Differences in the distribution of glycoconjugates in respiratory mucosa were shown in Fig. 19. Distribution of fucose, sialic acid and sulfo-mucin was distinctive. Other sugar residues stained by RCA, PNA, SBA were detected in several different grades in goblet cells and mucous cells of the submucosal gland. Serous cells were unreactive. However, unlike in tracheal mucosa where reaction was positive, no DBA-binding sites were found in laryngeal mucosa.

Fig. 20 shows differences in the distribution of glycoconjugates in pathological nasal mucosa. Glycoconjugates, while similar in their staining pattern on mucosa, were different in their amount and reactive intensity depending on their pathological state. Differences observed between laryngeal mucosa and laryngeal polyp, especially in squamous epithelium, were interesting.

複合糖質とは、分子内に糖を共有結合する生体高分子を総称し、ムコ多糖、糖蛋白、糖脂質に三大別される。

なかでも、糖蛋白は、生命現象という絶妙な仕組みの中で、自らの役割を分担しながら他の物質と係り合い、細胞、組織、器官さらには個体の形成と活動に常に参与している。

たとえば、細胞膜の糖蛋白は、細胞相互の識別や接着、融合、抗原認識その他の免疫学

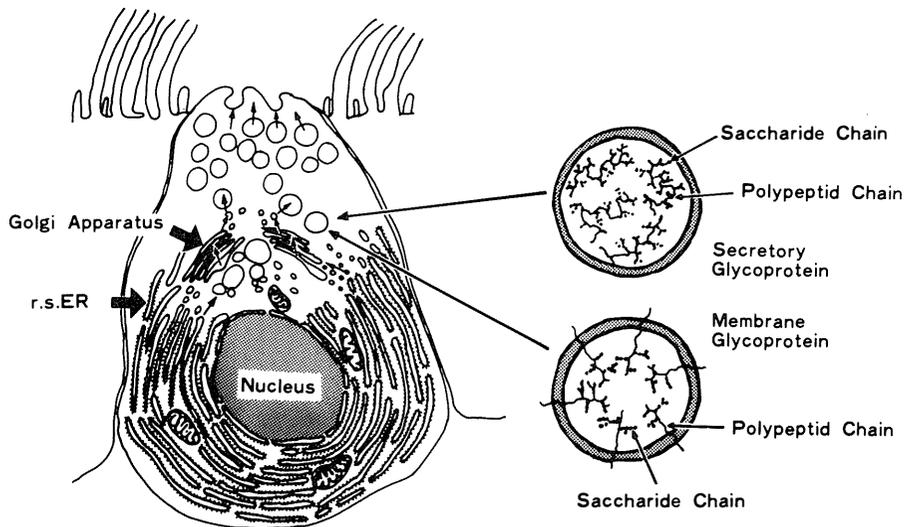


Fig. 12 Glycoconjugates (glycoprotein) biosynthesis in cell level.

的特異性の発現に重要な役割を演じ、また、細胞基質を始めとする構造要素の大部分や分泌顆粒などの構成成分であることも知られている。さらに近年は、細胞や生体の分化や機能維持に関与するホルモンや酵素さらには生理活性物質の中にも多数存在することが知られ、これらをめぐる病態生化学の分野でも、ますます注目されている。

このように、糖蛋白は、生体に広く分布しているが、生合成の面からみると、細胞膜系に結合し、その構成成分として存在するものと細胞外に分泌されるものとに二大別される (Fig. 12)。そして、後者は、さらに体液中の溶質として存在するもの、コラーゲンのように細胞間の基質を作っているもの、気道の粘液纖毛系にみるごとく、粘膜表面を覆う液成分として外分泌されるもの等々に分類される。そして、これは病態によって、特異な変貌と外分泌活動を示すことが知られているので、病像を反映する指標として、注目されている。

この糖蛋白の細胞内合成は、自らの構成成分であるポリペプチド部分が粗面小胞体のリボゾームの関与で合成された後、これがゴルジ装置に移行して、ここで始めて糖転移酵素の働きを受けて、逐次、糖が添加される。そして、完成した糖蛋白は最終的に、小胞体に封じ込まれ、細胞膜へ移行するが、この際、ポリペプチド部分に疎水性アミノ酸の塊りを

method	abbreviation	reactive component
Periodic acid Schiff	PAS	glycoprotein with vic glycolcontaining hexoses
Alcian blue (pH 2.5)	AB	carboxyl-rich & sulfated glycoconjugates
(pH 1.0)		sulfated glycoconjugates
High iron diamine	HID	sulfated glycoconjugates
Dialyzed iron	DI	carboxyl-rich & sulfated glycoconjugates
Periodic acid thiocarbohydrazide silver proteinate	PA-TCH-SP	vic glycols in hexoses
lectin	abbreviation	reactive component
Ulex europeus agglutinin	UEA-I	$\alpha$ -L-fucose
Peanut agglutinin	PNA	Gal $\beta$ (1 $\rightarrow$ 3) GalNAc
Ricinus communis agglutinin	RCA	Gal
Wheat germ agglutinin	WGA	NANA, GlcNAc
Soy bean agglutinin	SBA	GalNAc
Dolichos biflorus agglutinin	DBA	terminal $\alpha$ -GalNAc
Bandeiraea simplicifolia agglutinin I B <sub>4</sub>	BSA- I B <sub>4</sub>	$\alpha$ -Gal
Bandeiraea simplicifolia agglutinin II	BSA- II	$\alpha$ -GlcNAc
Fucose binding protein	FBP (Lotus A)	L-fucose
Limulin polyphemus agglutinin	LPA	NANA
Concanavalin A	Con A	Man. Glc

Fig. 13 Histochemical methods for glycoconjugates.

有するものは、ゴルジ膜のリン脂質二重層の内側に根を下ろして、膜の構成成分となり、一方、そのような構造を有しない糖蛋白は、小胞内の液層に遊離された状態で封じ込まれて、細胞外に放出されるものと考えられている。

このように、複合糖質の生体内外での動態は、ほぼその全貌が明らかになった。しかし、病態との詳しい係り合いは、必ずしも十分解明されたとは言い難い。

われわれは、上気道粘膜を中心に複合糖質について、組織化学的検索を試みてきたので、その成果を集約して述べる。

**研究対象と方法：**試料として、volunteerの下甲介粘膜、慢性副鼻腔炎洞粘膜、鼻アレルギー下甲介粘膜、そして喉頭全摘標本の粘膜である。

1) 通常複合糖質染色法すなわち、アルシアン青 (AB) 染色、PAS 染色、High Iron Diamine (HID) 染色、PA-thiocarbohydrazide-silver proteinate (PA-TCH-SP) 染色および 2) HRP 標識レクチン染色法を行い観察した。使用したレクチンその他は、Fig. 13 に示す通りである。

**研究成績：**正常上気道粘膜においては、AB 染色および HID 染色で、全ての部位の腺粘液細胞が染色されたが、鼻腔では、シアロムチン陽性細胞に比して、スルフォムチン陽性細胞が少ない傾向が見られた (Fig. 19)。このような傾向は、鼻アレルギー下甲介粘膜や慢性副鼻腔炎下甲介粘膜 (Fig. 14) でも観察されたが、とくに後者の腺細胞において著しく、また、シアロムチンに染色性の高い細胞の絶対数も多かった (Fig. 20)。一方、慢性副鼻腔炎

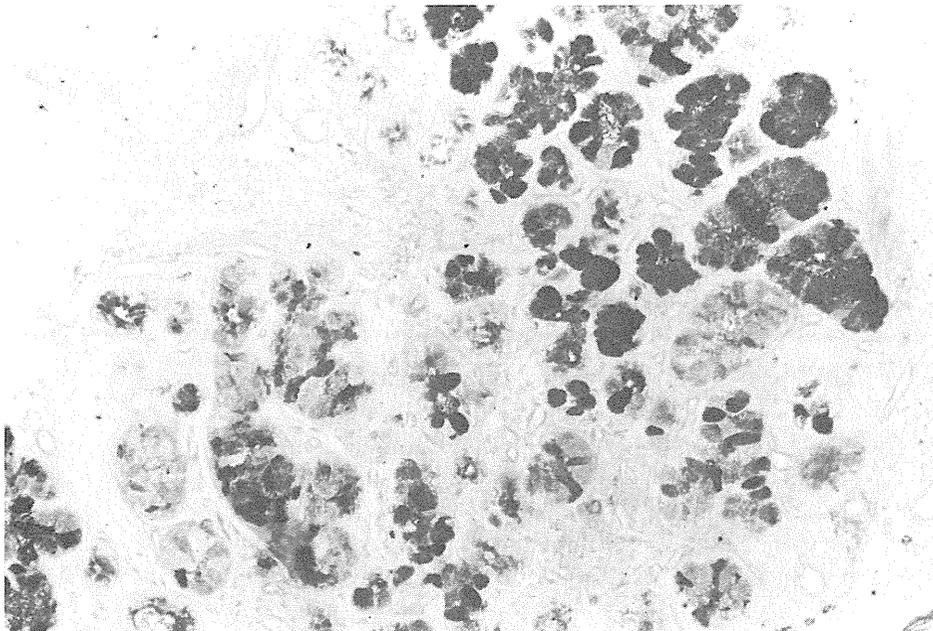
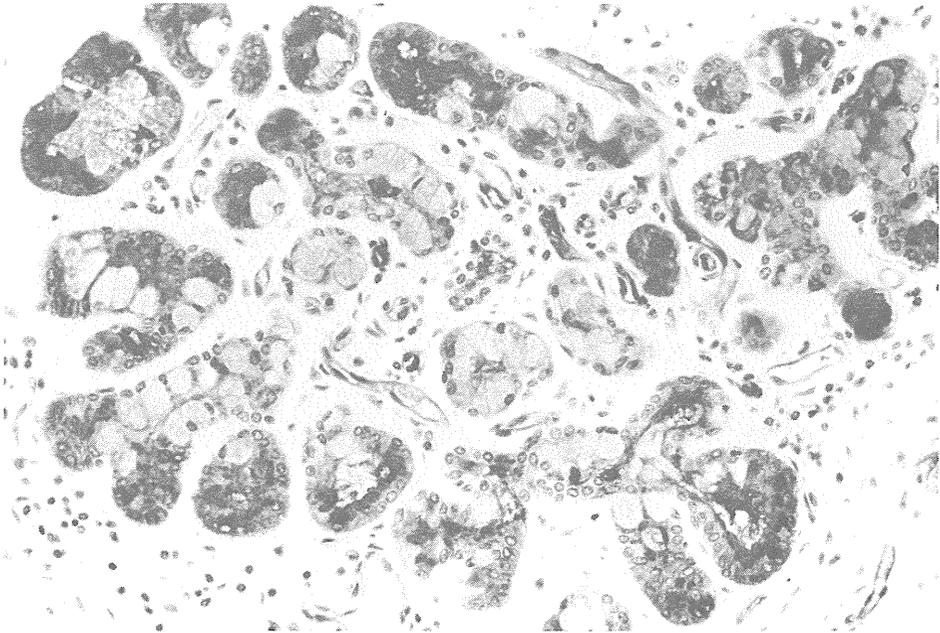
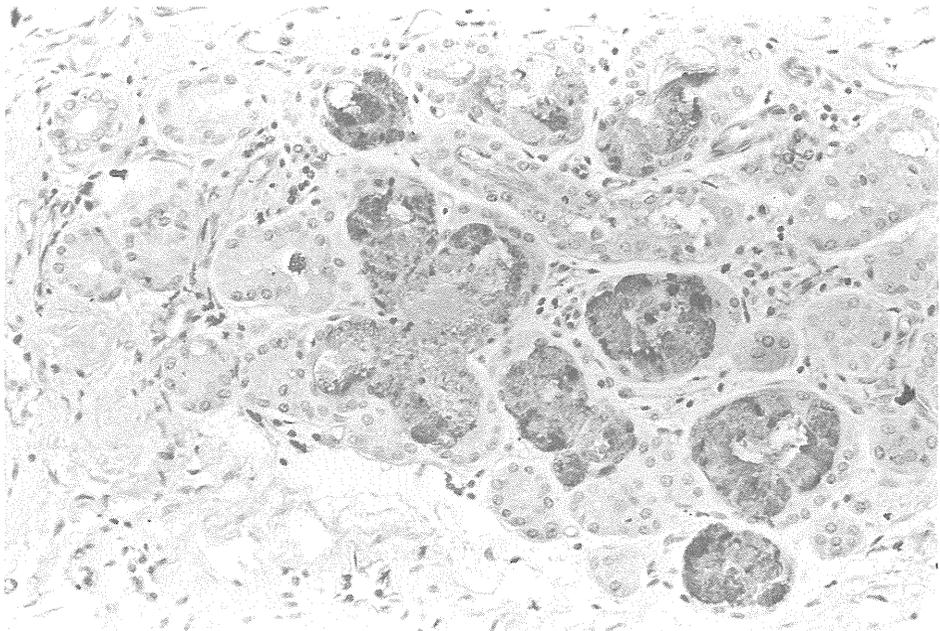


Fig. 14 Nasal mucosa of sinusitis. Almost mucous cells of upper area are stained with HID and those of deeper area are stained with AB. Serous cells are little stained.

上顎洞粘膜では杯細胞の増生が著明で、PAS強陽性で、しかもAB染色陽性の複合糖質がみられた。各種のレクチン染色では、L-フコースが、正常鼻腔粘膜腺の粘液および漿液



**Fig. 15** Nasal mucosa of sinusitis. Almost serous cells are heavily stained with oxidized DAB, while adjacent mucous cells show variable staining intensity ranging from lightly to strongly positive. Stained with UEA- I lectin, hematoxyline counterstain.



**Fig. 16** Nasal mucosa of sinusitis. Mucous cells are moderately and uniformly stained, but serous cells are unreactive. Stained with WGA lectin, hematoxyline counterstain.

両細胞に観察されるのに対して (Fig. 15, 17, 18), 喉頭, 気管では粘液細胞に, しかも鼻腔のそれよりは, 明らかに少数かつ染色性も幾分乏しいものが多かった。一方, シアル酸については, 鼻腔では腺の粘液細胞に圧倒的に多く, また喉頭では漿液細胞に多く, これらがほぼ同程度に存在, 染色されていた (Fig. 19)。しかし, 喉頭, 気管の粘液細胞におけるシアル酸の分布には大差なかったが, 鼻腔のそれには及ばなかった (Fig. 16)。N-アセチルガラクトサミンについては, 三者間で大差がなかった。

しかし, 鼻アレルギー下甲介粘膜や慢性副鼻腔炎下甲介粘膜, とくに後者においては, フコース, シアル酸, あるいは特異性レクチンに反応する腺細胞や杯細胞が著しく増加していた (Fig. 20)。

また, 鼻茸についても, ほぼこれと同様の成績が得られた。病因を示唆するものとして興味深い。

正常ヒトの声帯粘膜上皮の HRP レクチン染色では, UEA-I, PNA により扁平上皮の中間層なかでも有棘層上部から顆粒層下部の膜に強い染色性が観察された (Fig. 21 a, b)。一方, 声帯ポリープの場合, 角質層がなく, あるものでは UEA-I により基底層を除く全層の細胞膜が, また PNA で有棘層下部と顆粒層の一部に膜染色性がみられた (Fig. 21 c, d)。また, 別のポリープ症例では, これら膜の染色態度が正常声帯上皮のそれらに近いものもみられたが, 染色性については, 質的, 量的にかなり異っていた (Fig. 21 e, f)。これらの所見は, ポリープの発育過程によって, それを覆う上皮細胞の膜機能に差のみられることを示唆する。

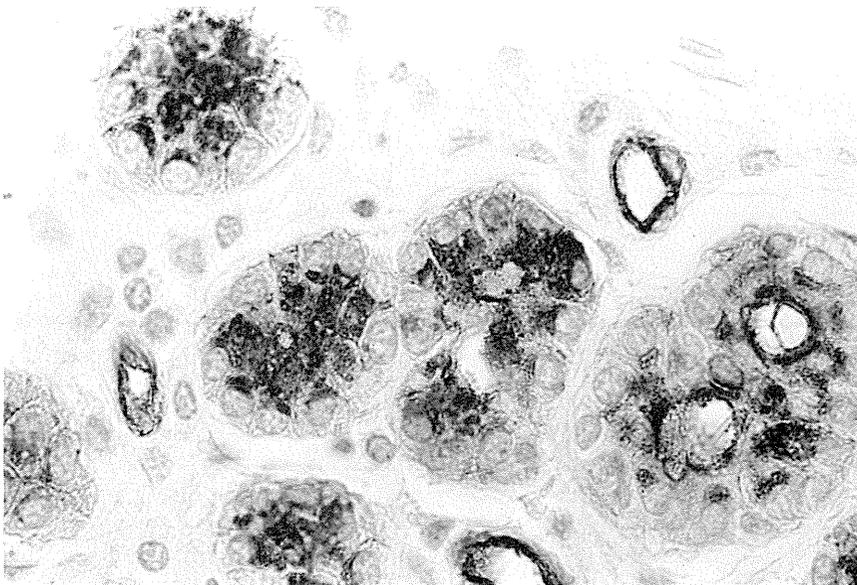


Fig. 17 Normal nasal mucosa. The staining of serous cells with UEA-I is concentrated at the apical pole with an increasing intensity toward the lumen. And also capillary endothelium is positive staining, hematoxyline counterstain.

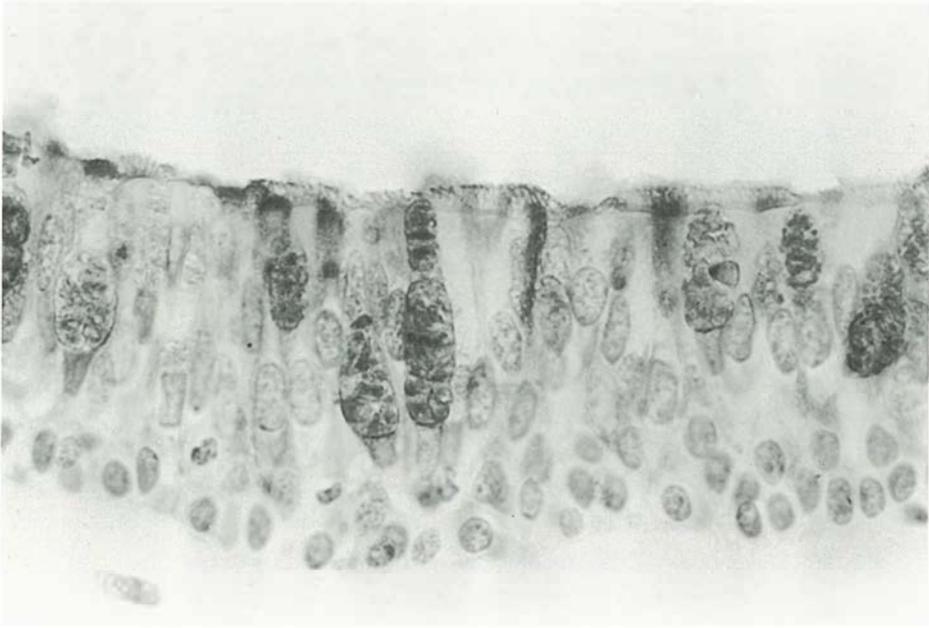


Fig. 18 Normal nasal mucosa. Numerous labeled goblet cells are located in tall columnar epithelium. The ciliated cells lack affinity for UEA-I, hematoxyline counterstain.

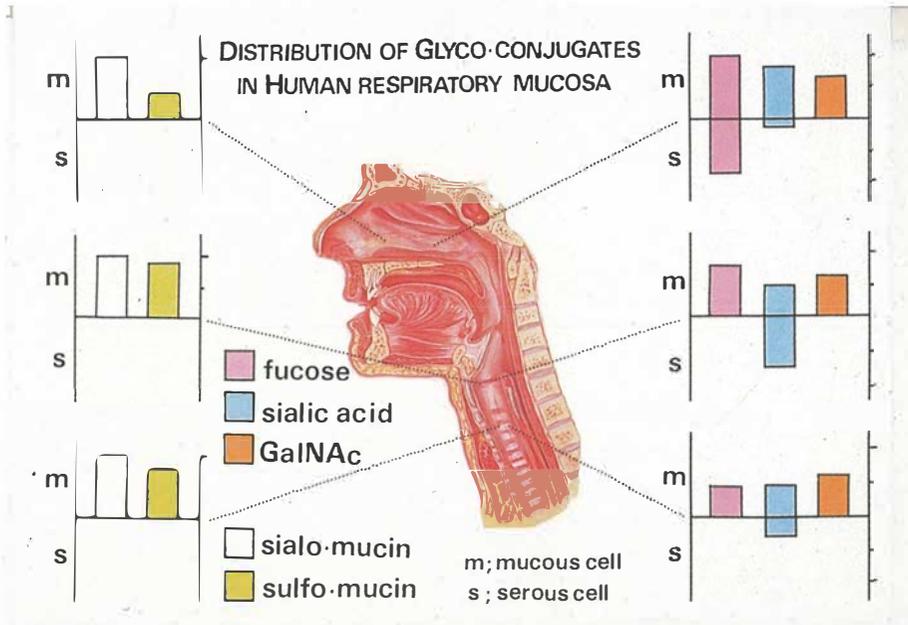
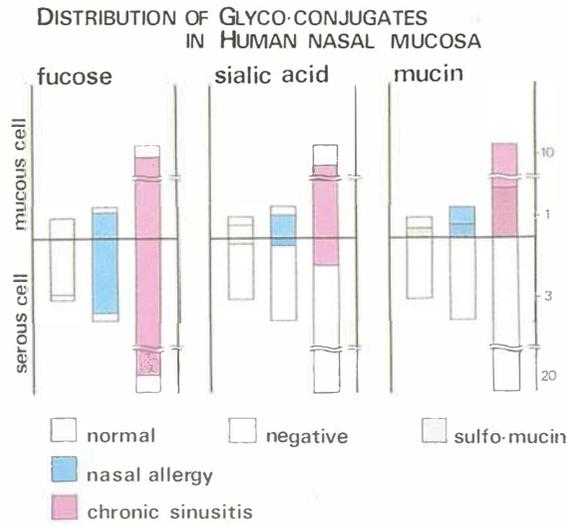


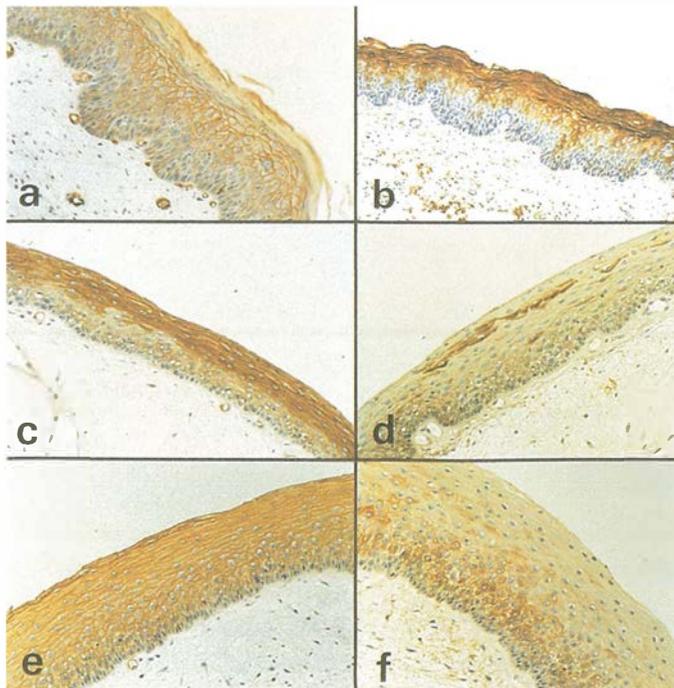
Fig. 19 Distribution of glycoconjugates in human respiratory mucosa

Sialomucin abounded in several parts of respiratory mucosa. On the other hand, sulfomucin was present in a larger amount in laryngeal mucosa than in nasal mucosa. Fucose was selectively present in goblet cells and some mucous cells of laryngeal and tracheal mucosa, but its presence in nasal mucosa was limited mainly to serous cells. Sialic acid was present in several parts of respiratory mucosa in various amounts. The proportion of GalNAc was same in all parts of respiratory mucosa.



**Fig. 20** Distribution of glycoconjugates in human nasal mucosa

Distribution of glycoconjugates in allergic mucosa was similar to that in normal mucosa. In inflammatory mucosa, however, the staining pattern was different from case to case. In some cases, fucose was present mainly in serous cells, but in other cases, it was present in both mucous and serous cells, with intensity ranging from lightly positive to strongly positive. Sialic acid was widely found in nasal mucosa, especially in mucous cells. A large amount of sialomucin was present in all the cases. Distribution of sulfomucin increased as inflammation became intense.



**Fig. 21** Comparative distribution of glycoconjugates in human normal vocal cord and polype using HRP-lection staining method.

### 3. 複合糖質の組織化学的カラー SEM 観察

With the newly developed technique of colored scanning electron microscopic histochemistry, glycoconjugates in the human nasal mucosa were observed.

We obtained successfully the demonstrable colored SEM images of the ciliated epithelial cells in the specimens after staining with ruthenium red.

An intimate relationship among endoplasmic reticulum, Golgi apparatus and microsomes, which play an important role in the process of producing secretory granules, seems to be clearly demonstrated in micro-architectural significance.

**カラー SEM の原理：**試料表面に加速した電子ビームが投射されると、数種類の電子信号が発生する (Fig. 22)。これらの中、二次電子は、試料表面の凹凸を捉えて立体像を結ぶために、通常の SEM 写真用として活用されている。一方、反射電子は、原子番号の大きさに依存し、また、そのエネルギーが高いため数  $\mu m$  の深さの情報をも検知できるので、組成を知るのに有用である。そこで、あらかじめ胞体内構造物や組織構成物質に親和性のある含重金属染色溶液で染色したものについて、反射電子像の観察を行えば、組成の特徴がより明確に画像化できる。このような操作を施した試料について、同一視野で、二次電子像と反射電子像の二枚を別々に撮影する。これらを別々のスライド写真にして二台のプロジェクターで、一枚のスクリーン上に重ね合わせて投影し、意図する色調のフィルターをかけてカラー化する。そして、このスクリーン上のカラー像を、再度、写真撮影することにより、最終的にカラー SEM 像が得られるのである。複合糖質の染色にはルテニウムレッドやメトナミン銀を用いた。

**観察成果：**鼻粘膜上皮を銀染色し、その表面構造を観察すると、二次電子像では、(Fig.

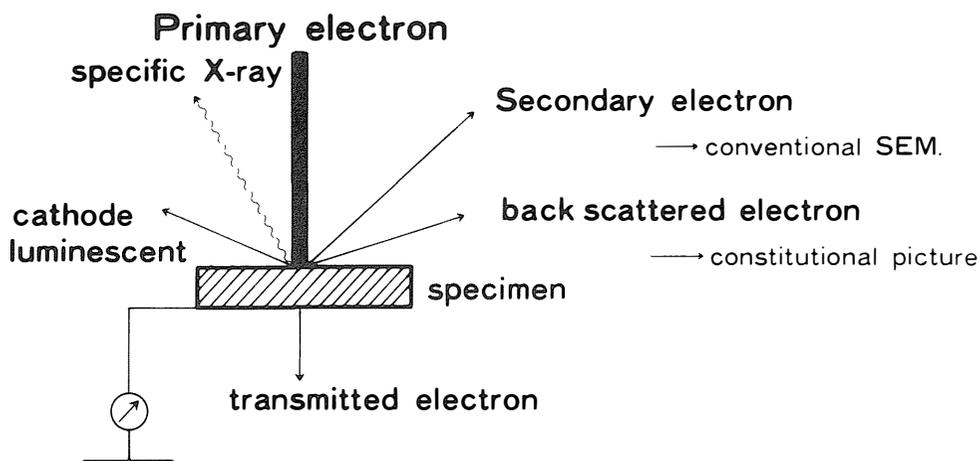


Fig. 22 Schematic drawing of relation to primary electron and other specific electrons.

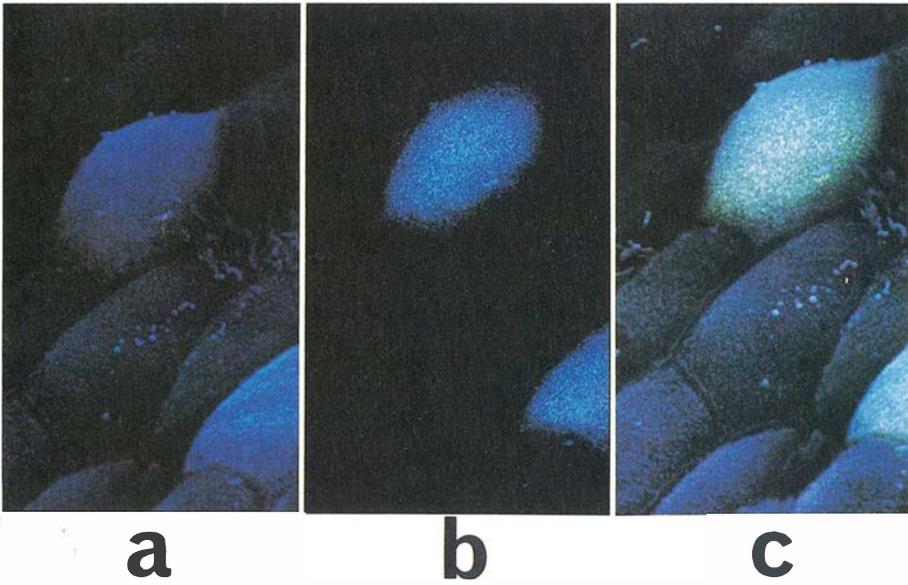


Fig. 23 Nasal mucosa of normal rabbit stained with silver methenamine.

- a) Secondary electron image (SE image); In non-ciliated cells area, some infantile ciliated cells with many microvilli and a few short cilia are scattered.
- b) Back scattered electron image (BSE image) ; Surface of some cells projects backward with scattered electrons.
- c) Colored scanning electron micrograph; Blue color shows SE image and yellow color BSE image. Some infantile ciliated cells are shown in yellow color.

23-a)のごとく細胞輪郭の明らかな無繊毛細胞の中に微繊毛の豊富な細胞がみられる。同一部位の反射電子像では、銀によく染色された細胞のみが、強い電子ビームを出しているのが判る (Fig. 23-b)。この両者を重ね合わせて投影し、カラー化したのが Fig. 23-c である。反射電子を強く出していた細胞が、微繊毛の豊富な細胞であることが判る。強拡大すると (Fig. 24) 表面に短小な幼若繊毛が散在的に観察され、この時期の細胞膜表面には好銀性物質が多く存在することを示唆する。細胞分化における膜構造の変化の一端を窺い知ることができる。

鼻粘膜の切断試料をルテニウムレッド処理し、カラー SEM 像で観察すると、細胞表面の粘液繊毛層や杯細胞の分泌顆粒が、オレンジ色に染色されているのが判る (Fig. 25)。

その核上部を拡大してみると、ライソゾーム顆粒がオレンジ色に浮き彫りにされ、それらが同じくオレンジ色に染ったゴルジ装置と緊密に関係している像が得られた (Fig. 26)。

ゴルジ装置における糖転移の機序を細胞化学的走査電顕手法で確認し得たものと考えらる。

慢性副鼻腔炎患者の下甲介粘膜上皮のカラー SEM 像においては、杯細胞の増生とオレ



Fig. 24 Highly magnified colored SEM of a infantile ciliated cell. This yellow cell has much argyrophil substance with staining by silver methenamine.

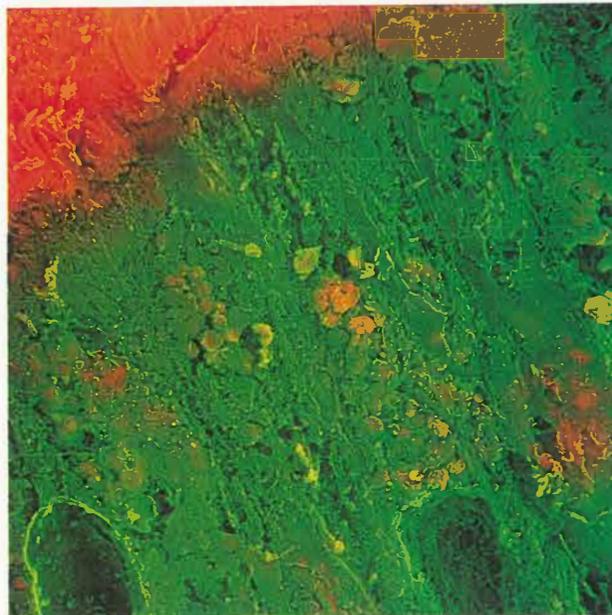


Fig. 25 Cracked surface of nasal mucosa stained with ruthenium red. Green color shows SE image and orange color BSE image. Many secretory granules in goblet cells having acid substances are shown in orange color.



Fig. 26 Supra-nuclear region of the ciliated cell stained with ruthenium red. Golgi complex and lysosomes are stained in orange color.

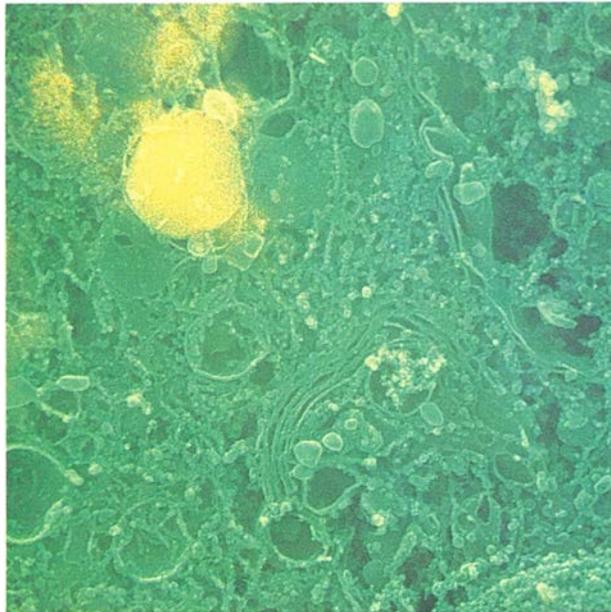


Fig. 27 Cracked surface of human nasal gland stained acid phosphatase activity with lead phosphate method. Green color shows SE image and yellow color BSE image that is acid phosphatase activity. Lysosomes are stained in yellow color.

ンジ色に染色された分泌顆粒像が観察された。

また、ヒト下甲介の鼻腺について、鉛染色を施した試料で、酸性ホスファターゼ活性を観察すると、Fig. 27のごとく、黄色を呈するライソゾームとして立体的に表示し得た。

また、カラーSEM像は、立体画像としても表示可能で、これにより、特異的に染色された構造物と周囲微小器官との関係や、各構築細胞の微細実体像が三次元的に描出可能である (Fig. 28)。

ところで、気道粘膜で臨床的に重要な複合糖質としては、糖蛋白とプロテオグリカンであろう。この場合の糖蛋白は、その糖鎖が、通常10個余の糖残基からなるヘテロオリゴ糖で、それに含まれる単糖としては、ヘキソース (グルコース, ガラクトース, マンノース), デオキシヘキソース (フコース), ヘキサミン (N-アセチルグルコサミン, N-アセチルガラクトサミン), シアル酸 (アシルノイラミン酸) そしてペントース (キシロース, アラビノース) が知られている。これらの中で、ヒト生体で重視されているのは、フコース, ガラクトース, N-アセチルグルコサミン, N-アセチルガラクトサミン, シアル酸の5つの単糖である。また、とくにフコースとシアル酸は常に糖鎖の末端部を占めている。

また哺乳類の気道上皮では、スレオニンやセリンなどのhydroxyaminocidに加えて、プロリン, グリシンさらにはアラニンなど70%のアミノ酸が含まれている。このようなアミノ酸構成は他に類をみない特有の糖蛋白である。また、これらの糖蛋白は、しばしば

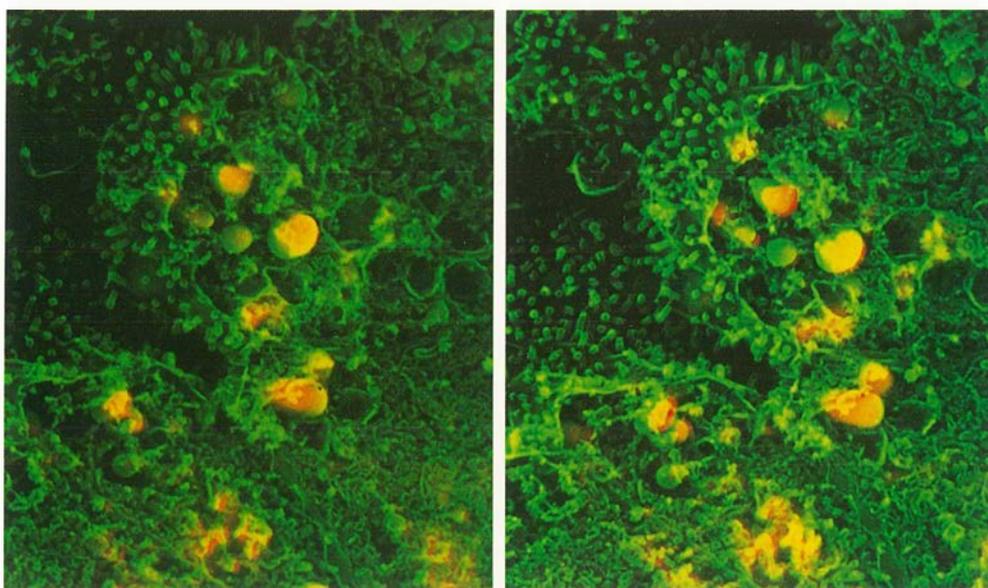


Fig. 28 Stereo view of colored SEM of human nasal gland stained with ruthenium red. Green color shows SE image and orange color BSE image. Secretory cells have some serous granules colored in orange and surface of the lumen is covered with many microvilli.  $\times 3000$

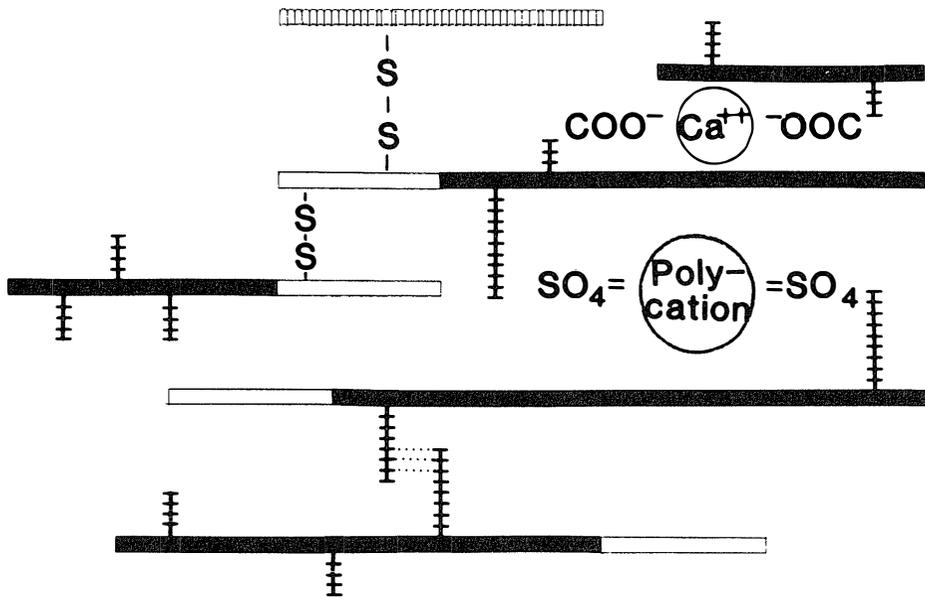


Fig. 29 Schematic representation of airway fluid glycoprotein interactions in the process of gel formation. Rods represent peptide chains, open rods show the nonglycosylated region. The hatched rod represents other sulfhydryl proteins to which glycoproteins may covalently bind. Oligosaccharide chains are represented by crossed lines extending from the peptide core. (by Boat et al. 1980)

disulfide 結合をしながら重合して、気道液においては分泌物の粘稠度や弾性を与え、ゲル層の形成にあずかっている (Fig. 29)。

また、糖蛋白のペプチド鎖には、グリコシル基の部分と非グリコシル基の部分がある。後者の部分は蛋白分解酵素で消化され易く、システイン残基をも含んでいる。したがって、前者の部分は蛋白分解作用から回避されるが、それはこれらの糖鎖が重なり合い、互いに密着していることによる。これらの所見は、比較的正常な粘液糖蛋白が、多量の蛋白分解酵素を含む濃厚な膿性分泌から守られていることから説明することが出来る。

一方、プロテオグリカンは、糖残基が50個以上からなり、通常のアミノ酸とウロン酸よりなる単位2糖の繰り返し構造を基本とする直鎖状の糖鎖で、細胞間マトリックスに主として存在している。ムコ多糖とも呼ばれるもので、ヒアルロン酸、コンドロイチン硫酸 (A, B, C など)、ヘパラン硫酸類、ヘパリン類などがある。

われわれの組織化学的検索成績で、鼻腔では杯細胞、腺細胞がともに副鼻腔さらには、喉頭、気管よりも豊富で、かつシアロムチン、スルホムチンがともに多いことが判った。鼻腔粘膜中のシアロムチンとスルホムチンの割合は、動物間で差がみられ、とくに嗅覚機能の発達したネコなどでは、スルホムチンが圧倒的に多いことが判った。また、この際、

スルホムチンは鼻粘膜上皮の杯細胞に豊富にみられ、また腺細胞でも上皮に近い部位の腺粘液細胞に多く分布することも判明した。粘膜表面の潤滑や粘液纖毛機能に、常に対応し得る合目的な構築としてみられるのは興味深い。また、杯細胞から分泌される糖蛋白は、腺細胞のそれらとは対照的に、より酸性を呈していることが、RIの取り込み実験で証明されている。これらの事実は、上皮内の分泌細胞が、感染などの外界刺激に対して最初に、しかも効果的に反応するに適しい粘膜組織構成員となっていることを示唆する。加えて、シアル酸は、ウイルス感染に際して、防御的に作用し、スルホムチンは、細胞の凝集作用や、組織の潤滑と水分保持に役立つことなどが知られているので、鼻腔が気道の最初の関門として生体防御に貢献していることを裏付けている。

そして、一方では、副鼻腔が、粘膜の糖蛋白の面からは生体防御とは別の機能、例えば、共鳴や頭蓋の軽量化、あるいはクッション効果などを主役として存在していることを強く示唆している。

ところで、細胞表層の糖鎖は、細胞の分化によって、またその過程で、大きく構造変化することが知られている。そして、ムコ多糖や通常のN-グリコシド型糖鎖は、抗原性が弱く、一方、O-グリコシド型糖鎖には、強い抗原性をしめすものが少なくないという。また、これら糖鎖抗原の決定基としては、すでにN-アセチルガラクトサミン、フコース、シアル酸などが挙げられ、その $\alpha$ -結合のものが多いことも指摘されている。今回の声帯上皮と声帯ポリープ上皮に関するレクチンを用いた組織化学的所見で、各細胞層間で膜にみられるN-アセチルガラクトサミンやフコースの挙動が異なることが判った。

これに関して、新生ラットの表皮では、基底細胞層と有棘層下部には、ガラクトースを含む糖蛋白が、一方、有棘層と顆粒層下部はフコースを含む糖蛋白、そして顆粒層、角質層ではN-アセチルグルコサミンを有する糖蛋白が観察されることが報告されている。

また、N-アセチルガラクトサミンについては、これが未熟な胸腺細胞や急性白血病細胞とは反応するが、分化した胸腺細胞や正常な血中のリンパ球とはほとんど反応しないことが報告されている。

われわれは、後述のごとくPNA（ガラクトース- $\beta$ 1-3-Nアセチルガラクトサミンに特異的に反応）を用いたアフィニティークロマトグラフィーにより、鼻茸の膜成分に分子量65,000の特異糖蛋白の存在するを見出している。

これらの事実は、膜上の糖蛋白の動きがときに、その疾病の本態やその発展過程を知る上で、有用な情報となり得ることを示唆している。

## 4. 基底膜の立体 SEM 観察

The basement membrane of the human nasal pathological mucosa were observed by a scanning electron microscope. We found that there were numbers of lymphocyte migration penetrated through the basement membrane and collagenous fibril network of reticular lamina in the specimens obtained from chronic sinusitis.

In the basement membrane of the turbinate mucosa of nasal allergy, globular structures and looser network of collagenous fibril were observed. No migrating figures of leukocytes were revealed in the basement membrane of nasal cyst.

基底膜は、上皮あるいは内皮細胞に接して存在する。その生理的意義としては、細胞構築の維持、物質通過の選択的関門、細胞分化の誘導的作用、さらには生体防御のバリアーとしての重要性などが考えられている。その化学組成は、グリシン含量が多く、ヒドロキシプロリン、ヒドロキシリジンを含み、コラーゲンに属する糖蛋白と考えられている。

光顕的には、PAS 染色で陽性に、また渡銀染色で特異的に染まる。電顕的には基本的にはコラーゲンの線維成分と糖蛋白の基質からなる構造として示めされ、これらは、glycocalyx, basal lamina, reticular lamina の3層に大別されている (Fig. 30)。そして、basal lamina は Type IV コラーゲン、reticular lamina は Type III コラーゲンから構成されていることも明らかになっている。このように過去、基底膜に関する業績は目を見張るものがあるが、病的粘膜における基底膜の形態やその際の機能的役割については、必ずしも十分明らかでない。

そこで、慢性副鼻腔炎、および鼻アレルギーの各下甲介粘膜、鼻茸、術後性頬部嚢胞粘膜、乳頭腫組織等における基底膜を SEM 的ならびに組織化学的 SEM 法また一部は立体

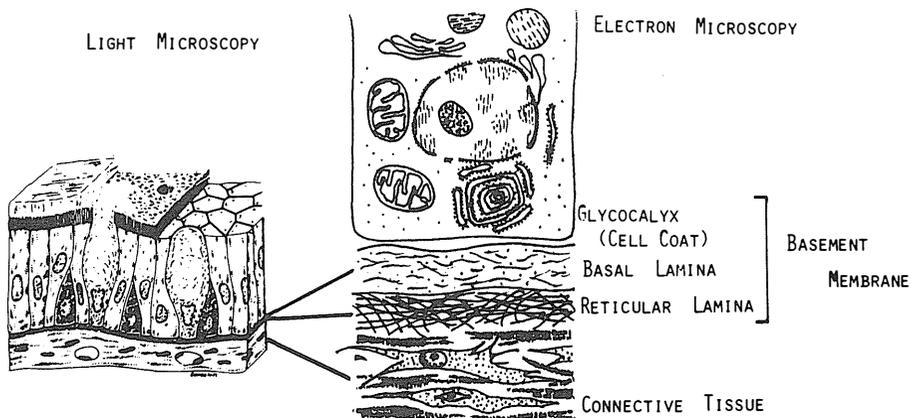


Fig.30 Schematic representation of microscopic structure of basement membrane.

SEM法で観察した。

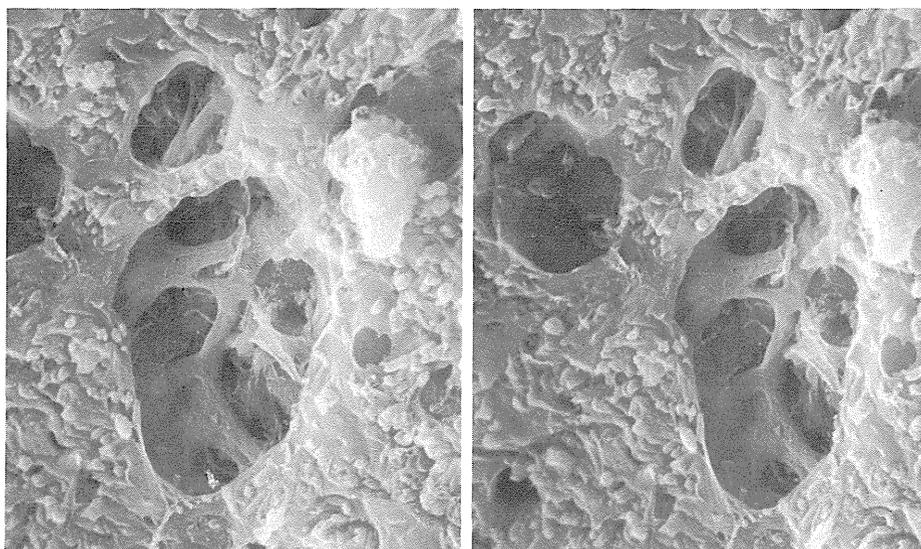
**観察方法と成果：**基底膜の表出には、機械的操作法によるものと長武等の表面張力を用いて上皮を剥離させる方法で行なった。

基底膜の基本的な表面微細構造は、微細線維が平坦な mesh work を作り、その間を基質が充填する形態をとっている。これらが病態により、多少異なった構造上の特徴を示していた。

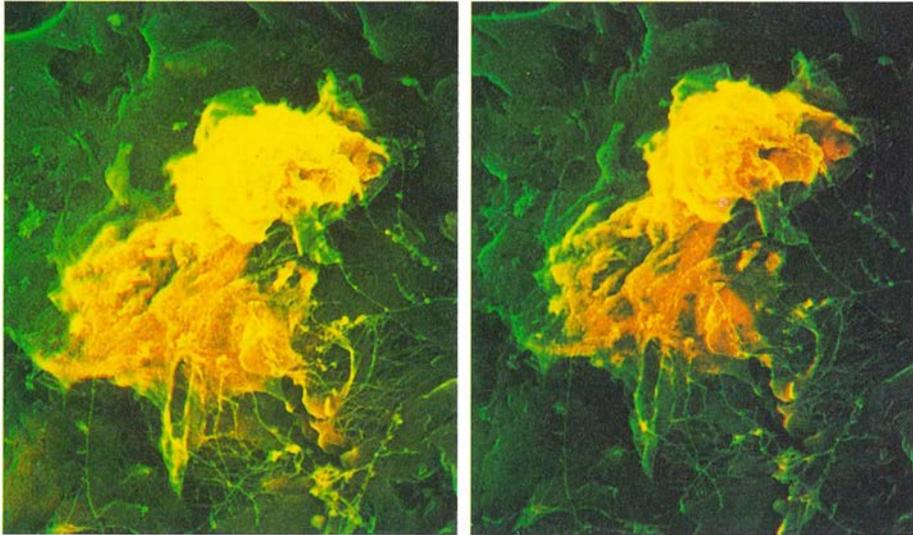
慢性副鼻腔炎下甲介粘膜では、細線維間は緻密な基質で充足され、その表面に顆粒物質の付着がみられる。また、場所によっては、basal lamina が破壊されて、白血球の遊出像や reticular lamina の膠原細線維が観察される (Fig. 31)。これらの所見は、ルテニウムレッド処理後の反射電子像 (Fig. 32) で basal lamina 裏面とその部位の線維群により明確に観察された。

鼻アレルギー下甲介粘膜では、大小種々な顆粒状の基質が観察され、表面にコラーゲン細線維による疎なネット形成がみられた (Fig. 33)。肥厚性鼻炎下甲介粘膜では、全体に平坦で、細線維間は豊富な基質で充填されており、鼻茸では細線維が密に交錯し、その表面には多くの顆粒状物質が付着してみられた。これらの所見は、本来基底膜の代謝回転は遅いといわれているが、上記各種の粘膜病態の性状やその発育過程などを考慮するとき、その構造上の特徴には、興味深いものがある。

術後性頬部嚢胞上皮の基底膜では、コラーゲン細線維が幾層にもわたり複雑な mesh 構造を形成していた。この点われわれの最近の研究で、嚢胞貯留液中には、LTB<sub>4</sub> を始めと



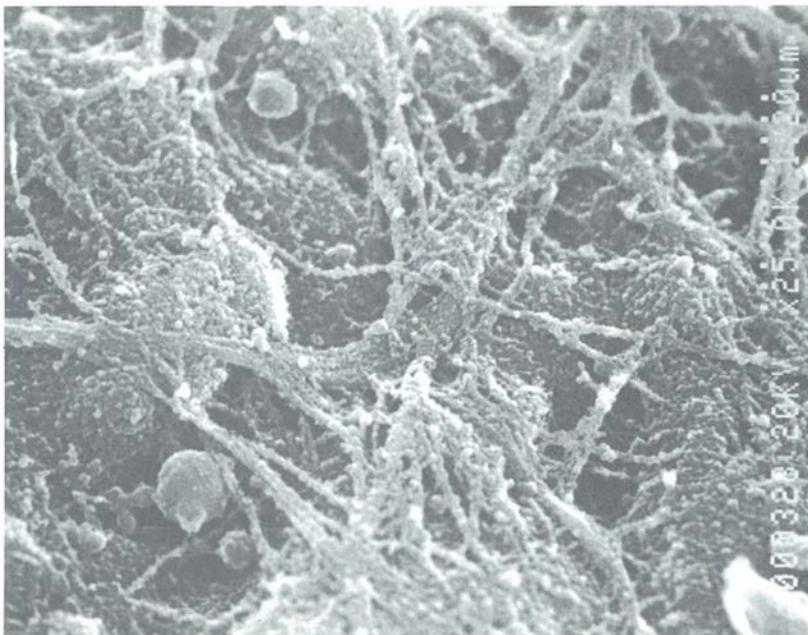
**Fig. 31** Scanning electron microscopic stereo-view of basement membrane of inferior turbinate of chronic sinusitis. Many migrating lymphocytes and reticular lamina are observed. Reticular lamina is composed of network of the thicker bundles of reticular and anchoring fibrils.



**Fig. 32** Stereo-view of colored SEM image of migrating lymphocyte through human inferior turbinate basement membrane stained ruthenium red.

A leucocyte is elongated, extending pseudopods, and focal dissolution of basal lamina is noted adjacent to the migrating cell in yellowish orange color.

Through disoluted basal lamina, collagenous fibrils network of the reticular lamina are observed. × 6,000



**Figs.33** Scanning electron microgram of basement membrane of inferior turbinate of nasal allergy.

Globular structures and loose network of collagenous fibrils are observed.

する白血球遊走因子が多いにも拘らず、血球成分が少ないことが明らかにされているので、この基底膜の特徴的構造があるいは白血球の遊走を防止するバリアーの一つとして重要な意味を有するのではないかと思われる。

乳頭腫においては、表層からの線維状構築は全く認めがたく、緻密で厚い基質様構造物で広く覆われていた。これは乳頭腫に特異的で、基底膜における複合糖質を含めた、何らかの代謝異常を想定せしめる。

以上のごとく、鼻疾患においても、その病態により基底膜の構造に違いのあることが判明した。コラーゲンは、海綿からヒトにいたる動物組織に存在し、量的には最も多い蛋白成分とされている。また、その機能についても、本物質が単に機械的な支持機能として役立つ以外に、細胞基質として炎症あるいは免疫反応の場を提供し、水、電解質さらにはホルモンや生理活性物質の伝達や保持にも参画していることが明らかとなっている。また、コラーゲン線維の量、太さ、配列などの形態的特徴と糖含量との間には密接な関係のあることが判ってきた。すなわちコラーゲンの糖鎖で、糖含量が低いほど線維の発達がよく、糖含量が多くなると線維構造が不明瞭となるなどである。今回の基底膜の微細構造上の特徴から、直ちに病態の本質を引き出すことは無理としても、今後、免疫生化学的あるいは、免疫組織学的手法を導入して、基底膜の免疫機構の意義を含めて、その病態との関係を究明すべきはいうまでもない。

## 5. リゾチーム, プロテアーゼインヒビター, 補体の免疫組織化学的観察

The distribution of the following substances in the human pathological nasal mucous membrane was observed employing immunohistochemical method. Observed substances are  $\alpha$ 1-antitrypsin and  $\alpha$ 2-macroglobulin which are main protease inhibitors in serum, C3 which is one of the main elements in complement system and lysozyme. Some mast cell-like and macrophage-like cells in the nasal respiratory epithelium and lamina propria contained  $\alpha$ 1-antitrypsin. A little macrophages in the lamina propria contained  $\alpha$ 2-macroglobulin. C3 is diffusely noted in the lamina propria of the nasal mucous membrane and nasal polyps. Lysozyme was localized in serous cells of the nasal glands. In mucous cells of the nasal glands and goblet cells, lysozyme was not noted.

上気道粘膜において、免疫生化学的防御機構の一員として作用するリゾチーム、補体、プロテアーゼインヒビターについて、免疫組織化学的に、局在を検索した。

研究方法：慢性副鼻腔炎ならびに鼻アレルギーの各下甲介粘膜と鼻茸を用いた。リゾチームについては、ヒトリゾチームに対するウサギ抗体に HRP 標識したものをを用い、酵素抗体法の直接法で行った。プロテアーゼインヒビターとしては、 $\alpha$ 1-アンチトリプシン ( $\alpha$ 1-AT) と  $\alpha$ 2-マクログロブリン ( $\alpha$ 2-M) を、また補体には C3, C5 を選び、市販のキット (IMMULOKHISTOSET) を用いて、PAP 法で行った。

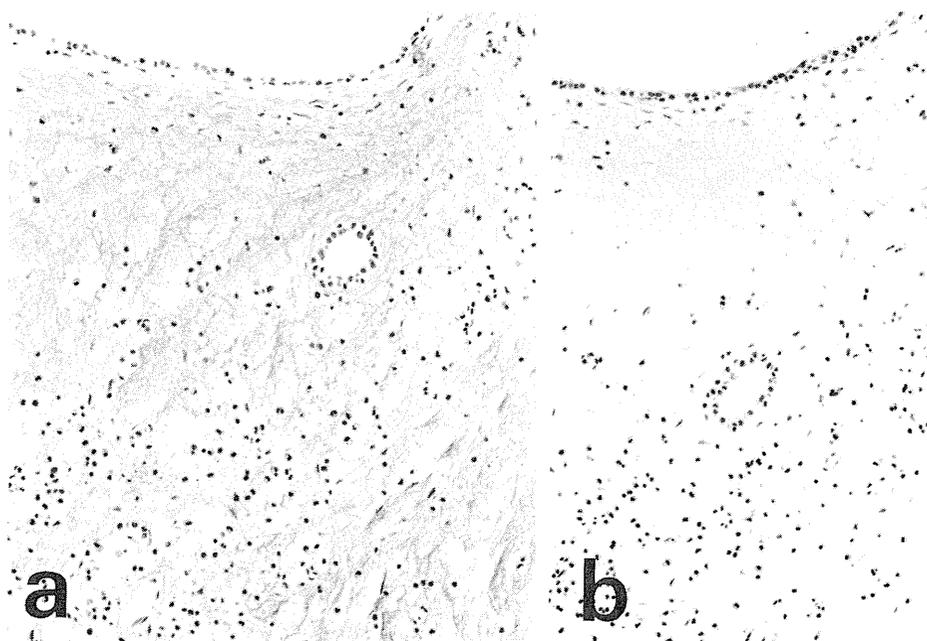
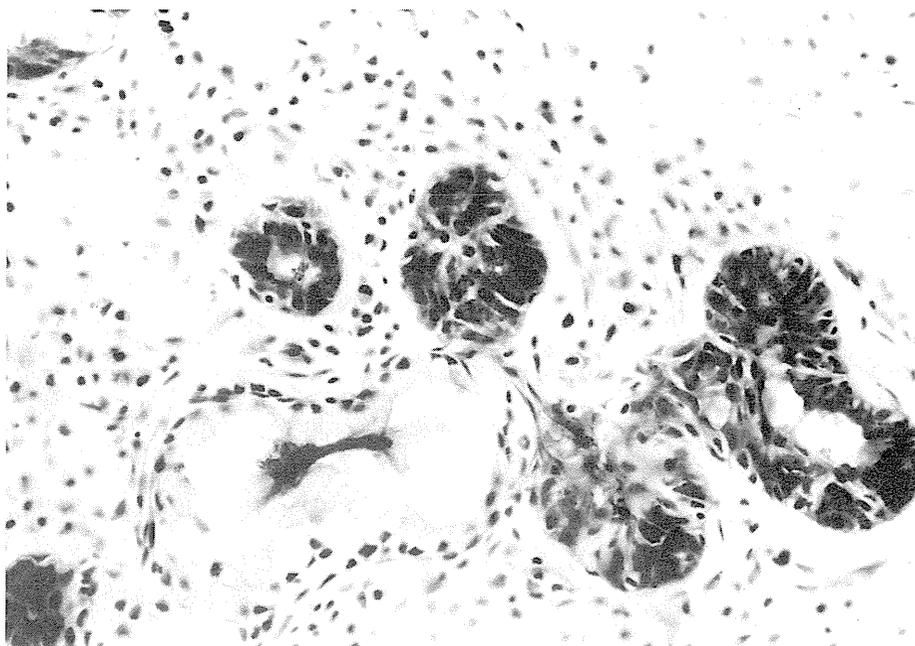


Fig. 34 Nasal polyp stained for C3 by immunoperoxidase method.  
a) Positive staining for C3. b) Control staining incubated with normal rabbit serum. C3 is present in lamina propria.

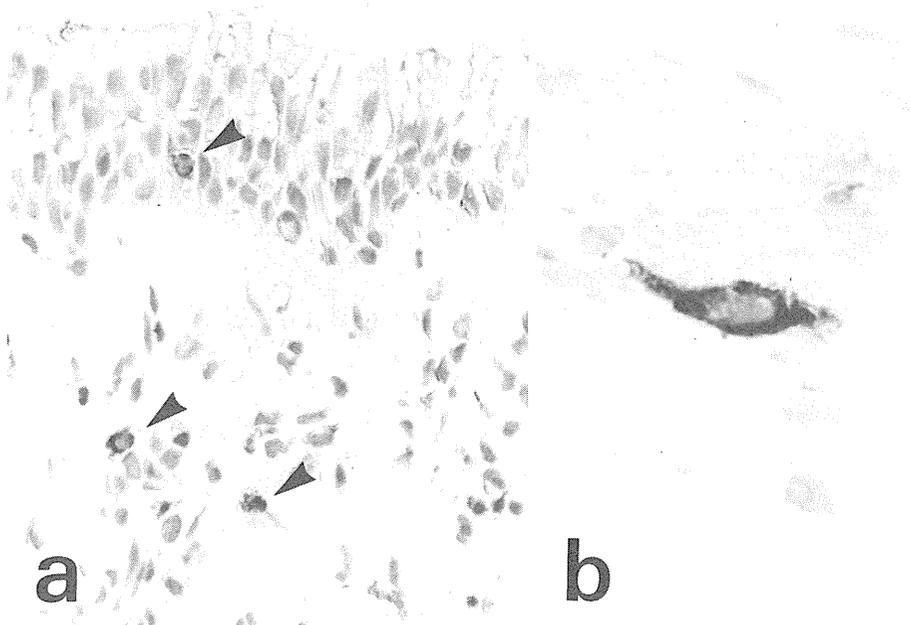
**観察成績と総括：** a) 鼻茸では C3 が血管内と粘膜固有層にびまん性に分布する所見が得られた (Fig. 34) が、特定細胞への沈着は認められなかった。C5 の特異的染色性もみられなかった。 $\alpha_1$ -AT は、粘膜上皮および固有層で、散在的に存在する円形細胞に特異的に染色されていた。トルイジン青染色から、マスト細胞ないしは好塩基球と思われた。 $\alpha_2$ -M は、粘膜固有層にびまん性に分布し、また、その間に存在するマクロファージがとくに濃染された。

b) 下甲介粘膜では、リゾチームは鼻腺の漿液細胞で選択的に濃染された (Fig. 35)。C3, C5 は鼻茸と同様の所見であった。 $\alpha_1$ -AT は、鼻茸と同様にマスト細胞ないしは好塩基球さらにはマクロファージなどで濃染されたが、これら細胞は、上皮および固有層に豊富に観察された (Fig. 36)。 $\alpha_2$ -M は、少数のマクロファージに分布していた (Fig. 37)。

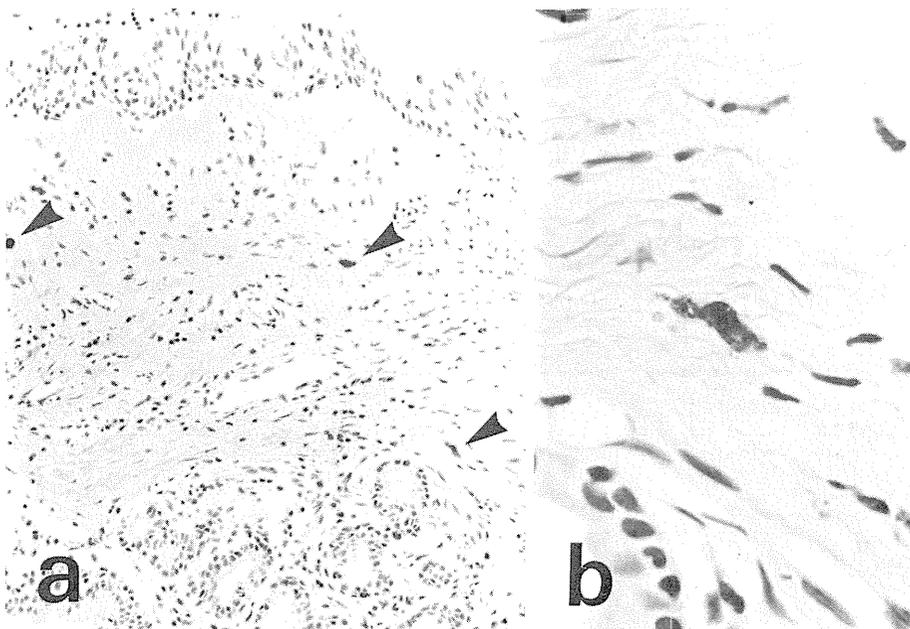
ところで、リゾチームは、唾液、涙液そして鼻汁などに存在し、細菌の細胞膜成分、とくに、その N-アセチルグルコサミンと N-アセチルムラミン酸の  $\beta$ -1.4 結合を分解することにより、非特異的溶菌作用を有することが知られている。細菌感染に対する生体防御で、重要な役割を演じているのである。鼻粘膜においては、主として腺漿液細胞に存在するが同時に組織中の好中球やマクロファージにも存在することが知られている。しかし、今回の観察成績では、リゾチームの主たる分泌源は腺漿液細胞であること、また、慢性副鼻腔炎および鼻アレルギー下甲介粘膜の漿液細胞に等しく分布することから、炎症反応で増生



**Fig. 35** Human nasal mucosa stained for lysozyme by immunoperoxidase method. Lysozyme is present in serous cells of nasal glands, whereas mucous cells are devoid of lysozyme. Some serous granules have particularly dense lysozyme.



**Fig. 36** Human nasal mucosa stained for  $\alpha 1$ -antitrypsin by immunoperoxidase method. a) Some mast cell-like or macrophage-like cells in the ciliated pseudostratified epithelium and lamina propria are positively stained. (arrow heads) b) Many granules are stained in the positive cells.



**Fig. 37** Human nasal mucosa stained for  $\alpha 2$ -macroglobuline by immunoperoxidase method. a) A little macrophage in the lamina propria have  $\alpha 2$ -macroglobulin. (arrow heads) b) Granule-like structure in the cytoplasm is stained.

した腺細胞も積極的に分泌源として加担していることが推定された。

補体系は抗原抗体反応やその他の非特異的反応により活性化され、連鎖反動的に生体防御作用を示す。とくに、C3aやC5aは、白血球遊走因子として作用し、炎症局所で重要な機能を発揮する。今回の観察でC3は血管内容物と固有層にび慢性に分布するがC5は確認し得なかった。これは、C3が補体成分の中で血中濃度が1,200~1,600  $\mu\text{g/ml}$ と最も高濃度を示すことから、粘膜組織への移行も多いことが想像され、そのため確認されたものと思われる。

耳鼻咽喉科領域においては、扁桃組織や陰窩上皮を中心に、補体の局在が観察されている。それらを総合すると、陰窩上皮にはC1q, C1s, C3, C4が、またC3, C4は胚中心にも存在することなどが示され、補体が局所で体液性および細胞性免疫の両防御機構に関与していることが推定されている。生体が外界と接触する鼻腔と扁桃の粘膜組織にこのような防御機構の存在することは、炎症論にてらして注目に値する。

また、これらは粘膜組織内で $\alpha_1$ -ATや $\alpha_2$ -Mを有する細胞の働きとも関係しながら炎症の場での複雑なホメオステージスにも貢献していることは疑いない。

$\alpha_1$ -ATや $\alpha_2$ -Mがプロテアーゼインヒビターとして、自己消化を防止する傍、炎症巢で他のプロテアーゼインヒビターとともに各種のプロテアーゼ活性を調整している事実を考えると興味深いものがある。

## B 生 化 学

### 1. 複合糖質と生合成, 分解酵素

#### a) 膜糖蛋白について

Glycoproteins were isolated from the particulate fraction of four nasal polyps and three nasal papillomas by affinity chromatography on lectins conjugated with agarose [concanavalin A (Con A), wheat germ agglutinin (WGA), *Rininus communis* agglutinin (RCA), peanut agglutinin (PNA) and *Dolichos biflorus* agglutinin (DBA)]. The glycoprotein mixtures so isolated were then analyzed by sodium dodecyl sulfate gel electrophoresis. Glycoprotein profiles of nasal polyps were similar to each other, but were distinctively different from those of nasal papillomas. Receptors for Con A, WGA and RCA isolated from nasal papillomas contained intense bands with molecular weight less than 15,000 daltons, which were absent in nasal polyps. The major component of PNA receptors of nasal polyps of molecular weight 65,000 daltons, which was not detected in nasal papillomas.

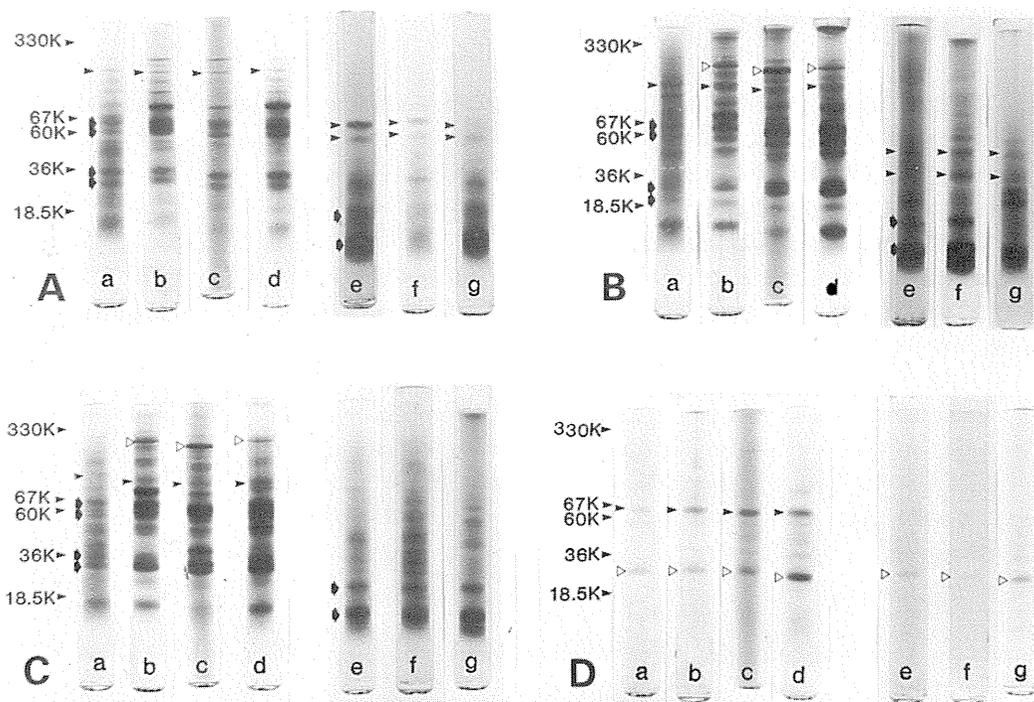
細胞の分化, 発育さらには外部からの情報伝達に膜の糖蛋白が大切な役割を演じていることはすでに述べた通りである。そして, 喉頭ポリープ上皮の構成細胞間で膜糖蛋白の糖鎖に差があり, しかも正常声帯上皮とは著しく異っていることを明らかにした。しかし, 鼻茸の成因については, 炎症, アレルギーの両説があり, その発育機序の詳細についてはこれを十分説明し得る論拠に乏しい。そこで, 鼻茸, 慢性副鼻腔炎洞粘膜, 鼻腔乳頭腫について, 膜蛋白の特徴を検索した。

方法: まず, 組織から膜画分を調整した後, 膜蛋白を detergent で可溶化する。次いでレクチン結合のアガロース・ゲルアフィニティークロマトグラフィーを用いて特異的糖をもつ膜蛋白を単離した。

最後に, この糖蛋白を SDS 電気泳動を用いて, 分別, 同定した。使用したレクチンは, Con A, WGA, RCA, PNA, DBA の 5 種である (Fig. 13 参照)。

成績と総括: Con A, WGA, RCA 結合性糖蛋白は, 鼻茸, 乳頭腫で多数の成分として認められたが, そのゲル電気泳動のパターンは異っていた。鼻茸では, Con A, WGA, RCA 結合性糖蛋白で, 分子量 65,000, 60,000, 30,000, 25,000 の成分 (Fig. 38 A ~ C, : a ~ e: 矢印) が共通して認められた。また, Con A 結合性糖蛋白で分子量 180,000 のものが (Fig. 38 A : a ~ e: 矢印) WAG 結合性糖蛋白で分子量 105,000 のものが (Fig. 38 B : a ~ d: 矢印) それぞれ共通の成分として確認された。一方, 乳頭腫では, 高分子成分が少なく, Con A 結合性糖蛋白では全ての成分が分子量 70,000 以下であった (Fig. 38 A : a ~ g)。そして共通成分としては, Con A, WGA, RCA 結合性糖蛋白で分子量 20,000 と 15,000 の成分 (Fig. 38 A ~ C : e ~ g: 矢印) その他が証明された。

糖特異性の狭い PNA では, 乳頭腫の場合何ら糖蛋白は認められなかったが, 鼻茸にお



**Fig. 38** Comparison of glycoproteins from four nasal polyps and three nasal papillomas bound to Con A-agarose (A), WGA-agarose (B), RCA-agarose (C), and PNA-agarose (D). Con A, WGA, RCA, and PNA binding glycoproteins were analyzed by SDS gel electrophoresis. a-d, nasal polyps: a. 68 years old, male. b. 24 years old, female. c. 6 years old, male. d. 66 years old, female. e-g, nasal papillomas: e, 53 years old, male. f, 46 years old, male. g, 56 years old, male.

いては、分子量約65,000の成分が共通して証明された (Fig. 38 D: a ~ d: 矢印)。なお、DAB 結合性糖蛋白については、ともに全く認められなかった。

以上のごとく、鼻茸においては、他の鼻副鼻腔の病的組織とは異って、N-アセチルガラクトサミンを糖鎖とする特徴ある膜糖蛋白が発見された。

この糖蛋白成分の意義については現在結論は斥けるが、少なくとも鼻茸の成因や発育と無関係ではあるまい。

最近、このものより抗体を作製し、PAP法で本糖蛋白の局在を免疫組織化学的に検索した結果、呼吸粘膜上皮の杯細胞と腺粘液細胞で観察された。

## b) 可溶型糖蛋白について

Quantitative analysis of sialic acid and L-fucose and the measuring of sialyltransferase activities and  $\alpha$ -L-fucosidase activities were made in nasal secretions and tissue extracts of the patients with chronic sinusitis or nasal allergy. The contents of sialic acid and fucose of nasal secretions were significantly higher in chronic sinusitis than in nasal allergy. The fucose contents of inferior turbinates showed the high trend in nasal allergy than in chronic sinusitis. In chronic sinusitis, the activities of sialyltransferase were higher in maxillary mucosa and polyp than in inferior turbinate.

The activities of sialyltransferase in nasal secretions had no difference between chronic sinusitis and nasal allergy, however the contents of total protein in secretions were very small in allergy. In tissue extracts,  $\alpha$ -L-fucosidase activities of sinus mucosa with chronic sinusitis were significantly higher than that of nasal polyp and were tendency to lower values than inferior turbinate with nasal allergy. In nasal secretions, a little activity was detected in chronic sinusitis but not detectable in nasal allergy.

フコース、シアル酸とそれらの関連酵素を検索した。これらの糖は、前述のごとく生体内において大部分が糖蛋白、糖脂質の糖鎖末端と結合し、生物学的に極めて重要な働きをしているからである。

対象としては、慢性副鼻腔炎上顎洞粘膜、下甲介粘膜、鼻アレルギー下甲介粘膜、鼻茸、とこれらより採取した鼻汁と血清を用いた。

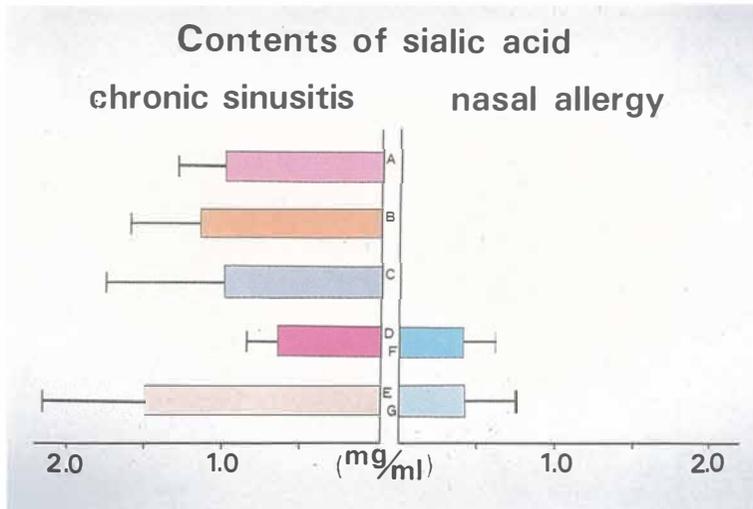
シアル酸測定は Aminoff 氏のチオ・バビツール酸法、そしてフコースは、システイン硫酸法のいわゆる Winzler 法によって測定した。

フコシダーゼは、特異的に反応する合成基質 PNP- $\alpha$ -L-Fucopyranoside (Sigma) を用いて、OD 400 で分光光度計で測定した。

シアル酸転移酵素は Acceptor に Asialofetuin を用い Doner の  $^{14}\text{C}$  をラベルした CMP-シアル酸を用いる方法で液体シンチレーションにより活性を測定した。

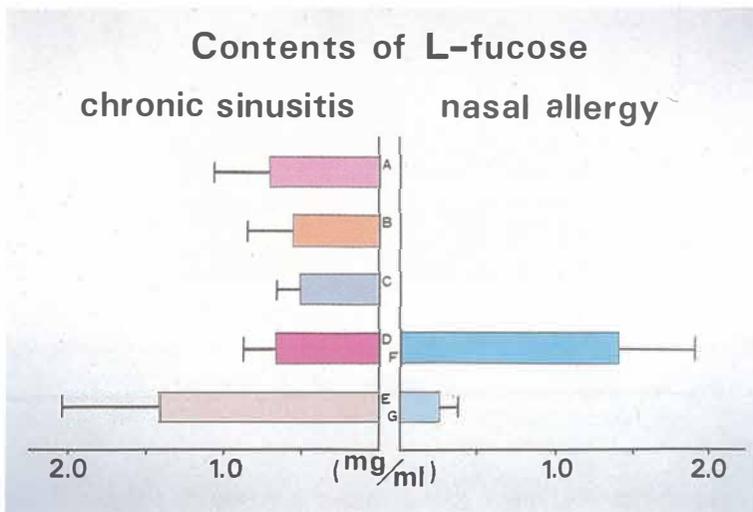
その結果、鼻汁中のシアル酸とフコースの値は、慢性副鼻腔炎鼻汁 ( $1.51 \pm 0.66 \text{ mg/ml}$ ) ( $1.41 \pm 0.61 \text{ mg/ml}$ ) が、鼻アレルギーのそれに比して有意に高く ( $P < 0.005$ )、また下甲介粘膜のフコース値については、逆に鼻アレルギーのそれで高い傾向が窺われた (Fig. 39, 40)。また、血清中のシアル酸値は、正常成人 ( $67.0 \pm 7.9 \text{ mg/ml}$ ,  $n=15$ ) と、これら両疾患症例 ( $73.9 \pm 15.4 \text{ mg/ml}$ ,  $n=11$ ) ( $74.6 \pm 18.4 \text{ mg/ml}$ ,  $n=21$ ) 間で大差ないが、血清中フコース値については、慢性副鼻腔炎症例のそれが ( $38.1 \pm 20.6 \text{ mg/ml}$ ,  $n=11$ )、正常成人 ( $9.8 \pm 4.8 \text{ mg/ml}$ ,  $n=15$ ) および鼻アレルギー症例 ( $20.7 \pm 8.4 \text{ mg/ml}$ ,  $n=21$ ) のそれらに比して有意に高かった ( $P < 0.005$ ) (Fig. 41)。

これら副鼻腔炎症例のフコース値について、臨床症状との相関を見ると、X線所見 ( $r=0.679$ ) ならびに鼻茸の有無 ( $r=0.793$ ) との間に極めて密接な関係が見られた (Fig. 42)。



**Fig. 39** Quantitative analysis of sialic acid of tissue extracts, nasal secretions and retention fluids in the patients with chronic sinusitis or nasal allergy.

- A :maxillary mucosa (n=9,  $0.99 \pm 0.29$  mg/ml)  
 B :retention fluid in the maxillary sinus (n=4,  $1.15 \pm 0.45$  mg/ml)  
 C :nasal polyp (n=9,  $0.99 \pm 0.47$  mg/ml)  
 D :inferior turbinate of hypertrophic rhinitis (n=4,  $0.67 \pm 0.20$  mg/ml)  
 E :nasal secretion of chronic sinusitis (n=26,  $1.51 \pm 0.66$  mg/ml)  
 F :inferior turbinate of nasal allergy (n=4,  $0.38 \pm 0.22$  mg/ml)  
 G :nasal secretion of nasal allergy (n=11,  $0.42 \pm 0.33$  mg/ml)  
 E > G ( $p < 0.005$ )



**Fig. 40** Quantitative analysis of L-fucose of tissue extracts, nasal secretions and retention fluids in the patients with chronic sinusitis or nasal allergy.

- A : (n=9,  $0.69 \pm 0.34$  mg/ml)    B : (n=4,  $0.54 \pm 0.28$  mg/ml)  
 C : (n=7,  $0.48 \pm 0.14$  mg/ml)    D : (n=4,  $0.64 \pm 0.21$  mg/ml)  
 E : (n=20,  $1.41 \pm 0.61$  mg/ml)    F : (n=4,  $1.41 \pm 0.43$  mg/ml)  
 G : (n=11,  $0.24 \pm 0.12$  mg/ml)  
 E > G ( $p < 0.005$ )                      F > D ( $p < 0.05$ )

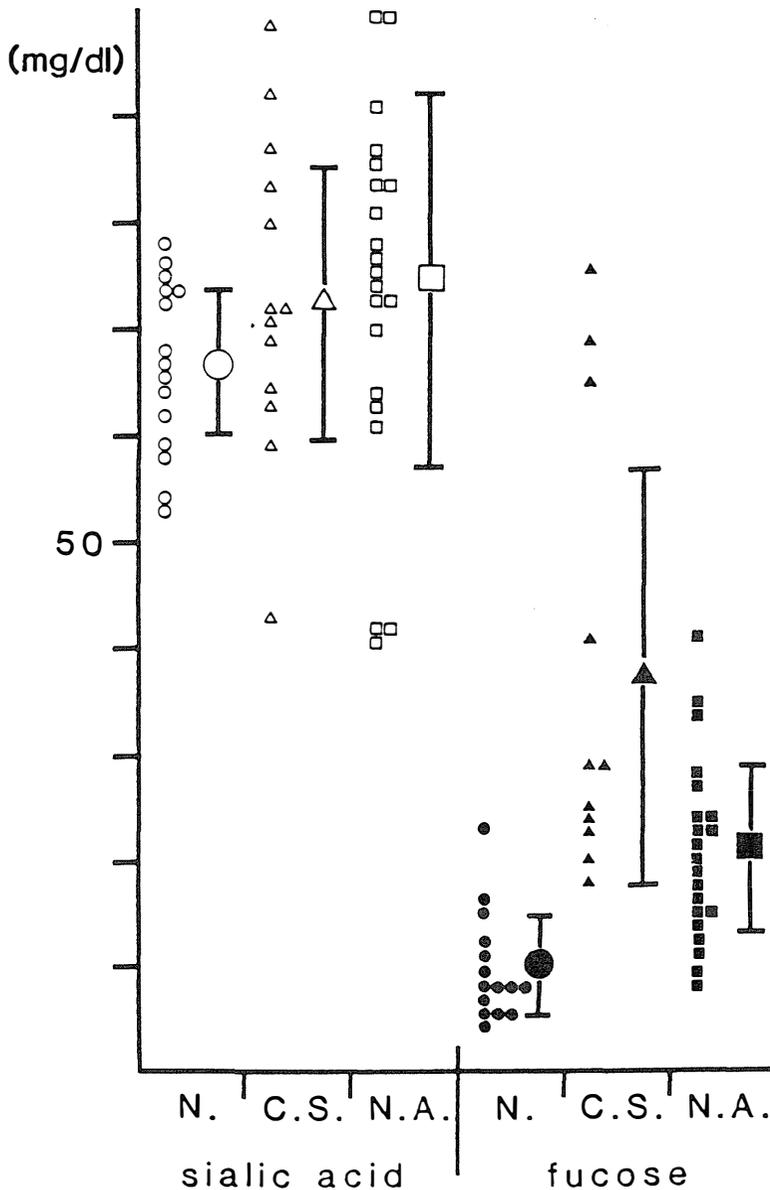


Fig. 41 Quantity of serum sialic acid and fucose in normal volunteers and the patients with chronic sinusitis or nasal allergy.

▲>● (p < 0.005)    ■>● (p < 0.005)    ▲>■ (p < 0.005)

一方、シアル酸転移酵素の活性は、慢性副鼻腔炎上顎洞粘膜と鼻茸でかなり高値を示したが、鼻汁間では大差がなかった (Fig. 43)。

また、フコシダーゼ活性値は、鼻アレルギー下甲介粘膜で最も高く、次いで慢性副鼻腔炎上顎洞粘膜、そして鼻茸の順で、前2者と鼻茸の間には、有意差が見られた (Fig. 44)。鼻汁中のフコシダーゼ活性は、慢性副鼻腔炎で僅かに証明されたに過ぎなかった。

さて体液中のフコースやシアル酸は主として  $\alpha$ -および  $\beta$ -グロブリン領域の糖蛋白質の構

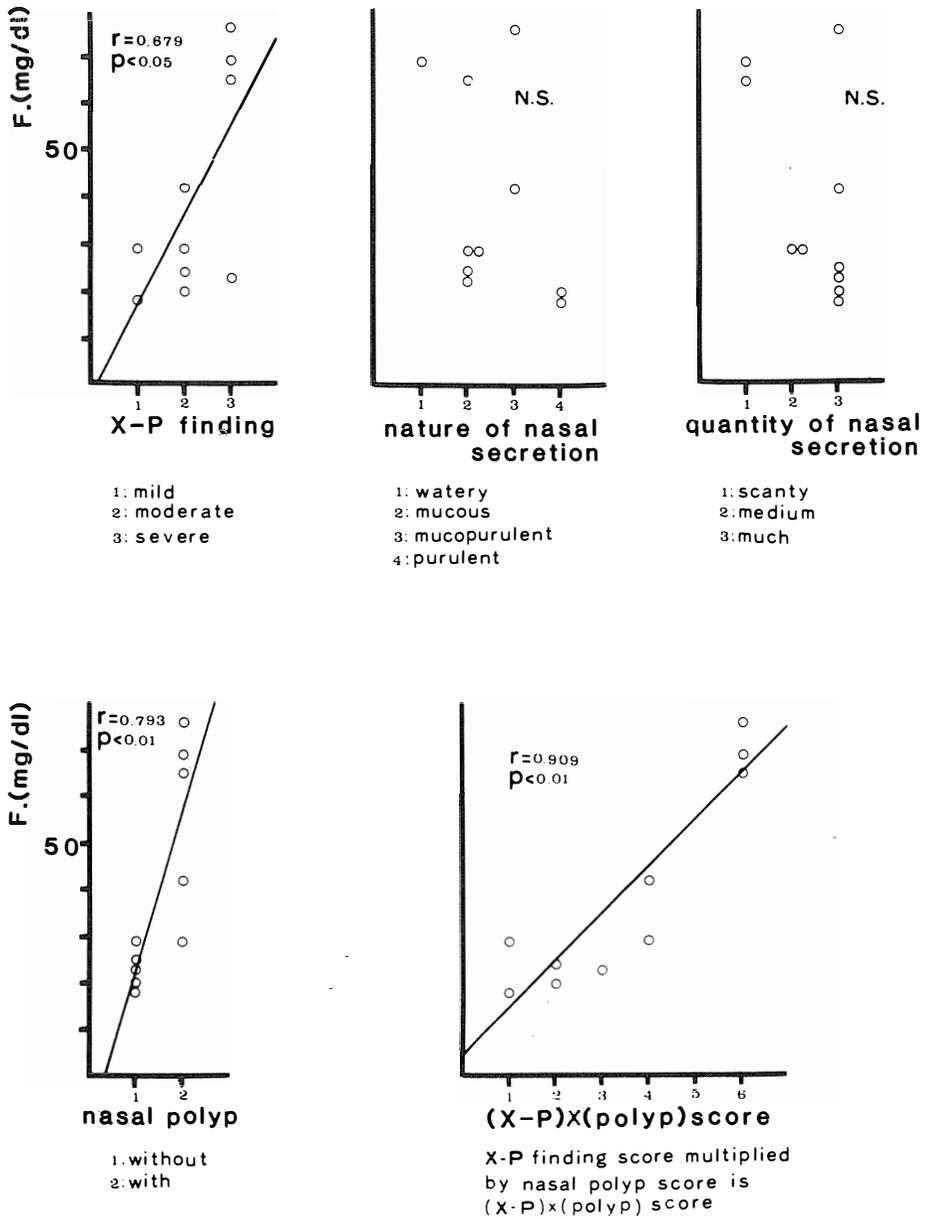
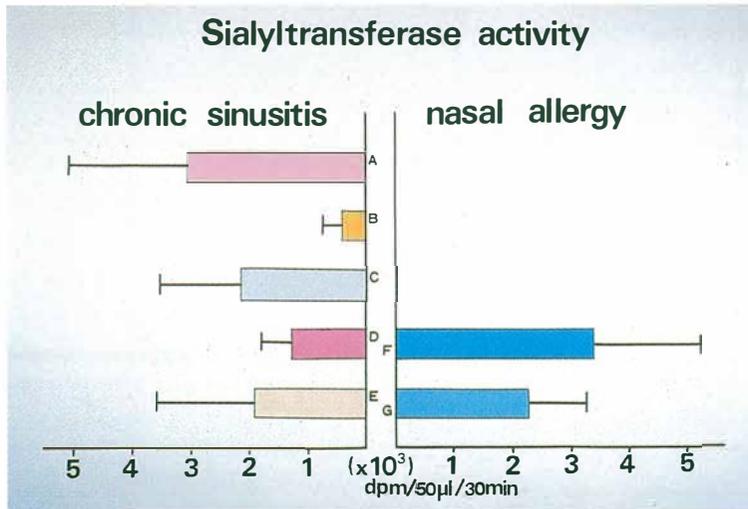


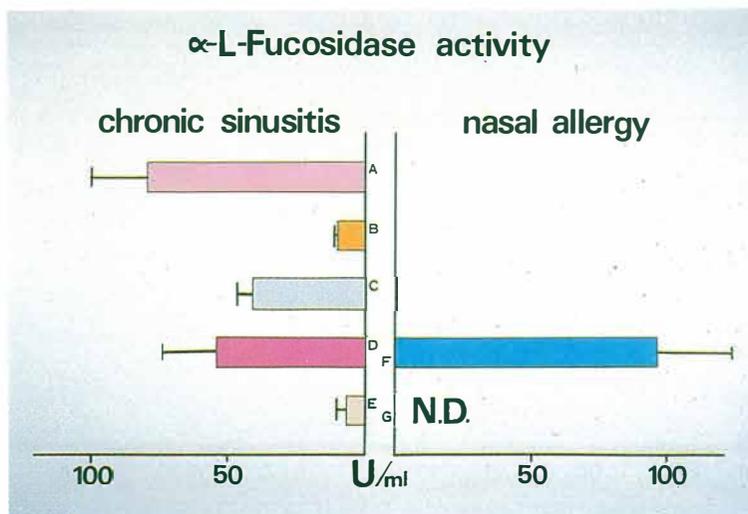
Fig. 42 Correlation between serum fucose and some clinical findings of chronic sinusitis (n=10).

成分として存在し、炎症や組織壊死を伴う疾患で、その病態の変化を反映して変動することが知られている。とくに、血清中におけるシアル酸値が $\alpha_1$ -酸性糖蛋白などの急性相反応物 acute phase protein と相関して、炎症、癌、リウマチ性疾患、膠原病などで増量することが注目されている。しかし、慢性副鼻腔炎患者の血清中シアル酸値の測定は橋本(1983)の報告(53.0 $\pm$ 4.5 mg/ml, n=4)をみるに過ぎない。

また、シアル酸の高値はCRP陽性例に多く見られることが報告されているが、今回の症例は全てCRP陰性であった。



**Fig. 43** Sialyltransferase activities in tissue extracts and nasal secretions of patients with chronic sinusitis or nasal allergy. Samples were incubated with CMP-<sup>14</sup>C-N-acetyl neuraminic acid and desialylated fetuin. Activities were quantitated by scintillation counting and represented as disintegration per minute of CMP-<sup>14</sup>C-NANA incorporated into desialylated fetuin in 50 µl sample at 37°C 30 min.  
 A : n=11, 3013±1999.4 dpm/50 µl/30 min B : n=3, 394.0±370.9  
 C : n=9, 2131.5±1388.1 D : n=4, 1319.7±585.8 E : n=15, 1904.1±1677.0 F : n=6, 3348.6±2029.5 G : n=6, 2218.9±943.5



**Fig. 44** α-L-Fucosidase activity of tissue extracts and nasal secretions with chronic sinusitis and nasal allergy was assayed using p-nitrophenyl-α-L-fucopyranoside as substrate. A unit of enzyme activity is defined as the amount of enzyme that hydrolyses 1 nmol of substrate per min. at 37°C. N. D: not detectable by this assay.  
 A : (n=10, 77.5±25.3 U/ml) E : (n=11, 7.92±7.1 U/ml)  
 B : (n=4, 13.65±6.6 U/ml) F : (n=5, 93.22±30.7 U/ml)  
 C : (n=8, 38.9±8.7 U/ml) G : (n=3, N. D.)  
 D : (n=5, 55.96±20.8 U/ml)  
 A > C (p < 0.005), F > C (p < 0.005)

ただ、血清中シアル酸が 80 mg/ml 以上の高値例は正常成人では 0/15 例、慢性副鼻腔炎症例 5/11 例、鼻アレルギーでは 8/21 例と後 2 者で比較的多くみられたことは等閑視すべきではなからう。今後に残された課題である。

一方、血清中のフコース値については、肝炎や悪性腫瘍患者で高値のみられることが報告されている。

今回の慢性副鼻腔炎や鼻アレルギー症例でも、血清中フコース値が高く、とくに前者において鼻茸があり X 線所見の高度例で正の相関がみられた。また、慢性副鼻腔炎鼻汁中のフコース値がシアル酸とともに鼻アレルギーのそれに比して有意に高いことは、前述のレクチンを用いた組織化学的所見とも全く一致し、かつ鼻汁の粘稠度とも密接に関係していることが判った。

粘膜病態を反映する有力な指標として、臨床的にも大いに価値あるものとする。

ところで、気道液におけるフコース、シアル酸値は、下気道の炎症性疾患の喀痰の性状との関係から広く研究されている。

そして、慢性気管支炎患者の喀痰中のシアル酸量は、膿性痰で高く、また冬季に高値を示すこと、フコースとともに痰の粘稠度と関係することなどが報告されている。しかし、鼻汁中のシアル酸値 ( $1.51 \pm 0.66$  mg/ml) やフコース値 ( $1.41 \pm 0.61$  mg/ml) は、喀痰のそれら ( $1.114 \pm 0.65$  mg/ml) ( $0.623 \pm 0.481$  mg/ml) に比して、明らかに高値を示していた。粘膜組織における腺構築の量的、質的相違が大きく関与していることはいままでのない。

一方、シアル酸転移酵素は、全ての動物細胞に存在するが、とくに肝細胞では大部分が膜結合型としてマイクロゾーム画分、とくにゴルジ装置と細胞表面の膜に存在し、また可溶型として血清や初乳にも存在することが知られている。しかし、本酵素についての臨床成績は、肝癌や RA 患者の血清で高値を示すとする報告などを除き未だ非常に少ないようである。

われわれは、鼻の炎症性疾患の粘膜や鼻汁中に本酵素の高い活性が証明され、炎症の程度とある程度相関することを明らかにした。今回は、血清中の本酵素の変動は検索し得なかったが、今後、これを含めて、malignant phase reactants や acute phase reactants などとの関連で本酵素の変動を検討する必要がある。

シアリダーゼやフコシダーゼ等の検索を含めた糖蛋白の生合成、分解の両酵素系について、総合的な検討がなされるべきは、論をまたない。

## 2. プロテアーゼ, プロテアーゼインヒビター

Protease and protease inhibitory activities were estimated in the nasal secretions from chronic sinusitis and nasal allergy, and in the tissue extracts from nasal and paranasal pathological mucosa using  $^3\text{H}$ -casein as substrate. And their  $\alpha_1$ -antitrypsin and  $\alpha_2$ -macroglobulin were measured by single radial immunodiffusion assay. Considerably high protease activities were revealed in the secretions from chronic sinusitis, low in the tissue extracts and less in the secretions of nasal allergy.

It was presumed that the greater part of proteases of nasal purulent secretions seemed to be originated from granulocyte elastase because of their optimal pH and reactions against ethylene-diaminetetraacetic acid(EDTA), L-cystein, phenyl-methylsulfonyl fluoride (PMSF) and ovomucoid trypsin inhibitor.

The  $\alpha_1$ -antitrypsin and  $\alpha_2$ -macroglobulin determined in the secretions from chronic sinusitis and in tissue extracts were not detected in the secretions of nasal allergy, in which trypsin inhibitory activities were considerably higher.

Furthermore, a low molecular weight protease inhibitor was partially isolated from the secretions of nasal allergy by gel chromatography and characterized. This protease inhibitor which had an apparent molecular weight of 10,000 daltons in sodium dodecyl sulfate gel electrophoresis showed inhibitory activities against bovine pancreatic trypsin and chymotrypsin, proteases from the purulent secretions of the nose, but not against porcine pancreatic elastase, human plasmin and papain. These results could be suggested that a low molecular weight protease inhibitor from allergic nasal secretions might be related to that of granulocytes, especially to eosinophilic leucocytes.

Elastase activity was measured in nasal secretions and mucosal extracts from patients with chronic sinusitis and in nasal secretions from patients with nasal allergy.

Elastase activity was  $0.43 \pm 0.21 \mu\text{g/ml}$  in secretion from chronic sinusitis,  $0.06 \pm 0.01 \mu\text{g/ml}$  in secretion from nasal allergy, and  $0.42 \pm 0.18 \mu\text{g/ml}$  in mucosa from chronic sinusitis.

There were significant differences ( $p < 0.005$ ) in elastase activity between secretion from chronic sinusitis and nasal allergy and also between secretion and mucosa from chronic sinusitis.

プロテアーゼは、消化酵素であるのみならず、生体内の種々の酵素を活性化したり、炎症時には血管透過因子や白血球遊走因子を産生して、その初期の段階では、反応過程を推進する。ところが、血中よりの fibrin によって炎症巣が限局されると、今度はその部に遊走して来た白血球が出すプロテアーゼが抗原物質を破壊したり、炎症産物を分解するなどして、局所病巣を修復して、治癒過程へ向うのを手助けする。

一方、プロテアーゼインヒビターについては、血清中の  $\alpha_1$ -AT,  $\alpha_2$ -M が中耳炎や気管支炎等の各種炎症性分泌物で認められ、なかでも  $\alpha_1$ -AT は顆粒球の elastase と複合物を形成して、その活性を阻害していることなどが知られている。

また近年、低分子プロテアーゼインヒビターが種々の体液から見出されて以来、鼻副鼻腔領域においても欧米の 2 ~ 3 の報告者により、鼻汁で証明されて、プロテアーゼに対す



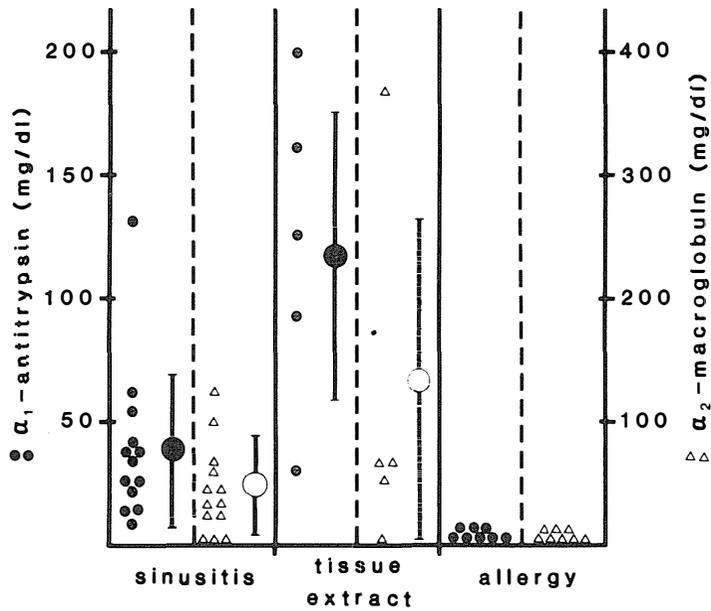


Fig. 47 Concentration of  $\alpha_1$ -antitrypsin and  $\alpha_2$ -macroglobulin in nasal secretions from the patients with chronic sinusitis and nasal allergy, and mucosal extracts.

°C, 30分処理では活性の低下は軽微で, 65°C, 30分の熱処理でもなお活性が一部残存することが判った。至適 pH は, 8.0 とややアルカリ側にあった。

次に, プロテアーゼインヒビターとしては,  $\alpha_1$ -AT と  $\alpha_2$ -M 量およびトリプシン  $2 \times 10^{-5}$ mg に対するインヒビター活性を測定した (Fig. 47)。その結果, 慢性副鼻腔炎組織抽出液, 鼻汁では,  $\alpha_1$ -AT と  $\alpha_2$ -M は, ある程度含まれているが, トリプシンインヒビター活性は, 鼻アレルギー鼻汁に比してかなり低値を示した (Fig. 48)。また, 鼻アレルギー鼻汁では,  $\alpha_1$ -AT と  $\alpha_2$ -M は測定限界以下であった。

一方, 鼻アレルギー鼻汁を慢性副鼻腔炎鼻汁に添加したところ, PMSF, EDTA, ovomucoid trypsin inhibitor では, 殆んど阻害を受けなかった慢性副鼻腔炎鼻汁中のプロテアーゼ活性が明らかに抑制されることが判明した (Fig. 49)。

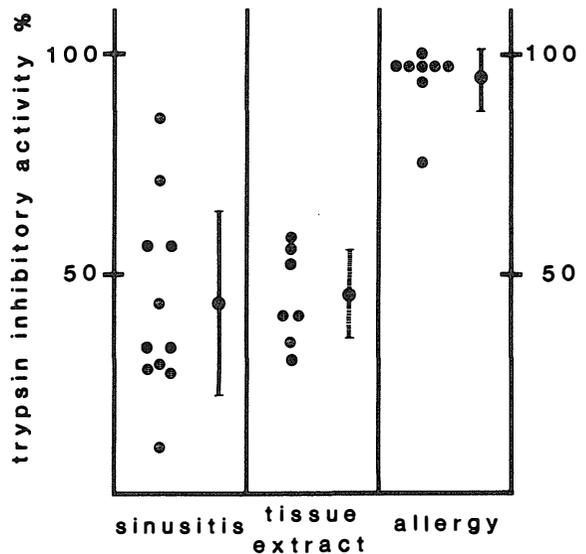


Fig. 48 Trypsin inhibitory activities of nasal secretions from the patients with chronic sinusitis and nasal allergy, and mucosal extracts. (trypsin  $2 \times 10^{-5}$ mg)

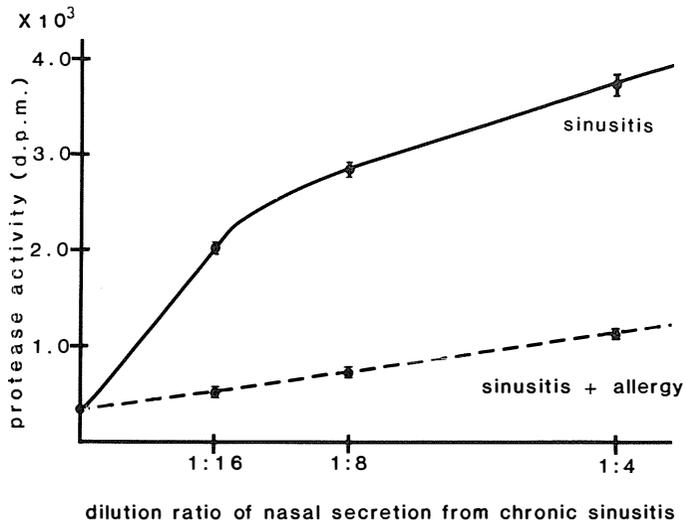


Fig. 49 The effects of nasal allergic secretions against the protease activities in nasal secretions from the patients with chronic sinusitis.  
 —; without nasal allergic secretions  
 - - - -; add nasal allergic secretions diluted 8 times

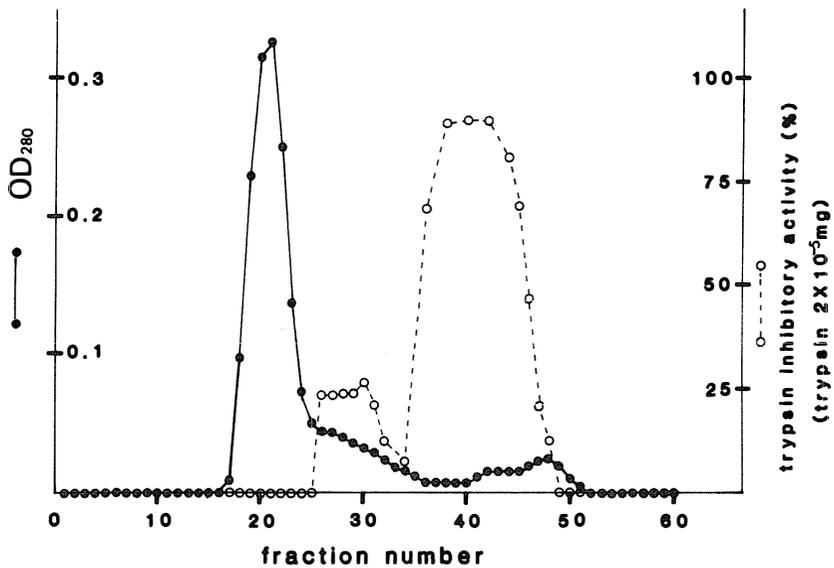


Fig. 50 Gel filtration in Sephadex G-150 of protease inhibitors from human nasal allergic secretions. The sample was applied to a Sephadex G-150 column (1.6 × 85 cm) and the column was eluted with DPBS (3.6 ml fractions; flow rate, 11 ml/hr). An aliquot (0.1 ml) from each fraction was used for trypsin inhibitory activity assay.

そこで、鼻アレルギー鼻汁を Sephadex G-150 にて分画し、各分画のプロテアーゼインヒビター活性を測定した。その結果、分画 No. 35～45に蛋白濃度は低いが強トリプシンインヒビター活性が見られ、そのインヒビターは、計算上、10,000の分子量をもつ蛋白であることが判明した (Fig. 50)。この分画を集めて、各種プロテアーゼに対するインヒビター作用を見た結果、bovine pancreatic chymotrypsin に対してはトリプシンと同様強い活性を示すが、porcine pancreatic elastase, ヒトプラスミン、パパイニンについては、インヒビター活性を示さないことが判った。SDS 電気泳動の成績から、このプロテアーゼインヒビターは、鼻アレルギー鼻汁蛋白中で、最も低い分子量 (約10,000前後) に相当する単一バンドとして抽出された (Fig. 51)。

さて、炎症に関与するプロテアーゼには、thiol-protease である炎症プロテアーゼと顆粒球由来の cathepsin 群プロテアーゼ, serine-protease であるエラスターゼ, プラスミンそ

して metal-protease の範疇に入るコラゲナーゼ等の生体由来のプロテアーゼ, その他各種細菌に由来するプロテアーゼがある。慢性副鼻腔炎鼻汁中のプロテアーゼは、比較的耐熱性であり、炎症プロテアーゼも否定できないが、各種プロテアーゼインヒビターや L-cystein 添加による反応成績からは、むしろセリンプロテアーゼである可能性が高い。しかも、至適 pH が 8.0 とアルカリ側にあることから、elastase とくに、鼻汁中のそれは、好中球由来の granulocyte elastase が主体をなすものと考えられる。この点、われわれのエラスターゼ活性の測定成績 (Fig. 52) で、慢性副鼻腔炎鼻汁中のそれが最も高く

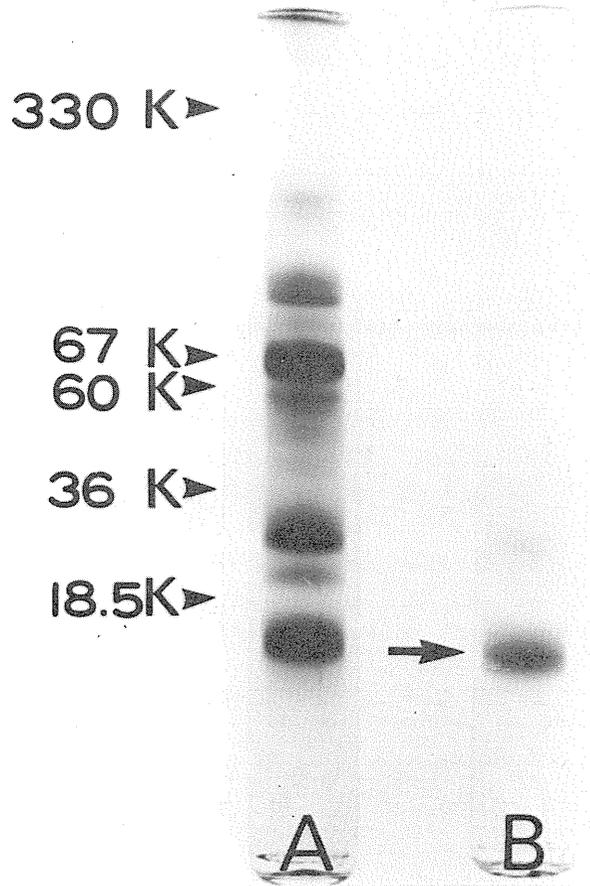


Fig.51 Determination of the molecular weight of protease inhibitor from human nasal allergic secretions by SDS-polyacrylamide gel electrophoresis. The protein standards were as follows: thyroglobulin (molecular weight 330,000), albumin (67,000), catalase (60,000), lactate dehydrogenase (36,000) and ferritin (18,500). A: before Sephadex G-150 chromatography B: fractions 35 to 45

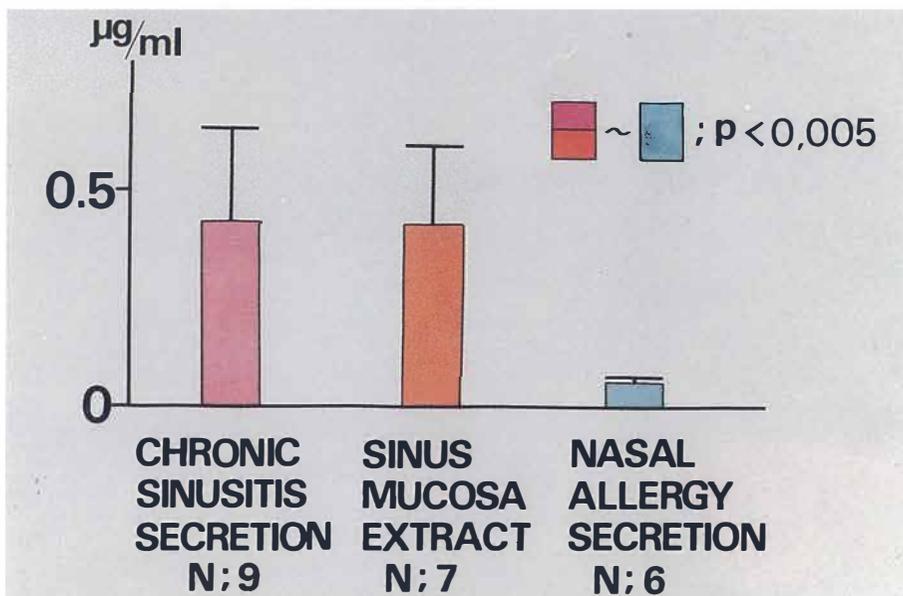


Fig. 52 Elastase activity was measured using the specific substrate "Suc-(Ala)<sub>3</sub>-pNA" by the modified method of Bieth et al.  
 In secretion of chronic sinusitis, elastase activity was  $0.43 \pm 0.21 \mu\text{g/ml}$ .  
 In secretion of nasal allergy, its activity was  $0.06 \pm 0.01 \mu\text{g/ml}$ , and was  $0.42 \pm 0.18 \mu\text{g/ml}$  in mucosal extracts of chronic sinusitis.  
 There were significant differences ( $p < 0.005$ ) between sinusitis secretion and allergic secretion, and between sinusitis mucosa and allergic secretion.

( $0.43 \pm 0.21 \mu\text{g/ml}$ ), 次いで慢性副鼻腔炎組織抽出液 ( $0.42 \pm 0.18 \mu\text{g/ml}$ ) で、鼻アレルギー鼻汁でのそれは非常に少なかった ( $0.06 \pm 0.01 \mu\text{g/ml}$ )。これら前 2 者のエラスターゼ活性値と鼻アレルギー鼻汁のそれとの間には、統計的に有意差が見られた ( $p < 0.005$ )。

一方、炎症病巣においてはプロテアーゼインヒターとして、 $\alpha_1$ -AT、 $\alpha_2$ -M、さらには  $\alpha_1$ -antichymotrypsin 等が血中より移行して、局所におけるプロテアーゼの過剰の働きを制御していることが想像に難くない。

われわれの測定成績においても、慢性副鼻腔炎鼻汁や組織抽出液で、このような血清由来のインヒター活性が証明された。しかし、低分子プロテアーゼインヒターは、顆粒球由来のプロテアーゼ活性の80~90%を抑制することが知られ、かつ本インヒターが急性肺炎などで血中活性が有意に上昇することなどから、急性炎症の反応産物とも考えられる。加えて、粘膜からの分泌液で高い活性が証明されることから、分泌物のプロテアーゼインヒターであることも推測され、粘膜炎症の局所で、重要な生体防御因子として機能するものである可能性が高い。鼻副鼻腔領域においてもこのような低分子プロテアーゼインヒターが、副鼻腔炎鼻汁中から見出され、antileukoprotease あるいは SI-I<sup>+</sup>などとして報告されている。しかし、これらは何れも、膿性分泌物から得られたものであって、われ

われのプロテアーゼインヒビターのごとく鼻アレルギー鼻汁により多量に証明されるものとはかなり異っている。

したがって、われわれの低分子プロテアーゼインヒビターは、恐らく全く新しいタイプのもので、しかも鼻アレルギーの病態とも深く関係するものと思われる。好酸球との関連が最も示唆され、極めて興味ある課題を投げかけている。

### 3 アラキドン酸カスケード代謝物

Quantitative analysis was performed in order to examine for the presence of the lipoxygenase and cyclooxygenase metabolites of arachidonic acid cascade in the nasal secretions, retention fluids and tissues obtained in surgical operation. Employed for the quantitation were RP-HPLC system, radioimmunoassay and bioassay using the isolated guinea pig ileum contraction. Presence of leukotriene (LT) C<sub>4</sub>, D<sub>4</sub>, E<sub>4</sub>, B<sub>4</sub>, 5-, 12-, 15-HETE, prostaglandin (PG) E<sub>2</sub> and PG F<sub>1</sub>α was demonstrated in all the samples examined. Possible contribution of these metabolic products to the onset of nasal allergy and inflammation was suspected.

最近数年間、プロスタグランディン (PG) とロイコトリエン (LT) 各系の物質は、基礎、臨床の各方面にわたる研究で、世間の注目を浴びている。とくに炎症との係り合いでは、LT と PG などの幾つかが、chemical mediator として、または従来の mediator と協力して、反応過程に何らかの形で関与していることが明らかにされた。鼻副鼻腔の炎症においても、これら lipoxygenase 代謝物や cyclooxygenase 代謝物の関与が想像されるが、これらに関する研究は、極めて数少なく、現在やっとその端緒についたばかりといえる。鼻副鼻腔の炎症性疾患についてこれらアラキドン酸カスケード代謝物 (Fig. 3) の係り合いを、より系統的に究明することは、これまで稔然としなかった病態を明らかにし、その治療分野で何らかの貢献ができることは疑いない。

**研究方法：**試料には慢性副鼻腔炎鼻汁、鼻アレルギー鼻汁、術後性頬部嚢胞貯留液、そして慢性副鼻腔炎洞粘膜、下甲介、鼻茸を用いた。

Lipoxygenase 代謝物には、多数の物質があるが、今回は、5-HETE, 12-HETE, 15-HETE, LTB<sub>4</sub>, LTC<sub>4</sub>, LTD<sub>4</sub>, LTE<sub>4</sub> の7種類について検索した。また、抽出および定量は、これらの物質の酸、アルカリ耐性度の違い、極性の高低、

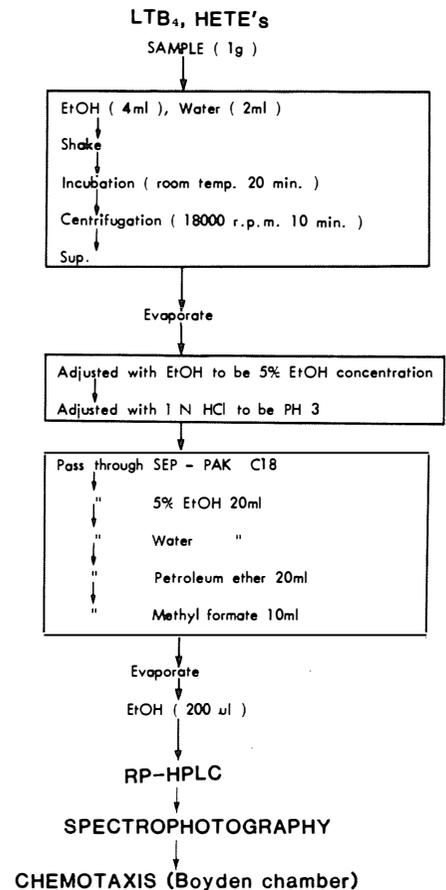


Fig. 53 Method of quantitative analysis of leukotrien (LT)B<sub>4</sub>, 5-HETE, 12-HETE and 15-HETE. The lipoxygenase products extracted from about 1g of samples were quantitated by RP-HPLC system. In order to ensure the qualification, UV-absorbance was analysed spectrophotographically and then the chemotactic activity of that products were demonstrated.

生物学的活性および活性濃度の差などから、HETE, LTB<sub>4</sub>とSRS-A (LTC<sub>4</sub>, LTD<sub>4</sub>, LTE<sub>4</sub>)の2群に分けて行われた。

前者の群は、Salari等の方法に従い、これを若干変更した方法で抽出定量した (Fig. 53)。

LTB<sub>4</sub>のUV吸収は、280 nm, HETEのそれらは232 nmで測定した。標準物質として、LTB<sub>4</sub>, 5-HETE, 12-HETE, 15-HETEをあらかじめ逆相高速液体クロマトグラフィー (RP-HPLC) にかけて、retention timeとピーク面積を確認しておいた。そして、試料の測定成績と比較して定量を行った。LTB<sub>4</sub>と12-HETEは<sup>3</sup>Hをラベルした標準物質を用いて、抽出からRP-HPLCより回収されるまでの過程における回収率を算出した。さらに、RP-HPLCより回収された各分画について、Spectrophotographyにより、HETE, LTB<sub>4</sub>の吸収スペクトルを検討し、また生物学的活性としての好中球遊走能を確認した。好中球遊走能は、Boyden Chamberを用いた等の方法に従った (後述の項参照)。

SRS-Aの抽出精製法は、腰原等の方法に従った (Fig. 54)。定量は、モルモット回腸収縮を用いたBioassayにより、LTC<sub>4</sub>, LTD<sub>4</sub>, LTE<sub>4</sub>の各分画別に行われた。さらに、SRS-Aの同定に、選択的活性阻害剤FPL 55712 (Fiscon CO.) (0.1 μg/ml)による拮抗反応をみて確認した。PGについては、鼻アレルギー、急性、慢性の各副鼻腔炎の鼻汁を対象にして、PGE<sub>2</sub>と6-keto-PGF<sub>1α</sub>をRISA (NEN, USA)で定量した。

**観察成績と総括:** Fig. 55は下甲介粘膜より得られたクロマトグラムの一部である。標準物質のretention timeに一致して、Lipoxygenase代謝物と思われる物質のピークが認められる。これら物質の [<sup>3</sup>H]-LTB<sub>4</sub>, [<sup>3</sup>H]-12-HETEを用いた回収率は、前者で77.4%, 後者で69.9%であった。

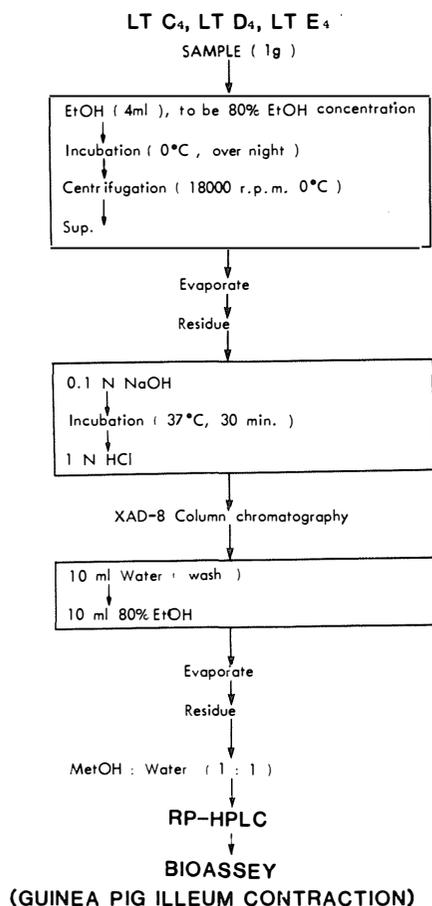


Fig. 54 Method of quantitative analysis of leukotriene (LT)C<sub>4</sub>, LTD<sub>4</sub> and LTE<sub>4</sub>. The lipoxygenase products extracted from approximately 1g of samples were separated by RP-HPLC system, and were quantitated by bioassay employing isolated guinea pig ileum contraction. The inhibitory effects of FPL 55712 were studied for the purpose of qualification.

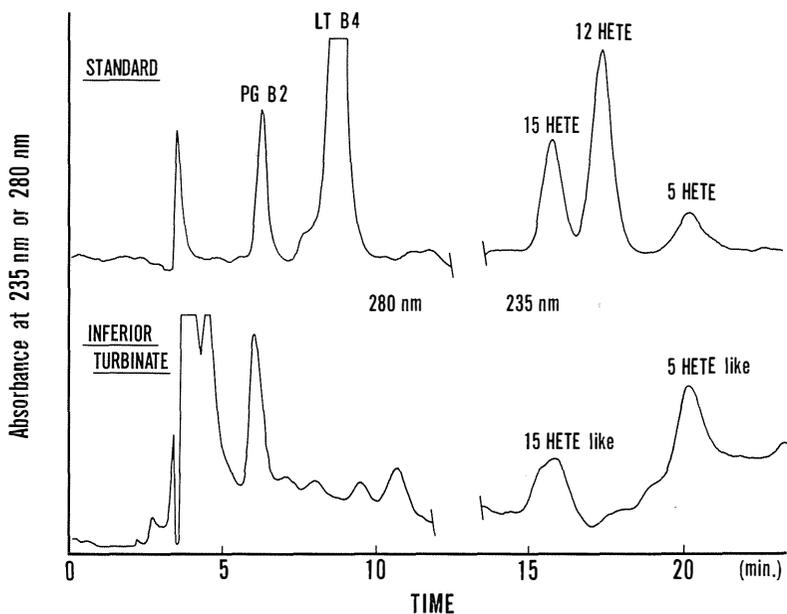


Fig. 55 Lipoxigenase products of the mucosa of the inferior turbinate.

Fig. 56 は、RP-HPLC より回収した Lipoxigenase 代謝物様物質の一例の spectrophotogram である。その結果、5-HETE, 12-HETE, 15-HETE 様物質は、UV 238 nm にピークを有することが確認された。また、LTB<sub>4</sub> 様物質は UV 270 nm に頂点を有し、260 nm と 280 nm に両肩をともなう 3 峰性の特徴ある形状をしめすことも確認された。

5-HETE, LTB<sub>4</sub> 様物質には、明らかな好中球遊走能がみられ、前者の走化指数は 1.6, 後者のそれは 3.0 であった。

Fig. 57 は、マグナス装置を用いたバイオアッセイ法による LTC<sub>4</sub>, LTD<sub>4</sub>, LTE<sub>4</sub> のモルモット回腸に対する収縮パターンである。

これら SRS-A 様物質は、モルモット回腸を緩徐に収縮させ、そのピーク値までの時間は 5 ~ 6 分であった。その収縮パターンの形状は、標準物質のそれに一致した。また、FPL 55712 を最終濃度 0.1  $\mu\text{g/ml}$  になるよう加えて拮抗反応をみた結果、速かな回腸の収縮抑制が認められた。

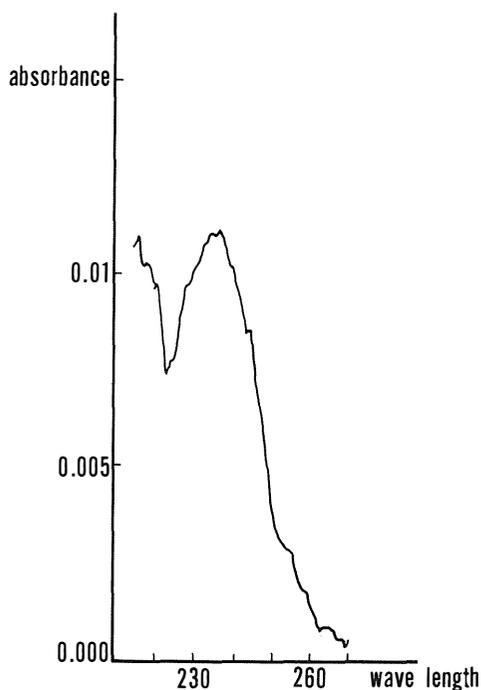


Fig. 56 Spectrophotogram of the 5-HETE like product.

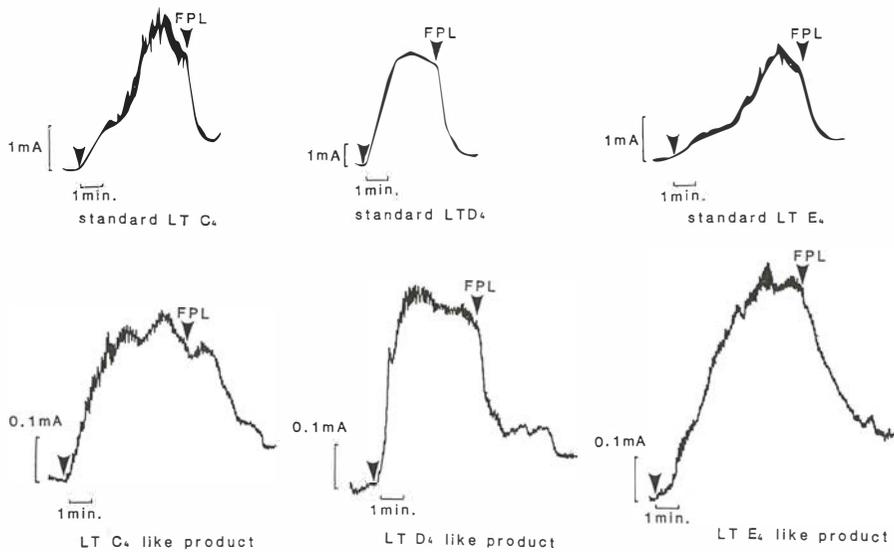


Fig. 57 Demonstrable pictures of ileum contraction phenomena applied SRS-A using Magnus method.

The upper three curves show recordings of contraction of guinea pig ileum after addition of standard LT C<sub>4</sub>, D<sub>4</sub> and E<sub>4</sub>, and the lower three curves show those of LT C<sub>4</sub>, D<sub>4</sub> and E<sub>4</sub> like products obtained in our study. The times required to reach the maximum contraction are about 5 min. and the both contraction are reduced by addition of FPL 55712 at a low concentration as 0.1  $\mu\text{g/ml}$ .

### QUANTITATION OF LEUKOTRIENES OF THE INFLAMMATORY TISSUES

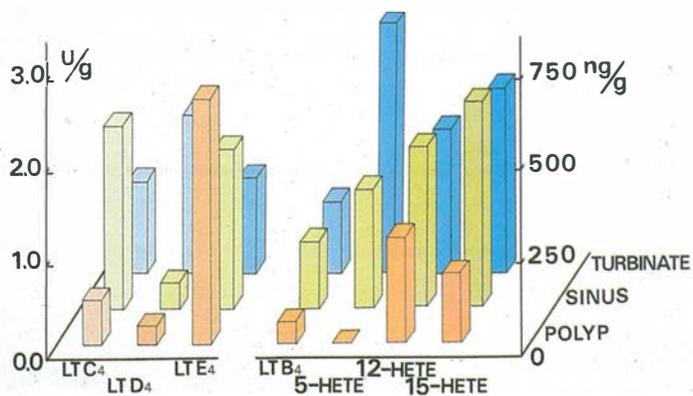


Fig. 58 Quantitation of LT B<sub>4</sub>, LT C<sub>4</sub>, LT D<sub>4</sub>, LT E<sub>4</sub>, 5-HETE 12-HETE and 15-HETE. Orange columns; tissue extracts from nasal polyp, Green columns; tissue extracts from mucosa of maxillary sinus of chronic sinusitis, Blue columns; tissue extracts from inferior turbinate of hypertrophic rhinitis.

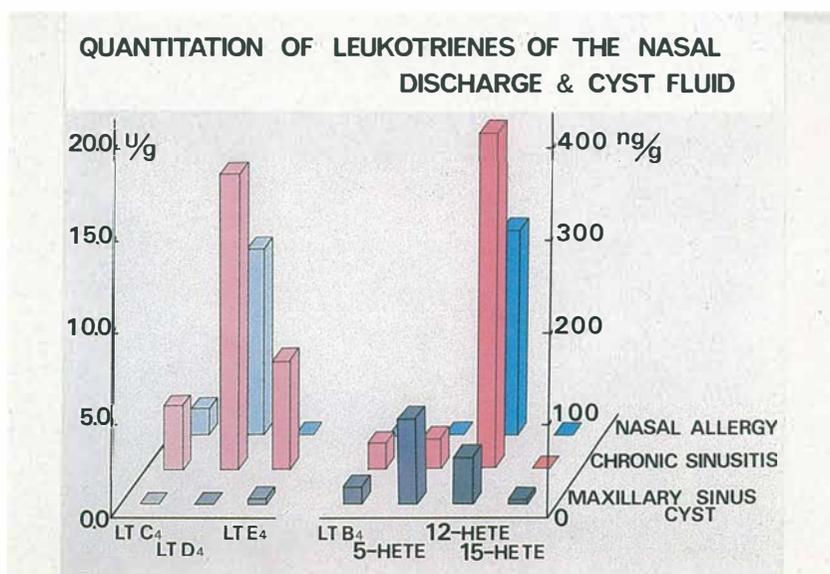


Fig. 59 Quantitation of LT B<sub>4</sub>, LT C<sub>4</sub>, LT E<sub>4</sub>, 5-HETE, 12-HETE and 15-HETE. Red columns; nasal secretion of chronic sinusitis, Blue columns; nasal secretion of nasal allergy, Gray columns; retention fluid of postoperative maxillary sinus cyst. One unit of LTC<sub>4</sub>, LTD<sub>4</sub> or LTE<sub>4</sub> was defined as the amount giving the same response as 5 ng histamine hydrochloride.

以上の Lipoxygenase 代謝物について組織抽出液別、および分泌液別の定量成績は、Fig. 58 と Fig. 59 である。その結果、SRS-A は慢性副鼻腔炎洞粘膜と鼻アレルギー下甲介で、ほぼ同程度に認められたが、鼻茸においては、LTE<sub>4</sub> が 2.7 U/g で、他は少量であった。また、LTB<sub>4</sub>、5-HETE、12-HETE、15-HETE については、下甲介で最も多い 5-HETE を除き、他の代謝物が洞粘膜においても、下甲介とほぼ同程度、しかも 15-HETE ~ LTB<sub>4</sub> の順で多く認められた。

鼻茸においてはこれら物質の存在は少く、5-HETE は証明できなかった。

さらに、分泌液については、慢性副鼻腔炎鼻汁とアレルギー鼻汁で SRS-A、とくに LTD<sub>4</sub> が認められたが、嚢胞貯留液では検出されなかった。また、LT B<sub>4</sub> などの代謝物は、慢性副鼻腔炎鼻汁と鼻アレルギー鼻汁で、12-HETE が最も多く認められたが、これらの試料では他の代謝物は少量ないしはほとんど証明し得なかった。嚢胞貯留液では僅かではあるが、5-HETE を最高値として証明された。しかし、何れの試料においても、15-HETE は極めて僅少であった。

一方、PG については全ての試料で、10 数 ng/ml から数百 pg/ml のオーダーで検出されたが、とくに急性副鼻腔炎鼻汁では PG E<sub>2</sub> が最も高値を示した (Fig. 60)。

生体は、細胞膜組成の一員であるリン脂質から、アラキドン酸を経て、化学構造の少しづつ異なる代謝物を産生して、これらがお互いに異なった生物学的活性作用を発揮してい

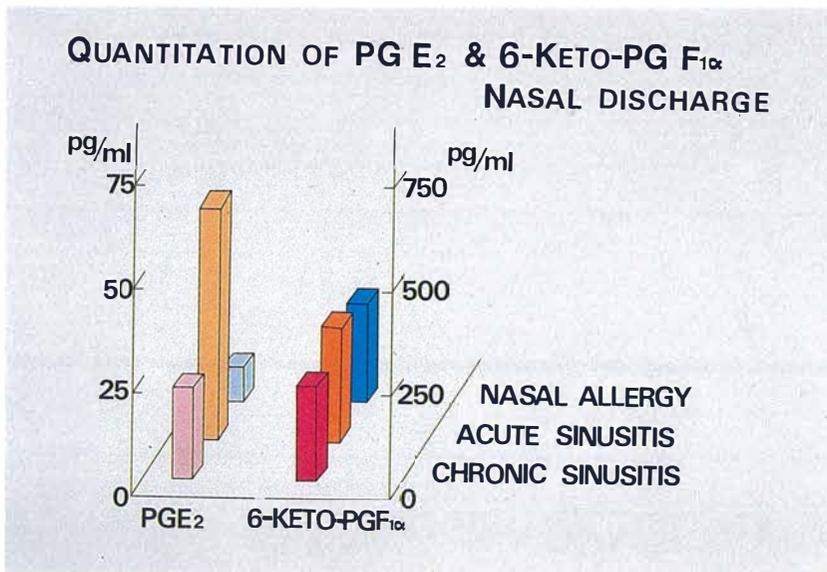


Fig. 60 Quantitation of prostagandins (PG) E<sub>2</sub> and 6-Keto-PG F<sub>1α</sub> in nasal secretion. Analysis was done by using radioimmunoassay. Red columns; nasal secretion of chronic sinusitis, Orange columns; nasal secretion of acute sinusitis, Blue columns; nasal secretion of nasal allergy.

ることは、先に述べた通りである。しかも、これらの物質は、生体が刺激されることで始めて、機能し、かつその場に合った代謝物を次々に産生するなどして自己はもとより他の細胞の機能をも微妙に調節している。これらの物質は、基礎、臨床の広い分野で、興味をもたれ、世は将に“PG, LT 時代”の感がある。しかし、これら生体内調節物質が、既知のコリン、アミンそしてキニン類の各物質などに全てとって代り、主役を演ずるものでないことは、いうまでもない。あくまでも脇役ではあるが、まだまだ未知の機能が秘められている可能性もあるので、これら物質についての過大評価は避けながら、また一方では、既知の薬理作用にこだわることなく、生体现象の細心な観察と研究が必要と思われる。

ところで、アラキドン酸カスケード代謝産物について、鼻副鼻腔疾患との係り合いで、研究したのは、1973年 Kalliner 等による、鼻茸と SRS-A の関係の報告である。彼等は鼻茸にアレルギー抗原を感作して、SRS-A の放出がみられることを確認し、鼻茸のアレルギー由来を立証しようとした。

しかし、この時点では、SRS-A の詳細な分析は行われていなかった。我々の鼻茸の成績でも SRS-A の存在が確認でき、しかもその中で特に LTE<sub>4</sub> の値が高いことを明らかにした。しかし、同時に、慢性副鼻腔炎洞粘膜や下甲介粘膜で LTE<sub>4</sub> のみならず LTC<sub>4</sub> が、かなりの量確認でき、また下甲介粘膜では、LTD<sub>4</sub> がより高値を示す事も確かめられた。そして、鼻汁においては、慢性副鼻腔炎鼻汁とアレルギー鼻汁で LTD<sub>4</sub> が、比較的高い値を示し、LTC<sub>4</sub> と LTE<sub>4</sub> も僅かながらみられるのに対して、術後性頬部嚢胞においては、こ

れら SRS-A は殆んど検出されなかった。

加えて各組織抽出液における他のリポキシゲナーゼ代謝物の成績から、血管透過因子に関与する SRS-A の場合、副鼻腔炎洞粘膜は、鼻茸とよく近似した値をとり、一方、白血球遊走因子のそれらでは、鼻茸よりはむしろ下甲介粘膜に近い値が示された。鼻茸の組織学的特徴にもてらして、非常に興味ある成績と言える。しかし、他方では、副鼻腔炎鼻汁と鼻アレルギー鼻汁間でリポキシゲナーゼ代謝物のスペクトルが極めて類似する傾向の見られることは、副鼻腔炎の病態に何らかの形でアレルギーが関与していることを示すものと思われる。そして、また鼻アレルギーの病態が、SRS-A 以外の物質や発症メカニズムにより深く依存していることを示唆している。この点、Änggard 等の Vidian 神経刺激実験による鼻汁中の SRS-A の増加が vasoactive intestinal polypeptide (VIP) や substance P を介して、マスト細胞や好塩基球から生成されて生ずるらしいとする報告は、一考に値する。

LTD<sub>4</sub>には細静脈の血管透過亢進作用がみられ、かつ内皮細胞に本物質に対する受容体が存在するらしいこと、また、LTC<sub>4</sub>や LTD<sub>4</sub>には気道液の分泌亢進作用もみられるので、これら物質は鼻粘膜の浮腫や分泌物の増加に、一次的あるいは二次的に関与していることは否定できない。

これらの血管透過亢進作用は、PGE<sub>2</sub>、I<sub>2</sub>自身では比較的弱いがヒスタミンやブラジキニンの作用を増強することによって、結果的に顕著となることも知られている。

PGに関する鼻科領域の研究としては、1977年の Okazaki 等の報告が最初である。彼等は、ブタ草花粉症の鼻汁の半数に PGE<sub>1</sub>が見られたが、好酸球の多寡とは相関がなく健康成人の鼻洗浄液でも見られることから、アレルギー反応との関係を必ずしも肯定していない。むしろ、鼻汁採取時における粘膜局所の機械的刺激によることを類推している。われわれの場合、鼻アレルギー鼻汁以外にも、急性、慢性副鼻腔炎鼻汁中で PGE<sub>2</sub>、6-Keto PGF<sub>1α</sub>の存在が認められている。とくに、PGE<sub>2</sub>が急性炎症の鼻汁で多く観察されたのは、局所での PG 産生の亢進起点が働いているものと考えたい。

粘膜炎症病態の病期を類推し得るパラメーターとして、極めて有用であるばかりか、ロイコトリエン系物質の消長とともに、鼻副鼻腔の炎症性疾患の診断や治療に役立つものと思われる。

## 4 S-IgA と補体

Quantitative analysis of secretory IgA and serum type IgA in nasal secretions were carried out by the electroimmunodiffusion technique devised by Tsukuda. Antibody activities of secretory IgA and total IgA in nasal secretions to M-protein were determined by ELISA method. Mean concentrations of secretory IgA and serum type IgA in nasal secretions in the group of chronic sinusitis significantly exceeded those of normal subjects. However, antibody activities of secretory IgA and total IgA in the groups of chronic sinusitis and nasal allergy were lower than those in normal subjects.

Quantities of complement (C 3, C 4, C 5) protein were measured in nasal secretion and tissue extract of patients with chronic sinusitis, nasal allergy and acute rhinitis. Quantitating were made with single radial immunodiffusion method. In nasal secretion, one fourth to one sixth of normal serum level C 3, C 4 were detected in chronic sinusitis, however not detectable in nasal allergy and acute rhinitis. Quantities of C 5 were variable; in allergy not detectable, in chronic sinusitis smaller amount, in acute rhinitis much more level than normal sera were detected. In tissue extract of chronic sinusitis, these three components were detectable.

鼻副鼻腔の炎症性疾患と免疫グロブリンの研究は、すでにかかなりの報告がなされ、その意義については、ほぼ論議され尽くされているといっても過言でない。しかし、従来のように抗体として、抗分泌因子を用いた免疫拡散法では、遊離分泌因子が混入するため、その精度は必ずしも正確でなく、また、気道液中の（血清型）SIgA の定量は困難であった。事実、報告者によって、呼吸器疾患の気道液中における SIgA 値に差がみられていた。そこで今回は、佃等の免疫拡散法を用いて、鼻汁中の SIgA, IgA を分別定量した。また、間接 ELISA 法により、 $\beta$ 溶連菌の膜抗原であるM-蛋白に対する SIgA および IgA の抗体活性を測定した。

対象は、正常成人50例、慢性副鼻腔炎症例40例、通年性鼻アレルギー症例30例の計120例である。

検体は、鼻粘膜に付着した鼻汁を Juhn-Tym-Tap（中耳腔貯留液採取用）を用いて、粘膜刺激がないように注意深く吸引採取した。

補体 C 3, C 4, C 5 については、別の対象群として選んだ鼻アレルギー鼻汁、慢性副鼻腔炎鼻汁、洞粘膜、鼻茸、急性鼻炎鼻汁等を中心に、単純免疫拡散法で測定した。

**成績と総括：**鼻汁中の SIgA は、正常者が  $201 \pm 153$  mg/dl, 慢性副鼻腔炎症例で  $389 \pm 269$  mg/ml, 鼻アレルギー患者で  $229 \pm 158$  mg/dl であった (Fig. 61)。慢性副鼻腔炎症例の鼻汁の SIgA 値は、正常者および鼻アレルギー症例のそれらに比して有意に高値をしめた ( $p < 0.001$ ,  $p < 0.01$ )。しかし、後 2 者間には有意差は証明されなかった。

IgA については、正常者のそれでは、 $13 \pm 16$  mg/dl, 慢性副鼻腔炎症例では  $25 \pm 20$  mg/dl, 鼻アレルギー症例  $12 \pm 13$  mg/dl であった。そして本 IgA 値においても、慢性副

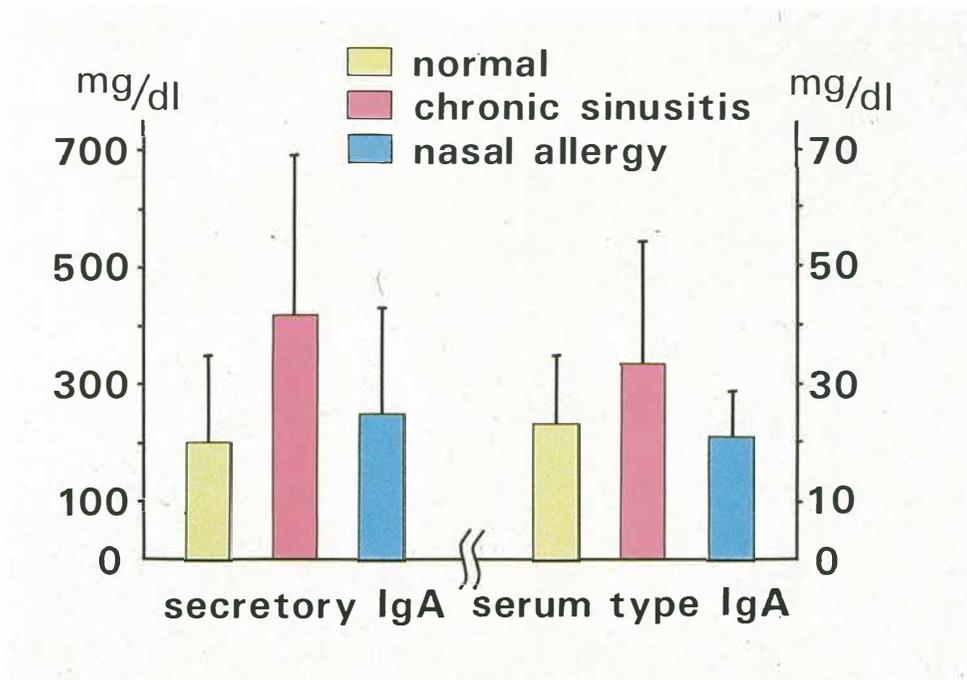


Fig. 61 Mean concentrations of secretory IgA and serum type IgA in nasal secretions. The mean values of both secretory IgA and serum type IgA in the group of chronic sinusitis are greater than those in normal subjects.

鼻腔炎鼻汁では、他の2者に比して有意に高かった ( $p < 0.01$ )。

ところで、アルブミンは鼻副鼻腔粘膜局所では産生されず、血液から移行、漏出するが、鼻汁中のそれは、正常者で  $113 \pm 105$  mg/dl 慢性副鼻腔炎症例  $188 \pm 146$  mg/dl、鼻アレルギー症例  $193 \pm 119$  mg/dl であった。正常者に比して、後2者の疾患症例で、鼻汁中アルブミン量が有意に高値をしめしていた ( $p < 0.01$ )。

また、鼻汁中の総蛋白量は、正常者で  $1,541 \pm 957$  mg/dl、慢性副鼻腔炎症例  $2,416 \pm 1,446$  mg/dl 鼻アレルギー  $1,205 \pm 769$  mg/dl であった。慢性副鼻腔炎症例の鼻汁中総蛋白量は、他2者のそれらに比して有意に高値を示した ( $p < 0.001$ )。

M-蛋白に対する SIgA の抗体価陽性率は、正常者で68%、慢性副鼻腔炎症例と鼻アレルギー症例ではともに43%であった (Fig. 62)。

また IgA のそれは、正常者で64%、慢性副鼻腔炎症例55%、鼻アレルギー症例27%であり、ともに正常者より慢性副鼻腔炎や鼻アレルギー症例で低い傾向がみられた。

以上、鼻汁中の SIgA、IgA 値がともに慢性副鼻腔炎症例で、鼻アレルギー症例や正常成人より有意に高値をしめし、一方、M-蛋白に対する SIgA と IgA の抗体活性が、慢性副鼻腔炎鼻汁と鼻アレルギー症例で、正常者のそれに比して低値をしめすことが判った。

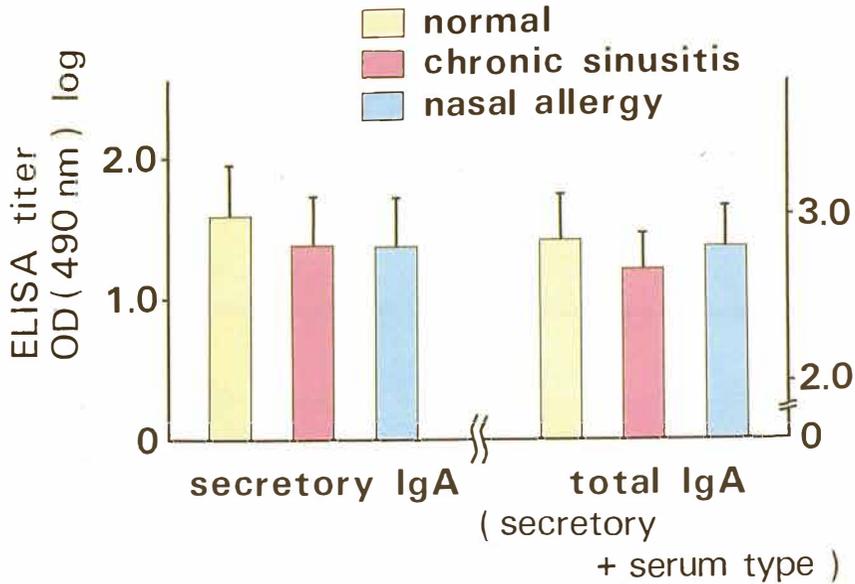


Fig.62 Mean values of ELISA titers of secretory IgA and total IgA against the M-protein in nasal secretions. The mean values of both secretory IgA and total IgA in groups of chronic sinusitis and nasal allergy are significantly lower than those in normal subjects.

このことは、慢性副鼻腔炎では、炎症反応により、局所粘膜からの分泌が過多となり、それに伴い SIgA が、また血管透過亢進の結果、IgA とアルブミンの漏出が生ずるが、局所免疫としての特異抗体活性を有する SIgA の産生は低下していることが考えられる。

これに関して、坂倉等は、慢性副鼻腔炎の免疫学的研究の中で、鼻汁中の Secretory Component (SC) 値が、上顎洞貯留分泌物のそれよりも高いことについて、その原因として炎症にともなう粘膜上皮の障害の受け方が、上顎洞でより高度なため、SC 生成能が低下しているのであろうと推定している。

また、Medici 等は喀痰中の IgA 値と炎症の程度を検討して、短期間、軽症の気管支炎の場合には、炎症の程度に応じて、IgA 値は増加するが、長期間、重症例においては、この傾向がみられないことから、気管支粘膜上皮の障害に基づく、SC 欠除を推定している。

一方、SIgA には、プロテアーゼに対する強い抵抗性のあることが知られている。したがって、炎症時に粘膜病巣では、SIgA 自身が免疫反応に積極的に加担する一方、これらプロテアーゼとの葛藤を通じて多元的に生体防御の役割を演じているものと思われる。しかし局所病変が遷延化し、また高度であると、他の様々な防御因子も修飾されて作用するので、これら複雑な生体反応の制御が、単に Ig の動態のみで理解し得ないことはいま

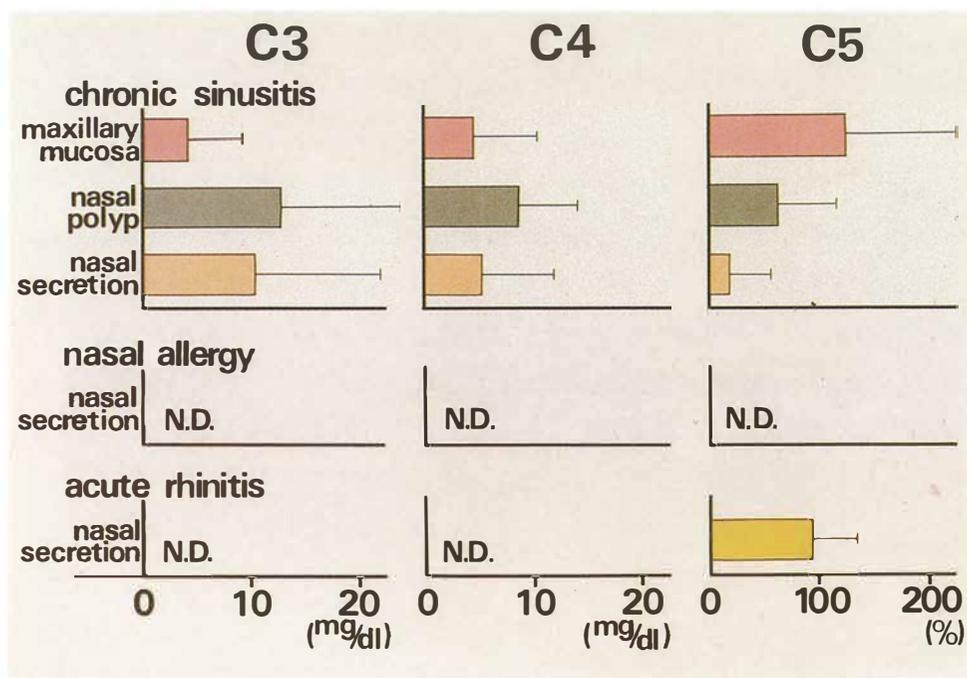


Fig. 63 Quantities of complement (C 3, C 4, C 5) protein in tissue extract and nasal secretion of patients with chronic sinusitis, nasal allergy or acute rhinitis. Assaies were made with single radial immunodiffusion method (SRID). Quantities were represented as mg/dl in C 3 and C 4; % to normal human serum level in C 5.

N. D. = not detectable

extract of maxillary mucosa (N=9), extract of polyp (N=7 in C 3, C 4, N=6 in C 5), nasal secretion of chronic sinusitis (N=15 in C 3, C 4, N=6 in C 5), nasal secretion of allergy (N=7) nasal secretion of acute rhinitis (N=4)

でもない。

そこには補体系、プロテアーゼインヒビター、そして最近話題のPGやLTの関与や、貧食細胞などの参画、活躍などにより、宿主をめぐる防御作用は、幾重にも償われているからである。なかでも、補体は、炎症の場でSIgAのように表舞台では華しく立ち回ることはないが、細胞の溶解反応や溶菌反応、白血球遊走能、免疫粘着反応などの機能を介して、炎症反応の火消し役としての作用も有している。

しかし、血清を除く体液成分において、補体活性を検索した成績は極めて少なく、脳脊髄液や関節液で2～3の報告をみるに過ぎない。耳鼻咽喉科領域においては、主として扁桃との関係で血清の補体価や免疫組織化学的な研究と、悪性腫瘍や中耳炎の極く一部で検索されているのみで、鼻科領域でのそれは皆無に等しい。今回、われわれは、慢性副鼻腔炎上顎洞粘膜と鼻汁、鼻茸、急性鼻炎鼻汁、鼻アレルギー鼻汁について、補体C3、C4、

C5, を測定したが (Fig. 63), その結果, 鼻アレルギー鼻汁では, 全ての補体が検知できず, 急性鼻炎鼻汁では C5 のみが, 血清レベルに近い値として認められ, そして慢性副鼻腔炎洞粘膜では, C5 が血清レベル値以上, 鼻汁ではその約 5 分の 1 量, また C3, C4 値は, 洞粘膜, 鼻汁, 鼻茸 3 者に, とともに数 mg/dl の単位で検出された。このように, 鼻汁における補体価は, 血液以外の他の体液中のそれらに比べると, 異常に高いのが判った。

補体 C3, C5 は, 細菌とくにグラム陰性桿菌のエンドトキシンや多糖体などの細胞損傷が引き金となって生じたプロテアーゼなどを介して活性化されること, また PG や LT の代謝回転を促進し, その結果これらによる血管透過と白血球遊走が招来されること等々の報告に照らして, その成績の意義が十分理解できる。

最後に, 今回得られた M-蛋白に対する SIgA および IgA の抗体活性が, 鼻アレルギー症例においても低下していたことは, 慢性副鼻腔炎病態の背景に鼻アレルギーの関与を示唆しているものといえよう。前述のアラキドン酸カスケード代謝物の成績とも併わせ考え, その感を一層強くするものである。

## 5 白血球遊走因子と血管透過因子

Neutrophil chemotaxis in patients with nasal disease was studied by modified Boyden chamber technique. Neutrophils were obtained from healthy volunteers, patients with chronic sinusitis, and with nasal allergy. FMLP, nasal discharge and retention fluid were used as chemotactic stimuli. Retention fluids were obtained from postoperative maxillary cyst

The study indicated that neutrophil chemotaxis was more active and varied in patients with chronic sinusitis than in healthy volunteers and patients with nasal allergy. Furthermore, chemotactic activity was very high in nasal secretion from patients with chronic sinusitis and extremely low in that from patients with nasal allergy.

炎症巣には、炎症細胞の遊走、浸潤がみられ、異物や代謝廃棄物を貪食処理したり、酵素による分解を行って、病巣を修復過程に導くことは衆知のことである。したがって、これら遊走細胞の機能とそれを遊走する因子との関係を明らかにすることは、炎症の病像を理解し、また宿主の炎症に対する防御機能を知る上で非常に大切である。

鼻副鼻腔炎の病態を解明する一手段として疾病と好中球機能との関連を検索した。

**研究方法：**①正常者、慢性副鼻腔炎患者、鼻アレルギー患者の各好中球の合成 chemotactic peptide FMLP に対する遊走能，②慢性副鼻腔炎鼻汁と術後性頬部嚢胞貯留液，鼻アレルギー

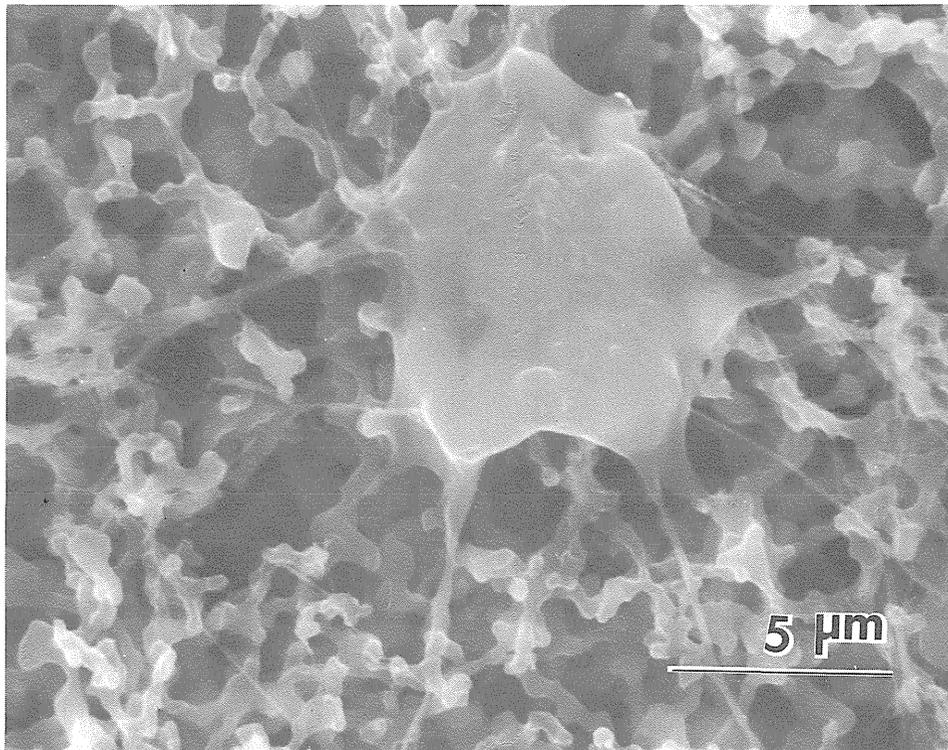


Fig. 64 Scanning electronmicrogram of a migrated leucocyte penetrated millipore filter.

ギー鼻汁に対する正常者好中球の遊走能等について検索した。

好中球浮遊液は、遠沈、溶血操作を行った後、最終的に  $1 \times 10^6$ /ml 個がヒトアルブミン添加 Hanks 液中に含まれるようにした。

FMLP は Hanks 液で  $1 \times 10^{-6}$  から  $1 \times 10^{-10}$  mol/L まで10倍希釈したものを、鼻汁は PBS で4倍に希釈し、ホモゲナイズ後、20,000 G で低温遠沈し上清を40倍から1,280倍まで倍数希釈したものを用いた。また、細菌除去のため検体は直径  $0.22 \mu$  の filter を通して用いた。

遊走能の測定は、直径  $3 \mu$  の filter を用いて Boyden chamber 法 (3時間恒温器に静置) で行った。そして、filter を鉄へマトキシリンで染色し、光顕400倍で  $40 \mu$ ,  $60 \mu$ ,  $80 \mu$ ,  $100 \mu$  として filter 下面の各深さにおける好中球数を各15視野検鏡し、算定した。Fig. 64 は、その SEM 像である。

chemotactic index (CI) は次の式で表わした。

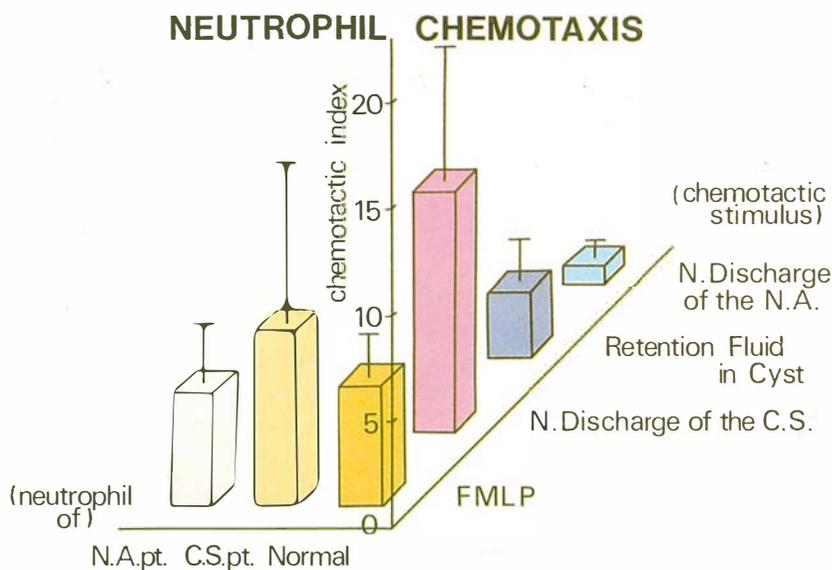


Fig. 65 Neutrophil chemotaxis in patients with nasal disease. Neutrophils were obtained from healthy volunteers (N=8), patients with chronic sinusitis (C. S. pt. N=8), and nasal allergy (N. A. pt. N=4). FMLP ( $1 \times 10^{-8}$  mol/L), nasal discharge and retention fluid (diluted with PBS 1:40) were used as chemotactic stimuli. Retention fluids (N=3) were obtained from postoperative maxillary cysts.

FMLP=f-Met-Leu-Phe

N. Discharge=nasal discharge, N. A. =nasal allergy (N=6). C. S.= chronic sinusitis (N=9).

Chemotactic index=A-B/B. (A= FMLP, nasal discharge and retention fluid value, B=control value). Chemotactic index was expressed as mean and standard deviation.

$$CI = (A - B)/B$$

A : FMLP or nasal discharge value

B : Control value

FMLP に対する好中球遊走能は、全症例が本物質の  $1 \times 10^{-8} \text{ mol/L}$  でピークに達していた。そこで、FMLP  $1 \times 10^{-8} \text{ mol/L}$  における各疾患別症例の CI をみると、慢性副鼻腔炎患者の好中球は 8.2 で、正常者の 5.7、鼻アレルギーの 5.4 に比して、やや高い傾向が見られた (Fig. 65)。

鼻汁に対する正常者の好中球遊走能を検討すると、副鼻腔炎鼻汁と術後性頬部嚢胞貯留液の CI は鼻汁濃度とほぼ相関していた。そして副鼻腔炎鼻汁は、40倍希釈濃度で、 $1 \times 10^{-8} \text{ mol/L}$  FMLP の約 2 ~ 4 倍の値で、平均 11.2 と高値を示した。一方、鼻アレルギー鼻汁の CI では、0.86、術後性頬部嚢胞貯留液で 3.16 であった。また、CI と鼻汁中蛋白量との間には有意の相関が見られた ( $r=0.62$ )。

好中球の機能の点から、単純に慢性炎症の機序を考えると、次の二つのことが考えられる。第一は好中球の遊走運動能が乏しく、病巣へ十分集簇しないため生体防御機能に欠陥の生じている場合であり、第二は好中球遊走能が異常に高いか、あるいは局所における遊走因子が強大なため、過剰に集簇した好中球が、組織障害性に働いている場合である。前者の例としては、Lazy-leucocyte Syndrome, chediack-Higashi Syndrome として、臨床的にも知られている。また、最近、小児の反復性慢性中耳炎においても好中球の遊走能不全が報告されている。

一方、後者の例としては、慢性関節リウマチなどの自己免疫疾患がある。したがって、慢性副鼻腔炎、鼻アレルギーさらには鼻副鼻腔の難治性炎症疾患についても、患者自身の好中球の遊走能の状態と、それら鼻汁に含まれる遊走因子の両面から検討することは無意味でない。

今回の正常者白血球の遊走能に関する研究では、慢性副鼻腔炎鼻汁が鼻アレルギー鼻汁や FMLP に比して、明らかに高い CI を示すことが判明した。これらの成績は、Bernstein 等や Giebink 等の報告に一致している。このような CI の成績は鼻汁塗沫標本で多量の好

Bacterial	C3-and C5-cleaving enzymes, Peptide, Lipid, Phospholipid
Viral	C3-and C5-cleaving enzymes, Virus related cell products
Complement related	C3 fragments, C5 fragments, C567
Plasma enzymes	Kallikrein, Plasminogen activator
Immunoglobulin	Leucoegresin, Ig-M Fc $5 \mu$ factor
Cellular	Chemical mediator (from neutrophil, macrophage, lymphocyte, mast cell, fibroblast)
Arachidonic acid related	HETE, Leukotriene B
Others	Collagen breakdown productus, fibrinopeptides, FMLP

Fig. 66 Chemotactic factor for neutrophil

中球や線維成分、組織の破壊産物等が観察されたわれわれのデータに照らして納得できるものでもある。ところで、鼻汁中の好中球遊走因子としては、Fig. 66 に示すような chemotactic factor が考えられる。

今回の慢性副鼻腔炎症例では、鼻汁中の蛋白と CI との間に高い相関が見られるので、好中球の遊走能は、蛋白成分と関係があることは否定できない。

慢性副鼻腔炎鼻汁中に、補体 C 3, C 4, C 5, なかでも C 3 が平均  $16.6 \pm 13.2 \text{ mg/dl}$  と高値を示すことも判明しているのです、これらの影響も大きいものと思われる。

その他、 $\text{LTB}_4$  や HETE などが鼻汁中で確認されているので、これらの関与も見逃せない。以上の成績からは、慢性副鼻腔炎の場合、好中球の炎症巣への集簇が悪いとは考えられず、それよりもむしろ、局所における好中球の機能亢進ないしは好中球が過剰に集簇したために、局所の炎症を遷延化し、これらに他の要因も加わって、一層難治性になり得るのではないかと考えるのが妥当であろう。

今後、好中球の貪食能、顆粒分泌能などについて、疾患別に検討すべきは論をまたない。病態を探るに最も基本的ではあるが、また、種々困難の多い問題でもある。

血管透過因子の測定は、新田法に準じて行った。家兎（体重  $2.5 \sim 3 \text{ kg}$ ）を用い、鼻汁希釈液を皮内注射後に、5% Evans Blue 液を静注し、30分後に皮膚を摘除した（Fig. 67）。色素を抽出して、 $620 \text{ nm}$  の波長で吸光度を測定して血管透過性の程度を判定した。

その結果、副鼻腔炎鼻汁による血管透過性は、注射5分後に最大となり、30分後には半減した（Fig. 68）。その後は、6時間まで経時的に観察したが変化はみられなかった。一方、鼻アレルギー鼻汁の場合、1.5倍に濃縮したサンプルで、僅かに血管透過性がみられた（5分値： $0.695 \pm 0.32 \text{ mg}$ 、15分値： $0.453 \pm 0.24 \text{ mg}$ ）。また、その time course は副鼻腔炎



Fig. 67 Measurement of the vascular permeability ; extraction of Evans blue from rabbit skin.

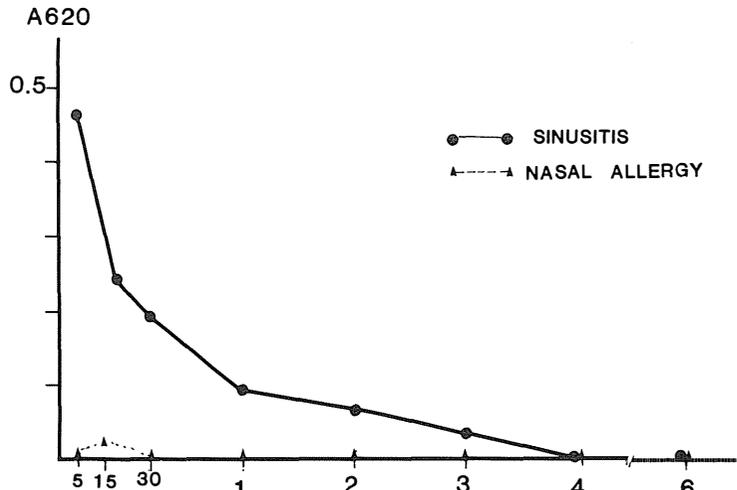


Fig. 68 Comparison of changes of the vascular permeability in rabbit skin induced by the nasal fluid extracts in the patients with chronic sinusitis and with nasal allergy.

鼻汁と大差なかった。

以上の成績は、副鼻腔炎鼻汁には鼻アレルギー鼻汁に比して、約10倍量の血管透過因子が含まれていることを意味する。さらに、これら鼻汁を $0.22\mu$ のフィルターで濾過した後、再度血管透過性を測定したところ、副鼻腔炎鼻汁では、その成績に差がなかったが、鼻アレルギー鼻汁では、約1/6量に著減した。両者間の、血管透過因子には質的、量的に明らかな差のみられることを示唆している。また、これら鼻汁に存在する透過因子の主成分は、 $56^{\circ}\text{C}$ 、30分の熱処理では不活化されなかったが、 $75^{\circ}\text{C}$ 、30分、 $100^{\circ}\text{C}$ 、3分の熱処理では完全に不活化された。また、抗ヒスタミン剤の投与によっても、この血管透過性の抑制は、全く認められなかった。

血管透過因子と蛋白量の関係を見るため、鼻アレルギー鼻汁を Sephadex G-150 ゲルクロマトグラフィーで分けた各フラクションの血管透過性を検討した。すると、鼻汁の蛋白量は、Fr. 19に最大ピークをしめし、Fr. 40においても軽度のピークがみられた。しかし、鼻汁の血管透過性のピークは、蛋白濃度のそれとは必ずしも一致せず、やや低分子域に偏していた。以上の成績から、鼻汁中の血管透過因子を推測すると、副鼻腔炎、鼻アレルギー両者の鼻汁では、ともに即時型をしめす因子が考えられる。しかも、抗ヒスタミン剤で抑制されない他の物質であり、かつ熱変化の成績や好中球遊走能の試験成績などからは、補体系やオータコイドなどの関与が最も考えられる。われわれの一連の生化学的研究成績とも背馳しないばかりか、鼻汁のもつ新たな生理的意義を別の角度から示唆するものとして非常に興味がある。

## IV. 診 断

### A. 日常外来での局所診断法

Generally, most diagnosis of nasal diseases may be determined by past history, clinical symptoms and the appearance of definite grossly visible lesions. However, physical examination is often necessary for exact diagnosis, with non-invasive and much more accurate technique in clinical practice being most desirable.

The measurements of mucociliary function using so called Saccharine test or RI Scintigram by  $^{99m}\text{Tc}$  labeled resin particle as well as roentgenographic analysis after injection of the radioopaque contrast media by sinus puncture will serve as the important diagnostic procedures of giving us useful information for a further understanding of the mucosal pathophysiology of the sinus.

鼻副鼻腔疾患の診断の基本は、視診である。前鼻鏡検査および後鼻鏡検査で、また最近では内視鏡を用いて鼻腔病変を確認し、それにもとづいてかなりの程度、副鼻腔の病変を把握することができる。また、通常 Caldwell と Waters の位置で、顔面 X 線単純撮影を施行して、鼻鏡所見の成績と併わせて、診断をより確実なものとする。しかし、洞壁と陰影の関係、甲介腫大の性状、骨吸収像の有無、そして嗅裂や洞自然口の開存状態などを知る

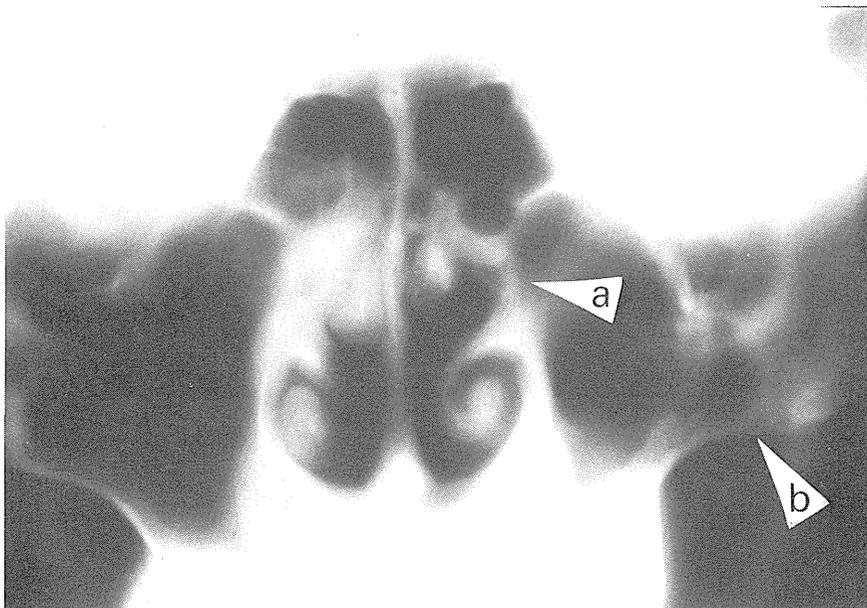


Fig. 69 Demonstrable tomogram in a case at 2 months after left YAG LASER-antrostomy using flexible fiberscope. The left middle nasal meatus and natural ostium are widely opened as shown in arrow a, and opening hole in the maxillary sinus wall for LASER surgery are also observed as shown in arrow b.

ためには、前額面 X 線断層撮影が有用である (Fig. 69)。とくに慢性副鼻腔炎では、洞粘膜病変の状態、甲介の性状、さらには洞自然口と中鼻道周辺の状態が、治療法を選択するのに重要となるので、ルーチンに行うべき撮影と考える。また簡単な鼻息計を用いて、鼻腔の通気度の概略を知っておく。外来診療における検査としては、これで十分こと足りるが、これだけではあくまでも視診の域を脱していない。粘膜や局所器管の機能の診断が不可能であるからである。そのため、造影剤を洞内へ注入して、造影剤の形状から洞の状態や、粘膜肥厚の程度、分泌物の貯留状況等を推定し、またさらには影像のパターンや排泄時間を追うことにより、粘液纖毛機能や洞自然口の状態を知ることなどが行われている。

通常は、Schmidt 氏探膿針で、下鼻道側壁を穿刺し上顎洞へ達するが、その際①洞骨壁を穿通する感覚 (いわゆる Knochengefühl) があるかどうか、②洞吸引、あるいは洗浄時の内容物の性状はどうか、③洗浄時加圧の状態はどうか等々を注意する。

Knochengefühl が乏しいときは、洞内で骨壁を吸収ないしは破壊する病変が進行していると思って良い。癌腫が多いが、拡張性上顎洞炎、乾酪様上顎洞炎、嚢胞でもみられる。吸引や、洗浄操作で得られる内容物は、洞病変の性状を知るのに役立つ。粘性、膿性、粘膿性であるか、血液や組織片などを混じた汚穢な洗浄液かに注意する。後者では、癌腫などの増殖性病変であることが少なくない。

洗浄の際に加えられる圧の状態は、内容物による違いはあるが、通常、洞自然口の状態をかなりの程度、よく反映する。洞自然口の開存度は副鼻腔炎の病像形成を、大きく左右し、これがまた、治療方針を決定する要めとなるので等閑視できない。

また、鼻腔の通気度と左右差を知るため、最近は便利な通気度計が開発されて実用段階

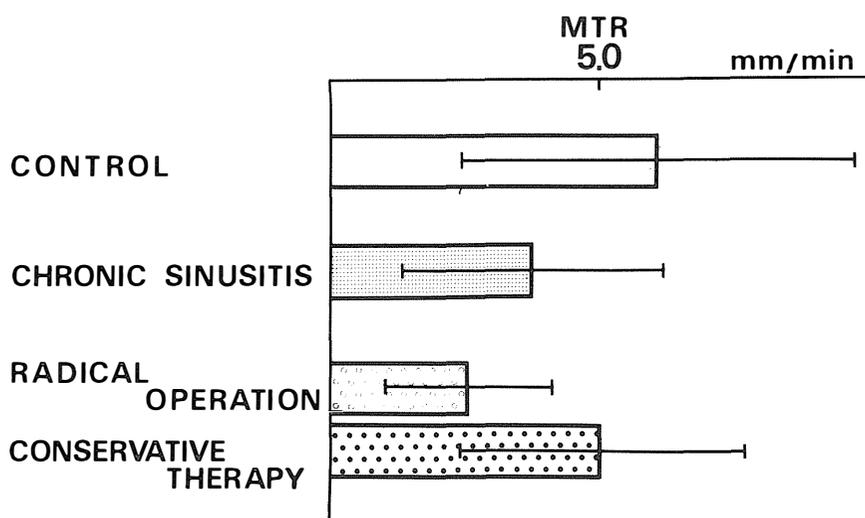


Fig. 70 Mucociliary transport rate (MTR) in nasal septum. There is a significant difference between control group and the patients with chronic sinusitis (by Sakura : 1978).

に入っている。鼻腔通気度の客観的な表示が可能であるばかりか、鼻腔形態の矯正手術の適否や、治療効果の判定などに役立っている。

鼻腔の粘液纖毛機能は、 $^{99m}\text{Tc}$  でラベルしたレジジン粒子の移動を、ガンマーカメラでとらえて、その単位時間内の移動距離をみる方法が行われる。そして、これによる輸送能 Mucociliary transport rate (MTR) が、副鼻腔の粘液纖毛機能をかなり忠実に反映し、したがって治療法選択の一つの指標に用いられることが、坂倉等 (1978) によって明らかにされている (Fig. 70)。しかし、この方法は RI を使用し、特別の装置が必要なため、日常外来では容易く施行することはできない。

最近では、サッカリン顆粒を鼻中隔や下甲介粘膜に置き、その時点から被検者が甘みを感じるまでの時間 ( $12.5 \pm 6.8$  分) を測定して、粘液纖毛機能を推定する方法がとられている。本法は、外来で手軽に行うことができ、しかも簡便かつ無侵襲な計測法として有用である。

このように、日常診療においても、視診に加えて、機能を加味した簡便な診断法を積極的にとり入れて、病態の把握と治療の決定に役立てる必要があることを強調したい。

## B. 新しい局所診断法

### 1. 鼻汁検査

気道粘膜上は、全て何らかの形で液成分（気道液）によって覆われている。これら気道液の生理作用としては、1) 生体内外の物質保持作用、2) 表面荷電効果、3) 透過作用とメッシュ効果、4) 粘着作用、5) 防御機能、6) 輸送機能、7) 熱伝導、保存作用、8) 潤滑作用、9) 水分保持作用等々が挙げられる（Fig. 71）。そして、各作用は生体内で有機的に係り合いながら、生理機能を全うしている。なかでも、通気系、特に鼻副鼻腔にあっては、これら機能の大部分が粘液繊毛機能、免疫そして生物、化学的作用と緊密に関係している。気道の自浄作用や防御機構の面で、重要な役割を演じているのである。また、気道液の生成起源としては、主として分泌腺、それに杯細胞、血液成分の漏出、炎症性産物などが挙げられる。ところが、何らかの原因で、鼻副鼻腔の防御機構や生理作用に破綻が生じると、粘膜組織からは、異常な反応産物や代謝類廃物が生成される。これらの生成物に外界からの侵入異物などが不定の割合で混じた病的鼻副鼻腔液が鼻汁に外ならない。したがって、鼻汁には、局所粘膜の病態を反映する有力な情報が含まれている。すでに、病態の項で鼻汁中の幾つかの物質が、粘膜病変と関係し、疾病診断に役立つ可能性のあることを述べて来た。

ここでは、鼻汁の物理的性状と細胞学的、化学的組成との関係について検索した成績を挙げ、その診断学上の有用性について述べる。

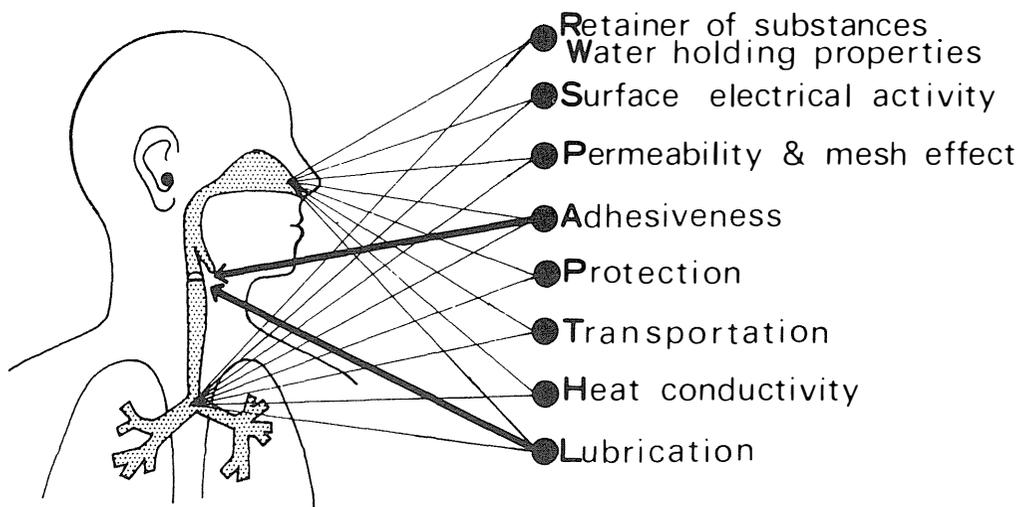


Fig. 71 Functions of the upper airway fluids.

## a) バイオレオロジー検査

Using a viscometer newly devised, adhesiveness, spinnability, yield value, and relaxation time were determined in fresh samples of nasal secretion collected from out-patients with chronic sinusitis or nasal allergy. Secretion from chronic sinusitis had greater viscosity and yield value than that from nasal allergy. The former seemed to have a longer stress relaxation time than the latter. Secretion from nasal allergy, however, showed a wider range of spinnability, i. e. from a level much greater than, to the same level as, that from chronic sinusitis.

気道液のなかでも喀痰の粘弾性については、細管法、落体法、回転法、平板法、振動法などの測定法によって、種々検討されている。しかし、元来、気道液は物性的に非ニュートン流体として振舞うため、その測定法については問題がある。われわれは、これまで、転落球粘度計（落体法）、次いで陰圧型二重細管粘度計（細管法）を用いて鼻汁の物理的性状と化学組成との関係を追求して来た。また最近、新たに静的粘性と動的粘弾性の両者が測定可能な Bio-rheometer（平板法と振動法）を開発し、鼻汁のレオロジー的解析を試みている。そこで、これらの成績を中心に鼻汁の物性と病態について、若干の考察を加えて述べることにする。

Table. 1 Comparison with physico-chemical properties of nasal secretions.

A means statistical analysis between mucoid, muco-purulent, purulent secretions and watery ones.

B means statistical analysis between muco-purulent, purulent secretions and mucoid ones.

C means statistical analysis between purulent secretions and muco-purulent ones.

	pH	relative viscosity	frozen dry weight (mg/ml)	protein (mg/ml)	polysaccharide (mg/ml)	Na (mEq/l)	K (mEq/l)	Ca (mEq/l)
watery	N=10 7.12±0.58	N=10 1.66±0.98	N=5 53.72±25.39	N=5 24.58±14.97	N=5 4.36±1.6	N=5 192±50.22	N=5 11±2.12	N=5 5.2 ± 0.84
mucoid	N=10 7.36±0.37 A(-)	N=10 25.22±22.63 A◎	N=6 78.65±24.84 A(-)	N=6 49.53±20.67 A●	N=6 7.93±3.69 A□	N=6 119±17.16 A(-)	N=6 14.83±3.87 A□	N=6 11±5.37 A●
muco-purulent	N=13 7.03±0.78 A, B(-)	N=13 42.78±44.74 A◎, B(-)	N=8 85.65±12.84 A◎,B(-)	N=8 53.08±12.11 A◎,B(-)	N=8 7.71±3.05 A●,B(-)	N=8 136.25±45.51 A,B(-)	N=8 13.25±4.59 A,B(-)	N=8 15.38±7.11 A◎,B(-)
purulent	N=10 6.68±0.44 A□,B●,C(-)	N=10 9.26±11.09 A●,B□,C●	N=6 98.1 ± 26.8 A●,B,C(-)	N=6 56.54±18.85 A◎,B,C(-)	N=6 9.06±6.38 A,B,C(-)	N=6 140.83±39.99 A,B,C(-)	N=6 19.67±0.52 A◎,B◎,C◎	N=6 13.33±9.81 A□,B,C(-)

(-): N. S.      ○<sub>p</sub><0.025

□ : p<0.1,      ◎p<0.01

● : p<0.05,      ○◎p<0.005

### i) 転落球粘度計による測定成績

試料と同時に一定の質量、大きさの金属球を一定内径のガラス管内に封入して、一定の傾斜を与えた際にガラス管内の金属球が試料中を転げ落ちる時間を計測するものである。ただこの手技では、あらかじめ粘度の判った物質との比を求める必要がある。われわれの場合、各種鼻漏の粘度計測時間と蒸留水のそれとの比をとり、比粘度で表わした。

検体については、pH、電解質、多糖体、蛋白などの化学的組成も同時に測定して比較検討した。

その結果、正常成人 (n=12) では、比粘度が平均 $1.17 \pm 0.46$ 、凍結乾燥重量は平均 $37.8 \text{ mg/ml}$ 、蛋白が平均 $13.34 \text{ mg/ml}$ 、多糖体が平均 $2.52 \text{ mg/ml}$ 、そしてCa値は平均 $3.9 \text{ mEq/L}$ であった。

一方、慢性副鼻腔炎鼻汁33例(粘性、膿性、粘膿性)ならびに鼻アレルギー鼻汁10例のそれらは Table 1 の通りであった。すなわち、鼻汁の粘稠度では、慢性副鼻腔炎の粘膿性鼻汁が最も高く、次いで粘性、膿性の順で鼻アレルギーの水様性鼻汁が最も低値をしめした。また、この粘稠度は、多糖体、蛋白、Caの各値、とりわけ後2者との間で高い相関が認められた。

また、膿性鼻汁ではpHの酸性傾向、K値の増加、凍結乾燥重量、多糖体量、蛋白量などの増加がみられ、活動性の粘膜炎症の存在が示唆された。

以上のごとく、本装置を用いて、鼻汁の物理的性状はかなり客観的に表示でき、かつ化学組成との間にも一定の関係のみられることが判明したが、鼻汁の性状によっては、細管

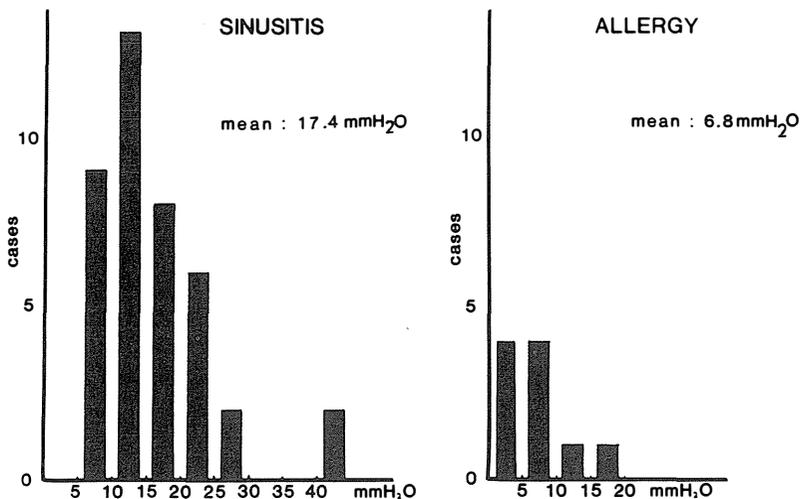


Fig. 72 Histogram of yield values of nasal secretions in 40 patients with chronic sinusitis and in 10 patients with nasal allergy. These values were measured by Dulfano's double capillary method.

への注入が困難な例が少なくなかった。

## ii) 陰圧型二重細管粘度計による測定成績

Dulfano, 長岡等の開発によるもので, ガラス製の細管の末端に微量 (約 0.3 ml) の鼻汁をおき, 細管内に陰圧を生じさせて検体をひっぱり, 顕微鏡下に検体の先端が細管内を流動し始めるときを観察し, その際の陰圧度を降伏値として測定する方法である。

本装置を用いて, 慢性副鼻腔炎鼻汁40例と鼻アレルギー鼻汁10例を中心に降伏値 (yield value) と曳糸性 (spinnability) を測定した。

その結果, 降伏値に関しては, 慢性副鼻腔炎鼻汁のそれが平均 17.4 mm H<sub>2</sub>O と, 鼻アレルギーの平均値 6.8 mm H<sub>2</sub>O よりも遙かに大きく, また, 両者間の曳糸性の値においても同様の成績が得られた (Fig. 72, 73)。しかし, 本装置を用いた検索成績では, 両検体間には有意差は認められなかった。

ところで気道液にはチクソトロピー現象のみられることが指摘され, それをめぐって検体の凍結保存にとまなう, レオロジー的挙動の変化が論議されて来た。そして, 凍結保存, 解凍の操作が気道液のレオロジー的性状に影響なしとする一派と変化ありとする一派が対立している。そこで, 一部の症例について, 検体を -20°C, 一週間凍結した前後で, それぞれ降伏値, 曳糸性, 最大張力 (maximam of tention) を測定した。

その結果, 降伏値は凍結前後で殆んど変化をしめさないが, 曳糸性と最大張力には, 明らかな変化のみられることが判明した (Fig. 74)。これらの成績は, 本装置により, 凍結保存後の鼻汁測定を行なう場合, パラメータとして降伏値が用いられるべきことを示している。

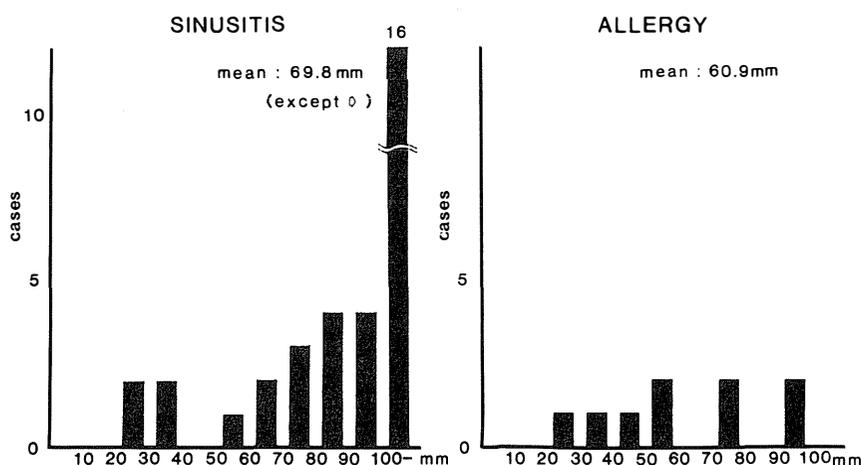


Fig. 73 Histogram of spinnability of nasal secretions in 40 patients with chronic sinusitis and in 10 patients with nasal allergy. These measurements were done by means of Nagaoka's Sputum Meter.

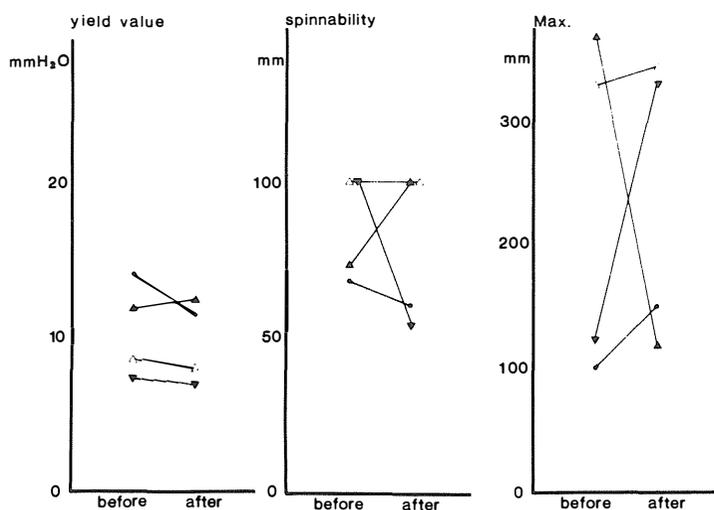


Fig. 74 Changes of physical properties of nasal secretions after frozen in  $-20^{\circ}\text{C}$  for a week. There is little change in yield value but much change in spinnability and maximum of tension of these materials.

### iii) Bio-rheometer による測定成績

非ニュートン流体である鼻汁の性状を理解するためには、静的ないしは動的粘弾性、曳糸性、すべり易さ等多方面からのレオロジー的解析が必要である。

また、鼻汁の場合、少量のサンプルで多元的な検査の可能な機器の開発が望まれていた。

最近、われわれは、Fig. 75 に示すように、測定検体を入れるスリットの中央にベルト状の薄板を挿入し、これが移動する際の抵抗を粘度として求める Bio-rheometer を試作した。これは、平板法の原理にしたがったもので、スリット幅やベルトの移動速度を変えることにより、非線形性状を多点から観測できるので、非ニュートン流体の物性測定には最適と考える。また、Fig. 75 のように、バネと重りをベルトに付加して共振の生ずる状態を工夫すると、検体の粘弾性による振動の制御力が観測可能となる。

この方法により、検体振動の位相の差や減衰パターンから、動的粘弾性やチクソトロピー性、周波数特性などが求められる。以上のように本試作装置 (Fig. 76) は、平板法と振動法の両者を兼ね備え、検体の静・動のレオロジー的性状を観察するもので、従来の測定機器にはみられない多角度計測装置といえる。これを用いて、慢性副鼻腔炎鼻汁、鼻アレルギー鼻汁を測定した (Table 2)。

**成績と総括：** Fig. 77 A は曳糸性、測定時の円板と検体の関係 (上段)、その際の電気回路にみたてたシミュレーション (中段)、そして、XYレコーダーに記録された波形 (下段) を示す。一方、Fig. 77 B はスリット中の検体とベルト状の薄板との関係 (上段)、その際バネに加わる力の変化をシミュレートしたもの (中段)、そして、XYレコーダー上に記録された波形 (下段) で降伏値と応力緩和時間の関係を示すものである。また、Fig. 78 は振動

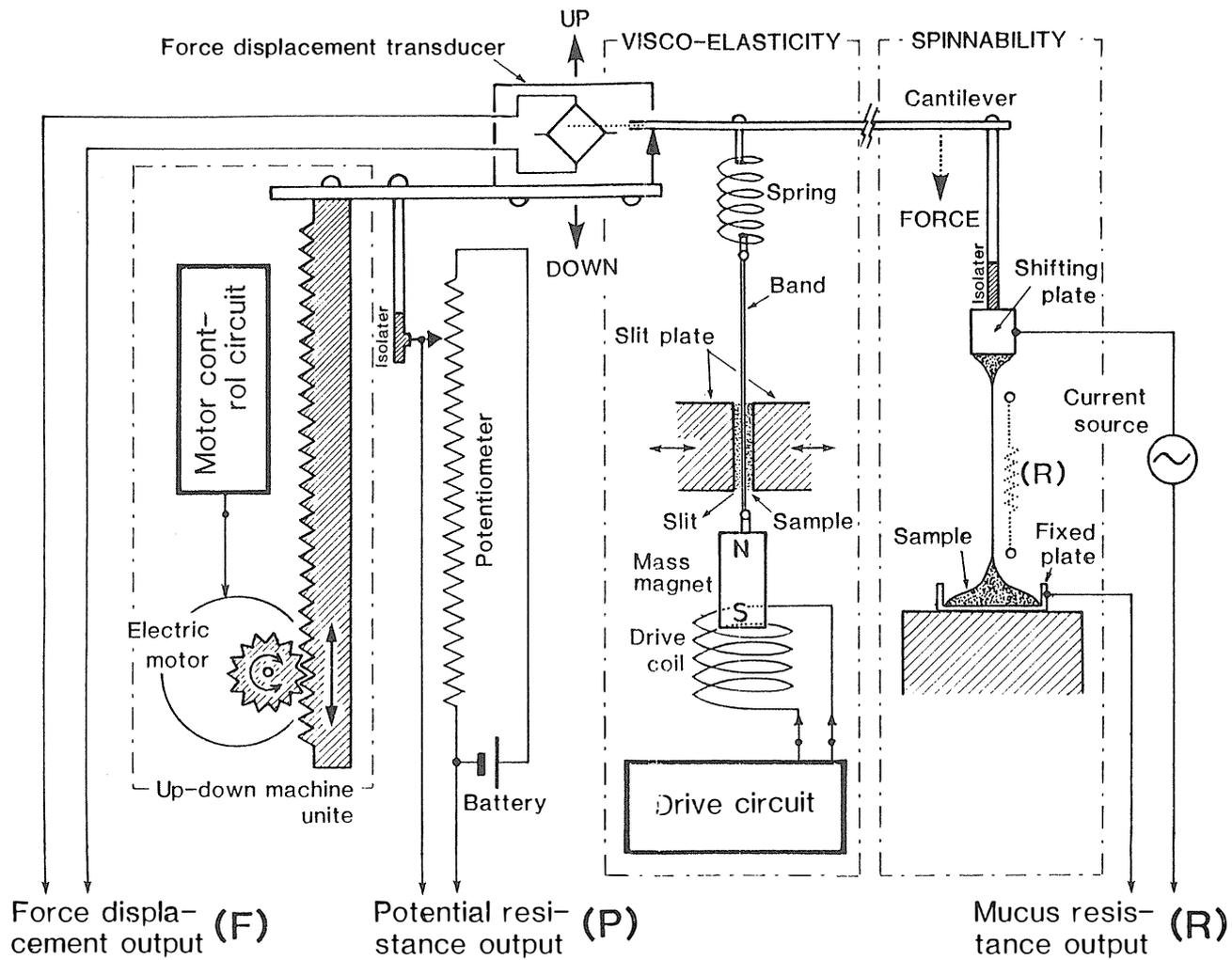


Fig. 75 Block diagram of Biorheometer which was newly developed by us.

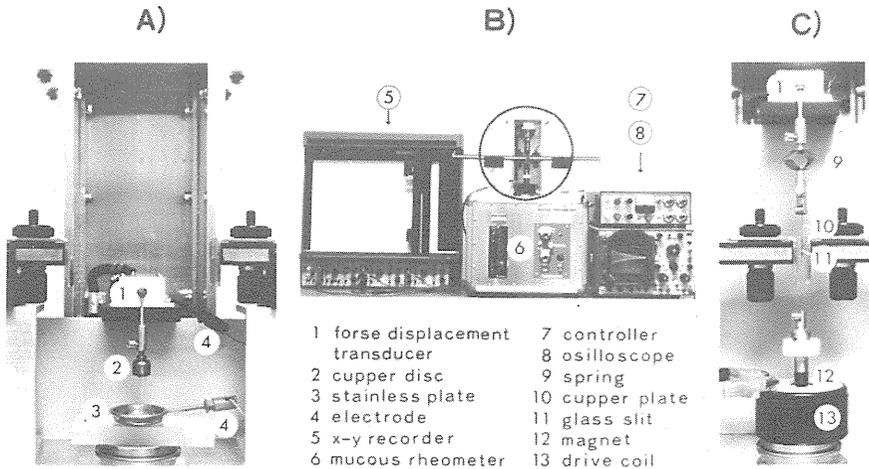


Fig. 76 Apparatus for recording of rheological properties of nasal secretion. Magnified photographs (A, C) of the portion of the center circle in the whole view (B) are shown. A sample is sandwiched between the copper disc and the stainless plate in A), and in C) is inserted between the glass slits and the thin copper plate.

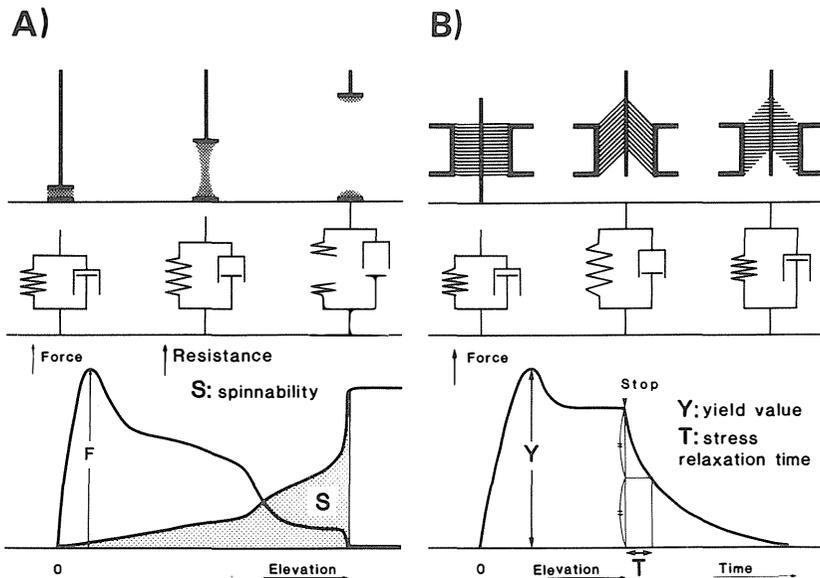


Fig. 77 Diagram of method for measurement of rheological properties. The appearance of the measurement (upper) and model of rheological ones of a sample (middle) are shown. A spring and a dashpot each represent elasticity and velocity. From the data on the X-Y recorder, spinnability, yield value and stress relaxation time are calculated (bottom).

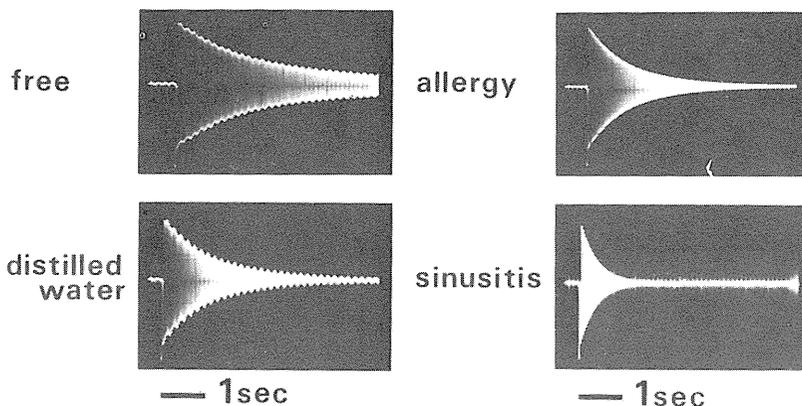


Fig. 78 Example of viscosity by vibrant viscometer. Each sample between the slit inhibit the spring vibration, which decrease according to its peculiar properties. The diminishing rate reveals the viscosity of the samples. The viscosity was defined as one third reduction time.

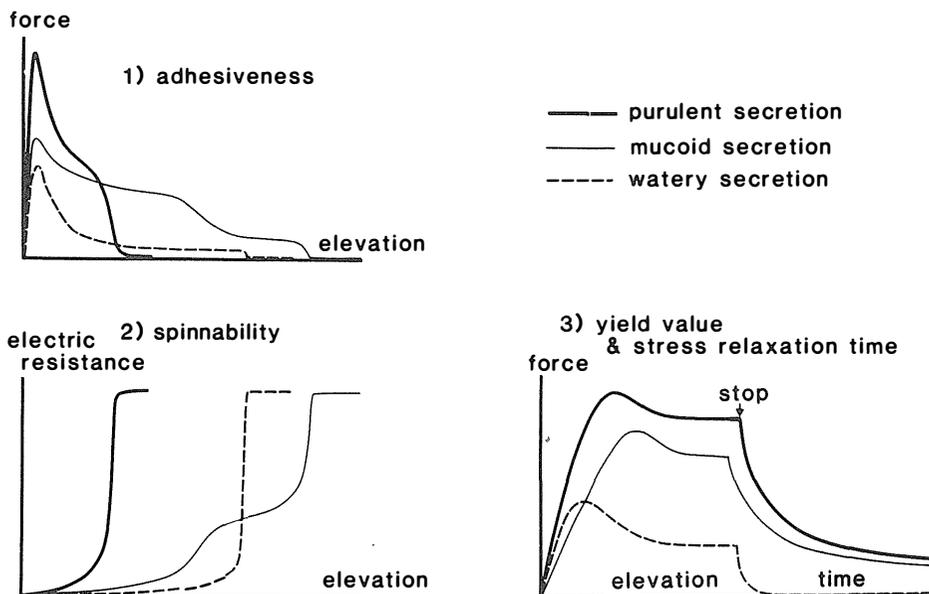
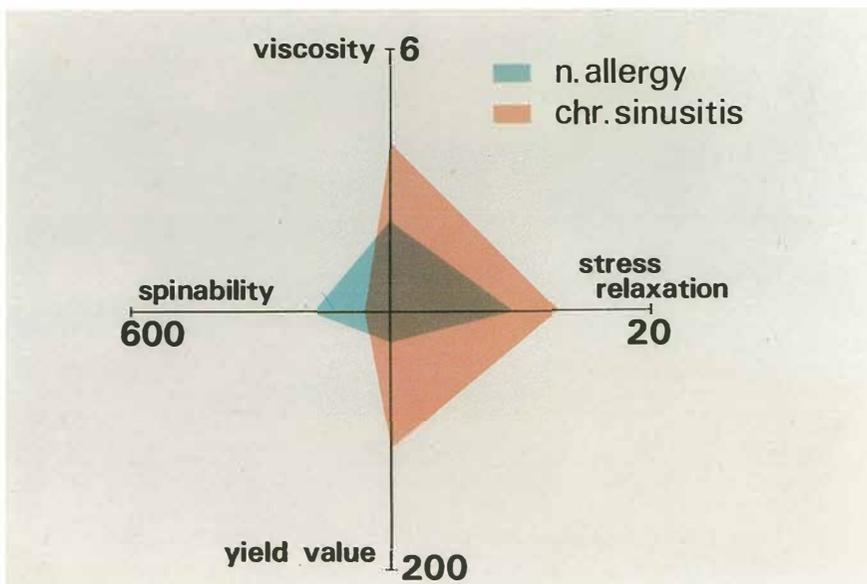


Fig. 79 Example of rheological parameter using band viscometer.

- 1) Adhesiveness: Purulent secretion of the patient with chronic sinusitis tended to show greater adhesiveness than watery one, and mucoid sample showed intermediate value.
- 2) Spinnability: Mucoid sample had greater spinnability than the purulent one.
- 3) Yield value and stress relaxation time: Large force was required for elevating the copper plate at the beginning. After the copper plate was stopped, the force decreased by stress relaxation phenomenon. Purulent secretion showed the greatest yield value and longest relaxation time. Watery secretion showed minimum in the both properties.

法で検索した際の、検体の違いによる減衰波形の各特徴を例示したものである。また、鼻汁を肉眼的に水様性、粘性、膿性に分類して、これらについての粘着性、曳糸性、降伏値の各々の代表例を比較表示したのが、Fig. 79 である。三者間で、明らかに差がみられるが、なかでも膿性鼻汁が他 2 者と異った挙動を示すことが判った。また、水様性鼻汁は、粘着性や降伏値は、他 2 者に比して著るしく小さいが、曳糸性が意外にも大きいことが示された。臨床レベルで経験する鼻アレルギー鼻汁の特徴が客観的な事実として記録できたことは、特筆できるものと思う。そして、慢性副鼻腔炎鼻汁と鼻アレルギー鼻汁のレオロジー的特徴を二次元的に表示したのが Fig. 80 である。両者間には、一部重なるところもあるが、全体的には著しく異っていることが判る。

このように、鼻汁のレオロジー的性状の特徴は、その基礎にある疾患の病態をかなりの程度忠実に反映しているといえる。病態にともない鼻汁が生成されることは論をまたないが、また、同時に鼻汁の存在のために粘膜病態が悪化し得ることも少なくない。それらは、多量の貯留物のあった上顎洞の病的粘膜が、in vitro では、活発な繊毛運動を示すこと、慢性副鼻腔炎で病変が高度となっても、上皮全体の崩壊や潰瘍形成はみられず無繊毛細胞化し、ひとたび洞内の換気、排泄が改善されると新たな繊毛細胞に還元される事実等の中にみることが出来る。換言すれば、洞環境の悪化、それも、とくに鼻汁の物理的性状の変化が、粘膜炎症の慢性化につながる要因の一つとして十分考え得ることを暗示している。



**Fig. 80** Results of various rheological properties. Secretion of the patients with chronic sinusitis had greater viscosity and yield value than that with nasal allergy. The former seemed to have longer relaxation time than the latter. But watery secretion in the patient with nasal allergy showed the various value of spinnability from much greater to same level in comparison with chronic sinusitis.

Table. 2 Comparison of rheological findings between the fluid of nasal allergy and that of chronic sinusitis.

parameter disease		1) spinnability ratio/water	2) viscosity ratio/water	3) stress relaxation time msec	4) yield value dyn/cm <sup>2</sup>
n. allergy (n : 9)	$\bar{X}$	7.29	2.4	98	281
	SD	7.77	0.5	60	108
chr. sinusitis (n : 10)	$\bar{X}$	2.44	4.4	129	854
	SD	1.12	1.3	46	617

(2).(4)  $p < 0.05$

鼻汁のレオロジー的解析は鼻副鼻腔の炎症性病態の診断や治療分野で、大いに役立ち、今後、日常臨床レベルにおいても検索されることが期待される。

## b) 細胞，線維成分の塗抹細胞生化学検査

Two different types of fiber systems can be easily demonstrated in nasal discharge by using routine methods. Presence of fiber systems of acid mucopolysaccharides (AMPS) were histochemically disclosed by staining it with 0.5 % aqueous alcian blue solution at a pH of 2.5. On the other hand, we fluorochromated DNA fiber systems with acridine orange solution at a pH of 6.0-6.5. The systems showed varying colors by means of an exciting wave length of 360 to 400 nm under fluorescence microscopy. Such fiber structures may be responsible for the pathological rheologic quality of the purulent nasal discharge in chronic sinusitis and that of watery one in nasal allergy. In alcian blue staining, dense fiber networks of intact AMPS was noted in purulent nasal discharge, which appear bright blue with a lot of polymorphonuclear cells under light microscope. While, none of fibers were seen in watery nasal discharge and some eosinophiles and few neutrophils were found out. In acridine orange fluorochromation, DNA fibers rich in purulent nasal discharge yield a distinct narrow green to greenish yellow fluorescence band and AMPS fibers emit a wide reticular reddish orange fluorescence band, whereas watery nasal discharge has few fibers. Only nuclei in some polymorphonuclear cells produce yellowish-green fluorescence typical of DNA. Hence, a routine study of nasal discharge with these techniques in nasal and paranasal diseases can readily give an idea about the degree of purulent secretion and any response to therapy.

気道液は、その起源と病態を反映して、複雑多岐な構成要素からなっていることを、すでに述べた。したがって、気道液中の細胞や構成成分から、疾病の源というブラックボックスの中味を学びとろうとする努力があっても不思議でない。そして、過去、喀痰については、これを意図した研究業績が数多くみられるが、鼻汁のそれは、僅かに鼻アレルギーのスミア検査を除き、余りにも乏しいといわざるを得ない。われわれは、すでに鼻汁に関する多方面からの研究により、幾つかの物質が、鼻汁のレオロジー的性状に関与することを報告して来た。これらの物質は、また、喀痰で知られているような、2つの代表的な線維成分すなわち、酸性ムコ多糖（AMPS）とDNA由来の両線維の構成要素でもあるので鼻汁の物理的性状に大きく係っていることが予想される。そして、われわれ耳鼻咽喉科医は、所見の判別が容易で、情報量が多く、かつ再現性に富み、しかも外来で手軽に実施可能な鼻汁塗抹検査の登場を永年夢みていた。

今回、Birgi 以来、喀痰中の細胞線維成分の検索に用いられて来た手法を参考にして、その鼻汁への応用を試みた結果、われわれの期待にある程度応えうる知見が得られたので、参考に供したい。

検体には、慢性副鼻腔炎の膿性、粘膿性鼻汁と鼻アレルギーの水様性鼻汁を用いた。これらについて、AMPS 線維は Alcian Blue (A. B) 染色、また、DNA 線維は Acridine Orange (A. O) により蛍光染色した。

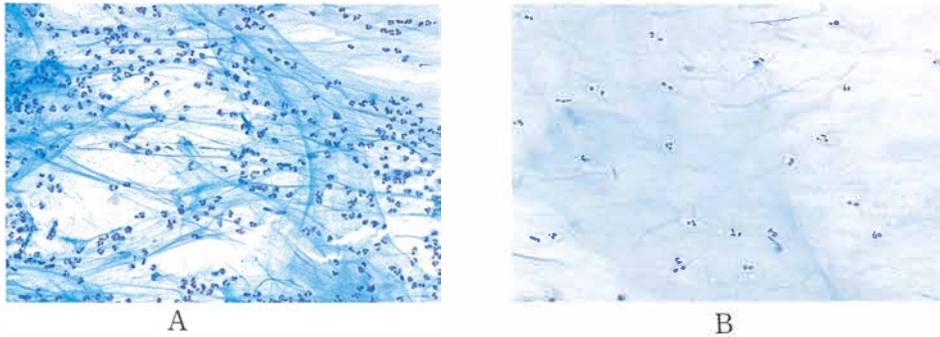


Fig. 81. A. B Histochemical demonstration of fiber system of acid mucopolysaccharides.

A: purulent nasal discharge in chronic sinusitis

B: watery nasal discharge in nasal allergy

(alcian blue staining, pH. 2.5, to which acid mucopolysaccharides have a strong affinity,  $\times 200$ )

There are dense fiber networks of intact acid mucopolysaccharides in purulent nasal discharge, which appear bright blue under microscope, with a lot of polymorphonuclear cells in Fig. A.

On the other hand, in watery nasal discharge, none of fibers are seen and few eosinophiles and polymorphonuclear cells are found out in Fig. B.

1) **AMPS 線維の観察**：細胞診における A. B 染色に準じて行った。すなわち、塗抹鼻汁を、95%エタノール固定、流水、蒸留水を経て、0.5% A. B 染色液 (pH 2.5) にて、10 分間染色、水洗後さらにヘマトキシリンにて核染色し、型のごとく脱水、透徹、封入し、検鏡した。

AMPS 線維は、細長い糸状の線維がお互いに複雑な連絡をとりながら、ほぼ一定方向に配列して観察され、これらの所見は、慢性副鼻腔炎鼻汁で顕著であった (Fig. 81. A, B)。各標本について、5 視野での線維数の多寡を、一、±、+、++として表示し、+以上の陽性率を算定した。その結果、

慢性副鼻腔炎鼻汁の陽性率 —— 31/43例 (72.1%)

鼻アレルギー鼻汁の陽性率 —— 7/30例 (23.3%)

と両者間に明らかな差が認められた。

2) **DNA 線維の観察**：塗抹検体をカルノア液で固定、スライドガラス上に0.01% A. O 染色液 (pH 6.0-6.5) を重畳し、室温で15分間以上静置した後、濾紙で染色液を吸収排除し、Krebs-Ringer 液にて封入し、蛍光顕微鏡で観察した。励起フィルターには、BP 490 と補助励起フィルター EY 455 を、また吸収フィルターにはオレンジ系の 0-515 をセットした。また、Blue 励起には、405 nm 付近の連続スペクトルを使用した。このような蛍光顕微鏡観察では、細胞核 (DNA) は、緑色～黄緑色、核小体と細胞質 RNA さらには AMPS は赤色～橙色を呈してみられる。その結果、膿性鼻汁では、黄緑色に発光した多数の好中球の核に付随して、緑色を呈する DNA 線維が豊富に観察された。また、一部には、

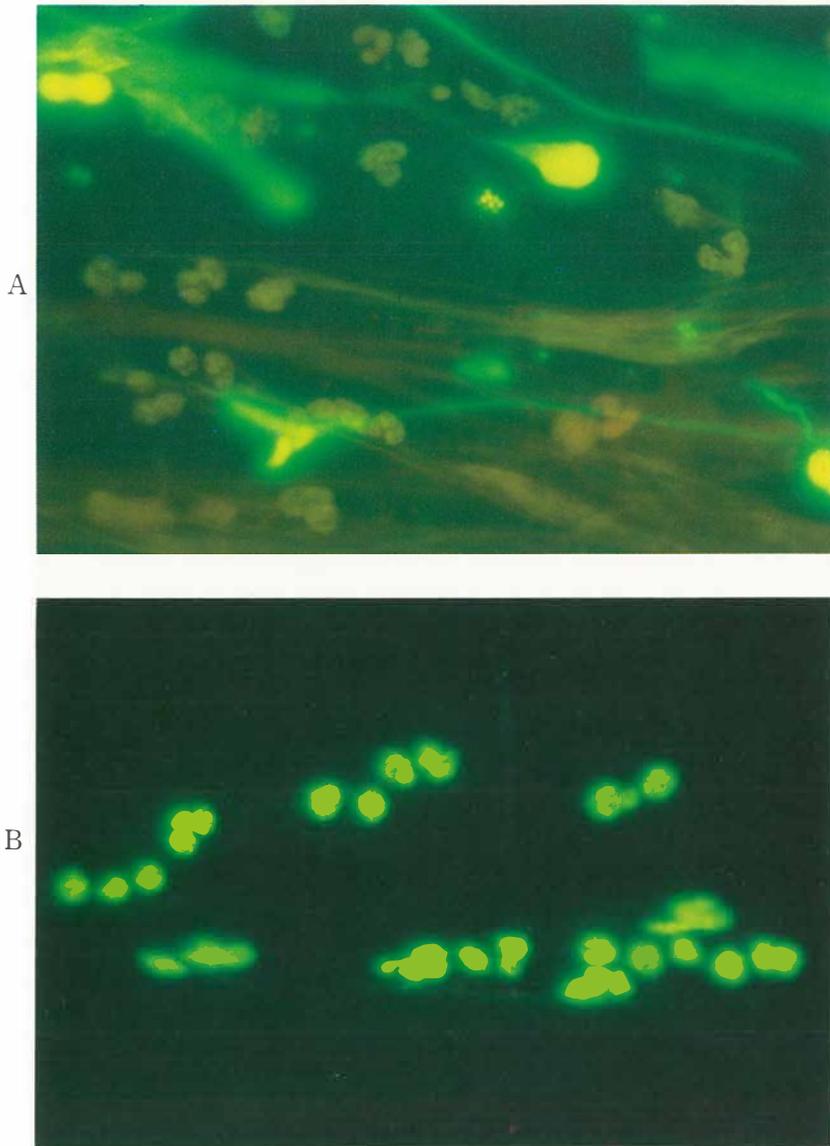


Fig. 82. A. B Histochemical demonstration of fiber system of DNA in nasal discharge.

A : purulent nasal discharge in chronic sinusitis

B : watery nasal discharge in nasal allergy

(acridine orange fluorochromating, pH , 6.0-6.5, to which nucleic acids and acid mucopolysaccharides have a strong affinity. The fiber system shows different coloration by means of an exciting wave length of 360 to 400 nm under fluorescence microscopy,  $\times 400$ )

Purulent nasal discharge is rich in DNA fibers, which significantly increase rheological viscosity. They yield a distinct narrow green to greenish yellow fluorescence band, while, acid mucopolysaccharides emit a wide reticular orange red fluorescence as shown in Fig. A.

Watery nasal discharge has few fibers. Only some polymorphonuclear cells appear greenish yellow, which are abundant in DNA in Fig. B.

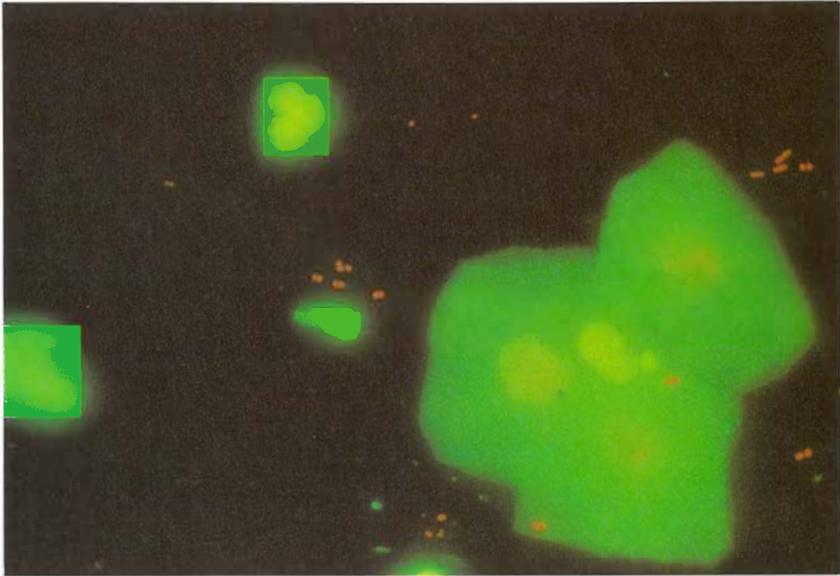


Fig. 83 Observations under fluorescence microscope with acridine orange staining of various cells in nasal discharge. The cytoplasm of squamous cells appear green and their nucleus greenish yellow. The nucleus of polymorphonuclear cell emit a yellow band and bacteria yield distinctive orange. ( $\times 400$ )

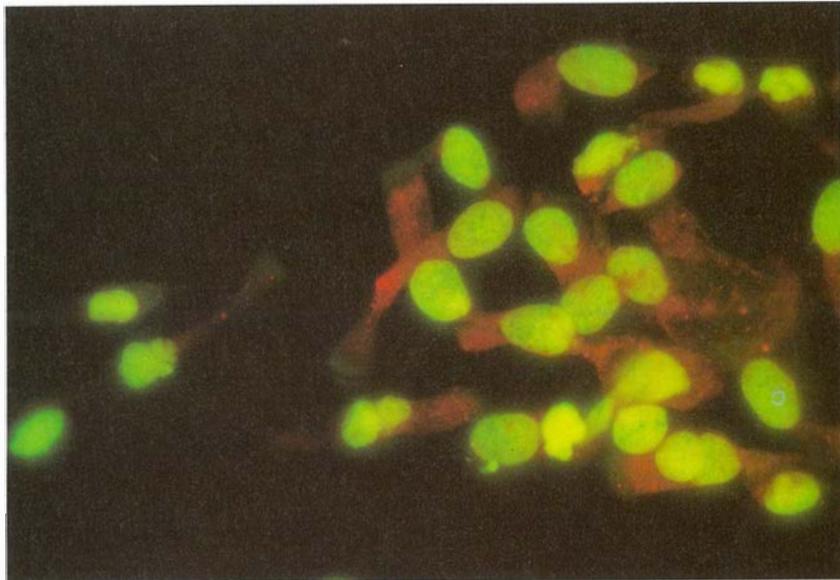


Fig. 84 With the same method as in Fig. 83, ciliated epithelium appears greenish yellow in nucleus and reddish orange in both cytoplasm granule and nucleolus rich in RNA. ( $\times 400$ )

橙色の繊細な AMPS 線維が網状ないしは束状になって認められた (Fig. 82 A)。一方、鼻アレルギーの水性鼻汁では、通常、これらの線維はほとんどみられず、2分葉を呈し、好酸球核と思われるものが認められた (Fig. 82 B)。しかし、感染を合併した鼻アレルギー例の鼻汁では、多数の好中球と DNA 線維のみられる例もあった。

その他、鼻汁中の繊毛細胞では、核は黄緑色を呈して大きく、その中に赤色の核小体が見られ、また細胞質は、橙色を呈し、しばしば顆粒状の構造物が観察された (Fig. 83)。そして繊毛は、緑色として観察された。一方、扁平上皮細胞では、核は黄緑色を呈していたが、細胞質は、淡明な緑色から灰緑色、さらには赤緑色まで、様々の色調としてみられた (Fig. 84)。パパニコロー染色でも本細胞は同様な多染性を示すことが知られている。また、鼻汁中の各種細菌は、橙色に発光して観察された。

ところで、喀痰においては、Cytogram 的に、特異な 3 つの代表的疾患群に分けられている。すなわち、

- 1) 白血球優位型——急性炎症性呼吸器疾患群
- 2) 好酸球優位型——アレルギー性呼吸器疾患群
- 3) 悪性細胞出現型——呼吸器悪性腫瘍群

等である。加えて、Bürgi 等は、慢性気管支炎の喀痰に関して、膿性のものでは、主に、DNA 線維が、一方、粘性のものには、AMPS 線維の多いのが特徴であることを報告した。そして、膿性痰ではもともと組織損傷にともない DNA 線維の生成が高まっている上に、細菌の酵素により AMPS 線維が分解されるため、一層 DNA 線維の優位が目立つが、レオロジー的には粘稠度が幾分低下することを述べている。また、このような例では喀痰中は白血球優位の状態にあるため、白血球由来の各種プロテアーゼの関与も大きいものと思われる。事実、急性化膿性の呼吸器疾患例に、抗生物質療法を行うと、DNA 線維が除去されるが、それに代って、ムコ多糖とムコ蛋白の線維が再び殖えることが証明されている。そして、これらの線維は、気道液にあって、その粘弾性、粘着力、曳糸性、そして凝集性を増加する大きな因子として作用しているのである。したがって、鼻汁成分の塗抹細胞化学的検査は、単に病態の診断のみに止らず、薬物療法の選択やその効用を知る補助手段の一つとして極めて有用と思われる。



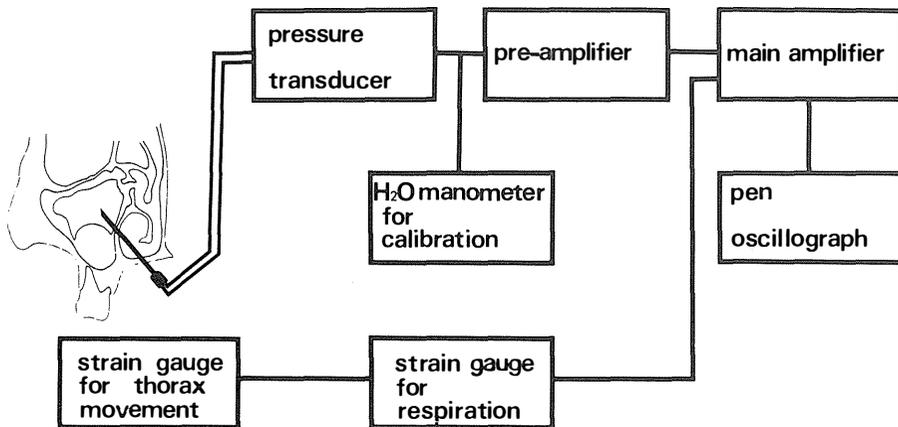


Fig. 86 Schematic illustration of measurement technique for pressure change of maxillary sinus.

学的、生化学的、そして免疫学的物質が複雑に関与し、Fig. 85 にみられる様な、洞内環境の変化、宿主、微生物間の相互関係の変化、洞粘膜病変の悪化、洞自然口のより一層の閉塞などの悪循環が成立するのである。したがって、洞自然口の開存度の状態を知ることは、洞粘膜の排泄能を知ると同様に、治療面でも非常に重要なことである。

われわれは、過去、下鼻道側壁から、Schmidt 氏探膿針を穿刺し、洞内容物の性状を調べた後、これを圧トランスジューサーに接続し、呼吸や努責などの動作による洞内の換気状態から、洞自然口の開存度を探索した (Fig. 86)。その結果、本法により洞自然口の状態が、ある程度推定でき (Fig. 87) かつ洞粘膜の SEM 的病像とよく相関することが判った。しかし、本法の場合、穿刺の煩しさと、患者の苦痛と不安を伴い、しかも洞自然口の開存度の有無は、証明できても、洞換気状態の程度を客観的に計測することは不可能であった。そこで、RI を経鼻的にネブライザーし、洞への RI 粒子の到達、分布度を計測して洞自然口の状態を観察することを試みた。

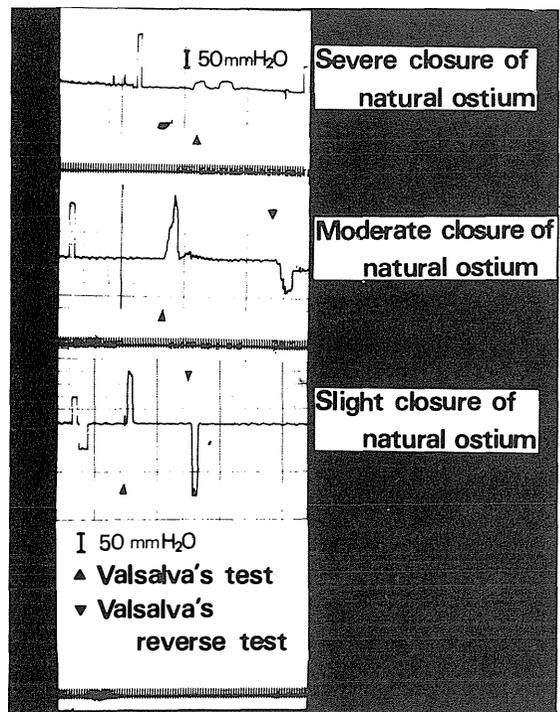


Fig. 87 Pressure changes of maxillary sinus

## 1) エアロゾル粒子測定法

エアロゾル粒子は、その粒子径の大きさにより、それぞれ気道における到達ないしは沈着部位の異なることが指摘されている。また、臨床的に用いられるエアロゾル発生装置の粒子径と分布密度を知ることは、薬剤の局所への移行濃度やその効果が類推できるので、治療上重要なことである。われわれは、液浸法を応用して、エアロゾル粒子の径を測定した。すなわち、一定容積のチャンバー内に油剤を入れ、その中にエアロゾル粒子を浸漬した後、光顕的に粒子径と分布密度を計測するのである。われわれは、予め顕微鏡写真を撮り画像計測処理装置により自動的に形態計測を行った (Fig. 88)。

Fig. 89 A, と Fig. 89 B は、薬剤エアロゾル粒子の典型例を示したものである。その結果、通常のジェットネブライザー器機での発生エアロゾル粒子は、直径が $2 \sim 5 \mu$ 、とバラつきが大きく、分布密度も一様でなかったが、超音波ネブライザーのそれは、 $1 \mu$ 前後と、比較的粒子径が一定し、分布密度も、ほぼ一様であった。

## 2) RI エアロゾル法による洞自然 口開存度検査

対象には、鼻疾患のない健常成人10例と、鼻疾患患者7名である。

まず、4%キシロカインとプリピナを噴霧した後、鼻腔内の分泌物を吸引除去した。その後、5 mCiの $^{99m}\text{Tc}$

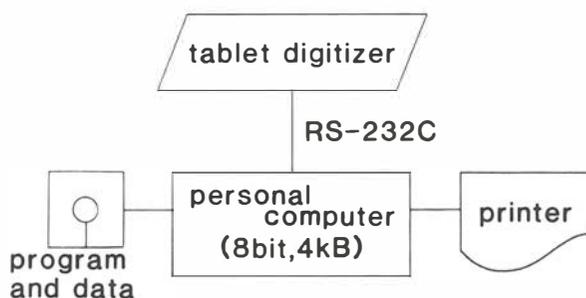


Fig. 88 Block diagram to the semiautomatic graphic analysis system. (Mutoh industry Co. Ltd.)

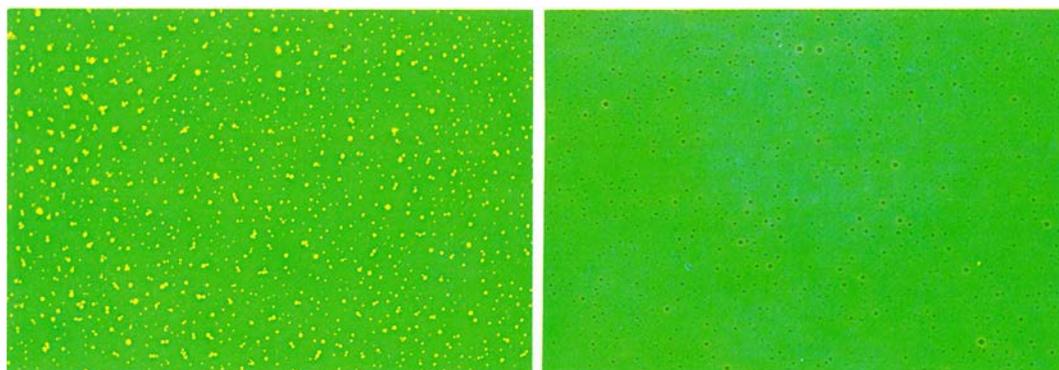
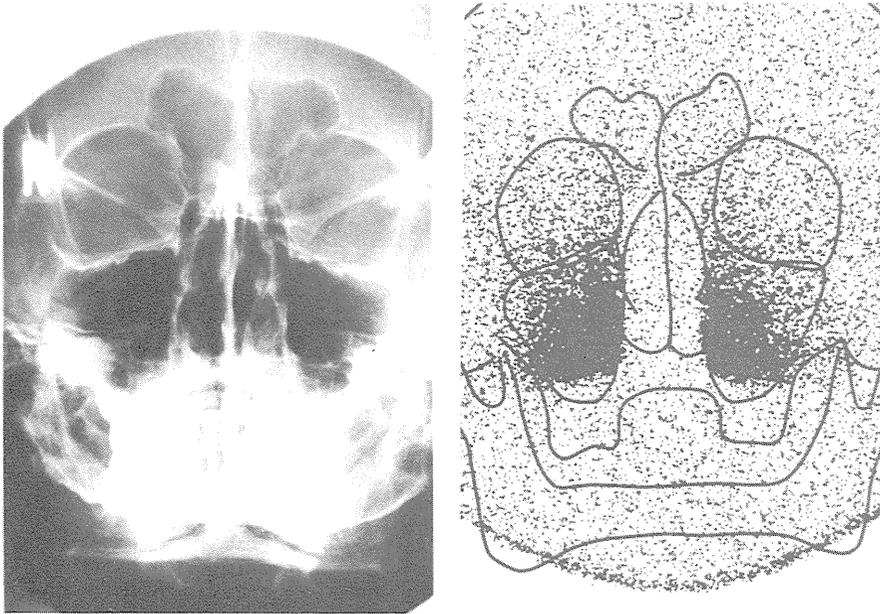
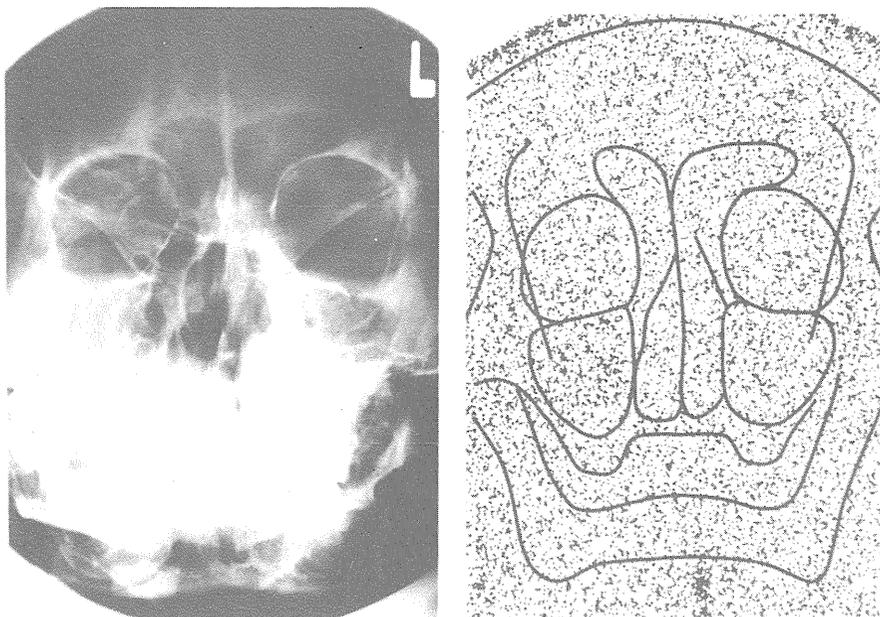


Fig. 89 Aerosol particles obtained by oil immersion method.  
A indicates a number of particles of thiamphenicol following jet nebulization.  
B represents those of histamine-gammaglobulin after ultrasonic nebulization.



**Fig. 90** The typical radioaerosol image of maxillary sinus.  
 Left : X-ray photograph shows well-developed maxillary sinus.  
 Right : typical radioaerosol image in maxillary sinus are demonstrated.

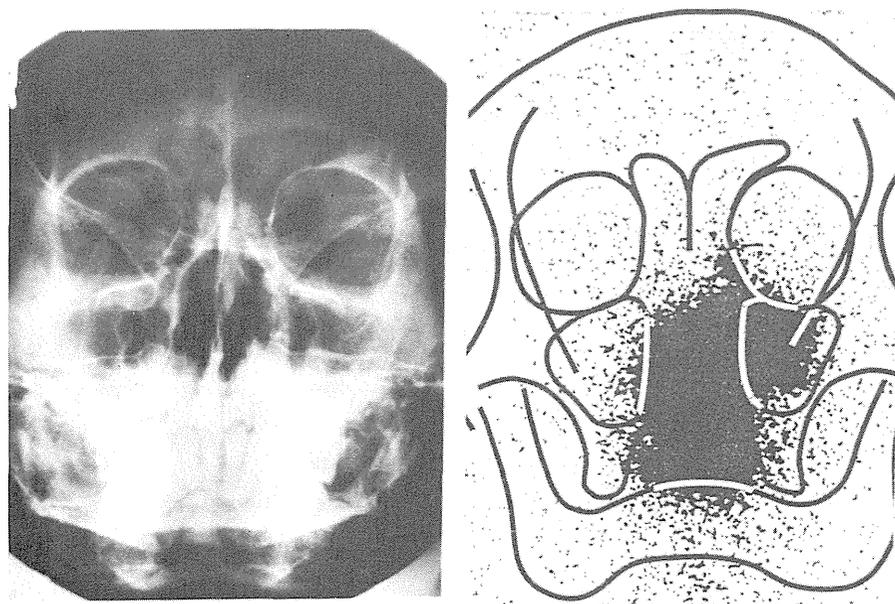


**Fig. 91** Radioaerosol image of maxillary sinus in the patient with chronic sinusitis.  
 Left : X-ray findings of chronic sinusitis are observed.  
 Right : This photograph shows extremely low radioactivity in maxillary sinus.

を含む溶液を、ジェット式ネブライザー機器と超音波ネブライザー機器で5分間経鼻的に吸入させた。含RI溶液としては、 $^{99m}\text{Tc}$ ・Phytate（フチン酸をラベルしたもので、通常経静脈的に投与して肝脾シンチグラフィに実用されている）、 $^{99m}\text{Tc}$ と2.5%DKB混合液、 $^{99m}\text{Tc}$ と加ヒスタミンヒト $\gamma$ -グロブリン製剤の混合液、そして $^{99m}\text{Tc}$ とThiamphenicol混合液が用いられた。また、鼻腔粘膜に沈着したRI粒子を可及的に除去するため、ネブライザー終了後、鼻洗を行った。測定は、仰臥位または側臥位で、シンチレーションカメラ装置 Scintipac 1200（島津製）により行った。また、散乱線を排除するため、鼻腔、口腔、上咽頭に相当する顔面領域を、特製の鉛板で遮閉して、測定した。RIカウント値は、前額部に対する上顎洞部の比として算定した。

その結果、健常成人では Fig. 90 にみるごとく、RIエアロゾルの上顎洞への移行がみられるのに対して、慢性副鼻腔炎症例では、RI粒子の致達が著しく低下している例が少なかった（Fig. 91）。また、後者の症例で、レーザー手術で洞自然口を開大した場合、Fig. 92 にみるごとく、RIの上顎洞への移行が著明にみられることも判った。

以上の検査成績をまとめたのが Fig. 93 である。その結果、上顎洞へのエアロゾル移行は、ジェット式ネブライザーによる $^{99m}\text{Tc}$ フチン酸のRIカウント値が最も高く、次いで、チアンフェニコール、DKB、の順であった。また、超音波ネブライザーによっても、健常成人に対するフチン酸の場合、ジェット式ネブライザーによるDKBのカウント値に匹



**Fig. 92** Radioaerosol image of maxillary sinus after left antrostomy. Left X-ray findings after Nd-YAG LASER antrostomy using flexible fibroscope. Marked pneumatization of left maxillary sinus is seen. Right: After jet-nebulization with  $^{99m}\text{Tc}$ -phytate, high radioactivity in the left maxillary sinus can be observed.

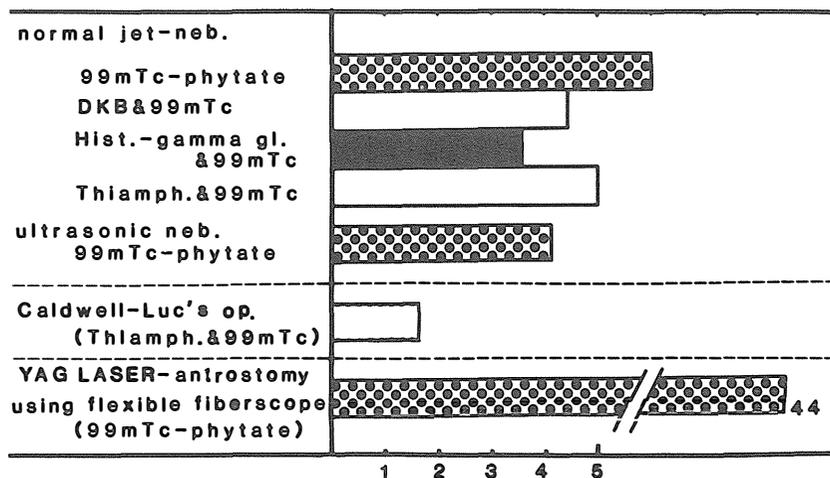


Fig. 93 Penetration into maxillary sinus of radioaerosol after nebulization. RI-count ratio of maxillary sinus to frontal portion in normal subjects showed about 3.6 to 5 fold in each drugs. After Caldwell-Luc's operation, it represents only 1.7 fold. After Nd-YAG LASER antrostomy using flexible fiberscope, marked radioactivity as 44 fold was observed.

敵する上顎洞への移行がみられた。

これらの成績から、本法は洞自然口の開存程度を知る客観的な無侵襲検査法の一つとして、十分活用できること、エアロゾルには、 $^{99m}\text{Tc}$ フチン酸の利用で十分、こと足りることなどが判明した。また、薬剤の移行態度から、副鼻腔炎に対するネブライザー療法の鍵は、自然口の開存の有無にかゝり、これによって、治療効果の良否が決定づけられることを示唆している。

### 3 粘膜反射（吸収）スペクトル解析検査

Absorbance spectrophotometric analysis has been applied to the human nasal mucosa in vivo to determine the objective parameters of the colors of mucous membrane, as well as to study the hemodynamics.

Two peaks around at 541 nm (P1) and at 577 nm (P2) are seen in the absorbance spectrophotometric curve, and these are assumed to show the amount of oxy-hemoglobin (blood flow).

In the patient with nasal allergy, the absorbance index is smaller than that of the normal.

耳鼻咽喉科臨床で、視診による診断法の意義はなお大きい。とくに、粘膜病変の主徴は、その色調の変化がしばしば診断のよりどころとなっている。しかし、粘膜色調は、通常、視感比色により表現されるため、検者の経験や主観的な基準に頼らざるを得なかった。われわれは、粘膜色調をより客観的、定量的に計測、表示することを目指して、過去各種器械による研究を行ってきた。そして、最近やっと実用に供し得る反射スペクトル解析装置の開発に成功した。そこで、ここでは本法を用いた臨床成績について述べることにする。

**原理：**生体には、Fig. 94 にしめすような特有の波長を有する生体酵素や発色色素が存在する。粘膜色調は、主としてヘモグロビンやチトクロームなどの、生体発色酵素や色素類の光の吸収、反射によって表現されている。

これら酵素類は、組織呼吸に関係し、粘膜機能に深く関与している。したがって、これらの生体活性物質の質的、量的変化によって生ずる反射波長の相違を測定記録する（Fig. 95）ことは、粘膜色調の違いを客観化するとともに、粘膜病態の成因の一端を解明し得る可能性がある。

**装置の概要：**当初のものは、白色光を集光後、ファイバーの一端で粘膜面を照射し、拡散反射された光を同軸のファイバーで外部に導き、モノクロメータにて分光した後、それ

Deoxyhemoglobin	(nm) 660	blood (RBC)
Oxyhemoglobin	541,577	blood (RBC)
Myoglobin	555	muscles
Catalase	403,500,540,629 405,505,535,623	cell (peroxyzome) blood (RBC)
HRP	500,550,540	cell (pelloxyzome)
Cytochrome C	520,535,550	cell (mitochondria)
Cytochrome a, a <sub>3</sub>	444,605	cell (mitochondria)
Cytochrome b	563,530,430	cell (microzome)
Porphyrin	487,517,560,613	liver
Bilirubin	450	liver, plasma

Fig. 94 Spectra of absorbance of biological Pigments and enzymes.

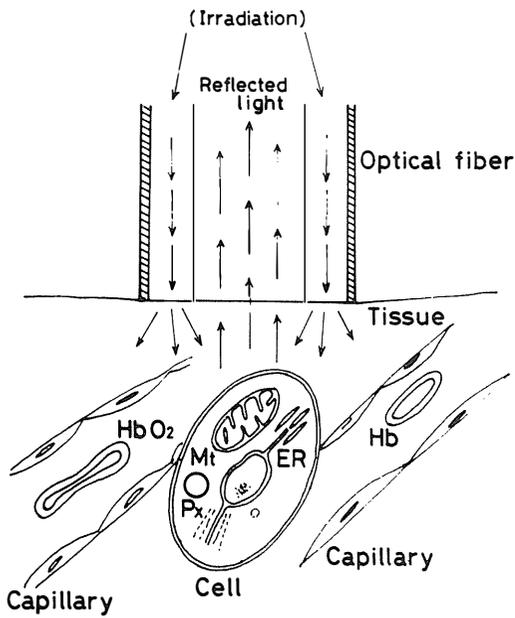


Fig. 95 Basic chart concerning the absorbance spectra analysis applied to the respiratory epithelium.

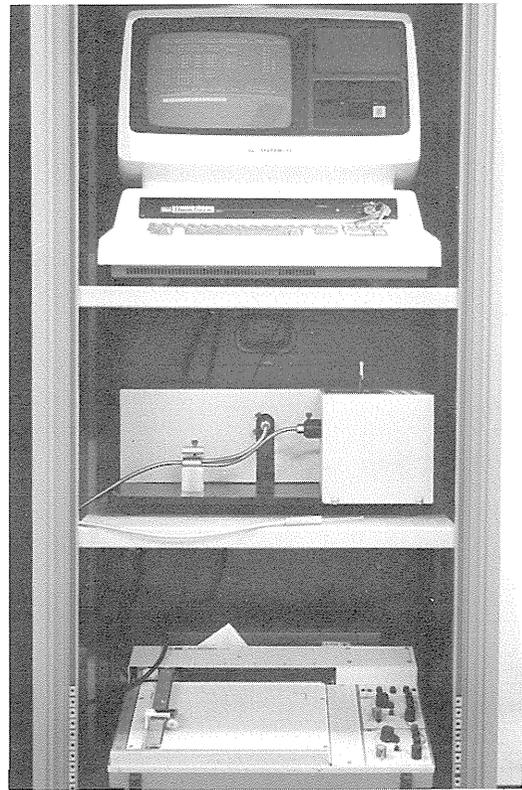


Fig. 97 Photograph of overview of reflectance spectrophotometry system. This system consists of light source (halogen lamp), image sensor (Si photodiode) and spectrophotometer.

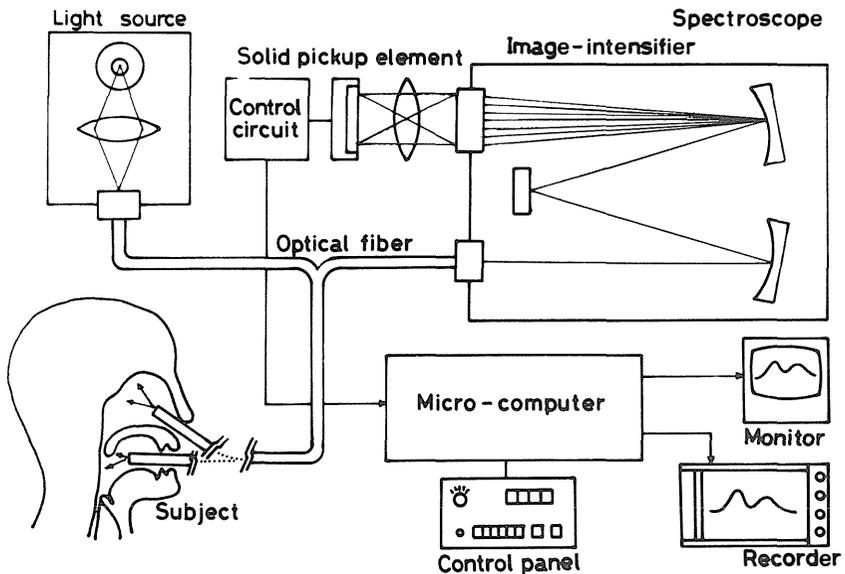


Fig. 96 Schematic representation of Block diagram concerning reflectance spectrophotometry system.

それぞれの光量を Y 軸に、また、波長位置を X 軸に 400 nm~800 nm まで連続スペクトルとして記録する方法をとった。次の段階では、これらにマルチチャンネル分光測定法を導入し、反射光のデータを電算機で高速処理、記憶させ、各波長の強度の相対的変化ないしは、時間的変化により精度の高い値として、測定、記録する装置を開発した (Fig. 96) (Fig. 97)。

対象として、健常成人の下甲介粘膜と、副鼻腔炎患者、鼻アレルギー患者、喉頭全摘者の各下甲介粘膜の性状について、比較検討した。

**成績と総括：**各測定反射スペクトル波形は、全反射物質で知られる MgO を基準として、両者の分光比として電算処理して表わせるようにした。

Fig. 98 は健常成人下甲介粘膜 (Fig. 99) の反射スペクトルカーブの一例を示す。主として、3つの陽性波 (波長位置、500 nm のもの (P1), 560 nm のもの (P2), 660 nm のもの

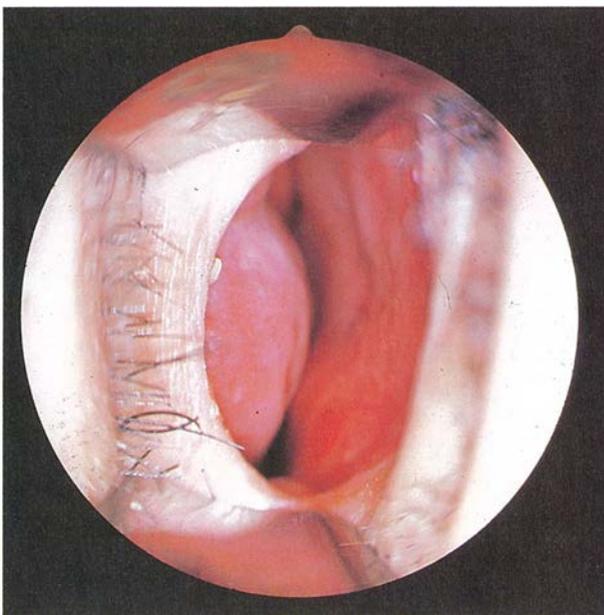


Fig. 99 Rhinoscopic finding of inferior turbinate in normal human adult.

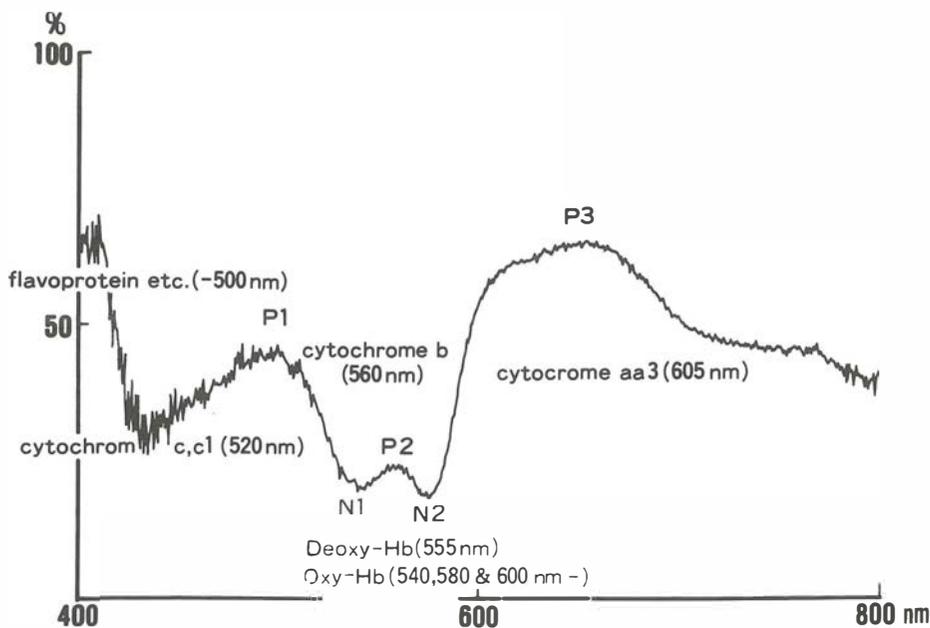


Fig. 98 Reflectance spectrophotometric curve of nasal mucosa in normal human adult.

の (P<sub>3</sub>) と、2つの陰性波 (波長位置 540 nm 付近のもの (N<sub>1</sub>) と 580 nm 付近のもの (N<sub>2</sub>)) が認められる。

慢性副鼻腔炎症例の下甲介粘膜の反射スペクトルでは、P<sub>2</sub>の不明瞭化、ないしは消失傾向が観察された。また、鼻茸症例のそれでは、スペクトル波形全体の平坦化が認められた

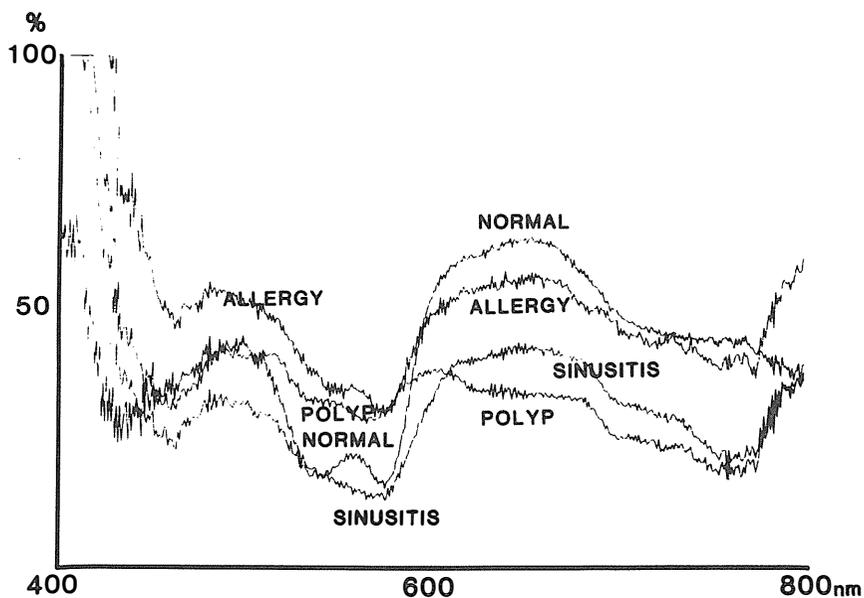


Fig. 100 Reflectance spectrophotometric curves of nasal mucosa comparison with normal, allergy, sinusitis and polyp.

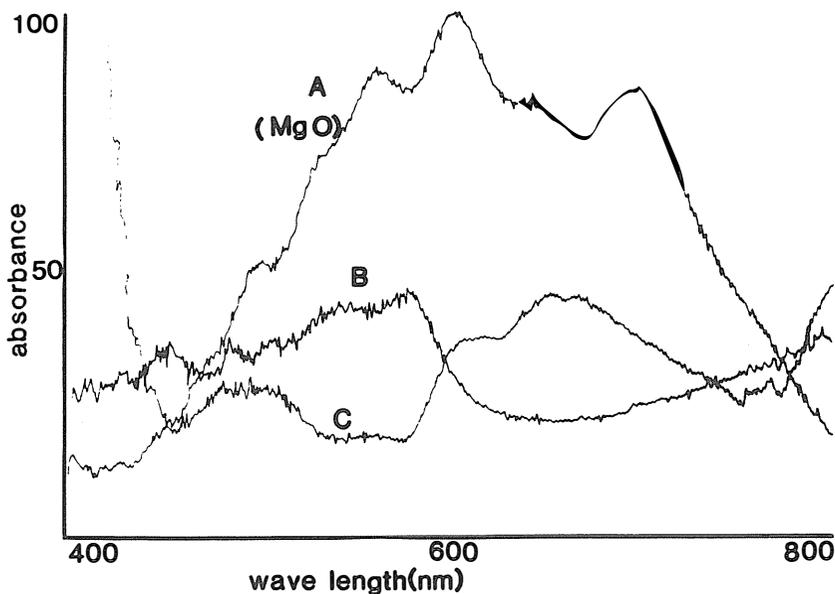


Fig. 101 Absorbance spectrophotometric curve of inferior turbinate in normal human adult.

(Fig. 100)。

このようにスペクトルの中で、最も大切な情報が、 $N_1 \sim P_2 \sim N_2$  付近にみられることが判ったので、この部分をより一層強調できる吸収スペクトル解析を行うことにした。

Fig. 101 で、上段のカーブは MgO の反射スペクトルを記録した原波形である。下のグラフは、正常人下甲介粘膜の吸収スペクトルを示す。この吸収スペクトルは、次の式で反射スペクトル原波形より計測変換されたものである。

$$\log A = \log B - \log C$$

A: 吸収スペクトル    B: MgO の反射スペクトル    C: 反射スペクトル

このように、正常人の吸収スペクトルでは、2つのピーク、すなわち波長 541 nm 周辺のピーク ( $P_1$ ) と 577 nm 付近の第 2 のピーク ( $P_2$ ) が認められる (Sampling time 20 msec)。これらはいずれも酸素ヘモグロビンの吸収波長に一致し、血行動態を反映することが予想される。また、これら吸収スペクトル値を表示するため、曲線上の波長 660 nm (還元ヘモグロビン波長の一部) の点を基線として、それに  $P_1$ ,  $P_2$  より垂直に下ろした波高  $A_1$ ,  $A_2$  をスペクトル強度とした (Fig. 102)。

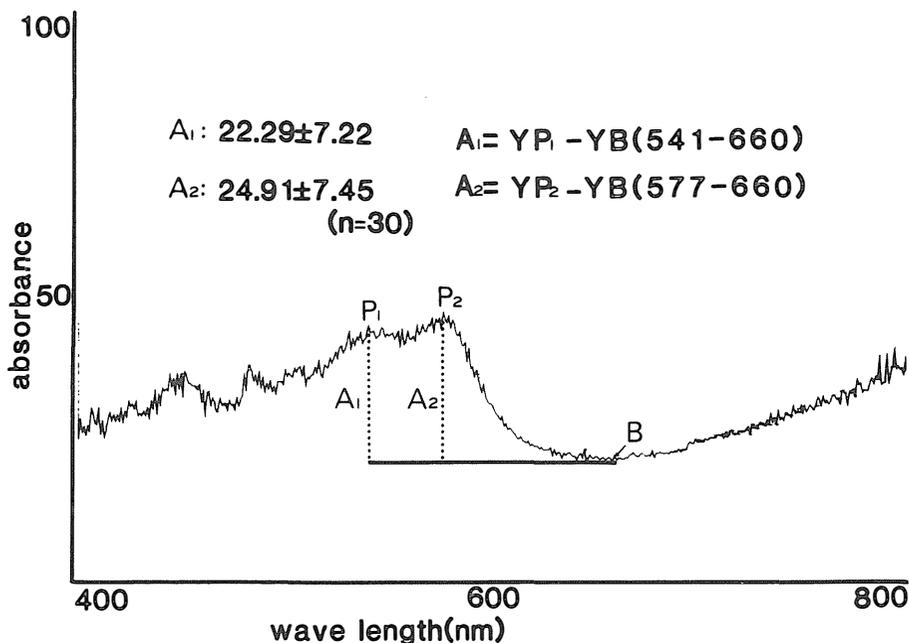


Fig. 102 Absorbance spectra curve on the inferior turbinate mucous membrane of normal human adult.

The two peaks of the absorbance spectra curve, i. e.  $P_1$  (541 nm) and  $P_2$  (577 nm) and each  $A_1$  and  $A_2$  for the difference on Y-axis of B point (660 nm) is defined as the absorbance index.

Mean and standard deviation of the absorbance index of the normal inferior turbinate mucous membrane.

健常成人の下甲介粘膜における吸収スペクトル強度の平均値は、 $A_1=22.3\pm 7.2$ 、 $A_2=24.9\pm 7.5$ であった。

Fig. 103 は、喉頭全摘術患者の術前後における下甲介粘膜の吸収スペクトルを経時的に測定した成績である (Sampling time 30 msec)。術後3週位までは  $P_1$ 、 $P_2$  の低下が著明にみられる。喉頭全摘者20例、40例の  $A_1=12.3$ 、 $A_2=16.1$  (Sampling time 20 msec) と、健常成人のそれに比して著しく低下していた。

また、鼻アレルギー症例 (Fig. 104 (28例) の吸収スペクトル (Fig. 105) 強度では、平均  $A_1=12.9\pm 6.4$ 、 $A_2$

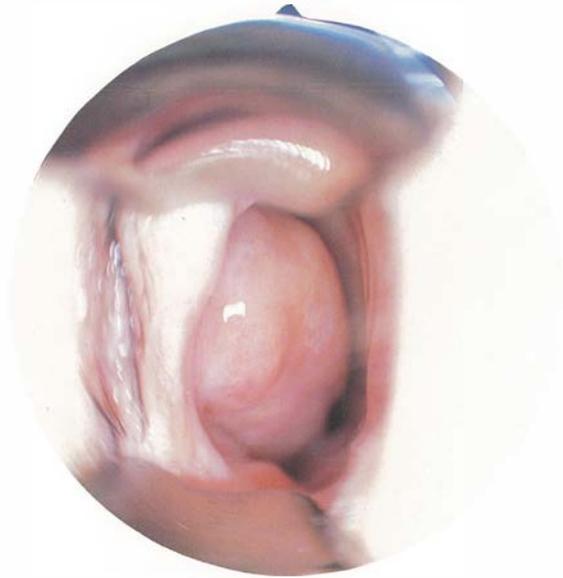


Fig. 104 Rhinoscopic finding of inferior turbinate in the patient with nasal allergy.

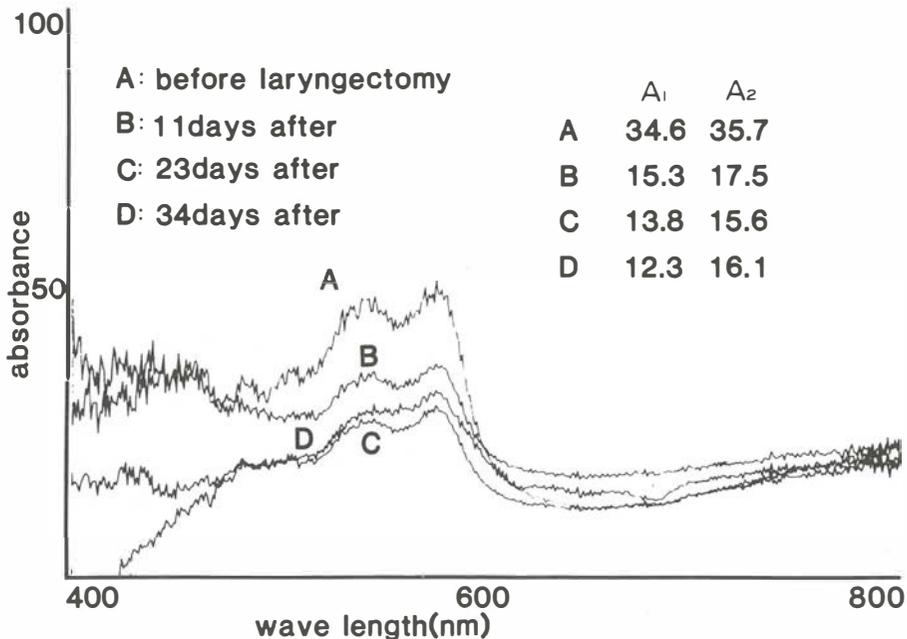


Fig. 103 The change of the absorbance spectra curve before and after the operation of the laryngectomized patients. Absorbance index decreased in proportion to days after operation. However, there is not noted so change between 23 and 34 days after operation. This indicates the nasal color changed to pale in about 3 weeks.

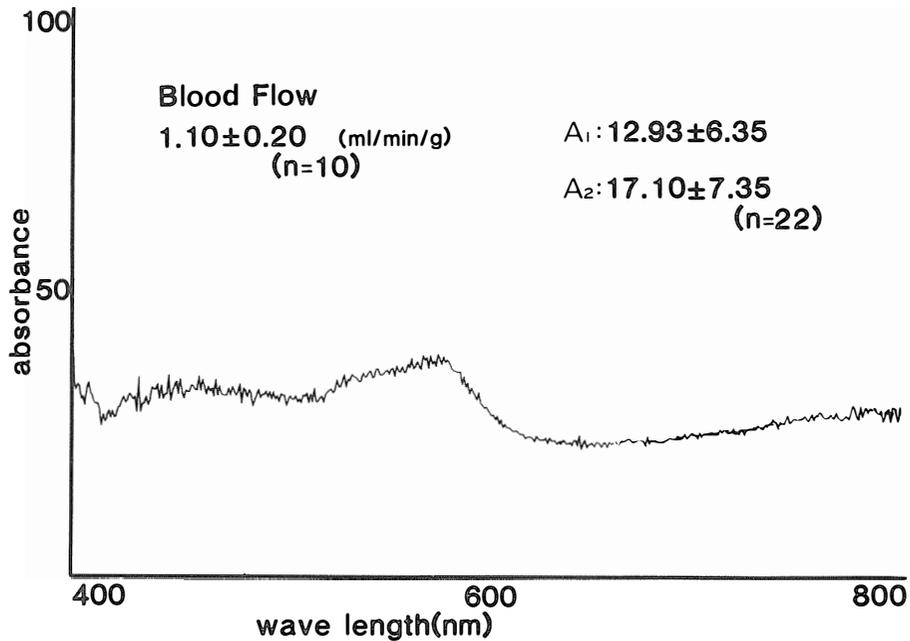


Fig. 105 Absorbance spectrophotometric curve of inferior turbinate in the patient with nasal allergy.  
 The mean value of  $P_1$  and  $P_2$  are smaller than that of normal human.

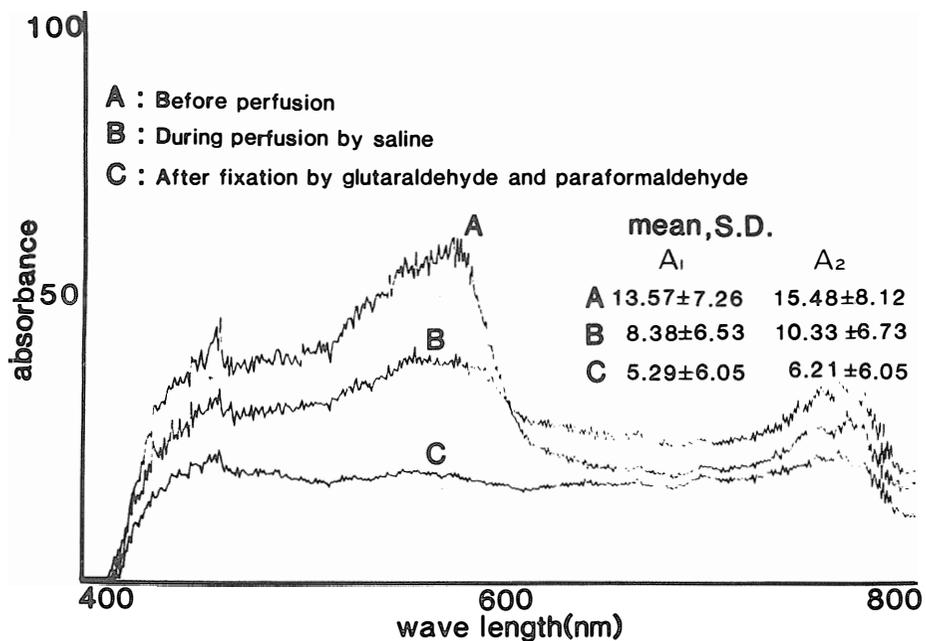


Fig. 106 Spectrophotometric curves of inferior turbinate in monkey.

=17.1±7.4 とこれも正常者に比して低下しているのが判った (Sampling time 30 msec)。鼻アレルギーの下甲介粘膜の色調は、通常、蒼白、浮腫状を呈し、血行動態の異常が考えられ、事実、病理組織学的にも、これらが確認されている。

一方、喉頭全摘者の鼻粘膜色調も一定期間後には、鼻アレルギーのそれと酷似することが知られ、今回の吸収スペクトル解析成績でも、それが立証された。これに関して、喉頭全摘者の鼻粘膜では、三吉によると無繊毛上皮の部分が術後には、繊毛上皮に還元され、固有層における小血管の増生、管腔拡大、管壁の菲薄化がみられ、また線維芽細胞の出現に加えて、結合織の疎鬆化と浮腫状所見が観察されるという。これらの成績は、粘膜色調が組織の微小循環とそれを取り巻く基質成分に大きく依存していることを示唆している。そこで、血行動態と粘膜色調の関係をみるために、サル鼻粘膜で、脱血後、生食水で灌流し、次いでホルマリン灌流固定を行うなどして、吸収スペクトルの変化を追跡した。その結果、ヘモグロビンの喪失により、当該スペクトル、A<sub>1</sub>、A<sub>2</sub>値は明らかに低下し、さらにホルマリン固定後には、スペクトル波形の特徴は消失し、全体が平坦化するのが観察された (Fig. 106)。チトクロームなどの呼吸鎖酵素を始め、いわゆる生体発色活性物質がすべて機能を廃絶した時点のスペクトル波形と考えられる。

以上、われわれの開発した粘膜反射スペクトル解析装置は、粘膜の循環動態にもとづく色調を短時間で無侵襲しかも再現性あるデータとして表示することが可能である。また、データを記憶することができるため、粘膜病態の推移をデジタルないしはアナログ的に意図する時に比較解析することも可能となった。

今後、本検査成績と生化学的検索成績との対応が重要であり、残された課題といえる。

## 4. 骨導音声解析検査

As a means of evaluating nasal obstruction, bone-conducted voice was picked up by a new velocity-type vibration transducer applied bilaterally on the external surface of the canine fossa.

The obstructed side of the nasal cavity was detected clinically according to the value of inclination of the Lissajous' figure display. Analysis by sound spectrography revealed that a high frequency component (1-2kHz) in humming /n/ was influenced by nasal obstruction with mucosal swelling. The mechanism of the feeling of nasal obstruction was discussed on the basis of these findings.

発声時には、付属管腔は勿論、骨格を介して、全身の体壁が振動する。しかしながら、このような体壁振動に着目し、その音響学的特徴を詳細に検索した業績は、非常に少ない。まして、鼻副鼻腔の病態との関連で研究したものは、谷口、井等、そしてわれわれのそれを除き、皆無に等しい。これら一連の研究に引続き、われわれは今日まで、速度型の軽量骨振動ピックアップの開発と実用化の問題に取り組んで来た。また同時にそれを用いて鼻閉と粘膜病態との関係を、音響学的パラメータの変化量として表示する試みを企てて来た。

その結果、最近、臨床レベルで使用に十分耐えうる検査法に育て上げるまでになったので、その手法、成績、意義について述べる。

**測定機器と方法：**今回開発した速度型骨振動ピックアップは、従来、われわれが用いていた加速度型のそれと比較して、周波数特性は若干劣るが、重力に対する指向性がなく、S/Nは向上、軽量なため装着性に優れている。

本ピックアップは両側犬歯窩上の皮膚に貼布固定した。そして自然発声（/u/、/o/、/a/、/e/、/i/、/n/、短文）時における骨振動を導出し、アンプを通して増幅し、2千

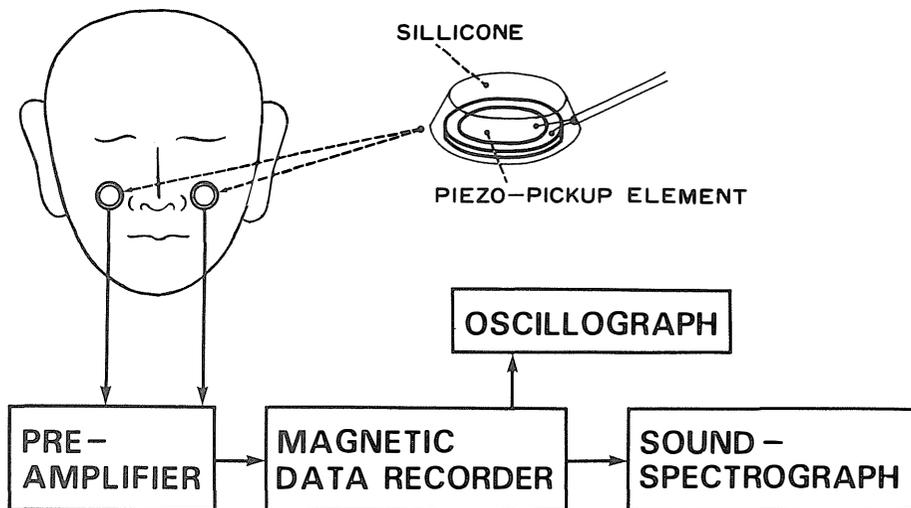


Fig. 107 Block diagram of analysing system of bone-conducted voice.

チャンネルオシロスコープ上で観察するとともに、データレコーダに記録した。

また、収録された音声信号については、ソナグラフによる解析を行った (Fig. 107)。

症例によっては、一側鼻腔を指で軽く抑えて、遮蔽した際の骨導音の振幅値の増幅度を検討した。鼻閉に関する客観的指標を確立するためである。

対象としては、鼻閉のない健常成人26例、鼻閉を訴える成人25例、計51例である。これら被検者に鼻音 /n/ を発声させ、その際右側犬歯窩上皮面から導出される骨導音の経時的变化を X 軸に、同様に左側のそれを Y 軸にとって、Lissajous 図形を描かせる。鼻閉のない正常人では、 $y = x$  の関係になっている (Fig. 108) また、/n/ 発声時に、一側鼻腔を、指を用いて軽く遮蔽すると、閉鎖共鳴腔としての鼻腔の広さをかなり反映した成績が得られた。例えば、左側への鼻中隔彎曲を有するが、鼻閉感のない例では、右鼻腔遮蔽時には、音波形の著明な振幅値増大がみられる。他方、左側鼻腔を遮ると、振幅値は殆んど変化しないことなどである。

このようにして、自然発声 /n/ 時の骨導音の変化をみた成績が Fig. 109 である。

その結果、鼻閉感有り群 (+) の X Y 軸への分布値と無し群 (-) のそれとの間には、統計的に有意差が認められ ( $P < 0.01$ )、また、右鼻閉感有り群の X Y 軸での分布値と左鼻閉感有り群のそれとの間には、極めて高い有意差が証明された ( $P < 0.001$ )。

鼻腔遮蔽の影響は、遮蔽側のみならず、対側へも及ぶ例が少なくないことも判明した。

鼻中隔彎曲がなく、左側下甲介の腫脹例では、右側前鼻孔遮蔽で、反対の左側で2.055倍もの著しい骨導音波形の振幅増大が認められた。この現象を因みに、二次増幅作用と呼称することにする。

鼻閉感の有無別に、これらの増幅率を調べると、遮蔽による同側の増幅作用は、鼻閉感のない例で大きい傾向がみられるとともに、反対側の遮蔽によって生ずる二次増幅作用は、

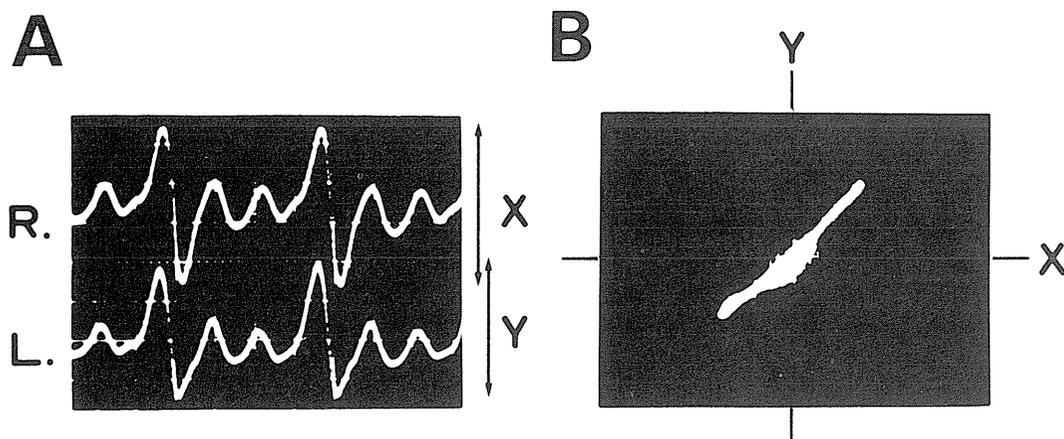


Fig. 108 A. Bone-conducted signals detected by new vibration transducer in humming /n/. (R; right side, L; left side)

B. Lissajous' figure; Abscissa indicates intensity of acoustic signals in the right side and ordinate shows it from left side.

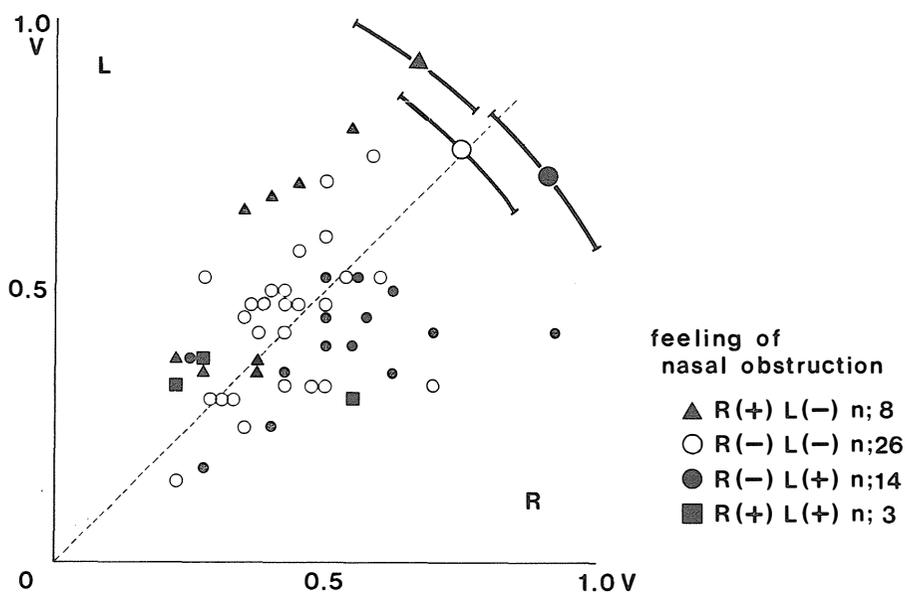


Fig. 109 Four groups are divided by feeling of nasal obstruction. Each point means the inclination and amplitude in humming /n/.  
 (● - ▲;  $p < 0.001$ )

Table. 3 Changes of the amplitude between before and after on nostril closure in humming /n/ were calculated as increased ratio. There was no significant difference between group A and group B on increased ratio by ipsilateral nostril closure. But, by contralateral nostril closure, there was significant difference between group A and group B. ( $p < 0.001$ ; T-test)  
 group A; 72 sides, group B: 26 sides

feeling of nasal obstruction	increased ratio by ipsi. nostril closure	increased ratio by cont. nostril closure
group A (+)	$2.110 \pm 0.689$	$1.038 \pm 0.297$
group B (-)	$1.847 \pm 0.770$	$1.414 \pm 0.405$

鼻閉感を有する側が有意に大きいことが判明した (Table 3)。

また、自然発声で得られた鼻音振動について、ソナグラムで解析すると、下甲介粘膜の鬱血性腫脹を有する側では、高周波成分に限って減弱ないし、消失していること (Fig. 110) また、浮腫性腫大の高度例では、かなり低周波域の一部に吸収、減弱が認められた。

これらの現象は、鼻アレルギー患者における誘発試験前後の骨振動の分析成績でも同様の傾向が窺われた。

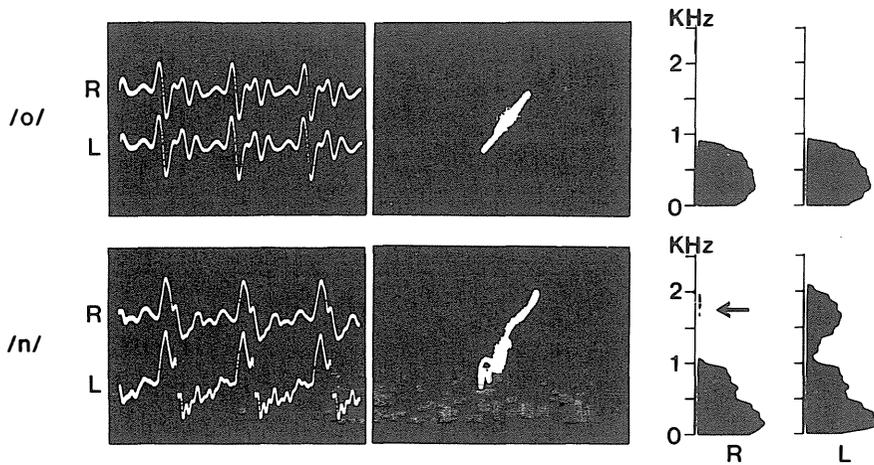


Fig. 110 Bone-conducted signals and their sound spectrograms in uttering Japanese vowel /o/ and in humming /n/ in the patient with right nasal obstruction. Note, in humming /n/, the sound spectrograms show the defect of high frequency component.

さて、構音器官の疾患についての音響学的解析は、主に口蓋裂や鼻咽腔閉鎖不全、そして舌運動障害などに限られ、鼻副鼻腔に関係するものは、超音波診断手法を除き非常に少ない。

われわれは、過去、骨導音声に関する研究を通じて、顔面頭蓋における音声伝達特性を明らかにし、また、副鼻腔疾患の洞内容の違いにより、母音 (i, e) スペクトル包絡に変化のみられることなどを明らかにした。

そして、最近には先に述べたような新しい小型の速度型骨振動ピックアップを開発して、顔面頭蓋の複数部位から、同時に音声を抽出して、音響学的信号の部位別特性と、それらの分布図作成を試みている。その研究の一環として、顔面頭蓋振動音の鼻腔形態異常による影響を追求したのである。その結果、左右頬部に伝達された鼻音信号を比較解析すると、その骨導音の振幅の左右差が、鼻腔の広さの程度をかなり忠実に反映し、鼻閉感とも有意に相関することが判った。

また、自然発声時における鼻音の骨導信号を周波数解析すると、下甲介粘膜の鬱血性ないしは浮腫性腫脹の両者間に周波数の吸収帯域で差のみられることも明らかになった。

これらの事実は、鼻音を用いた骨導音声の音響学的解析が鼻腔粘膜の病態や形態異常を類推するのに役立つ、臨床的には鼻閉の客観的評価を行う上で、有力な診断法の一つであることを示唆している。

# V. 治 療

## A. 保 存 的 療 法

The pharmacological therapy for chronic sinusitis was stressed to be theoretically designed from the pathobiochemical analysis as well as an idea of chronotherapy during the inflammatory process of these mucosal lesions.

It would be necessary to establish the modern laboratory examination for differential diagnosis such as biochemical smear test, biorheology, enzymology and biochemistry of autacoid in nasal fluid, and in addition, the routine physical examinations have been applied into nasal diseases until the present time.

副鼻腔は、呼吸によって洞自然孔を介して換気がなされ、また洞粘膜の粘液纖毛機能によって局所の自浄作用を営んでいる。

したがって、感染やアレルギーにより副鼻腔炎が成立するには、これら機能の異常が大きく係り合っている。また、同時にその背景に粘膜性状を含めた素因や食住に関する環境因子の関与も見逃せない。これらの諸問題を熟慮した末、適切な治療計画を練る必要がある。実際には、疾患が急性であるか、慢性移行型であるかにより、また、病原微生物やアレルギーの検索所見、洞自然孔の開存度、粘液纖毛輸送能、そして鼻汁の物理的、生化学的性状等々の問題を参考にして、治療法を決めるべきである (Fig. 85)。

### a) 検出菌からみた薬物療法

急性副鼻腔炎では、肺炎球菌やインフルエンザ菌の検出率が比較的高く、病原性ないしは上気道定着性の菌として、近年、臨床的にも重視されている。また、慢性副鼻腔炎については、ブドウ球菌や連鎖球菌に加えて、緑膿菌を始めとするグラム陰性桿菌、また最近では、嫌気性菌の検出率が高くなっている。このような事実を念頭において、薬剤を選択すると良い。一般に急性期には、抗菌剤と消炎剤の経口投与を主眼にするが、徒ら長期間同一薬物を投与することは避けるべきである。急性期を除けば、洞内薬物注入やネブライザー療法を行う。

### b) 鼻汁の性状からみた療法

病的鼻汁においては、蛋白成分やムコ多糖、DNA およびそれらの線維成分が増量し、これらと鼻汁の粘稠度との間に相関がみられる。

鼻汁の組織化学的塗抹検査は、外来で簡便に行うことができ、しかもこれら線維成分や細胞成分をある程度、適確に把握できるのでその時点での病態を類推するのに大いに役立つ。

その成績に基づいて、抗菌剤に各種消炎剤やムコ多糖分解酵素、さらには蛋白分解酵素

を併用する。

経過が長く、粘性鼻汁をみる例には、ムコ多糖分解酵素や粘液溶解剤を柱に、抗アレルギー剤などを適宜併用する。最近の慢性副鼻腔炎のなかには、何らかの形で、アレルギーが関与して発症しているものも決して少なくないからである。

また、慢性副鼻腔炎の組織や鼻汁では、プロスタグランジン（PG）とロイコトリエン（LT）系物質がともに認められることも明らかとなった。

これらのアラキドン酸カスケード代謝物は本来、炎症の原因を除去する方向で、生成されるが、過剰になると、炎症が長引いたり、増悪したりする。このような生体反応の場では、血管透過性は亢進し、また白血球が集りすぎて、ライソゾーム酵素の放出によって、細胞や組織の損傷を助長する結果となる。

したがって、過剰のアラキドン酸代謝を人為的に制御することは、消炎につながる。ステロイド剤は、アラキドン酸カスケード系でLipoxygenase代謝産物であるLT系とCyclooxygenase代謝産物であるPG系の両経路を阻害する。そして最近、その阻害の仕組みや、抗炎症作用のメカニズムが、実は、ステロイド剤自体が、標的細胞に働いて、まずホスホオリパーゼA<sub>2</sub>を阻害する蛋白（LipomodulinまたはMacrocortinと名付けられている）を誘導合成することによって行われていることが明らかにされた。したがって慢性副鼻腔炎に消炎効果を狙って薬物を投与する場合、ステロイド剤の方が、非ステロイド系消炎鎮痛剤よりも、理論的に優れていることになる。

しかし、本剤の過剰投与は、炎症という“変動する生体反応”を一方向的に停止させて、組織の修復を妨げるばかりか種々の副作用を併発するので注意を要する。

また、ステロイド療法を行う場合、最近のchronopharmacology（時間薬理学）の考えに基づいたchronotherapy（時間治療学）の概念を導入することも大切であろう。

ステロイドホルモンは、生体内では、一日の中、早朝が最も高値をしめすことが知られているので、このリズムに合わせて、朝一回のみの投与が推奨されているからである。ステロイド剤の内服やネブライザー療法を行う際、一応銘記しておくべき事柄と考える。

ただし、鼻茸や、浮腫性粘膜腫大のある慢性副鼻腔炎の場合には、結合織の代謝のみを調節しながら炎症の修復機構を無理に阻害しないことが大切である。とくにこれら疾患の術後の薬物療法において、そうである。

そのためには、インドメタシンなどの酸性非ステロイド系消炎剤の使用が合目的的であり、事実、なかにはそれが卓効を示す例も少なくない。

要は、生体にみられる各種のサーカディアンリズムを掘りおこしながら、各病態に則したきめ細かい、しかも調和のとれた効果的療法を行うことである。時間治療学と同時に芸術的な治療が求められる理由である。治療学の理想は、非観血的な薬物療法を主体とすべきは論をまたないが、実際には薬物療法の限界を越えているものもみられる。この場合は、

当然手術にまたなければならない。

これまでの経験の法則化にこだわることなく、常に科学的根拠に根ざしたダイナミックな治療を試みる心構えも大切である。Fig. 111は、副鼻腔炎の治療の現況を、われわれの実態に基づいて模式化したものである。治療法の理念が汲みとれば幸いである。

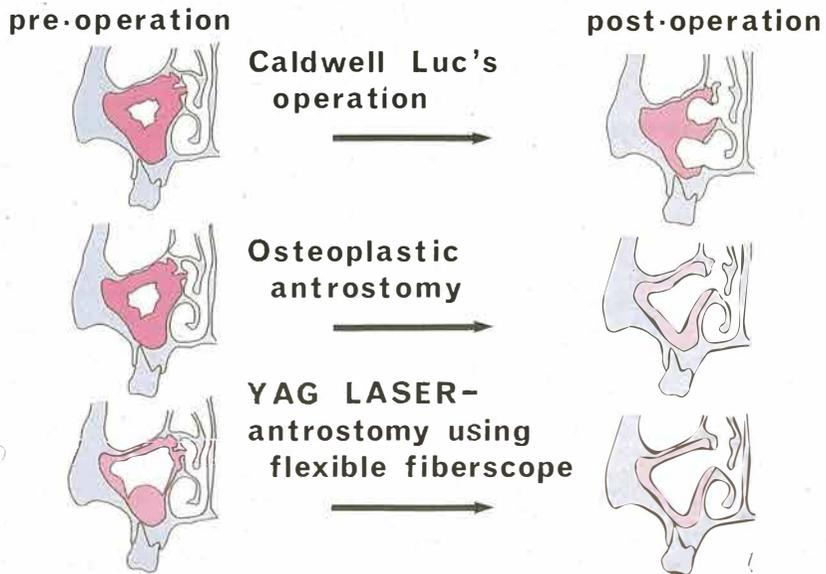


Fig. 111 The present situation of the treatments for chronic sinusitis.

## B. 新しい手術療法

### 1. 蓋付骨弁形成上顎洞手術

Osteoplastic antrostomy for chronic sinusitis. Its procedure and clinical evaluation were reported.

41 cases of chronic sinusitis were performed osteoplastic antrostomy during the past three years. 23 cases as 56.1% were markedly improved, 11 cases as 26.8% were fairly improved and the remained cases were not so improved.

副鼻腔炎の手術療法としては、和辻-Denker 法や Caldwell-Luc 法が確立されて久しい。この間、副鼻腔の病態が変化し、加えて、粘液纖毛機能や炎症病態の機序が明るみに出されて、観血療法の手技に対する見直しの気運が登場して来た。また、一方では、従来の副鼻腔炎根治術後に生ずる歯芽や顔面の感覚障害等の後遺症や頬部嚢胞の新たな発症等が、これら術式の見直し問題に一層の拍車をかけることにもなった。

われわれも、そのような観点から昭和55年から慢性副鼻腔炎等の一部症例に対して蓋付骨弁形成上顎洞手術を行って来た。そこで、ここでは、その適応、術式、治療成績等について述べ、日常臨床での参考に供したい。

**本術式の適応：**①保存的治療に抗する慢性副鼻腔炎とくに上顎洞炎 ②洞内ポリープや嚢胞 ③悪性腫瘍の疑いで行われる試験開洞 ④一部のふき抜け骨折 ⑤ビデイアン神経切除術等々がある。しかし、洞発育の悪い例(いわゆるミクロジヌス)、骨、軟骨の形成異常やこれらの良性あるいは悪性腫瘍等は適応とならない。

**術式：**鼻茸や篩骨洞病変のある例は、予め経鼻的に鼻茸切除や篩骨洞の開放を行ってお

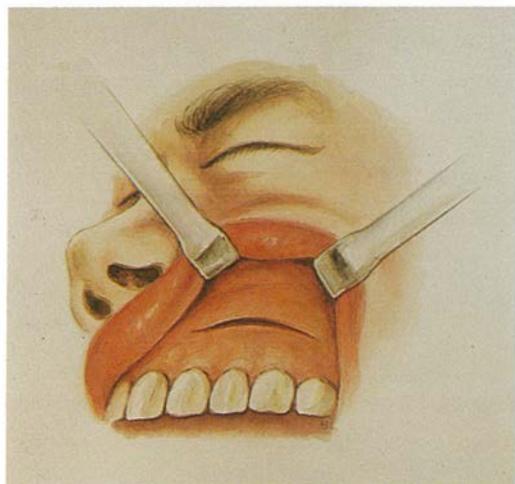


Fig. 112 A mucosal incision along the labio-gingival line is made from the root of the canine tooth laterally and the soft tissue of the cheek is elevated above the level of periosteum.

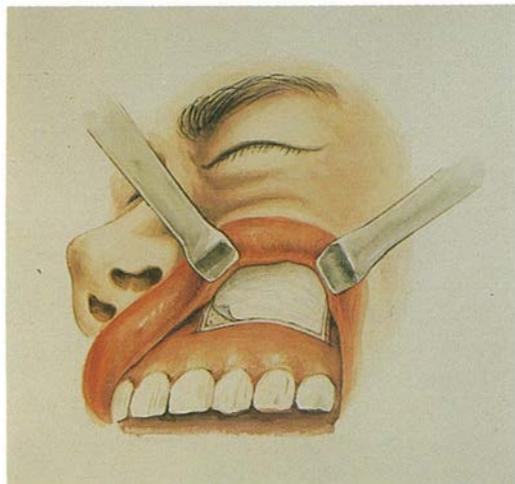


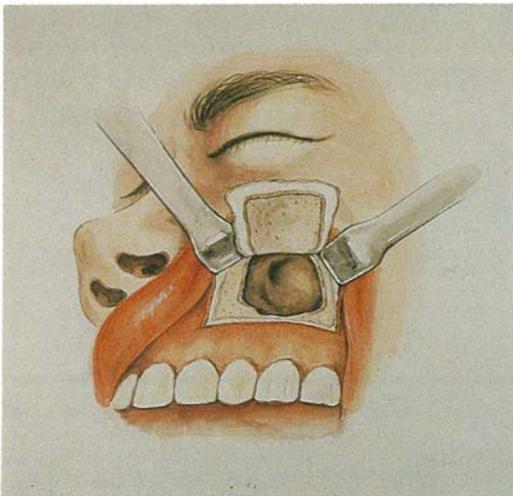
Fig. 113 The periosteum incision is made like a U-configuration and is elevated centripetally about one cm toward canine fossa.

く。そして、以下の点に注意を拂い手術を行う。

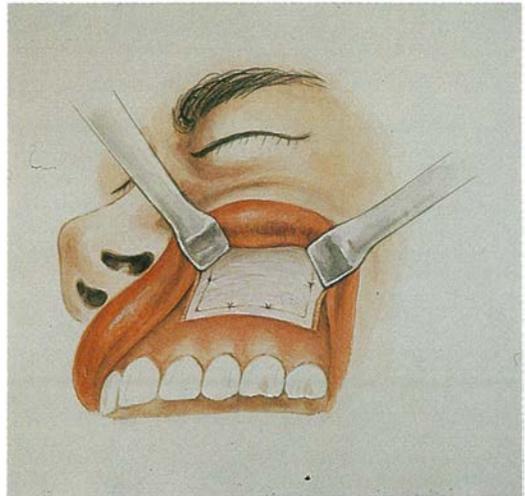
①局所浸潤麻酔は、骨膜上に必要十分量注射する。②型のごとく、歯齦口腔前庭粘膜に切開を加えるが、この際、切開の深さは、骨膜上までとする (Fig. 112)。③骨膜上で、犬歯窩上の軟部組織を上方は眼窩縁周辺まで、また内外側も、十分な広さ鈍的に剥離する。④骨膜上に U 字型の切開を加える。この際の広さは、X 線所見を参照して、洞前壁に加えられる骨切開線より 0.5~1.0 cm 幅大きいものとする (Fig. 113)。⑤骨膜を下方、外側、そして鼻側から犬歯窩中心部に向い、0.5~1.0 cm 剥離する。⑥骨膜を巻き込まないように注意して、エアードリルで U 字形に所望とする大きさの骨切開を加える。⑦骨切開縁からのみまたは腰の強い剥離子を入れて、持ち上げるようにして眼窩縁側で骨折させる。かくして蝶つがい状の骨膜付骨弁ができる (Fig. 114)。⑧各種の洞操作を行う。⑨蓋状の骨弁を元に戻し、デキソンで骨膜縁を 3~4 針縫合した後 (Fig. 115)、粘膜切開創を閉じて術を終える。

洞操作に際しては、必要以上に粘膜の摘除は行わずに、切開後の Sucking や部分切除に止め、あくまでも自然口の開大に重点をおく。

また、必要に応じて 0.4% インジゴカルミンやメチレンブルーによる生体染色を行い (無繊毛細胞や扁平細胞は青染する) その切除範囲を決定したり、最近では、レーザー手術による局所的な Vaporization を行う。



**Fig. 114** Multiple punctures are made with the bone drill on the exposed canine fossa bone. A chisel or elevator are placed beneath the osteoplastic flap and used carefully as a wedge fracturing the superior attachment then raising this bone flap.



**Fig. 115** After the pathological sinus mucosa are removed by the forceps or sucked by the aspirating tip, the osteoplastic flap back into its original position. Finally, the labiogingival line incision is closed by silk sutures.

	Osteoplastic antrostomy			
	Male	Female	Total	Rate
Good	11	12	23	56.1%
Fair	8	3	11	26.8%
Poor	4	2	6	14.6%
Unknown	0	1	1	2.4%
Total	23	18	41	100.0%

Table. 4 Results of osteoplastic antrostomy.

**治療成績：**現在までに34例，41側に施行し術後3年以上経過した例は20例を算する。観察期間が短いので，最終的な結論は差し控えるが，X線で含気腔がみられ，かつ臨床症状の良くなった例の改善率は，56.1%，であり，その他やや良好26.8%，不変14.6%，不明2.4%とかなり満足すべき成績が得られている（Table. 4）。

## 2. 内視鏡下上顎洞レーザー手術

Nd-YAG LASER irradiations using flexible fiberscope which was newly developed by us were carried out in 26 cases with chronic sinusitis.

Sixteen cases of these patients as 61.5% were markedly improved, 8 cases as 30.8% were fairly improved and the remained ones showed to be not satisfactory.

This technique could be used as a new promising treatment for the patients with chronic sinusitis and nasal polyp.

鼻副鼻腔疾患に対する内視鏡手術としては既に足川、その他による鼻腔形態の矯正術や鼻内篩骨蜂巢開放術への試みがある。しかし、副鼻腔炎とくに上顎洞病変に対する内視鏡の応用は、専ら診断面に主眼がおかれ、治療を目的とした試みは、ほとんどみられない。

とくに、可撓性ファイバースコープを用いた手術は、山下等の鼻内手術を除き、全くこれをみない。

われわれは、最近の慢性副鼻腔炎の病態には、何らかの形でアレルギーが関係し、かつその粘膜反応がアラキドン酸カスケードやプロテアーゼを始めとする炎症酵素系と生体内調節物質等の複雑な係り合いで生じることを明らかにした。そして、このような粘膜反応は洞自然口の閉塞を招来し、洞内の微小気象の変化と相俟って病変を一層増悪させるであろうことも述べて来た (Fig. 85)。

一方、蓋付骨弁形成上顎洞手術の自験例から洞自然口を開大して、洞の換気障害や排泄障害を改善することにより、粘膜病変が正常化し得る例の少なくないことを知った。

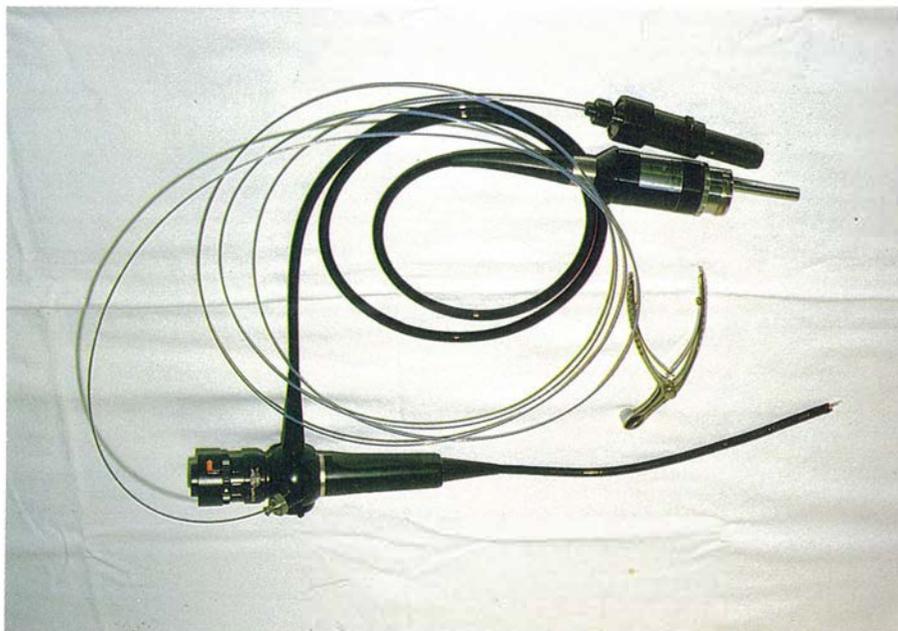
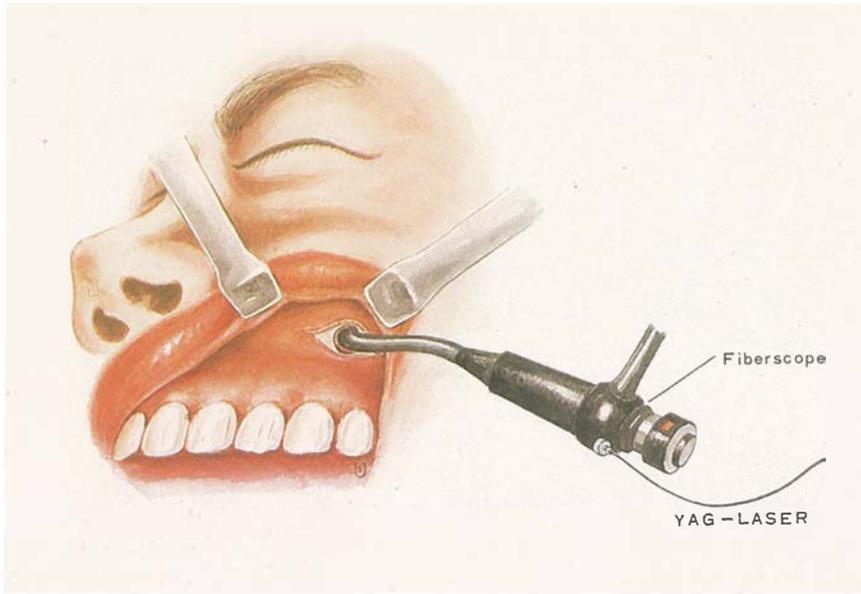


Fig. 116 Flexible fiberscope and fiberoptic laser transmission system.



- Fig. 117
- 1) A mucosal incision of about 1.5cm long is made from the upper site of the molar tooth laterally and the periosteum is elevated, exposing the anterior osseous wall of the maxillary sinus.
  - 2) A round fenestration with a diameter of 0.8 cm is performed with bone drill using a perforating burr on the appropriate level of the sinus wall as demonstrated on X-ray.
  - 3) Through the hole, flexible fiberoptic observation on the sinus is made and its pathological mucosa is vaporized by Nd-YAG LASER.
 

The closed natural ostium is vaporized transmaxillary by Nd-YAG LASER surgery so that a middle meatus antrostomy is accomplished widely.
  - 4) Two silk sutures are used to close the mucosal incision.

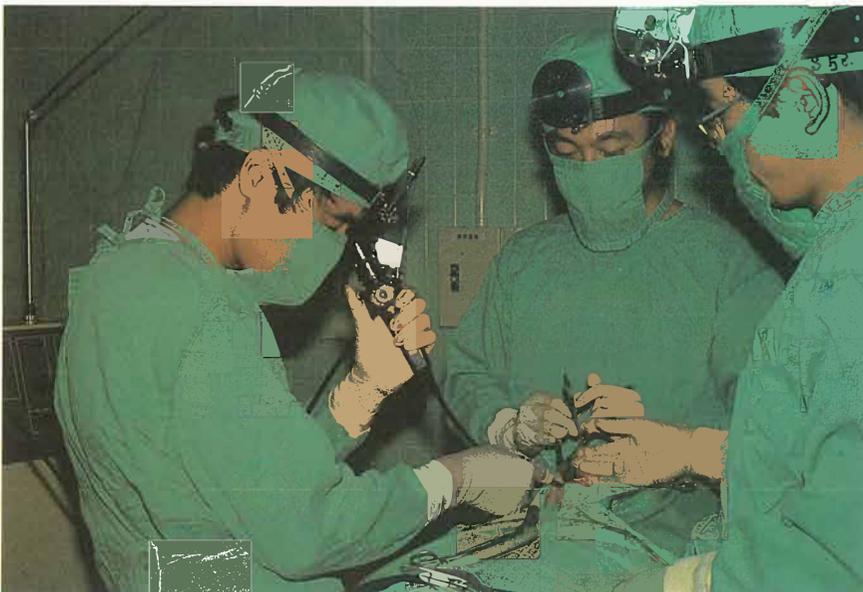


Fig. 118 A scene of Nd-YAG LASER antrostomy using flexible fiberscope.

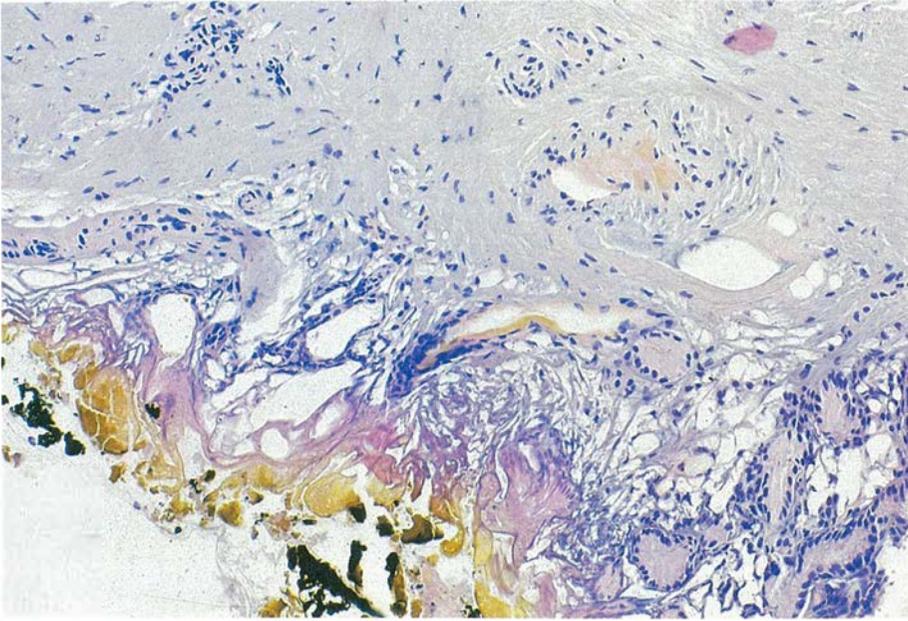


Fig. 119 Histological findings of the pathological mucosa in chronic sinusitis after Nd-YAG LASER irradiation using flexible fiberscope.

そこで、洞自然口の開大を目的とする上顎洞手術しかも可及的最小限の手術侵襲による方法を検討した。

そのために、独自のフレキシブルファイバースコープ（内径2 mmの側管を有する直径6 mm、長さ25 cmのもの、オリンパス製（Fig. 116））を開発し、また組織凝固作用の高いNd-YAGレーザーを用いることにした。

治療対象は慢性副鼻腔炎（とくに洞内ポリープ、嚢胞形成、粘膜病変限局型）と鼻茸症例である。

#### 術式について：

- 1) 篩骨蜂巣に病変のある例は、予め鼻内手術を行っておく。
- 2) 犬歯窩側方から、頬骨歯槽骨弓に至る約1.5 cm長、骨膜に達する粘膜切開を加える。
- 3) X線所見を参考にして、上顎洞側壁に近い前壁にエアードリルを用いて直径8 mm大の骨窓を開ける。
- 4) 洞粘膜をレーザー光で切開した後、ファイバースコープを挿入し、粘膜の状態を観察する。
- 5) Nd-YAGレーザーのチューブをファイバースコープ側管より挿入し、病的粘膜のVaporizationおよび洞自然口の拡大を経上顎洞的に施行する（Fig. 117, 118, 119）。この際、鼻腔側から剝離子を挿入して、Vaporization時の指南に用いると良い。
- 6) 粘膜切開創を縫合して手術を終える。

7) 出血は殆んどないので、タンポン挿入は必要としない。

8) 術後の局所反応は軽微で、入院期間の短縮がはかれる。

9) 術後は自然口から洞洗浄を行い、また鼻汁の諸検査成績に基づいて、ネブライザー療法を併用する。Fig. 120 は慢性副鼻腔炎症例で、左側は Caldwell-Luc 手術、右側は本術式を行った症例の術後経過を示す X 線所見である。右側上顎洞は時日の経過とともに明らかに含気腔として認められている。

現在までに、20例26側について、本手術を行った。その結果、良好61.5%、やや良好30.8%、不変7.7%とかなり満足すべき治療成績が得られている (Table. 5)。

ともあれ、われわれの慢性副鼻腔炎に対する手術療法は、副鼻腔粘膜には可逆性があり、

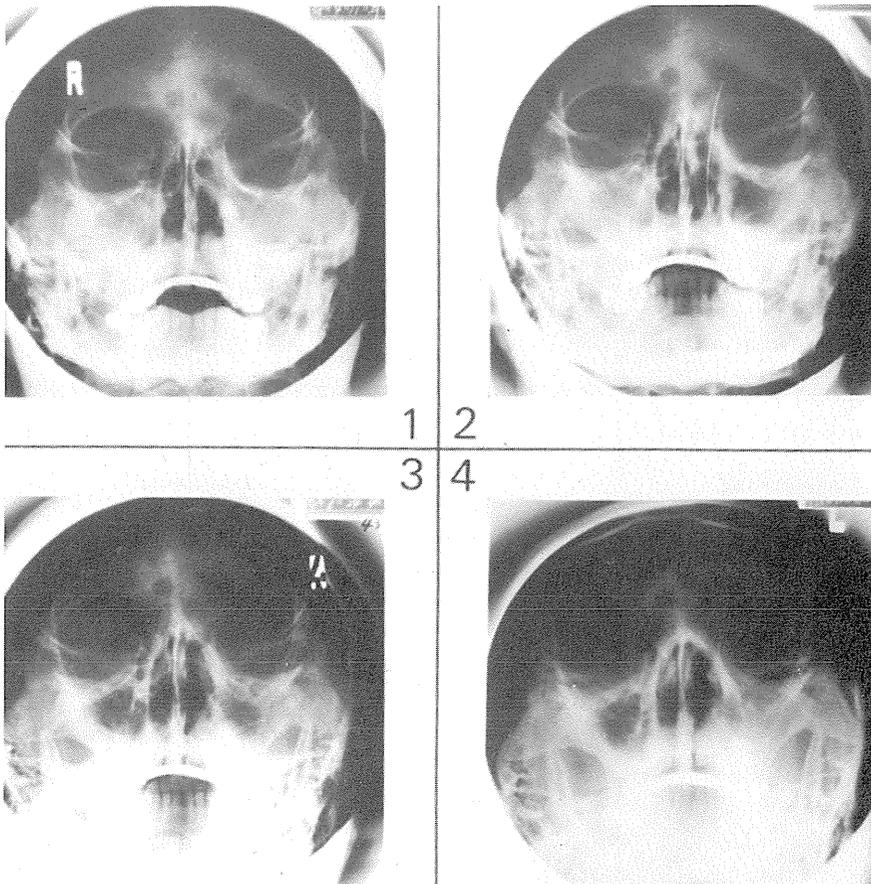


Fig. 120 Comparative X-ray studies on sinus healing after two kinds of sinus operation.

X-ray film of number 1 shows pre-operative sinus figure. Number 2 indicates rentgenologic view at 20 days after pansinuestomy of the left side. 3 displays it at 18 days after Nd-YAG LASER-antrostomy of the right side in addition to sinus operation mentioned above, and 4 represents at over 180 days after both pansinuestomy and Nd-YAG LASER-antrostomy. X-ray shows a dense shadow in the left maxillary sinus but good pneumatization of the right sinus was seen.

Antrostomy with YAG LASER				
	Male	Female	Total	Rate
Good	13	3	16	61.5%
Fair	5	3	8	30.8%
Poor	2	0	2	7.7%
Unknown	0	0	0	0%
Total	20	6	26	100.0%

Table. 5 Results of Antrostomy with Nd-YAG LASER irradiation.

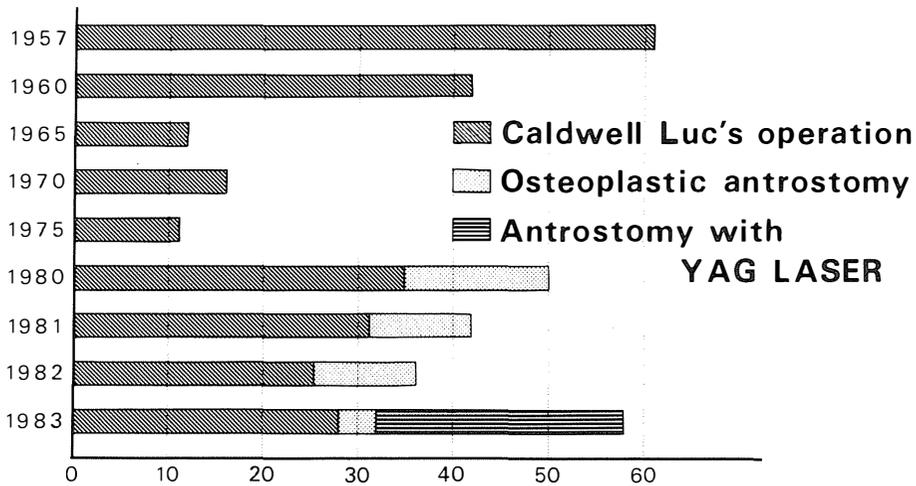


Fig. 121 Yearly changes of the sinus operations in our department from 1957 to 1983.

洞環境の改善により、病的粘膜が正常化し得るという考えに立って行われている。洞骨壁は必要最小限の削開に止め、粘膜摘除には慎重を期し、対孔造設は行うことなく、洞自然口を開大するなど洞の形態と機能を保持する手術を目標としている。したがって、症例によっては、鼻汁の検索成績に基づいて、きめ細かい術後薬物療法を必要とすることはいうまでもない。とくに、内視鏡下の自然口開大術は、Baiter 等や足川等、山下等により、経鼻的手法で試みられているが、洞病変を把握しながらレーザー手術を採用したものは、われわれが最初である。本装置を用いると、術中の出血は極めて少なく、術後の過剰肉芽の形

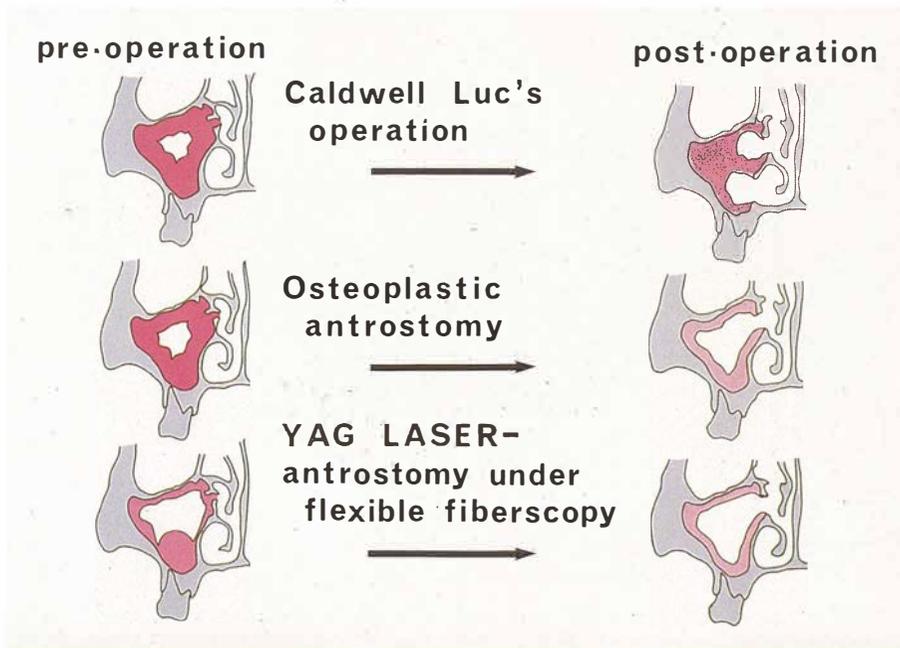


Fig. 122 Characteristic wound healing of the sinus depend upon different kinds of sinus operation such as Caldwell-Luc's operation, osteoplastic antrostomy and Nd-YAG LASER-antrostomy using flexible fiberoscopy.

成がないため、自然口の粘膜癒着や狭小化を防止するのに効果的である。ただ、現在のフレキシブルファイバースコープは、Nd-YAGレーザー装着時に、先端の可撓性が制限される難点がある。今後、改良すべき課題である。

Fig. 121は、当教室における慢性副鼻腔炎に対する手術術式別の年次別頻度をしめしている。それら術式を模式的に表わしたのが Fig. 122 である。現在なお全例には洞保存、生理的上顎洞の手術を施行しているわけではないが、病態の適確な診断と理にかなった保存療法が開拓されれば、本術式の適応は次第に増加するものと予想される。

## 附. 空気清浄療法

The air cleaner used for this research was developed from the combined technology of corrugated type electrode air cleaner for automobiles and electrostatically augmented air filter for ultra clean room.

The innovative filter equipped in this air cleaning system was developed by the technical collaboration with DELBAGLUFTFILTER GMBH (West Germany).

This machine which was furnished at the patient's residence was used in 11 cases with perennial nasal allergy.

Clinical effects for sneeze in these cases were assessed as excellent in 3 cases, good in 4 cases and poor in 4 cases.

Additionally, relatively good responses for nasal discharge were also seen in 54.5% of all the subjects.

鼻アレルギーの発症を防止するには、抗原から回避するか、またそれを除去するかのいずれかが肝要である。しかし、現実には、それを実行するためには、種々困難が伴う。主抗原の85%がハウスダストで占められているからである。花粉症などの生活根拠地と無関係の抗原は、それらを回避し、また防塵マスクを装置することにより、発症を防止することが可能である。

一方、最近慢性副鼻腔炎や鼻茸の病因に、アレルギーの関与を示唆する成績が次々に報告されている。したがって、将来は、これらの疾患の予防や症状抑制に、身近な生活環境からの抗原排除が問題になろう。

最近、われわれは、その手始めに、鼻アレルギー症例を対象に、患者宅に新しく開発された空気清浄機を設置し、臨床症状の推移とその効用を観察している。その結果、かなりみるべき効果が得られたので、現次点における成績を述べる。

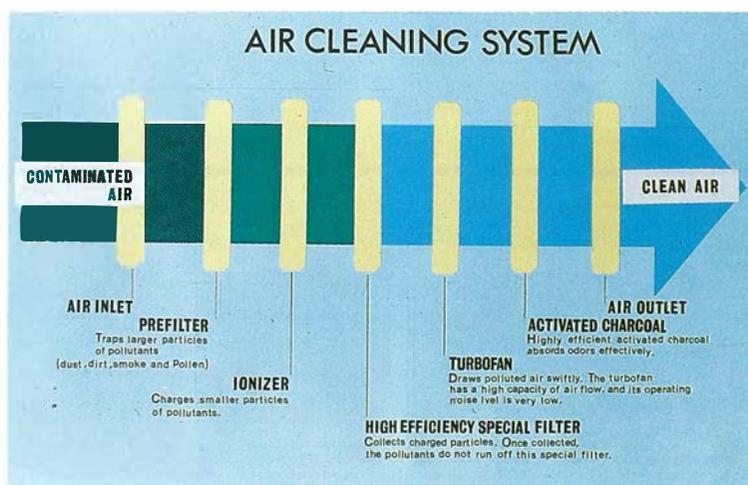


Fig. 123 Schematic representation of new air cleaning system.

**空気清浄機について：**空気清浄機（M-clean, ミドリ安全 K. K. 東京）は、プレフィルターで大きなゴミを取り除き、アイオナイザーで微細な埃を帯電させ、高性能特性フィルターで集塵する二段式電気集塵法を採用している（Fig. 123）。そのため、 $0.11\ \mu\text{m}$ 以上の塵埃を99%除去することができ、またハニカム活性炭を併用して、脱臭効果も得られるようになっている。

この装置は、ターボファンを使用し、最大37dBの騒音を発生するのみである。使用電力は、30Wで維持費は、それ程高くつくことはない。

**研究方法：**通年性鼻アレルギー、11症例を対象とした。年齢は11才から51才（平均23.9才）で、男性3例、女性8例である。主抗原はハウスダストである。重症度分類では、重症4例、中等度症2例、軽症5例である。空気清浄機を実用に供したのは、昭和59年1月上旬からで、使用期間は、途中経過の6週間～8週間である。設置場所は、患者が最も長時間居住する部屋とした。そして、臨床症状の推移をアレルギー日記に記載させるようにした。

**臨床効果の判定：**主に患者の記入したアレルギー日記を参考にした。判定基準は奥田等の分類にしたがって行った。その他、客観的指標として、鼻汁好酸球数、誘発試験、末梢血好酸球数、RIST、RAST値等を、空気清浄機使用前後に測定して比較検討の資料とした。

**成績と考察：**器械使用前には、くしゃみ、鼻汁を全例が、また鼻閉を7例が訴えていた。しかし、治療によって、くしゃみ発作は、著効3例、有効4例とかなり改善し、その有効率は63.6%であった。鼻汁は、著効3例、有効3例で、有効率は54.5%であった。一方、鼻閉の有効率は85.7%と前2者のそれらに比して幾分高かった（Fig. 124）。

また、重症度が中等度以上の6例については、全例が有効以上を示した。

臨床所見では、末梢血好酸球数が11例中9例（85.7%）に減少を認めたが、他では機器使用前後における変化は、殆んどみられなかった。

当教室過去4年間のアレルギー外来における臨床集計的観察では、鼻アレルギー抗原の85%以上がハウスダストであることがしめされている。したがって、本抗原の場合、生活の場と発症の場が同一であるため、抗原の除去は必ずしも容易でない。今回、抗原除去の試みとして、新規に開発された空気清浄機を応用したところ、予期以上の好結果が得られた。このような発想は、兵がブタ草花粉症患者に対してトレットフィルターを組材としたガーゼマスクを使用した成績の中にもみられ、このフィルター（フィルトレット）が、将来エアクリーナに有望であることを報告している。また防塵マスク使用例としては、袴田等のリンゴ花粉症への応用例もある。

しかし、本格的な空気清浄機を鼻アレルギー患者の居室に設置し、その効果を検討したのは、われわれが最初である。

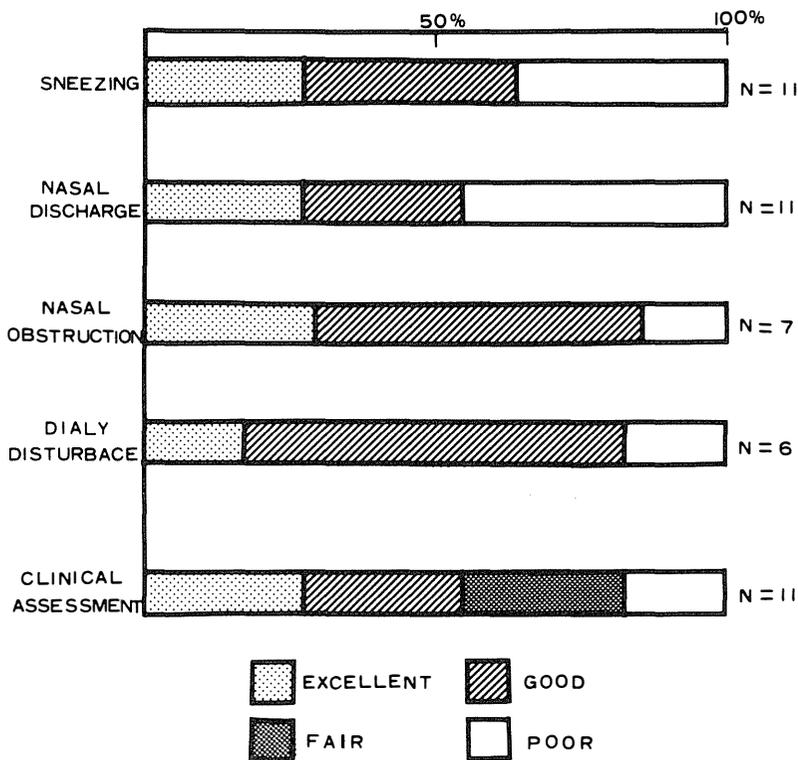


Fig. 124 In order to evaluate clinical significance of air cleaner, a pilot study on the effect of this machine were undertaken in 11 patients with nasal allergy.

この装置は、特殊な電極を使用した二段式電気集塵法と特殊フィルターの両者により、大気中の $0.11 \mu m$ 以上の埃を殆んど完全に吸着除去できる優れた性能を有している。

事実、使用成績でも、症例の約80%に自覚症状の改善がみられ、しかもそれが、1週間以内に著明に改善する例が少なくないことを知った。その上、興味あることは患者の全例が今後引き続き本機の使用を強く希望していたことである。今後、症例を重ねるとともに、鼻アレルギー患者で副鼻腔病変を伴う例への試用も計画している。新しい視点にたった治療法の幕開けともいえよう。

# VI. 実験的研究

## 1. 粘液纖毛機能と薬物

Effect of drugs, amines, and endotoxin on the mucociliary activity in guinea pigs was investigated by the photoelectrical method *in vivo*. Salbutamol hemisulfate, ipratropium bromide, ambroxol, tyloxapol, prostaglandin E<sub>2</sub>, 1% serotonin and 0.05% endotoxin of *H. influenzae* accelerated mucociliary activity, while 2% lidocaine HCl and 1% histamine diphosphate inhibited it. Leukotriene C<sub>4</sub> did not produce any significant changes, presumably because a great deal of endogenous leukotriene C<sub>4</sub> might have already been produced by operative invasion before administration. Orciprenaline sulfate showed an accelerating effect and prednisolone a inhibiting effect, but neither of them was significant.

慢性副鼻腔炎の病態と粘液纖毛機能とは、不離不即の関係がある。しかし、過去の優れた研究の集積がみられるにも拘らず、纖毛運動のエネルギー源やその制御機序、さらには metachronism 等の詳細は、なお明快な答えが出されていないのが現状である。纖毛運動の研究については、これまで、種々の手法が用いられ、その計測や解析が行われて来た。最近われわれは、顕微鏡を用いた光電変換法により、*in vivo*で粘液纖毛機能を測定する手法を確立した。そこで、ここでは、粘液纖毛運動に対する薬物の影響について検討した成績を述べる。

**測定法：**気道粘膜上皮表面に、直流光を照射し、metachronal wave (纖毛波) の関与するフリッカー現象を、photodiode で捉え、電気的な波形として記録解析する方法を用いた (Fig. 125)。この纖毛波の記録成績の妥当性については、さらに、Bausch & Lomb 社製の落射型 microzoom 顕微鏡を用いて、拡大率80倍と1000倍の纖毛波をそれぞれ比較検討することで確認された。また最近、データレコーダに収録された纖毛波形を電算処理して、纖毛打数の自動計測やパワースペクトル解析を瞬時に行うことができるようになった。

**成績と考察：**Fig. 126 は、ネブタール麻酔下にモルモット気管に2%リドカインを滴下した際の本法による粘液纖毛機能の変化を経時的に記録したものである。薬物投与10分後には、纖毛打数の減少、そして、パワースペクトルで、周波数のバラツギが明らかに観察される。本法が粘液纖毛機能を *in vivo* で客観的に測定し得る手法として有用であることをしめしている。そこで、日常臨床で用いられる薬物や近年、Autacoid の名のもとに脚光を浴びている生体内調節物質、また気道炎症の病因との関連で注目されているインフルエンザ菌 (副鼻腔炎鼻汁より分離された non-typable のもの) のエンドトキシン等々に

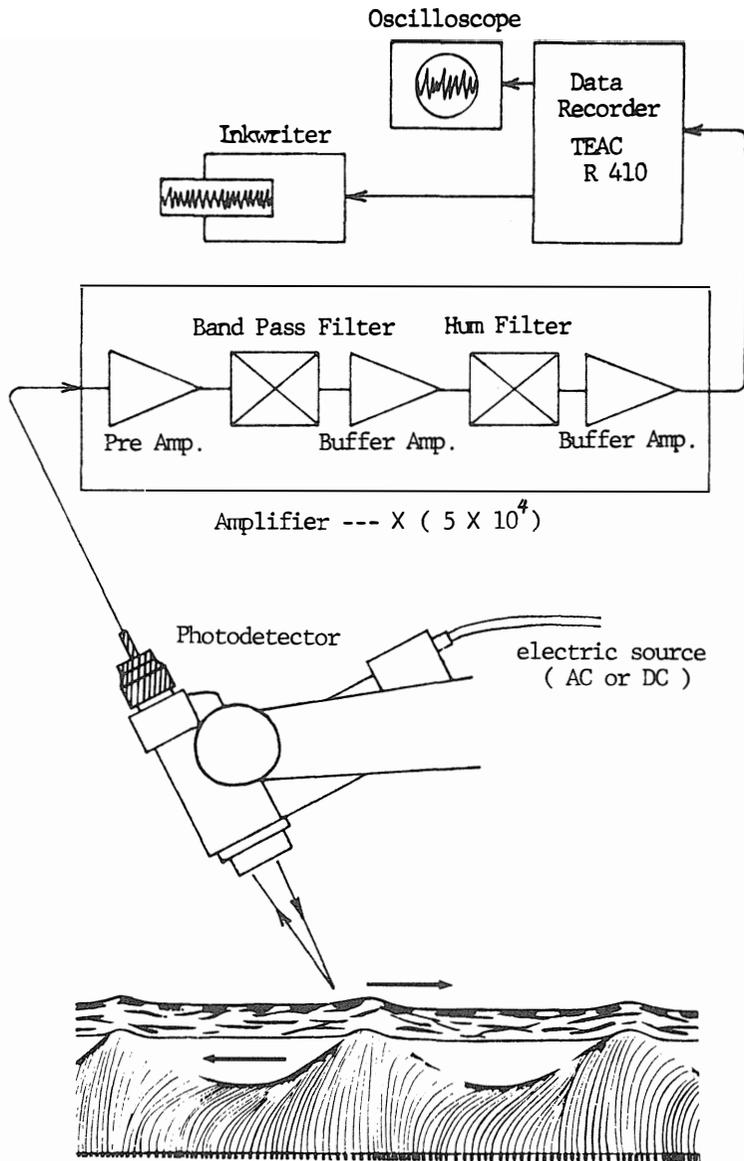


Fig. 125 Block diagram of the experimental set up. The variation in the light reflected from the illuminated surface of the mucus blanket was detected and transformed to electrical signals with the photodiode through an operating microscope. In recording, DC light source was used.

ついて、それらの粘液繊毛機能におよぼす影響を検討した。その結果、Table 6に示すようにセロトニンや $\beta$ -stimulantさらにはPGE<sub>2</sub>などは、モルモットの粘液繊毛運動の亢進傾向を、また、濃度によっては histamine や lidocaine などは、粘液繊毛機能を抑制する傾向のみられることが、判明した。今後、これら薬物のヒト粘液繊毛機能への影響について

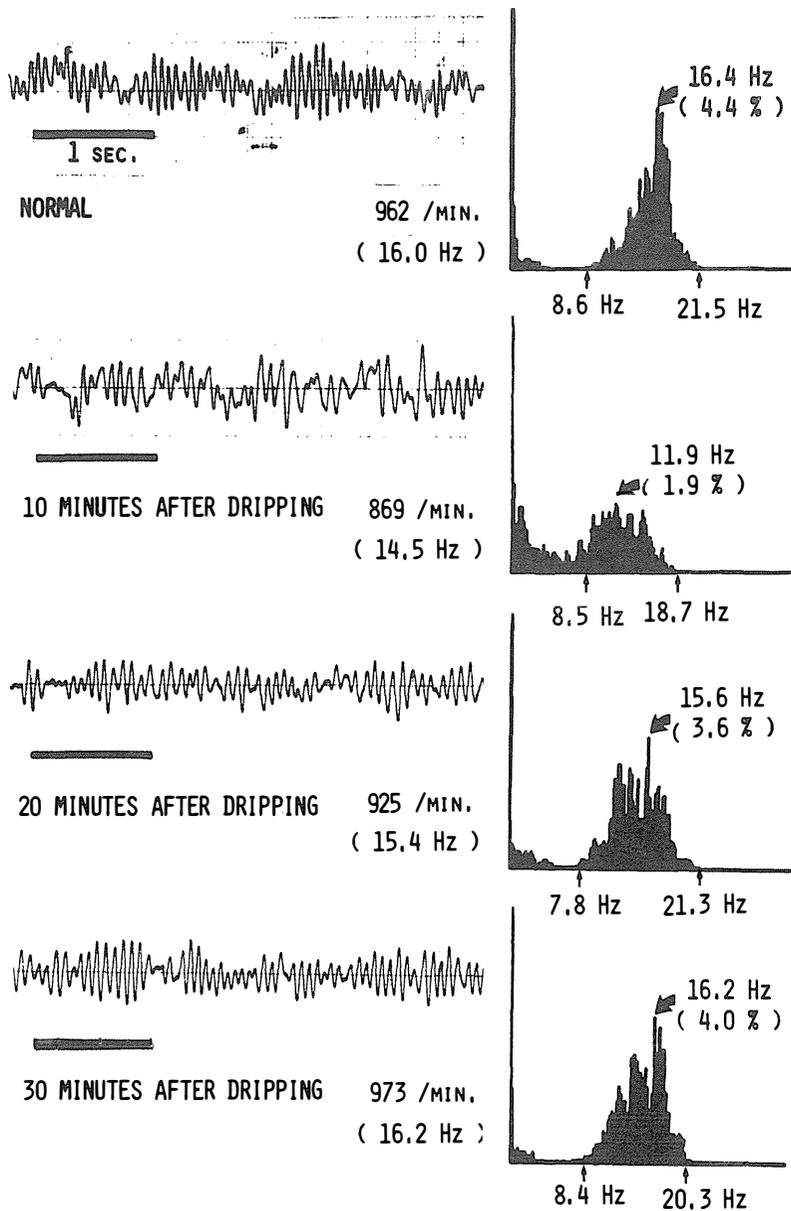


Fig. 126 Effect of 2% lidocaine HCl on mucociliary activity in vivo. Lidocaine HCl was dripped on the tracheal mucosa in guinea pig. The normal frequency was 962 waves/min. (16.0 Hz). On power spectrum, the peak value was 16.4 Hz. 10 minutes after drug dripping, the peak moved to the left, and thereafter recovered with time.

引続き検索することが大きな課題となっている。したがって、その成績の如何によっては、気道粘液繊毛機能の協調運動機序の一端が解明され、それに伴いこれら機構の人為的制御ともいべきわれわれの永年の夢実現へ一歩近づくことも期待される。ところで、インフ

## EFFECT ON THE MUCOCILIARY ACTIVITY IN VIVO

effect	drug	amine	the others
increase ( significant )	* salbutamol hemisulfate (N=10) * ipratropium bromide (N=10) * ambroxol (N=10) * tyloxapol (N=10) * prostaglandin E <sub>2</sub> (N=10)	* 1% serotonin (N=10)	* endotoxin (N=9)
tend to increase	* orciprenaline sulfate (N=10) * histamine- gammaglobulin (N=10)	* 0.01% histamine diphosphate (N=10)	
stationary	* lysozyme chloride (N=10) * leukotriene C <sub>4</sub> (N=10)	* 0.1% histamine diphosphate (N=10)	* 0.9% NaCl (N=9)
tend to decrease	* prednisolone (N=10)		
decrease ( significant )	* 2% lidocaine HCl (N=10)	* 1% histamine diphosphate (N=10)	

Table 6. Effect on the mucociliary activity in vivo.

Endotoxin: 0.05 mg/ml lipopolysaccharide from non-typable H. influenzae.

Salbutamol hemisulfate 6 mg/ml, ipratropium bromide 0.67 mg/ml, ambroxol 10<sup>-4</sup> mg/ml, 0.125 % tyloxapol, prostaglandin E<sub>2</sub> 100 ng, orciprenaline sulfate 20 mg/ml, histamine-gammaglobulin (histamine 2 HCl 0.1 µg/ml, human serum gammaglobulin 8 mg/ml), lysozyme chloride 30 mg/ml, leukotriene C<sub>4</sub> 33.3 ng and prednisolone 10 mg/ml were estimated. Each one drop of all drugs, amines and the others were dripped on the tracheal mucosa in guinea pig.

ルエンザ菌エンドトキシンは、予期に反して粘液纖毛機能を一過性に有意に促進することが示された。しかし、一方では、エンドトキシンは、補体を活性化し、アラキドン酸カスケード代謝物またマスト細胞や好塩基球を介して、ヒスタミンやセロトニンの遊出を助長することが知られている。したがって、この粘液纖毛機能の一過性促進は、恐らくセロトニン、その他の生理活性物質による作用も十分想像される。また、一方、宿主側にとって都合の良い解釈をすればインフルエンザ菌の感染後にエンドトキシンが拡散するのを排除するために粘液纖毛機能が一過性に亢進したと考えることもできる。今後に残された興味ある課題といえよう。

## 2. 実験的副鼻腔炎

### a) 細菌性

Sinusitis was experimentally induced in rabbits by injecting one *ml* of casitone semi-liquid agar containing *Staphylococcus aureus* 209 P in the order of  $10^7$  per *ml* into rabbit's bilateral paranasal sinuses (which had been sensitized with a 2.5% concentration of a purified egg white albumin solution) through a percutaneous route with a sterilized syringe. Two weeks after the last injection, the rabbits were sacrificed and dissected. Light microscopic (LM) and scanning electron microscopic (SEM) examination of pathomorphological changes in this experimental model revealed that chronic inflammation developed in the mucous membranes of the paranasal sinuses at a high incidence.

副鼻腔炎発症に関する実験は過去に中村、藤本、馬場等の業績があるが、慢性副鼻腔炎発症のメカニズムに関してはまだ多くの未解決の問題がある。その中でも特に副鼻腔炎の慢性化の要因としては洞自然口の狭くないし閉塞状態が大きく係わってくるものと考えられる。本研究はこの問題に最も重点をおいて実験モデルを作製したものである。

**研究方法：**成熟白色家兎38羽を用い、Fig. 127の如く2.5%卵白アルブミン・生理食塩液にて全身感作を行い、アルサス現象陽性例に対して同一抗原を副鼻腔内に滅菌注射器にて穿刺注入した。この中8羽については対照群としてこの段階で実験を終了した。次に以上の処置を行った家兎を感染実験室に移し $10^7$ 個/*ml*の黄色ブ菌を含むカジトン寒天液1 *ml*を前述の方法にて両側副鼻腔に隔日に3回穿刺注入した。これらを2週間飼育し、臨床症状の推移を観察した。また、鼻漏のback cultureにて細菌学的に黄色ブ菌を確認した。

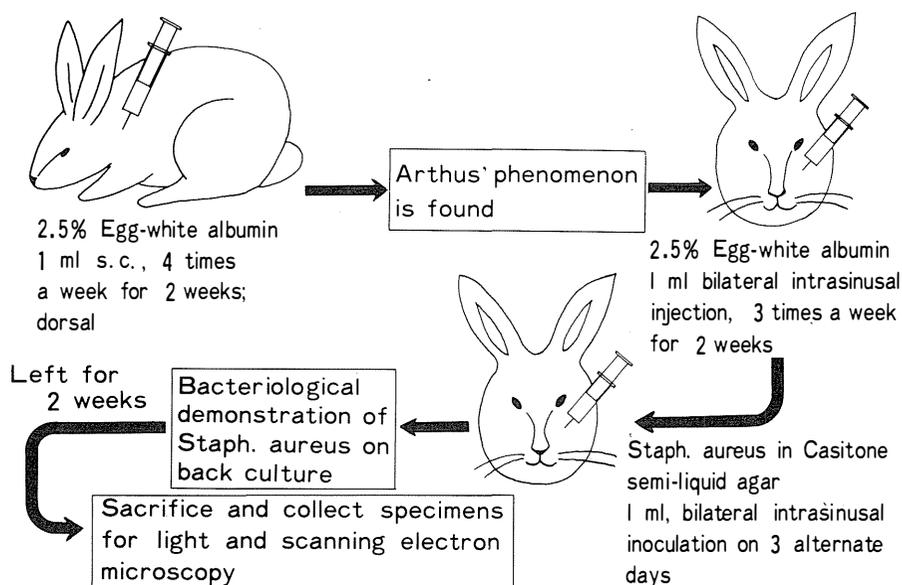


Fig. 127 Schematic explanation of the method of experimentally inducing sinusitis in rabbits.

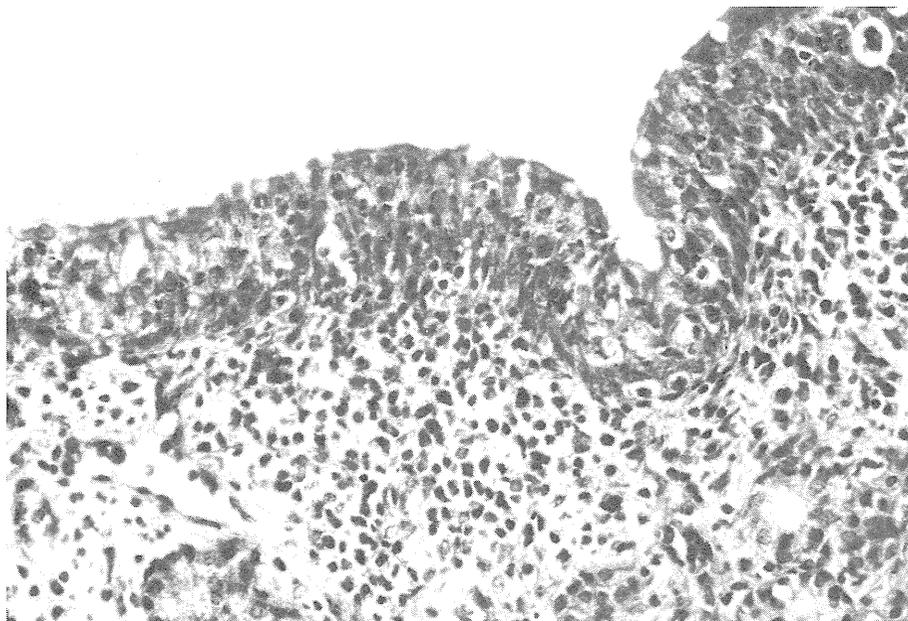
実験終了後には、動物をネブタール静脈麻酔下に屠殺し、鼻副鼻腔における膿汁貯溜、粘膜性状等の肉眼的観察を行った後、光顕および走査電顕（SEM）用試料を採取した。

**研究成績：**菌接種2～3日目頃より一般に元気がなくなり、やがてくしゃみ発作や粘膿性鼻漏が出現し、鼻入口部の発赤、びらんが認められた。肉眼的には菌接種群では全ての例で程度の差はあれ、副鼻腔内に膿汁の貯溜が認められ、副鼻腔粘膜は浮腫状に発赤腫張し、自然口の閉塞が認められた。対照群では粘膜は浮腫状を呈し、自然口の閉塞が認められたが膿性貯溜物は証明されなかった。

光顕所見では、菌接種群の場合、副鼻腔粘膜の上皮肥厚剥脱、間質での円形細胞浸潤、腺組織増殖、浮腫等がみられた（Fig. 128）。これに対して対照群では杯細胞の増加と間質での好酸球増多が著明であった。

SEM 所見では、菌接種群の場合（Fig. 129）、繊毛細胞の減少が見られ、無繊毛細胞域の増大が認められた。対照群では metachronal wave を示す豊富な繊毛叢が観察され、杯細胞の表面構造が散見された。これらを主に繊毛数と粘液付着の程度により病態の軽度のものから順に type I～IV と4つのSEM type に分類し、対照群と菌接種群とでtype別出現頻度を比較した。その結果、対照群ではtype I, II がほとんどを占め、これに対して肉眼的に多量の膿汁貯溜を認めた菌接種群ではtype IV が多く、貯溜液の多寡および性状と上皮構成細胞との間に密接な関係があることを窺わしめた。また、各SEM type とそれら上皮の光顕所見とはよく合致していた。

以上のごとく、家兎で実験的に慢性炎症を示唆する副鼻腔炎病態を高率かつ確実に作成



**Fig. 128** Light microscopic findings in a case of the infected group.  
The subepithelial layer is markedly infiltrated with round cells.  
(H. E. stain, original magnification x 400)

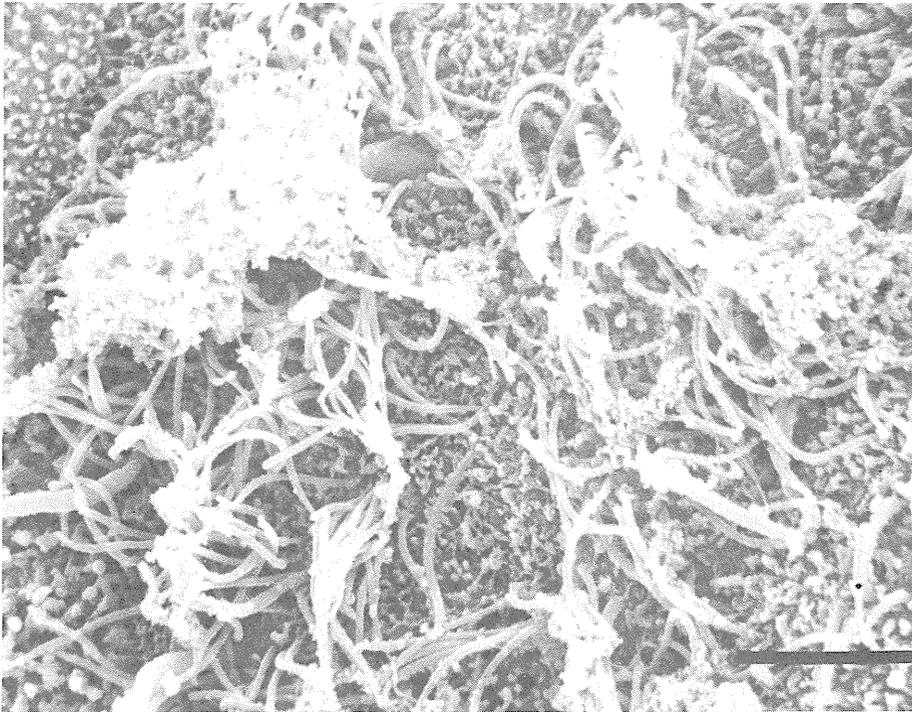


Fig. 129 SEM image of a case of the infected group showing mucous attachment over irregularly arranged cilia.  
Bar indicates a length of 5  $\mu$ .

することに成功した。これは最初に述べた如く、副鼻腔内に予め抗原を challenge させることによって、洞粘膜の浮腫および洞自然口の閉塞状態を生じさせること、および semi-liquid のカジトン寒天培地にて、一定の菌数に培養した細菌の混合液を洞内に接種することによって、副鼻腔炎の発症を助長し、かつ比較的長期間にわたり炎症状態を持続するのに成功したものと考えられる。これらの事実は、ヒト慢性副鼻腔炎に近似した副鼻腔感染モデルを確立し得たのみならず、その病態を解明する一手段として、この分野で大いに期待されるものと思われる。

## b) エンドトキシン性

Following the inoculation of nonviable *Hemophilus influenzae* and their endotoxins into 22 rabbit sinus, morphological study was carried out using light and electron microscope.

It revealed that initial vasodilation, increased permeability, edema and polymorphonuclear leucocyte infiltration were followed by macrophage, eosinophilic leucocytes and plasma cell infiltration.

We found also signs of increased ciliogenesis of either respiratory or olfactory epithelium in cases which were examined at one week.

急性副鼻腔炎では、インフルエンザ菌と、肺炎球菌が高率に検出され、これらが起炎菌として発症に関与することが注目されている。一方、副鼻腔炎の洞貯溜液では、菌陰性例が20~40%もみられている。また、このような症例の洞粘膜は、浮腫性に腫大したり、稀には洞内小嚢胞を形成しているものが少なくない。

この特異な副鼻腔炎の病因を究明するために、インフルエンザ死菌ないしは、そのエンドトキシンを用いて、われわれの実験的副鼻腔炎モデルに準じた方法で、研究した。

起炎物質としては、インフルエンザ菌 type B のホルマリン処理死菌 $10^7$ 個/mlを流動寒天培地に浮遊したものをを用いた。また、別に副鼻腔炎患者より分離したインフルエンザ菌 non-typable からエンドトキシンを抽出したもの（菌 $10^7$ 個/mlと $10^9$ 個/ml）を用意した。

対象には、家兎22羽を用いた。まず、卵白アルブミンで全身感作し、アルサス現象陽性例に対して、同アルブミンを経皮的に上顎洞へ注入して、予め、洞粘膜の浮腫性腫大を作製した（Fig. 127 参照）。洞自然口の閉塞を期待してのことである。

この状態で、インフルエンザ死菌混合液の 1.0 ml、またはエンドトキシン溶液 1.0 ml を内腎前下部より経皮的に右側副鼻腔に穿刺注入した。左側副鼻腔には、対照として流動寒天液 1.0 mlのみを注入した。

動物は3日、7日、14日目にネブタール麻酔下に屠殺し、光顕、および電顕的に観察した。

その結果、インフルエンザ死菌投与3日目の症例では、上皮下の出血、多核白血球の著明な浸潤、腺分泌の亢進像がみられた。また上皮では、杯細胞の増生と繊毛細胞の傷害、そしてこれら細胞間隙の開大、好中球の浸潤像がみられた。

好中球の上皮外への遊走経路としては、従来細胞間隙を主張する意見が多いが、今回の成績からは、分泌顆粒放出後の杯細胞の跡を辿って遊出する像が観察された。

これは、今まで知られていない新しい白血球の上皮外への遊出経路と思われる。

7日目には、浸潤細胞数は、3日目に比して幾分減少し、かつ先行した多核白血球の動員に代わって、間質にはマクロファージが多数みられるようになる。そして、14日目にはさらに浸潤細胞数は著減し、少数の形質細胞と好酸球が目にとまるようになる（Fig. 130）。

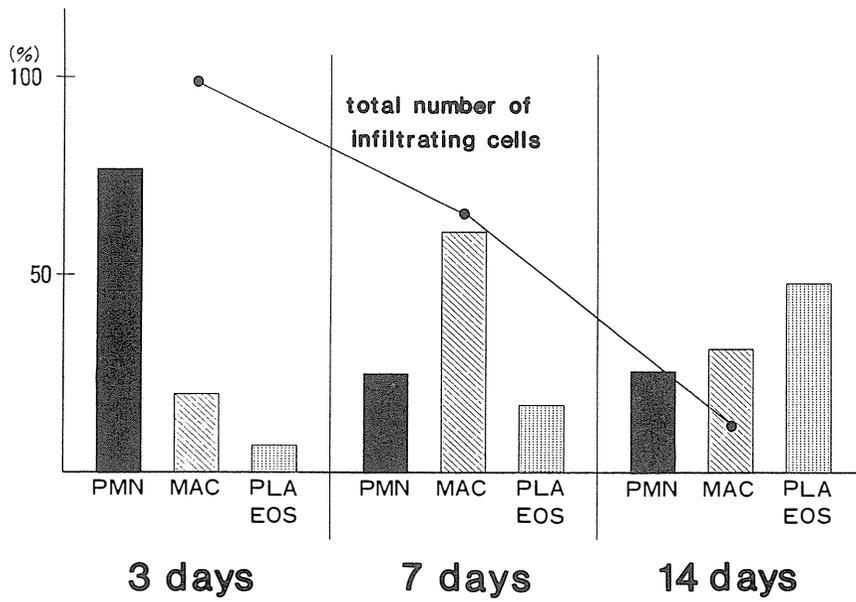


Fig. 130 The change of infiltrating cells in the sinus mucosa after the inoculation of killed bacteria.

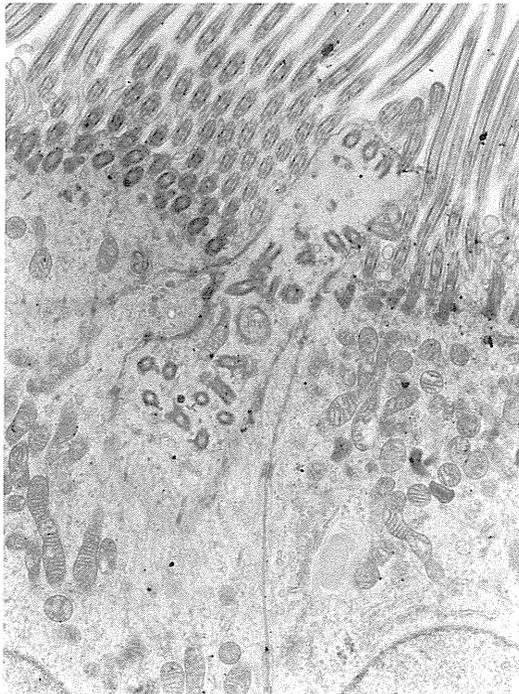


Fig. 131 TEM figure of a evidence of ciliogenesis in respiratory mucosa.

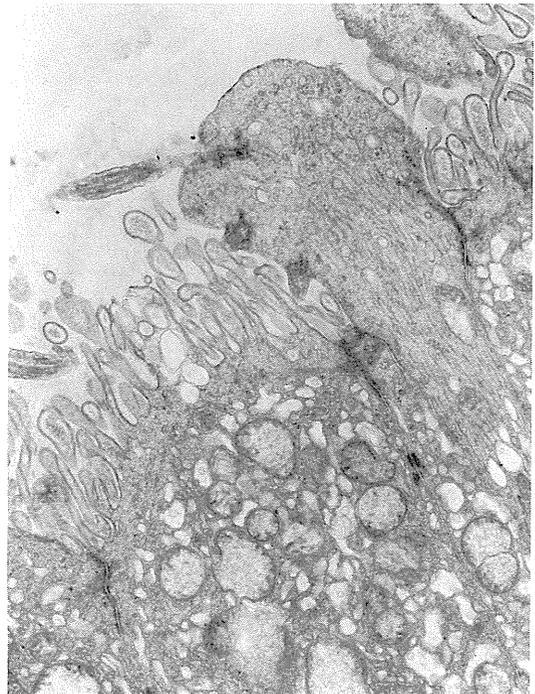


Fig. 132 TEM figure of a evidence of ciliogenesis in olfactory mucosa.

これらの所見は、Lim 等の中耳炎における細胞反応の動態と良く一致している。

この間の上皮細胞の損傷は、3日目が最も顕著で、7日目には各所に ciliogenesis 繊毛形成像がみられる (Fig. 131)。とくに興味があったのは、嗅上皮においても損傷像と、嗅繊毛の新生像が観察されたことであった (Fig. 132)。近年の嗅細胞再生説に照らして、非常に興味深い。

エンドトキシン投与例においても、上皮の傷害像は、ほぼ同様であり、この場合明らかに dose response が窺われた (Fig. 133, 134, 135)。

以上の実験成績はインフルエンザ菌が、直接鼻副鼻腔の粘液繊毛系に機能的、形態的傷害を与えるばかりか、菌体に含まれるエンドトキシン類も何らかの形で、粘膜病像の形成にあずかっていることを示唆している。それはまた、エンドトキシンが trigger となって、補体系の活性化、プロスタグランディンやロイコトリンの生成、そしてそれらによる白血球遊走、血管透過性亢進などが次々に連鎖反動的に起り、粘膜の炎症性病像が形成されることを強く示唆するものである。

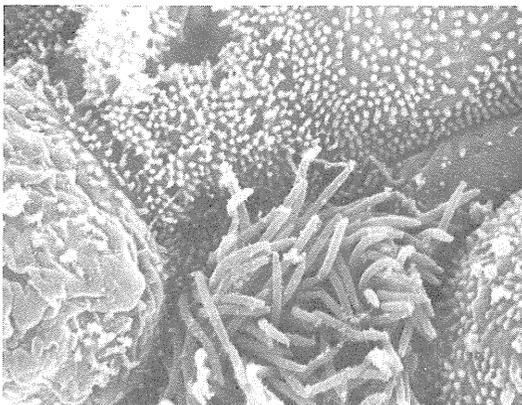


Fig. 133 SEM image in a case treated with endotoxin.

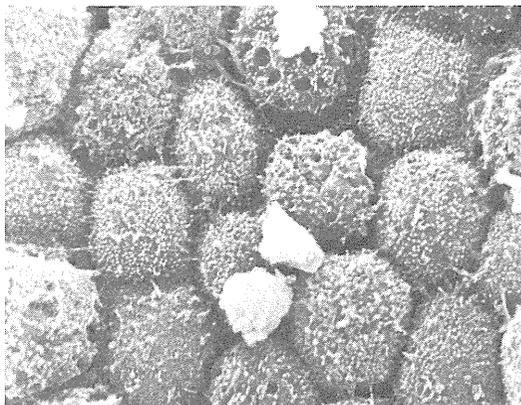


Fig. 134 SEM image in a case treated with endotoxin in a dose of high concentration.

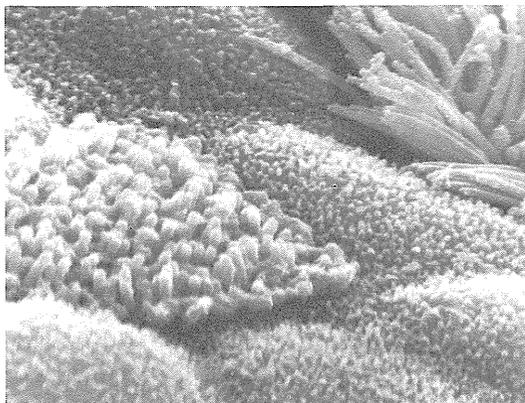


Fig. 135 SEM image of a evidence of ciliogenesis in sinus mucosa after inoculation of endotoxin.

### 3. 薬物エアロゾルと鼻粘膜の可塑性

Scanning electron microscopic observation on nasal mucosa after nasal spray at one time/day for two weeks with the drugs such as decongestant, anesthetics, lysozyme chloride, beclomethasone dipropionate and physiological saline solution were carried out in 25 guinea pigs.

The characteristic changes of nasal mucosa; bulging of cell surface, swelling of microvilli, and destruction of cell membrane with some evidences of ciliary damage, were markedly observed in the cases received the nasal spray of decongestant as well as anesthetics.

No definite changes were found in either group sprayed with lysozyme or beclomethasone group.

鼻副鼻腔の炎症性疾患に対する保存的療法として、各種薬物のスプレーやネブライザー療法は、日常臨床で広く行われている。しかし、これら薬物の鼻粘膜への影響について、系統の実験的に追求した業績は、比較的少ない。

われわれは、エアロゾル療法に関する基礎的研究の一環として、鼻粘膜に対する各種薬物のスプレーによる影響を、走査電顕 (SEM) 的に観察した。

対象にはハートレー系モルモット25匹を用いた。薬剤としては、4%塩酸リドカイン (キシロカイン)、塩酸オキシメタゾリン (0.05%ナシビン)、ベクロメサゾン (ベコナー

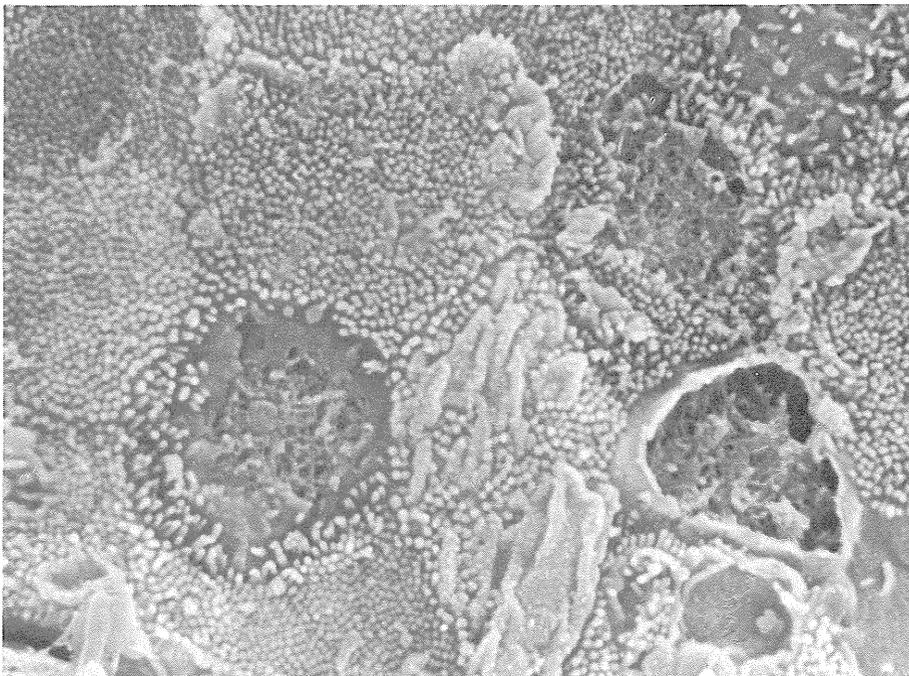
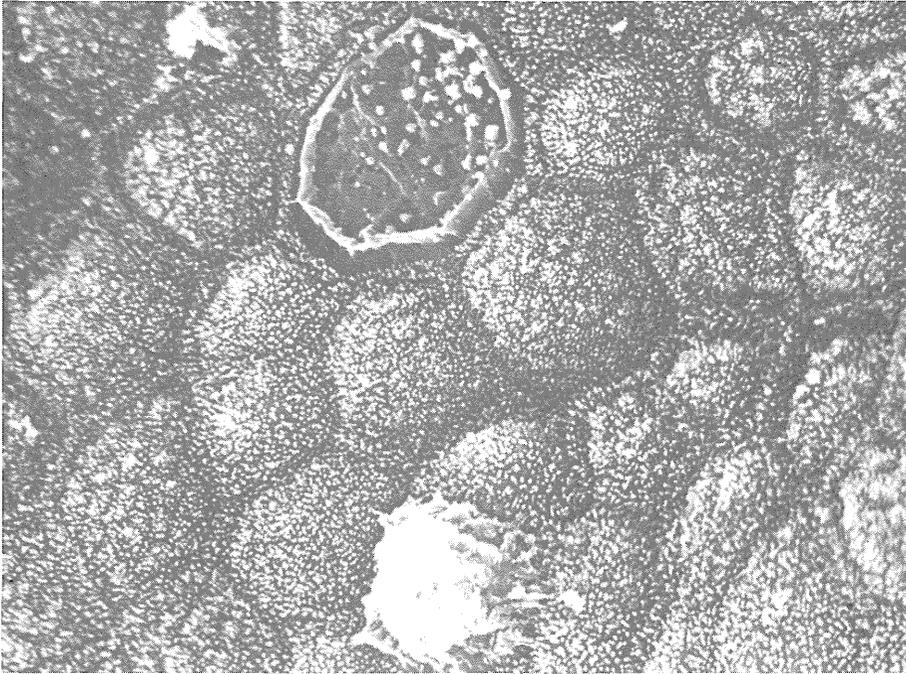
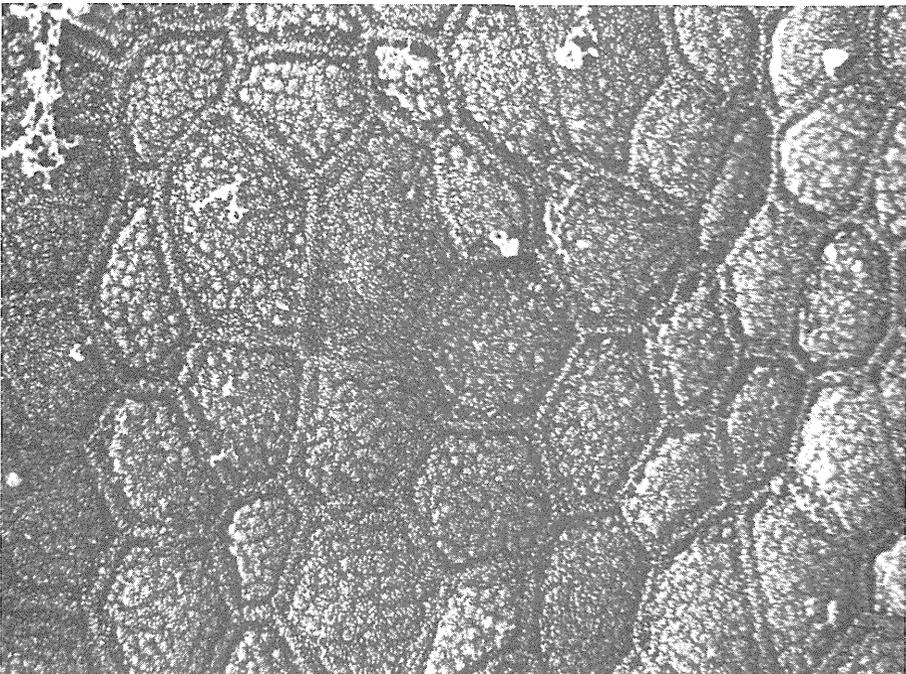


Fig. 136 SEM image of the maxillary turbinate of guinea pig after receiving nasal spray with decongestant. Note a number of the non-ciliated cells with plasma membrane rupture.



**Fig.137** SEM figure of the maxillary turbinate of guinea pig following treatment of nasal spray with anesthetics. There were some evidences of the non-ciliated cells with surface denudation.



**Fig.138** SEM image of the maxillary turbinate of guinea pig which was sprayed with Beclomethasone into the nose. No marked changes of surface ultrastructure could be seen.

ゼ), リゾチーム (ノイチーム) を用いた。対照には生食水を選び, 各薬剤群それぞれ5匹ずつ, 両側鼻腔に14日間1日1回, 連日, スプレーにて投与した。

投与終了後, ネンブタール腹腔内麻酔下に断頭後, 上顎甲介を摘出, 型の如く試料を作製し SEM で観察した。

その結果, ナシビンのスプレー投与例は, 他に比して表面微細構造の障害が最も高度であった (Fig. 136)。すなわち, 繊毛の方向性の乱れ, 脱落, 細胞境界および表面構造の不明瞭化, 細胞膜破壊などが観察された。また, キシロカインのスプレー例においても, 軽度ではあったが, ほぼ同様の所見がみられた (Fig. 137)。

一方, ベコナーゼ (Fig. 138) やノイチームスプレー例では, 上皮の障害像はなく, 正常にほぼ近い表面微細構造を呈していた。とくにベコナーゼは容器からの噴射圧が余り高くない上, 粒子径が小さく, かつ平均しているので, 複雑な鼻腔粘膜表面に万遍なく噴霧吸着し得る特徴がある。臨床的にも鼻アレルギー, とくに小児の患者には, 非常に有用であることが判っている。

ところで, 耳鼻咽喉科医はその80%以上が, 日常臨床でエアロゾル療法を行い, しかもその効果を是認していることが, 著者等の全国アンケート調査で明らかにされている。しかも, スプレー使用薬剤としては, 末梢血管収縮剤80.3%, 表面麻酔剤61.6%, 収斂剤35.4%, その他となっており, 一方, ネブライザーでは抗生物質とステロイド剤が72~76%と, ほぼ同頻度で多く使用されていることも明らかになった。

今回の実験では, 末梢血管収縮剤や表面麻酔剤は, それ自体が鼻粘膜に対して機能的のみならず, 形態的にも障害を来すことをしめした。したがって, これら薬物のスプレー療法は, かえって治癒し難い慢性鼻疾患を, より増悪し, かつ遷延させるという悪循環をひき起こすこともあり得る。鼻疾患に対しては, 漫然としたエアロゾル局所療法は厳に戒めべきで, 症例に応じた適切な薬物療法が必要なことを浮き彫りにしている。

## 4. 哺乳類鼻副鼻腔粘膜の複合糖質

Glycoconjugates in human, monkey and cat nasal mucosa were performed histochemically.

With PAS-AB and HID-AB method at light microscopic level, numerous sulfomucin in goblet cells lining surface epithelium were observed. Little amount of sulfomucin of mucous cells in monkey nasal mucosa was found compared with that in the cat nasal mucosa.

The glycoconjugates of serous cells may compose from almost neutral glycoprotein.

By electron microscopic cytochemistry, the secretory granules of glycoprotein stained with PA-TCH-SP method could be classified into four types in the serous cells and into three types in the mucous cells.

鼻副鼻腔粘膜における複合糖質は、生理的、あるいは生体防御的に重要な役割を有することは、衆知の事柄である。

しかし、鼻の生理機能と、動物種による特徴の問題から、本物質の検索を試みたものは殆んどない。そこで、まずその初段階として、ネコ、サル、ヒトの鼻粘膜を対象として、複合糖質の組織化学的研究を行った。

**研究方法：**対象は、正常雄ネコ3匹（体重2～4 kg）、正常雄サル6匹（体重7～9 kg）の各副鼻腔粘膜および鼻副鼻腔疾患で手術を行った患者の粘膜標本20例である。

光顕的には、HE染色、Alcian blue PAS（AB-PAS）染色、高鉄ジアミン-AB（HID-AB）染色を行った。

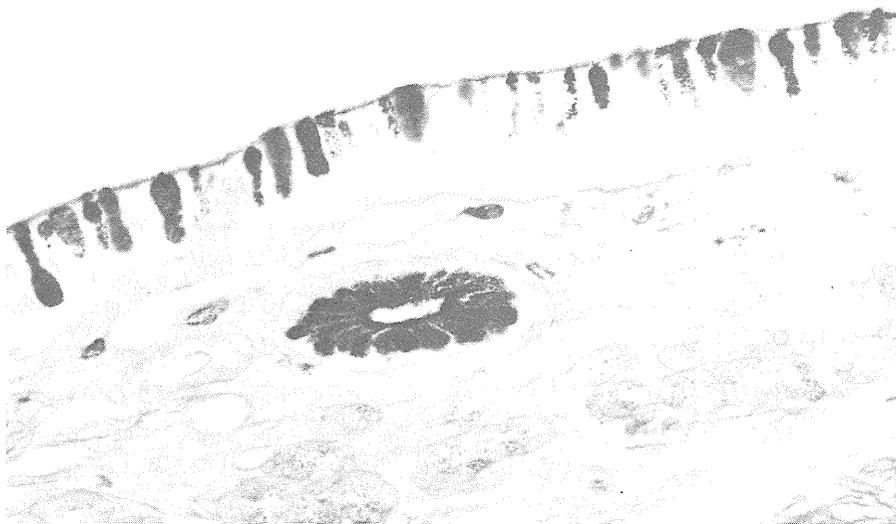


Fig. 139 Monkey nasal mucosa. Goblet cells and mucous cells are stained in black or blue colors, whereas serous cells are little stained with HID-AB.

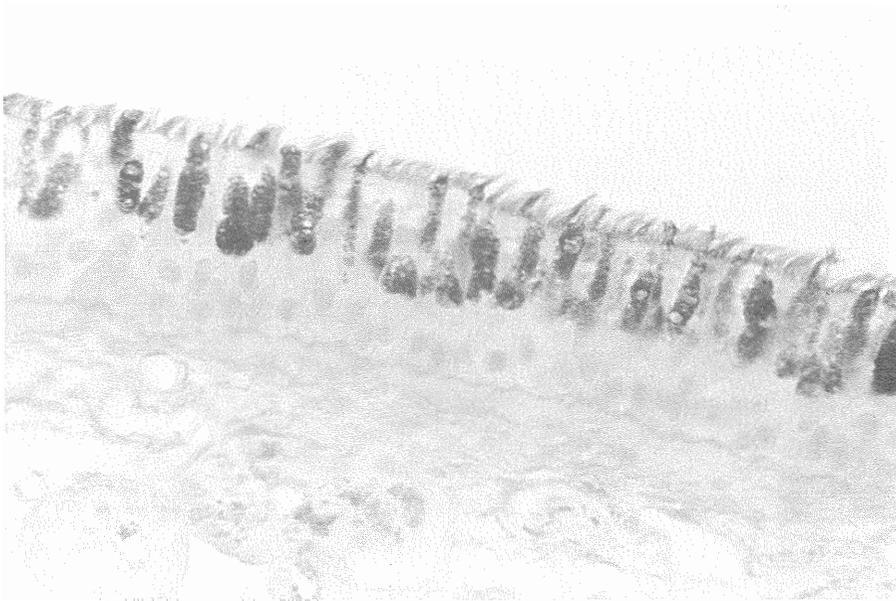


Fig. 140 Monkey sinus mucosa. Almost goblet cells lining epithelium are stained in black with HID-AB. Serous cells are little stained.

Table. 7 Histochemical findings of nasal mucosa.

		histlogical site	PAS	AB	HID
HUMAN	nasal cavity	goblet cell	3 ~ 4	4	4
		mucous acini	3 ~ 4	3 ~ 4	2 ~ 3
		serous acini	0 ~ 1	0 ~ 1	0 ~ 1
	sinus	goblet cell	1 ~ 2	2	2
		mucous acini	—	—	—
		serous acini	—	—	—
polyp	goblet cell	0 ~ 1	3	3	
MONKEY	nasal cavity	goblet cell	2 ~ 3	4	4
		mucous acini	2 ~ 3	3 ~ 4	2 ~ 3
		serous acini	1 ~ 2	0 ~ 1	0 ~ 1
	sinus	goblet cell	1 ~ 2	2 ~ 3	2 ~ 3
		mucous acini	1 ~ 2	2 ~ 3	2 ~ 3
		serous acini	1 ~ 2	0 ~ 1	0 ~ 1
CA <sub>T</sub>	nasal cavity	goblet cell	1 ~ 2	3 ~ 4	3 ~ 4
		mucous acini	2 ~ 3	4	4
		serous acini	1 ~ 2	0 ~ 1	0 ~ 1

Staining was graded on a scale of 0 to 4 from unstained to maximal intensity.

電顕用には, periodic acid-thio-carbo-hydrazide-silver proteinate (PA-TCH-SP) 染色を主体に, HID および dialyzed iron (DI) 各染色標本について, TEM で観察した。

成績と考察: Fig:139 はサル鼻粘膜の HID-AB 染色所見の一例であり, Fig.140 は同じくサル副鼻腔粘膜の同染色所見の典型例である。そして, 対象別, 染色別の鼻副鼻腔粘膜の光顕成績は, Table. 7 にしめす通りである。

鼻腔粘膜においては, 杯細胞, 腺細胞の両者がともに副鼻腔粘膜より著明に多く, かつ, シアロムチンとスルホムチンが豊富に分布していた。シアロムチンはウィルス感染に対して, また, スルホムチンは細菌の凝集作用がみられ, かつ両ムチン

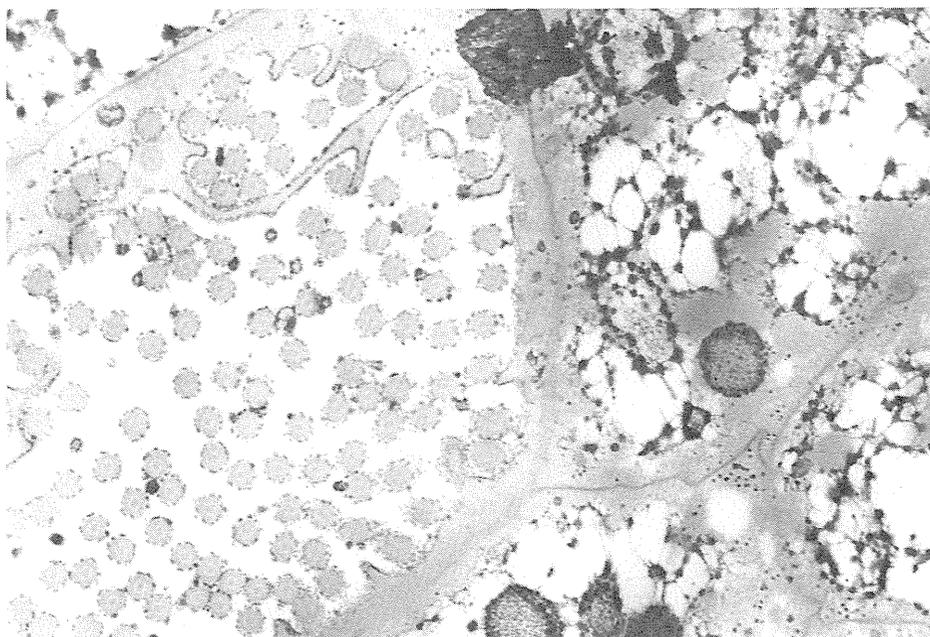
はともに粘液繊毛機能や組織の潤滑作用に貢献している。

その意味では、鼻腔が、外界からの刺激を最初に受け、生体防御の第一関門として存在することの意義を浮き彫りにし、副鼻腔とは本来、異なった生理機能を有することを強く示唆している。

また、動物間で比較した場合、サル、ヒトでは、シアロムチンとスルホムチンの存在割合が相半ばないしは、シアロムチンが多く存在していたが、ネコではその殆んどが、スルホムチンであった。このことは、ネコでは、嗅覚機能を含めた鼻の生理機能が、ヒトやサルとは、幾分異なった形で発達していることを意味していよう。

加えて、スルホムチンは、粘膜下の腺細胞にも証明されるが、杯細胞の方により豊富にみられ、とくにヒトでは、腺粘液細胞の中で、上皮に近い部位のそれらに多く存在しているのが特徴的であった。細菌や異物の補捉、そして粘液繊毛機能への積極的な加担などを考えるとき、その目的に適った組織内分布がみられるのは興味深い。

ところで、組織化学的 TEM 標本では杯細胞の分泌顆粒の染色 (Fig. 141) 以外に、繊毛や微絨毛に明らかな糖衣構造が証明されたが (Fig. 142)、このような所見は、とくに嗅細胞の表面構造でより顕著に観察されるという。これらの複合糖質は繊毛の自由表面での荷電と密接に関係し、それぞれの機能を遂行するのに大いに役立つ膜構造をとっていることが想像されている。今後、この方面での生化学的検索が興味焦点であることはいうまでもない。



**Fig. 141** Nasal surface epithelium in monkey. The goblet cells contain type I mucous granules with a meshwork of heavily stained material and type II granules with dense, homogenous and finely particles. The plasmalemma of the cilia is stained lightly with PA-TCH-SP.



**Fig. 142** Ciliated cell in monkey nasal mucosa. The surface of the apical plasmalemma stains moderately, except for the tips of microvilli, which are strongly reactive. PA-TCH-SP stain.

## 5. 気道粘膜のパラニューロン

Paraneurons in the airway epithelia of cat and lovebird were observed by scanning and transmission electron microscopies.

They were divided into two different types; those with number of microvillous projections on the cell surface and those with abundant and variable numbers of dense granules in the bottom of the cytoplasm.

気道は、呼吸や発声など生体が生きてゆくために必要な機能を営んでいる。そして、外界からの有害刺激や異物に対しては、くしゃみ咳嗽反射や粘液纖毛機能などの巧妙な生体防御機構で自衛している。しかしながら、これらが、いかなる機序で奏効するかは、必ずしも十分解明しつくされたとはいえない。とくに、気道粘膜上皮における受容細胞 paraneuron (パラニューロン) とその機能に関する研究は、近年、やっとその緒についたというのが実情である。

われわれは、過去、動物の声門下腔を中心に、パラニューロンの検索とその機能について究明してきた。ここでは、猫と小鳥の気道パラニューロンに関する SEM, および TEM 成績を供覧することにする。

ネコ声門下腔粘膜上皮では、自由表面に膨出した半球状の刷子細胞が観察された。その細胞表面には、直立した棍棒状の細胞突起がみられ、感覚受容に関係する一種のパラニューロンと思われる (Fig. 143)。

Fig. 144 は、ジューシマツ終末細気管支における、パラニューロンをしめす。細胞は明

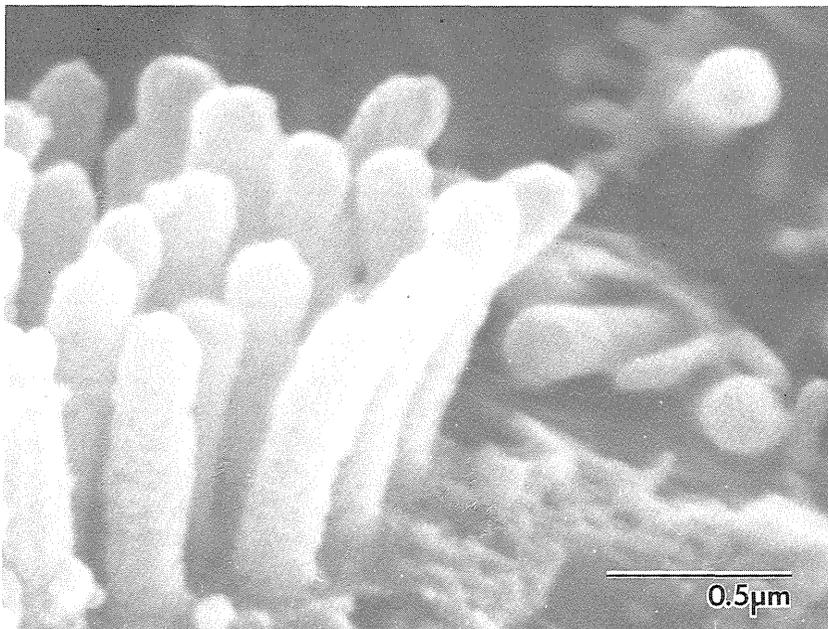


Fig. 143 SEM image of paraneuron-like cell in the cat subglottic epithelium. Microvillous projections on the cell surface were found.

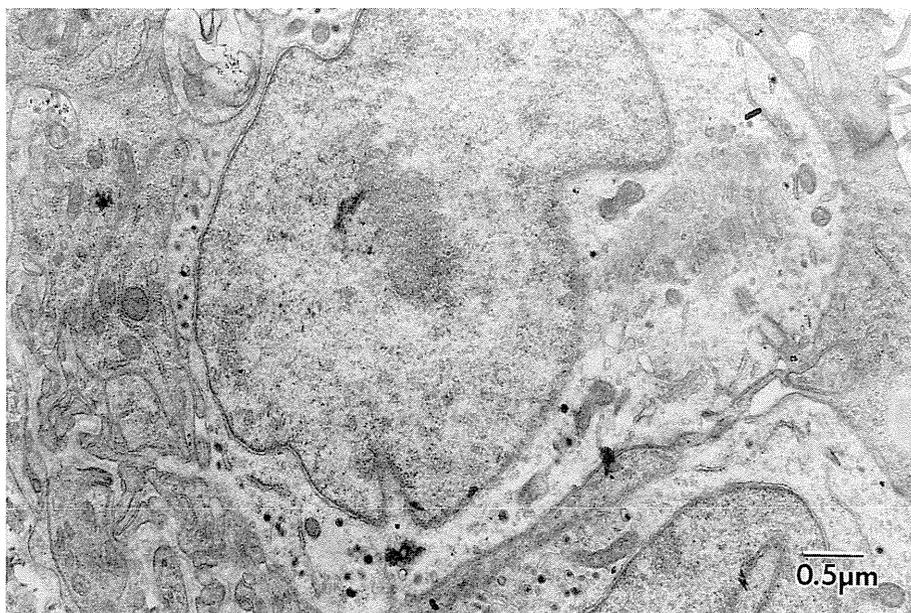


Fig. 144 TEM image of paraneuron in the lovebird bronchiolar epithelium.  
A lot of vesicles in the bottom of the cytoplasm could be observed.

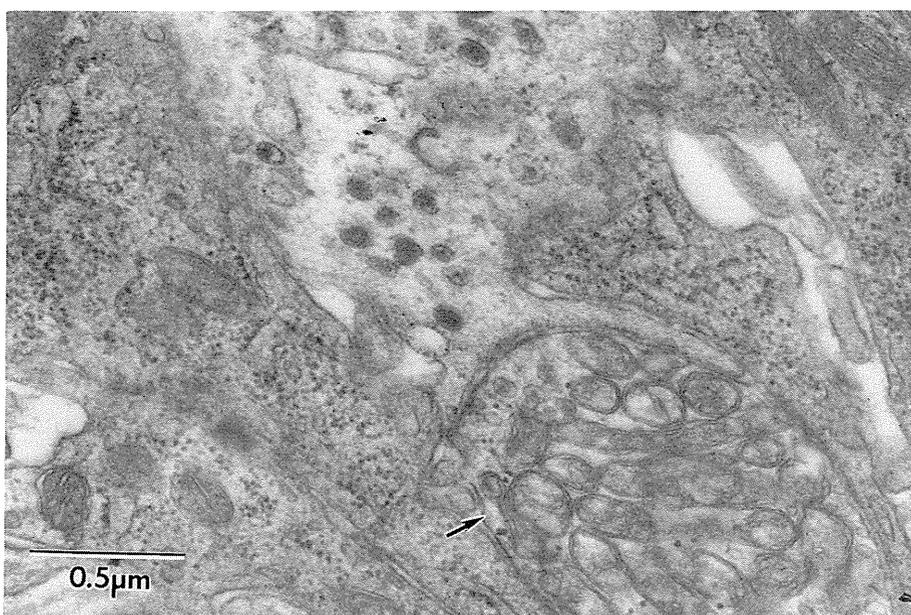


Fig. 145 TEM image of paraneuron in the lovebird bronchiolar epithelium.  
Arrow indicates nerve ending.

るい原形質を有し、胞体内に多数の小顆粒を含んでいる。顆粒は、円形の限界膜に包まれ、その直径は50～130 nm 大である。

Coreの大きさ、電子密度、haloの有無などは一定していない。顆粒は核周囲に散在しているが、とくに、核下部に密に観察される。そして、この種の細胞の基底側には、しば

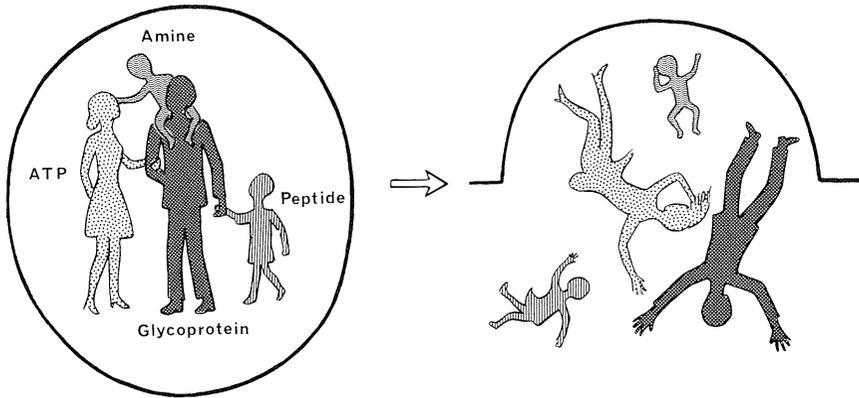


Fig. 146 Representative members forming the secretory complexes in the granules of neurons and paraneurons (left). The members are separated when released from the cell by exocytosis (right). (by Fujita, T. 1983)

しば神経終末がみとめられることが多い (Fig. 145)。

したがって、この種の細胞は、気道表面で単に物質吸収やクッションさらには粘液保持等々の作用を司っているのみでなく、他に重要な生理学的役割を担っているものと思われる。

Kirkeby 等は、モルモットの声門下腔に好銀性の特異な細胞を見出し、喉頭機能との係り合いを論じている。藤田等は、胃腸膵内分泌系 Gastro-Entereo-Pancreatic (GEP) Endocrin System に関する細胞研究から始まり、近年、パラニューロンの概念を提唱した。それによると、パラニューロンは、習慣上、ニューロンとは呼ばれないが、形態、機能、代謝の面で、ニューロンと共通の性格を有する細胞の総称である。

これらの細胞は、特定の至適刺激を受容すると、伝達物質を放出して、興奮を伝達する任務を有するので、一種の感覚細胞であると同時に内分泌細胞であると考えられている。耳鼻咽喉科領域では、蝸牛有毛細胞、嗅細胞、味細胞、気道の刷子細胞などが、このパラニューロンの範疇に包括され得るとしている (Fig. 146)。また、最近では、Substance P や VIP が伝達物質として注目を集めているので、これらとの関係からもパラニューロンの概念は興味深いものがある。

今回の観察された細胞も、この概念にあてはまる性格を有するものと思われる。そして、気道とくに末梢細気管支や声門下腔にみられることから、換気や空気抵抗など局所の微小気象や環境を感知する mechanoreceptor や chemoreceptor の役割を担っているものと思われる。気道のホメオステシスや防御作用さらには喉頭機能の面で、重要かつ微妙な役割を演じていることは疑いない。

## 6. 培養織毛上皮と生体内調節物質

The effect of indomethacin on fibroblast proliferation derived from human nasal polyp was investigated with tissue culture. The multiplication of fibroblasts was inhibited by indomethacin in a dose of  $50 \mu\text{g/ml}$ , and no increase of fibroblasts was observed by this drug in a dose of over  $100 \mu\text{g/ml}$ . It was suggested that indomethacin may inhibit the growth of human nasal mucosal fibroblasts and clinically expect possible efficacies of the treatment for patients with nasal polyps.

インドメタシンは、アラキドン酸カスケードの中でサイクロオキシゲナーゼ代謝物であるPG産生を阻害し、抗炎症作用を有することが知られている。加えて、本物質には線維芽細胞の増殖を抑制する作用のみられることも明らかにされている。一方、われわれは慢性副鼻腔炎の粘膜病像や鼻茸の一部生成機序にPGやLTが関与しているらしいことを生化学レベルで明らかにして来た。

そこで、鼻茸から培養した線維芽細胞を用いて、インドメタシンの細胞動態におよぼす効果について検索した。

**実験方法：**手術的に摘出した新鮮な鼻茸組織を、クリーンベンチ内でPBSにて洗浄、シャーレ内で細切する。そして、約 $1 \times 1 \text{ mm}^3$ の組織片を予め滅菌した培養液内に移して、継代培養した。実験には、継代培養10代目の細胞を用いた。インドメタシンの $50 \mu\text{g/ml}$ 、 $100 \mu\text{g/ml}$ 、 $200 \mu\text{g/ml}$ の各溶液、また、対照溶液にそれぞれ同数の培養線維芽細胞を蒔き、細胞浮遊液を作製し、シャーレ内で培養した。そして、1日目、2日目、3日目、4

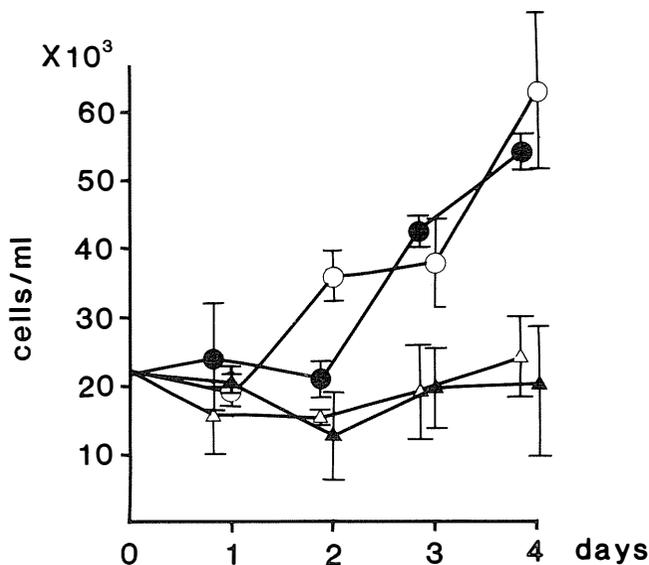
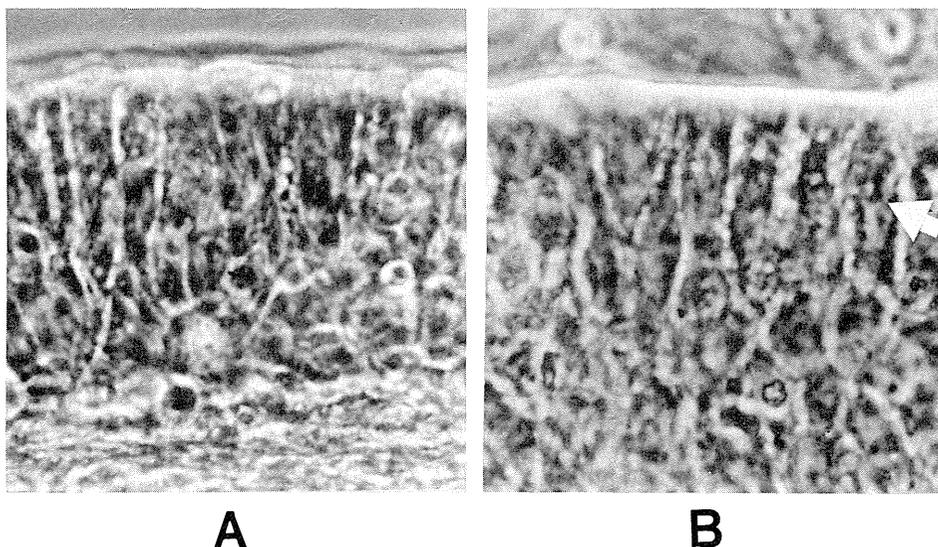


Fig. 147 Growth inhibition by indomethacin in fibroblasts from nasal polyp. ○—○, control; ●—●,  $50 \mu\text{g/ml}$  of indomethacin; △—△,  $100 \mu\text{g/ml}$  of indomethacin; ▲—▲,  $200 \mu\text{g/ml}$  of indomethacin. Each point represents the mean value of 3 incubations.

日目に各シャーレ内の細胞数を測定した。培養液の交換は3日目に行い、実験操作は triplicate で行われた。

**成績と考察：**Fig. 147は、各濃度別インドメタシンと線維芽細胞の増殖との関係をしめしたものである。50  $\mu\text{g/ml}$ のインドメタシン溶液では、コントロールに比して、細胞増殖の抑制は僅少であったが、100  $\mu\text{g/ml}$ と200  $\mu\text{g/ml}$ のそれらは、線維芽細胞の増殖を顕著に抑制した。以上のごとく、インドメタシンが線維芽細胞の増殖を抑制する事実は、鼻茸生成の一過程でPG系物質が何らかの関与をしめすことを示唆している。鼻茸症例に対するインドメタシン療法、少なくとも鼻茸切除後の再発防止には理論的には効果が期待できるものと思われる。現在、臨床レベルでその治療効果を追求しているが、中には卓効をしめす例も少なくない。

次に、家兎の気管粘膜を実体顕微鏡下に、鑷子を用いて基底膜上で繊毛上皮片を剥離し、ガラス板上に置き、Eagle's minimum Essential Medium (MEM) に仔牛血清を混じた溶液を滴下、腎透析膜で抑えるようにして密封した後、同様のガラス板上から圧挺して(ローズチャンバーの改良型)、位相差顕微鏡下に観察するとともに映画に記録した。培養は3~7日行い、その間所望の薬物をチャンバー内に注入灌流して、その影響を観察した。Fig. 148はAmbroxol (ムコソルバン) 10  $\mu\text{g/ml}$ の投与後、培養繊毛上皮細胞における変化を16 mm映画で微速度撮影した各一コマである。培養72時間後の検体では、薬剤投与後には、対照に比して細胞間隙が著しく開大し、杯細胞の分泌亢進がみられる。また、繊毛打も亢進し、対照でみられるような粘液層の二層構造が不明瞭となっている。



**Fig. 148** Demonstrable cinematograms of the phase contrast microscopic images of the cultured ciliated epithelium obtained from the rabbit trachea. Photogram A shows a control of the ciliated epithelium and B indicates it after administration of Ambroxol in a dose of 10  $\mu\text{g/ml}$ . There are marked looseness of the intercellular spaces and increased signs of the secretion in goblet cells as shown in a white arrow.

## 7. Biorheometer の開発研究

It has been understood that the airway fluid is similar to property of non-Newtonian flow and closely related to the pathophysiological condition of the airway.

A new apparatus called Biorheometer was constructed based on the principles of plate-viscometry and oscillation-viscometry for measuring the viscoelasticity of the fluid collected from the airway.

The apparatus made it is possible to measure the thread-forming ability, yield value and stress relaxation time of the airway fluid simultaneously with its viscoelasticity.

Preliminary application of this machine for different types of the fluid proved to be promising and is expected to provide the physical parameters of the airway fluid pathology.

最近われわれは、これまでの平板法と振動法の粘度測定原理を併わせもつ気道液の物理的性状解析装置、“Biorheometer”を試作した。本装置を用いると気道液の Viscosity (粘度), Elasticity (弾性), Spinnability (曳糸性)などを総合的に検索できる (Fig. 75, 76 参照)。その臨床応用に先立って、若干の基礎的検討を行った。

測定に用いた流動物質は、生理食塩水、人工唾液、硼砂グリセリン、キシロカインゼリ一、卵白、とろろ芋等々である。

平板法では、帯状板の幅  $5\text{ mm}$ 、試料を挿入するスリットの接触面積  $50\text{ mm}^2$ 、スリット幅を  $1\text{ mm}$ として、毎秒  $1\text{ mm}$ の等速度で帯状板を移動させながら、その移動距離と粘度による粘液抵抗を荷重としたパラメーターで X-Yレコーダに記録解析した。

ニュートン流体と非ニュートン流体により画かれるカーブの立ち上りと移動の時間経過が異なる。生理食塩水、人工唾液、硼砂グリセリンは、立ち上り幅が小さくかつ平坦な曲線経過をとるが、卵黄やとろろ芋では、帯状板の移動初期に大きな荷重を示し、以後、移動の時間経過にともなって、徐々に荷重が減る曲線を描く。後者においては、帯状板の移動初期の段階では、ある一定の応力に達するまで、“ずり現象”が生じない。これが、yield value (降伏値)の大きい例の典型であり、かつ adhesiveness (接着性)の高いことをも表現している。

このように、平板法を活用すると物質固有の静的粘性をはじめ、ニュートン流体ないしは非ニュートン流体の動きの経緯、さらには降伏値や接着性を窺い知ることができる。

次に、平板法の機構で、帯状板の支持端にバネを、他端に永久磁石を装着して質量を付加するようにして、この場に磁場形成をはかる仕組みを導入した (Fig. 75 参照)。

そして、パルス的なワンショット磁場が作られると、共振振動が、また連続的に交番する磁場では、帯状板の連続振動がそれぞれ得られるようにした。

本手法によって、試料の粘性抵抗にともなう共振振動の減衰時間や、連続振動の磁場と

振動の位相差を観察することで動的な粘弾性が検討され得る。

Fig. 149 は共振振動の試料別減衰カーブをオシロスコープより記録したものである。対照である自由振動に比較して、その減衰カーブは各試料で明らかに異なり、それらは平板法での粘性の程度に正比例していた。また、ニュートン流体に近い試料は、自由振動の減衰と同様に指数函数的に減衰するが、非ニュートン流体のそれらは、減衰パターンはまちまちである。

次に、平板法で測定中、帯状板を急速に停止させて荷重を Y 軸に、また X 軸を時間軸として搬送速度を一定にして記録すると、Fig. 150 のごとくなる。これは、物質内に“ずり応力”として蓄えられた力が、時間経過とともに放出されるいわゆる“応力緩和”の状態をしめすことになる。

ニュートン流体では、指数函数的に緩和され、そしてそれが約 $\frac{1}{2}$ に減衰する迄の時間を応力緩和時間 (stress relaxation time) という。これもレオロジカルな物性を知る一つの

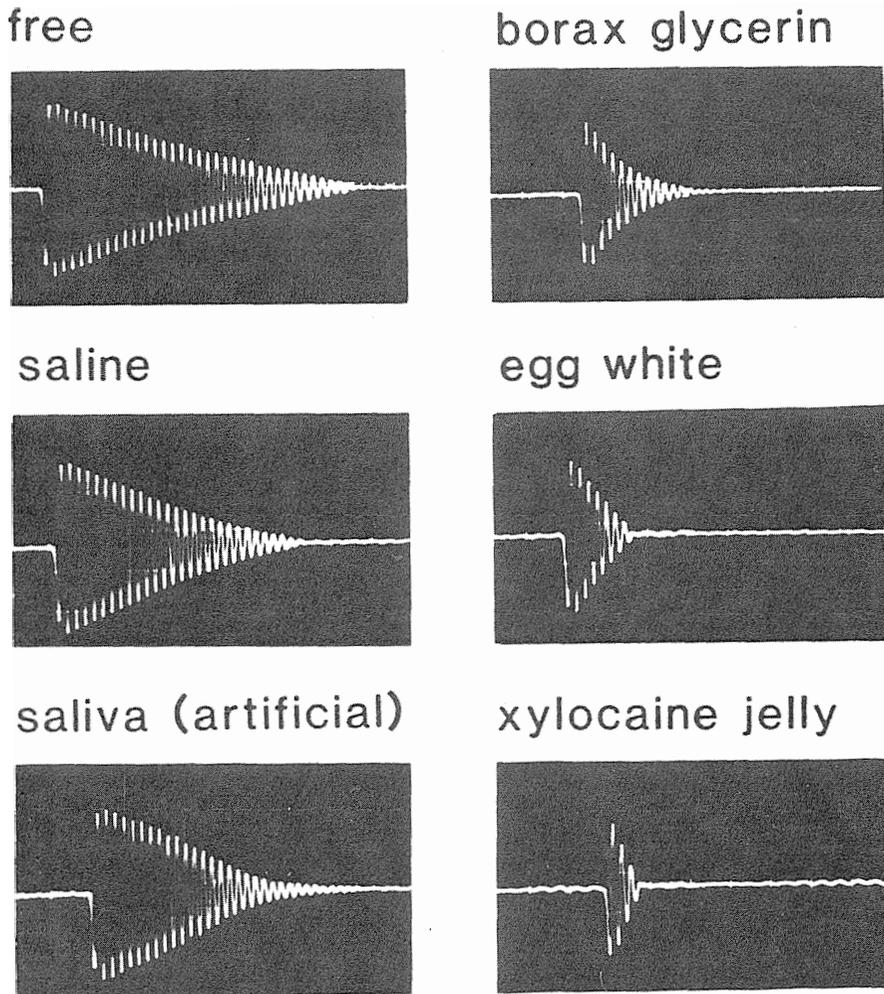


Fig. 149 Comparison of viscoelasticity in the defferent subsances.

パラメーターである。

なお、本装置では粘性体独特の挙動の一つである spinnability (曳糸性) を多角度から観察することも可能である。その一つは、曳糸の長さや引張り強度 (荷重)、他は糸の長さや太さの相関を電気抵抗として表現するものである。

Fig. 151 は、X 軸に曳糸の長さを共通にし、Y 軸に荷重と電気抵抗の変化を電流量として、2チャンネル X-Y レコーダで同時記録したものである。試料によりそれぞれ特異なカーブがしめされる。荷重と長さのパラメータで描かれる初期の山は、物質の表面効果 (表面張力など) と、接着力、降伏値などが総合して表明されており、山の下降終末から曳糸が始まるものと思われる。一方、電流量は、曳糸の開始より急速に減ずるカーブをとり、この二つの関係は交叉後のパターンが曳糸と密接に関与しているように思われる。これらから、曳糸性をより客観的に評価することが可能となる。

以上のように、われわれの開発した Biorheometer は、気道液の物理的な性状を静、動の多方面から解析することが可能である。臨床応用が大いに期待される。

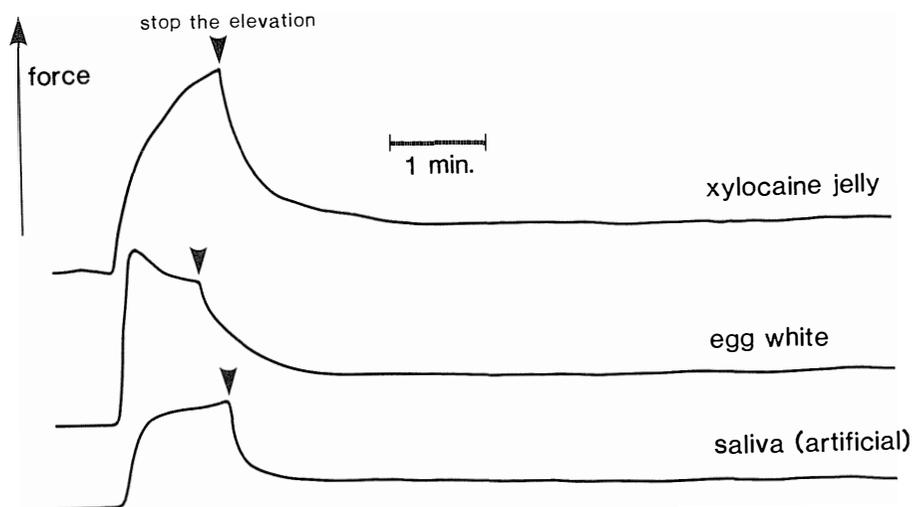


Fig. 150 Demonstrable curves measured stress relaxation time in the different substances.

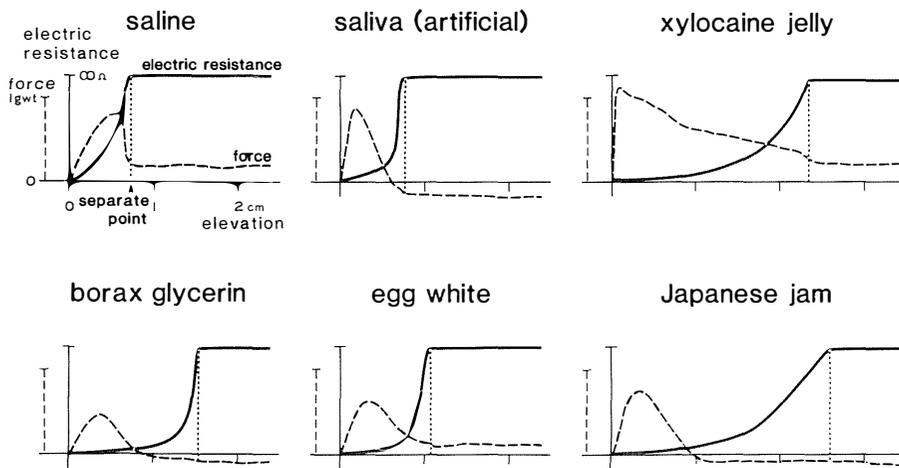


Fig. 151 Comparison of each spinnability in the different subjects.

## VII 要 約

Mucosal pathology of the upper airway was studied histochemically and biochemically in order to elucidate the biosynthetic mechanism in the mucous membrane and cellular responses to acute or chronic airway inflammation.

On the basis of the results obtained, some physical examinations for exact diagnosis of the nasal lesions, with non-invasive and much more accurate techniques in clinical practice being most desirable, and their treatments from a pathobiochemical viewpoint were investigated.

最近の炎症生化学に関する知識をもとにして、鼻副鼻腔炎の粘膜病態を新たな観点から研究した。その成果を、診断や治療へ応用するための可能性を究明するためである。しかし、すべてが期待通りに成就されたとはいえない。むしろ本領域の慢性炎症が、複雑で深遠なものであることを一層思い知らされた。ここでは、その僅かな研究の足跡を述べることに過ぎない。以下新しく解明された成果の中で、特にトピックス的な事項に焦点を絞って要約することにする。

1) 慢性副鼻腔炎粘膜においては、複合糖質（フコース、シアル酸など）の生合成代謝が亢進している。それらは、HRP-レクチン染色法による組織化学的所見、反射電子を用いたカラー SEM 観察、そして各種の生化学的研究成績等々によって明らかにされた。

2) 慢性副鼻腔炎の一部病態には、何らかの形でのアレルギー関与が示唆された。病的粘膜や鼻汁中におけるアラキドン酸カスケード代謝物（ロイコトリエン、プロスタグランジン）が鼻アレルギーのそれらより多く認められた。とくに、SRS-A 値が予想以上に高いこと、M 蛋白に対する S-IgA, IgA の両抗体活性が鼻アレルギーと同様低値をしめすこと、さらには補体 C3, C5 が高値を呈すること等は、副鼻腔炎の背景にアレルギー反応の関与していることを推定せしめる。

3) 鼻茸で PNA レクチンに特異的な膜糖蛋白（分子量65,000）が証明された。この蛋白に対する抗体を作製し、PAP 法で組織化学的に検索したところ洞病的粘膜や下甲介粘膜の杯細胞と腺粘液細胞に局在して観察された。

4) 慢性副鼻腔炎粘膜においては、炎症反応過程で作用する各種の酵素類の活性が亢進している。特にプロテアーゼ、プロテアーゼインヒビター（ $\alpha_1$ -AT,  $\alpha_2$ -M）活性は、鼻汁と組織の両者でともに鼻アレルギーのそれらより明らかに高値をしめした。しかし、トリプシンインヒビター活性は、鼻アレルギー鼻汁で高値を示した。また鼻アレルギー鼻汁には、分子量10,000の低分子プロテアーゼインヒビターの存在することが証明された。病態に関与する各細胞と密接な関係があるものと思われる。

5) 鼻副鼻腔疾患の日常診療では、鼻汁の細胞化学的塗抹検査が有用である。細胞や細

菌のアクリジンオレンジ染色後の蛍光顕微鏡検査，ムコ多糖線維やDNA線維の特異染色所見は，病像を把握するのに役立つ。バイオレオロジー検査成績とも高い相関がみられる。

6) 鼻副鼻腔臨床所見の定量化の一環として，洞自然口開存度，鼻粘膜色調，鼻粘膜腫脹の程度等を客観的に解析する手法や装置を開発した。前者の検査には，RIエアロゾルシンチグラムが有用であり，後二者については，粘膜反射スペクトル解析法や骨導音声の音響学的解析法などの新しい診断手技が活用し得ることが判明した。

7) 慢性副鼻腔炎の治療の主眼は，洞自然口を十分開放し，粘膜を含めた洞環境の生理的改善にある。病像を正しく把握して，適切な治療法を選択すべきは論をまたない。蓋付骨弁形成上顎洞手術や新しく開発したフレキシブルファイバースコープ下のNd-YAGレーザー上顎洞手術は，形態と機能保持を目的とした観血療法である。これらに鼻内手術操作を加えれば，かなりの副鼻腔炎症例に応用でき，かつ卓効のみられる例が少なくないと信ずる。

8) 粘液纖毛機能とその生態におよぼす要因に関する幾つかの実験的研究を行った。それらの成績は，鼻副鼻腔粘膜病態を理解するための基礎知識を提供し，今後の研究に役立つとともに臨床分野でも裨益するところが大きいと思われる。

## VIII 文 献 References

### 1. 炎症概論と副鼻腔炎年次推移

- 馬場駿吉, 他: 臨床所見からみた慢性副鼻腔炎の年次的変遷. 耳展, 17: 599-605, 1979.
- 藤田洋佑, 他: 鼻アレルギーの増加とその要因, 鼻アレルギーは実際に増加しているか. 耳展, 23: 補4: 222-232, 1980.
- 浜口幸吉, 他: 当教室における8年間の学校検診の統計学的検討. 耳鼻臨床, 72: 1072-1080, 1981.
- 飯田久也, 他: 慢性関節リウマチにおける血清および関節液のシアル酸の変動. 炎症, 3: 447-448, 1983.
- 飯島宗一編: 岩波講座, 現代生物科学12, 炎症と生体防御. 岩波書店, 1976.
- 岩井 一: 耳鼻咽喉科疾患の年度別推移. 日耳鼻, 76: 1284-1285, 1973.
- Janszen, F. H. A., et al.: Histochemical localization of prostaglandin synthetase. Histochemie, 27: 159-164, 1971.
- Johnson, J. M., et al.: The histochemical localization of prostaglandin synthetase activity in reproductive tract of the male rat. J. Reprod. Fert., 51: 17-22, 1977.
- 勝田兼司: 集団検診における鼻副鼻腔疾患の診断をめぐる問題点—農村地域の小中学生における鼻副鼻腔疾患とその問題点. 日鼻会誌, 21: 2号印刷中, 1984.
- 河本和友: 慢性副鼻腔炎の特徴. 耳鼻, 24: 836-877, 1978.
- 松田重三, 他: 好中球膜上シアル酸の好中球貪食に及ぼす影響. 炎症, 3: 449-450, 1983.
- Menkin, V.: 炎症の新しい概念. 医学書院, 林秀男訳, 1954.
- Mimus, C. A.: 感染症—感染と免疫のしくみ. 甲野禮作他, 訳. 講談社サイエンティフィック, 1980.
- 室田誠逸, 他: プロスタグランディンと結合組織. Connective Tissue, 10: 69-82, 1978.
- 室田誠逸: ロイコトリエンと炎症. 炎症, 4: 5-14, 1984.
- Naumann, H. H.: On the defense mechanisms of the respiratory mucosa towards infection. Acta Otolaryngol., 89: 165-176, 1980.
- 中島恒彦, 他: 耳鼻咽喉科疾患の年度別推移. 耳鼻, 19: 594-600, 1973.
- 昇 卓夫, 他: 鼻アレルギー発症に関する臨床疫学的研究—検診成績を中心に—耳鼻臨床, 77: 3号印刷中, 1984.
- 大山 勝, 他: 南九州農山村地区の学童における鼻副鼻腔疾患の年次推移—とくに鼻ア

アレルギーを中心にした都市部学童との比較成績－環境庁委託研究結果報告書，大気汚染健康影響調査－鼻アレルギーの成因に関する臨床疫学的研究－p. 21-26, 1982.

斉藤伸夫，他：各種炎症疾患における血中総シアル酸ならびに遊離シアル酸の変動，炎症，3：445-446, 1983.

高坂知節，他：日本の鼻疾患の現状と将来（その4）我教室の過去38年間における鼻副鼻腔疾患の変遷，耳展，22：447-450, 1976.

田中克彦，他：慢性副鼻腔炎の年次推移について，耳鼻，29：225-230, 1983.

打越進，他：鼻アレルギーの増加とその要因，ダニ抗原，耳展，23：241-249, 1980.

山田兼雄：炎症とシアル酸－neuraminidaseの測定と炎症のシアル酸研究におけるその重要性－，炎症，3：459-460, 1983.

## 2. 細菌叢

Arens, J. F., et al.: Maxillary sinusitis, a complication of nasotracheal intubation. *Anesthesiology*, 40:415-416, 1974.

馬場駿吉：慢性副鼻腔炎における嫌気性菌に対する臨床的並びに実験的研究，名市立医誌，20：800-852, 1970.

Caplan, E. S., et al.: Nosocomial Sinusitis. *JAMA*, 247:639-641, 1982.

Carenfelt, C., et al.: Bacteriology of maxillary sinusitis in relation to quality of the retained secretion. *Acta Otolaryngol.*, 86:298-302. 1978.

Cauwenberge, P., et al.: The importance of the anaerobic bacteria in paranasal sinusitis. *Rhinology*, 13:141-145, 1975.

長谷川勝利：副鼻腔炎並ニ其固有鼻腔ノ細菌学的研究，日耳鼻，44：1758-1822, 1938.

飯田富美子，他：細菌の検出されない慢性副鼻腔炎についての検討，耳喉，投稿予定.

石田稔，他：副鼻腔貯留液および粘膜表層上に認められた検出菌について，日耳鼻，86：1455-1460, 1983.

伊東祐久：鼻副鼻腔細菌の局所環境による変化に関する研究，耳鼻，投稿予定.

Karma, P., et al.: Bacteria in chronic maxillary sinusitis. *Arch. Otolaryngol.*, 105:386-390, 1979.

Mann, W., et al.: The role of streptococci and Haemophilus in sinusitis. *Advances in sinusitis*, E. D. van Cauwenberge, P., Scientific society for medical information: 17-22, 1981.

萩野仁，他：慢性副鼻腔炎における起炎菌の現状，耳喉，55：347-353, 1983.

坂倉光臈：慢性副鼻腔炎に対するペニシリン陰圧煙霧療法の研究，日耳鼻，56：357-359,

1953.

Umenari, T., et al. : Prevalence of pseudomonas aeruginosa infection among patients with maxillary sinusitis. *Tohoku. J. Exp. Med.*, 130:103-104, 1980.

### 3—A 病理形態学

Abrahamm, J. L., et al. : Scanning-electron-microscope histochemistry using back-scatter electrons and metal stains. *Lancet*, 19:1125, 1973.

浅野 登, 他 : 荷電状態よりみた慢性副鼻腔炎の病態. *耳鼻臨床*, 67:43-52, 1974.

Brabec, R. K., et al. : Differential lectin binding to cellular membranes in the epidermis of the new-born rat. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 77:477-479, 1980.

Brandzaeg, P. : Mucosal and glandular distribution of immunoglobulin components: Differential localization of free and bound SC in secretory epithelial cells.

*J. Immunol.*, 112:1553-1559, 1974.

Briebiesca, L. B., et al. : Alpha-1-antitrypsin in human mast cells. *Life Sci.*, 13:631-638, 1973.

Capella, C., et al. : Ultrastructural similarity of endocrine-like cells of the human lung and some related cells of the gut. *Cell Tiss. Res.*, 186:25-37, 1978.

Fleming, A. : On a remarkable bacteriolytic element found in tissues and secretions. *Proc. Roy. Soc. (Biol.)*, 93:306-317, 1982.

Fryksmark, U., et al. : Distribution of antileukoprotease in upper respiratory mucosa. *Ann. Otol. Rhinol. Laryngol.*, 91:268-271, 1982.

深水浩三, 他 : ヒト上気道粘膜における組織化学的研究. *日耳鼻*, 投稿予定.

Goodman, M. R., et al. : Ultrastructural Evidence of Transport of Secretory IgA Across Bronchial Epithelium. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 123:115-119, 1981.

Hage, E. : Endocrine-like cells of the pulmonary epithelium of the human adult lung. *Cell Tiss. Res.*, 178:39-48, 1977.

花牟礼豊 : ラット鼻粘膜上皮のカラー走査電顕像. *医生物走査電顕*. 11:82-83, 1982.

Isaacson, P., et al. :  $\alpha_1$ -antitrypsin in human macrophages. *Lancet*, 3:964-965, 1979.

井土ふさ, 他 : 喉頭全摘出患者鼻粘膜の走査電子顕微鏡的観察, *耳展*, 19(補) : 555-562, 1976.

Kefalides, N. A., et al. : Biochemistry and metabolism of basement membranes. *Int. Rev. Cytol.*, 61:167-227, 1979.

- Kirkeby, S, et al. : Argyrophilic cells in the larynx of the guinea pig demonstrated by the method of Grimelius. *J. Anat.* 123 : 87-92, 1977.
- Klockars, M. et al. : Tissue distribution of lysozyme in man. *J. Histochem. Cytochem.*, 23 : 932-940, 1975.
- Kramps, J. A., et al. : Localization of low molecular weight protease inhibitor in serous secretory cells of the respiratory tract. *J. Histochem. Cytochem.*, 29 : 712-719, 1981.
- Lamb, D., et al. : Histochemical and autoradiographic investigation of the serous cells of the human bronchial glands. *J. PATH.*, 100 : 127-137, 1969.
- Lamb, D., et al. : Histochemical types of the acidic glycoprotein produced by mucous cells of the tracheobronchial gland in man. *J. PATH.*, 98 : 213-229, 1969.
- Laurie, G. W., et al. : Localization of type IV collagen, laminin heparan sulfate proteoglycan, and fibronectin to the basal lamina of basement membrane. *J. Cell Biology*, 95 : 340-344, 1982.
- Lauweryns, J., et al. : Argyrophil, fluorescent and granulated (peptide and amine producing?) AFG cells in human infant bronchial epithelium; light and electron microscopic studies. *Life Sci.*, 9 : 1417-1429, 1970.
- Lauweryns, J., et al. : Neuro-epithelial bodies in the respiratory mucosa of various mammals. *Z. Zellforsch*, 135 : 569-592, 1972.
- Luft, J. H. : Ruthenium red and violet. I. Chemistry, purification, methods of use for electron microscopy and mechanism of action. *Anat. Rec.*, 171 : 347-368, 1971.
- Mazzuca, M., et al. : *Limulus polyphemus* lectin sites in human bronchial mucosa. *J. Histochem. Cytochem.*, 125 : 470-473, 1977.
- 三吉康郎 : 気道粘膜の生理と病態. *日耳鼻*, 74 : 13-16, 1971.
- Mygind, N., et al. : Scanning electron microscopic studies of nasal polyps. *Acta Otolaryngol.* 78 : 436-443, 1974.
- Negus, V. : The comparative anatomy and physiology of the nose and paranasal sinuses. E. & S. Livingstone LTD., 1958.
- Ogawa, H., et al. : Components of complement, immunoglobulins and lysozyme in the tonsil. *Keio J. Med.*, 27 : 99-109, 1978.
- Ogawa, H., et al. : An immunohistochemical study of lysozyme in the human nasal mucosa. *Keio J. Med.*, 28 : 72-79, 1979.
- 大野 聖 : 嗅覚上皮に関する研究. *耳鼻*, 25 : 677-697, 1979.
- Ohno, I., et al. : Comparative anatomy of olfactory epithelium. *Biomedical Res.*,

2: 455-458, 1981.

Ohyama, M., et al.: Surface ultrastructure of the human laryngeal mucosa - observation by a newly developed technique of SEM cinematography. *Biomedical Res.*, 2: 273-279, 1981.

大山 勝, 他: 喉頭粘膜病態の表面微細構造, とくに喉頭癌放射線治療例の走査電顕的映画を中心に. *耳鼻*, 23: 646-659, 1977.

大山 勝, 他: 気管呼吸の気道粘膜微細構造におよぼす影響に関する実験的研究. 一走査電顕的映画の新しい試みによる解析一. *耳鼻*, 23: 666-686, 1977.

大山 勝: 局所処置と鼻粘膜の病態生理. *耳鼻*, 26: 754-760, 1980.

大山 勝: 粘液線毛系の構造と機能. *日耳鼻*, 78: 470-473, 1975.

大山 勝: 超微細構造研究の進歩と現状. 一当教室における走査電顕的観察成果を中心に一. *三重医学*, 21: 303-315, 1977.

大山 勝, 他: 生物試料のSEM的映画観察. *細胞*, 13: 56-61, 1981.

Rambourg, A.: An improved silver methenamine technique for the detection of periodic acid reactive complex carbohydrates with the electron microscope. *J. Histochem. Cytochem.*, 15: 409-412, 1967.

坂倉康夫, 他: 耳鼻咽喉科疾患における分泌型IgA. *日耳鼻*, 78: 1154-1161, 1975.

Schulte, B. A., et al.: Light microscopic histochemical detection of sugar residues in secretory glycoprotein of rodent and human tracheal glands with lectin-horseradish peroxidase conjugates and galactose oxidase-schiff sequence. *J. Histochem. Cytochem.*, 31: 391-403, 1983.

Spicer, S. S., et al.: Cytochemical characterization of secretory and cell surface glycoconjugates by light and electron microscopy. *J. Histochem. Cytochem.*, 27: 1182-1184, 1979.

Sawada, H.: Structural variety of basement membrane; A scanning electron microscopic study. *Biomedical Res.*, 2: 125-128, 1981.

Shaw, J. O.: Leukocytes in chemotactic-fragment-induced lung inflammation; vascular emigration and alveolar surface migration. *Amer. J. Pathol.*, 101: 283-302, 1980.

Spicer, S. S., et al.: Variability of cell surface glycoconjugates-relation to differences in cell function. *J. Histochem. Cytochem.*, 29: 994-1002, 1981.

Taira, K., et al.: A fine structure study of the non-ciliated cells in the mouse tracheal epithelium with special reference to the relation of "brush cells" and "endocrine cells". *Arch. Histol. Jap.* 41: 351-366, 1978.

Thaete, L. G., et al.: Histology, ultrastructure, and carbohydrate cytochemistry of surface and glandular epithelium of human nasal mucosa. *Amer. J. Anat.*, 162: 243-263, 1981.

Tanaka, K.: A method for preparing colored scanning electron micrographs using SE and BSE images. *Scanning*, 3: 206-210, 1980.

上野貞義, 他: 上気道疾患における基底膜の走査電顕的観察. *医生物走査電顕*, 12: 57-58, 1983.

由井誠一郎: 免疫蛍光抗体法による慢性副鼻腔炎の研究. *日耳鼻*, 83: 908-922, 1980.

Van den Oord, J. J., et al.: Immunohistochemical localization of lysozyme in the nasal respiratory mucosa. *Arch. Otorhinolaryngol.*, 237: 1-5, 1982.

White, R., et al.: Secretion of alpha-2-macroglobulin by human alveolar macrophages. *Lung.*, 158: 9-14, 1980.

八木研三: 線毛上皮細胞の電子顕微鏡的研究. *耳鼻臨床*, 54: 43-59, 1961.

山崎嘉司, 他: 耳鼻咽喉科疾患と補体 (第2報). *耳鼻臨床*, 71: 793-808, 1978.

Zieske, J. D., et al.: Modification of cell surface glycoprotein: addition of fucosyl residues during epidermal differentiation. *J. Cell Biol.*, 95: 626-631, 1982.

### 3—B 生化学

Aminof, D.: The determination of free sialic acid in the presence of the bound compound. *Virology*, 7: 355-357, 1959.

Änggård, A., et al.: Vascular effects of slow reacting substance (SRS) in the cat nasal mucosa and appearance of a SRS-like principle in cat nasal secretion on nerve stimulation. *Acta physiol. Scand.*, 111: 329-333, 1981.

青木洋祐, 他: 顆粒球のプロテアーゼ. *蛋白質 核酸 酵素*, 25: 463-471, 1980.

Babnik, J., et al.: Immunochimistry of leukocyte intracellular proteinase inhibitors. *Molecular Immunology*, 20: 263-269, 1983.

Baker, A. P., et al.: Multiglycosyltransferase system of canine respiratory tissue. *J. Biol. Chem.*, 246: 4358-4362, 1971.

Bernstein J. M.: Biological mediator of inflammation in middle ear effusions. *Ann Otol. Rhinol. Laryngol.*, 85 (suppl 25): 90-96, 1976.

Bernstein, J. M., et al.: Chemotactic activity in middle ear effusions. *Otolaryngol. Head Neck Surg.*, 89: 1007-1012, 1981.

Bieth, J., et al.: Sensitive and convenient substrate of elastase. *Biochem. Med.*,

11 : 350-357, 1974.

Boat, T. F., et al. : Biochemistry of airway mucus secretions. Fed. proc., 39 : 3067-3074, 1980.

Carlsson, B., et al. : Granulocyte protease inhibition in acute and chronic middle ear effusion. Acta Otolaryngol., 95 : 341-349, 1983.

Carlson, D. M., et al. : The sialic acid XIV. synthesis of sialyl-lactose by a sialyl-transferase from rat mammary gland. J. Biol. Chem., 248 : 5742-5750, 1973.

Clark, R. A., et al. : Defective granulocyte chemotaxis in the Chediak-Higashi syndrome. J. Clin. Invest., 50 : 2645-2652, 1971.

Coles, S. J., et al. : Effects of leukotrienes C<sub>4</sub> and D<sub>4</sub> on glycoprotein and lysozyme secretion by human bronchial mucosa. Prostaglandins, 25 : 155-170, 1983.

Davis, C. P., et al. : Immunoglobulin A and secretory immunoglobulin A antibodies to purified type 1 klebsiella pneumoniae pili in human colostrum. Infect. Immun. 38 : 496-501, 1982.

Ellis, D. B., et al. : Biosynthesis of respiratory-tract mucins. Incorporation of radioactive precursors into glycoproteins by canine tracheal explants in vitro. Biochem. J., 136 : 837-844, 1973.

Fryksmark, U., et al. : The mucosal defence capacity against proteolytic leukocyte enzymes. Rhinology, 21 : 39-43, 1983.

福田勝則, 他 : 鼻副鼻腔領域における protease と protease inhibitor に関する研究. 日耳鼻, 87 : 印刷中, 1984.

古田 茂, 他 : 慢性副鼻腔炎と Chemotaxis. 日耳鼻感染症, 3 巻, 掲載予定. 1984.

Gallagher, J. T., et al. : Structure and metabolism of glycoproteins and glycosaminoglycans secreted by organ cultures of rabbit trachea. Biochem. J., 148 : 187-196, 1975.

Giebink, G. S., et al. : Polymorphonuclear leukocyte function during otitis media. Ann. Otol. Rhinol. Laryngol., 89 : 217-219, 1980.

Haendle, H., et al. : A new trypsin-chymotrypsin inhibitor in human female cervical secretion. Hoppe-Seyler's Z. Physiol. Chem., 351 : 545-546, 1970.

浜口幸吉 : 鼻副鼻腔における protease-抗 protease 系に関する研究. 日耳鼻, 86 : 37-43, 1983.

浜口幸吉, 他 : 鼻疾患における鼻汁中免疫グロブリン動態について, 耳鼻臨床, 74 : 1170-1181, 1981.

Hochstrasser, K., et al. : The occurrence and properties of a proteinase inhibitor

- in human nasal secretion. Hoppe-Seyler's Z. Physiol. Chem., 3 2 : 954-958, 1971.
- Hochstrasser, K., et al. : Isolation and characterization of a protease inhibitor from human bronchial secretion. Hoppe-Seyler's Z. Physiol. Chem., 3 3 : 221-226, 1972.
- Hochstrasser, K. : Proteinases and their inhibitors in human nasal mucus. Rhinology, 21 : 217-222, 1983 .
- 橋本和正 : Hess, Coburn らの方法によるシアル酸測定. 臨床病理, 特集54 : 37~50, 1983.
- 猪狩 淳, 他 : 血中シアル測定値と蛋白分画値・CRP・ムコ蛋白測定値との比較. 臨床病理, 特集54 : 81~88, 1983.
- Ichimura, K. : Neutrophil chemotaxis in children with otitis media. Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol., 4 : 47-55, 1982.
- 行山 康 : ヒト体液中の補体活性, 補体成分測定値の評価. 日本臨床, 37 : 134-139, 1979.
- 石田 貢, 他 : 炎症プロテアーゼ. 蛋白質 核酸 酵素, 25 : 579-589, 1980.
- Janoff, A., et al. : Experimental emphysema induced with purified human neutrophil elastase ; Tissue localization of the instilled protease. Am. Rev. Respir. Dis., 115 : 461-478, 1977.
- Jackson, R. T., et al. : Effect of inflammatory mediators on nasal mucosa. Arch. Otolaryngol., 103 : 441-444, 1977.
- Kallinen, M., et al. : Immunological release of chemical mediators from human nasal polyps. N. Eng. J. Med., 289 : 277-281, 1973.
- 勝田兼司, 他 : 鼻汁における生体内調節物質, 日気食会報, 35 : 130-132, 1984.
- Keal, E. E., et al. : Neuraminic acid content of sputum in chronic bronchitis. Thorax, 27 : 643-653, 1972.
- Kim, Y. S., et al. : Glycoprotein metabolism in inflammatory and neoplastic diseases of the human colon. Cancer Reserch, 3 5 : 2092-2097, 1975.
- Keller, H. U., et al. : Studies on chemotaxis. Int. Arch. Allergy, 31 : 505-517, 1967.
- Kopitar, M., et al. : Intracellular distribution of neutral proteinases and inhibitors in pig leukocytes. —Isolation of two inhibitors of neutural proteinases—Eur. J. Biochem., 56 : 571-581, 1975.
- 腰原康子 : プロスタグランジンの生化学. 東京化学同人, P. 201-204, 1982.
- 小杉忠誠, 他 : 気管支分泌液の蛋白分解酵素に関する研究. 日気食会報, 30 : 293-297, 1979.
- Kosugi, T., et al. : Differentiation of proactivator from tissue plasminogen activator

with low molecular weight in the paranasal mucous membrane. *Auris-Nasus-Larynx*, 9:99-104, 1982.

香坂隆夫, 他: 2方向ロケット法の試み—Albumin-IgG, C3PA-C3A, SC-SIgAの分離定量法とその応用—, *日本臨床免疫学会誌*, 3:104-112, 1980.

Kueppers, F., et al.: Protease inhibitors in tracheobronchial secretions. *J. Lab. Clin. Med.*, 101:747-757, 1983.

Lowry, O. H., et al.: Protein measurement with the folin phenol reagent. *J. Biol. Chem.*, 193:265-275, 1951.

Majima, Y.: Nasal immunoglobulin in health and chronic sinusitis. *Mie. Med. J.*, 27:37-53, 1977.

Marshall, A. M., et al.: Serum fucose levels and their response to glucose loading in diabetics. *Metabolism*, 19:114-119, 1970.

松永信也, 他: 慢性副鼻腔炎, 鼻アレルギーにおける Chemotaxis. 耳鼻, 投稿予定.

Medici, T. C., et al.: The role of immunoglobulin A in endogenous bronchial defence mechanisms in chronic bronchitis. *Amer. Rev. Respir. Dis.* 103:784-791, 1971.

Miller, M. E., et al.: Lazy-leukocyte syndrome. A new disorder of neutrophil function. *Lancet*, 3:665-669, 1971.

Miyata, K., et al.: Interaction between serrata protease and human plasma  $\alpha_2$  Macroglobulin. *J. Biochem.*, 89:1231-1237, 1981.

村松 喬: 細胞表面の糖鎖抗原. 耳鼻, 29:897-903, 1983.

長沢重治: 補体系のプロテアーゼ. 蛋白質 核酸 酵素, 25:531-546, 1980.

Niedel, J. E.: Formyl peptide chemotactic receptors of leukocytes and macrophages. *Current Topics in Cellular regulation*, 17:137-140, 1980.

Nitta, R., et al.: Quantitative extraction of pontamine blue from skin; its application for measurement of increased capillary permeability. *Proc. Soc. Exptl. Biol. Med.*, 113:185-187, 1963.

Oertel, H. L., et al.: The biologic activity of mast cell granules. III. Purification of inflammatory factor of anaphylaxis (IF-A) responsible for causing late phase reaction. *J. Immunol.*, 27:1398-1402, 1981.

Ohlsson, K.:  $\alpha_1$ -antitrypsin and  $\alpha_2$ -macroglobulin. Interactions with human neutrophil collagenase and elastase. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 256:409-415, 1975.

Ohlsson, K., et al.: The neutral proteases of human granulocyte: Isolation and partial characterization of two granulocyte collagenases. *Eur. J. Biochem.*, 36:

473-481, 1973.

Ohlsson, K., et al. : Immunological similarity between low molecular weight trypsin-chymotrypsin inhibitors from human bronchial secretion and seminal plasma. Hoppe-Seyler's Z. Physiol. Chem., 357 : 1241-1244, 1976.

Ohlsson, K., et al. : Isolation and partial characterization of a low molecular weight acid stable protease inhibitor from human bronchial secretion. Hoppe-Seyler's Z. Physiol. Chem., 358 : 583-589, 1977.

Ohyama, M., et al. : Functional morphology and biochemistry of the nasal mucosa with special attention to glycoprotein and glycosyltransferase. Rhinology, 22 : 93-98, 1984.

大井益一, 他 : 慢性副鼻腔炎上顎洞貯留液の経時的分析. 耳鼻臨床, 74 : 1159-1169, 1981.

Okazaki, T., et al. : Prostaglandin in the secretion of allergic rhinitis. Prostaglandin, 13 : 681-690, 1977.

Patrone, F., et al. : In vitro effects of synthetic chemotactic peptides on neutrophil function. Int. Archs. Allergy appl. Immun., 62 : 316-323, 1980.

Reis-Filho, J. B. : Demonstration of total complement in normal cerebrospinal fluid. Arq. Neuropsiquiatr., 36 : 1-3, 1978.

Saito, H. : Otolaryngological Studies of glycosaminoglycans and proteoglycans in physiological and pathological processes of body systems. Ed. R. S. Varma, et al. : 461-479, 1982.

坂倉康夫, 他 : 慢性副鼻腔炎の免疫学的研究. 耳鼻臨床, 74 : 1146-1158, 1981.

坂岸良克 : L-コース. 臨床病理, 特集20 : 119-131, 1974.

Salari, S. H., et al. : Inhibition of leukotriene B<sub>4</sub> synthesis in human polymorphonuclear leukocyte after exposure to meningococcal lipopolysaccharide. Biochem. Biophys. Res. commun., 104 : 1517-1524, 1982.

佐藤良暢, 他 : 副鼻腔の生理的側面—ムコ物質の生化学を中心にして, 耳喉, 42 : 523-528, 1970.

Schachter, M., et al. : Immunolocalization of the protease kallikrein in the colon. J. Histochem. Cytochem., 31 : 1255-1260, 1983.

Schiffman, E., et al. : Isolation and characterization of the bacterial chemotactic factor. Fed. Proc., 33 : 631, 1974.

Sharma, N. C., et al. : Serum fucose and sialic acid in rickets and osteomalacia. Clin. Sci., 36 : 317-321, 1969.

- 島 哲也, 他: 鼻副鼻腔の lipoxygenase 代謝について. 日耳鼻, 投稿予定.
- Smith, D. M., et al.: Arachidonic acid metabolism in nasal polyps and allergic inflammation. *Minnesota Medicine*, 64:605-610, 1981.
- Stahl, G. H., et al.: Biosynthesis of respiratory-tract mucins. A Comparison of canine epithelial goblet-cell and submucosal-gland secretion. *Biochem. J.*, 136:845-850, 1973.
- Stockly, R. A., et al.: The electrophoretic mobility of  $\alpha_1$ -proteinase inhibitor: Effects of proteolysis and cigarette smoke. *Hoppe-Seyler's Z. Physiol. Chem.*, 363:387-393, 1982.
- Sumi, H., et al.: Low molecular weight trypsin-plasmin inhibitors isolated from papain treated urinary trypsin inhibitor. *Thromb. Haemostas.* 47:14-18, 1982.
- Taylor, M.: The origin and functions of nasal mucus. *Laryngoscope*, 84:612-636, 1974.
- Tegner, H., et al.: Localization of a low molecular weight protease inhibitor to tracheal and maxillary mucosa. *Hoppe-Seyler's Z. Physiol. Chem.*, 358:425-429, 1977.
- 辻 芳郎, 他: 白血球遊走能検査に関する研究. *臨床免疫*, 8:895-899, 1976.
- 佃 富夫: Secretory IgA, IgA, Free Secretory Component の新分別定量法と各種口腔疾患での定量に関する研究. *四国医誌*, 37:252-265, 1981.
- Ward, P. A.: Leukotaxis and leukotactic disorders. *Am. J. Path.* 77:520-538, 1974.
- Ward, P. A.: Generation by bacterial proteinase of leukotactic factors from human serum, and human C3 and C5. *J. Immunol.*, 110:1003-1009, 1973.
- Watanabe, N.: Immunochemical and immunohistochemical studies on chronic paranasal sinus infection. *Bull. Yamaguchi Med. Sch.*, 24:1-2, 1977.
- 渡辺勇四郎, 他: 血清シアリトランスフェラーゼ活性の測定とその臨床的意義. *炎症*, 3:457-458, 1983.
- Willingham, M. C., et al.: Receptor-mediated endocytosis of  $\alpha_2$ -macroglobulin in cultured fibroblasts. *J. Histochem.*, 28:818-823, 1980.
- 山本俊輔: 白血球の走化性と阻害因子. *代謝*, 19:355-367, 1982.

## 4. 診 断

Alder, K., et al.: The rheological factor in mucociliary clearance, *J. Lab. Clin.*

Med., 88, 22-28, 1976.

Anderson, J. R., et al.: The diagnosis and treatment of upper respiratory symptoms produced by increased viscosity of mucus and dryness of the mucous membranes. *Laryngoscope*, 66:85-92, 1956.

Aust, R., et al.: The functional size of the human maxillary ostium in vivo. *Acta Otolaryngol.*, 78:432-435, 1974.

Barnet, B., et al.: Sputum viscoelasticity: I. a new methodology, *Amer. Rev. Resp. Dis.*, 101, 773-776, 1970.

Bende, M.: Blood flow with Xe in human nasal mucosa in relation to age, sex and body position. *Acta Otolaryngol.*, 96:175-179, 1983.

Bruce, R. A., et al.: The fiber systems of sputum: significance and simple techniques of demonstration. *Lab. Pract.*, 16:316-317, 1967.

Burgi, H.: Mucoproteins and sputum viscosity. *Lancet*, 19:644, 1964.

Burgi, H., et al.: New Objective criteria for inflammation in bronchial secretions *Brit. med. J.*, 15:654-656, 1968.

Burgi, H.: Fiber systems in sputum, *Scand. J. Respir. Dis.* 90:21-25, 1974.

Carenfelt, C., et al.: The role of local gas composition in pathogenesis of maxillary sinus empyema. *Acta Otolaryngol.*, 85:116-121, 1978.

Dart, L. H., et al.: Fluorescence microscopy in exfoliative cytology. *Lab. Inv.*, 8:1513-1522, 1959.

Draf, W.: Endoscopy of the paranasal sinuses. Springer-Verlag, 1983.

Drettner, B., et al.: The permeability of the maxillary ostium. *Acta Otolaryngol.*, 60:304-314, 1965.

Drettner, B., et al.: Measurements of the resistance of the maxillary ostium. *Acta Otolaryngol.*, 60:499-504, 1965.

Eliasson, R., et al.: The immotile-cilia syndrome. *N. Engl. J. Med.*, 297:1-6, 1977.

古田 茂: 鼻粘膜病態の反射光スペクトル解析による研究—第1報. *耳鼻臨床*, 74:1123-1230, 1981.

古田 茂: 鼻粘膜病態の反射光スペクトル解析による研究—第2報. *日耳鼻*, 86:761-769, 1983.

橋本真実, 他: 音響分析による鼻腔形態の推定. *日耳鼻*, 投稿予定.

橋本真実: 音響分析による鼻腔形態の推定. *耳鼻咽喉科診療 Q & A*, 六法出版. 印刷中.

井 研治, 他: 骨導母音分析による上顎骨病変の診断的応用. *医用と生体*, 16:33-38, 1978.

- Jannert, M., et al.: Ultrasonic examination of the paranasal sinuses. *Acta Otolaryngol. suppl.*, 3 89, 1983.
- 今野昭義：エアロゾル療法と鼻・副鼻腔のエアロダイナミックス. *耳鼻*, 25: 563-574, 1979.
- 今野昭義：Vibrationによるエアロゾルの副鼻腔移行. ー基礎的研究ー. *日耳鼻*, 84: 13-17, 1981.
- 甲州啓二：電気分解法により発生させた水素ガスを利用したの局所脳血流測定を試み. *Neurological Surgery*, 9: 1261-1266, 1981.
- Liu, W.: Fluorescence microscopy in exfoliative cytology. *Arch. Path.*, 71: 286-294, 1961.
- 三吉康郎：喉頭全摘出術の鼻粘膜変化に及ぼす影響の形態学的研究. *耳鼻臨床*, 49: 890-900, 1956.
- 溝井一敏：レオロジーと測定器械に関する工学的分野からの解析. *日気食会報*. 35: 83-94, 1984.
- 長岡 滋：喀痰学, ー痰の病態生理と臨床ー. 羊土社, 1982.
- 長岡 滋：痰のレオロジー. *日耳鼻*, 84: 494-497, 1983.
- 小幡悦郎, 他：顔面頭蓋振動の新しい音響学的分析法. *日耳鼻*, 投稿予定.
- 大山 勝, 他：頭蓋振動（骨導音声）の音響学的分析. *日耳鼻*, 79: 963-972, 1976.
- 大山 勝, 他：鼻粘膜色調の客観的表示法. *耳展*, 23: 14-20, 1980.
- 大山 勝, 他：鼻粘膜の色調について. *日耳鼻*, 84: 926-929, 1981.
- Ohyama, M.: Reflectance spectrophotometric studies on mucosal pathology of the upper airway. *Laryngoscope*, 92: 1168-1172, 1982.
- Revonta, M.: Ultrasound in the diagnosis of maxillary and frontal sinuses. *Acta Otolaryngol.*, suppl., 3 70, 1980.
- Sakakura, Y., et al.: Nasal secretion from normal subjects. *Auris-Nasus-Larynx*, 6: 71-78, 1979.
- Schlenter, W. W., et al.: Sinusitis and allergy. A clinical study. *Advances in sinusitis*, E. D., van Cauwenberge, P., Scientific, society for medical information: 109-114, 1981.
- 高橋幹二：基礎エアロゾル工学. 養賢堂, 1982.
- 谷口知恵子：骨導音声の音響学的分析に関する研究ー臨床応用を中心としてー. *耳鼻臨床*, 74: 1110-1125, 1980.
- 谷本秀二：鼻粘膜血行動態の臨床的観察. *耳鼻臨床*, 76: 1645-1661, 1983.
- 嘉川須美二：鼻副鼻腔病態の客観的指標に関する研究. *耳鼻*, 25: 725-737, 1979.

## 5. 治 療

赤池清美, 他: 術後性上顎洞嚢腫について, 日耳鼻, 71: 412, 1968.

Alusi, H. A.: A new approach to the surgical treatment of chronic maxillary sinusitis. *J. Laryngol. Otol.*, 94: 1145-1149, 1980.

足川力雄, 他: 鼻腔側壁整復術. 日耳鼻, 86: 1308-1309, 1983.

Ashikawa, R., et al.: Clinical effects of endonasal sinusectomy with reconstruction of the nasal cavity. (Takahashi's method). *Rhinology*, 19: 93-100, 1981.

Bruce, A., et al.: Physiologic maxillary antrostomy-update. *Laryngoscope*, 93: 180-183, 1983.

Buiter, C. T., et al.: Endoscopic antrostomy in the nasal fontanelle. *Rhinology.*, 19: 17-24, 1981.

Dolovich, M., et al.: Aerosol penetration into the lung. Influence on airway responses. *Chest*, 80: 834-836, 1981.

袴田 勝, 他: リンゴ花粉症に対する防塵マスク着用の効果. 耳喉, 53: 467-473, 1981.

花田武浩, 他: 当教室アレルギー外来の現状について, 耳喉, 投稿予定.

Hallmich, S.: Surgery of the paranasal sinuses. Basic remarks and conservative techniques. *Advances in sinusitis*, E. D. van Cauwenberge, P., Scientific society for medical information, 81-85, 1981.

久野久仁夫, 他: 慢性副鼻腔炎の手術適応と実際. 耳鼻臨, 72: 1479-1491, 1979.

兵 昇: フィルトレットの鼻アレルギーなどへの応用. 耳展, 24: 83-85, 1981.

兵 昇, 他: ジェット・超音波ネビュライザーの得失. 京耳報, 15: 25-41, 1983.

Itou, H., et al.: Clinical observations of aerosol deposition in patients with airways obstruction. *Chest*, 80: 837-840, 1981.

菊池恭三, 鼻アレルギーに対するエアロゾル療法. 耳鼻, 25: 585-589, 1979.

久保猪之吉: 上顎洞根治手術の晩発性合併症としての頬部嚢腫について, 大日耳鼻, 39: 1831, 1933.

Lagedor, K.: Untersuchungen über den Einfluss inhalatierten Adrenalins auf die Lungenventilation beim Asthma bronchiale und über dessen allgemeine Wirkung. *Beitr. Z. Klin. D. Tuberk.*, 8: 608-614, 1933.

前田太郎: 慢性副鼻腔炎術後治癒機転に関する研究. 耳鼻臨床, 74: 1081-1109, 1981.

Malm, L.: Basic principles of sinusitis treatment. *Advances in sinusitis*, E. D. van Cauwenberge, P., Scientific society for medical information, 39-42, 1981.

- 水越 治, 他: 慢性副鼻腔炎の薬物療法の再検討. 耳展, 20: 補1. 19-50, 1977.
- Musebeck, K., et al.: Strömungsphysikalische Gesichtspunkte im Therapieplan der chronischen Sinusitis maxillaris. Laryng. Rhinol. Otol., 61: 231-233, 1982.
- Mygind, N., et al.: The nasal mucosa during long-term treatment with Beclomethasone dipropionate aerosol. Acta Otolaryngol., 85: 437-443, 1978.
- Neupert, G., et al.: Growth inhibition and morphological changes caused by indomethacin in fibroblasts in vitro, Exp. Path. Bd. 11: 1-9, 1975.
- 大山 勝, 他: 小児副鼻腔炎の治療—薬物療法に関して—. 耳鼻臨床, 71: 1231-1234, 1978.
- Philipson, K., et al.: Radioisotope labelling of aerosols for the study of lung function. Chest, 80: 818-820, 1981.
- Strothers, G.: Conservative or radical approach to surgical treatment of chronic sinusitis. Advances in sinusitis, E. D. van Cauwenberge, P., Scientific society, for medical information, 87-92, 1981.
- 高橋 良: 慢性副鼻腔炎の手術の適応をめぐって. 日耳鼻, 71: 94-99, 1968.
- 高橋 良: 副鼻腔の成立についての新しい考え方, 耳展, 26: 233-253, 1983.
- Tolsdorff, P.: Was leistet die Nasen und Nasennebenhöhlen-endoskopie in der täglichen praxis? Laryngol. Rhinol., 60: 620-623, 1981.
- 月山昌夫: 局所療法における薬剤の病巣への移行. 耳展, 20: 24-27, 1977.
- 堤 昌巳, 他: 上顎洞根本手術における対孔造設の是非. 耳展, 24: 185-192, 1981.
- 渡辺悟郎: 慢性副鼻腔炎手術法に関する研究. 日耳鼻, 84: 950-960, 1981.
- Wingard, M. E.: Transnasale, endoskopische Chirurgie der Nasennebenhöhlen bei chronischer sinusitis. HNO, 29: 263-269, 1981.
- Winter, C. A.: Anti-inflammatory testing methods: comparative evaluation of indomethacin and other agents, in Garattini S, Dukes MNG (eds): Nonsteroidal antiinflammatory drugs. Amsterdam, Excerpta Media Foundation, 190-202, 1965.
- 山本 誠, 他: 当教室における副鼻腔炎手術の現況について. 耳鼻, 投稿予定.
- 山下公一: ファイバースコープで見る鼻腔・副鼻腔の病態. 鼻副会誌, 19: 98-99, 1980.
- 山崎可夫, 他: いわゆる術後性上顎嚢腫について. 耳鼻, 27: 309-363, 1981.
- 柳井谷巧: 鼻副鼻腔炎に対するエアロゾル療法の基礎的, 臨床的研究. 耳鼻, 投稿予定.

## 6. 実験的研究

青柳充雄：気道粘膜纖毛運動に関する免疫学的観察。耳喉，52：141-147，1980。

安藤仁郎：気管の扁平上皮化生に関する研究。－VITAMINE A 欠乏による上皮の変化－。耳鼻臨床，66：483-502，1973。

Bang, F. B., et al.: Responses of upper respiratory mucosa to drugs and viral infection. Amer. Rev. Resp. Dis., 93:142-149, 1966.

Fazio, F., et al.: Effect of inhaled salbutamol on mucociliary clearance in patients with chronic bronchitis. Chest, 80:827-830, 1981.

藤田恒夫：パラニューロン。耳鼻，25：629-633，1979。

藤田恒夫：パラニューロンについて。細胞，11：45-55，1979。

Fujita, T.: Messenger substances of neurons and paraneurons: their chemical nature and the routes and ranges of their transport to targets. Biomedical Res., 4: 239-256, 1983.

Gosselin, R. E.: Physiological regulators of ciliary motion. Amer. Rev. Resp. Dis., 93: 41-49, 1966.

Graf, J., et al.: Endoplasmatisches Retikulum und Reizleitung im Flimmerepithel, Darstellung der Cholinesterase. Z. Zellforschung, 72: 184-191, 1966.

長谷川寛治：各種ガス体及び細菌毒素の気管粘膜纖毛運動に及ぼす影響。気食，27：270-299，1976。

久松建一，他：ヒト慢性副鼻腔炎の粘膜纖毛運動機能について。耳鼻，27：243-249，1981。

星野知之，他：有毒性および薬用エアロゾルによる気道粘膜の変化。耳鼻，25：545-554，1979。

Hybbinette, J., et al.: Effects of the parasympathomimetic drug methacholine and its antagonist atropine on mucociliary activity. Acta Otolaryngol., '93: 465-473, 1982.

Hybbinette, J., et al.: Effects of sympathomimetic agonists and antagonists on mucociliary activity. Acta Otolaryngol., 94: 121-130, 1982.

Kasé, Y., et al.: A new method for evaluating mucolytic expectorant activity and its application. I. Methodology. Arzneimittel-Forsch./Drug Res., 32: 366-373, 1982.

Konietzko, N., et al.: Ciliary beat frequency of biopsy samples taken from persons and patients with various lung diseases. Chest, 80: 855-857, 1981.

Laurenzi, G. A., et al.: Studies of mucous flow in the mammalian respiratory

- tract. I. the beneficial effects of acetyl ouabain on respiratory tract mucous flow. *Amer. Rev. Resp. Dis.*, 103:800-806, 1971.
- Lim, J. D., et al.: Cellular reactions in acute otitis media-scanning and transmission electron microscopy. *Laryngoscope*, 81:1772-1786, 1971.
- Lopez-Vidriero, M. T.: Airway mucus, production and composition. *Chest*, 80:799-804, 1981.
- Maeyama, T., et al.: A study of experimental sinusitis in rabbits. *Auris-Nasus-Larynx*, 8:87-98, 1981.
- Maeyama, T., et al.: Experimental sinusitis in rabbits with special attention to surface ultrastructure. *Rhinology*, 19:137-142, 1981.
- 三吉康郎, 他: 気管線毛上皮の薬物吸収に関する実験的研究. *耳鼻臨床*, 65:1119-1130, 1972.
- 三吉康郎, 他: SO<sub>2</sub>曝露家兎気管の生電気現象の解析. *気食*, 28:44-49, 1977.
- 村上 彰: 繊毛運動の機構とその制御. *耳喉*, 25:555-561, 1979.
- 中村正三: 実験的副鼻腔炎の病理学的並びに組織化学的研究. *耳鼻臨床*, 61:641-652, 1967.
- 中村一壽: 線毛機能よりみた慢性副鼻腔炎の局所薬物療法に関する研究. *耳鼻臨床*, 61:1135-1155, 1968.
- Nenci, I., et al.: Concerning the localization of steroids in centrioles and basal bodies by immunofluorescence. *J. cell. Biol.*, 76:255-260, 1978.
- 小川 敬, 他: 家兎実験的副鼻腔炎における薬物組織移行に関する研究. 一蛋白分解酵素剤の抗生物質組織移行における効果一. *耳鼻*, 29:618-626, 1983.
- Ohashi, Y., et al.: Enhancement of ciliary action by a  $\beta$ -adrenergic stimulant. *Acta Otolaryngol.*, 397:49-59, 1983.
- 大野郁夫, 他: 気道粘膜上皮のいわゆる刷子細胞. 一超微細形態と機能についての考察一. *日気食会報*, 32:207-211, 1981.
- 大野郁夫: 局所薬物療法の鼻粘膜上皮細胞におよぼす影響に関する走査電顕的研究. *耳鼻*, 29:909-928, 1983.
- 大山 勝, 他: 実験的副鼻腔炎に対するセアプロゼ S の治療効果, 光顕ならびに走査電顕観察成績. *耳鼻臨床*, 74:487-498, 1981.
- 大山 勝, 他: 実験的副鼻腔炎に対するセアプロゼ S 投与に関する研究補遺. 一病理形態学的観察成績を中心に一. *基礎と臨床*, 17:1603-1611, 1983.
- 大山 勝, 他: 気道粘液繊毛運動機能と薬物, Tyloxapol, Salbutamol, Orciprenaline 等の作用の in vivo 生電氣的解析成績について. *基礎と臨床*, 17:3167-3174, 1983.

- Proctor, D. F.: Nasal mucous transport and our ambient air. *Laryngoscope*, 93: 58-62, 1983.
- Puchelle, E., et al.: Comparison of three methods for measuring nasal mucociliary clearance in man. *Acta Otolaryngol.*, 91: 297-303, 1981.
- Reimer, A., et al.: 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.
- Reimer, A., et al.: The mucociliary activity of the upper respiratory tract. III. a functional and morphological study on human and animal material with special reference to maxillary sinus diseases. *Acta Otolaryngol.*, 355: 1-20, 1978.
- Reimer, A., et al.: The mucociliary activity of the respiratory tract. I. inhibitory effects of products of *Pseudomonas aeruginosa* on rabbit trachea in vitro. *Acta Otolaryngol.*, 90: 462-469, 1980.
- Rutland, J., et al.: Nasal brushing and measurement of ciliary beat frequency, an in vitro method for evaluating pharmacologic effects on human cilia. *Chest*, 80: 865-867, 1981.
- Ryan, R. E.: The histologic effect of repeated application of certain nose drops to the nasal mucous membrane of rabbits. *Ann Otol.*, 56: 46-57, 1947.
- 坂倉康夫, 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.
- Sakakura Y.: A study of ciliary activity in culture of adult human nasal mucosa. *Mie. Med. J.*, 15: 211-229, 1966.
- 坂倉康夫: 気道の粘液纖毛機能. 日耳鼻, 77: 302-316, 1974.
- 坂倉康夫: ヒト鼻腔の粘液纖毛機能. 日耳鼻, 83: 1592-1598, 1980.
- Sakakura. Y., et al.: Nasal mucociliary clearance under various conditions. *Acta Otolaryngol.*, 96: 167-173, 1983.
- 坂本邦彦, 他: 気道粘液纖毛機能の in vivo 光電氣的解析法. 日耳鼻, 投稿予定.
- Sleigh, M. A.: Ciliary function in mucus transport. *Chest*, 80 suppl.: 791-795, 1981.
- 荘司邦夫: 超微小電極法による気管線毛上皮の電気生理学的研究. 日耳鼻, 79: 1-13, 1976.
- Sorokin, S. P.: Reconstructions of centriole formation and ciliogenesis in mammalian lungs. *J. cell. Sci.*, 3: 207-230, 1968.
- Spicer, S. S., et al.: Ultrastructural visualization of sulfated complex carbohydrates in blood and epithelial cells with the high iron diamine procedure. *Histochem.*

J., 10 : 435-452, 1978.

Taira, K., et al. : A fine structure study of the non-ciliated cells in the mouse tracheal epithelium with special reference to the relation of "Brush Cells" and "Endocrine Cells". Arch. histol. jap., 41 : 351-366, 1978.

Thiéry, J. P. : Mise en évidence des polysaccharides sur coupes fines en microscopie électronique. J. Microscopie, 6 : 987-1018, 1967.

Toremalm, N. G., et al. : Mucociliary wave pattern, an analysis of surface light reflections. Acta Otolaryngol., 78 : 247-252, 1974.

Ukai, K. : Effect of SO<sub>2</sub> on the pathogenesis of viral upper respiratory infection in mice. Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 154 : 591-596, 1977.

Verdugo, P., et al. :  $\beta$ -adrenergic stimulation of respiratory ciliary activity. J. Appl. Physiol., 48 : 868-871, 1980.

Wanner, A. : Alteration of tracheal mucociliary transport in airway disease, effect of pharmacologic agent. Chest 80 : 867-870, 1981.

Wanner, A. : Allergic mucociliary dysfunction. Laryngoscope, 93 : 68-70. 1983.

Weiss, T., et al. : Effects of a beta adrenergic drug and a secretolytic agent on regional mucociliary clearance in patients with COLD. Chest, 80 : 881-885, 1981.

Wetzel, M. G., et al. : Ultrastructural localization of acid mucosubstances in the mouse colon with Iron-containing stains. J. Cell Biol., 30 : 299-315, 1966.

William, C., et al. : The site of leukocyte migration through the tracheal mucosa in the guinea pig. Am. Rev. Resp. Dis., 124 : 310-316, 1981.

山田邦子, 他 : 気道上皮の線毛運動に対する prostaglandin E<sub>1</sub> および F<sub>2</sub>  $\alpha$  の作用 - 1. 実験喘息について. アレルギー, 23 : 189-190, 1974.

# 謝 辞

本研究を日本耳鼻咽喉科学会宿題報告として発表する榮譽を与えていただいた斉藤成司会長，日本耳鼻咽喉科学会役員ならびに会員各位に心から感謝いたします。

また，座長の労をおとりいただいた廣戸幾一郎先生に深謝いたします。

なお，本研究は源を正せば，恩師三吉康郎教授のライフワークにまで溯ることになる。先生によって種播かれ，萌え育てられたものが薩摩の地で，衣を新たに成長したものともいえる。先生の長年にわたる御教導と御鞭撻に対して満腔の謝意を表します。

また，本研究は，新進気鋭の教室の諸君が，それぞれの分野で，日夜，手に汗して築き上げた結実である。とくに，こゝで用いられた図譜は，手術術式のそれを除けば，すべて教室員諸君の自前の作品である。研究成果と等しく誇り得る財産でもある。改めて，教室の諸君ならびに関係共同研究者さらには陰で本研究の遂行を支えていただいた御家族の方に衷心より感謝します。また，冒頭に御芳名を記した多くの方々の御懇篤な御指導と御協力に対して，教室員ともども心から感謝の念を捧げます。

最後に，本宿題報告を行うにあたり，物心両面で絶大なる御支援をいただいた三重大学医学部耳鼻咽喉科学教室同門会，京都大学医学部耳鼻咽喉科学教室同窓会，鹿児島県耳鼻咽喉科医会ならびに鹿児島大学医学部耳鼻咽喉科学教室同門会有志（宿題報告後援会）そして，大阪医科大学耳鼻咽喉科学教室その他関連病院の各位に深甚なる謝意を表します。

また，本研究の一部は下記の文部省科学研究費および環境庁委託研究費の援助によって行われた。こゝに記して感謝いたします。

## 文部省科学研究費援助

1. 一般研究C（1978年）：耳鼻咽喉科領域における骨導音声の臨床診断応用に関する研究。
2. 一般研究A（1981年）：上気道粘膜病態の生化学的ならびに反射スペクトル分析に関する研究。
3. 一般研究A（1982年）：同上継続。
4. 特定研究（1983年）：ヒト粘膜組織の糖質複合体の疾病に伴う変化に関する集学的研究。
5. 一般研究B（1983年）：鼻副鼻腔粘膜病態における糖質複合体の代謝ならびに細胞生化学に関する研究。

6. 奨励研究 A (1980年) : 上気道におけるパラニューロンの電顕的研究 (大野郁夫)。
7. 奨励研究 A (1982年) : 家兎実験的副鼻腔炎に関する研究 (前山拓夫)。
8. 奨励研究 A (1983年) : 鼻副鼻腔粘膜における糖蛋白質の免疫組織化学的研究 (福田勝則)。

### 環境庁委託研究費援助

大気汚染健康影響調査 (1981年～1983年) - 鼻アレルギーの成因に関する臨床疫学的研究。

上気道粘膜の病態生化学

—診断と治療への結びつき—

---

昭和59年5月15日 発行

著者 大山 勝

発行 鹿児島大学医学部耳鼻咽喉科学教室

印刷 斯文堂株式会社

---