

S-CMCのヒト副鼻腔炎粘膜の線毛運動に 及ぼす影響に関する研究

大阪市立大学医学部耳鼻咽喉科学教室

大橋 淑 宏, 中井 義 明, 大野 義 春
岡本 英 樹

淀川キリスト教病院耳鼻咽喉科

杉 浦 欣 一

緒 言

S-カルボキシメチルシステイン(S-CMC: ムコダイン[®])は慢性副鼻腔炎の内服治療薬として有用であり、その作用機序としてS-CMCは副鼻腔粘膜の病態を改善し、その作用機序は線毛機能亢進と粘膜修復促進作用にあることを報告してきた。

ところで、慢性副鼻腔炎は副鼻腔における慢性炎症疾患であり、その病態の本態は副鼻腔粘膜の上皮細胞障害と膿汁あるいは粘液の排泄障害にあることが知られている。したがって、S-CMCをネブライザーによって副鼻腔に直接移行させた場合には、内服の場合よりも効果的に線毛機能亢進と粘膜修復促進を惹起して慢性副鼻腔炎の治療に有効である可能性が考えられる。そこで、本研究においては手術時に採取したヒト副鼻腔粘膜をS-CMC中で培養し、線毛機能にどのような影響を及ぼすかを検討した。

研究材料および方法

1. 家兎副鼻腔粘膜線毛運動に及ぼす影響

健常家兎より上顎洞粘膜を採取し、粘膜片をRPMI 1640で満たしたローズチェンバー内に封入し、その線毛運動数(打/分)を大橋・中井の電気光学的方法を用いて測定した。次いで、培養液を直ちに0.5%あるいは0.05% S-CMCを含有するRPMI 1640に置換し、60分後まで同一細胞の線毛運動数を測定した。

2. ヒト慢性副鼻腔炎線毛運動に及ぼす影響

大阪市立大学医学部附属病院耳鼻咽喉科にて慢性副鼻腔炎の治療目的で副鼻腔根治手術を施行し、本研究への参加を承諾した7症例より採取した上顎洞粘膜を研究材料とした。

各上顎洞粘膜を15個の粘膜片に細切した後、それぞれの粘膜片をRPMI 1640で満たしたローズチェンバー中に封入し、基準線毛細胞を選択し電気光学的方法を用いて線毛運動数を測定した。次いで培養液を、新鮮なRPMI 1640単独、0.5%または0.05% S-CMCを含有するRPMI 1640に置換し、60分後までの運動数を測定した。線毛運動数の変化が有意であるか否かは、各群での溶液置換前の線毛運動数と比較し、有意差検定にはt-testを用いた($p < 0.05$)。

成 績

1. 家兎上顎洞粘膜線毛運動に及ぼす影響

上顎洞粘膜の線毛運動数は0.5あるいは0.05% S-CMC中では、60分間の観察中にはいずれの時期においても有意の変化を示さなかった(図1, 2)。

2. 慢性副鼻腔炎線毛運動に及ぼす影響

1) 症例1(図3)

症例1の上顎洞粘膜線毛運動数は極めて不良であった。いずれの群においても線毛運動数はほとんど不変であった。

2) 症例2

症例2の線毛運動数も症例1と同様に不良で、400打/分以下であった。いずれの溶液中でも

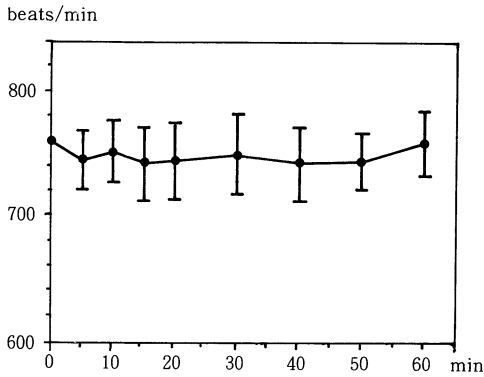


図 1

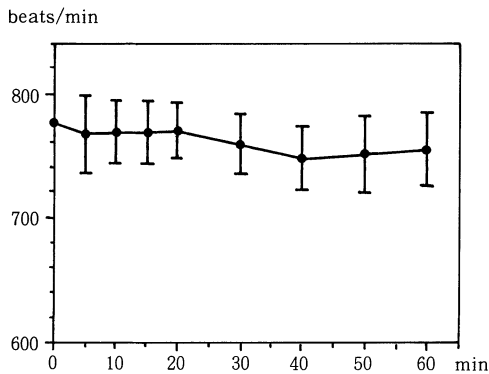


図 2

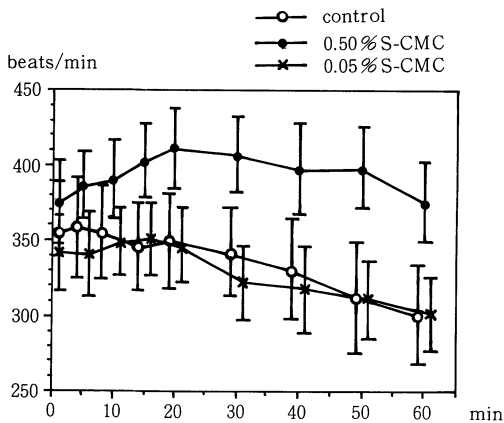


図 3

線毛運動数は60分間の観察中には有意の変化を示さなかった。

3) 症例 3

症例 3 の線毛運動は中等度に障害されており、約 400-550 打/分であった。RPM I 1640 単独中では線毛運動数は有意の変化を示さなかった。一方、0.05% S-CMC 中では線毛運動数は 10 分後より有意の増加を呈し、また 0.5% S-CMC 中では線毛運動数は 5 分後ですでに有意の増加が観察された。

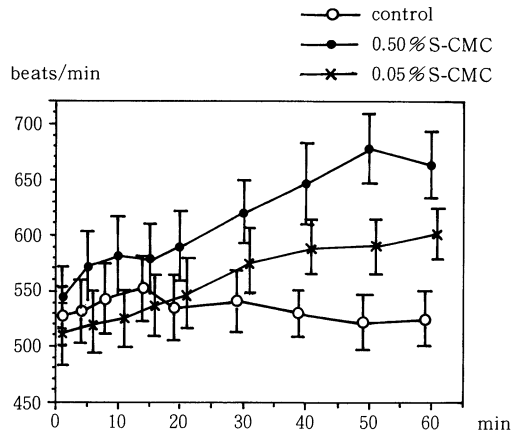


図 4

4) 症例 4 (図 4)

症例 4 の上顎洞線毛運動数は 500-580 打/分であった。0.05% S-CMC 中では線毛運動数は増加傾向を呈し、40 分後以降では基準値よりも有意に増加していることが観察された。また、0.5% S-CMC 中でも線毛運動数は 30 分後以降では基準値よりも有意に増加していることが認められた。

5) 症例 5

症例 5 の上顎洞線毛運動数は 500-550 打/分であった。0.05% S-CMC 中では有意の増加は 20 分後以降に観察され、0.5% S-CMC 中では有意の増加は 10 分後ですでに認められた。

6) 症例 6

症例 6 の上顎洞粘膜の線毛運動数は 600-650 打/分であった。S-CMC を含む培養液中では線毛運動数の有意の増加が観察された。0.05% S-CMC 中では線毛運動数の有意の増

加は30分後より認められ、また0.5% S-CMC 中では線毛運動数の有意の増加は20分後より認められた。

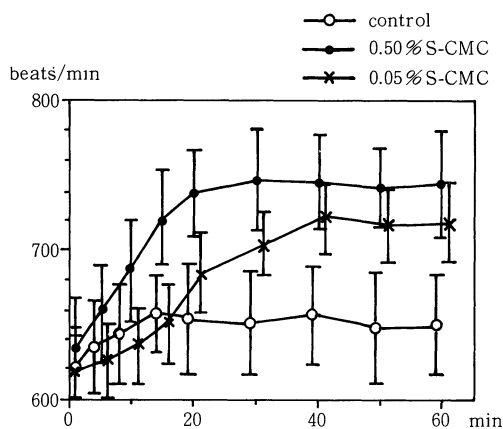


図 5

7) 症例 7 (図 5)

症例 7 の上顎洞粘膜線毛運動数は 600 - 700 打/分程度であった。S-CMC を含む培養液中では線毛運動数の増加が認められた。すなわち、0.05% S-CMC 中では線毛運動数の有意の増加は30分後より観察され、0.5% S-CMC 中では有意の増加は15分後より観察された。

考 察

S-CMC は慢性副鼻腔炎の内服治療薬として有用であることが多施設二重盲検で示されている。本研究においてはまず健常家兎の上顎洞粘膜線毛運動に及ぼす影響を観察した。0.5 および 0.05% S-CMC 溶液中では線毛運動の低下は観察されず、粘膜刺激や上皮細胞障害のないことが認められた。

また、7 症例の慢性副鼻腔炎患者より採取した上顎洞粘膜の線毛運動に及ぼす影響も検討したが、このうち 5 症例では S-CMC 中で線毛運動数の増加が認められた。線毛運動数の増加の観察されなかった症例の基準線毛運動数は、増加の認められた症例と比較するとかなり不良で 400 打/分以下であった。

著者らの慢性副鼻腔炎粘膜の機能的および形態学的研究より、400 打/分以下の線毛運動数を示す粘膜では上皮細胞に非可逆性の形態学的変化の惹起されていることが知られている。したがって、本剤はこのような非可逆的な病態を呈する粘膜の線毛機能にはほとんど影響を及ぼさないことが示された。

一方、線毛運動数が 400 打/分以上の粘膜では上皮細胞の形態学的変化は軽度で、非可逆的でないことが知られている。このような病態の慢性副鼻腔炎が薬物療法の適応となると考えられる。S-CMC 中ではこのような症例の線毛運動数は有意に増加することが認められた。

以上の研究成績より、S-CMC 溶液には保存的治療が適応となる程度の副鼻腔炎粘膜に対して直接的な線毛機能賦活作用があり、したがって本薬剤が慢性副鼻腔炎のネブライザー療法に応用された場合には優れた臨床的効果の得られる可能性が強く示唆された。

討 論

質問；野田（福井医大）

線毛運動数の増加が持続する時間はどれぐらいか。

応答；大橋（大阪市大）

60 分間の線毛運動観察後に生食あるいは RP MI 1640 に置換しても、ムコダインの線毛運動亢進は 1-2 時間は持続した。

質問；斎藤（福井医大）

この実験系では粘液が除外されていると思われるが、ムコダインの作用が interaction と思えていたが、線毛運動増加効果はどう考えるか。

応答；大橋（大阪市大）

粘液を排除した実験系を用いているので、ムコダイン液の線毛運動亢進作用は粘液を介さない直接的な作用と考えられる。その作用機序の確定には in vivo の実験系で検討する必要があると考える。

質問；坂倉（三重大）

S-CMCで還流しても線毛打数亢進作用は一定期間であるのか。

応答；大橋（大阪市大）

還流実験は施行していないが，一定期間であると考えられる。