

# 二酸化イオウによる副鼻腔粘膜障害に及ぼすカルボシステイン吸入暴露の影響に関する実験的研究

大阪市立大学 耳鼻咽喉科

大橋 淑宏, 中井 義明, 大野 義春  
杉浦 欣一, 岡本 英樹, 愛場 庸雅

大阪鉄道病院 耳鼻咽喉科

森 淳子

## 緒言

カルボシステイン(S-CMC)錠は慢性副鼻腔炎, 滲出性中耳炎, 慢性気管支炎などの内服治療剤として有用であることが, 基礎的研究や多施設治験成績より明らかにされている<sup>1~4)</sup>。その作用機序の一つに直接的な線毛機能賦活作用があり<sup>5)</sup>, この薬剤の局所投与はより有効な手段である可能性も考えられる。また, エアロゾルとして局所使用した場合には全身的な副作用を軽減することも可能である。

そこで, エアロゾル化したS-CMCは副鼻腔炎の治療に有効であるか否かを動物実験により検討し, 内服治療の場合よりも有効であることが認められたので報告する。

## 研究材料および方法

実験には体重1.5kgの健常な白色家兎33羽を用いた。このうち3羽は無処置対照群とした。残りの30羽は各群6羽よりなる5群(A群-E群)に分け, 二酸化イオウに4週間繰り返し暴露した。二酸化イオウの暴露濃度は20ppmとし, 1日4時間で連続4週間にわたって繰り返し暴露した。A群動物は最終暴露終了24時間後に断頭し, 採取した副鼻腔粘膜を観察に供した。また, B群動物は4週間の暴露終了後に2週間の自然修復期を設けた後に断頭し, 採取した副鼻腔粘膜を観察に供した。C-E群の動物は二酸化イオウ暴露終了後の2週間に, それぞれ10%, 5%または0.5%のS-CMC溶液(1.5ml/分)

を1日20分間吸入暴露し, 最終暴露の24時間後に断頭した。

このようにして得られた6群動物の副鼻腔粘膜の病態を観察した。機能的には大橋・中井の電気光学的方法<sup>6)</sup>を用いて, 副鼻腔粘膜の線毛運動数(打/分)を定量的に測定した。群間での線毛運動数の差異が有意であるか否かの検定にはt検定を用い,  $P < 0.01$ をもって有意差ありと判定した。また, 粘膜上皮形態は光学顕微鏡, 走査ならびに透過電子顕微鏡を用いて観察した。

## 成績

### 1. 線毛運動数の測定(図1)

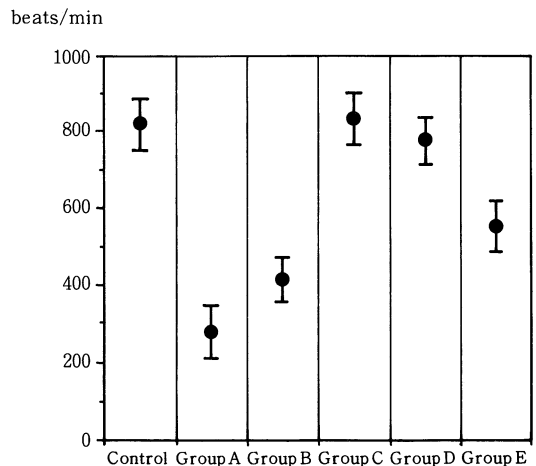


図1

対照群の副鼻腔線毛運動数は  $820 \pm 69$  打/分であった。一方、他の群の線毛運動数はそれぞれ、 $279 \pm 70$  打/分 (A群),  $416 \pm 58$  打/分 (B群),  $835 \pm 69$  打/分 (C群),  $777 \pm 61$  打/分 (D群) および  $554 \pm 64$  打/分 (E群) であった (図1)。すなわち、A群、B群およびE群の線毛運動数は対照群の線毛運動数よりも有意に減少しており、C群およびD群の線毛運動数は対照群の線毛運動数と有意差を認めなかった。

## 2. 粘膜上皮形態の観察

A群の副鼻腔粘膜では高度な上皮細胞障害が観察された。すなわち、線毛細胞や基底細胞の胞体は空胞変性を示しており (図2 A), 線毛には癒合などの病変を認めた (図2 B)。また、粘

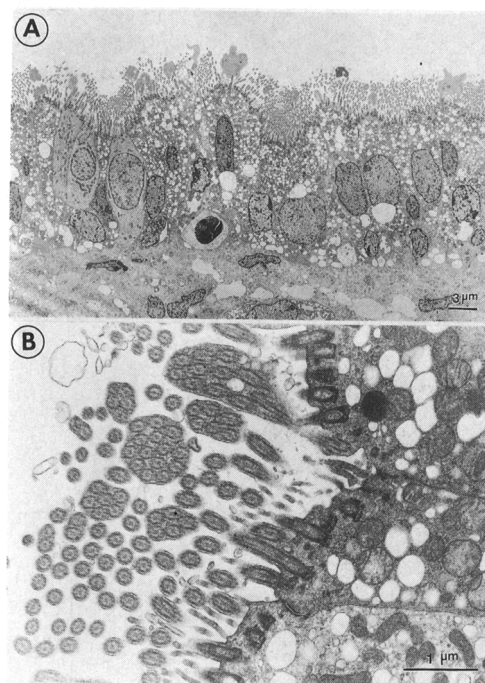


図2

膜内に炎症細胞の浸潤は認められず、このような上皮細胞障害は二酸化イオウの直接的な刺激によると考えられた。

B群の副鼻腔粘膜の上皮細胞にも引き続いて胞体の空胞変性や核の濃縮などの高度な病変が

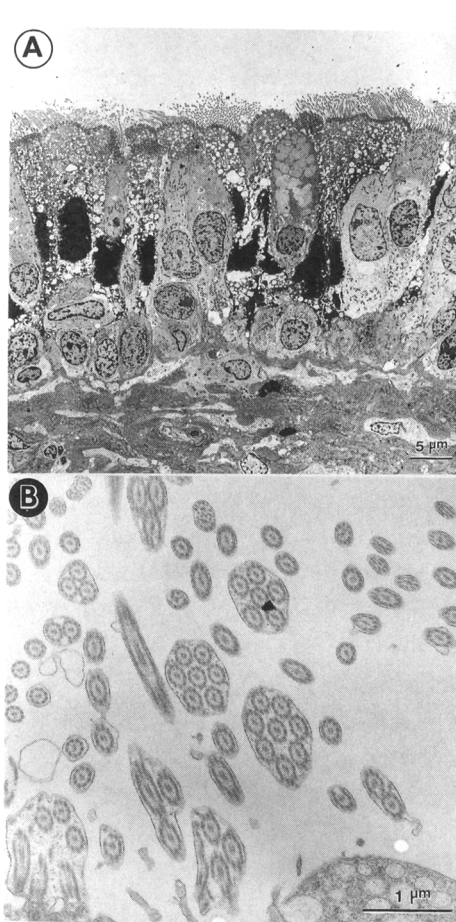


図3

観察された (図3 A)。しかし、このような形態学的変化を認めない上皮細胞も散見された。また、基底細胞の大多数は健常な形態を呈しており、活発な分裂・増殖が認められた (図3 A)。複合線毛の出現頻度は低下していたが、依然として多くの個体で複合線毛が観察された (図3 B)。

C群の副鼻腔粘膜は豊富な線毛で被覆されており、病的線毛はほとんど認められなかった (図4 A)。また、上皮細胞にも病的所見はまったく観察されず、粘膜下層にも異常は認められなかった (図4 B)。

D群の副鼻腔粘膜では一部の個体で、上皮細胞の胞体内に小空胞の存在や複合線毛を認めた (図5 A, B), 大部分の個体においてはほぼ健

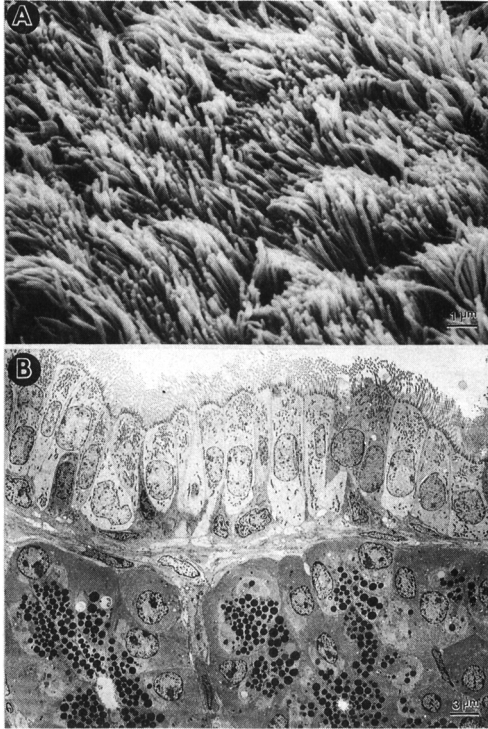


図 4

常な形態の上皮細胞を認めた(図5C)。

E群の上皮細胞には高頻度で小空胞の形成が観察された(図6A)。また、複合線毛の形成も高頻度で観察された(図6B)。

### 考 察

二酸化イオウ暴露後の副鼻腔粘膜では線毛および上皮細胞に高度な障害が観察された。また、基底細胞にも障害性変化が認められ、このために2週後でも粘膜上皮の修復は不完全であった<sup>7)</sup>。一方、二酸化イオウ暴露終了後の2週間にエアロゾル化したS-CMCを吸入した動物では、粘膜上皮の修復は促進していた。しかし、吸入するS-CMC濃度が0.5%の場合には、粘膜修復の程度は不良であった。したがって、この程度の濃度のS-CMC吸入は副鼻腔炎の治療には効果的ではないと考えられた。一方、5%あるいは10% S-CMC溶液を吸入した動物の副鼻腔粘膜では、線毛機能の回復と上皮細胞障害の修復は良好であったので、このような濃

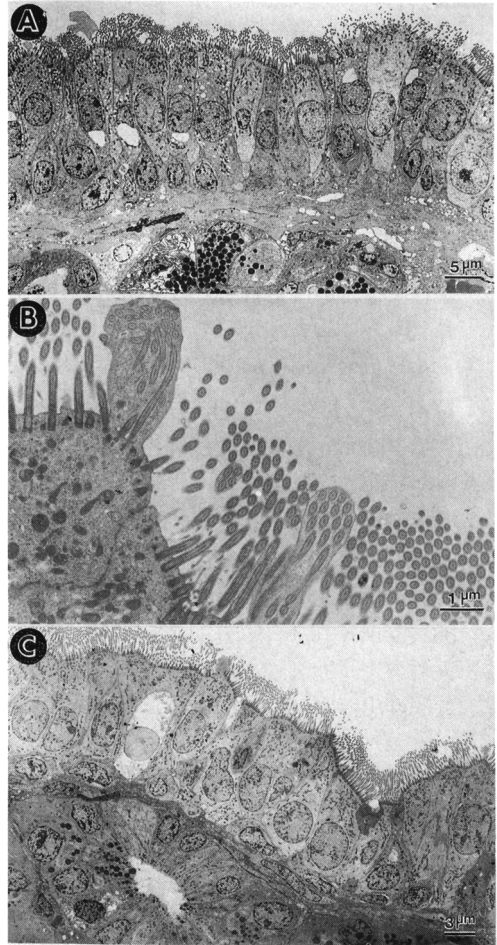


図 5

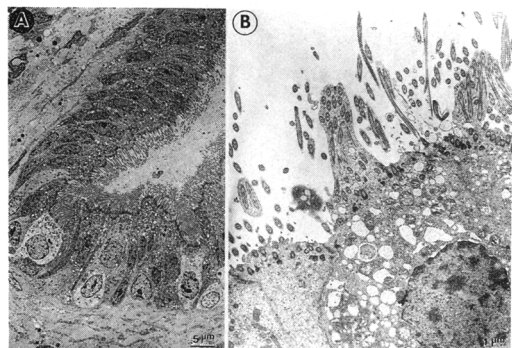


図 6

度のS-CMC吸入は副鼻腔炎の治療として有用であることが示唆された。しかし、上皮細胞

の修復の程度は10% S-CMC 吸入群においてより有効であったので、10% S-CMC 溶液が今後の慢性副鼻腔炎治療への臨床応用にあって考慮されるべき濃度であると考えられた。

#### 参考文献

- 1) 馬場駿吉, 他 : 慢性副鼻腔炎に対するカルボシステインの薬効評価—L-システイン塩酸塩との二重盲検比較試験成績—, 耳鼻, 34 : 33~47, 1987.
- 2) 熊沢忠躬, 他 : 滲出性中耳炎に対するS-CMC シロップの臨床評価—二重盲検法によるPlaceboとの比較試験—, 耳展, 30 : 719~735, 1987.
- 3) 大橋淑宏, 他 : SO<sub>2</sub> の長期間暴露による実験的副鼻腔炎の病態とそれに及ぼすカルボシステインの効果に関する研究, 日耳鼻, 88 : 1056~1060, 1985.
- 4) 大橋淑宏, 他 : 二酸化窒素暴露による実験的滲出性中耳炎の粘膜病態とそれに及ぼすカルボシステインの効果に関する研究, 日耳鼻, 91 : 71~87, 1988.
- 5) 大橋淑宏, 他 : ムコダインの副鼻腔線毛運動に及ぼす影響 (投稿予定)
- 6) Ohashi Y. and Nakai Y. : Functional and morphological studies on chronic sinusitis mucous membrane., Acta Otolaryngol (Stockh), Suppl. 397 : 3~59, 1983.
- 7) Ohashi Y. et al. : Regeneration of nasal mucosa following mechanical injury., Acta Otolaryngol (Stockh), Suppl. 486 : 193~201, 1991.

#### 質問;大越 (東邦大)

- ① 鼻腔内の粘膜も同じような変化がおこるのか否か。
- ② 大気汚染が人の副鼻腔にも影響を及ぼす可能性があるのか否か。

#### 応答;大橋 (大阪市大)

同様の効果は鼻腔粘膜でも認められる。

#### 質問;佐藤 (帝京大)

S-CMC の原末というのは、粉末か液体か、これを%に溶解したのは何を用いたか。

今 mucolytic solution (粘液溶解剤) は各国揃って、開発を進めているところですが、これからの発展を期待します。

#### 応答;大橋 (大阪市大)

S-CMC の性状はパウダーである。

#### 質問;馬場 (名市大)

- 1) 洞内へ直接注入した場合の成績はどうか。洞内への到着量は多い方がより効果的かどうか。
- 2) 5%, 10%液のPHは。

#### 応答;大橋 (大阪市大)

- 1) 注入による効果はみていないが、注入した場合にはより大きな効果が期待できると考えられる。

注入はネブライザーによる投与よりも効果的と考えられるが、臨床応用という点より患者の負担の少ないネブライザーがより実際の投与方法と考えられる。

- 2) pH は 6.8 ~ 7.2 の間で、特に問題はない。