

S-carboxymethylcysteine の粘液纖毛輸送機能に及ぼす効果

三重大学 耳鼻咽喉科学教室

間 島 雄 一, 服 部 雅 彦, 坂 倉 康 夫

はじめに

S-carboxymethylcysteine (以下 SCMC) は経口投与により慢性副鼻腔炎患者の低下した鼻粘膜液纖毛機能を有意に回復し¹⁾, また *in vitro* 投与によりニューカッスル病ウイルス感染チキンの低下した纖毛打頻度を有意に改善する²⁾ ことが知られている。一方, 正常ヒトへの経口投与では鼻粘膜粘液纖毛輸送機能に影響を示さず¹⁾ また, 正常チキンの纖毛打頻度に *in vitro* 投与により影響を示さなかった²⁾。このように SCMC の *in vivo* および *in vitro* の効果は低下した粘液纖毛または纖毛機能に発揮されるものであり, これらの機能が正常の場合には発揮されないことが示唆されている。そこで本研究では低下した粘液纖毛機能を有するカエル口蓋纖毛モデルを作製し, 局所に投与した SCMC の効果を検討した。

方 法

ウシガエルを脊髄穿刺後, 口蓋を切断し, 4 °C, 湿度 100 % の恒温加湿器内に 14 日間保存して低下した粘液纖毛機能を有するカエル口蓋纖毛モデルを作製した。このモデルにおける粘液纖毛輸送速度 (Mucociliary Transport Rate 以下 MTR) の測定は, 慢性副鼻腔炎患者鼻汁またはカエル口蓋粘液 2 μ l を纖毛モデル上に置き, この鼻汁が単位時間内に纖毛により運搬される距離を顕微鏡下に観察して算出した。同一モデルには同一のレオロジー的性質を有する鼻汁 (粘液) を使用した。口蓋纖毛モデルへの薬剤の投与は, ハンドネビュライザー (スナップオンポンプ VP-7 型) を用い, カエル口蓋表面に 1 回噴霧 (薬液量では, 0.1 ml) を行った。

結果と考察

図 1 は同じレオロジー的性質を有する慢性副鼻腔炎鼻汁を用い, 口蓋切断後 7 日目と 14 日目の MTR を測定した結果である。切断後 7 日目に比し, 14 日目の MTR は有意に低値を示した。

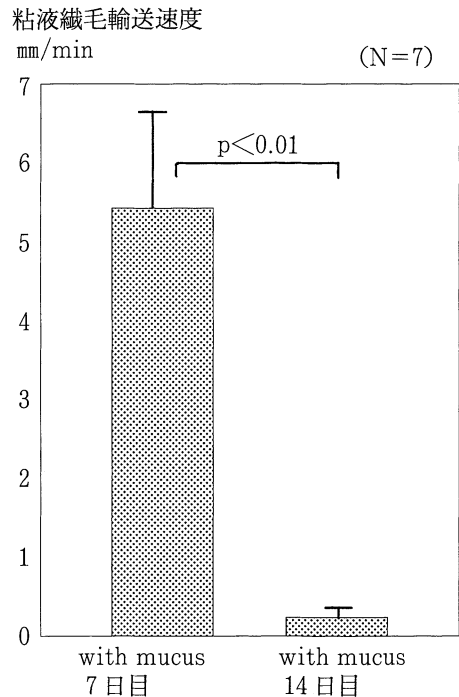


図 1 摘出後 7 日目と 14 日目のカエル口蓋の粘液纖毛輸送速度

カエル口蓋を切断後, 本研究条件で保存すると, 7 日目には粘液除去カエル口蓋纖毛モデル³⁾ が得られる。この状態は活発な纖毛機能が存在す

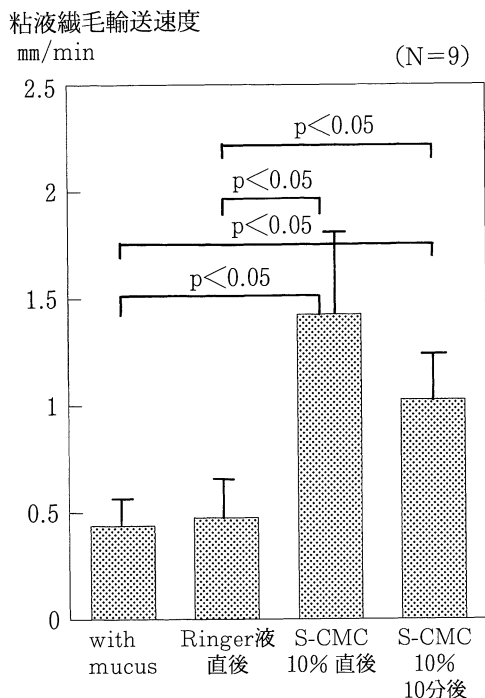


図2 10% SCMCの粘液纖毛輸送機能に及ぼす効果

るにもかかわらず、自己の粘液が枯渇しているため粘液纖毛機能が得られない状態であり、これに外来粘液を加えると活発な粘液纖毛機能が回復する。一方、14日目の口蓋に7日目と同じ粘液（鼻汁）を加えると図1の如く粘液纖毛機能は回復するが、7日目に比し極めて低下していた。すなわち、口蓋切断14日目の口蓋モデルは粘液纖毛機能の低下したモデルであるといえる。

このモデルに①粘液のみ、②カエル用リンゲル液投与③1回目のリンゲル液投与10分後にリンゲル液再投与、④リンゲル液再投与後10分後のMTRをそれぞれ同じカエル口蓋粘液を用いて測定した。①②③④のMTRに有意差を認めなかったため、リンゲル液の如く等張液の投与は14日目の低下した粘液纖毛機能を回復するものではないと推定した。そこで①粘液のみ、②リンゲル液投与、③1回目のリンゲル液投与後10分後に10% SCMC投与、④SCMC

投与10分後のMTRをそれぞれ同じカエル口蓋粘液を用いて測定した。リンゲル液投与10分後に10%のSCMCを投与した場合のMTRは粘液のみ、またはリンゲル液投与時のMTRに比し有意に高値を示した。またSCMC投与10分後のMTRも粘液のみ、またリンゲル液投与時と比し有意に高値を示した（図2）。以上の結果より10% SCMCの局所投与は低下したカエル口蓋の粘液纖毛機能を有意に改善し、その効果は投与10分後にも存在することが明らかとなった。

粘液纖毛機能は(a)粘液と(b)纖毛と(c)これらの相互作用により形成されている。本研究で用いたカエル口蓋纖毛モデルでは粘液は一定のレオロジー的性質を有する外来粘液を用いること、またSCMCが粘液のレオロジー的性質に影響を示さない⁴⁾ことより、(a)(c)の条件は一定に保たれているといえる。したがって本モデルにSCMCを投与してMTRが改善した原因は(b)の纖毛にSCMCが働いたものと考えられる。纖毛運動には薬剤のpHや浸透圧が影響することが知られている⁵⁾。10% SCMCと同様のpH、浸透圧を有する溶液の本口蓋モデルに及ぼす影響については今後の検討課題である。

参考文献

- 1) 間島雄一, 他: 慢性副鼻腔炎鼻汁の研究 IV S-carboxymethylcysteineの鼻粘膜粘液纖毛輸送機能に及ぼす影響, 耳鼻臨床 76: 1791~1799, 1983.
- 2) 雨皿 亮, 他: ウイルス感染チキン鼻粘膜纖毛運動に及ぼすS-carboxymethylcysteineの影響, 日耳鼻 91: 1413~1418, 1988.
- 3) Sadé J, et al.: The role of mucus in transport by cilia. Am Rev Respir Dis 102: 48~52, 1970.
- 4) Martin R, et al.: The effect of mucolytic agents on the rheologic and transport properties of canine tracheal mucus. Am Rev Respir Dis 121: 495~500, 1980.
- 5) Luk CK and Dulfano MJ: Effect of pH, viscosity and ionic-strength changes on

ciliary beating frequency of human bronchial explants. Clin Sci 64 : 449 ~ 451, 1983.

討 論

質問 ; 佐藤 (帝京大)

実験動物の粘膜にエアロゾルを噴霧するときの条件にはいろいろあると思うが、例えば pH, 濃度, 温度など変えておやりになったことがあるか。

応答 ; 間島 (三重大)

- (1) 測定は25℃で行っている。
- (2) 測定温度と粘液繊毛機能とは密接な関係にありカエル口蓋では季節的变化も存在する。
- (3) pH, 浸透圧の繊毛機能に及ぼす影響は重要であり、今後検討を行っていきたいと考えている。

質問 ; 中井 (大阪市大)

口蓋を摘出後14日で杯細胞はどの様になっていますか。

S-CMC により低下した線毛運動が回復するメカニズムはどう考えられますか。

応答 ; 間島 (三重大)

- (1) 摘出14日目の上皮の光顕による組織学的検討は行っていないが、摘出7日目の上皮では杯細胞の著明な増生はなかった。
- (2) メカニズムについては現在のところ不明である。

質問 ; 鈴木 (帝京大)

粘膜の繊毛輸送は、mucous blanket がないと行われませんか。繊毛運動もそのときは止まるのですか。

応答 ; 間島 (三重大)

繊毛輸送は mucous blanket がないと生じない。しかし繊毛運動は mucous blanket がなくても存在する。

本研究で用いた粘液除去カエル口蓋繊毛モデルではカエル自己の粘液が枯渇しているため、繊毛が活発に運動しても繊毛上皮に置かれた異物は輸送されない。しかし、これに外部より粘液を加えてやると粘液上に置かれた異物は繊毛運動により輸送される。