

ウイルス感染モデルに対する S-CMC (ムコダイン) 吸入剤の効果

三重大学 耳鼻咽喉科学教室

鵜飼 幸太郎, 坂倉 康夫, 駒田 洋

S-Carboxymethylcysteine (S-CMC) は気道粘液調整, 粘膜正常化剤として, 本邦やヨーロッパにおいて慢性副鼻腔炎, 気管支炎, 浸出性中耳炎患者に広く使用されている経口薬である。本剤は他のシステイン剤と異なり構造上遊離 SH 基を持っていないので S-S 結合を切断し粘弾性を低下させる作用はない。

今回はウイルス感染チキンに対する S-CMC の効果を検討した。

材料および方法

実験動物はホワイトレグホン種チキン雌を孵化直後よりクリーンルームで飼育し, 21日齢でニューカッスル病ウイルス-B株 (NDV-B) ウイルス力価が $10^{6.6}$ LD₅₀/0.05 ml, 血球凝集価 1280 倍のものを接種した。各群 10羽とした。接種方法は 0.01ml を無麻酔下に開口器を用いて開口後, 口蓋裂を通して見える鼻中隔遊離縁に滴下した。接種 2 週間後に全採血し, 血球凝集抑制抗体 (HI 価) を測定した。粘液繊毛輸送速度 (MTR) は以前報告した方法で行った¹⁾。

S-CMC の投与は内径 90×40×20cm のアクリル製チャンバー内にチキンを移し, 超音波吸入器 (オムロン超音波式吸入器 NE-UIIB) を用い 1 回 20 分間 (1.5ml/分) 噴霧した。S-CMC は 1ml 中に 1000mg 含有のものを希釈し 10, 5, 1, 0.1% 溶液として用いた。対照は生理食塩水を同じ方法で吸入させた。同様に対照として用いた塩酸ブロムヘキシンは 0.7ml/分で 1 回 20 分間噴霧した。

実験は 7 群に分類し MTR を測定した。すなわち第 1 群 - NDV 接種 4 日目に 5% S-CMC 1 回噴霧し吸入直後, 60 分後, 120 分後の MTR,

第 2 群 - NDV 接種 4 日目に 5% S-CMC 朝夕 2 回噴霧直後, 2 時間後の MTR, 第 3 群 - 接種直後から 5% S-CMC 1 日 1 回 4 日目まで噴霧し, 2 時間後の MTR, 第 4 群 - 接種直後から 8 日目まで 5% S-CMC 1 日 2 回噴霧し噴霧 2 時間後の MTR, 第 5 群 - 接種 7 日前より接種後 8 日目まで 5% S-CMC 1 日 1 回連続噴霧し, 噴霧 2 時間後の MTR, 第 6 群 - 接種直後より 4 日目まで 0.1, 1, 10% の S-CMC を 1 日 2 回噴霧, 最終噴霧終了後 2 時間目の MTR, 第 7 群 - 接種 7 日前から接種 4 日目まで 5% S-CMC, ビソルボンをそれぞれ 1 日 1 回連日噴霧し, 最終噴霧の 2 時間後の MTR について検討した。なお第 7 群の生食群, S-CMC 群については MTR 測定後全採血で屠殺し, 10% ホルマリン固定, 5% 硝酸で脱灰後型の如くパラフィン包埋し 4 μm で切片を作成, HE, PAS-AB (pH 1.0, 2.5) 染色を行い光顕で観察した。また走査電顕用に 2.5% グルタルアルデヒドで固定, 日本電子 JSH-T200 で観察した。観察部位は, 光顕, 走査電顕とも口蓋裂前端付近の鼻中隔遊離縁とした。繊毛領域面積の測定にはオリンパス SP-500 画像解析装置を用いて 250×700 μm² の繊毛占有面積比を算出した。統計解析はウイルコクソン検定を用いた。平均値のばらつきは mean ± SE mm/min で示した。

結果

1) 5% S-CMC 接種 4 日目 1 回投与の MTR (図 1): 吸入直後 0.3 ± 0.2 mm/min, 1 時間後 1.26 ± 0.58 , 2 時間後 5.84 ± 1.28 であり 2 時間後の値は生食吸入 2 時間後の 2.4 ± 0.44 と $P < 0.05$ で有意差をみとめた。

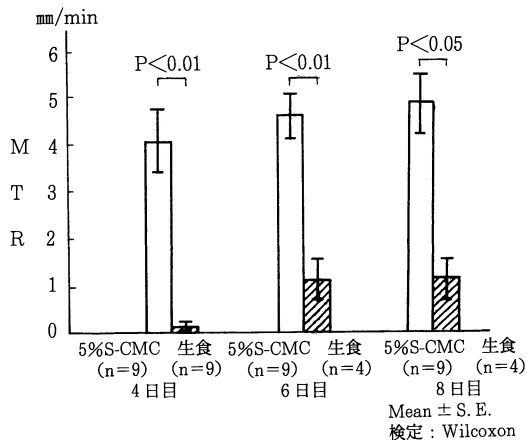


図1 NDV接種，4，6，8日目のMTR，接種後S-CMC 1日2回連続8日間投与

2) 5% S-CMC 接種4日目2回投与のMTR：吸入直後5% S-CMC群 2.7 ± 0.59 ，生食群 1.89 ± 0.39 ，2時間後5% S-CMC群 3.3 ± 0.64 ，生食群 1.57 ± 0.19 で2時間後の値は両群間に $P < 0.05$ で有意差をみとめた。

3) 5% S-CMC 4日間連続1日1回投与のMTR：接種2日目5% S-CMC群 1.39 ± 0.30 ，生食群 1.42 ± 0.21 ，3日目5% S-CMC群 1.04 ± 0.15 ，生食群 1.22 ± 0.37 ，4日目5% S-CMC群 1.96 ± 0.61 ，生食群 0.46 ± 0.26 であり4日目のみ両群間に $P < 0.05$ で有意差をみとめた。

4) 5% S-CMC 8日間連続1日2回投与のMTR：接種4日目5% S-CMC群 4.07 ± 0.72 ，生食群 0.14 ± 0.07 ，6日目5% S-CMC群 4.66 ± 0.49 ，生食群 1.15 ± 0.43 ，8日目5% S-CMC群 4.92 ± 0.61 ，生食群 1.20 ± 0.45 であり4日目と6日目は $P < 0.01$ ，8日目は $P < 0.05$ でいずれも両群間に有意差をみとめた。

5) 接種7日前から接種後8日目まで連続15日間1日1回投与のMTR：接種4日目5% S-CMC群 4.99 ± 0.59 ，生食群 0.94 ± 0.28 ，6日目5% S-CMC群 4.27 ± 0.57 ，生食群 2.20 ± 0.70 ，8日目5% S-CMC群 4.00 ± 0.69 ，生食群 3.91 ± 0.79 であり4日目は $P < 0.01$ ，6日目は $P < 0.05$ で両群間に有意差をみとめた。

6) 接種後4日間1日2回連続投与のMTR：生食群 0.94 ± 0.35 ，0.1% S-CMC 1.24 ± 0.28 ，1

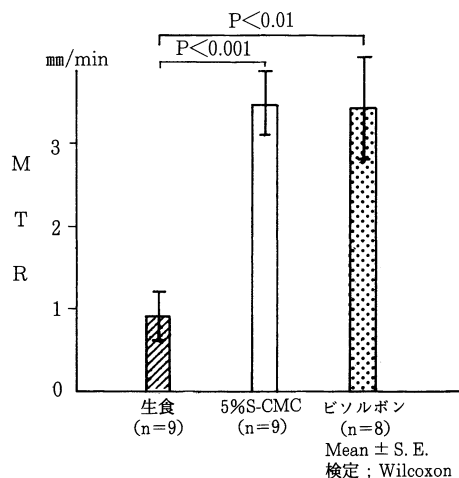


図2 NDV接種4日目のMTR，接種7日前より接種4日目までS-CMC 1日1回連続投与

% S-CMC 1.96 ± 0.66 ，10% S-CMC 3.36 ± 0.58 であり生食群と10% S-CMC群の間に $P < 0.01$ で，0.1%群と10%群との間に $P < 0.05$ で有意差をみとめた。

7) 接種7日前から接種後4日目まで連続11日間1日1回投与のMTR (図2)：生食群 0.92 ± 0.29 ，5% S-CMC 3.47 ± 0.38 ，ビソルボン 3.40 ± 0.62 であり5% S-CMC群，ビソルボン群ともに生食群との間に $P < 0.01$ で有意差をみとめた。

8) HI価，光顕所見，走査電顕による繊毛占有面積：接種14日目のHI価は生食群で117倍から432倍，S-CMC群では242倍から448倍であり各群の生食とS-CMCの間に有意な差はみとめられなかった。第7群の光顕所見において生食群，S-CMC群の間に病理組織学的にも組織化学的粘液の性状においても差はみられなかった。また走査電顕像から検討した繊毛占有面積比は両群とも約25%であり有意差はみられなかった。

考察とまとめ

NDV感染チキンモデルを用いて今回と同じ方法で測定したMTRでは接種4日目のみ有意

な遅延がみとめられたため¹⁾、S-CMC の効果も主として感染4日目のものを用いた。その結果S-CMC 吸入によりウイルス感染で遅延したMTR は吸入2時間後に有意な改善をみとめた。HI 価が生食群との間に差がなかったことからウイルス感染は両群とも同程度に生じており、S-CMC がウイルスの増殖を抑制する働きはないものと考えてよい。このことは今回の形態的検討からも裏付けられている。さらに粘液の性状に関する組織化学的検討で両群に差がなかったことから、S-CMC に粘液の性状を変える働きはないものと考えられる。走査電顕による繊毛占有面積が感染4日目で両群とも25%と著しく低値であったにもかかわらずS-CMC 群においてMTR が有意に亢進した理由として、雨皿等の*in vitro*による報告が参考となる²⁾。すなわちウイルス感染チキンの鼻粘膜を取り出しドボラクチャンバー内で繊毛打頻度を測定しながらS-CMC 灌流による影響を検討したところ、感染7日目において異なった濃度のS-CMC に対し有意な繊毛打頻度の亢進が観察された。

S-CMC は繊毛運動の活性に作用することが考えられ、臨床的には繊毛運動が障害される疾患すなわち急性上気道炎、浸出性中耳炎、慢性副鼻腔炎等に対し有効であると考えられる。

参考文献

- 1) 鶴飼幸太郎, 坂倉康夫: 鼻粘膜粘液繊毛機能障害のウイルス感染におよぼす影響, 日耳鼻 93: 762 ~ 771, 1990.
- 2) 雨皿 亮, 鶴飼幸太郎, 他: ウイルス感染チキン鼻粘膜繊毛運動に及ぼすS-carboxymethylcysteine の影響, 日耳鼻 91: 1413 ~ 1417, 1988.

質問 ; 佐藤 (帝京大)

S-CMC はわれわれには現在入手不可能と思われるが、この先何年後に入手可能か。また現在販売中の錠剤、液剤 (シロップ) を応用できぬものか。

最近発売のテルシガンエロゾル (ベーリンガーインゲルハイム) は、サーファクタント産生を促進し粘液輸送に貢献すると聞くがいかがなものであろうか。

応答 ; 鶴飼 (三重大)

ムコダイン吸入剤がいつ市販されるようになるのか今のところ不明である。

テルシガンエロゾルについては使用経験がないので答えられない。