

5. 鼻腔粘液纖毛機能と鼻粘膜薬剤吸収能との関係について

坂倉康夫、鷓飼幸太郎、三井 洋、野崎秋一
村井須美子、堀みどり、三吉康郎（三重大）

ウサギ気管からの DOTC の吸収を経時的に *in vitro* で測定すると、薬剤が作用する時間に比例してその吸収が増大した。そこでネビュライザーなどで鼻内投与した薬物の吸収を促進させるには、なるべく薬物が鼻局所に止まるように粘液纖毛機能を低下させればよいという考えが生じた。

われわれは従来から R I 標識レジン球を用いて鼻腔の粘液纖毛機能を粘液纖毛輸送速度 *mucociliary transport rate*, MTR として測定してきた。しかしこの MTR とウィルス感染性との間に何らの関連性も証明されなかった。これは、1934年 Lucas と Douglas が提唱した *mucus blanket* の 2 層モデルでみると、われわれの MTR は外側の粘液層の流動を測定し、纖毛打の行われる *periciliary fluid* の流動を反映していないためと考えられた。MTR の特徴は鼻腔の生理的条件を障害することなく、また特定部位の MTR を正確に測定しうることにある。しかし R I 使用による被検者の心理的圧迫、測定装置使用上の制約などの難点もある。そこで本法に代る簡便として Andersen らの用いた Saccharin 法を応用した。本法は鼻腔に附着させた Saccharin 顆粒が甘さとして感じられるまでの時間をおおよそその *mucociliary transport time* とするもので、本稿では Saccharin time とした。この顆粒は乳糖中に 20% の Saccharin を含む約 5 mg の細長い顆粒で、鼻腔粘膜に附着させると約 1 分以内に融解を開始して、上咽頭に達すると決定的な甘さとして感じられる。Saccharin 法の長所はとかく簡便であり、仕事に従事しながらでも測定可能である。短所は個体によって移動距離が異なるものを、絶対的な time で表現するため、正確性に欠ける点と、甘さの持続のためしばらく反覆計測ができない点にある。

Saccharin を下甲介前端に附着させると、下方に向い下鼻道を経由して上咽頭に向う経路と、上方へ移動し中鼻道を経る場合があるが、いずれの経路をとっても Saccharin time に有意差はなく、又この側壁經由と鼻中隔經由の場合にも Saccharin time に有意差はなく、両者は有意に相関した。そこで変異係数の少ない鼻中隔經由のものを鼻腔の Saccharin time としたが、平均 14.4 ± 6.5 であった。

一方今回測定しえた鼻中隔の MTR は $5.8 \text{ mm/min} \pm 4.2$ であり、この MTR と Saccharin time は $\gamma = -0.6052$ 、 $p < 0.001$ で高度に有意であった。つまり MTR が大であれば Saccharin time は短縮する。

次いで MTR や Saccharin time とネビュライザーによって鼻内投与された Bekanamycin (AKM) の吸収との関係を検討した。AKM 100mg/生食 1.5 ml の投与終了 10 分後に採血し、血中の AKM 濃度を生物学的活性濃度測定法で検定した。

19 例に AKM を投与し、1 時間後血中に AKM 陽性であった 5 例の平均 MTR は 4.2 mm/min 、陰性であった 14 例の MTR は 5.4 mm/min で有意差はなかった。Saccharin time では AKM 陽性 4 例のそれは 23.6 分で、陰性 15 例では 12.6 分でその差は有意であった ($p < 0.005$)。

さらに、日常臨床で常用されている Xylocain の作用を検討した。4% Xylocain を約 0.15 ml 鼻腔内へスプレイし、10 分後に Saccharin time を計測すると有意差はなかった。しかし 0.3 ml 投与し、10 分後から AKM をネビュライズし、1 時間後の血中濃度をみると、Xylocain 前処置なしでは AKM 血中陽性 5 例、陰性 15 例であったのが、Xylocain 前処置後では陽性 12 例、陰性 8 例となり、有意 ($0.05 < p < 0.1$) にその吸収は増加した。

以上より鼻内投与された薬物の吸収と粘液纖毛機能は Saccharin time を用いるとその機能低下は吸収の増加となった。Saccharin time がこのような意味を持つのは、粘液層の流動のみでなく、*periciliary fluid* の流動を加味しているためと思われる。Xylocain 前処置はある程度投与された薬剤の吸収を増加させるが、それは纖毛機能の低下によるもののみでなく、粘液の変化、上皮細胞に対する影響をも考慮せねばならないと考えられた。