

2. 家兎鼻粘膜からの吸収に関する実験的研究

—In vivo study—

稲垣政志、坂倉康夫、間島雄一
平田圭甫、三吉康郎（三重大）

前回我々は *in vitro* における Doxycyclin、Beknamycin、Cefazolin、ヒト血清ガンマグロブリンの家兎気管粘膜よりの吸収について報告したが、今回は amino-deoxykanamycin (AKM)、およびヒト血清ガンマグロブリンの家兎鼻粘膜での吸収について *in vivo* で検索を行なった。

<実験方法>

図1、2のごとくウレタン麻酔下の家兎に気管切開を施行し、ジェット型ネビュライザーと接続したカテーテルを前鼻孔より固有鼻腔へ挿入した。一方気管切開部位より鼻咽腔に向ってチューブを挿管し、その先端を後鼻孔に固定してネビュライザーとほぼ同流量にて吸引した。なお消化管よりの吸収を防ぐために食道入口部で食道を結紮した。また大腿動脈にカテーテルを留置し、これより経時的に動脈血を採取した。検定薬剤の、AKMは、1 vial (200mg) を生理的食塩水 2 ml に溶解し 100mg/ml として用いた。またヒト血清ガンマグロブリンとしてヒスタグロビンを用い、1 vial を 1 ml の生理食塩水に溶解し、12mg/ml として使用した。ネビュライザーによる鼻腔、副鼻腔への噴霧時間はAKMが15分間、ヒスタグロビンが1時間で、流量はどちらも 15 l/min とした。この条件下ではAKMは約 8 cc (800mg)、ヒスタグロビンは約 14cc (168mg) が投与可能であった。AKMの血中濃度の定量は生物学的濃度測定法を用いた。またヒト血清ガンマグロブリンの血中濃度の定量はイムノ・フローヒト IgG 用蛍光イムノアッセイキットを用いて定量した。また実験終了後の家兎鼻甲介、鼻中隔、副鼻腔の粘膜を採取し、酵素抗体法により組織学的にもヒト IgG の吸収経路を観察した。

<結 果>

図3はネビュライザーによる噴霧が鼻腔でどのような分布状態になるのかを確かめたものである。ブルーブラックインクを5分間家兎鼻腔に噴霧し、ただちに断頭したものであるが、固有鼻腔全体が一様に染色されている。図4はAKMの経時的血中濃度である。使用した家兎は9匹である。本薬剤の場合、噴霧開始後5分より血中濃度が上昇しはじめ、最高血中濃度は噴霧開始後30分（噴霧終了後15分）にあり、平均 $12.6 \mu\text{g/ml}$ で、その後は徐々に低下した。図5はヒスタグロビンの経時的血中濃度である。使用した家兎は5匹で、点線は個々の家兎の経時的血中濃度を示している。ヒトガンマグロブリンはAKMにくらべると、ゆっくり吸収され、最高血中濃度は噴霧開始後2時間（噴霧終了後1時間）にあり、平均 $0.53 \mu\text{g/ml}$ であった。図6はヒスタグロビンの噴霧実験後の家兎鼻甲介粘膜を cold ethanol にて固定、通常のパラフィン切片作製後、酵素抗体法にて呈色し、核染色としてヘマトキシリンを用いたものである。茶褐色に呈色した部分がヒト IgG の局在部位を示している。ヒト IgG は線毛上、あるいは線毛上皮細胞質内に多く認められ、上皮基底膜を通過し、粘膜下層にも認められる。

<考 察>

前回の報告で我々は摘出家兎気管粘膜を用いて *in vitro* での気道粘膜吸収実験を試み、抗生剤等の低分子物質は単純な拡散により吸収され、ヒトガンマグロブリン等の高分子物質はエネルギー依存性の吸収 (endocytosis) によると報告した。今回これら2つのちがった吸収機序を *in vivo* で明らかにするため家兎鼻腔を用いて、AKMおよびヒトガンマグロブリンの吸収実験を行なった。AKMは噴霧直後から血中濃度が上昇し、その最高血中濃度は噴霧開始後30分にあり、一方ヒトガンマグロブリンは徐々に吸収され、噴霧開始後2時間ようやく最高血中濃度に達した。これらの結果は低分子物質と高分子物質とが異った機序により吸収されるという *in vitro* での実験結果を支持するものと思われる。また組織学的にはヒトガンマグロブリンはまず上皮細胞に endocytosis により徐々に取りこまれその後血中に移行すると思われる。

图 1

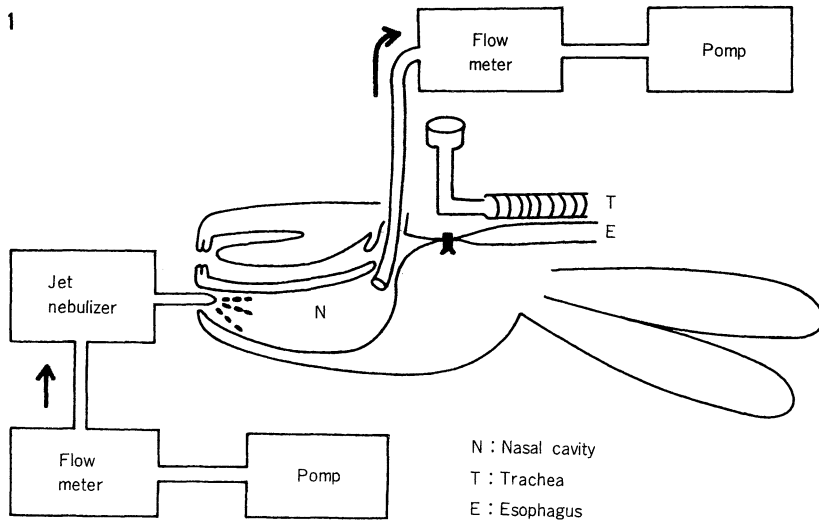


图 2

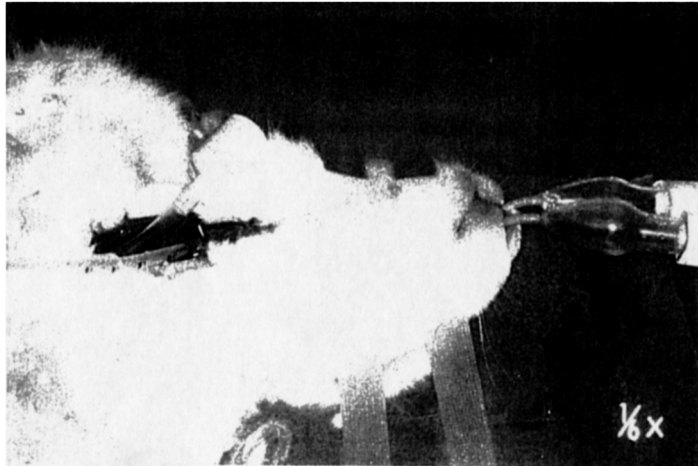
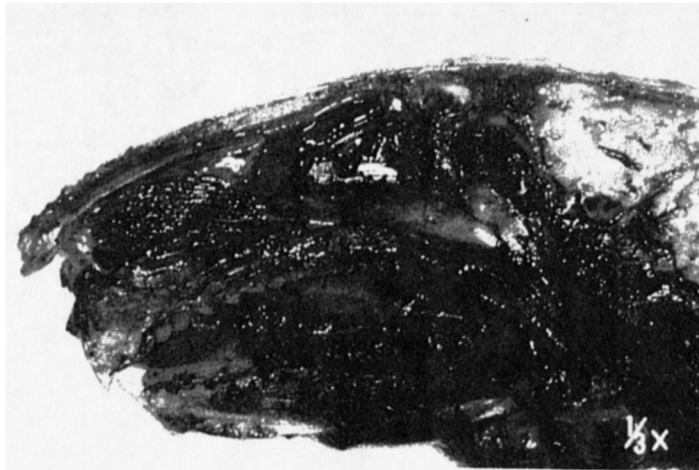
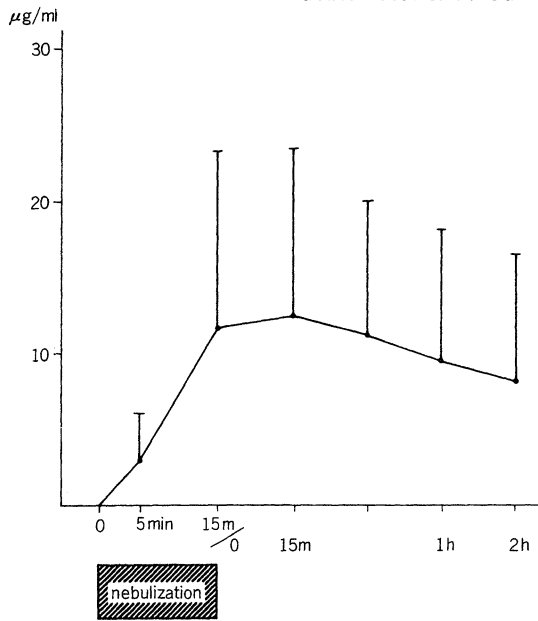


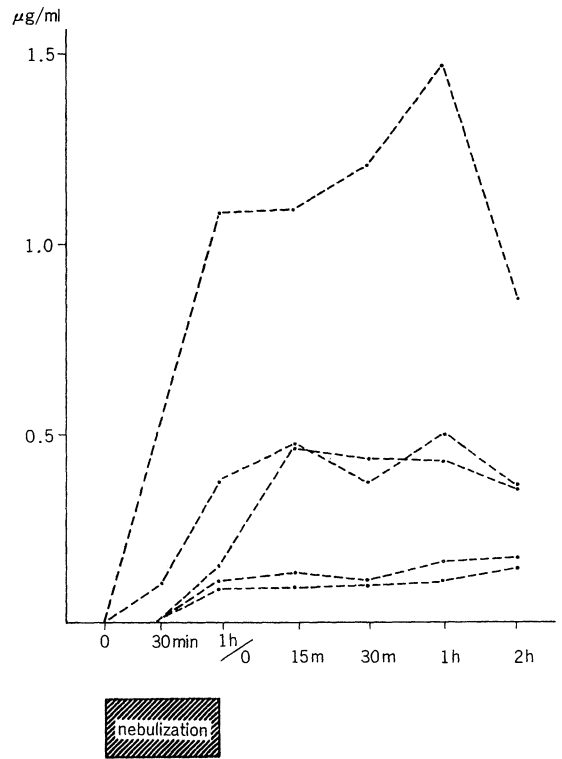
图 3



☒ 4 Concentration of AKM in rabbit arterial blood



☒ 5 Concentration of human IgG in rabbit arterial blood



☒ 6

