

ゲンタマイシン・ネビュライザーの基礎的研究

福井医科大学 耳鼻咽喉科

坪川 俊仁, 斎藤 等, 高波 二三
黒川 泰資, 松本 順雄

アミノ配糖体系抗生剤は嫌気性菌に効果が少ないとはいえ、広い抗菌スペクトラムを有する事や、アナフィラキシー反応を極めて起しにくい事、溶液にしても比較的安定な事から、ネビュライザーに今なお繁用されている。そこで Gentamicin Sulfate (以下GM) ネビュライザー (Neb) を行なう事による内耳障害の可能性と鼻粘膜絨毛運動障害性からみた薬物の最大許容濃度を検討したので報告する。

実験材料及び方法

(1) 内耳障害の可能性

市販の40mg/ml (4%) GM注射液を直接3分間ジェット型ネビュライザーで健康成人7名に噴霧し、血中濃度が最高に達すると思われる30分後に Enzyme Multiplied Immunoassay Technique (以下EMIT) にて血中濃度を測定した。

(2) 鼻粘膜絨毛運動障害性からみたネビュライザー療法の最大許容濃度の検討

絨毛運動観察用材料には、手術で得られた正常と考えられるヒト副鼻腔粘膜からの標本(約6mm²)を用い、ciliary activityにはほとんど影響のない7日以内に使用した(図1)。GMは溶解液で溶解されている1A, 40mg/ml (4%)の市販のGM注射液と、GMそのものによる変化を観察するため、GM原末をRPMI-1640で10mg/mlと20mg/mlに溶解したものを使用した。GM作用時間は、ネビュライザー作用時間(約3分)と後鼻孔に向って

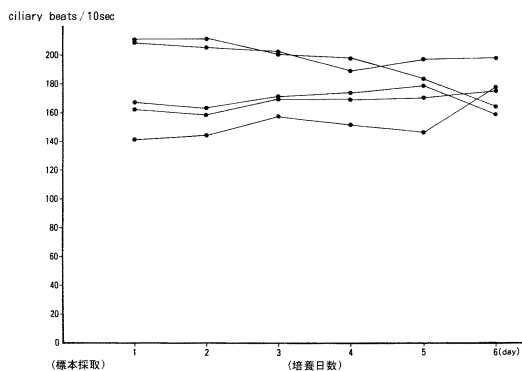


図1 培養による絨毛運動打数の経過 (M±S.D.)

流れ出るのに要する時間(約30分)の0.05時間と0.5時間とした。培養には、培養液としてRPMI-1640を使用し、37℃、5%CO₂下、相対湿度100%で培養した。ciliary activityの観察には電気光学的手法を用いた。実験手技は図2の通りである。sampleを採取するとほぼ同時にRPMI-1640, 0.6mlを用いincubator内で24時間培養し、ciliary activityを測定する。2回溶液交換を行ない完全に薬物と置換させ0.05時間または0.5時間薬物を組織に作用させた後、ciliary activityを測定する。その後再度2回溶液交換を行ない完全にRPMI単剤に置換した後incubatorで培養し、24時間後のactivityを測定する。これを1日1回、計3日間連日行ないネビュライザー反復使用のモデルとした。

実験結果

(1) 内耳障害性(表1)

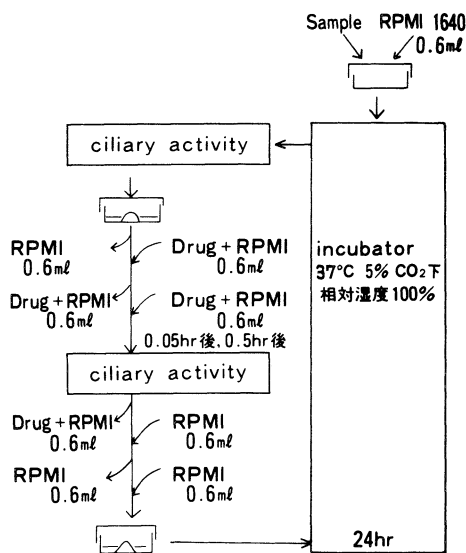


図2 実験方法

成人7名のEMITによる血中濃度は0.1 $\mu\text{g/ml}$ 以下3例, 0.1 $\mu\text{g/ml}$ 1例, 0.2 $\mu\text{g/ml}$ 2例, 0.3 $\mu\text{g/ml}$ 1例であった。現在まで諸家により報告されている内耳障害出現の安全域は12 $\mu\text{g/ml}$ から2 $\mu\text{g/ml}$ 以下とされており, ネビュライザー使用による血中濃度がこれらの約 $\frac{1}{10}$ 以下である事から考えて, 4 mg/ml GM注射液を使用しても鼻粘膜からの吸収による内耳障害は発生しないと考えられる。

(2) ネビュライザー療法のGM最大許容濃度の検討

表1 4% GM注射液 3分間 Neb の血中濃度

EMIT	30分後
1 H. S.	0.2 $\mu\text{g/ml}$
2 T. K.	< 0.1
3 N. T.	< 0.1
4 M. T.	0.1
5 H. T.	< 0.1
6 M. Y.	0.3
7 M. F.	0.2
安全域: Max	12 $\mu\text{g/ml}$ 以下
Min	2 $\mu\text{g/ml}$ 以下

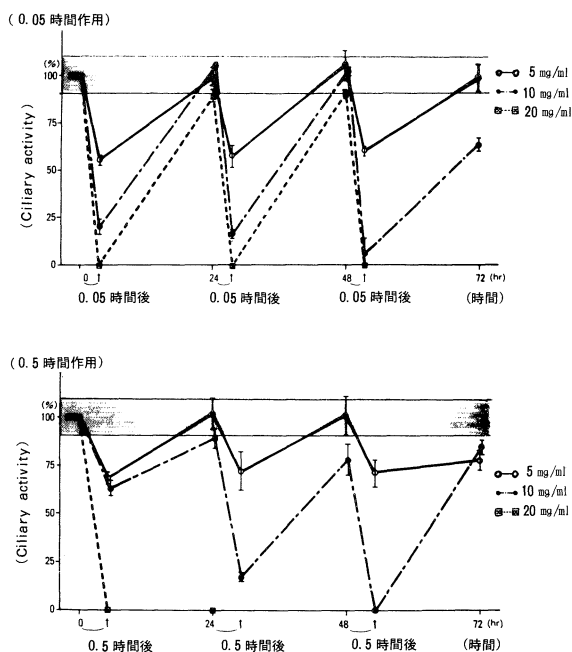


図3 GM注射液の繊毛運動に及ぼす影響

(a) GM注射液 (図3, 帯内は control)

(i) 0.05時間 (3分間) 作用

薬物作用中の ciliary activity の障害はかなり強く, 初回作用時で 5 mg/ml で約 45%, 10 mg/ml で約 80%, 20 mg/ml で 100% activity の低下を認めた。薬物反復投与による回復の経時的变化において, 24時間後に 20 mg/ml (2%) では ciliary activity の軽度低下を認めたが, 5 mg/ml , 10 mg/ml では完全に回復していた。48時間後も同様の状態であったが, 72時間後の回復では 5 mg/ml , 10 mg/ml で完全に回復していた。48時間後も同様の状態であったが, 72時間後の回復では, 5 mg/ml で完全に回復したのに比し, 10 mg/ml で不可逆的障害の傾向を示し, 20 mg/ml では完全に activity は消えていた。

(ii) 0.5時間 (30分間) 作用

薬物反復投与による回復の経時的变化において, 24時間後に 5 mg/ml は完全に回復してい

るのに比し、10mg/mlで ciliary activity 軽度以下、20mg/mlで完全に ciliary activity の消失を認めた。48時間後も同様の傾向であったが、72時間後の回復では 5 mg/mlでも activity の低下を認める様になった。

(b) GM原末 (図4, 帯内は control)

薬物作用中の ciliary activity の障害は、初回作用時で10mg/mlで約10%, 20 mg/ml で約

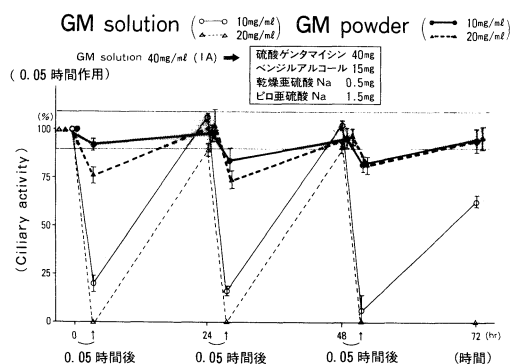


図4 GM注射液と原末の繊毛運動に及ぼす影響

25%認めたがGM注射液に比して軽度であった。薬物反復投与による回復の経時的变化においては24時間、48時間、72時間共に完全回復を示した。

考 察

(1) 経鼻的内耳障害性について

今回の実験により、高濃度のGMを使用した場合、粘膜より吸収されても内耳障害を引き起こす血中濃度にはならず、GM 4% Nebは内耳障害を与えない事が判明した。しかし経耳管的内耳障害はこの濃度で十分引き起こされるので注意を要する。

(2) ciliary activity 観察のための薬物投与方法について

今回私共が行なった実験は in vitro の薬物障害性を観察したものである。気道系繊毛は

mucous blanket におおわれており、病的状態ともなれば浸出液も多く、今回の実験の薬物を臨床用ネブライザーで投与しても、この濃度が in vivo の繊毛に in vitro と同様に作用するか否かの問題を残している。しかし薬物による局所副作用の一面、及び反復使用による副作用の増強と minimum の安全域値を実験は反映しているものと考えられる。

(3) GMの障害性について

GM注射液による ciliary activity の障害性はGM溶解液中のベンジルアルコール、乾燥亜硫酸ナトリウム、ピロ亜硫酸ナトリウムなどによる影響が大であり (図4), GM単剤での障害はごく軽度である事が判明した。

(4) GM注射液を反復ネブライザー投与する事について

繊毛障害性の強いGM注射液をネブライザー投与する際、疾患部位のみに作用するとはかぎらず、分泌の少ない正常部位にも投与され、反復使用により繊毛の障害性が増強される事を考えた場合、これらの部位に障害を与える濃度は好ましい事でない。一方、抗菌、殺菌性の面では高濃度を要求される。これらの事より ciliary activity に障害を与える事のない許容高濃度の薬物投与が望ましく in vitro の実験では、GM注射液 5mg/ml 前後が安全という結果になった。

結 語

GM注射液の鼻腔内エアロゾル療法に関して、内耳障害性の可能性と ciliary activity からみたネブライザー療法の最大許容濃度の検討を行なった結果、40mg/ml GM注射液を使用しても経鼻粘膜吸収による内耳障害を生じる心配のない事、in vitro による ciliary activity の面ではGM注射液使用の場合、5mg/ml 前後が望ましい事が判明した。ただし in vivo ではなお多少高濃度まで使用可能といえる。

質問：海野（旭川医大）

ネブライザーと同量を筋注した時の血中濃度はどうなるか。

応答：坪川

ネブライザーで粘膜に沈着したであろうと考えられるGM筋注との比較は行っていない。

質問：大越（東邦大・大橋）

ゲンタマイシンの吸収は鼻からでしょうか，肺からでしょうか。

応答：坪川

ネブライザー粒子は比較的大きく，肺胞にまで達する事はまれで，鼻粘膜から吸収されたと考えている。

追加：原田（広島大）

アミノ配糖体の高濃度のネブライザーは，血中濃度が低いから安全とは云えない。耳管咽頭口より逆行性の中耳腔，更に内耳に薬剤の移行が起り，耳鳴，難聴を起した自験例を有している。

応答：坪川

経耳管的に内耳障害を生じる事もあり，今後その面での検討も加えなければならないと思います。