

# トブラマイシンネブライザーの 鼻粘膜吸収能に関する基礎的研究

旭川医科大学 耳鼻咽喉科

林 浩, 谷田光弘, 奥出芳博  
海野徳二,

## I 緒言

エアロゾル療法は、耳鼻咽喉科の日常診療においてしばしば用いられ、有効な治療法と考えられている。

この中で、抗生物質の鼻吸入は最も頻繁に行われ、特にアミノグリコシド系抗生物質は、抗菌スペクトラムが広いなどの理由により、しばしば用いられている。

また、抗生物質を鼻吸入した際の血中濃度の報告は、いくつか見られているが、これらはヒト前鼻孔より行ったものが多く、下気道からの吸収の可能性も否定しきれない。

今回、我々は、鼻粘膜のみに局限したエアロゾル薬剤の吸収能を見るのに、有用と思われる動物実験モデルを作製し、薬剤の経時的血中濃度変化を測定した。さらに、さまざまな鼻粘膜負荷を行った時の、鼻粘膜吸収能の変化を検討したので、報告する。

## II 実験方法

使用した実験動物は、体重10kg前後の雑種犬を用いた。

ネブタール麻酔下に、気管開窓術を行ない、気管孔より下方に向け気管カニューレを挿入、気道を確保し、また上方に向け直径10mm、長さ50cmのシリコンチューブを挿入し、その先端が上咽頭に位置する様に固定した。シリコンチューブに、永島社製ジェット式ネブライザーを接続し、薬剤を鼻腔内に噴霧した。(図-1)

ジェット式ネブライザーは、流量毎分10ℓで行い、薬剤としてトブラマイシン(以下TOB)120mg、3ccを使用した。なお、吸入時間は

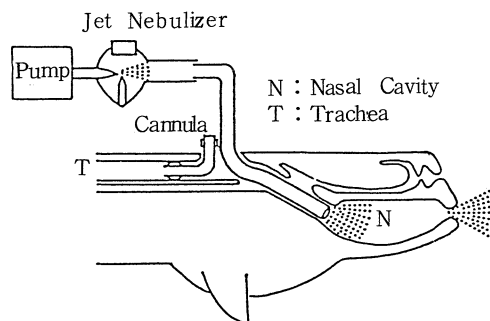


図1 鼻粘膜吸収モデル

約11分間だった。

また、大腿動脈にカニューレを挿入し、15分間隔で動脈血を採取した。採取した血液は直ちに遠心分離し、血清のみ凍結保存した。

血中濃度の測定は、サンプルが50~60本集った時点で室温解凍し、その測定方法は、EMIT法(Enzyme Multiplied Immunoassay Technique)により行った。なお使用する試験液・測定器等は、Syva社製キットを用いた。

行った実験項目を以下に示す。

- ① TOB 120 mg (control)
- ② 生食 3 cc吸入後 TOB 120 mg
- ③ 蒸留水 3 cc吸入後 TOB 120 mg
- ④ 4%キシロカイン 3 cc吸入後 TOB 120 mg
- ⑤ 塗布用ボスミン 3 cc吸入後 TOB 120 mg
- ⑥ 喫煙後 TOB 120 mg
- ⑦ 10%ホルマリン 3 cc吸入後 TOB 120 mg

なお⑥の喫煙方法は、上咽頭に挿入したチューブに吸引装置をつけ、前鼻孔よりタバコの煙が入る様に行った。また一つの項目につき、4頭の犬を用いた。

### III 実験結果

TOB 120 mg 吸入後の結果を(図-2)に示す。

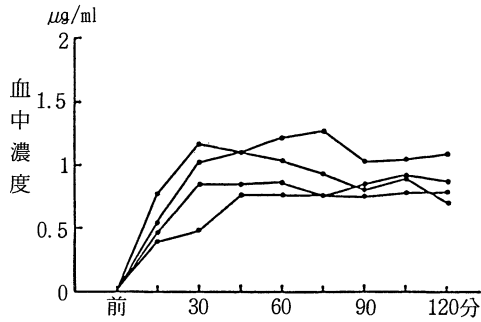


図2 TOB 120 mg 吸入

吸入開始後30~40分で血中濃度は最高値に達し、2時間の間は大きな減少はみられなかった。最高値の平均は、 $1.02 \pm 0.21 \mu\text{g/ml}$ であった。以下の実験ではこれをcontrolとし、グラフ上に破線で示した。

(図-3)から(図-8)に、各種鼻粘膜負荷を行った際の結果を示す。

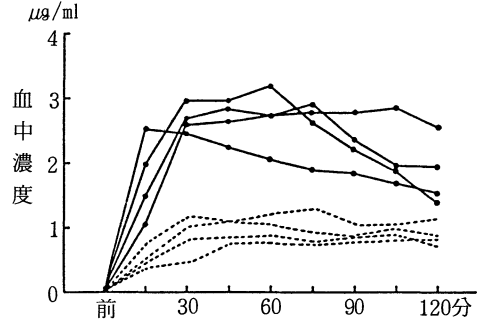


図5 4% Xylocaine 3cc 吸入後

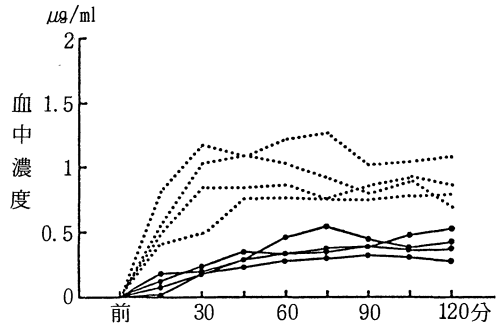


図6 Bosmin 3cc 吸入後

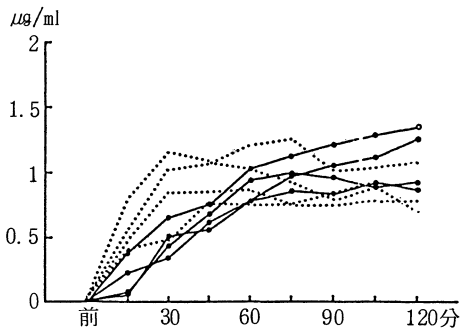


図3 生食 3cc 吸入後

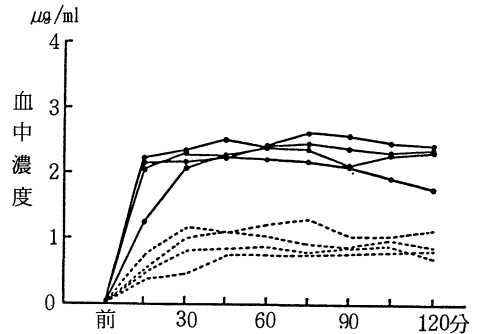


図7 喫煙 後

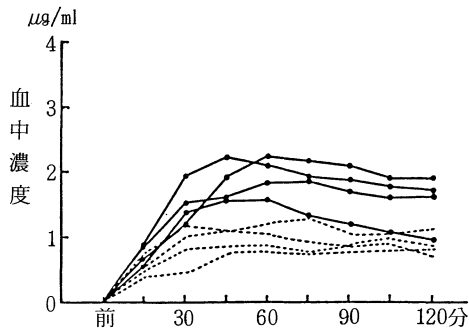


図4 蒸留水 3cc 吸入後

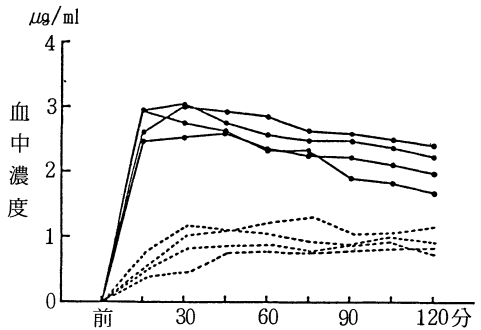


図8 10%ホルマリン 3cc 吸入後

#### IV 考 案

今回、我々は、下気道の影響を除き、鼻腔内に局限して一定量を一定条件で吸入を行える、犬を用いた鼻粘膜吸収モデルを作製し、薬剤の鼻粘膜吸収能が様々な鼻粘膜負荷を施した時、どの様に変化するのかを検討した。

その実験結果では、鼻粘膜吸収能は、生理食塩水では血中移行速度はやや緩慢となるが、血中濃度には影響がないこと、蒸留水では血中移行速度に影響はなく、血中濃度は中等量増加すること、キシロカイン・喫煙・ホルマリンでは血中移行速度も速やかとなり、血中濃度も2～3倍に増加すること、ボスミンでは血中移行速度、血中濃度とも著しく減少することがわかった。(図-9)

各種鼻粘膜負荷	血 中 濃 度	血中移行速度
生 食 3 cc	→	↓
蒸 留 水 3 cc	↑	→
4%キシロカイン3 cc	↑↑	→
塗布用ボスミン3 cc	↓↓	↓↓
喫 煙	↑↑	↑
10%ホルマリン3 cc	↑↑	↑

図 9

今回の実験より、鼻粘膜は、薬剤をエアロゾル化した場合、速やかな吸収能を有し血中濃度も比較的長時間維持され、様々な鼻粘膜負荷を施すと吸収能が変化することがわかった。

#### V ま と め

- ① 鼻粘膜のみに局限したエアロゾル薬剤の吸収能をみるのに有用と思われる動物実験をモデル作製した。
- ② 鼻粘膜は、エアロゾル化された薬剤に対して速やかな吸収能を有する。
- ③ 各種鼻粘膜負荷により吸収能が変化する。

質問；大越（東邦大・大橋）

- ① 前鼻孔よりの吸入と後鼻孔の吸入の分布の相異
- ② 消化管よりの吸収は
- ③ ボスミン後トブラシンの血中への移行が下がるとすれば、日常臨床での前処置にボスミンを併用しない方がよいのか。

応答；林（旭川医大）

- ① 前鼻孔より行った場合は、エアロゾル粒子がうまく入らない、水滴になり沈着してしまうなどの問題があった。  
後鼻孔の場合の粒子分布は、前鼻孔の場合とは、まったく異なると思われる。
- ② TOBは、消化器より吸収されない。
- ③ ボスミンで、血中濃度は低下するが、実際に使わない方が良いのかどうかは、検討していない。