

# 鼻汁介在による気道粘膜よりの薬剤吸収障害について

三 重 大 学 耳 鼻 咽 喉 科

林 秀 俊, 間 島 雄 一, 坂 倉 康 夫

## はじめに

気道粘膜に吸収能力のあることはすでによく知られている。各種の気道疾患に対し、経気道的な局所治療することは、我々耳鼻科医の特色であろう。中でも噴霧療法はネブライザー療法として、広く普及している。これは全身投与された薬物が常に有効な局所濃度に達する可能性に疑問があるのに反し、噴霧療法では容易に局所有効濃度が得られ、速効性も期待できるからである。しかしこの薬物は病的状態で局所に過剰に分泌され、時には粘稠度の増した気道液で吸収が阻害される可能性がある。そこで今回慢性副鼻腔炎で鼻汁が鼻腔内に存在した場合、鼻腔内に投与された薬物の吸収に、いかなる影響を及ぼすかを検討した。

## 実験材料及び方法

成熟家兎（体重約2000グラム）を使用し、Pentobarbital 静脈内投与にて麻酔、ただちに気管を摘出し、気管粘膜を気管軟骨と共に5×5mmの小切片とした。Double chamber法<sup>1)</sup>に順じ、Donor compartment, 鼻汁, 気管粘膜, Receiver compartmentの順に固定した(図1)。薬物が気管粘膜を通して吸収されるのを観察するためマーカーとして20mg/mlのDibekacin(以後DKBと略す)をDonor compartmentに入れ、5%CO<sub>2</sub>, 37℃, 湿度85%にて3時間incubate後、Donor compartmentよりReceiver compartment内へ移行したDKB濃度を蛍光偏光イムノアッセイ法により測定し、吸収率を求めた。

吸収率(%) = Receiver compartmentのDKB濃度 / Donor compartmentのDKB濃度 × 100

本法では、鼻汁層の厚さを両compartment間に挿入する板の厚さを変えることにより任意

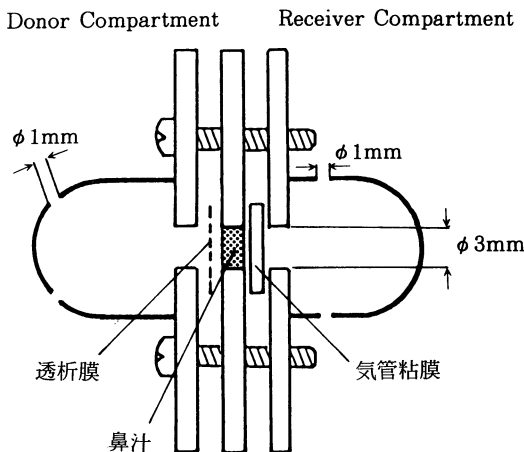


図1 Double chamber

の層の厚さに設定することができる。本研究では実験2以外は全て3mmの厚さの鼻汁層を用いて検討した。

使用した鼻汁のレオロジー的性質は磁気振動球レオメーター<sup>2)</sup>にて、周波数は1Hz 25℃の条件下に動的弾性率G', 動的粘性率η'を測定した。今回使用した鼻汁はG', η'ともに典型的慢性副鼻腔炎鼻汁と考えられるものを用いた。またアレルギー性鼻炎鼻汁は誘発後の水様性鼻汁を用いた。今回は以下5種類の実験を行い検討した。

- 1) 慢性副鼻腔炎鼻汁を用いた群と対照として鼻汁のかわりにHanks液を用いた群の比較
- 2) 鼻汁の層の厚さを変化させることによる吸収率の変化
- 3) アレルギー性鼻炎誘発後鼻汁群と対照としてHanks液を用いた群の比較
- 4) 慢性副鼻腔炎鼻汁を用いN-Acetyl-L-cysteinの有無による比較
- 5) 慢性副鼻腔炎鼻汁を用いAlevaire<sup>®</sup>の有無による比較

## 結果と考察

結果1：慢性副鼻腔炎鼻汁を用いた群と鼻汁のかわりに Hanks 液を用いた対照群につき気管粘膜よりの薬物吸収に及ぼす影響をみると慢性副鼻腔炎鼻汁群は平均  $3.1 \times 10^{-3}\%$  であったのに対し、対照群では平均  $2.6 \times 10^{-2}\%$  と有意に低値を示した ( $p < 0.01$ )。このことより慢性副鼻腔炎鼻汁の存在は、気道粘膜よりの薬物吸収を低下させることが明らかになった。

結果2：慢性副鼻腔炎鼻汁の層の厚さを 1.5, 3.0, 6.0 mm とし、粘液層の厚さが薬物吸収に及ぼす影響を検討した。結果は層の厚さが 1.5 mm の平均  $1.8 \times 10^{-2}\%$ , 3.0 mm の平均  $4.3 \times 10^{-3}\%$ ,

6.0 mm では移行DKB濃度の測定限界 ( $0.02 \mu\text{g}/\text{ml}$ ) を超える低値を多くが示した。3者間を比較すると層の厚さが厚くなる程、薬物吸収は有意に低下を示した (1.5 mm と 3.0 mm 間  $p < 0.01$ , 3.0 mm と 6.0 mm 間  $p < 0.05$ )。

結果3：アレルギー性鼻炎誘発後鼻汁を使用し Hanks 液を用いた対照群と比較すると、アレルギー性鼻炎誘発後鼻汁群の平均が  $1.3 \times 10^{-2}\%$  に対し、対照群では  $1.7 \times 10^{-2}\%$  と、両者間に有意差は認められなかった。

結果4：慢性副鼻腔炎では図2に示すように、S-S結合をはじめ種々の分子間結合により糖蛋白の長い分子が互いに結びつき網状構造をも

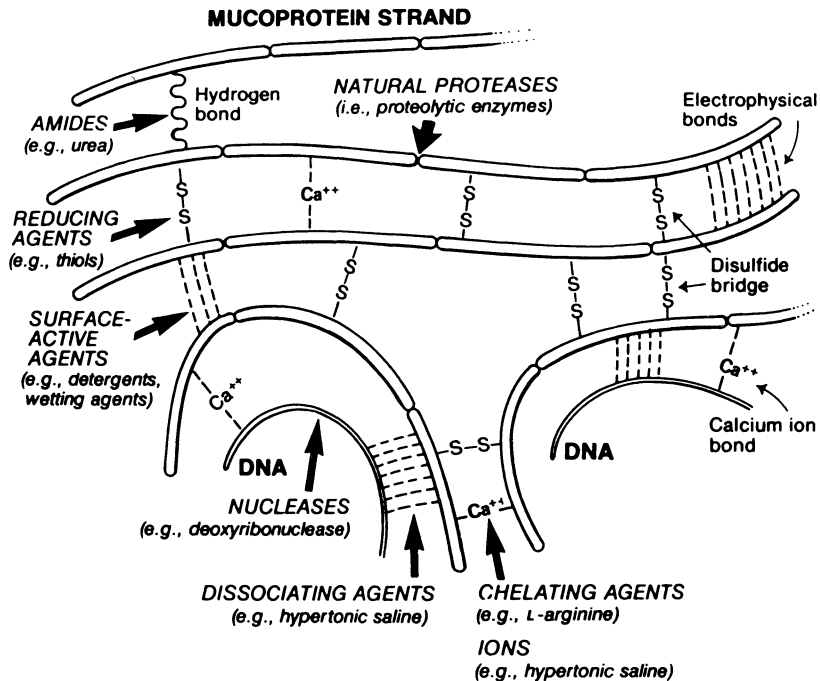


図2 気道粘液の構成

糖蛋白の長い分子は種々の物理、科学的結合により互いに結合し合っており、これらの結合は種々の薬剤で開裂し、気道粘液の“粘度”を低下させる (Zimen<sup>4</sup> <sup>3)</sup>より引用)

つ粘稠な鼻汁が構成される。N-Acetyl-L-cystein (以後NACと略す)は図3に示すようにS-S結合を開裂させ、鼻汁の粘弾性を低下させる。そこでNACをDKB溶液に加え、慢性副鼻腔炎鼻汁を介しての気管粘膜よりの薬物吸

収の程度をみた。吸収率は平均  $2.8 \times 10^{-2}\%$  で、DKB単独の対照群の平均が  $6.6 \times 10^{-3}\%$  と有意に高値を示した ( $p < 0.01$ )。このことより薬物の気道粘膜からの吸収を阻たげる原因の一つとして慢性副鼻腔炎鼻汁の高粘弾性率が強く関

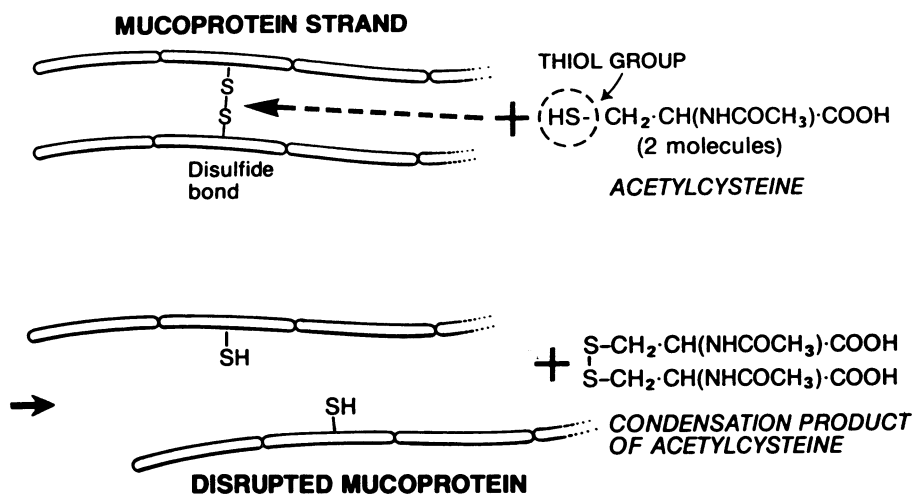


図3 N-Acetyl-L-cysteinの作用機序

遊離したSH(チオール)基が糖蛋白のS-S結合を開裂させる( Ziment<sup>3)</sup>より引用)

与していることが示唆された。

結果5：界面活性剤 Alevaire<sup>®</sup>は粘液の表面張力を低下させ、粘液の粘着性を低下させ得るチロキサポールと粘液の粘稠度を低下させ得るPH 8.2の炭酸水素ナトリウムより成る。Alevaire<sup>®</sup>を加えたDKB溶液の平均は $2.5 \times 10^{-2}$  %で、DKB単独の対照群の平均 $1.0 \times 10^{-2}$  %に比べ有意に高値を示した( $p < 0.01$ )。

以上より慢性副鼻腔炎鼻汁は鼻内投与された薬物の鼻粘膜からの吸収を鼻汁量依存的に阻たげることが明らかとなった。したがってネビュライザー療法を実施するに際し、鼻腔内貯留液の除去は不可欠であると結論された。

#### 結 語

1. 慢性副鼻腔炎鼻汁は鼻汁の存在しない対照と比べ気管粘膜からの薬物吸収を有意に低下させた。
2. 慢性副鼻腔炎鼻汁の層の厚さに伴い、薬物吸収は有意に低下した。
3. アレルギー性鼻炎誘発後鼻汁は対照と比べ吸収に有意差を示さなかった。
4. N-Acetyl-L-cysteinは慢性副鼻腔炎鼻汁による吸収低下を有意に改善した。
5. Alevaire<sup>®</sup>は慢性副鼻腔炎鼻汁による吸収

低下を有意に改善した。

#### 文 献

- 1) Sakakura Y., Majima Y., Mitsui H., Inagaki M., Miyoshi Y.: Absorption of various drugs through the rabbit's respiratory mucosa in vitro. Arch Otorhinolaryngol 238: 87~96, 1983.
- 2) Hirata K.: Dynamic viscoelasticity of nasal mucus from children with chronic sinusitis. Mie Med J 34: 209~219, 1985.
- 3) Ziment I: Respiratory pharmacology and therapeutics. pp41~104, W.B. Saunders Company, Philadelphia, 1978.

## 討 論

質問；金子（仙台市）

- ① Double chamber法の気管粘膜を透析膜に変えては？
- ② 使用した気管粘膜の状態は一定か？

応答；林（三重大）

- ① 当教室の以前よりの研究で使用したdouble chamber法を一部変換して使用した。より臨床に近い状態で行う為、気管粘膜を使用した。
- ② 個体差があるため、すべての実験につき control をおき検討した。

質問；佐藤（帝京大）

NAC併用の方法及び順序についての質問

応答；林（三重大）

今回の Double chamber 使用による研究では、DKB に NAC を混和させて使用した。

今後、それぞれ単独に順を変えての使用等 in vivo での実験も考えている。