

# 硫酸アストロマイシンのネブライザー療法後 における組織内濃度と血中濃度の比較

獨協医科大学越谷病院耳鼻咽喉科

井上良江, 都築達, 藤岡正  
井上庸夫, 佐竹究, 田中康夫

耳鼻咽喉科領域の疾患に対して日常臨床でネブライザー療法は重要な治療法とされている。ネブライザー療法に適する抗生物質の条件としては、抗菌スペクトラムが広く耐性菌が少ない、溶解性および溶解後の力価が安定し、副作用(腎毒性・聴器毒性)が少なく、局所の刺激性が少ないことなどが重要である。今回、以上のことを考慮し硫酸アストロマイシンを用い、扁桃、喉頭、鼻副鼻腔組織および血中濃度について検討したので報告する。

## 1. 対象

平成元年1月から5月までの期間に当院において慢性扁桃炎、喉頭疾患、鼻副鼻腔疾患で手術を受けた38例である。内訳は慢性扁桃炎11

例、声帯ポリープ2例、ポリープ様声帯2例、喉頭腫瘍放射線治療後2例、慢性副鼻腔炎14例、鼻中隔彎曲症4例、術後性頬部嚢胞3例であり、男性24例、女性14例で年齢は4~74歳である。

## 2. 方法

### 1) ASTMネブライザー投与方法

吸入は慢性扁桃炎、喉頭疾患は口腔より、鼻副鼻腔疾患は鼻腔よりジェット式ネブライザーを使用し、ネブライザー1回量はASTM 40 mg, 0.1%リンデロン0.5 mg, 生理食塩液適量により全量を1 mlとした。またネブライザーは手術4日前より1日2回朝夕行い、手術当日は手術1時間前、手術後は慢性扁桃炎、喉頭疾患は手術

表1 扁桃における組織内濃度

症例 No.	患者	年齢	性別	疾患名	組織内濃度 ( $\mu\text{g/g}$ )		血中濃度 ( $\mu\text{g/ml}$ )
					扁桃上皮	扁桃上皮下組織	
					1.89 $\pm$ 0.48	2.15 $\pm$ 1.04	
1	N.T	36	♂	慢性扁桃炎	1.44	1.51	
2	S.R	5	♀	〃	1.14	1.51	0.07>
3	K.T	5	♂	〃	1.54	1.77	0.07>
4	N.Y	13	♀	〃	3.11	6.76	0.07>
5	Y.S	4	♂	〃	3.11	1.91	0.07>
6	K.M	19	♀	〃	1.54	1.06	
7	Y.T	41	♂	〃	1.45	1.26	
8	U.K	6	♂	〃		2.26	
9	O.M	6	♂	〃	1.54	1.54	
10	S.H	24	♂	〃	1.38		
11	S.Y	6	♀	〃	2.64	1.88	

翌日から、鼻副鼻腔疾患ではタンポンを除去した翌日から1日2回朝夕行った。

## 2) ASTM測定方法

組織内濃度は手術1時間前にネブライザーを行った後、手術摘出した組織について行った。すなわち扁桃では扁桃上皮と上皮組織、喉頭疾患では声帯粘膜、鼻副鼻腔疾患では鼻粘膜

(鼻提粘膜、下甲介粘膜、上甲介粘膜)、鼻ポリープ、副鼻腔粘膜(上顎洞粘膜、篩骨洞粘膜)を生理食塩液で3回以上洗浄し、バイオアッセイ法で測定した。

血中濃度の測定は手術後4日間1日2回朝夕ネブライザーを行い、その最終ネブライザー施行1時間後に採血し高速液体クロマトグラフィー(HPLC)法にて行った。

表2 喉頭における組織内濃度

症例 No.	患者	年齢	性別	疾患名	声帯粘膜 ( $\mu\text{g/g}$ )	血中濃度 ( $\mu\text{g/ml}$ )
					16.02 ± 0.82	
1	S.H	44	♂	声帯ポリープ	26.8	0.07 >
2	O.Y	48	♂	"	22.6	
3	K.H	40	♂	ポリープ様声帯	11.7	
4	W.K	59	♂	"	5.9	
5	H.N	54	♂	喉頭腫瘍(R後)	15.1	
6	Y.H	71	♂	"	14.0	

表3 鼻、副鼻腔における組織内濃度

症例 No.	患者	年齢	性別	疾患名	組織内濃度 ( $\mu\text{g/g}$ )					血中濃度 ( $\mu\text{g/ml}$ )
					鼻提	中甲介	下甲介	鼻ポリープ	上顎洞粘膜	
							6.34 ± 2.26	3.52 ± 1.2	2.99 ± 1.80	
1.	S.S	53	♀	慢性副鼻腔炎					5.65	
2.	S.T	69	♀	"				1.35	1.21	2.76
3.	S.R	13	♀	"			4.20	2.64		0.07 >
4.	S.K	74	♀	"		7.76			2.85	0.07 >
5.	T.F	65	♀	"			3.72	4.80		0.07 >
6.	T.S	48	♀	"	5.58		5.87			0.07 >
7.	S.Y	56	♀	"			2.64	3.36		0.07 >
8.	T.H	59	♂	"			4.55			0.07 >
9.	T.R	58	♀	"			21.2	6.16		0.07 >
10.	T.K	48	♂	"			4.68	2.68		0.07 >
11.	S.Y	53	♀	"					0.96	0.07 >
12.	T.A	16	♂	"			5.69	2.43	4.29	0.07 >
13.	S.K	65	♂	"			12.0	2.79		0.07 >
14.	E.R	53	♂	"			5.47	7.16		0.07 >
15.	S.A	30	♂	鼻中隔彎曲症			3.70			0.07 >
16.	H.M	17	♂	"	4.29		8.36			0.07 >
17.	K.T	55	♂	"			4.84			0.07 >
18.	W.K	31	♂	"			4.98			0.07 >
19.	A.G	40	♂	術後性頬部嚢胞	3.14		4.76			0.07 >
20.	F.M	38	♀	"			4.73			0.07 >
21.	N.M	43	♂	"				1.84		0.07 >

### 3. 結果

#### 1) 組織内濃度と血中濃度

扁桃上皮内組織濃度の平均は $1.89 \mu\text{g/g}$ 、扁桃上皮下組織の平均は $2.15 \mu\text{g/g}$ であった。血中濃度は $0.07 \mu\text{g/ml}$ 未満であった(表1)。

喉頭における組織内濃度の平均は $16.02 \mu\text{g/g}$ であった(表2)。

鼻副鼻腔についてみると、鼻粘膜内組織内濃度の平均は $6.11 \mu\text{g/g}$ 、鼻ポリープ組織内濃度の平均は $3.52 \mu\text{g/g}$ 、副鼻腔粘膜内濃度の平均は $2.95 \mu\text{g/g}$ であり血中濃度は全例 $0.07 \mu\text{g/ml}$ 未満であった(表3)。

#### 2) ASTMネブライザー療法と筋注における組織内濃度の比較

ASTM 40 mg ネブライザー療法後の扁桃上皮下組織、副鼻腔粘膜における組織内濃度とASTM筋注後の両者の濃度を比較した。扁桃上皮下組織のASTMネブライザー療法後の濃度は $2.15 \mu\text{g/g}$ であり、ASTM 200mg 筋注後は $1.2 \mu\text{g/g}$ 、300mg 筋注後は $1.4 \mu\text{g/g}$ であった。副鼻腔粘膜のASTMネブライザー療法後の濃度は $2.95 \mu\text{g/g}$ であり、ASTM 200 mg 筋注後は $1.2 \mu\text{g/g}$ 、300 mg 筋注後は $5.2 \mu\text{g/g}$ であった(表4)。

表 4 ASTMネブライザー療法と筋注における組織内濃度の比較

	ASTM40mgネブライザー療法 ( $\mu\text{g/g}$ )	筋注投与(1時間後)※	
		200mg ( $\mu\text{g/g}$ )	300mg ( $\mu\text{g/g}$ )
扁桃上皮下組織	$2.15 \pm 1.04$ (n=10)	1.2 (n=6)	1.4 (n=2)
副 鼻 腔	$2.95 \pm 1.46$ (n=6)	1.2 (n=3)	5.2 (n=2)

※ Chemotherapy 29 (S - 2) 1981

- 685 岩沢武彦
- 698 三辺武右衛門
- 710 村井兼孝

### 4. 考 察

ASTMを鼻腔および咽喉頭ネブライザーに使用した場合の血中濃度、組織内濃度について検討した。血中濃度は $0.07 \mu\text{g/ml}$ 以下と極めて微量であったが、扁桃、喉頭、鼻副鼻腔粘膜への吸収は良好であり、筋注投与と同等あるいはそれ以上の組織内濃度が得られた。今回は臨床効果についての検討は行っていないが、矢野原らが行った咽喉頭炎、副鼻腔炎について自覚症状、他覚症状の改善度を score 判定と主治医の判定による総合臨床効果では優れた効果が得られたと報告している。

全症例に副作用はみられず、ASTMの溶解後の安定性についても室温・冷所において14日経過後も保たれており(表5)、鼻咽喉頭の炎症疾患に対しASTMネブライザー療法は有効であると考えられた。

鼻副鼻腔に対するネブライザー療法は通常の鼻処置(末梢血管収縮剤と表面麻酔の鼻腔内噴霧後分泌物を吸引除去)後、中鼻道を開き鼻粘膜線毛運動を一過性に停止させ、薬物を局所にとどめさせ鼻腔内粘膜の消炎により二次的に副鼻腔粘膜の組織の消炎も期待できるものと考えられる。

### 5. まとめ

- 1) 硫酸アストロマイシンを、鼻腔および咽喉頭ネブライザーに使用した場合の、血中濃度と組織内濃度について検討した。
- 2) 血中濃度は、 $0.07 \mu\text{g/ml}$ 以下と極めて微量であった。
- 3) 扁桃、喉頭、鼻副鼻腔粘膜への吸収が良好で、筋注投与と同等あるいは、それ以上の組織内濃度が得られた。

表 5 ASTMネブライザー処方安定性試験

試験結果

保存条件	項目	期間	直 後	1 日	4 日	7 日	11 日	14 日
室温	外 観		無色澄明	同 左	同 左	同 左	同 左	同 左
	pH		6.31	6.33	6.31	6.32	6.31	6.32
	OD <sub>430</sub>		0.004	0.008	0.010	0.014	0.018	0.019
	含量mg/ml (残存率)		42.5 100.0 %	42.4 99.9 %	41.5 97.8 %	41.1 96.8 %	41.0 96.5 %	40.9 96.2 %
冷所 5℃	外 観		無色澄明	同 左	同 左	同 左	同 左	同 左
	pH		6.31	6.34	6.32	6.33	6.31	6.33
	OD <sub>430</sub>		0.004	0.008	0.009	0.010	0.008	0.008
	含量mg/ml (残存率)		43.0 100.0 %	42.9 99.8 %	42.5 98.9 %	42.2 98.1 %	42.2 98.1 %	42.1 98.0 %

討 論

質問；石塚（帝京大溝口）

ネブライザー使用後の血中濃度を測定する場合は、ネブライザー終了後の何分位が適しているか教えてください。

応答；井上（独協医大越谷病院）

アストロマイシンネブライザー後血中濃度はどの位の時間をしてから採血するのが最も良いのか、検討してはいたないが、今回はとりあえず1時間後に採血した。

質問；臼井（東邦大大橋）

副鼻腔の組織内濃度も高いように思われたが、これはいったん血液中に入ってから到達したのではなく、直接副鼻腔粘膜に吸収されたものと考えてよいでしょうか。

応答；井上（独協医大越谷病院）

副鼻腔炎の移行は、鼻腔内の消炎（自然口付近の消炎）により副鼻腔からの排泄が良くなり、副鼻腔の消炎が増し、粘膜からの薬物の吸収が増すと考えている。