

家兎副鼻腔炎モデルによるエアロゾル療法の基礎的研究

県立奈良病院耳鼻咽喉科

和久田 幸之助 山本 史郎 衛藤 幸男

奈良県立医科大学耳鼻咽喉科

松永 喬

はじめに

副鼻腔炎に対するエアロゾル療法は、近年、副鼻腔炎の軽症化にともない、内服治療とともに有用な保存的療法として日常臨床に広く用いられている。しかし、エアロゾル療法の適応症例選択の誤りや、不適切なエアロゾル発生装置の使用、エアロゾル療法実施方法の誤りはこの有用な局所治療も期待した効果は得られない。

今まで、我々は副鼻腔炎に有用なエアロゾル発生装置について検討し、副鼻腔炎のエアロゾル療法にはジェット式および超音波式ネブライザーの圧付加が有用であると結論してきた。

今回、我々は家兎に実験的副鼻腔炎モデルを作製し、エアロゾル療法の圧付加の有用性を組織学的観察による検討を試みたので報告する。

実験方法

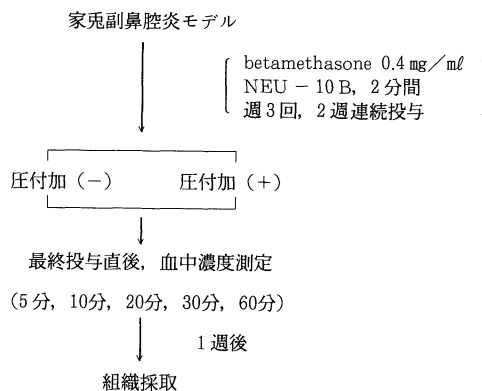
成熟白色家兎6羽を用い、H. influenzae type B 死菌による実験的副鼻腔炎モデルの作製を試みた。前山の方法に準じ2.5%精製卵白アルブミンを1回1ml、週4回、2週間連続して家兎の背部皮下に投与し、アルサス現象陽性となったものに対し同一抗原を、両側副鼻腔に1回1ml、週3回、2週連続投与を行った。

全身および局所の感作後、H. influenzae type B 死菌を1回 2×10^{10} 個、両側副鼻腔に3日間隔で2回投与を行った。

2羽の家兎は、その後4週間放置したのち屠殺解剖し、副鼻腔粘膜を採取し対照群とした。残り4羽に対しては、死菌投与後1週間放置した後、betamethasone 0.4 mg/mlを2分間、週3回、2週間、兵式UDVに準じたNEU-10B

超音波式ネブライザーを用い、2羽には圧付加を、残り2羽には圧付加なしに投与し、1週間放置した後に屠殺解剖し副鼻腔粘膜を光顕を用い組織学的検討を行った。また、エアロゾル最終投与直後より5分、10分、20分、30分、60分後のbetamethasone血中濃度の測定も行った(表1)。

表1 実験方法



研究結果

1). betamethasone 血中濃度

betamethasoneを投与した4羽の家兎とも、投与5分後より60分後の間に、血中にbetamethasoneは認められなかった。

2). 副鼻腔分泌物の観察

エアロゾル投与を行っていない対照群の副鼻腔には、2羽4洞のすべてに粘液性の分泌物の貯留を認めた。しかし、エアロゾル投与を行った4羽8洞すべてに分泌液は認められなかった。

3). 副鼻腔粘膜の組織学的観察

エアロゾル投与の行っていない対照群の副鼻腔粘膜では、PAS 染色で腺組織および上皮内に陽性顆粒を認め、分泌能の亢進を示した。また、粘膜下には炎症細胞の浸潤を認めた。

次に、エアロゾル投与を行った群では、圧付加の有無にかかわらず粘膜下には炎症細胞の浸潤は認められず、また、PAS 染色においては、圧付加を行った群、行わなかった群を比較すると、圧付加を行わない群で上皮内に少数の陽性顆粒を認めたが、ともに分泌能の亢進を示す陽性顆粒は乏しく、組織学的に大きな差異は認められなかった。

考 察

副鼻腔炎に対するエアロゾル療法の圧付加の有効性については、兵が人鼻鋳型モデルを用い、

ブドウ糖溶液エアロゾルを投与し検討している。

我々も、RI を用い自然口を 1 mm, 2 mm, 3 mm の人鼻・副鼻腔鋳型モデルと内視鏡で自然口の開存が確認できた正常人に対し、ジェット式ネブライザーと超音波式ネブライザーを用い、エアロゾル投与のみ、圧付加、圧・振動付加の 3 条件で副鼻腔へのエアロゾル粒子の沈着を比較検討し、正常人、モデル実験ともに圧付加がもっとも多くエアロゾル粒子が副鼻腔に沈着し、ジェット式ネブライザーより超音波式ネブライザーの方が、また、自然口が大きい方が沈着量を増加しえると報告している(表 2)。

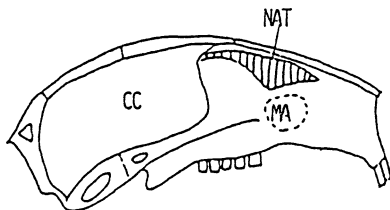
以上の結果を副鼻腔炎患者にも適応しえるかを検討するために、今回、家兎副鼻腔炎モデルを用い実験を行ってみた。結果は、組織学的には圧付加の有用性を証明するには至らなかった。

表 2 RI エアロゾル粒子の副鼻腔への沈着

ジェット式ネブライザー			
	ネブライザーのみ	圧付加	圧・振動付加
正 常 人	16 (0.09%)	102 (0.56%)	90 (1.05%)
モデル実験	1 mm	86 (0.47%)	78 (0.91%)
	2 mm	110 (0.60%)	94 (1.10%)
	3 mm	108 (0.60%)	105 (1.23%)

超音波式ネブライザー			
	ネブライザーのみ	圧付加	圧・振動付加
正 常 人	27 (0.02%)	627 (0.35%)	190 (1.22%)
モデル実験	1 mm	408 (0.23%)	146 (0.94%)
	2 mm	436 (0.25%)	162 (1.04%)
	3 mm	51 (0.03%)	503 (0.28%)

表 3 家 兎 含 気 洞



NAT : S. nasoturbinialis
 MA : S. maxillaris

この原因として、末永によると、家兎の含気腔は上顎洞と鼻骨甲介洞の 2 つであり、鼻骨甲介洞のみが鼻腔と連絡を有し、この含気洞は鼻骨甲介と鼻骨に囲まれた腔洞であると報告している(表 3)。本実験においても感作および死菌投与を鼻骨甲介洞に行ったが、屠殺解剖時の観察においてもこの洞の自然口は非常に大きく、副鼻腔炎モデルにおいても自然口の閉鎖は認められず、これが圧付加の有意性を証明しえなかつ

た原因と考える。逆説的に考えると、自然口が大きければ、圧付加なしで、エアロゾル投与のみで副鼻腔炎を治癒させることも可能であり、軽症副鼻腔炎患者に対しては積極的に鼻内手術を行い、そののちにエアロゾル療法を行うことが治療期間の短縮につながると考える。

まとめ

家兎副鼻腔炎モデルに対し、betamethasoneエアロゾル療法を行い、圧付加の有無による副鼻腔粘膜の組織学的変化を比較検討し、以下の結果を得た。

- 1) 圧付加の有無にかかわらず、betamethasone エアロゾル療法は組織学的に有用性を示した。
- 2) 圧付加による組織学的変化が乏しかった原因として、家兎含気洞の自然口が大きかったためであり、今後、自然口閉塞副鼻腔炎モデルを作製し、圧付加の有用性をさらに検討していきたい。
- 3) 軽症副鼻腔炎に対しては、自然口を十分に開放した後にエアロゾル療法を行うことが治療期間の短縮につながると考える。

文 献

- 1) Maeyama T : A study of experimental sinusitis in rabbits. *Auris Nasus Larynx* 8 : 87 ~ 98, 1981.
- 2) 兵 昇 : ネビュライザー療法の適応と限界, 第11回日本医用エアロゾル研究会パネルディスカッション報告 : 44 ~ 54, 1987.
- 3) 兵 昇 : エアロゾル療法の基礎と臨床応用, 日本臓器, 京都, 1985.
- 4) 和久田幸之助 : エアロゾル発生装置の現状と未来, 医用エアロゾル研究会報告 10 : 104 ~ 106, 1987.
- 5) 末永義圓 : 副鼻腔の比較解剖学的研究, 解剖誌 55 : 551 ~ 572, 1980.

質問 ; 大越 (東邦大)

- 1) ベタメサゾンを選んだ理由は。
- 2) 圧付加は薬剤沈着量を増すためと思うが、組織的に差がなかったということは薬剤の効果が無いということなのか。

応答 ; 和久田 (県立奈良)

今回の実験は圧付加が効果的であるという目的で行い、ベタメサゾンを使用したのは、ベタメサゾンの効果をみるためではなく、副鼻腔炎モデルがアレルギーを基礎として作っているの
で差が出る薬剤と思い使用した。