

経鼻粘膜吸収に及ぼすコカインの影響

三重大学 耳鼻咽喉科

林 秀 俊, 間 島 雄 一, 坂 倉 康 夫

はじめに

最近、鼻副鼻腔に局所投与する薬物の開発が試みられ、今後さらに局所投与の機会は増すものと考えられる。鼻副鼻腔からの薬物の吸収は気道液の性状に左右されるばかりでなく、上皮の形態や粘液繊毛機能にも影響されると考えられる。そこで、繊毛運動や上皮への障害が知られているコカインを家兎鼻腔に投与し、同部位よりの薬物吸収に及ぼす影響を検討した。

方 法

平均体重 3,800 g の成熟家兎 9 匹を使用し、このうちコカイン非投与群 4 匹、コカイン投与群 5 匹にて検討を行った。図 1 に示すように

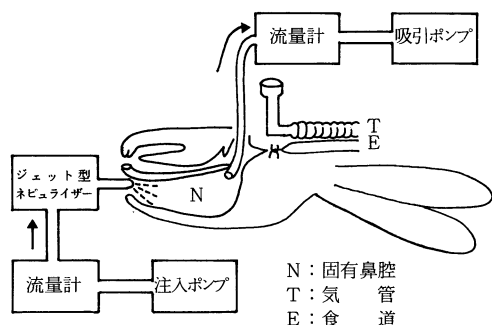


図 1 ネビュライザー投与による鼻粘膜吸収モデル

ウレタン (2 g/kg) にて腹腔内麻酔後、ジェット型ネビュライザーと接続したカテーテルを前鼻孔から固有鼻腔入口部へ挿入した。また、気管切開を施行し、この部位より鼻咽腔に向かってチューブを挿入し、その先端を後鼻孔に固定した。ネビュライザー開始と同時にネビュライザーと同一流量でこのチューブから吸引するこ

とにより、鼻腔に投与された薬物が鼻咽腔に貯留するのを防いだ。また消化管からの吸収を防ぐために、食道入口部で食道を結紮した。血中濃度測定のため、大腿動脈にカテーテルを留置し、これより経時的に動脈血を採取した。

この方法により、噴霧液が固有鼻腔全体に分布することを見るために、ブルーブラックインクを家兎鼻腔に投与し、噴霧後の断頭で鼻腔全体が一様に染色されるのを確認した。

経鼻粘膜吸収の指標として 40 mg/ml の dibekacin (以下 DKB と略す) を用い、ネビュライザーによる鼻腔への噴霧時間は 15 分間、10L/分の条件下で行った。この条件下では DKB は約 2 ml (80 mg) が投与可能であった。血中濃度の測定はネビュライザーによる DKB 投与前、投与後 5 分、15 分、投与終了後 15、30、60、120 分まで採血し、蛍光偏光免疫アッセイ法にて濃度測定した。コカイン投与群においては、ネビュライザー施行前に 20% コカインを両鼻腔に 1 ml ずつ 5 分間点鼻投与後、後鼻孔より吸引除去し、その後同様の手順にて行った。

結果および考察

図 2 に、コカイン非投与群における DKB の経時的血中濃度を示す。ネビュライザー開始後 5 分より 4 例中 2 例において、血中濃度は上昇しはじめ、噴霧開始後 45 分、つまりネビュライザー終了後 30 分以内に 4 例中 3 例で最高血中濃度を示し、その後徐々に低下した。

図 3 に、コカイン投与群における DKB の経時的血中濃度を示す。ネビュライザー開始後 5 分より 5 例中 3 例で、血中濃度が上昇しはじめ、噴霧開始後 75 分、つまりネビュライザー終了後 60 分で 3 例が最高血中濃度のピークを示し、

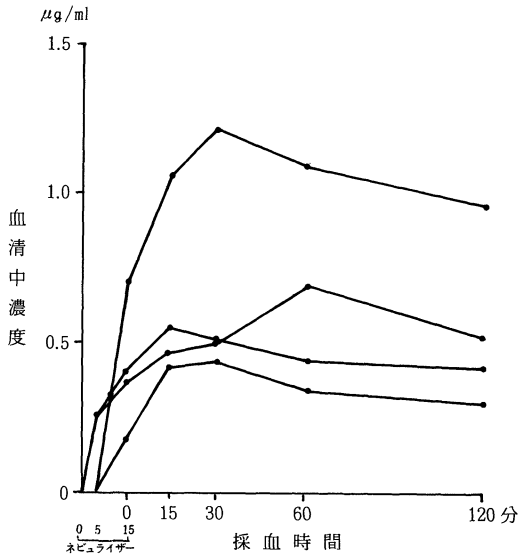


図2 家兎血清中DKB濃度(コカイン非投与群)

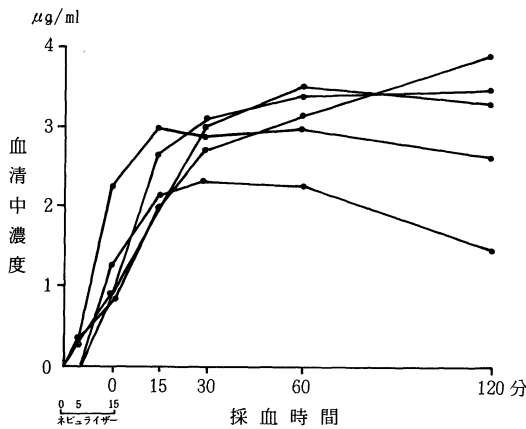


図3 家兎血清中DKB濃度(コカイン投与群)

その後徐々に低下した。他の2例のピークは、120分以上と考えた。

コカイン投与群、非投与群の平均値を図4に示す。ネビュライザー開始後5分では、2群間に差は認めないが、開始後15分では、コカイン非投与群の平均 $0.42 \mu\text{g/ml}$ に対し、投与群では $1.22 \mu\text{g/ml}$ と有意の上昇を認めた。最高血中濃度は、非投与群ではネビュライザー終了後30分に $0.67 \mu\text{g/ml}$ であったのに対し、投与群では、終了後60分に $3.07 \mu\text{g/ml}$ と高値を示

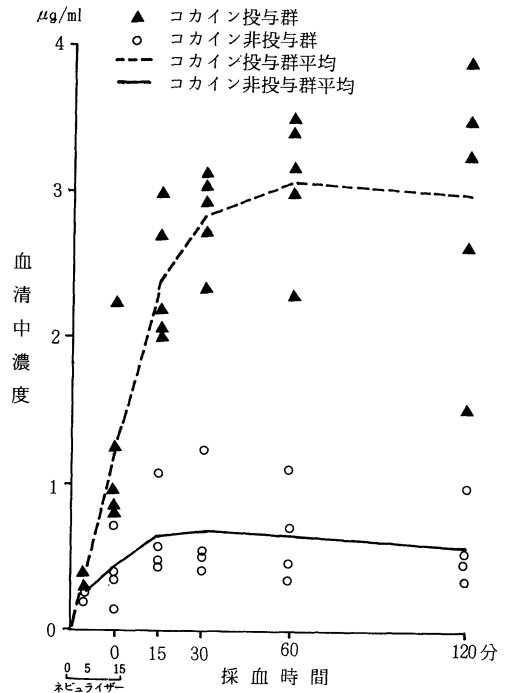


図4 家兎血清中DKB濃度

した。

コカイン非投与群の鼻中隔粘膜、走査電顕像をみると、粘膜の表面は繊毛に密に被われ、繊毛の一定方向への規則正しい波状配列を認めるが、一方コカイン投与後の鼻中隔粘膜像では、繊毛の短縮減少、膠着像、上皮剥脱が認められ、規則正しい波状配列は消失していた。このように20%コカインでは繊毛上皮の障害が著明であり、今回検討したDKBの血中濃度の上昇は、主として上皮の障害によるものと考えるが、コカインによる粘液繊毛機能の低下も、血中濃度上昇に関与しているものと考えられる。

鼻副鼻腔炎における鼻副鼻腔粘膜の損傷や、粘液繊毛機能の低下は、局所よりの薬物の吸収を亢進させると考えられ、局所より薬物を投与する場合は、常に正常時と病的状態における吸収率の違いを念頭におくべきであろう。また同時に気道上皮が吸気内の異物の生体内侵入に大きな障壁となっていると考える。

まとめ

鼻粘膜の障害が、薬物吸収に及ぼす影響をみるため、家兎鼻腔にコカインを投与の後、DKBを投与し、その血中濃度を測定した。

1. コカイン非投与群では、ネビュライザー開始後5分よりDKBの血中濃度の上昇を認め、最高血中濃度はネビュライザー終了後30分に認めた。
2. コカイン投与群では、ネビュライザー開始後5分よりDKBの血中濃度の上昇を認め、開始後15分では非投与群との間に有意の差を認めた。また最高血中濃度はネビュライザー終了後60分に認めた。

以上より、経鼻粘膜薬物投与において、粘膜障害の存在により、薬剤の透過は著しく亢進し、血中濃度のピークも投与群で遅延しているのは、繊毛運動の障害による排泄能の障害と考えた。

討 論

質問；鈴木（帝京大）

キシロカインとの比較をされたでしょうか。キシロカインは、コカインに比べて組織障害性が少ないと考えられているので。

応答；林（三重大）

キシロカイン前処理による変化は、今回検討しておりません。

また、コカインによる組織障害は高度と考えました。

質問；佐藤（神戸常盤短大）

topical use, systemic use との意味づけは可能か。

応答；林（三重大）

ネビュライザー施行前のコカイン局所処理による薬物透過性の変化を今回検討しました。

systemicな投与による変化については今回検討しておりません。

追加；原田（広島大）

コカインの鼻粘膜障害については、SEMではなくTEMを用いてHRPまたはルテニウム赤染色などを行って粘膜上皮の細胞間を観察しては如何かと思う。