

カルボシステイン吸入暴露の副鼻腔粘膜に及ぼす影響に関する実験的研究

大阪市立大学 耳鼻咽喉科

大野 義春, 中井 義明, 大橋 淑宏
杉浦 欣一, 岡本 英樹, 愛場 庸雅

大阪鉄道病院 耳鼻咽喉科
森 淳子

緒言

カルボシステイン(S-CMC)の内服は慢性副鼻腔炎や滲出性中耳炎の治療薬として有用であることが基礎的研究および多施設臨床治験より確認されている^{1~4)}。ところで、S-CMCの作用機序として気道液調整作用、基底細胞の分裂促進作用とともに直接的な線毛機能賦活作用が挙げられている⁵⁾。したがって、S-CMCはエアロゾルとして粘膜局所に使用した場合にはより有効である可能性も考えられる。エアロゾルとして局所投与する場合には全身的な副作用は軽減することが知られているが、粘膜局所に刺激や上皮細胞障害を惹起する可能性も否定しえない。

そこで、健常動物にネブライザー用を開発したS-CMCを吸入暴露し、これによって副鼻腔粘膜、気管粘膜、末梢気道および肺胞に障害が惹起され得るか否かを実験的に検討した。

研究材料および方法

実験には体重1.5 kgの健常な白色家兎18羽を用いた。3羽は無処置対照群とし、残りの15羽は10%、5%あるいは0.5%のS-CMCを2週間にわたって繰り返し吸入暴露した。吸入暴露は、1日1回で20分間とし、暴露量は1.5ml/分とした。

このようにして作製された動物を最終暴露の24時間後に断頭し、副鼻腔粘膜、気管粘膜、末梢気道および肺組織を採取した。

副鼻腔および気管粘膜に関しては、採取後早

期に大橋・中井の電気光学的方法を用いて、環境温度30℃、培養液RPMI 1640⁶⁾中で線毛運動数(打/分)を測定した⁷⁾。線毛運動数の差異が有意であるか否かはt検定を用いて統計処理した。また、粘膜形態は光学顕微鏡、走査ならびに透過電子顕微鏡を用いて観察した。また、肺胞組織は光学顕微鏡を用いて観察した。

成績

1. 副鼻腔粘膜に及ぼす影響

対照群の副鼻腔粘膜の線毛運動数は820±69打/分であった。一方、10%、5%および0.5% S-CMC吸入群の副鼻腔粘膜の線毛運動数はそれぞれ825±61打/分、813±24打/分および797±49打/分であった(図1)。いずれの濃

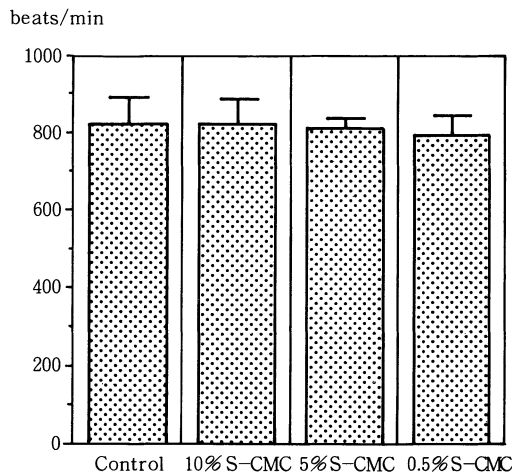


図1

度のS-CMC吸入群の線毛運動数も対照群と有意差を認めなかった。

また、いずれの濃度のS-CMC吸入群の副鼻腔粘膜上皮にも特に病的な形態学的変化を認めなかった(図2:10% S-CMC, 図3:5% S-CMC, 図4:0.5% S-CMC)。

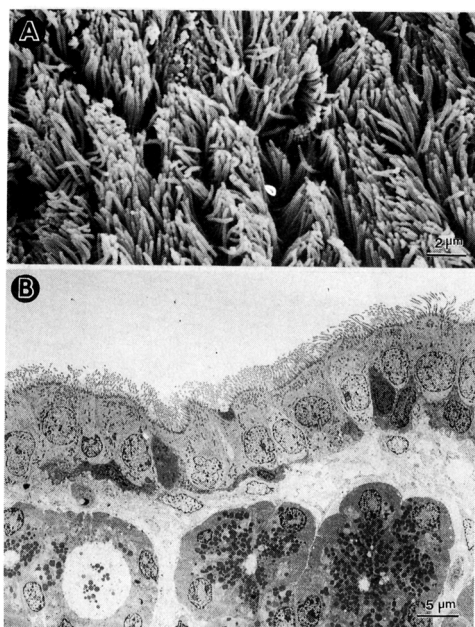


図2

2. 気管粘膜に及ぼす影響

対照群の気管粘膜の線毛運動数は 822 ± 47 打/分であった。一方、10%、5%および0.5% S-CMC吸入群の気管粘膜線毛運動数は、それぞれ 795 ± 64 打/分、 817 ± 71 打/分および 827 ± 88 打/分であった。いずれの濃度のS-CMC吸入群の線毛運動数も対照群の線毛運動数と有意差を認めなかった(図5)。

また、いずれの濃度のS-CMC吸入群においても気管粘膜の上皮細胞形態に病的所見を観察しなかった(図6 A B:10% S-CMC, 図6 C:5% S-CMC)。

3. 末梢気道および肺胞組織に及ぼす影響

10%、5%および0.5% S-CMC吸入群のい

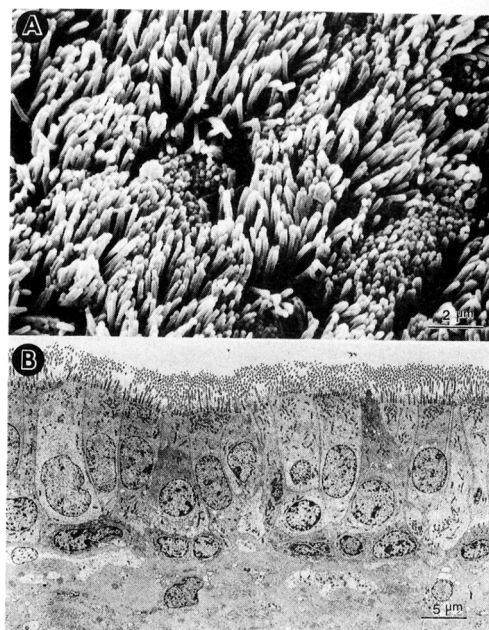


図3

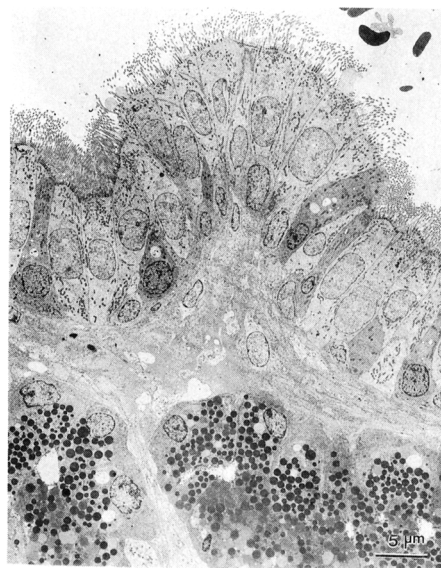


図4

ずれの末梢気道粘膜上皮にも病的な形態学的変化は観察されなかった(図7 A)。また、いずれの群の肺胞組織にも病的な形態学的変化は観察されなかった(図7 A B)。

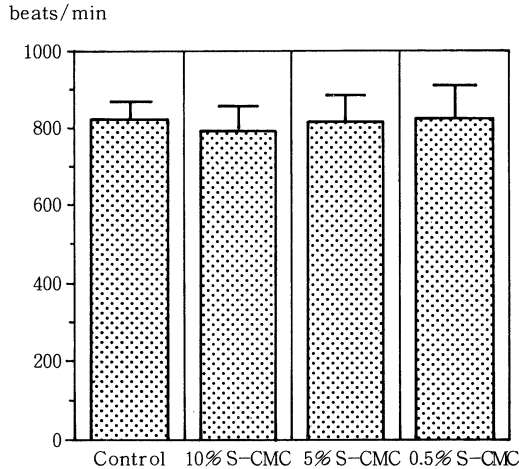


図 5

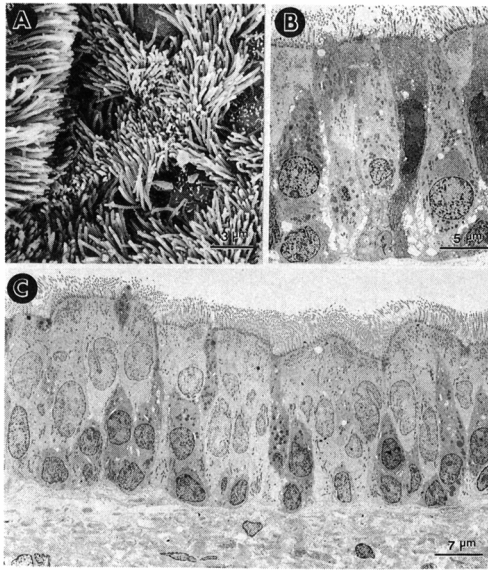


図 6

考 察

本研究においては 0.5%～10%の S-CMC 溶液を家兎に 2 週間にわたって繰り返し吸入暴露し、これによって副鼻腔粘膜、気管粘膜、末梢気道粘膜ならびに肺胞組織に障害が惹起されるか否かを検討した。その結果、副鼻腔および気管粘膜の線毛機能には障害が認められず、また粘膜上皮の形態も良好に保持されていた。したがって、0.5%～10%程度の S-CMC 吸入

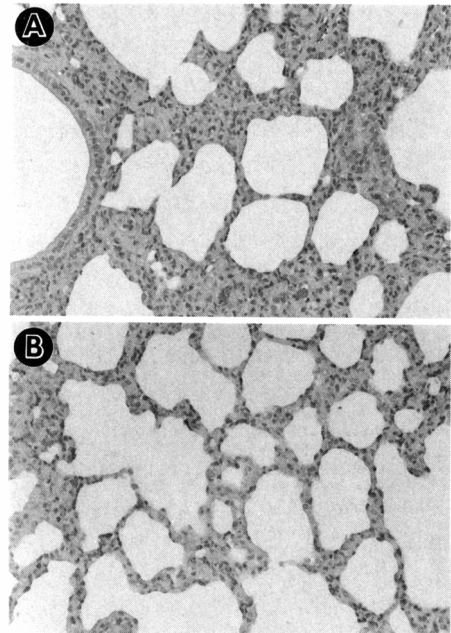


図 7

は健全な上気道粘膜には悪影響を及ぼさないことが示された。

また、0.5%～10%の濃度の S-CMC 溶液の吸入によっても末梢気道および肺胞組織に障害性の変化は認められなかった。したがって、この程度の S-CMC 溶液の吸入は呼吸器に少なくとも障害性の変化を惹起しないことが確認された。

以上の研究成績より、0.5%～10%の S-CMC 溶液は今後エアロゾルとして臨床応用された場合にも安全性の高いことが示唆された。

参考文献

- 1) 馬場駿吉, 他: 慢性副鼻腔炎に対するカルボシステインの薬効評価—L-システイン塩酸塩との二重盲検試験成績—, 耳鼻, 34: 33~47, 1987.
- 2) 熊沢忠躬, 他: 滲出性中耳炎に対する S-CMC シロップの臨床評価—二重盲検法による Placebo との比較試験—, 耳展, 30: 719~735, 1987.
- 3) 大橋淑宏, 他: SO₂ の長期間暴露による実験的副鼻腔炎の病態とそれに及ぼすカル

- ボシステインの効果に関する研究, 日耳鼻, 88 : 1056~1060, 1985.
- 4) 大橋淑宏, 他 : 二酸化窒素暴露による実験的滲出性中耳炎の粘膜病態とそれに及ぼすカルボシステインの効果に関する研究, 日耳鼻, 91 : 71~87, 1988.
 - 5) 大橋淑宏, 他 : ムコダインの副鼻腔線毛運動に及ぼす影響 (投稿予定)
 - 6) Ohashi Y. et al. : Ciliary activity in the in vitro tubotympanum., Arch Otolaryngol, 243 : 317~319, 1986.
 - 7) Ohashi Y. et al. : Functional and morphological studies on chronic sinusitis mucous membrane., Acta Otolaryngol (Stockh), Suppl. 397 : 3~59, 1983.