

# 実験的アレルギー性副鼻腔炎に対する 塩酸マブテロールエアロゾル療法の基礎的研究

奈良県立奈良病院 耳鼻咽喉科

和久田 幸之助, 金森 敬司, 松本 雅央

山本 史郎

奈良県立医科大学 耳鼻咽喉科

松永 喬

## はじめに

慢性副鼻腔炎は、その繊毛運動機能の障害による排泄機能低下がこの疾患の病態として大きな位置を占めている。

近年、慢性副鼻腔炎は軽症化し、また、鼻アレルギーの合併した症例も多いことより、その病態も社会生活の変化とともに以前より言われていた慢性化膿性炎症と言うよりも、アレルギーの関与が大きい副鼻腔炎が、今後増加すると思われる。

今回、我々は第20回および第21回日本耳鼻咽喉科感染症研究会に報告<sup>1,2)</sup>したように、家兎に卵白アルブミンの全身および局所感作を行った後、副鼻腔に H. influenzae type B 死菌を投与し家兎実験的副鼻腔炎モデルを作成し、このモデルに対し  $\beta_2$  stimulant である塩酸マブテロールをエアロゾル投与し、その副鼻腔粘膜を光顕で組織変化を、また、SEM により繊毛を

観察し若干の知見を得たので報告する。

## 実験方法

実験方法は成熟家兎12羽を用い、卵白アルブミンの全身感作および局所感作の後、副鼻腔に H. influenzae type B 死菌を投与し副鼻腔炎モデルを作成した。このモデルに NEU-10B 超音波ネビュライザーを用いて、生理食塩水、塩酸マブテロール  $5 \mu\text{g}/\text{kg}$ 、塩酸マブテロール  $10 \mu\text{g}/\text{kg}$  を週3回、2週連続投与を行い、投与後2週および4週後に副鼻腔粘膜を採取し光顕および SEM により観察した(図1)。

## 結果

### 1) 光顕による観察

光顕による観察では、生食投与群ではPAS染色において粘膜下の腺組織において分泌能の亢進を示すPAS陽性顆粒を著明に認め、こ

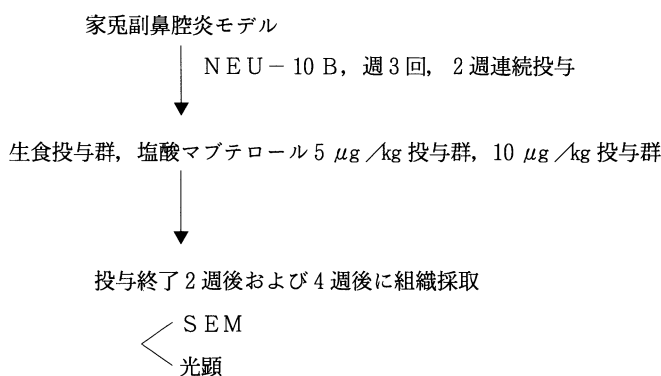


図1 実験方法

の所見は、生理食塩水を投与しない家兎実験の副鼻腔炎モデルの副鼻腔粘膜所見に類似していた。

塩酸マブテロール投与群においては生理食塩水投与群で認めた腺組織における分泌能の亢進は抑制されていた。なお、塩酸マブテロール投与量による組織学的変化は認めなかった。また、生理食塩水投与群、塩酸マブテロール5  $\mu\text{g}/\text{kg}$  投与群、塩酸マブテロール10  $\mu\text{g}/\text{kg}$  投与群の3群ともに投与2週後と4週後に組織学的変化の差を認めなかった。

## 2) SEM による観察

生理食塩水投与群では、投与2週後、4週後ともに繊毛に脱落を認めたのに対し、塩酸マブテロール投与群では繊毛は投与2週後、4週後には繊毛は形態学的に正常に回復していた。なお、SEMによる観察でも光顕による観察と同様に塩酸マブテロールの投与量による差は認めなかった。

以上の結果より、塩酸マブテロールエアロゾル療法は副鼻腔炎に対する粘膜下腺組織の分泌能亢進を抑制し、繊毛運動機能の障害による排泄機能低下を回復させる有効な保存的治療法であり、この効果は塩酸マブテロール投与2週後には完成しており、その投与量は5  $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、週3回、2週連続で十分に発揮されるという結果を得た。

## 考 察

塩酸マブテロールは $\beta_2$  stimulantとして使われている薬剤で、臨床的には気管支喘息、慢性気管支炎、肺気腫などによる呼吸困難などの症状改善に使用されている。

この薬剤の薬理作用として

- 1) 気管支拡張作用<sup>3)</sup>
- 2) 抗アレルギー作用<sup>4,5)</sup>
- 3) 気道分泌系および粘液繊毛輸送系に対する作用<sup>6)</sup>

が知られている。これらの作用はヒトおよび動物の気管、気管支において証明されているが、今回の実験より少なくとも上述の3)の薬理作

用である繊毛輸送系に関しては、家兎ではその薬理作用が副鼻腔粘膜について証明されたと考える。

今後、本実験を追試しさらに検討するとともに、ヒト副鼻腔炎についても検討していきたいと考える。

## まとめ

我々は、家兎副鼻腔炎症モデルに対し、生理食塩水、塩酸マブテロール5  $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、塩酸マブテロール10  $\mu\text{g}/\text{kg}$ をエアロゾル投与し、光顕およびSEMで観察し、以下の結果を得た。

1) 光顕による観察では投与2週後、4週後ともに生理食塩水投与群では粘膜下層の腺組織の分泌亢進を認めたが、塩酸マブテロール5  $\mu\text{g}/\text{kg}$ 群、塩酸マブテロール10  $\mu\text{g}/\text{kg}$ 群では腺組織の分泌能は抑制されていた。

2) SEMによる観察でも投与2週後、4週後に差はなく、生理食塩水投与群では繊毛の脱落を認めたが、塩酸マブテロール投与群では繊毛はほぼ正常に回復していた。なお塩酸マブテロール投与量による差は認めなかった。

以下の結果より塩酸マブテロールエアロゾル療法は、副鼻腔炎による繊毛の障害を早期に回復することにより副鼻腔炎の治療を促進する有用な保存的治療法と考えた。

## 文 献

- 1) 和久田幸之助, 他: 死菌をもちいた家兎副鼻腔炎モデルの作成, 日本耳鼻咽喉科感染症研究会会誌, 9: 269~272, 1991.
- 2) 山本史郎, 他: 実験的副鼻腔炎モデルの検討, (日本耳鼻咽喉科感染症研究会会誌 投稿中)
- 3) T. Murai, et al.: Pharmacological Studies of Mabuterol, A new selective  $\beta_2$ -stimulant., Arzneimittel Forschung, 34: 1633~1640, 1984.
- 4) 宮尾佳伸, 他: 選択的アドレナリン作動性 $\beta_2$ 受容体刺激剤, マブテロールのchemical mediator遊離および血管透過性とPCA反応に対する抑制作用, 応用薬理, 28:

885~892, 1984.

- 5) 山田幸寛, 他 : アレルゲンによる即時型皮内反応に対する交感神経刺激剤の影響, アレルギー, 33 : 951~956, 1984.
- 6) T. Miyata, et al.: Secretomotor and Mucolytic Effects of Mabuterol, a Novel Bronchodilator., Arch. int. Pharmacody. Ther., 288 : 147~160, 1987.

---

## 討 論

---

### 質問 ; 佐藤 (帝京大)

マブテロールは $\beta_2$ 選択的であるが鼻腔・副鼻腔には $\beta_2$ レセプターはどの位存在するのか。またサーファクタントといわれたが鼻腔・副鼻腔に産生メカニズムはあるのか。

### 応答 ; 和久田 (県立奈良病院)

$\beta_2$ 受容体は鼻腔ではその存在は確認されているが副鼻腔では現在報告を認めない。

喀痰についての surfactant としての影響は報告されているが鼻汁では今後行いたい。

### 質問 ; 熊沢 (関西医大)

$\beta_2$ 刺激剤を鼻アレルギーに使用する意義はなにか。

$\beta_2$ 刺激剤は気管の平滑筋を拡大するので、平滑筋の少ない鼻アレルギーでは作用は少ないと思うが。

### 応答 ; 和久田 (県立奈良病院)

今回の結果は $\beta_2$ 受容体刺激剤の作用というより、この薬剤の粘液繊毛輸送能に対する作用が示されたと考える。

### 追加 ; 大橋 (大阪市大)

$\beta$ 刺激剤には線毛運動亢進作用があることを私は確認している。文献的にはクリアランスも上昇すると言われている。また、気管支拡張作用が逆に副鼻腔など上気道に好ましい効果を与えている可能性もある。