

# エアロゾル粒子の下気道への影響

帝京大学溝口病院 耳鼻咽喉科

石塚 洋一, 高山 孝治, 澤木 誠司

## はじめに

経鼻的に行うネビュライザー療法でのエアロゾル粒子の分布は、鼻腔ばかりではなく、咽喉頭、胸部にもかなりの沈着が認められるものと思われる。

われわれは、アイソトープを用いてヒトに経鼻的ネビュライザーを行い、エアロゾル粒子の全身への沈着率について報告した<sup>1)</sup>。その結果、ジェット型ネビュライザーでは、鼻部30%、咽喉頭10%、胸部10%、腹部1%であった。超音波ネビュライザーでは、鼻部はジェット型と同じ沈着率であるが、咽喉頭15%、胸部30%、腹部15%とジェット型より多い沈着率を示した。この結果が示すように、経鼻的に行うネビュライザーでは、上気道ばかりではなく下気道へもかなりのエアロゾル粒子の沈着が認められる。

今回われわれは、モルモットに超音波ネビュライザーを用いて薬剤を投与し、エアロゾル粒子の気道粘膜特に下気道粘膜に及ぼす影響について、走査型電顕による観察を行ったので報告する。

## 対象と方法

Hartley系雄性モルモット(平均体重400g)をアクリル製ケース(30×47×30cm)に収容し、ケース上面の吸気口(内径18mm)より、ケース内にビニール樹脂製ホース(内径22mm)を介し超音波ネビュライザーを用いて薬剤噴霧を行った。薬物は約1.6ml/分の霧化速度で1回当たり10分間噴霧した。1日8回各種薬剤を1~4週間投与した後に、放血致死させたモルモットから直ちに気道粘膜を摘出し、形態学的変化を走査型電顕にて観察した。観察部位は、

ヒトの上鼻甲介に相当する篩骨甲介鼻粘膜、咽頭粘膜、気管および気管分岐部粘膜で、主に線毛の変形、脱落、短小化や杯細胞の膨隆などの変化に着目して観察した。噴霧薬剤は、生理食塩液、0.0375%卵白アルブミン、0.0375%モルモットγグロブリン、0.0313%硫酸ジベカシン、一般に消毒液として用いられている0.5%グルコン酸クロルヘキシジン(ヒビテン液)で、1群4匹にて実験を行った。

噴霧期間は、生理食塩液4週間、卵白アルブミン1週間、モルモットγグロブリン1週間、硫酸ジベカシン4週間、グルコン酸クロルヘキシジン1週間である。モルモットγグロブリンはヒスタグロビン<sup>®</sup>と同一組成、すなわちγグロブリン12mg当り二塩酸ヒスタミン0.15μgを含有するように、モルモット血清γグロブリンと二塩酸ヒスタミンを混合して作られた。

なおモルモット血清γグロブリンと硫酸ジベカシンの1回噴霧量は、日常臨床で成人に用いている噴霧量の40倍に相当する量である。

## 結果

### 1) 生理食塩液噴霧群

鼻粘膜は1例に線毛の乱れと彎曲、気管分岐部は1例に線毛の凝集様変化がみられた。咽頭、気管では変化はみられなかった。

### 2) 卵白アルブミン噴霧群

鼻粘膜は1例に線毛の膨化様変化と短小化、1例に杯細胞の膨隆がみられ、咽頭は1例に線毛の短小化がみられた。気管は全例(4例)に変化なく、気管分岐部では全例に線毛の脱落、短小化と先端の彎曲がみられた(図1)。

### 3) モルモットγグロブリン噴霧群

鼻粘膜は2例に線毛の短小化、気管分岐部は

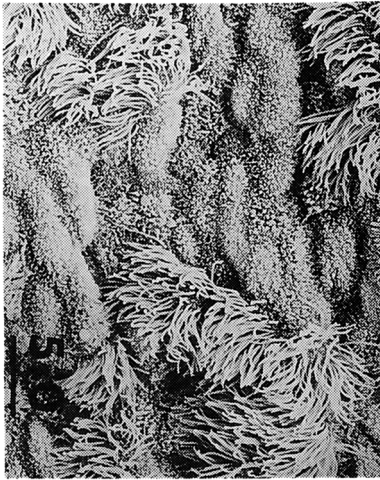


図 1 卵白アルブミン噴霧後の気管分岐部電顕写真



図 3 グルコン酸クロルヘキシジン噴霧後の鼻粘膜電顕写真

1例に線毛の脱落と先端の彎曲がみられた。咽頭, 気管では変化はみられなかった。

#### 4) 硫酸ジベカシン

鼻粘膜は1例に線毛の乱れを認めた。気管分岐部は全例に線毛の脱落と短小化がみられた(図2)。咽頭, 気管では変化はみられなかった。

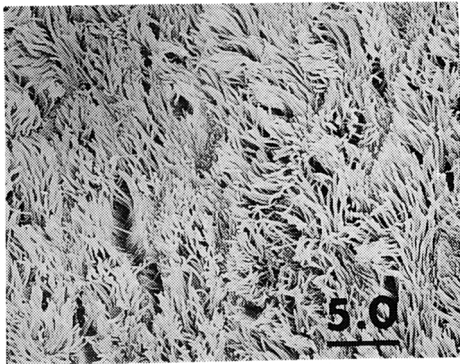


図 2 硫酸ジベカシン噴霧後の鼻粘膜電顕写真

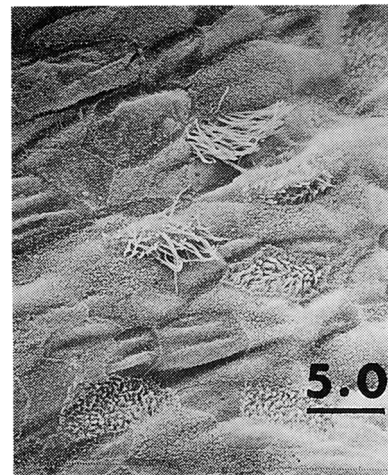


図 4 グルコン酸クロルヘキシジン噴霧後の気管分岐部電顕写真

は全例に線毛の脱落, 短小化がみられた。気管分岐部は全例で線毛のほとんどが脱落していた(図4)。

#### 5) グルコン酸クロルヘキシジン噴霧群

鼻粘膜は2例に粘膜の完全な剝離, 他の2例に線毛の脱落, 短小化と先端の彎曲がみられた(図3)。咽頭は3例に線毛の短小化と先端の彎曲, 他の1例に線毛の脱落がみられた。気管

#### 考 察

鼻副鼻腔疾患に対する経鼻的ネブライザー療法は日常臨床で広く用いられている。経鼻的に投与されたエアロゾル粒子は, 鼻腔のみならず, 下気道にも相当量が到達するものと考えら

れる。われわれが行った研究結果から<sup>1)</sup>、超音波ネブライザーは噴霧量の30%が胸部に沈着したことを考えると、経鼻的に行うネブライザー療法では常に下気道にも薬剤が沈着することを念頭においた使用法が、副作用を防止するといった点からも重要と思われる。従って、薬剤の下気道に対する影響も考慮した使用薬剤の選択、使用薬剤の濃度設定をする必要がある。

鼻粘膜に対する各種薬剤の影響については、これまで多くの報告がある。鼻粘膜の局所処置剤として広く使用されているキシロカインの頻回スプレーや塗布により、粘膜上皮の分泌機能亢進や上皮細胞の崩壊像まで多種多様な障害を認めたという報告がある<sup>2)</sup>。血管収縮性点鼻薬の長期乱用では、線毛上皮の脱落、扁平上皮化性、粘膜固有層の線維化、細胞浸潤などの慢性炎症性変化が認められたという報告がある<sup>3)</sup>。

今回われわれは、モルモットを用いて各種薬剤を投与した後に、主に走査型電顕による粘膜上皮細胞の観察を行い、エアロゾル粒子の下気道粘膜による影響について検討した。また鼻粘膜に対する影響についても観察し、下気道粘膜への影響と比較検討した。

生理食塩液噴霧群については、鼻粘膜、気管分岐部ともに4例中1例に線毛の乱れと彎曲、線毛の凝集様変化といった軽微な変化しかみられなかった。

モルモットγグロブリンと硫酸ジベカシンで鼻粘膜は線毛の乱れや短小化といった軽微な変化であるのに対し、気管分岐部ではモルモットγグロブリンで4例中1例、硫酸ジベカシンで4例中全例に線毛の脱落といった鼻粘膜への影響より強い変化が観察された。卵白アルブミンでも気管分岐部は全例に線毛の脱落といった強い変化がみられた。粘膜に対する組織障害の陽性対照薬としてグルコン酸クロルヘキシジンをを用いた結果は、鼻粘膜に粘膜の剝離や線毛の脱落といった強い変化が出現したが、気管にも全例に線毛の脱落がみられ、気管分岐部では線毛のほとんどが脱落するといった更に強い変化が認められた。

これらの結果をまとめてみると、モルモット

に経鼻的に超音波ネブライザーにて各種薬剤を投与すると、鼻粘膜はもちろんのこと、下気道、特に気管分岐部に、エアロゾル粒子の影響と考えられる強い変化が観察された。

星野ら<sup>4)</sup>は、モルモットに硝酸を吸入させ、下気道粘膜に起こる形態学的変化を走査型電顕で観察し、気管分岐部でみられた線毛の脱落や短縮といった障害は、1回高濃度吸入群より分割吸入群（連続4日間）において障害の範囲は広がったと述べている。一般に障害が連続して加わることにより、線毛細胞は変性脱落し、杯細胞の増加によっておきかえられ、さらに障害が続くと線毛上皮から重層扁平上皮へと移行するといわれている。

耳鼻咽喉科領域でのネブライザー療法は、慢性疾患に使用することが多く、比較的長期に連続使用することも少なくない。従って、経鼻的なネブライザー療法では、常に下気道粘膜に対するエアロゾル粒子の影響を考えて使用することが望まれる。

犬を用いたこれまでの報告では<sup>5)</sup>、生食噴霧によっても吸入時間を長くすることにより、肺に肺胞壁の肥厚を伴う顕著な組織障害が出現したことを、エアロゾル粒子の物理的障害が大きく関与していると推測している。

ネブライザー療法については、今後さらにエアロゾル粒子の粒径、吸入量、吸入時間、吸入期間についても検討する必要があると思われる。

## まとめ

モルモットに超音波ネブライザーを用いて各種薬剤を投与し、気道粘膜、特に下気道粘膜に与える影響について、走査型電顕を用いて検討した。その結果、線毛細胞の形態学的変化は、鼻粘膜は軽微な変化であったが、気管分岐部では線毛の脱落といった強い変化が観察された。

## 文 献

- 1) 石塚洋一，他：ネブライザーによるエアロゾル粒子の鼻腔内沈着率，耳展 35：269～274，1992。

- 2) 大山 勝：局所処置と鼻粘膜の病態生理，耳鼻と臨床 26：754～760，1980.
- 3) 飯沼寿孝，他：点鼻薬乱用の病理組織所見，耳展 17：73～78，1974.
- 4) 星野知之，他：有毒性および薬用エアロゾルによる気道粘膜の変化，エアロゾル療法の基礎と臨床，第80回日本耳鼻咽喉科学会パネルディスカッションモノグラフ：9～18，1979.
- 5) 熊谷丑二，他：ブロンカスマ・ベルナのネビュライザー投与における安全性に関する研究，第9回日本医用エアロゾル研究会報告：48～52，1986.

---

### 討 論

---

質問；大越（東邦大 第2耳鼻科）

- ① 気管分岐部に多いのは薬剤の付着が多いためか，又，鼻粘膜に少ないのは何故か。
- ② 気管分岐部の変化は可逆性なのか否か。

応答；石塚（帝京大 溝口）

- 1) 気管分岐部は解剖学的にも障害を受けやすい部位だと思う。エアロゾル粒子の衝突による障害，薬液の貯溜による障害が考えられる。
- 2) 薬液の濃度によっても障害の程度は違ってくる。下気道粘膜については検討しているが，強い変化は不可逆性の変化によると思う。