

FUNDAMENTAL STUDIES ON SERUM AND TISSUE CONCENTRATION OF AEROSOLIZED DKB IN CHRONIC SINUSITIS

Kounosuke Wakuda, Shiro Yamamoto, Takashi Matsunaga,
Yoshiyuki Kitaoku, Toshiaki Okasaka, Reiki Yagata,
Kazuhiro Ohta, Tsuneo Yoshikawa and Katsuari Yane

In the patients with the chronic sinusitis, DKB was administered nasally via a nebulizer and the DKB activity in serum and tissue were examined. The results were as follows :

1) When 25 mg or 40 mg of DKB was administered using a nebulizer, blood DKB level was low, suggesting that DKB can be safely used at these dose levels.

2) In patients whose meatus nasi medius remained patent, the tissue DKB level in the mucosa of the maxillary sinus was higher than the minimal inhibitory concentrations for the bacteria isolated from chronic sinusitis cases, suggesting that DKB is useful in conservative treatment.

慢性副鼻腔炎に対する DKB ネブライザー療法の基礎的検討 — 上顎粘膜・血中における DKB 濃度について —

和久田 幸之助 山本 史郎

県立奈良病院耳鼻咽喉科

松永 喬 北奥 恵之

奈良県立医科大学耳鼻咽喉科

岡坂 利章 矢形 礼貴

星ヶ丘厚生年金病院耳鼻咽喉科

太田 和博 吉川 恒男

県立三室病院耳鼻咽喉科

家根 旦有

榛原町立病院耳鼻咽喉科

はじめに

近年、慢性副鼻腔炎に対する保存的治療法としてさまざまな抗生剤を用いたエアロゾル療法が広く行われている。エアロゾル療法とは、最小の有効量で対象部位への最大の効果を出す事ができ、また、屈曲、陥凹部や血液の疎な部位へも薬剤有効量を到達する事ができ、抗生剤の有用な使用法の1つである。抗

生剤としては、水溶液として力価が安定しており、無味、無臭で、粘膜刺激性も少なく、かつ抗菌スペクトルが比較的広いという利点よりアミノ酸糖体抗生剤が使用しやすい薬剤の1つと考えられる。

今回、我々は慢性副鼻腔炎に対し、アミノ酸糖体抗生剤の1つであるDKBエアロゾル療法について、有効性と安全性について上顎

洞粘膜内DKB濃度と血中濃度を指標として検討し、若干の知見を得たので報告する。

対象および方法

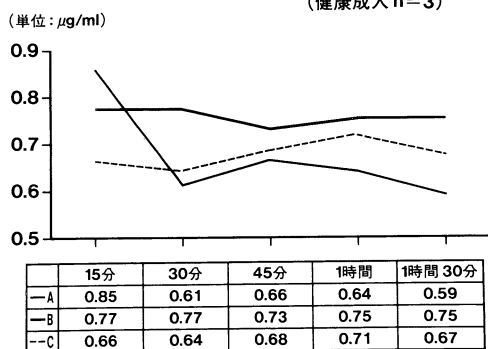
我々は本研究を以下の3つの研究方法により行った。なお、使用エアロゾル発生装置はオムロン社製NE-U10Bを使用した。

(1) DKB40 mg投与時の血中濃度経時的变化

正常成人3名に対しDKB40 mgエアロゾル投与後、15分、30分、45分、1時間、1時間30分後の血中濃度を経時的に測定した。結果は表1のごとくであり、DKB100 mg静脈内投与時の7.5 μg/ml, 100mg筋注時の5.5 μg/mlに比べて非常に低値を示し、DKB40 mgエアロゾル投与は安全に使用しうる投与量と考えた。また、経時的にはピークを認めなかった。以上の結果より、以後の(2)、(3)の研究方法として、DKB25 mgエアロゾル投与、投与後1時間30分の血中濃度を測定することとした。

表1.

DKB 40mg ネビュライザー投与による血中濃度
(健康成人 n=3)



(2) 中鼻道病変の差異による上顎洞粘膜内濃度と血中濃度の変化

対象として一側性副鼻腔炎で根治術施行症例34例とした。手術1時間前にDKB25 mgエアロゾル投与を行い、投与1時間30分後の上顎洞前壁粘膜濃度と血中濃度を測定し、この結果を術前の中鼻道の開存度により、開存、中等度開存、閉塞の3群にわけて比較検討した。

(3) 経中鼻道上顎洞開窓術による上顎洞粘膜内濃度と血中濃度の変化

両側慢性副鼻腔炎根治術例、10例を対象とした。初回側手術時に、(2)の方法に準じてDKBエアロゾル投与を行い、上顎前壁粘膜濃度と血中濃度を測定し、この手術時、同時に反対側上顎洞開窓術を施行した。一週後に上顎洞開窓術側に対し、(2)と同様の方法にてDKBエアロゾル投与を行い、根治術施行時に前壁粘膜濃度と血中濃度を測定し上顎洞開窓術による影響について検討した。

結 果

(1) 中鼻道病変による影響

前壁組織濃度の変化では、34例中、上顎洞粘膜を採取しえなかった5例を除く、29例について検討した。中鼻道閉塞群ではDKBが検出しえなかった症例が5例みとめられ、平均は、2.130 μgであった。中鼻道中等開存群は3例、平均3.647 μg、中鼻道開存群も3例と症例数は少ないが平均4.633 μgと高値を示した(表2)。

表2.

DKB ネビュライザー前壁組織濃度

(日抗基力価試験標準曲線法)

慢性副鼻腔炎DKB 25mg投与群 1.5hr採取

中鼻道状態 (検体数)	完 閉 (n=23)	中 等 度 (n=3)	完 開 (n=3)
検査値 (単位 μg)	2.10	1.570	4.070
	0	2.430	6.140
	0	1.950	0.730
	1.820	2.920	
	0.288	0.599	
	0.438	0	
	0.290	3.670	
	0.664	4.920	
	1.800	0	
	9.790	0	
	9.310	1.690	
2.730			
平均値	2.130	3.647	4.633

血中濃度は蛍光偏向イムノアッセイ法にて測定した。最小検出濃度0.02 μgを下まわった症例が中鼻道閉塞群で23例中19例、中鼻道中等度開存群では7例中3例みとめられたが、中鼻道開存群にはみとめられなかった。平均値は中鼻道閉塞群0.040以下、中鼻道中

等度開存群 0.067 以下、中鼻開存群 0.070 と
中鼻度が開存する程血中濃度も高くなる傾向
をみとめた (表3)。

表3.

DKBネビュライザー血中濃度

(蛍光偏向イムノアッセイ法: 最小検出濃度 0.02 μg)

慢性副鼻腔炎 DKB 25 mg 投与群 1.5 hr 採取

中鼻道状態 (株体数)	完 開 (n=23)		中 等 度 (n=7)	完 開 (n=4)
	0.02↓	0.02↓		
検査値 (単位 μg)	0.02↓	0.02↓	0.02↓	0.06
	0.02↓	0.02↓	0.02↓	0.13
	0.02↓	0.04	0.14	0.02
	0.02↓	0.02↓	0.06	0.07
	0.04	0.02↓	0.13	
	0.02↓	0.02↓	0.02↓	
	0.02↓	0.02↓	0.08	
	0.02↓	0.02↓		
	0.02↓	0.02↓		
	0.02↓	0.12		
	0.02↓	0.02↓		
	0.35			
平均値	0.040↓		0.067↓	0.070

(2) 経中鼻道上顎洞開窓術による影響

前壁組織濃度の変化ではDKBを検出しえ
なかった症例が非上顎洞開窓術側に3例、上
顎洞開窓術側に1例みとめた。平均値は非上
顎洞開窓術側 2.486 μg、上顎洞開窓術側 4.
443 μg と開窓術側が有意に高値を示した。

血中濃度では最小検出濃度 0.02 μg を下
まわる症例が非上顎洞開窓術側に7例、上顎
洞開窓術側に6例みとめ、平均は非上顎洞開
窓術側 0.04 μg 以下、開窓術側 0.06 μg 以
下と開窓術側がやや高値を示した (表4)。

表4.

両側慢性副鼻腔炎症例の血中及び組織濃度

慢性副鼻腔炎 DKB 25 mg 投与群 1.5 hr 採取

症例	血 中 濃 度 (μg)		前壁移行濃度 (μg)	
	初回手術側	反対側	初回手術側	反対側
1	0.02↓	0.07	0.438	0.639
2	0.02↓	0.02↓	0.290	0.664
3	0.02↓	0.02↓	1.800	0.730
4	0.02↓	0.02↓	9.790	9.310
5	0.20	0.14	2.730	1.570
6	0.12	0.06	2.430	19.500
7	0.13	0.02↓	0	16.900
8	0.02↓	0.02↓	0	2.920
9	0.02↓	0.02↓	0	3.670
10	0.02↓	0.08	0.492	0
平均	0.04↓	0.06↓	2.486	4.443

考 察

(1) 安全性について

慢性副鼻腔炎に対する局所抗生物質療法と
してネビュライザーは広く利用されており、
その全身への影響についても近年、注目され
ている。

我々は正常人に対しDKB40 mgエアロゾル
投与時の経時的变化および血中濃度について
検討したが、経時的变化では今野の報告¹⁾
と同様にピークを認めなかった。また、血中
濃度もDKB100 mg筋注投与の1/6~1/8
と安全に使用しようと考えた。慢性副鼻腔炎
患者に対するDKB25 mgエアロゾル投与によ
る血中濃度の結果でも、0.35 μg 以下を示し
た。以前より障害粘膜は粘液繊毛機能の低下
があり、投与された抗生物質が長期間粘膜に
とどまり、その結果吸収される機会が増加す
ることにより吸収が促進されると報告²⁾され
ているが、今回、我々が投与したDKB25 mg
は十分に安全な投与量と考える。

(2) 有効性について

上顎洞前壁粘膜組織内濃度は中鼻道閉塞群
2.130 μg、中等度開存群 3.647 μg、中鼻道
開存群 4.633 μg、上顎洞開窓術群 4.443 μ
g と組織内濃度は中鼻道病変に大きく開与す
ること明らかとなった。この結果を諸家の報
告^{3) 4)}による慢性副鼻腔炎検出菌とそのMI
C (DKB) を比較検討した (表5)。

表5.

慢性副鼻腔炎の検出菌

グラム陽性球菌	DKB (MIC μg/ml)
Streptococcus pneumoniae	≤0.2 ~ ≥100
Streptococcus pyogenes	1.56 ~ 25
Staphylococcus aureus	≤0.39 ~ ≥100
Staphylococcus epidermidis	0.05 ~ 12.5
グラム陰性桿菌	
Haemophilus influenzae	≤0.1 ~ 12.5
Bramhamella catarrhalis	≤0.39 ~ 6.25
Pseudomonas aeruginosa	≤0.39 ~ 12.5
Klebsiella pneumoniae	≤0.05 ~ 0.78

各群の組織内濃度はMICを十分に上まる結果を示している。しかし、中鼻道閉塞群には23例中5例に組織内にDKBを検出しえなかった事より、慢性副鼻腔炎に対するエアロゾル療法では、副鼻腔に薬物が直接侵入しなくとも中鼻道粘膜病変の改善が2次的に自然孔病変、副鼻腔病変の改善の可能性はあるが、中鼻道病変が高度な症例に対しては積極的に保存的手術を行い、その後にエアロゾル療法を試みることが治療期間の短縮とともに、副鼻腔炎根治術症例も減少させる可能性もあると考える。

ま と め

我々は、慢性副鼻腔炎に対するDKBネブライザー療法の基礎的検討を目的とし、上顎粘膜と血中DKB濃度を測定することにより以下の結果をえた。

1. DKB (25 mg・40 mg) ネブライザー投

与での血中濃度は低値を示し、安全に使用しえる。

2. 中鼻道開存症例では上顎洞粘膜のDKB組織濃度は慢性副鼻腔炎検出菌のMICより高く、充分保存的治療に有用な薬剤と考える。

文 献

- 1) 今野昭義：薬物の副鼻腔粘膜移行よりみた慢性副鼻腔炎に対するエアロゾル療法、医用エアロゾル研究会報告10：94～97、1987
- 2) 坂倉康夫 他：鼻粘膜からの抗生物質の吸収について、耳鼻臨床71：5：467～472、1987
- 3) 萩野仁 他：慢性副鼻腔炎における起炎菌の現状、耳喉55：347～353、1983
- 4) 石田稔 他：副鼻腔貯留液および粘膜表層上に認められた検出菌について、日耳鼻86：1445～1460、1983

質 疑 応 答

質問 高坂 知節（東北大）

- ① 中鼻道の開存の程度についてどのような基準を用いたか。
- ② 自然口から貯留液の流出してきているような例も中鼻道が開いていれば開存とするのか。
- ③ ネブライザー前処置の重要性についてどう考えるか

返答 和久田幸之助（県立奈良病院）

①②中鼻道の開存状態は主治医の判定であり、中鼻道から分泌物が出ていてもこれは自然孔が開存している事より鼻処置等により薬剤の侵入も可能となるので中鼻道が開存しておれば開存例としている。

③中鼻道の鼻処置群と非鼻処置での比較は行っていないが今回の発表のように症例により鼻内開放術とネブライザー療法により根治手術症例は減少すると考える。