

## エアロゾルによる副鼻腔への薬剤移行の検討

伊佐治 広子 鈴木 賢二 高木 一平 宮本 直哉 馬場 駿吉

名古屋市立大学耳鼻咽喉科学教室

小林 武弘

春日井市民病院耳鼻咽喉科

田中 伊佐武

厚生連海南病院耳鼻咽喉科

横田 明

東市民病院耳鼻咽喉科

杉山 和子

名城病院耳鼻咽喉科

## A CLINICAL STUDY OF SURFACE AND TISSUE TRANSITIONAL CONCENTRATIONS OF AN ANTIBIOTIC WITH AEROSOL TO PARANASAL SINUSES

Hiroko Isaji, Kenji Suzuki, Ippei Takagi, Naoya Miyamoto, Shunkichi Baba

Department of Otorhinolaryngology, Nagoya City University

Takehiro Kobayasi

Department of Otorhinolaryngology, Kasugai City Hospital

Akira Yokota

Department of Otorhinolaryngology, Nagoya City Higashi Municipal Hospital

Isamu Tanaka

Department of Otorhinolaryngology, Kainan Hospital

Kazuko Sugiyama

Department of Otorhinolaryngology, Meijo Hospital

Surface and tissue transitional concentrations of 3% FOM aerosol to paranasal sinusitis were examined in 15 patients (17 sides) who underwent Caldwell-Luc operation.

Jet type nebulizer and ultrasonic type nebulizer were used for 4ml 3% FOM nebulization during the operation. Concentrations from each part of paranasal sinus were measured with bioassay using *Proteus* sp. MB838.

When the concentrations with between jet type nebulizer and ultrasonic type nebn-

lizer were compared, ultrasonic type nebulizer got higher transitional concentrations at two parts of maxillary sinus surface than jet type nebulizer. No difference was found between jet type nebulizer and ultrasonic type nebulizer at maxillary sinus mucosa, nasal surface and nasal mucosa.

The differences of compliance of maxillary sinus between when we closed the bony window with subcutaneous tissue and when we did it with silicone sheet before the FOM nebulization was also ex-

aminated. No significance was found in the mean concentration of FOM at both maxillary sinus surface and tissue between with silicone sheet and without silicone sheet.

These results suggested that ultrasonic

はじめに

副鼻腔炎に対する局所療法の1つであるネブライザー療法は、投与方法が簡便であり、安全性が高いことから日常診療で広く活用されている<sup>1)</sup>。今回我々は、鼻腔・副鼻腔の種々の部位へのエアロゾルの移行濃度について、ネブライザーの型別及び部位別に比較検討したので報告する。

対象・方法

今回の検討は、平成5年9月から平成6年8月までの間に、名古屋市立大学病院及び関連施設で、術前同意を得たCaldwell-Luc法手術患者15名17側を対象に行った。ネブライザーは4症例にジェット型を、13症例に超音波型を用いた。

手術時、上顎洞自然孔を径7ミリ程度に開放し、十分止血する。上顎洞底の血液・貯留液を吸引後、上顎洞の自然孔付近と外側下方、さらに中鼻道に2から3枚の滅菌ペーパーディスクを置き上顎洞開窓孔を塞いで3% fosfomycin (FOM) 4mlの噴霧を行った。ネブライザー終了後、直ちにペーパーディスクを取り出し、同時に別のペーパーディスクで上顎洞底の貯留液を採取した。またネブライザー終了1時間後の血清と、ネブライザー終了30分後の鼻腔及び上顎洞組織も採取し、これらへのFOMの移行を検討した (Fig. 1)。

FOM濃度測定は、*Proteus* sp. MB 838を検定菌としたバイオアッセイ法で行った。

FOMは、幅広い抗菌力を示し、ネブライザー溶液としても適した諸性状を有するため、今回はこれを使用した<sup>2)3)</sup>。

type nebulizer was more effective way to treat paranasal sinusitis than jet type was, and the change of maxillary sinus compliance by making bony window was not in need of consideration.

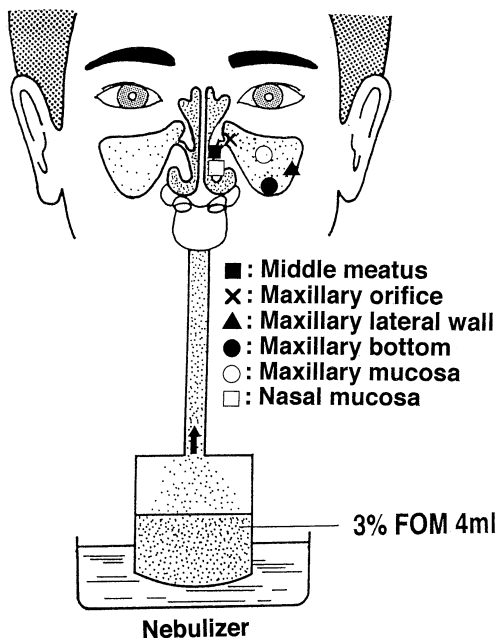


Fig. 1 Sites where FOM concentration was measured

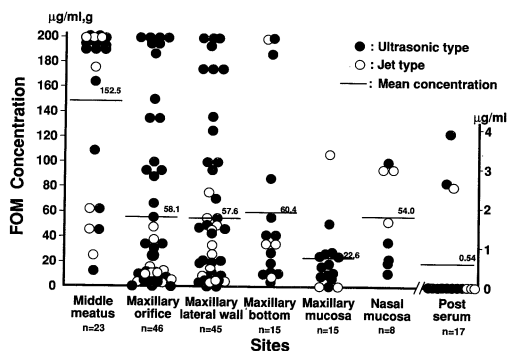


Fig. 2 FOM concentrations at each site

また、骨窓を設けることによる上顎洞内のコンプライアンスの変化を検討するために、ネブライザーを行う際に、13症例では骨窓を

軟部組織のみで覆い、4症例では1mm厚のシリコン板で骨窓を塞いだ後に軟部組織で覆って各部位への移行濃度を測定した。

## 結 果

各測定部位におけるFOM濃度のグラフを示す (Fig. 2)。各測定部位ごとの平均値は、

Type	Site						
	Middle meatus	Maxillary orifice	Maxillary lateral wall	Maxillary bottom	Maxillary mucosa	Nasal mucosa	Post serum
Ultrasonic	159.8 (n=15)	73.3 (n=34)	68.6 (n=33)	57.3 (n=12)	19.4 (n=12)	38.1 (n=5)	0.50 (n=13)
t test	NS	p=0.0002	p=0.0084	NS	NS	NS	Imp.
Jet	138.7 (n=8)	14.9 (n=12)	27.9 (n=12)	69.6 (n=4)	35.4 (n=3)	80.2 (n=3)	0.64 (n=4)
Total	152.5 (n=23)	58.1 (n=46)	57.6 (n=45)	60.4 (n=16)	22.6 (n=15)	54.0 (n=8)	0.54 (n=17)

NS: Not significant; p: p value; Imp: Examination impossible

Table 1 Mean concentration of FOM aerosol on each site with each type of nebulizer

	Site					
	Middle meatus	Maxillary orifice	Maxillary lateral wall	Maxillary bottom	Maxillary mucosa	Nasal mucosa
Without Silicon	108.6 (n=11)	64.5 (n=34)	59.7 (n=33)	58.5 (n=13)	23.6 (n=14)	58.5 (n=7)
t test	p=0.005	NS	NS	NS	NS	NS
With Silicon	192.7 (n=12)	40.1 (n=12)	52.3 (n=12)	68.4 (n=3)	8.6 (n=1)	21.9 (n=1)
Total	152.5 (n=23)	58.1 (n=46)	57.7 (n=45)	60.4 (n=16)	22.6 (n=15)	53.9 (n=8)

NS: Not significant; p: p value

Table 2 Mean concentration of FOM aerosol on each site with/without silicon

それぞれ中鼻道が $152.5 \mu\text{g}/\text{ml}$ 、上顎洞内の自然孔が $58.1 \mu\text{g}/\text{ml}$ 、外側壁が $57.6 \mu\text{g}/\text{ml}$ 、上顎洞底が $60.4 \mu\text{g}/\text{ml}$ であり、組織内への移行はそれぞれ上顎洞粘膜が $22.6 \mu\text{g}/\text{g}$ 、鼻腔粘膜が $54.0 \mu\text{g}/\text{g}$ であった。血清中への移行は平均 $0.54 \mu\text{g}/\text{ml}$ であった。

各測定部位でのFOM濃度の平均値をネブライザーの型別に示す (Table 1)。中鼻道・上顎洞底・上顎洞粘膜・鼻腔粘膜ではFOMの移行はネブライザーの型別による有意差は認められなかったが、自然孔・外側壁へのFOMの移行は、超音波型を用いた方がジェット型を用いた場合より良好であるという結果が得られた。

各測定部位でのFOM濃度の平均値をシリコン板使用の有無で示す (Table 2)。中鼻道表面のみシリコン板使用時の方が移行が良好であったが、その他は表面・粘膜内ともにシリコン板使用の有無による移行の差は認められなかった。

## 考 察

慢性副鼻腔炎に対するネブライザー療法は、薬剤を直接局所に投与でき、全身的な副作用も少なく、簡便で苦痛も伴わないため、日常外来診療では広く用いられている。しかし高度の慢性副鼻腔炎症例では、自然孔が閉塞または狭窄している症例が多く、ネブライザーによる薬物の十分な副鼻腔移行は期待できない<sup>4)</sup>。今野は、自然孔径が $1 \text{ mm}$ 以下になると薬剤の副鼻腔への移行は著明に減少すると報告している<sup>5)</sup>。今回の検討では、手術時に自然孔径を $7 \text{ mm}$ 程度に開放して、鼻腔・上顎洞の表面及び粘膜内へのFOMの移行を調べた。

FOMの各測定部位での移行は、ややばらつきが大きくなっているが、これは手術時の血液がディスクに付着すると、測定値が下がることや、症例によって自然孔の開放の程度に若干差があったからではないかと思われる。しかし全体の平均値をみると鼻腔・上顎洞で

は表面・粘膜内ともに高濃度の移行が認められ、血清中への移行はほとんどの症例で認められなかった。

シリコン板使用の有無による移行の違いについては、鼻腔表面でシリコン板使用時の方が移行濃度が高かったが、上顎洞内に関しては表面・粘膜内ともに移行に有意差はなく、骨窓をあけることによる上顎洞内のコンプライアンスの変化は考慮する必要がないと思われる。上顎洞へのFOMの移行に変化は生じないと思われた。

また今回はエアロゾル発生装置として、ジェット型ネブライザーと超音波型ネブライザーの2つの型を用いて薬剤の移行を比較検討した。エアロゾル発生装置には、スプレー型・アトマイザー・ジェット型ネブライザー・超音波型ネブライザーなどがあり、それぞれ発生する粒子径が違っているとされている。ジェット型は $0.5 \sim 0.7 \mu\text{m}$ の小粒子の比率が高く、超音波型は $2 \sim 4 \mu\text{m}$ の粒子径のものが多くとされている。上顎洞への移行の至適サイズは $2 \sim 5 \mu\text{m}$ とされている<sup>6)</sup>。ネブライザーの型別でみると、鼻腔では表面・粘膜内ともにどちらの型のネブライザーを用いても移行は良好であったが、上顎洞表面ではジェット型に比べ超音波型の方が移行は良好であるという結果が得られた。これはすでに述べたように、上顎洞へ移行の至適エアロゾルのサイズが、超音波型ネブライザーの発生するものに一致することからこのような結果が得られたと思われた。

以上より軽度の副鼻腔炎はもちろんのこと、中鼻道を適度に開放すれば中等度～高度慢性副鼻腔炎においてもネブライザー療法は有用であると思われた。また使用するネブライザーはジェット型より超音波型の方が上顎洞表面への移行は良好で、有用性は高いと考えられた。

## ま と め

1. Caldwell-Luc法で手術を施行した15例17側に対し、手術時、ジェット型及び超音波型ネブライザーを用いて3% FOM 4 mlの噴霧を行い、鼻腔・副鼻腔の種々の部位へのFOMの移行を調べた。
2. 上顎洞表面への移行は、超音波型を用いた方がジェット型を用いた場合より良好であった。
3. 骨窓を設けることによる上顎洞のコンプライアンスの変化については、骨窓をシリコンで塞いだ場合と塞がなかった場合で、上顎洞表面・粘膜内ともに薬剤の移行に差はなく、考慮する必要はないことが確認された。

## 参 考 文 献

- 1) Kenji Suzuki, Takehiro Kobayashi and Shunkichi Baba : Local use of Antibiotics for Paranasal Sinusitis. In : I. Y. Park, ed. Proceedings of the International Symposium of Infection and Allergy of the Nose. American J. Rhinol. 8 : 306-307, 1994.
- 2) 小林武弘 他 : Fosfomysin 鼻科用剤のネブライザー療法における実験的研究 (耳鼻咽喉科展望投稿中)
- 3) 今野昭義 : 鼻科用ホスホマイシンの鼻粘膜腫張度および鼻粘膜繊毛機能に与える影響 ; 耳鼻と臨床, 37巻2号別冊, 1991, 3月
- 4) 馬場駿吉 : 上気道感染症に対するエアロゾル療法の臨床的検討. 第80回日耳鼻総会学術講演会パネルディスカッション資料 東京, 1979.
- 5) 今野昭義 : エアロゾル療法の適応と実際 ; 耳鼻咽喉科・頭頸部外科 MOOK No 1, 1986, 175-187.
- 6) 鈴木淳一 他 : パネルディスカッション・エアロゾル療法の基礎と臨床 ; 日耳鼻82, 1290-1302, 1979.