局所投与抗生剤の鼻、副鼻腔粘膜組織内移行に関する検討

は せ がわ かん じ なか い よし あき
長谷川 寛 治・中 井 義 明

緒 言

鼻炎、副鼻腔炎に対する治療の内、保存的治療として、抗生剤、酵素製剤、抗ヒスタミン剤、副腎皮質ホルモンなどが使用されている。特に抗生剤に関しては次々と新しい製剤が開発されるが、慢性疾患に対しては、その効果に疑問の点が多い。その問題点の一つとして細菌の最小発育阻止濃度との関係において、病巣組織内の抗生物質濃度の問題点があると考えられる。従来、鼻炎及び副鼻腔炎に対する効果は、投与された抗生剤が鼻腔および副鼻腔の他覚的所見ならびに自覚的所見に、どのような影響を与えるかによって判定が行なわれてきた¹⁾²⁾。あるいはまた病巣組織内の抗生物質濃度の点からも検討がなされ、多くの報告^{3)~5)}がみられるが、いずれも十分な知見が得られているとはいえない。つまり慢性鼻炎、慢性副鼻腔炎の場合、全身投与では、粘膜内移行度は極めて不良で、従って粘膜内濃度も低く、有効濃度を確保し難いといえる^{6)~8)}。この点局所投与が望ましいと考えられる。今回、私共は CEZ (Cefazolin) のネブライザー投与と上顎洞注入による粘膜への吸収ならびにその病理組織学的所見との関係を検討した。

方 法

鼻茸切除術、下甲介切除術、および慢性副鼻腔炎根治術を施行した際の病巣剔出標本を試料とした。鼻茸切除術、下甲介切除術の場合は、術前約30分前に鼻腔内を生食水で洗浄後、蒸留水2ccに溶解した Cefazolin (以下 CEZ と略す) 0.5g のネブライザーを行なった。副鼻腔炎根治術の場合は、術前約3時間前に上顎洞穿刺を行ない、生食水による洞洗浄後、蒸留水3ccに溶解した CEZ 1g の洞内注入を行なった。剔出した鼻腔および副鼻腔粘膜は、分泌物、血液その他を100ccの生理的食塩水にて約5分間洗浄し、ガーゼで充分清拭し、可及的速やかに判定した。なお副鼻腔炎根治術の場合は、上顎洞下部および後部の粘膜を試料とした。一方手術時の麻酔は、鼻茸切除では4%キシロカ

イン2ccの表面麻酔、下甲介切除の場合1%キシロカイン約1ccの粘膜内麻酔、上顎洞粘膜採取の場合は局所への薬物使用は避けた。

測定方法：薬剤組織内濃度測定は、Disc法で生物学的方法によった。試験菌は、*Bacillus subtilis* ATCC-6633 を用いた。標準曲線作製時の希釈液は、phosphate buffer を使用し、培地は普通寒天培地(ポリペプトン5g、肉エキス3g、クエン酸ナトリウム10g、寒天末10g、に水を加えて1000mlとする)培養時間は20時間、培養温度は37°Cを用いた。組織の処理は、組織重量と等量の1/15 M phosphate buffer (pH 7.0) を加え、ポリトロンホモゲナイザーで処理後、3000r.p.m 10分遠心分離し、その上清液について Bioassay を行なった。

Concentration of a Locally Administered Antibiotic into the Nasal and Paranasal Sinus Mucosa.
Kanji Hasegawa and Yoshiaki Nakai.

*大阪市立大学医学部耳鼻咽喉科学教室(主任：山本 馨教授)

成 績

検体は鼻茸20例、肥厚性鼻炎16例、慢性副鼻腔炎15例で、CEZ の組織内濃度は図1に示されている如くである。採取試料による差がかなり多いが、鼻茸組織内濃度は平均 14 mcg/g、下甲介粘膜では平均 27 mcg/g、上顎洞粘膜では平均 69 mcg/g であった。上顎洞粘膜組織内濃度が最大であるが、これは薬剤の投与量が大である事（2倍）、投与方法が異なる事が大きな因子であると考えられる。同一疾患においても、その組織内濃度に大きな差がみられるので、次に上記三種類各例について病理組織的検索を行なった。各研究者によって病理組織的分類法がやや異なり、また同一症例についてでも、各型が混在している例も多くみられたが、おおよその傾向として以下の型のように大きく

分類を試みた。鼻茸では、細胞浸潤型、浮腫型、線維型、これらの混在した混合型（図2、図3）、下甲介粘膜では実質の増大があって細胞数増加が少ない肥大型、細胞数増加が主である肥厚型、およびこの両者の混合型（図4、図5）、慢性副鼻腔炎粘膜では、浮腫型、肉芽型、線維型、炎症像軽度の軽症型（図6、図7）に分類した。各症例についての組織内濃度と病理組織との関係は、表1、2、3に示している。鼻茸では、浮腫型に薬剤の浸入量が他の型に比べ著しく少なく、下甲介粘膜では、肥大型が肥厚型に比べ薬剤の浸入の程度が大であった。慢性副鼻腔炎粘膜では、細胞浸潤の大である肉芽型が、薬剤浸入量は少なく、軽症型は大であった。

図1 CEZ 投与後の鼻茸、肥厚性鼻炎、慢性上顎洞炎各粘膜組織内濃度

表1 CEZ (0.5g) ネブライザー投与後の鼻茸組織内濃度およびその病理組織型。

鼻茸		
症 例	組織内濃度 (mcg/g)	病理組織
1	19.5	浸 潤 型
2	5.22	浮 腫 型
3	1.44	浮 腫 型
4	1.32	浮 腫 型
5	5.1	線 維 型
6	6.2	浮 腫 型
7	13.8	混 合 型
8	57.1	浸 潤 型
9	0.95	浮 腫 型
10	54.6	浸 潤 型
11	9.7	線 維 型
12	3.7	浮 腫 型
13	4.3	浮 腫 型
14	28.8	浸 潤 型
15	11.9	混 合 型
16	23.6	浸 潤 型
17	2.4	浮 腫 型
18	3.1	浮 腫 型
19	26.3	浸 潤 型
20	18.6	浸 潤 型

表 2 CEZ (0.5g) ネブライザー投与後の下鼻甲
 介粘膜内濃度およびその病理組織型.

肥厚性鼻炎

症 例	組織内濃度 (mcg/g)	病理組織
1	110.0	肥 大 型
2	61.5	肥 大 型
3	3.3	肥 厚 型
4	18.0	肥 大 型
5	6.4	肥 厚 型
6	2.8	混 合 型
7	7.9	肥 厚 型
8	45.1	肥 大 型
9	56.3	肥 大 型
10	42.4	肥 大 型
11	6.6	肥 厚 型
12	19.2	肥 大 型
13	5.3	肥 厚 型
14	3.4	肥 厚 型
15	8.6	混 合 型
16	39.6	肥 大 型

表 3 CEZ (1.0g) 上顎洞内注入後の粘膜内濃度
 およびその病理組織型.

慢性上顎洞炎

症 例	組織内濃度 (mcg/g)	病理組織
1	45.0	肉 芽 型
2	39.0	肉 芽 型
3	81.9	軽 症 型
4	33.0	肉 芽 型
5	76.5	軽 症 型
6	180.0	軽 症 型
7	196.0	軽 症 型
8	20.1	肉 芽 型
9	76.0	軽 症 型
10	23.5	肉 芽 型
11	32.4	浮 腫 型
12	72.5	浮 腫 型
13	28.5	肉 芽 型
14	74.5	軽 症 型
15	65.6	線 維 型

考 察

鼻炎、副鼻腔炎に対する保存的療法として、ネブライザーは 1949年西端⁹⁾により我国にはじめて紹介されて以来、耳鼻咽喉科で最も手軽に使える治療法の一つとして用いられている¹⁰⁾. このネブライザーに使用する薬剤として、抗生剤、酵素製剤、抗ヒスタミン剤、副腎皮質ホルモンなど、各種の薬剤が使用されている. このネブライザーの効果に関しての報告¹¹⁾²⁾とともに、鼻、副鼻腔粘膜病的組織内の抗生物質濃度に関しては、古くは坂倉の報告が、最近になっては、守安ら³⁾、藤谷ら⁴⁾、三吉ら⁵⁾の報告がみられる. 守安ら³⁾は、AB-PC (aminobenzyl penicillin), MCI-PC (methylchlorophenyl isoxazolyl penicillin, AKM (aminodeoxy kanamycin) の全身投与では、AB-PC 125~250mg 投与にて約 0~1mcg/g, MCI-PC 125~250mg 投与にて約 0~2 mcg/g, AKM 200 mg 投与にて 0~30 mcg/g でいずれも今回の私共の CEZ 測定値に比べ低い値を示している. ネブライザーによる局所投与では、AB-PC

25~50mg 投与にて約 0~0.15 mcg/g, AKM 20~50mg 投与にて 0~5mcg/g といずれも、私共の今回の CEZ による成績より低い値を報告している. 一方、副鼻腔粘膜は、全身投与では、肉眼的所見で浸潤傾向のものに高い濃度の移行を認め、次いで浮腫傾向、低いのは線維化傾向のものであり、局所投与では、浮腫傾向のものに高い値で、次いで浸潤傾向、低いのは線維化傾向のものであったと報告している. 藤谷ら⁴⁾は AB-PC 500mg 全身投与で上顎洞粘膜内移行濃度は、1 時間後では測定不能、2 時間後、0.41mcg/g, 3 時間後 0.69mcg/g と報告している. いずれも私共の測定値に比し低い値を示している. この原因にはいろいろ考えられるが、今回投薬された抗生剤の量は、日常臨床に使用されている量よりもかなり大量である事、あるいはネブライザーによる投与法による際の下鼻甲介、鼻茸内の CEZ 濃度に比較して、洞内注入した場合の副鼻腔粘膜内濃度が大である事より、投与法の差によっても粘膜内移行量が

かなり異なるものと考えられる。一方採取された組織の薬剤濃度を測定する際、その表面に附着した抗生剤を滅菌生食水で洗浄するのが一般に行なわれており、また生食水を数回とりかえて洗浄している報告¹²⁾もみられる。この場合の測定値はかなり低濃度となると考えられる。採取された組織を数回に亘り充分洗浄した場合は、その表面に附着した抗生剤とともに組織内の抗生剤もある程度流出する可能性もあるので、私共は生食水洗浄を一回のみにとどめた事にも、他報告におけるよりも高濃度の値がみられた原因の一つになるであろう。しかもこの場合は、組織内抗生剤の流出が防がれると同時に組織表面にある抗生剤が残存する可能性もあり、この点も考慮に入れなければならない。

今回の方法で局所に投与された抗生剤が、鼻、副鼻腔粘膜内に移行する事が判ったが、粘膜内のどの部分にどの様にして浸入するものであるかを知るには、抗物質投与後、粘膜内の組織学的な移行の検索が必要となる。図8はテトラサイクリン系薬剤を、鼻腔内にネブライザー投与した場合の下鼻甲介粘膜の蛍光顕微鏡像であり、上皮層ならびに鼻腺内に強い蛍光がみられ、これらの部位に薬剤が浸入している事が判る。更に微細に検索する為には、電子顕微鏡の検索が有用である為この検討を行なった。図9は追跡子として家兎上顎洞内に注入した

Horseradishperoxidase が線毛細胞間に浸入している事を示すものである。この微粒子は線毛細胞内に pinocytosis の形式で吸収されて後、細胞間隙を主とした通路として、粘膜下層に浸入する事が判る。なお組織学的な薬物移行の検索のための試料作成法の詳細および文献の考察は中井¹³⁾を参照されたい。今回使用した CEZ は分子量ならびに化学構造式が上記追跡子と異なるので同等に扱うことはできないが、上の様な形式で粘膜内に浸入することも推定される。しかしこの形態の検索は、正常上顎洞粘膜に関して行なったものであり、病的粘膜に関しては異なる所があることは考えられるが、一つの進入形式として推測することができる。

今回の定量的方法による検索では、肥厚性鼻炎、副鼻腔炎においては、炎症性細胞浸潤の少ない例が組織内 CEZ の量が大であった。一般に急性炎症の場合、外部より粘膜内への物質の吸収が、正常時に比べ多いといわれる¹⁴⁾。慢性炎症の場合は、その組織像より推定すると、正常に近い像を示すほど、その吸収率が大であるといえるであろう。他方気道粘膜上皮細胞表面には、分泌腺よりの分泌液を主体とする粘液層が存在し、これが外部より粘膜内への異物の浸入を妨げる大きな因子となっている。ゆえに粘液層を除去する作用をもつ表面活性剤などの併用は臨床上有用であるといえる。

む す び

局所投与された抗生剤 CEZ (Cefazolin) の鼻、副鼻腔粘膜への浸入の状態を生物学的定量法により検索し、次の結果を得た。

1. 局所に投与された CEZ は、組織内に移行する。
2. その移行量は、従来報告されている全身投与によるものよりは大きい。
3. 肥厚性鼻炎、慢性副鼻腔炎については、病理組織学的にみて、細胞浸潤の少ない例が組織内濃度が大である。

以上より鼻疾患に対して、抗生物質の局所応用がかなり有効である事が証明された。

稿を終るにあたり、御指導御校閲を賜りました山本馨教授に深謝いたします。

本論文の要旨は第170回耳鼻大阪地方会において発表した。

参 考 文 献

- 1) 佐藤良暢, 浅野 登, 坂口富美, 兵 昇, 阿部 鑑儀, 鈴木由夫, 鶴岡和夫, 中村義明, 松井隆夫, 山脇吉次, 吉田二郎: 副鼻腔炎に対するネブライザー療法の再検討, 薬剤組合せの一例とその効果. 耳鼻臨床 66 : 1139~1151, 1972.
- 2) 種村恭夫, 藤井尚子: 鼻疾患におけるベータメサゾン液のネブライザー使用経験について. 耳喉 40 : 415~421, 1968.
- 3) 守安靖康, 奥野恒弥, 鎌数清磨, 大城 修: 抗生剤の血中及び鼻腔, 副鼻腔粘膜組織内濃度に関する2, 3の知見. 耳鼻臨床 66 : 443~482, 1973.
- 4) 藤谷哲造, 志水雄輔, 井之口順, 岡 暉邦, 窯田洋一郎, 雲井健雄, 辻 一江, 山口昭二: 慢性副鼻腔炎上顎洞粘膜上への抗生物質浸透性におよぼす蛋白分解酵素の影響. 耳鼻臨床 66 : 557~565, 1973.
- 5) 三吉康郎, 大山 勝, 莊司邦夫, 山際幹和, 森川謙三: sulfobenzylpenicillin の慢性副鼻腔炎粘膜ならびに膜性扁桃炎組織内移行に関する研究. 耳鼻臨床 67 : 889~894, 1974.
- 6) 五十嵐真: 慢性副鼻腔炎における上顎洞粘膜への抗生物質移行度に関する研究(筋注の場合). 日耳鼻 81 : 1440~1461, 1958.
- 7) 岩沢武彦, 木戸 勉: Hetacillin の抗菌力, 血中濃度, 尿中排泄, 組織内移行ならびに臨床的応用に関する検討. 耳喉 41 : 691~701, 1969.
- 8) 高須照男: 慢性副鼻腔炎における薬物療法の基礎的諸問題. 耳展 9 : 補4 : 390~401, 1966.
- 9) 西端驥一: 慢性副鼻腔炎の化学療法. 日本医事新報 No. 1295 : 3~4, 1949.
- 10) 椿 茂和: ネブライザー療法の最近の考え方. 耳展 11 : 285~287, 1968.
- 11) 坂倉光蔵: 慢性副鼻腔炎に対するペニシリン陰圧煙霧療法の研究. 日耳鼻 56 : 5 : 330~359, 1953.
- 12) 馬場駿吉: 鼻, 副鼻腔粘膜よりの吸収, 臨床的見地より. 第11回鼻副鼻腔基礎問題研究会 1974.
- 13) 中井義明: 鼻, 副鼻腔粘膜よりの吸収, 形態的見地より. 耳鼻 1975. 印刷中
- 14) 栗田二郎: 上顎洞における色素吸収機能についての実験的研究. 耳鼻臨床 44 : 444~446, 1951.

(原稿到着: 昭和50年3月4日
別刷請求先: 長谷川寛治
〒545 大阪市阿倍野区旭町1の5の7
大阪市立大学医学部耳鼻咽喉科学教室)

附 図 説 明

- 図2 鼻茸 細胞浸潤型
- 図3 鼻茸 浮腫型
- 図4 下鼻甲介粘膜 肥大型
- 図5 下鼻甲介粘膜 肥厚型
- 図6 上顎洞粘膜 肉芽型
- 図7 上顎洞粘膜 軽症型
- 図8 テトラサイクリン系薬剤ネブライザー投与後の下鼻甲介粘膜螢光顕微鏡像. 粘膜上皮および鼻腺内に強い発色がみられ, 上皮下層間質内にも軽度の浸入がみられる.
- 図9 上顎洞内 Horseradish peroxidase 注入後の家兎上顎洞粘膜. HRP (矢印)は線毛細胞表層部とともに pinocytosis によると思われる細胞内浸入及び細胞間隙へ浸入しているのが認められる. (×6000)

長谷川・中 井 論文 附 図 (その 1)

図 2

図 3

図 4

図 5

長谷川・中井論文附図(その2)

図 6

図 7

図 8

長谷川・中 井 論文 附 図 (その 3)

図 9