薬 物

鼻粘膜からの抗生物質の吸収について

坂倉 康夫・大井 益一・三井 洋・三吉 康郎

Uptake of Antibiotics by Nasal Mucosa

Yasuo Sakakura, Masuichi Ohi, Hiroshi Mitsui and Yasuro Miyoshi

(Mie Univ.)

The antibiotics, Sulfobenzyl-Penicillin (SB-PC) and Aminodeoxykanamycin (AKM), administered nasally by nebulizer were taken up by nasal mucosa and transported to the circulation. A microbiological agar diffusion method was used for the antibiotics assays in the serum. In 6 of 12 patients with chronic sinusitis administered nasally SB-PC in a dose of 500 mg, the SB-PC activity was detected, while in 1 of 11 control subjects the activity in the serum was detected. The difference for the ratio of detection of SB-PC activity in the serum was statistically significant between the patients with chronic sinusitis and control ($P < 0.025$). At one hour after nasal administration of AKM in a dose of 100 mg, the mean concentration in the serum was $0.75 \text{ mcg/ml} \pm 0.21$ in 15 chronic sinusitis patients, and $0.51 \text{ mcg/ml} \pm 0.11$ in 19 control subjects. The difference of mean AKM concentration between patients and control was highly significant ($P > 0.005$). These facts indicate that chronic inflammatory change of the nasal mucosa may enhance the uptake of antibiotics by nasal mucosa.

鼻腔は吸気中の異物が生体と最初に生物学的交渉をはじめる部位である。これらの異物の多くは鼻腔の粘液層にとらえられて粘液纖毛機能によって咽頭へ輸送される¹⁾。この間ある種のウィルス、細菌は上皮に付着、侵入し炎症を惹起するが、一方では抗原性を持つ非生物性異物も胃腸系を経ることなく直接気道局所から生体内に侵入することによって生体感作することが知られている²⁾。このように鼻粘膜には異種蛋白を含めて種々の物質にたいして吸収能があることは知られているが、その機序については充分解明されているとはいえない。

今回私共はネブライゼーションによって鼻局所に投与された抗生物質の血中濃度を測定し、鼻粘膜よりの抗生物質の吸収性について検討を加えた。SB-PCとAKMを用いたのは、前者は胃腸管からの吸収が良好とはされていず³⁾、後者では胃腸管から吸収されないとされているからである。

研 究 方 法

1) 使用薬剤と投与方法: Sulfobenzyl-kanamycin (AKM) 100mgを1.5mlの生食に溶解し、ネブライザー (0.3kg/cm²) によって鼻腔

内に投与した。全量のネブライザーに要する時間は約6分であった。

2) 研究対象：研究対象としたのは全て当耳鼻咽喉科臨床で慢性副鼻腔炎の診断のもとに入院手術を行なった33例である。対照群は原則として正常の鼻鏡所見を示し、研究時に自他覚的に鼻症状のなかったのべ30例で、内8例はSB-P C, AKM群ともに対照として用いた。ただし、内1例はSB-P C研究時に軽度の急性上気道炎症状を訴えた。

SB-P C群では13才から72才までの計18例であり、対照群は24才から41才までの11例である。AKM群では対象は14才から65才までの計15例で、対照群は20才から41才までの計19例である。

3) 薬物の血中濃度測定法：SB-P C群ではネブライザー終了後15分、30分、1時間、2時間を症例によって組み合わせ、採血を行なった

AKM群では全例ネブライザー終了1時間後に採血を行なった。

抗生物質の血中濃度の定量は生物学的活性濃度測定法で行なった。SB-P Cの検定菌としては *Pseudomonas aeruginosa* NCTC 10490株を用い、薄層円筒平板法によった。検定培地はD. S. T. 寒天 (Oxoid 社, pH 6.5) である。標準曲線の作製にはSB-P Cを0.1Mリン酸緩衝液 (pH 7.0) で希釈し、100, 25, 6.25, 1.56 mcg/mlの溶解液を用いた。

AKMの検定菌には *Bacillus subtilis* ATCC 6633株を用い、薄層円筒平板法によった。検定培地はMycin assay agerを使用し、標準曲線の作製にはAKMを0.1Mリン酸緩衝液 (pH 8.0) で希釈し、8, 4, 2, 1.5 mcg/mlの溶液を用いた。検体は0.1Mリン酸緩衝液 (pH 8.0) で3倍希釈液として検定した。

研究 結果

1. SB-P C

SB-P C 500mgのネブライザー鼻内投与後の血中活性は低濃度であり、最低定量閾値 (標準曲線最低濃度) の1.56 mcg/mlをこえ定量しえたものは総検体63例中4例 6.3%であった。しかしながら11例には1.56mcg/ml以下ではあるが検定菌の発育阻止が認められたので、これら15検体を血中SB-P C活性陽性とし、定性

図1 SB-P C 500mg鼻内投与 (ネブライザー) 後の副鼻腔炎群の血中陽性率

的に検討した。

第1図に示すごとく、副鼻腔炎群ではSB-P Cの鼻内投与後の血中陽性率は15分後では4例中1例、25%, 30分後では12例中3例、25%

図2 AKM 100mg鼻内投与 (ネブライザー) 1時間後の平均血中濃度*: $P < 0.005$

1時間後では12例中6例, 50%, 2時間後6例中2例33.3%を示した. 対照群の投与1時間後の陽性率は11例中1例, 9.1%であり, 副鼻腔炎群と比較し低率であった ($P<0.1$). しかしながらSB-PC投与後の経過時間に関係なく血中活性陽性を示した症例は副鼻腔炎群では18例中8例, 44.4%であり, 対照群では9.1%で, その差は有意であった ($P<0.025$).

血中濃度は4例のみに定量しえたが, 最高69.1 mcg/ml, 最低2.68 mcg/mlであった.

2. AKM

AKMの血中濃度はネブライザー終了1時間

後にのみ測定し, 慢性副鼻腔炎群, 対照群の全例に血中活性を認めた. 第2図に示すごとく, 前者での平均血中濃度は $0.75 \text{ mcg/ml} \pm 0.21$ であり, 後者では $0.51 \text{ mcg/ml} \pm 0.11$ でその差は有意であった ($P<0.005$). 副鼻腔炎群ではAKM濃度は最高 1.11 mcg/ml , 最低 0.37 mcg/ml であり, 対照群では夫々 0.81 mcg/ml と 0.38 mg/ml であった.

SB-PC, AKMともに本研究に用いた条件ではなんらの副作用も認めず, また鼻内不快感, 刺激感を訴えた者もなかった.

考

鼻, 副鼻腔炎にたいする抗生物質療法に際して常に問題となるのは全身投与された薬剤の局所組織内移行が低いという点である^{6)~10)}. そのため局所抗生物質療法としてネブライゼーションは最も普及しており, 日常臨床に広く用いられている. にもかかわらずその投与量などに関しては十分な検討はなされておらず漫然と行なわれているのが現状であり, その際の局所組織内濃度の検討はわずかに守安ら⁸⁾¹¹⁾, 長谷川と中井¹²⁾の報告をみるにすぎない.

私共がネブライザーによって局所に投与された抗生物質の吸収を検討するために血中濃度を測定したのは, 標本採取が容易にかつ時間的に正確に行ないうること, 以後の操作が組織に比較して簡単であること, さらに組織採取に問題のある正常者を対照群とすることができることによった.

この際2つの問題が生ずるが, 第1は投与量を一定にすることが困難な点である. すなわちネブライゼーションは被験者によってかなり巧拙があり, 呼吸, あるいは消化管系への薬物の消失がある. 第2に吸収部位が明確でない点で, 下気道, 肺よりの吸収も考慮せねばならない. しかしネブライザーの原理技術を理解していると考えられる医局員と看護婦よりなる対照群のAKM投与後の血中濃度の変異係数が21.4

察

であり, 副鼻腔炎群の28.0に比し少ないことからみて, 血中濃度すなわち鼻, 副鼻腔局所よりの移行ではないにせよ, これらよりの吸収の目安として用いることが可能と考えた. 守安ら⁸⁾¹¹⁾も同様の見解からネブライザー後の血中濃度を検討している. 一方ネブライゼーションでは上顎洞と篩骨洞には使用薬の2-3%が流入するにすぎないとの月山¹³⁾の報告よりみて, この際の吸収の場は主として鼻腔にあると考えられる.

本研究条件で慢性副鼻腔炎群にネブライザーによって鼻内投与されたSB-PCは対照群に比し有意に高率に血中活性を認め, AKMは有意に高濃度であった. SB-PCでは投与後の経時的血中活性頻度は1時間後に最高に達したことから, SB-PCは鼻腔内投与後約1時間で最高の血中濃度に達すると考えられ, この間局所粘膜組織内にとどまり殺菌作用を発揮するものと推測される. SB-PCの血中濃度の定量が充分でなかったことは, 検定菌, あるいは標準曲線作製のためのSB-PC濃度の設定に問題があったと考える¹⁰⁾.

炎症時の鼻, 副鼻腔粘膜の吸収性の変化については未だ定説はない. 栗田¹⁴⁾はウラニン色素の上顎洞粘膜よりの吸収を検討し, 粘膜病変の高度な程吸収機能が悪化すると報告している.

山脇¹⁵⁾は炎症の発生はその吸収能力を助長する
と考え、秋吉と高橋¹⁶⁾は炎症の場合上皮間の
結合がゆるむとの見解を述べている。長谷川と
中井¹²⁾は局所投与されたCEZは病理組織学的
にみて細胞浸潤の少ない例に組織内濃度が大で
あると報告している。

実験的に気管纖毛上皮の薬物吸収を研究した
三吉ら¹⁷⁾は吸収と薬物による組織障害像に一定
の間係があることを示し、この事実は小谷¹⁸⁾、
山本¹⁹⁾の障害気管粘膜では物質吸収能が促進さ
れるという成績に合致すると述べている。

以上のごとく、炎症時の鼻、副鼻腔粘膜の吸
収機能については未だ一定の説は確立されてい
ないようである。しかしながら本研究ではSB
—PCとAKMは鼻局所投与後ともに慢性副鼻
腔炎群の血中移行が対照群に比較し高度であっ
た。

この理由としてまず鼻腔の粘液纖毛機能によ
る異物の輸送排除能の相異を挙げることができる。
坂倉²⁰⁾は慢性副鼻腔炎患者鼻粘膜の mu-
cociliary transport rate は対照群のそれに比
較し有意に遅いことを報告した。すなわち、患
者群では投与された抗生物質は対照群に比し長
期間鼻腔にとどまり、その結果吸収される機会
が増加する。さらに浮腫などによる鼻粘膜表面
積の増大がこれに加わると考えられる。

次に、炎症による粘膜上皮自体の吸収能の変
化を考えねばならない。一般に低分子量の物質
は分散によって形質膜を通過して細胞内に吸収
され、また高分子量の吸収は主として飲細胞現
象 (pinocytosis) によって行なわれる²¹⁾。一
方上皮組織にあっては細胞間隙よりの通過も問
題となる²²⁾。

三吉ら¹⁷⁾は気道上皮からの抗生物質の吸収は
拡散現象によってなされると推測しているが、
SB—PC, AKMの分子量は夫々 458. 42,
728. 70であり炎症による膜透過機構の変化によ
る拡散の亢進が考えられる。

気道上皮の細胞間には3種の結合があり、正
常では蛋白質の通過はない^{23)~25)}。しかし種々

の粘膜上皮障害時にはこの結合は開大し、蛋白
質の通過は可能となる^{26) 27)}。このように細胞間
隙の増大による通過の亢進も考えられる。

本研究で認められた慢性副鼻腔炎の抗生物質
吸収の増大は以上に述べた種々の因子が互いに
密接に関与した総合の結果であるとしてすること
ができる。

SB—PC群, AKM群の対照者として加
わった1例は急性上気道炎症状を示したSB—
PC実験時に対照群中1例の血中活性陽性を示
し、正常状態であったAKM実験時のAKM血
中濃度は 0. 5 mcg/mlで、対照群の平均値であ
った。本症例は炎症時の鼻粘膜よりの吸収の増
加を示す好例といえよう。

気道の吸収機構は幾つかの点で胃腸系のそれ
と類似しているとされている^{28) 29)}。しかしなが
ら本研究で用いたSB—PCは腸管からの吸収
が良好とはいえず、AKMは胃腸系での吸収が
否定されているにもかかわらず^{4) 5)} 気道より吸
収された事実は、ある種の物質にたいする気道
粘膜の吸収機構の特殊性を仮定せねばならず、
今後に興味ある課題を残したといえよう。

かかる意味から全身投与を目的とした薬物の
鼻粘膜よりの吸収はすでに尿崩症において用い
られている。しかし経鼻全身投与法は一般的に
は多量の投与を必要とし、効果も不確実なため
ペプチドなどでも可能性を検討されながらも
実用化には至っていない^{30)~33)}。

本研究で観察されたAKM 100 mg経鼻投与1
時間後の血中濃度は正常群平均 0. 51mcg/ml,
副鼻腔炎群では 0. 75 mcg/ml であり、これは
200 mg 筋注1時間後の平均血中濃度 24. 8 mcg/
ml³⁴⁾の夫々2. 1%, 3. 0%に相当する。この数値
はAKMの経鼻全身投与が極めて有用なもので
あることを示すものではない。しかしAKM
400 mg 筋注2時間後に上顎洞粘膜の3例中1例
に 0. 5 mcg/ml の移行を認めた岩沢と木戸の報
告³⁵⁾よりみれば、局所抗生物質療法としての見
地からはかなりの局所濃度がえられると考えら
れる。さらに本剤の内耳毒性の可能性を考慮す

れば逆に血中低濃度は利点であるともいえる。同様にSB-PCでも定量可能であった4例では筋注後の上顎洞粘膜組織内濃度¹⁰⁾に匹敵するか、それ以上の血中濃度がえられた。

しかしながら本研究に用いたSB-PCとA

KMの濃度は一般臨床でネブライザーとして使用されている濃度よりはるかに高い。それ故、臨床応用に際してはSB-PCとAKM自身の粘膜障害性と、局所感作性の検討が必要であろう。

結 語

1. SB-PC 500mgとAKM 100mgをネブライゼーションによって慢性副鼻腔炎患者に投与し、その後の血中濃度を対照群と比較した。

2. SB-PCでは一般に血中濃度は低かったが、定性的に血中のSB-PC陽性率は副鼻腔炎群は対照群に比較して有意に高率であった。

3. AKM投与1時間後の血中濃度は慢性副鼻腔炎群では $0.75 \text{ mcg/ml} \pm 0.21$ であり、対照群では $0.51 \text{ mcg/ml} \pm 0.11$ であり、その差は有意であった。

4. 慢性副鼻腔炎鼻粘膜の抗生物質吸収亢進機構について文献的に考察を加えた。

文 献

- 1) 坂倉康夫：気道の粘液線毛機能。耳鼻 77: 302, 1974.
- 2) Ratner, B. et al.: Respiratory anaphylaxis: Sensitization, shock, bronchial asthma and death induced in the guinea pig by the nasal inhalation of dry horse dander. Am. J. Dis. Child 34: 23, 1927.
- 3) Yamazaki, T. and Tsuchiya, K.: In vivo antibacterial activity of disodium-sulfobenzylpenicillin. J Antibiot 24: 620, 1971.
- 4) Hewitt, W. L. and Finegold, S. M.: Laboratory studies with Kanamycin. Ann NY Acad. Sci. 76: 122, 1958.
- 5) 山本茂，他：赤痢および赤痢類似疾患における Aminodeoxy kanamycin の内服効果。Chemotherapy 17: 1719, 1969.
- 6) 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応用に関する検討。耳喉 41: 691, 1969.
- 7) 岩沢武彦：各種抗生物質の薬効感受性と組織内移行濃度に関する検討。耳鼻 19: 83, 1973.
- 8) 守安靖康，他：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, 1973.
- 9) 藤谷哲造，他：慢性副鼻腔炎上顎洞粘膜内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, 1973.
- 10) 三吉康郎，他：Sulfobenzyl-Penicillin の慢性副鼻腔炎粘膜ならびに慢性扁桃炎組織内移行に関する研究。耳鼻臨床 67: 889, 1974.
- 11) 守安靖康，他：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の知見補遺。耳鼻臨床 67: 251, 1974.
- 12) 長谷川寛治，中井義明：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。耳鼻臨床 68: 765, 1975.
- 13) 月山昌夫：局所療法における薬剤の病巣への移行。耳展 20: 24, 1977.
- 14) 栗田二郎：上顎洞に於ける色素吸収機能に就いての実験的研究。耳鼻臨床 44: 444, 1951.
- 15) 山脇吉次：正常家兎鼻粘膜の異物（墨粒）吸収機序に関する組織学的研究（実験的研究）。耳鼻臨床 47: 492, 1954.
- 16) 秋吉正豊，高橋好子：鼻咽腔粘膜の上皮の変化と炎症との関係。耳鼻 18: 87, 1973.
- 17) 三吉康郎，他：気管線毛上皮の薬物吸収に関する実験的研究。耳鼻臨床 65: 1119, 1972.
- 18) 小谷寛：超生体観察による気管粘膜吸収機能の実験的研究。大阪市大医誌 9: 5661, 1960.
- 19) 山本馨：気管気管支粘膜よりの吸収について。気食会報 18: 92, 1969.
- 20) 坂倉康夫：粘液線毛機能よりみた慢性副鼻腔炎の

- 保存的療法. 耳展 20: 19, 1977.
- 21) Novikoff, A. B., and Holtzman, E.: "Cell and Organelles" Holt, Rinehart and Winston, New York, 1976.
 - 22) 中井義明: 鼻副鼻腔および気管粘膜よりの吸収—主として形態的見地より—. 耳鼻 21: 821, 1975.
 - 23) Schneeberger, E. E., and Karnovsky, M. J.: The influence of intravascular fluid volume on the permeability of newborn and adult mouse lungs to ultrastructural protein tracers. J. Cell Biol. 49: 319, 1971.
 - 24) Weinstein, R. S., and McNutt, N. S.: Current concept—cell junctions. N. Engl. J. Med. 286: 521, 1972.
 - 25) Robertson, D. G. et al.: Localization of antigen in experimental bronchocontraction in guinea pigs. J. Allergy Clin. Immunol. 52: 172, 1973.
 - 26) Simani, A. et al.: Penetration of the respiratory epithelium of guinea pigs following exposure to cigarette smoke. Lab. Invest 31: 75, 1974.
 - 27) Richardson, J. et al.: Uptake and transport of exogenous proteins by respiratory epithelium. Lab Invest 35: 307, 1976.
 - 28) Bockman, E. D., and Winborn, W. B.: Light and electron microscopy of intestinal ferritin absorptions in sensitized and non-sensitized hamster (*mesocricetus auratus*). Anat Rec 155: 603, 1966.
 - 29) Cornell, R. et al.: Small intestinal absorption of horseradish peroxidase: a cytochemical study. Lab Invest 25: 42, 1971.
 - 30) Keenan, J. et al.: Prolonged corticotrophic action of a synthetic substituted $1-18$ ATCH. Br. Med. J. 3: 742, 1971.
 - 31) London, D. R. et al.: Hormonal responses to intranasal luteinizing hormone releasing hormone. J. Clin. Endocrinol. Metab. 37: 829, 1973.
 - 32) Fink, G. et al.: Comparison of plasma levels of luteinizing hormone releasing hormone in man after intravenous or intranasal administration. J. Endocr. 63: 351, 1974.
 - 33) Baumann, G. et al.: Corticotrophic action of an intranasally applied synthetic ACTH derivate. J. Clin. Endocrinol. Metab. 42: 60, 1976.
 - 34) 第15回日本化学療法学会東日本支部総会シンポジウム. 1968.
 - 35) 岩沢武彦, 木戸勉: Aminodeoxykanamycin に関する臨床的ならびに実験的研究. Chemotherapy 17: 1861, 1969.

原稿到着: 昭和52年10月31日

別刷請求先: 坂倉康夫

〒514 三重県津市江戸橋2丁目174番地
三重大学医学部耳鼻咽喉科学教室