薬 物

ホスホマイシンの鼻粘膜纖毛運動への影響

山田武千代・齋藤 等・野田 一郎
森 繁人・本多 徳行

Effect of Fosfomycin on Nasal Ciliary Activity

Takechiyo Yamada, Hitoshi Saito, Ichiro Noda,
Shigehito Mori and Noriyuki Honda
(Fukui Medical School)

The effect of fosfomycin on the nasal ciliary activity of the C₃H mouse was examined by a photo-electric method.

Ciliary activity was observed from 30 min to 24 hrs after incubation in RPMI-1640 including fosfomycin (1% to 5%). Ciliary activity was affected time- and dose-dependently. Investigation with several osmotic pressures suggested that the major impediment factor was osmotic pressure. Osmotic pressure of about 3, equivalent to 5% fosfomycin in water, did not severely affect the ciliary activity for at least 2 hrs after the incubation. Therefore, 5% fosfomycin in water is clinically advisable for *in vivo* concentration in consideration of dilution with nasal discharge and retention-time in the nasal cavity.

Key words: nasal ciliary activity, fosfomycin, osmotic pressure

はじめに

ネブライザー療法では、血管収縮剤、ステロイド、蛋白分解酵素、気道粘液溶解剤、抗生物質などが、病状に応じて用いられているが、薬剤の投与では、纖毛運動機能を不可逆的に障害しないことが必要である。今回、我々はマウス鼻粘膜に対して各種濃度 FOM (fosfomycin, 明治製菓) を作用させ、経時的に纖毛打頻度を測定し、鼻粘膜への影響を検討したので報告する。

実験材料および方法

すでに我々の教室で確立した実験系を用いた¹⁾²⁾。今回は、材料の均一性と易入手性を考慮し、マウス鼻中隔粘膜を用いた。図1のごとく、C₃H系マウスの鼻中隔を採取し、この粘膜を約6 mm²に細切し、RPMI-1640培養液中にて、相対湿度100%、37°C、5%CO₂下で培養した。24時間後に、十分な纖毛運動が確認できたものを実験材料とした。RPMI-1640培養液に溶解した1%から5%濃度のFOMに鼻中隔粘膜を培養し、30分、1時間、2時間、4時

間, 8 時間, 24 時間後の纖毛運動を電気光学的に測定した. さらに各 FOM 濃度に対応した浸透圧比を glucose (RPMI-1640 に溶解) で作成し, それぞれの纖毛運動に及ぼす影響を観察した.

図1 実験方法

結果および考察

FOM 濃度と纖毛運動の時間的経過を図2に示した. 0 時間の纖毛運動を100%とすると, FOM 1%では, 30分で $95.5 \pm 17.3\%$ (平均値 $\pm$ 標準偏差), 1時間で $95.8 \pm 21.2\%$, 2時間で $98.8 \pm 22.5\%$, 4時間で $104.2 \pm 10.5\%$, 8時間で $91.5 \pm 10.0\%$, 24時間で $89.5 \pm 15.5\%$ であった. FOM 2%では, 30分で $93.0 \pm 19.5\%$, 1時間で $85.7 \pm 14.2\%$, 2時間で $81.5 \pm 24.8\%$, 4時間で $78.0 \pm 25.7\%$, 8時間で $57.0 \pm 13.0\%$, 24時間で0%であった. FOM 3%では, 30分で $96.0 \pm 21.4\%$, 1時間で $83.8 \pm 20.9\%$, 2時間で $86.0 \pm 20.7\%$, 4時間で $51.0 \pm 16.7\%$, 8時間で0%であった. FOM 4%では, 30分で $82.4 \pm 19.8\%$, 1時間で $68.2 \pm 11.8\%$, 2時間で $56.6 \pm 18.0\%$, 4時間で0%であった. FOM 5%では, 30分で $68.3 \pm 5.7\%$, 1時間で $51.3 \pm 5.7\%$, 2時間で $47.7 \pm 8.7\%$, 4時間で0%であった. FOM 1%では, 24時間の時点でも, 100%に近い纖毛運動を有していたが, FOM 2%では8時間より, FOM 3%では4時間より, FOM 4%では1時間より, FOM 5%では30分より纖毛運動は有意に減少した. 30分, 1時間, 2時間の時点で, FOM 3%ま

図2 各種濃度のFOMの鼻粘膜纖毛活性に及ぼす影響
(処置前纖毛打数を100%として, 平均値 $\pm$ 標準偏差で表示)

では、纖毛運動が有意に減少しないことから、臨床での鼻咽腔滞留時間を考え合わせると、FOM 3%までは安全濃度範囲であることが判明した。FOMが高濃度となると、纖毛運動に対する影響は大きくなるが、ここで、主たる纖毛障害性因子は何かという疑問が生じる。表1はFOM濃度とpHとの関係を示したものであるが、pHは7.60から7.64で、いずれも大差は認められなかった。pH 7.0から8.0の範囲では、纖毛運動障害性がないことが証明されている³⁾。これに対し、FOM濃度が1%から5%に変化すると、浸透圧比は1.58から3.65に大きく変化することに着目し、浸透圧と纖毛運動との関係を検討した。

図1と同様に、マウス鼻中隔粘膜を使用し、RPMI-1640で24時間培養して実験材料を選別した後、FOMに変えてglucoseを各種浸透圧比になるようにRPMI-1640で溶解した培養液

に移し、纖毛運動の経時的变化を観察した。

浸透圧比1.58, 1.83, 2.69, 3.65の範囲では、浸透圧が高くなると纖毛運動に対する影響はより大きくなった(図3)。この浸透圧比1.58, 2.69, 3.65は、それぞれRPMI-1640に溶解させたFOM 1%, 3%, 5%のそれと同様のものであった。そこで、これら浸透圧比が一致した培養液中での纖毛運動の時間的経過を次に比較した。

FOM 1%濃度 RPMI-1640 と、浸透圧比1.58に glucose 調製した系では、24時間の時点でも、それぞれ $89.5 \pm 15.5\%$, $95.5 \pm 8.6\%$ と両者の間に有意差はなく、100%に近い纖毛運動を有していた(図4)。FOM 3%濃度 RPMI-1640 と、浸透圧比2.69に glucose 調製した系では、それぞれ1時間で $83.8 \pm 20.9\%$, $85.0 \pm 8.8\%$, 2時間で $86.0 \pm 20.7\%$, $87.6 \pm 12.2\%$, 4時間で $51.0 \pm 16.7\%$, $32.0 \pm 2.6\%$, 8時間で0%, $4.0 \pm 1.7\%$ とどの観察時点でも、両者の間に有意差はなく、ほぼ同様の纖毛運動活性であった(図5)。FOM 5%濃度 RPMI-1640 と、浸透圧比3.65に glucose 調製した系では、それぞれ30分では $68.3 \pm 5.7\%$, $106.3 \pm 3.4\%$ で有意差は認められたものの、1時間で $51.3 \pm 5.7\%$, $77.0 \pm 18.8\%$, 2時間で $47.7 \pm 8.7\%$, $51.5 \pm$

表1 FOM濃度とpH

FOM濃度	1%	2%	3%	4%	5%
pH	7.64	7.64	7.62	7.62	7.60

図3 FOM濃度に対応した glucose 浸透圧の纖毛活性に及ぼす影響

図 4 1% FOM と同等浸透圧 glucose 溶液の纖毛活性に及ぼす影響

図 5 3% FOM と同等浸透圧 glucose 溶液の纖毛活性に及ぼす影響

図 6 5% FOM と同等浸透圧 glucose 溶液の纖毛活性に及ぼす影響

7.4%, 4時間で0%, $7.3 \pm 14.5\%$ で有意差はなく, やはりほぼ同様の纖毛運動活性を示した(図6).

以上のことから, FOMの主たる纖毛障害性因子は, 浸透圧であることが示唆された. しかしながら, 浸透圧が変化することにより, 外粘液層, 纖毛間液, 纖毛にどのように影響を与えるのかは明らかでない. また, FOM濃度(5%)の30分時点では, glucose浸透圧以上の纖毛障害性が認められた. このことは, FOMが高濃度の場合, 浸透圧以外の因子も関与している可能性を示している.

今回, 1%から5%濃度FOMを含むRPMI-1640培養液を用いて, マウス鼻中隔粘膜の纖毛運動に与える影響を観察した. この実験系では, 粘膜周囲が薬液に長時間浸された苛酷な条件にあるのに対し, 実際の臨床では薬剤をエアロゾル化していること, また, 鼻汁により濃度が低くなることを考えると, 臨床での鼻粘膜への薬剤の影響は, 今回の実験結果よりも少ないことが予想される.

FOMの溶媒としてRPMI-1640を使用した, これ自体の浸透圧比は約1であり, FOMを臨床に使用する場合, 水を溶媒とするため, 浸透圧比がより小さくなる. 例えばRPMI-1640に溶解したときの5%FOMの浸透圧比は3.65であるが, 水に溶解したときの5%FOMの浸透圧比は2.95となり, 5%FOM RPMIでみられた纖毛運動の低下も, 臨床的には, より少ないことが推定される.

実験材料として, 均一性と易入手性からC₃Hマウスの鼻中隔粘膜を用いたが, 培養ヒト副鼻腔粘膜纖毛上皮と, 機能や形態において, ほぼ同等であることをすでに証明している¹⁾²⁾.

FOMの主な特性は, ①簡単な化学構造, 低分子量, 組織移行性がよい, ②グラム陽性菌, 陰性菌に殺菌的に作用する, ③他の抗生物質と交差耐性がなく, 多剤耐性菌にも有効, ④毒性

が低い, ⑤化学的に安定, ⑥抗原性が少ない, など⁴⁾で, ネビュライザー療法に使用するには, 適した薬剤の一つと考えられる. さらに, 他の抗生物質に比して, 「粘膜刺激性」, 「苦味」などの性状においても優れている⁵⁾.

まとめ

マウス鼻中隔粘膜を用いて, RPMI-1640を溶媒とした1%から5%のFOMを作用させ, 30分, 1時間, 2時間, 4時間, 8時間, 24時間と経時的に纖毛運動活性に及ぼす影響を検討した. その結果, 濃度依存性に纖毛運動活性は低下した. その主たる纖毛障害性因子は浸透圧であった. しかしながら, 浸透圧比約3(水溶性5%FOM)までは, 臨床での鼻腔停滞時間や希釈を考えると十分に許容浸透圧比であった.

参考文献

- 1) 齋藤 等, 坪川俊仁, 齋藤武久: 抗コリン剤臭化イプラトロビウムの鼻粘膜纖毛上皮に及ぼす影響の基礎的研究. 耳鼻臨床 79: 151~159, 1986.
- 2) 坪川俊仁, 齋藤 等, 本多徳行: 機能と形態からみたブロンカスマベルナの培養ヒト副鼻腔粘膜纖毛上皮に及ぼす影響. 耳鼻臨床 補25: 43~52, 1988.
- 3) 長谷川寛治: 各種ガス体及び細菌毒素の気管粘膜線毛運動に及ぼす影響. 日気食会報 27: 270~299, 1976.
- 4) 中村 晃, 川堀眞一, 海野徳二: 耳鼻咽喉科領域における静注用ホスミシンSの使用経験. Prog Med 4: 1363~1367, 1984.
- 5) 馬場駿吉: 吸入薬の種類と使い方. エアロゾル吸入療法(馬場駿吉, 後藤幸生, 佐藤良暢編). 71~76頁, 南江堂, 東京, 1989.

(原稿受付: 平成3年5月21日
原稿採扱: 平成3年6月7日 急載
別刷請求先: 山田武千代
〒910-11 福井県吉田郡松岡町下合月23-3
福井医科大学耳鼻咽喉科教室)