小動物における定量的吸入負荷装置の開発：基礎および応用に関する検討

メタデータ	言語: jpn
	出版者:
	公開日: 2017-10-04
	キーワード (Ja):
	キーワード (En):
	作成者:
	メールアドレス:
	所属:
URL	http://hdl.handle.net/2297/9090

金沢大学十全医学会雑誌　第92巻　第5号　689－698　(1983)

小動物における定量的吸入負荷装置の開発

－基礎および応用に関する検討－

金沢大学医学部内科第三講座（主任：服部絢一教授）
岡　藤　和　博

（昭和58年10月7日受付）

モルモットやラットなどの小動物用の定量的吸入負荷装置を，従量式人工呼吸器の回路内に超音波式ネブライザーを組み込むことにより開発した．霧化槽の容量は極力減少させ8mlとした．本装置により人工呼吸を中断することなく薬物を任意の時間に吸入させることが可能となった．^{99m}Tc－アルブミンを吸入させ本装置の定量性を検討した．吸入負荷量は15.2±2.1μl/min（mean±SEM），肺の沈着量は7.0±1.2μl/min（mean±SEM）と充分な再現性を示した．この装置には気道系および循環系の測定装置が連結できるため，気道内圧や各種の循環動態の指標の測定が容易となった．よって本装置を，塩酸イソプロテレノール，硫酸サルブタモール，および硫酸メタプロテレノールの3種類の気管支拡張剤の薬効評価に用い満足の行く結果を得た．さらに気管支拡張剤を吸入および静注により投与し両者の効果を比較した．吸入による気管支拡張効果は静注によるものの5倍を示したが，全身に与える影響は極めて僅少であった．霧化による薬物の破壊は無視できる程度であった．以上の結果より本装置が実験喘息の生理学的および薬理学的研究に寄与するものと考えられた．

Key words　Quantitative inhalation apparatus, Bronchodilator, Experimental asthma

気管支喘息の病態や治療の研究において種々の動物が用いられている．これらの動物には各種の薬物負荷が行われているが，その方法は動物を丸ごと用いる方法と，摘出気管筋を用いる方法[1)~3)]の2つに大別され，前者はさらに無麻酔および麻酔下の2つに分けられる．前者の利点は、気道における反応のみでなく二次的反応も含めて全身に及ぶ反応を観察できるという点である．丸ごとの動物を用いて薬物実験をする場合，無麻酔では透明容器内に被験動物を入れ容器内をエアロゾルで充満させて自発呼吸により気道反応をおこさせそれを観察する方法がとられている．しかしこの方法では，薬物の作用が気道内に第一義的に発現するという利点があるものの，吸入されるエアロゾルの定量が難しいこと，無麻酔であるため各種の測定装置の装着が困難で反応の観察における客観性が損なわれるなどの欠点が認められる．麻酔下の場合においては，反応の観察における客観性が確保されるという有利な点を持っている．しかし，イヌ，サルなどの大動物においては定量的な吸入負荷の方法が開発されているが，モルモットなど小動物を用いる実験においては吸入による定量的方法は開発されておらず主として静注による負荷が用いられている．しかしこの方法では，薬物の作用が全身に及んでしまい気道における反応が第一義的であるべき気管支喘息の実験方法としては不利な点となっている．気管支喘息の研究において最も広く使用されている動物は，小動物であるモルモットであり，この動物に使用可能な定量的吸入負荷装置が開発されればこの研究の進展が期待される．著者はこの目的に合致した装置を考案しその基礎的検討を行った．また，具体的応用として気管支喘息の研究には欠くことのできない気管支拡張剤の薬効についての検討と吸入による気管支拡張剤の投与における問題点について検討を行った．

A Quantitative Inhalation Apparatus for Small Animals －Studies on Its Fundamental Function and Utility－ **Kazuhiro Okafuji,** Department of Internal Medicine (III), (Director: Prof. K. Hattori), School of Medicine, Kanazawa Universisy.

材料および方法

I．吸入負荷装置の考案と基礎的検討

1．装置の考案

本装置は南らとの共同研究[4]によるものである．図1に示す如くハーバード型小動物用人工呼吸器の吸気路を延長し，その間に超音波式ネブライザー（立石電気社製，オムロン超音波吸入器 NE－U 10，粒子径1～5 μ，超音波数 1.7 MHz）を組み込んだ．気道の容量を減少させるため薬液槽すなわち霧化槽に水を満たしその上部にポリエチレン製の容器を固定して新たな霧化槽とした．この結果，人工呼吸中もスイッチ操作のみにより人工呼吸を中断させることなく適宜吸入負荷することが可能となった．霧化槽の底部の膜は，超音波式ネブライザーの付属膜の中心部分を円形に切り抜いたものを接着させて用いた．また，霧化の結果水滴を生じ気道内に沈着して気道の抵抗を上昇させることがあるため，その防止の目的で薬液槽の出口に一枚の障壁を設けた．霧化槽を含めた気道の容量は極力減少させ 8ml とした．

2．人工呼吸時の呼吸および循環動態の測定

体重 465～760g のハートレー系雄モルモットをペントバルビタール (55mg/kg) にて麻酔後気管切開し，考案した吸入負荷装置にて人工呼吸を行って呼吸および循環動態を検討した．一回換気量は 7.6ml/kg 前後にて，$PaO_2$60mmHg 以上，$PaCO_2$40mmHg 以下，動脈血の pH7.40～7.55 を満足するよう調節した．気道内圧は気道に挿入した側枝より差圧トランスデューサー（日本光電社製，TP－603T）を用いて測定した．体血圧，右室圧はそれぞれ左内頸動脈および右内頸静脈より挿入したカテーテルより圧力トランスデューサー（日本光電社製，MPU－0.5）にて測定した．脈拍は体血圧の脈波より測定した．また凝血防止のため，ノボ・ヘパリン 1000 単位/kg を静脈確保と同時に投与した．

以上の処置後 15 分以上経過し状態が安定していることを確認してから心拍出量，動脈血ガス，静脈血ガスの測定を行った．心拍出量の測定は Fick 法にて行った．呼気ガスは，容量約 2 ℓ のバッグにて 3 分間採取して分析に用いた．呼気ガス，血液ガスの分析はコーニング 175 にて行った[5]．また血液の検体はマイクロサンプルとして測定に供した．

3．吸入負荷量と肺内沈着量の測定

吸入負荷装置による負荷量の測定は，^{99m}Tc－アルブミン溶液（第一アイソトープ社製）を霧化し，そのエアロゾルをバッグ内に集めてウエルタイプシンチレーションカウンター（アロカ社製　JDC－701）にて測定した．エアロゾル発生が多くなりすぎないように超音波を減衰させるため，もとの薬液槽にはガラス製の板を挿入した．霧化は 5 分以上の間隔をあけて 1 分間行った．換気量をかえてその影響も検討した．

肺沈着量は，麻酔したモルモットを用いて 1 分間^{99m}Tc－アルブミン溶液を吸入させ，直後に開胸し気管を含めて肺を摘出，気管，肺外気管支，左右肺の 3 個に分離しそれぞれウエルタイプシンチレーションカウンターにて測定して求めた．各吸入負荷毎にコントロールを作製しカウント数を補正した．吸入負荷量の測定と肺内沈着量の測定を交互に行いその比をとって肺内沈着率とした．

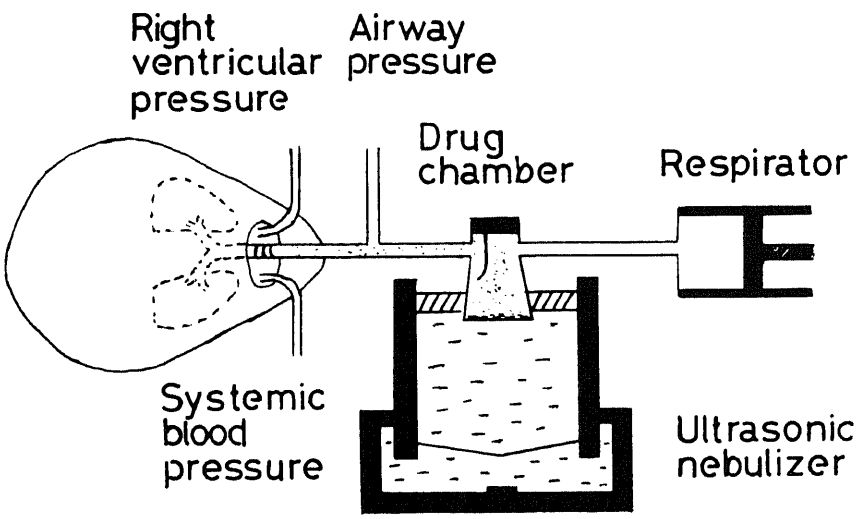

Fig. 1. Schema of a new inhalation apparatus for small animals.

吸入負荷物質の体内移行を観察するため，γ－カメラ（東芝　GCA401）にてスキャンしモルモットを全身および肺に分けてカウントし，20秒単位にて10分間コンピューター処理（東芝　DAP5000N）した．吸入物質は，$^{99m}TcO_4^-$溶液を用いた．各区画のカウント数は，その値より吸入前のコントロールカウント数を減じ^{99m}Tcの半減期に合わせて補正した．

II．気管支拡張剤の薬効評価に関する検討

前述した方法にて基礎的検討を終了した後，気管支拡張剤の薬効評価とその問題点について検討した．薬剤は気管支収縮剤として二塩酸ヒスタミン，気管支拡張剤として塩酸イソプロテレノール，硫酸サルブタモール，そして硫酸メタプロテレノールを用いた．実験動物はハートレー系雄モルモット（体重480～630g）を用いた．前処置および測定装置の取り付けは基礎的検討の項の方法に準じて行った．

1．薬効評価の方法

i．気管支拡張作用

二塩酸ヒスタミンを30秒間にて頸静脈より注入しその7分後再び同量を注入して気道内圧の上昇の再現性を確認する．注入量は個体の感受性に応じて3～6μg/kgの範囲で調節した．2回目の注入の5分以上後に気管支拡張剤を30秒間吸入させる．吸入終了90秒後に同量の二塩酸ヒスタミンを同じく30秒間にて注入する．2回目の注入による気道内圧の上昇を前値aとし，気管支拡張剤投与後の気道内圧の上昇をbとして以下の式にて抑制率を算出し気管支拡張剤の気管支拡張作用の指標とした．

$$抑制率\ (\%) = \frac{a-b}{a} \times 100$$

以下，気管支拡張剤を低濃度より順次吸入させそれぞれの抑制率を求めた（図2）．ついで濃度と抑制率の関係から50％の抑制率を呈する気管支拡張剤の濃度を求めた．二塩酸ヒスタミンの注入の間隔は7分以上とり，気管支拡張剤の濃度は，0.3，1，3，10，30，100，1000μg/mlとして用いた．また同様の間隔にて塩酸イソプロテレノールを静注しその薬理作用について吸入によるものと比較した．使用したモルモットの匹数は各濃度毎に5～6匹である．

ii．薬効の持続性についての検討

気道内圧の上昇が完全に抑制された後も，10分間隔にて二塩酸ヒスタミンの注入を繰り返し，気道内圧の上昇が前値に回復する過程をみた．

2．超音波式ネブライザーによる薬物への影響

気管支拡張剤が超音波式ネブライザーによる霧化にて影響をうける可能性があるため，気管支拡張剤を30分間連続して霧化しその後一定間隔にて静注しその作用の変化の有無について検討した．

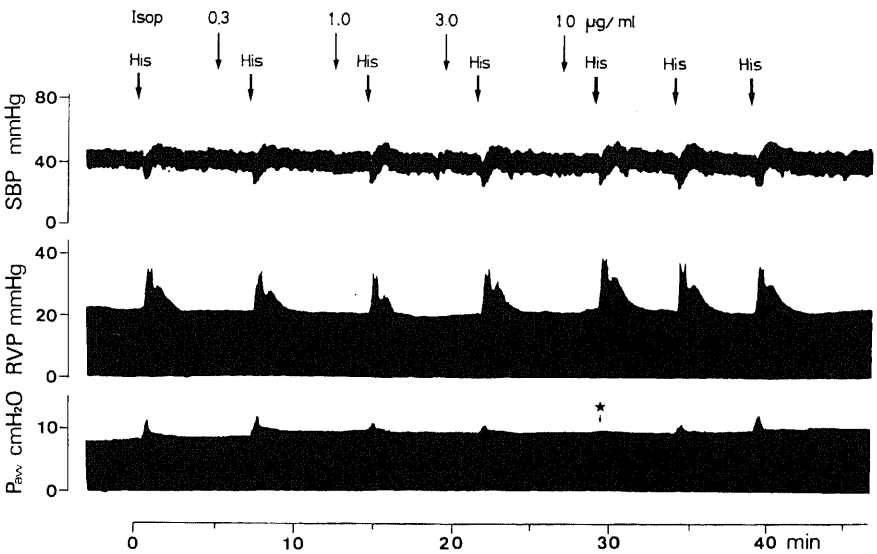

Fig. 2. An example of respiratory and circulatory effects of isoproterenol (Isop) and histamine (His). Isoproterenol was inhaled and histamine was injected intravenously. Paw, airway pressure; SBP, systelic blood pressure; RVP, right ventricular pressure ; ★, a point of complete inhibition of histamine induced bronchoconstriction.

成 績

I．基礎的検討

1．人工呼吸時における呼吸および循環動態

表1に結果を示した．体血圧は従来の報告[6]にあるような平均収縮期圧76.7mmHg，平均拡張期圧46.8mmHgに比べると明らかな低値を示している．また酸素消費量も通常14ml/min/kg程度とされている[7]がそれに比べるとやや低値となっている．これらは麻酔下であることや調節呼吸下であるため生じたものと考えられる．さらに動脈血中の二酸化炭素分圧の低下も認められ過換気であることも示されている．しかしpHやBEは正常域に調節されていることから生理的条件は保たれているものと考えられた．

2．吸入負荷量および肺の沈着量（表2）

吸入負荷量は15.2±2.1μl/minであった．肺の沈着量は7.0±1.2μl/minで吸入負荷量の46.4±8.3%を占め安定した値をとった．また一回換気量を変えて吸入負荷量を検討した結果では有意の差を認めなかった．すなわち吸入負荷量の調節は換気量によっては不可能であってそのためには吸入時間による調節が行われなければならないことが判明した．

Table 1. Basic data of ventilation and circulation in guinea pigs under sodium pentobarbital anesthesia

	Mean±1 S.D.	Range
No. of animals	18	
Body weight (kg)	0.619±0.085	465−760
Sodium pentobarbital (mg/kg)	55.0±5.5	48.4−73.5
Tidal vol. (ml/kg)	7.6±1.0	6.2−9.0
Respirations/min	50	
Minute vol. (ml/kg)	378±48	308−452
Air way pressure (cmH_2O)	10.4±2.1	8.5−15.0
Systemic blood pressure (mmHg)		
systolic	44.3±5.8	35−58
diastolic	34.6±5.6	26−48
Right ventricular pressure (mmHg)		
systolic	18.3±2.3	15−28
diastolic	1.9±1.9	0−6
Pulse rates/min	266±21	224−300
Blood gas analysis PaO_2 (mmHg)	77.2±13.6	63−98
$PaCO_2$ (mmHg)	27.7±6.3	19−39
PH	7.48±0.05	7.41−7.55
BE	−1.1±2.1	−4 −4
Oxygen consumption (ml/min/kg)	9.6±1.7	6.2−13.0
Cardiac output (ml/min/kg)	118.1±20.4	88.7−154.0

Table 2. Deposition of ^{99m}Tc-albumin in respiratory tract of guinea pigs

Subject	Weight (g)	Amount of inhaled aerosols (μl/min)	Lung deposition (μl/min)	Lung deposition (% for amount of inhaled aerosols)	Trachea deposition (μl/min)	Trachea deposition (% for amount of inhaled aerosols)
1	370	19.1	7.5	39.1	1.3	6.7
2	385	15.7	7.1	45.5	1.5	9.3
3	380	13.2	6.7	50.3	1.4	10.9
4	390	13.6	5.0	37.0	1.6	11.4
5	385	14.2	8.6	60.2	1.3	8.9
Mean	382	15.2	7.0	46.4	1.4	9.4
1 S.D.	7	2.1	1.2	8.3	0.1	1.7

3．吸入物質の体内移行

図3は$^{99m}TcO_4^-$液を吸入負荷した時の肺からの体内移行をみたものである．肺および全身のカウント数は，吸入負荷により速かに上昇し，終了と同時に肺より体内へ徐々に移行して行くことが示されている．また全身のカウント数は観察時間中変化は認められず体外移行はないものと考えられた．

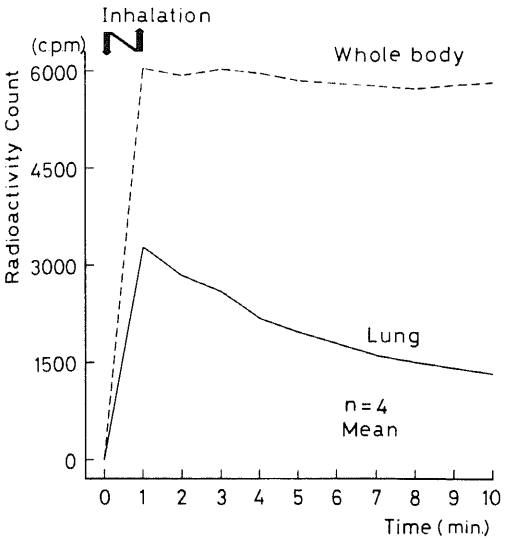

Fig. 3. Sequential changes in ^{99m}Tc-radioactivity counts following $^{99m}TcO_4^-$ inhalation.

II．気管支拡張剤の薬効評価

1．二塩酸ヒスタミンによる気道内圧上昇の再現性

二塩酸ヒスタミンの2回の静注による気道内圧の上昇は，初回7.2±3.0cmH_2O，2回目7.5±3.2cmH_2Oで両者間に有意の差は認められなかった．

2．気管支拡張剤の薬効

実験に用いた3種類の気管支拡張剤の気管支拡張作用を図4に示した．これによると，二塩酸ヒスタミンによる気道内圧の上昇を50%抑制する濃度は，塩酸イソプロテレノール1.7μg/ml，硫酸サルブタモール10μg/ml，硫酸メタプロテレノール100μg/mlであった．その比をとると，1：6：60となり，塩酸イソプロテレノールの作用が最も強いものであることが判明した．また同時に脈拍数の変動も測定したが，高濃度の塩酸イソプロテレノールを用いた以外には全く変動を認めなかった．

3．気管支拡張剤の投与方法の違いによる薬効の違い

塩酸イソプロテレノールを吸入および静注により投与した時の気管支拡張作用と脈拍数に与える影響を図5に示した．気管支拡張作用は，50%抑制率でみると吸入においては約0.012μg/kg，静注においては約0.06μg/kgであった．その他は約1：5であり同程度の

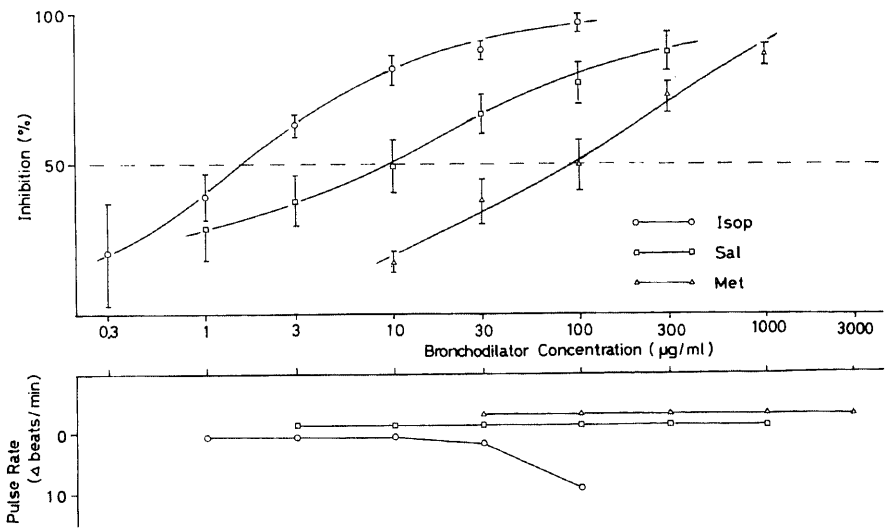

Fig. 4. Effects of various concentrations of isoproterenol (Isop), salbutamol (Sal), and metaproterenol (Met), on the inhibition of histamine induced bronchoconstriction (mean±SEM ; upper), and pulse rate (mean ; lower).

気管支拡張作用を期待する場合，吸入によった方が投与量が少なくてすむことが示されている．また脈拍数の変動をみてみると，静注においては気管支拡張作用がわずかしか認められない量においてもその変化は著明であった．吸入においてはほとんど変化しないのに比べ著しい違いをみせた．

4．薬効の持続

図6に示す如く塩酸イソプロテレノールは10分以

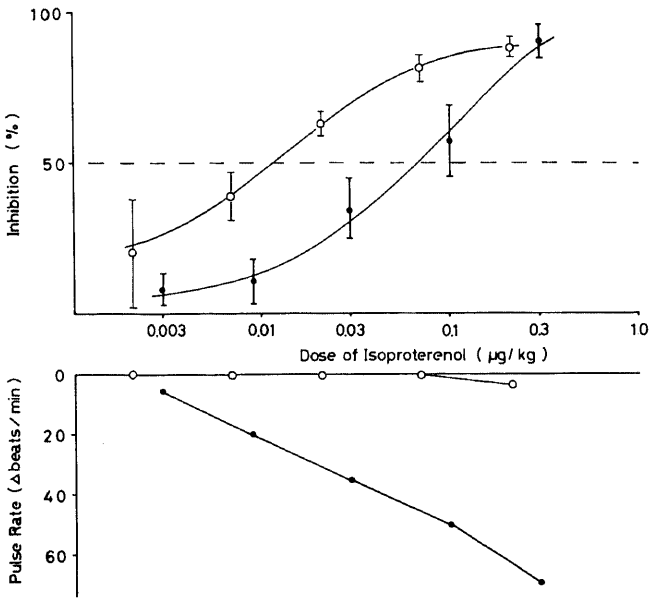

Fig. 5. Effects of various concentrations of isoproterenol on the inhibition of histamine induced bronchoconstriction (mean±SEM), and on the pulse rate (mean). ○—○, inhalation ; ●—●, intravenous injection.

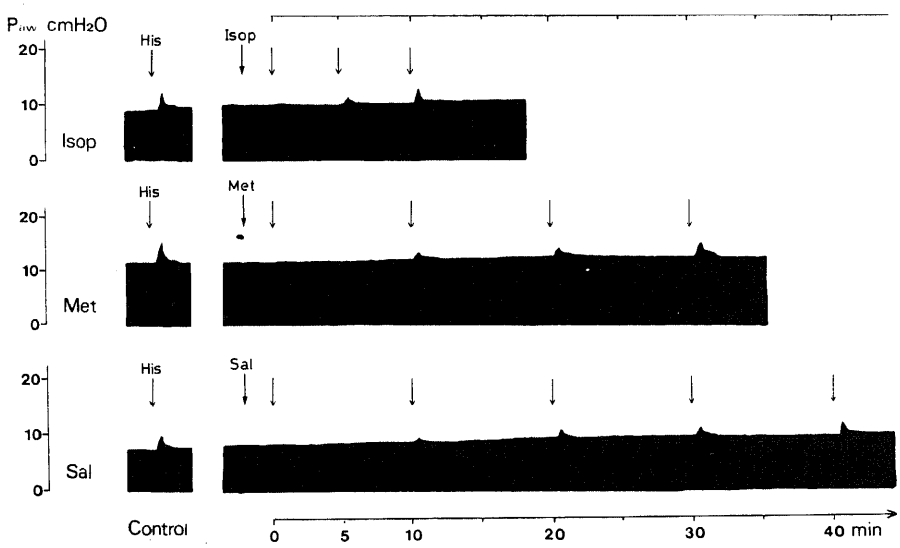

Fig. 6 Duration of effects of bronchodilators on the histamine induced bronchoconstriction.

内にその気管支拡張作用を失っているが，硫酸サルブタモールおよび硫酸メタプロテレノールは30分以上にわたってその効果の持続が認められた．

5．霧化の影響

塩酸イソプロテレノールにおける結果を図7に示した．30分間の霧化終了後5分より10分毎に静注したところ，徐々に気道内圧，体血圧，右室圧に対する作用が減弱し，霧化終了後45分後にはほぼ消失した．β_2レセプターの感受性が低下した可能性[8)9)]があるため，霧化を受けていない塩酸イソプロテレノールを同量静注したが，その反応性は最初に静注した時のものと相違がないことからβ_2レセプターの感受性の低下はないものと考えられた．硫酸サルブタモールおよび硫酸メタプロテレノールについても同様の実験を行ったが，その反応性に変動は認められずこの2者においては超音波式ネブライザーによる霧化の影響はないと考えられた．また塩酸イソプロテレノールにおいても，霧化時間を1分間として同様の実験を行った結果ではその反応性に変動は認められなかった．

考　　察

気管支喘息の研究においては吸入負荷を用いる実験方法が理想的であることは異論のないことである．そのため以前から種々の動物を対象として吸入負荷による研究がすすめられている．さらに，気管支喘息がその反応の主座を気道とするのは当然であるが循環器系にも反応をもたらすことからこれら全身の生理学的反応を同時に計測し研究の対象となす必要があるため，実験動物に種々の測定装置が取り付けられるようになってきている．この条件を満たすため実験動物には，麻酔下にて超音波式ネブライザーやジェット式ネブライザーでの吸入負荷が可能であったイヌやサルなどの大動物が用いられている．イヌ，サルともに，回虫に自然感作されているものがあること[10)11)]や，受身感作が可能である[12)]ことなどのため抗原吸入により喘息発作の誘発が可能であり実験動物として適している．しかもサルはヒトと同じ霊長類に属し，ヒトのIgEと交叉反応を有することもあって最も理想的な実験動物といえる．しかしながら，イヌ，サルともに受身感作には多量の血清が必要であることや，受身感作による発作の誘発には再現性がないこともあって，実験動物そのものの高価さに加えさらに高価な実験となってしまう欠点がある．またこれらの動物には気道の過敏性がないため，β－アドレナージックブロッカーを用いるなどにより気道の過敏性を亢進させる方法も開発されている[13)]．しかしこの点に関しても今だ十分には解決されておらず実験動物としては汎用しがたい動物である．

一方，小動物で扱いやすいこと，気道の過敏性を有すること，感作の簡易さ，さらに抗原抗体反応の標的

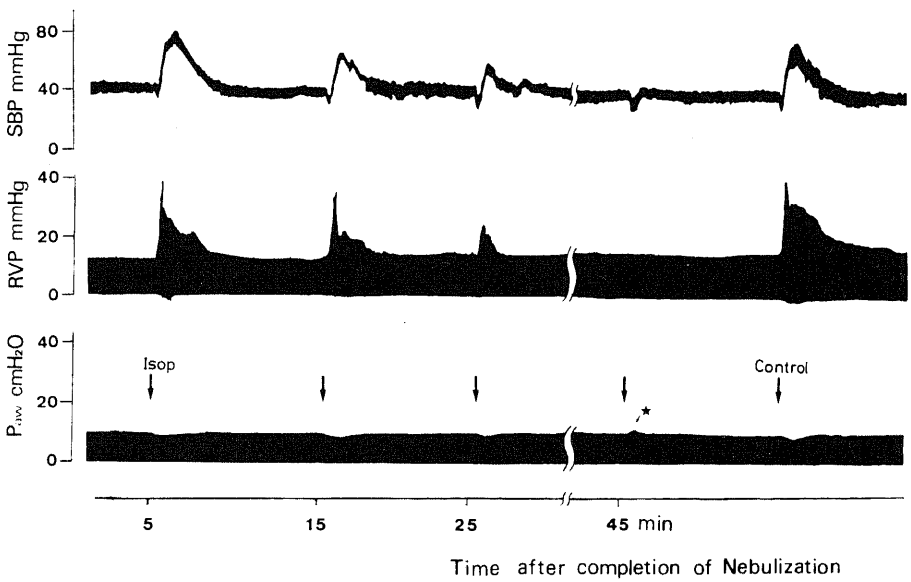

Fig. 7. Instability of nebulized isoproterenol. When nebulized isoproterenol was injected at regular interval, the corresponding increament of SBP and RVP, and decline of Paw became less prominent and then reacted inocently at forty-five minutes after completion of nebulization (★). However, not nebulized isoproterenol (control) injebtion showed rapid changes of markers mentioned.

臓器が肺であることなどからモルモットが気管支喘息の動物モデルとして最も汎用されている．また，レアギン型の動物モデルとしてラットもよく用いられている[14]．これまでの小動物に吸入負荷を行う方法としては，無麻酔か呼吸が止まらない程度に麻酔した動物を小ボックスの中に入れ，ここにエアロゾルを送り込んで自発呼吸にて吸入させる方法がとられている[15][16]．実験の反応を判定する方法としては，動物を肉眼的に観察する方法や，小ボックス内の圧変化を測定するとともに胸腔内にカテーテルを挿入して胸腔内圧を測定して換気量，気流速度を算定し，動肺コンプライアンス，肺抵抗を測定する方法[17]，オシレーション法により呼吸抵抗を測定する方法[18]などが行われている．このような方法の利点は，麻酔の影響がなく生理的な反応が観察できるというところにあるが，自発呼吸であるため気道の反応とは無関係で周囲からの刺激によって吸入負荷される量が変化しうるため，吸入負荷の定量性が損われる欠点をもっている．また覚醒した状態のため各種パラメーターの測定のための装置の設定にも限界がある．すなわちモルモットなど小動物にも大動物に用いられているような吸入負荷が可能ならば，喘息の研究に大いに寄与することになると考えられる．しかし現在使用されているような超音波式ネブライザーを気道の回路内に組み入れることはそのままでは気道の容量が換気量に比べて大きくなりすぎ十分な換気が行われなくなってしまうため不可能である．またジェット式ネブライザーを使用しようとしてもエアロゾルを発生させうるだけの換気量がないため調節呼吸下での吸入負荷は不可能であった．今回開発した吸入負荷装置は市販の超音波式ネブライザーに気道の容量を減少させるため簡単な工夫を加えて得られたものであるが，基礎的な検討の結果からは十分に使用に耐えうるものと考えられる．また麻酔下であることから各種パラメーターの測定も可能となった．

人間における定量的な吸入負荷方法としては，Tidal breathing による方法と，Docimeter を用いる方法がとられ，薬液の重量を測定[19]したり，放射性同位元素[20][21]を用いたりしてその定量性が検討されている．同様に小動物においても，イヌリン[16]や放射性同位元素[22]を用いて吸入負荷の定量性が検討されているが，前述した如く自発呼吸下であるため定量性には問題が生じる．今回開発した吸入負荷装置は，麻酔下にて気管切開した上で従量式調節呼吸を行いそれと同時に直接吸入負荷を行うものでありその定量性については今回の実験により十分満足のいく結果が得られている．

さて本装置の開発に伴いその応用として気管支拡張剤の薬効評価とそれに関わる問題について検討を加えた．気管支拡張剤の研究は喘息における研究の一端を担っている．その薬効の評価方法としては，まず摘出気管筋を用いて気管支拡張作用を有するか否かの一次的なスクリーニングが行われ，ついで丸ごとの動物を用いて総合的な判断を下す方法がとられている[23]．こうしたなかでモルモットやラットなどの小動物は，主として無麻酔にて自発呼吸下で種々の薬物を負荷する方法で実験に供されている．しかしこの方法では，薬物の投与量の定量化が不可能であり個体の感受性の相違ともあいまってデータのバラツキが大きくなることが考えられる．本研究にて開発，検討した定量的吸入負荷装置は，薬物の投与経路や定量性から考えるとこの問題点を解決するものであると考えられる．また当然ながら，麻酔下であることから各種パラメーターの測定も容易であり循環器系に与える影響も十分に検討できることも推奨できる点である．

臨床上行われている気管支拡張剤の投与方法は主として経口および静注により行われており，経気道的に行われる場合は発作時など補助的な場合にすぎない．この理由としては，吸入によっては実際に作用する量が把握できないこと，吸入には器具が必要なため手軽に行えないことがあげられる．また霧化方法として超音波式ネブライザーを用いた場合の問題点として，超音波により薬物の破壊がおこることが指摘されている[24]．この場合期待した薬効が得られないのみならず，予期せぬ副作用をもたらす可能性があり留意すべきものと考えられる．しかし本実験においては，超音波の影響をうけた気管支拡張剤は 30 分間に及んで連続霧化をうけた塩酸イソプロテレノールだけであり，同様の処置をうけた硫酸サルブタモール，硫酸メタプロテレノールでは全くその薬効に影響をうけていない．また実際に臨床的に使用する場合，連続 30 分にも及ぶことはなく，各吸入毎に廃棄するようにすればまず臨床的には問題がないと考えられる．吸入療法は，薬物を選択的に気道に投与できることから投与量が少なくてすむこと，循環器系などに与える影響も気管支拡張効果に比べると皆無ないし僅少ですむことなどの長所があり評価されるべき方法と考えられる．

本研究にて開発した小動物用吸入負荷装置の応用として今回は気管支拡張剤の薬効評価について検討したが，この装置では他の薬物すなわち気管支収縮剤や抗原物質の定量的吸入負荷が可能であり，能動感作あるいは受身感作をうけた動物を用いれば実験的アレルギー性喘息の誘発が可能となる．すなわち，実験的アレルギー性喘息の病態や治療の研究が定量的に丸ごとの動物を用いてできるようになり今後さらに進展する

ものと期待される.

結　　論

小動物用の定量的吸入負荷装置を開発し，その基礎的検討と，その応用として気管支拡張剤の薬効評価についての検討を行い以下の結論を得た.

1．本装置の吸入負荷量は15.2±2.1μl/min，肺の沈着量およびその率は7.0±1.2μl/min，46.4±8.3%であり定量性が得られた.

2．本装置によれば，気道内圧のみならず観血的操作により循環器系の測定も可能であり反応が総合的に判定できる.

3．本装置により気管支拡張剤の薬効の比較が可能であった．比較に用いた気管支拡張剤の薬効で最も強かったものは塩酸イソプロテレノールであり，以下硫酸サルブタモール，硫酸メタプロテレノールの順であった.

4．同程度の気管支拡張効果を得るのに要した投与量は，吸入による場合は静注による場合の5分の1であった．また循環器系に与える影響も吸入による場合は皆無ないし僅少であった.

5．超音波式ネブライザーによる薬物の破壊は，今回検討した気管支拡張剤に限っては臨床的に用いられる時間内にはおこらないものとみなされた.

謝　　辞

稿を終えるにあたり，御指導ならびに御校閲頂きました恩師服部絢一教授に心からの謝意を表します．また，本研究を直接御指導頂きました佐賀務先生および御助言，御校閲頂きました福井医科大学 第三内科 宮保進教授に深謝致します．さらに，本研究に御協力下さった金沢大学 R I センター森厚文先生に感謝します.

なお，本論文の要旨は第21回日本胸部疾患学会総会において発表した.

文　　献

1) **Castillo, J. C. & deBeer, E. J.**: The tracheal chain. I. A preparation for the study of antispasmodics with particular reference to bronchodilator drugs. J. Pharmacol. Exp. Ther., **90**, 104-109 (1947).

2) **Patterson, R. & Mich, A. A.**: The tracheal strip. Observations on the response of tracheal muscle J. Allergy, **29**, 165-172 (1958).

3) **Jamiesson, D.**: A method for the quantitative estimation of drugs on the isolated intact trachea Br. J. Pharmacol., **19**, 286-294 (1962).

4) **南　真司，岡藤和博，佐賀　務，藤村政樹，金森一紀，宮保　進，服部絢一，川井　清**：モルモットにおける定量的吸入負荷装置の開発－その基礎的検討－日胸疾会誌，**21**, 252-258 (1983).

5) **川井　清，大場教子，松原藤継**：血液ガス分析による呼気ガス分析の検討．十全医会誌，**88**, 671 (1979).

6) **Marshall, L. H. & Hanna, C. H.**: Direct measurement of arterial blood pressure in the guinea pig. Proc. Soc. Exptl. Biol. Med. **92**, 31-32 (1956).

7) **Gosselin, R. E.**: Acute hypothermia in guinea pigs. Am. J. Physiol., **157**, 103-115 (1949).

8) **Conolly, M. E., Daries, D. D. Dollery, C. T. & George, G. F.**: Resistance to ß-adrenoreceptor stimulants (a possible explanation for the rise in asthma deaths). Br. J. Pharmacol., **43**, 389-402 (1971).

9) **Christine, J. B., EL-Fellah, M. S., Schneider, R. & Wade, O. L.**: Tolerance to sympathomimetic bronchodilation in the guinea pig lungs. Br. J. Pharmacol., **53**, 463 (1975).

10) **Booth, B. H., Patterson, R. & Talbot, C. H.**: Immediate-type hypersensitivity in dogs: Cutaneous, anaphylatic, and respiratory responses to ascaris. J. Lab. Clin. Med., **76**, 181-189 (1970).

11) **Weiszer, L., Patterson, R. & Pruzansky, J. J.**: Ascaris hypersensitivity in the rhesus monkey (I. a model for the study of immediate type hypersensitivity in the primate). J. Allergy, **41**, 14-22 (1968).

12) **Patterson, R., Miyamoto, T., Reynols, L. & Pruzansky, J.**: Comparative studies of two models of allergic respiratory disease. Int. Arch. Allergy, **32**, 31-45 (1967).

13) **近江徹広，無江李次，高橋　誠，田村　弦，石原俊晴，鈴木俊介，藤本　覚，佐々木孝夫，滝島　任**：サルにおける実験喘息の研究，第一報，ß-Adrenergic Blockade サルにおけるメサコリン，ヒスタミンに対する気道の反応性についてアレルギー，**29**, 149-156 (1980).

14) **Farmer, J. B., Richards, I. M., Sheard, P. & Woods, A. M.**: Mediators of passive lung anaphylaxis in the rat. Br. J. Pharmacol., **55**, 57-64 (1975).

15) **Friebel, H. & Basold, A.**: Über das steuerbare Meerschweichenasthma. Arch. Exper. Path. Pharmakol., **217**, 13-20 (1953).

16) **Douglas, J. S., Dennis, M. W., Ridgway, P. & Bouhuys, A.**: Airway dilatation and constriction

in spontaneously breathing guinea pigs. J. Pharmacol. Exp. Ther., **180**, 98-109 (1972).

17) **Amdur, M. O. & Mead, J.**: Mechanics of respiration in unanesthetized guinea pigs. Am. J. Pharmacol., **192**, 364-368 (1958).

18) **Mead, J.**: Control of respiratory frequency. J. Appl. Physiol., **15**, 325-336 (1960).

19) **Rosenthal, R. R., Normann, P. S. & Summer, W. R.**: Bronchoprovocation: Effect on print and desensitization phenomenon in the lung. J. Allergy Clin. Immunol., **56**, 338-346 (1975).

20) **Asmundsson, T., Johnson, R. F., Kilburn, K. H. & Goodrich, J. K.**: Efficiency of nebulizers for depositing saline in human lung. Am. Rev. Resp. Dis., **108**, 506-512 (1973).

21) **Ryan, G., Dolovich, M. B., Roberts, R. S., Frith, P. A., Junper, E. F., Hargreave, F. E. & Newhouse, M. T.**: Standardization of inhalation provocation tests. Two techniques of aerosol generation and inhalation compared. Am. Rev. Resp. Dis., **123**, 195-199 (1981).

22) **Thomas, R. L. & Raabe, O. G.**: Regional deposition of inhaled ^{137}Cs-labeled monodisperse and polydisperse aluminosilicate aerosols in Syrian hamsters. Am. Ind. Hyg. Assoc. J., **39**, 1009-1018 (1978).

23) **清水昭夫, 岩沢義郎**: 喘息(山村雄一編), 第1版, 145-164頁, 講談社サイエンティフィクス, 東京, 1974.

24) **安中 寛**: Ultrasonic aerosol 吸入の危険性. —特に bronchodilators, detergents & mucolytic drugs 及び antibiotics について—麻酔, **12**, 27-35 (1973).

A Quantitative Inhalation Apparatus for Small Antimals – Studies on Its Fundamental Function and Utility

Kazuhiro Okafuji, Department of Internal Medicine (III), School of Medicine, Kanazawa University, Kanazawa, 920 – J. Juzen Med. Soc., **92**, 689–698 (1983)

Key words: Quantitative inhalation apparatus, Bronchodilator, Experimental asthma

Abstract

A quantitative inhalation apparatus for small-sized animals, such as guinea pigs and rats was invented by installing a small ultrasonic nebulizer in the circuit of a volume type ventilator. The space of the nebulizing chamber could be reduced to 8 ml. With this apparatus, the animal could be inhaled with a certain drug for given periods without interruption of the artificial respiration. When ^{99m}Tc-albumin was used as a test drug, the inhaled dose was measured to be 15.1±2.1μ/min (mean±SEM), of which 7.2±1.2μl/min (mean±SEM) were deposited in the lung with a satisfactory reproducibility. In combination of this apparatus with other instruments for the respiratory and circular systems, it was easy to monitor the airway pressure and various hemodynamic parameters concomitantly with drug inhalation. Therefore, the effects of bronchodilators, such as isoproterenol, salbutamol and metaproterenol could satisfactorily be evaluated. When the effectivity of a certain drug was compared between the cases of respiratory and intravenous applications, the bronchodilation effect was potent by 5 times while the general side effect was much less in the former than in the latter application. Decomposition of the drugs by nebulization was found to be negligible. It can be emphasized that the present apparatus would be a good tool for physiological and pharmacological studies on experimental asthma.