

脂溶性度の異なる薬物の経鼻投与後の中枢移行性に関する研究

○渋谷 幸広¹, 瀧田 郁洋¹, 和田 初音¹, 夏目 秀視¹(¹城西大薬)

【目的】我々はこれまで、種々薬物の経鼻投与後の動態を検討し、脳脊髄液 (CSF) 中への移行率は水溶性薬物の方が高く、一方、全身循環系への吸収率は脂溶性薬物の方が高い傾向にあることを報告した。今回は、鼻腔内の嗅神経領域近傍に薬物を投与したときの脳への移行性について検討した。

【方法】麻酔した Wistar 系雄性ラットに外科的処置を施し鼻腔内を閉鎖系とした後、5, (6)-carboxyfluorescein (CF, MW 376.32, logKo/w -0.98)、Donepezil Hydrochloride (DH, MW 415.96, logKo/w 4.27) を静脈内、鼻腔内嗅覚領域近傍に投与した。経時的に頸静脈より血液を、また任意の時間に大槽穿刺法により CSF を採取した。DH の場合は CSF 採取後速やかに脳を摘出し、ホモジネートサンプルを得た。血液、CSF は遠心分離後上清を得た。得られたサンプル中の薬物を定量し、動態パラメータを算出した。

【結果および考察】CF の場合、経鼻投与、静注のいずれにおいても CSF 中濃度は低いものの、経鼻投与後の方が投与後 60 分まで有意に高かった。一方、DH の場合、CSF 中濃度は経鼻投与、静注共に高いものの、測定時間範囲でほぼ同じであった。しかしながら、脳内濃度は経鼻投与後の方が静脈内投与後と比較して投与後 30 分まで有意に高かった。特に大脳で高かった。

これらの結果から、脂溶性の高い薬物は、鼻腔内嗅神経領域近傍から直接的に速やかに脳実質内に移行する可能性があると思われる。