

28O-pm04

肺線維症モデル動物における肺投与型薬物の肺内滞留性及び肺胞深部への到達性に関する検討

○戸上 紘平¹, 丁野 純男¹, 多田 均¹ (¹北海道薬大)

【目的】肺線維症は、高度の線維化により蜂巢肺を形成する難治性疾患であり、吸入型 DDS を応用した優れた治療薬の開発が望まれている。肺線維症では肺胞上皮細胞が傷害され、肺胞の閉塞化などの構造変化が生じるため、薬物の肺内動態が正常時とは異なる可能性がある。本研究では、様々な薬物を肺線維症モデル動物に肺投与した際の肺内動態について検討した。

【方法】Wistar ラット及び ICR マウスに、Microsprayer™ を用いてプレオマイシンを 10 mg/kg 肺投与し、14 日間飼育することで肺線維症モデル動物を作成した。肺線維症マウスにインドシアニンググリーンを肺投与し、肺内動態を *in vivo* imaging 装置 (Clairvivo OPT plus; 島津製作所) を用いて評価した。また、肺線維症ラットに、6-CF、FD-4、-10、-70 及び -250 を肺投与した。血漿及び気管支肺胞洗浄液中薬物濃度から、薬物の肺内滞留性を評価した。さらに、肺線維症マウスにイオパミドールを肺投与し、肺胞細部への到達性を micro-CT imaging 装置 (Latheta LCT-200; 日立アロカメディカル) を用いて評価した。

【結果および考察】肺線維症マウスにおいて、肺におけるインドシアニンググリーンの蛍光強度は、正常群よりも速やかに減弱した。また、肺線維症ラットにおいて、6-CF、FD-4、FD-10 及び FD-70 を肺投与後の血中濃度は、正常群よりも高い値で推移し、反対に気管支肺胞洗浄液中の残存量は正常群より低い値を示した。一方、肺線維症マウスにイオパミドールを肺投与した場合、線維化の進行部位には薬物が到達しにくいことが示された。これらの結果は、肺線維症発症時には、薬物を肺投与しても肺胞中に滞留せず血中へ漏出しやすいうえ、病巣である線維化進行部位には薬物が到達し難いという問題点を示唆している。