

3. NEBULIZER に使用される薬剤の安定性及びに外観の変化について

本堂 潤、馬場駿吉、和田健二、波多野努
村井兼孝（名古屋市立大）

NEBULIZER に使用される薬剤は、NEBULIZER として投与したい部位から検出される菌に対して抗菌力を有するということがまず第一に大事なことであるが、局所の粘膜の線毛機能を損傷する危険性のないものであることも重要な条件である。くわえてイヤな匂いや味のしないことがさらによりよい条件といえよう。

一方、耳鼻咽喉科領域の外來診療においてはこのNEBULIZER 療法は治療のうちでも比較的大きな頻度を占めるものであるため、いきおいNEBULIZER 用に使用される薬剤は比較的多量に作られて、使用の都度、その一部をといて治療に供しているのが現況であろう。従って多量に作られて保存された場合に、その薬剤の抗菌力が低下するか否かという点も治療効果を云々するときには重要な因子となろう。

我々はSB-PC、CEZ、LCM、PRM-TC、DKB、AKM並びにRSMを選んで、NEBULIZER 用に使用する薬剤としての前述の条件を満すものを探してみることにした。

まず抗菌力についてであるが、CEZ、LCMとPRM-TCはグラム陽性菌にはすぐれた抗菌力を示すが、グラム陰性菌に対しては無力である。又、SB-PCとCEZについてはそれぞれPC系薬剤、CS系薬剤であるから過敏性反応（アナフィラキシー）には充分留意する必要がある。

AKM、DKBとRSMはアミノ配糖体系抗生物質であり、グラム陽性菌ならびにグラム陰性菌に広く抗菌力を有していて、飲み込んでも腸管から吸収されることはないとされている。

また、局所粘膜の線毛機能への影響であるが、前回の本研究会で明らかにされたように pH による影響が最も顕著で、特に pH 6 あたりで損傷の程度が大きいとされているので、至適 pH がアルカリ側にあるとされている AKM、DKB と RSM はその点で理にかなった薬剤と言えよう。

溶解液の色調、匂い、味では PRM-TC が強い黄色調を呈する以外特記すべき点は見られなかった。

保存による力価の安定性については今回我々が最も意を払った点であり、それぞれをほぼ臨床使用に近い形で溶解して 4℃、20℃、37℃にて保存し、力価の低下の有無を生物学的定量法により検討した。

検定の方法は「細菌学実習提要」(丸善)に記されている「抗生物質力価測定」の項を参照して、cup 法の変法である micro-pore 法によって行った。

図 1 に示すように阻止円径を d とし、その時の抗生物質の濃度を P とすると次の関係式が成立する。

$$d = \alpha \log P + \beta \quad (\alpha, \beta \text{ は常数})$$

図 1 において S は standard を示し、 U は unknown を示す。又、 H は high、 L は low を示す。

ある薬剤のある温度で保存したものの力価を測定するためには表 1 に示す通り、5 枚の平板を使用して表に示す式にあてはめて検討することになる。このとき H は L の 4 倍に相当する濃度で検討している。 θ がかぎりなく 1 に近づくほど力価の低下がないことを意味する。

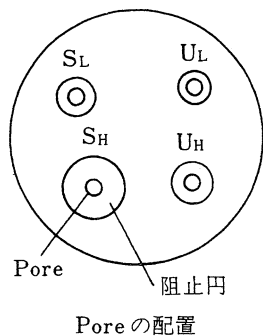
この結果、CEZ は 4℃、20℃では安定であるが 37℃では 12 日目に有意に力価の低下を示した。PRM-TC も 4℃、20℃では安定であるが 37℃では 3 日目にして有意に力価が低下した。

SB-PC は 4℃では安定であるが、20℃になると 18 日目で力価が約 60% に低下し、37℃では 3 日目に約 50% に低下した。

LCM は 18 日目までの検討ではいずれの温度にても安定であった。

AKM を代表とするアミノ配糖体系薬剤はいずれの温度にても安定で、20 日目までの検定でも力価の低下は見られなかった。

図 1



$$d = \alpha \log P + \beta \quad (\alpha, \beta \text{ は常数})$$

表 1

平板 1	U _{H1}	U _{L1}	S _{H1}	S _{L1}
平板 2	U _{H2}	U _{L2}	S _{H2}	S _{L2}
平板 3	U _{H3}	U _{L3}	S _{H3}	S _{L3}
平板 4	U _{H4}	U _{L4}	S _{H4}	S _{L4}
平板 5	U _{H5}	U _{L5}	S _{H5}	S _{L5}
	ΣU _H	ΣU _L	ΣS _H	ΣS _L

$$\log \theta = \frac{(\Sigma U_H + \Sigma U_L) - (\Sigma S_H + \Sigma S_L)}{(\Sigma U_H + \Sigma S_H) - (\Sigma U_L + \Sigma S_L)} \times \log 4 \quad \text{ただし } \theta = \frac{P_U}{P_S}$$