

エアロゾル療法に用いようとする薬剤に 粘稠剤を添加した場合の粒径変化パターン

帝京大 耳鼻科

佐藤素一

はじめに

第2次大戦中 penicillin が開発され、1943年から45～6年頃、これを気道に nebulization therapy, aerosolization therapy として応用しようとする研究者、例えば、Olsen¹⁾, Vermilye²⁾, Hanks³⁾, Segal⁴⁾, Barach⁶⁾, Mutch⁵⁾, Rewell⁵⁾, Taplin⁷⁾ らがこれに情熱を傾けたことはつい昨日のように思われるが、その後も抗生物質を nebulization therapy に用いる傾向は弱まっていない。

しかし、当初は penicillin があまりに dramatic な効果を挙げたがために、今では考えられないほど広範囲に、例えば asthma までを適応症とみなした具合であった。だが時代の推移と共に side effects の問題がクローズアップされ、これらの用い方の限度、病名別、症状別の選択にかなりの制限がつきまわってきたことはご存知のとおりである。

しかし、infection に対抗するには何といっても抗生剤を first choice とするほかない現況であってみれば nebulization therapy も十分な条件をみたす内容のもとで注意深く実施していかなければならない。そして、nebulization therapy はあくまで有効量の適切さが最重要であり、従って、その有効量を目的治療部位に aerosol の effective range を集中的に作用させなければならない。

nebulization therapy の初期では、有効薬剤をなるべく局所に多量に作用させることに主眼をおき、particle size の方には無頓着であったが、ICRP⁸⁾ の総合研究の結果が発表されるに及んでこの方面への関心が高まった。

しかし、使用薬剤を蒸留水や生理的食塩水に溶解しただけでは至適粒径の particle をすぐさ

ま得る訳にはいかない。従ってそこに何らかの工夫が必要となる。そのため Joseph Miller⁹⁾ は streptomycin の nebulizer solution に2%の glycerin を加えて stabilizing action を充める方法を採用している。

その後、多数のその方面の研究者により、通常2～5% glycerin が常識的に有用であることが発表されたが、これらの粘稠剤の添加により particle size にどのような変化が加味され、治療効果の向上に役立っているかどうかの論文発表はあまり見当たらない。

また一方、諸外国では、年々この方面の研究が盛んになり、安直に使える nebulization therapy に専用の薬剤も多数市販されている。(写真1, 2, 3, 4)

しかし、我が国では、下部気道に対する去痰用剤、分泌物溶解剤、抗喘息剤などは輸入品によるなどして開発競争が進められてはいるもの





の、こと抗生剤に関する nebulization therapy 専用剤の開発は遅れている。したがってわれわれ infection を第一対象として取扱っている領域においては、日常外来診療に即戦性を失っており、担当医がそれぞれの対象疾患に薬剤を選択して調製、応用しているのが現況である。

実験目的

噴霧する薬剤の stabilizing action を確実にするためと、一定の therapeutic range の particle を揃えるために添加する粘稠剤はどの程度の用量を用いればよいか、その容量の把握にある。

実験方法

今回は実地臨床に即して、日常外来診療に用いている抗生剤のうち、溶解しても数日間、力価の低下しないもの、気管支の刺激作用がかなり少ないとみられるアミノ配糖系のうち、新しく開発されたネチルマイシン（商品名：注射用ベクタシン）を選んだ。（図1）

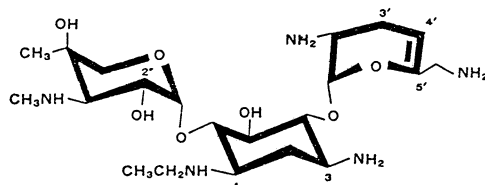


図1 ネチルマイシン (VECTACIN) の構造式

これは 1.5 ml 入れのアンブルに入っており、これを 2 本(計 3.0 ml)、これに生理的食塩水を 17ml 加え全量 20ml としたところへ、マクロゴール 400 液をそれぞれ

- 0.2 ml
- 0.4 ml
- 0.8 ml
- 1.0 ml
- 1.5 ml ずつを加え

ジェット式 US707 ネビュライザーを用い一定の噴霧圧力(0.5 kg/cm), バッフル position は最上位の条件で nebulize させ、おのおのの粒径分布を 100 回宛計測した。その結果は以下の表 1～5 に示すとおりである。

計測には清水の開発したジュアルビーム光散乱粒子カウント法を用いた。

考 按

nebulization therapy で最も必要な条件は particle size だけではないことは論を俟たない

表1 粘着剤 0.2 ml 添加

FILE NAME : 32401
 [um]
 0.0 < DT <= 10.0 (27) *****
 10.0 < DT <= 20.0 (14) *****
 20.0 < DT <= 30.0 (16) *****
 30.0 < DT <= 40.0 (8) *****
 40.0 < DT <= 50.0 (4) *****
 50.0 < DT <= 60.0 (7) *****
 60.0 < DT <= 70.0 (4) *****
 70.0 < DT <= 80.0 (6) *****
 80.0 < DT <= 90.0 (5) *****
 90.0 < DT <= %100.0 (5) *****
 %100.0 < DT (4) *****
 DATA NO. = 100
 ハイキ ヲウクイ = 35.81 [um]

FILE NAME : 32407
 [um]
 0.0 < DT <= 10.0 (10) *****
 10.0 < DT <= 20.0 (5) *****
 20.0 < DT <= 30.0 (10) *****
 30.0 < DT <= 40.0 (21) *****
 40.0 < DT <= 50.0 (27) *****
 50.0 < DT <= 60.0 (17) *****
 60.0 < DT <= 70.0 (5) *****
 70.0 < DT <= 80.0 (2) **
 80.0 < DT <= 90.0 (2) **
 90.0 < DT <= %100.0 (1) *
 %100.0 < DT (0) *****
 DATA NO. = 100
 ハイキ ヲウクイ = 40.15 [um]

FILE NAME : 32402
 [um]
 0.0 < DT <= 10.0 (20) *****
 10.0 < DT <= 20.0 (11) *****
 20.0 < DT <= 30.0 (12) *****
 30.0 < DT <= 40.0 (12) *****
 40.0 < DT <= 50.0 (11) *****
 50.0 < DT <= 60.0 (10) *****
 60.0 < DT <= 70.0 (5) *****
 70.0 < DT <= 80.0 (9) *****
 80.0 < DT <= 90.0 (6) *****
 90.0 < DT <= %100.0 (2) **
 %100.0 < DT (2) **
 DATA NO. = 100
 ハイキ ヲウクイ = 39.01 [um]

表4 粘着剤 1.0 ml 添加
 FILE NAME : 32502
 [um]
 0.0 < DT <= 10.0 (7) *****
 10.0 < DT <= 20.0 (7) *****
 20.0 < DT <= 30.0 (9) *****
 30.0 < DT <= 40.0 (20) *****
 40.0 < DT <= 50.0 (18) *****
 50.0 < DT <= 60.0 (21) *****
 60.0 < DT <= 70.0 (11) *****
 70.0 < DT <= 80.0 (6) *****
 80.0 < DT <= 90.0 (1) *
 90.0 < DT <= %100.0 (0) *****
 %100.0 < DT (0) *****
 DATA NO. = 100
 ハイキ ヲウクイ = 42.36 [um]

表2 粘着剤 0.4 ml 添加

FILE NAME : 32504
 [um]
 0.0 < DT <= 10.0 (16) *****
 10.0 < DT <= 20.0 (19) *****
 20.0 < DT <= 30.0 (34) *****
 30.0 < DT <= 40.0 (22) *****
 40.0 < DT <= 50.0 (9) *****
 50.0 < DT <= 60.0 (0) *****
 60.0 < DT <= 70.0 (0) *****
 70.0 < DT <= 80.0 (0) *****
 80.0 < DT <= 90.0 (0) *****
 90.0 < DT <= %100.0 (0) *****
 %100.0 < DT (0) *****
 DATA NO. = 100
 ハイキ ヲウクイ = 24.17 [um]

FILE NAME : 32503
 [um]
 0.0 < DT <= 10.0 (8) *****
 10.0 < DT <= 20.0 (13) *****
 20.0 < DT <= 30.0 (17) *****
 30.0 < DT <= 40.0 (15) *****
 40.0 < DT <= 50.0 (13) *****
 50.0 < DT <= 60.0 (8) *****
 60.0 < DT <= 70.0 (9) *****
 70.0 < DT <= 80.0 (12) *****
 80.0 < DT <= 90.0 (1) *
 90.0 < DT <= %100.0 (0) *****
 %100.0 < DT (4) *****
 DATA NO. = 100
 ハイキ ヲウクイ = 42.52 [um]

FILE NAME : 32505
 [um]
 0.0 < DT <= 10.0 (19) *****
 10.0 < DT <= 20.0 (27) *****
 20.0 < DT <= 30.0 (22) *****
 30.0 < DT <= 40.0 (18) *****
 40.0 < DT <= 50.0 (7) *****
 50.0 < DT <= 60.0 (6) *****
 60.0 < DT <= 70.0 (0) *****
 70.0 < DT <= 80.0 (1) *
 80.0 < DT <= 90.0 (0) *****
 90.0 < DT <= %100.0 (0) *****
 %100.0 < DT (0) *****
 DATA NO. = 100
 ハイキ ヲウクイ = 23.90 [um]

表5 粘着剤 1.5 ml 添加
 FILE NAME : 32403
 [um]
 0.0 < DT <= 10.0 (9) *****
 10.0 < DT <= 20.0 (7) *****
 20.0 < DT <= 30.0 (7) *****
 30.0 < DT <= 40.0 (14) *****
 40.0 < DT <= 50.0 (15) *****
 50.0 < DT <= 60.0 (21) *****
 60.0 < DT <= 70.0 (20) *****
 70.0 < DT <= 80.0 (1) *
 80.0 < DT <= 90.0 (5) *****
 90.0 < DT <= %100.0 (1) *
 %100.0 < DT (0) *****
 DATA NO. = 100
 ハイキ ヲウクイ = 44.93 [um]

表3 粘着剤 0.8 ml 添加

FILE NAME : 32406
 [um]
 0.0 < DT <= 10.0 (7) *****
 10.0 < DT <= 20.0 (13) *****
 20.0 < DT <= 30.0 (21) *****
 30.0 < DT <= 40.0 (16) *****
 40.0 < DT <= 50.0 (13) *****
 50.0 < DT <= 60.0 (8) *****
 60.0 < DT <= 70.0 (8) *****
 70.0 < DT <= 80.0 (4) *****
 80.0 < DT <= 90.0 (7) *****
 90.0 < DT <= %100.0 (1) *
 %100.0 < DT (2) **
 DATA NO. = 100
 ハイキ ヲウクイ = 40.89 [um]

FILE NAME : 32405
 [um]
 0.0 < DT <= 10.0 (5) *****
 10.0 < DT <= 20.0 (4) *****
 20.0 < DT <= 30.0 (8) *****
 30.0 < DT <= 40.0 (13) *****
 40.0 < DT <= 50.0 (13) *****
 50.0 < DT <= 60.0 (29) *****
 60.0 < DT <= 70.0 (9) *****
 70.0 < DT <= 80.0 (6) *****
 80.0 < DT <= 90.0 (7) *****
 90.0 < DT <= %100.0 (3) *****
 %100.0 < DT (3) *****
 DATA NO. = 100
 ハイキ ヲウクイ = 51.14 [um]

が、対象疾患に対して、なるべく少量で有効性を増大させるには、適切な抗生剤を選ぶと共に、mediaとして用いるequipmentを選択し対象部位によってそれぞれのeffective rangeの粒径をもつ粒子を作用させることである。

諸外国のエアロゾル専用溶液は、この目的に沿って作られ、市販されているので、実施する場合は、エアロゾル発生装置つまり適切なequipmentを用意しセットして行えば、目的は達成されることになる。

しかし、メーカー側としてのstabilizing actionその他に用いられる基剤は殆どベールにつつまれていて公表されていない。そこで一部発表もされているマクロゴール400を今回は使用してみた訳であるが、これだけでも前述したよ

うに添加する容量の僅かの差で、かなり粒径に変化が生じ、粒径の揃うものと、そうでないものと、鮮明になっている。この実験でネチマイシン稀釈液ではマクロゴール400を0.4 ml加えることが適切と思われる。

このような結果から推測すると nebulization therapy に用いる薬剤は、治療目的個所に合った粒径を噴霧させるには、その主要薬剤にどのような配慮がなされなければならないか、この実験は、その点で重要な示唆を与えると考えねばならない。

最後にネチルマイシンにマクロゴール400を加えたときのMIC測定結果を載せる。いずれも力価が低下していないことを示している。

表6 MIC測定結果

菌名	S.aureus 209P	E.coli NIHJ JC-2
ベクタシン+蒸留水	0.2	0.2
ベクタシン+蒸留水+マクロゴール液0.2 ml	0.2	0.2
ベクタシン+蒸留水+マクロゴール液0.4 ml	0.2	0.2
ベクタシン+蒸留水+マクロゴール液0.8 ml	0.2	0.2
ベクタシン+蒸留水+マクロゴール液1.0 ml	0.2	0.2
ベクタシン+蒸留水+マクロゴール液1.5 ml	0.2	0.2
ベクタシン+生食水	0.2	0.2
ベクタシン+生食水+マクロゴール液0.2 ml	0.2	0.2
ベクタシン+生食水+マクロゴール液0.4 ml	0.2	0.2
ベクタシン+生食水+マクロゴール液0.8 ml	0.2	0.2
ベクタシン+生食水+マクロゴール液1.0 ml	0.2	0.2
ベクタシン+生食水+マクロゴール液1.5 ml	0.2	0.2

* 単位 = $\mu\text{g}/\text{ml}$

文献

- 1) Olsen, A. M. : Nebulized penicillin ; preliminary report of its role in the management of surgical bronchiectases, Proc. Staff Meet., Mayo Clin., 20 ; 184-194, June 13, 1945
- 2) Vermilye, H. N. : Aerosol penicillin in general practice, J. A. M. A., 129 ; 250-257, Sep. 22, 1945
- 3) Hanks, R. J. : Nebulized penicillin in treatment of respiratory infections, Texas state J. Med., 41 ; 253-254, Sep. 1945
- 4) Segal, M. S. & C. Ryder : Penicillin aerosolization in the treatment of serious respiratory infections ; preliminary report, New England J. Med., 233 ; 747-756, Dec. 20, 1945

- 5) Mutch, N. & R. E. Rewell : Penicillin by inhalation, Lancet, 1; 650 - 652, May 26, 1945
- 6) Barach et al : Inhalation of penicillin aerosol in patients with bronchial asthma, chronic bronchitis, bronchiectasis, and lung abscess ; preliminary report , Ann. Int. Med., 22; 485 - 509, April 1945
- 7) Taplin, G. V. et al : Pulmonary infections , J. A. M. A., 138 ; 4 - 8, 1948
- 8) Task Group on Lung Dynamics to ICRP.
Deposition and retention models for international dosimetry of the human respiratory tract , Health physics 12, 173, 1966
- 9) Joseph B. Miller : Aerosol streptomycin treatment of advanced pulmonary tuberculosis in children, Am. J. Dis. Child. 80, 207 - 237, 1950

討 論

質問；馬場（名市大）

溶液の粘稠性が高まった場合、線毛運動への影響や副鼻腔への到達性に変化は起らないか。

応答；佐藤（帝京大）

外国製品のものには演題にあった粘稠剤が入っているので、その粘稠剤で stabilizing action が高まって作用が増強されこそすれ中鼻道上顎洞 ostium がつまるなどということはない。