

# 超音波ネブライザーによる抗生物質噴霧時の不均一性

福井医科大学麻酔科

高波 千栄美, 原田 純, 後藤 幸生

## はじめに

超音波ネブライザーによる吸入療法は、従来のネブライザーと比べ微細な粒子を発生しうするために容易に肺胞まで達することができ、呼吸器疾患に大変有用であると言われている。しかし薬剤によってはその効力を発揮しないばかりか、副作用を示したり配合が不適當であるという報告が散見される<sup>1)~7)</sup>。今回我々は4種類の抗生物質に関して、超音波ネブライザー処理後の薬液槽内残留液及び回収液について、その安定性を検討したのでここに報告する。

## 検討項目及び使用薬剤

検討項目は外観変化・PH・粘度・液温及び力価残存率(HPLC法)とし、超音波ネブライザー前と10分・20分・30分後の変化を比較した。吸入器は、オムロン超音波吸入器NE-10UBを使用した。吸入器の霧化量は、生食のみ

でネブライザーを行なった際肉眼上噴霧状態の明らかであったダイヤル`6"で統一した。

検体としては、4つの抗生物質と、臨床上よく混合して使用されるステロイドやアレベール®を組み合わせたものの噴霧による変化を調べた。使用した抗生物質はセフェム系3種とアミノグルコシド系1種で、セフェム系として、第2世代のケフトール®(CMD)、第3世代のシオマリン®(LMOX)、第4世代である治験薬6315-S、アミノグルコシド系としてはトブラシン®(TOB)を選んだ。以上4つの抗生物質単独と、それぞれにステロイドとしてリンデロン®(RD)を配合したもの、さらにリンデロンとアレベールを配合したものの計12種類をつくり、超音波ネブライザー前、10分・20分・30分後の状態を比較検討した。なお、薬剤は臨床上使用されているバイアルあるいはアンプルを用い、それぞれを生食で溶解または希釈して表1に示す様

表1 使用薬剤

商品名	一般名	略号	使用薬液濃度*1	PH(平均)*2
(抗生物質)				
ケフトール	cefamandol sodium	CMD	6.25 mg/ml	5.02
シオマリン	latamoxef sodium	LMOX	6.25 mg/ml	5.55
治験薬	6315-S		6.25 mg/ml	4.80
トブラシン	tobramycin	TOB	6 mg/ml	5.70
(配合液)				
リンデロン	betamethason sodium phosphate	RD	0.5 mg/ml	7.57 (7.80)*3
アレベール	tyloxapol glycerol sodium bicarbonate		0.15 mg/ml	8.15 (8.40)*3
(溶解液)				
生理食塩水				6.30

\*1 生食で溶解した時の濃度

\*2 " PH

\*3 原液のPH

表2 外観変化

		ケフドール	シオマリリン	6315-S	トブラシン
+生食のみ	UN前	無色, 透明, 無臭	無色, 透明, 無臭	無色, 透明, 無臭	無色, 透明, 無臭
	10分後	〃	〃	〃	〃
	20分後	〃	〃	〃	〃
	30分後	〃	〃	〃	〃
+RD 生食	UN前	淡黄色, 透明, 無臭	無色, 透明, 無臭	無色, 透明, 無臭	無色, 透明, 無臭
	10分後	〃	〃	〃	〃
	20分後	〃	〃	〃	〃
	30分後	〃	〃	〃	〃
+RD アレベール 生食	UN前	無色, 透明, 無臭	無色, 透明, 無臭	無色, 透明, 無臭	無色, 透明, 無臭
	10分後	〃	〃	〃	〃
	20分後	〃	淡青色, 透明, 無臭	〃	〃
	30分後	〃	〃	〃	〃

な濃度とした。

### 結果及び考察

始めに各抗生物質の超音波ネブライザーによる外観変化を表2に示す。単独の場合はいずれの抗生物質も無色・透明・無臭、リンデロンを配合した場合はケフドールがネブライザー前から極く淡い黄色味があったが、ネブライザー10分・20分・30分後共その色は一定であっ

た。またリンデロンとアレベールを配合した場合は、シオマリリンで20分と30分後に極く淡い青色を示したが、いずれも混濁や沈澱は認められなかった。

次にPHの変化を図1に示す。単独の場合は、シオマリリンと6315-Sが上昇傾向を示し、ケフドールとトブラシンは下降傾向と逆反応がみられる。リンデロン配合の場合は、トブラシン以外はPHの変化が少なく、リンデロンとアレベール配合の場合は、いずれも上昇傾向を示している。配合薬の影響を除いて考えたとしても反応が一定しないので、抗生物質としての物性が変化しているのではないかと予想し、次に粘度の変化を調べた。表3にそれぞれの粘度を示すが、噴霧後の時間経過でその粘度変動に目立つ変化はみられなかった。

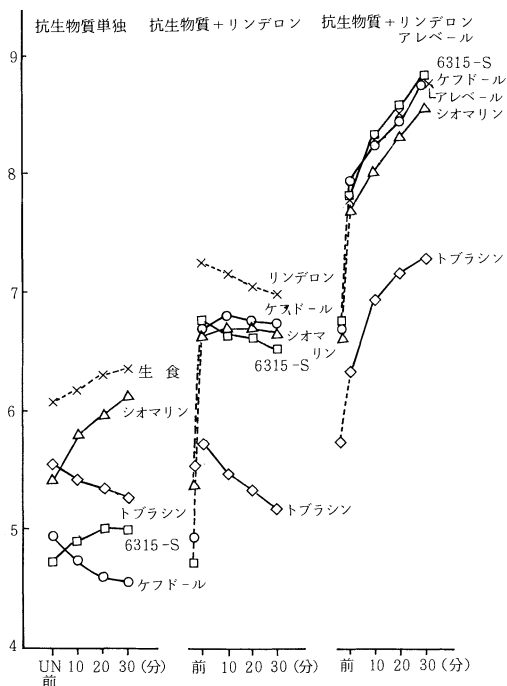


図1 PH

さらに薬液槽内温度の変化を図2に示す。超音波ネブライザーにより温度が上昇することがわかる。また、上昇のしかたは薬物による特別な差がない。但し、トブラシン+リンデロンが特に上昇を示したのは、霧化量調整ダイヤルを他と同じ“6”ではとばないためこの場合特に“10”にあげたが、これが影響したものと思われる。

以上のことから、抗生物質の場合特に重要な問題となる力価の変動があるかどうかの検討を行った。図3は、噴霧後の残留液の10分・20分・30分後についてグラフに表わしたものである。グラフは、噴霧前を100としてその後の薬液槽内残留液の経時的抗生物質残存力価の変動を示

表3 粘 度

		ケフドール	シオマリ	6315-S	トブラシン
+生食のみ	UN前	0.93	0.93	0.90	0.92
	10分後	"	"	"	0.94
	20分後	0.94	"	0.89	0.93
	30分後	"	"	0.92	0.92
+RD 生食	UN前	0.91	0.98	0.93	0.92
	10分後	"	1.00	0.96	0.94
	20分後	"	0.94	0.93	"
	30分後	0.93	0.93	"	0.90
+RD アレベール 生食	UN前	0.92	0.93	0.93	0.98
	10分後	"	"	0.96	1.00
	20分後	"	"	0.93	0.94
	30分後	"	"	"	0.93

単位：C S

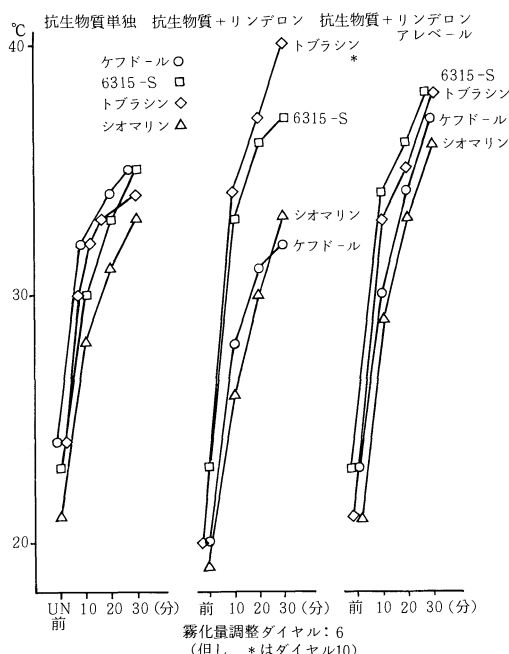


図2 薬液槽内温度

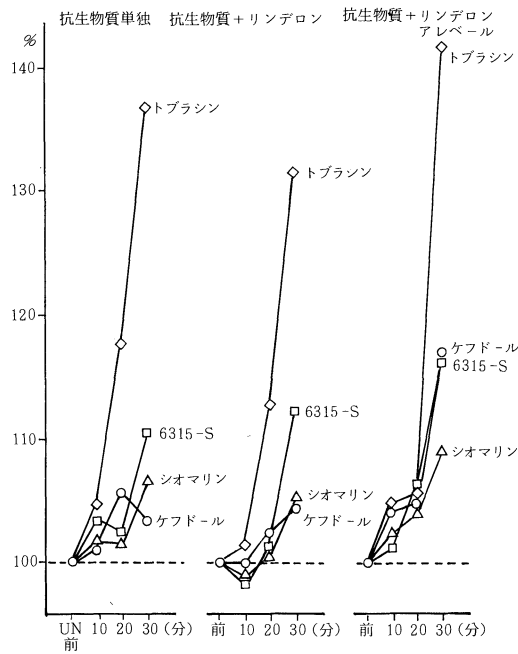


図3 残存力価の変動

したものである。その結果、30分後にはいずれも力価の上昇を認めているが、特にトブラシン及びその配合液においては著しい上昇を示している。この結果から、超音波ネブライザーによって抗生物質の力価増強作用があるのではとの疑問がもたれた。そこで、はたして霧となった部分についても同様なのかどうかをその変化が著明であったトブラシンについて検討してみた。

トブラシンの残存力価の変動を図4に示す。薬液槽内残留液内のもは、先に示した様に力価の上昇を示しているが、霧となった部分についてはいずれも逆に力価の低下が認められた。なお、トブラシン原末についても同様の検討を行ったが、同じ傾向がみられた。これより、溶媒だけがとんで、抗生物質そのものは薬液槽に残ってしまうことがわかる。このことは、薬剤によってはそれが変性しないまでも、薬液槽内

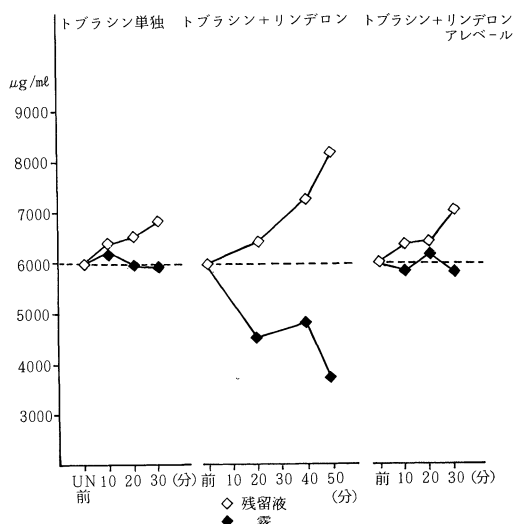


図4 トブラシン®の残存力価の変動

に残るためにその効力を発揮できない可能性があり、臨床では気をつけるべきである。

#### まとめ

超音波ネブライザーによる薬物変性を主として抗生物質について検討し次の結果を得た。

1. 噴霧時間経過と共に、薬液槽内の温度が上昇する。
2. 薬剤によっては、PHの上昇をきたすものや逆に低下をきたすものがある。
3. 今回の4剤については力価の面で薬物変性は認められなかったが、トブラシンの様に薬剤によっては薬液槽内に残留するためにその効力が発揮できない場合もあり、注意が必要である。

#### 文献

- 1) 安中 寛：Ultrasonic Nebulizationによる各種薬剤の分解に関する研究—その1—，麻酔21：206～210，1972
- 2) 安中 寛：Ultrasonic Nebulizationによる各種薬剤の分解に関する研究—その2—，麻酔21：317～320，1972
- 3) 安中 寛：Ultrasonic aerosol 吸入の危険性，麻酔22：27～36，1973

- 4) 吉山友二他：吸入療法における吸入用気管支拡張剤の安定性，第7回医用エアロゾル研究会報告集：12～15，1983
- 5) 村瀬勢津子他：吸入療法におけるアミノグルコシド系抗生物質製剤の安定性，病院薬学11：32～44，1985
- 6) 村瀬勢津子他：吸入療法における抗生剤の安定性，病院薬学12：241～252，1986
- 7) 吉山友二他：吸入療法における各種薬剤の安定性(第2報)，第10回医用エアロゾル研究会報告集：60～66，1987

#### 討 論

質問：佐藤（帝京大）

トブラマイシンは現在まだ、ネブライザー療法に用いて、抗生剤としての効力があるのか？5～6年前本剤の治験について文献もあり盛んに討議されたが、昨今新しいアミノ配糖系ものによって変られた感じもしますが。

応答：後藤（福井医大）—共同演者

今回の発表は効力云々を検討したのではありません。S社の種類の異なる一連の抗生物質について、超音波ネブライザーによる変性・分解、あるいは霧としてとばないことがあるのかどうか等を検討したものです。