

# ネブライザー療法における薬剤の浸透圧 — 至適浸透圧保持に関する基礎的研究 —

北里大学薬学部

吉山友二, 田中昌代

北里大学病院薬剤部

小林輝明, 朝長文弥

吸入療法は効率よい効果が期待できる局所治療の一つとして、近年注目を集めている。とくに超音波によるエアロゾル療法は安定性のよい微細粒子が比較的均一に得られることから、診療各科で繁用される現状にある。

しかしながら、これまで我々が報告してきた吸入療法における各種薬剤の安定性の問題や吸入液の細菌汚染、吸入液混合による配合変化など種々の問題点も指摘されている<sup>1)</sup>。

さらに、ネブライザー療法に用いる吸入液は、粘膜組織に直接適用されることから、局所への刺激を最小限に抑えることの重要性が叫ばれている。

Schoeffel らが 1981 年に報告した例では、喘息患者に吸入液の浸透圧が低張または高張な液を吸入させたとき、健常人を対照として有意に 1 秒率の変動が認められ、喘息患者の発作を高率に惹起することが懸念される<sup>2)</sup>。

本研究の目的は、ネブライザー療法に用いられている抗生物質製剤および副腎皮質ステロイド製剤の浸透圧をまず測定し、さらに至適浸透圧を保持できる薬剤調製法を併せて検討することにある。

## 実験材料および方法

今回試験対象とした薬剤は、① 抗生物質製剤のアミノグリコシド系製剤 6 品目（ゲンタマイシン、カナマイシン、アミカシン、ジベカシン、トブラマイシン、ネチルマイシン）、② ペニシリンおよびセフェム系製剤 11 品目（カルペニシリン、ホスホマイシン、メチシリン、セファ

ロチン、セフメノキシム、セファゾリン、セフピラミド、セフォチアム、セフトジウム、ベンジルペニシリンカリウム、セファロリジン）それと③ その他抗生物質製剤 7 品目（オキシテトラサイクリン、リンコマイシン、クリンダマイシン、クロラムフェニコール、エリスロマイシン、アムホテリシン B、ポリミキシン B）とした。

また、副腎皮質ステロイド製剤は 5 品目（メチルプレドニゾロン、ベタメタゾン、ヒドロコルチゾン、デキサメタゾン、プレドニゾロン）を試験に用いた。

浸透圧は、氷点降下法により測定し、結果を生理食塩液に対する浸透圧比で求めた。

試験は、まず製品個々の浸透圧を測定した。次に、生理食塩液および注射用蒸留水という希釈液が処方薬剤の浸透圧変動に及ぼす影響を検討し、至適な希釈液を選択した。さらに二、三の事例検討を併せて行った。

## 結果および考察

アミノグリコシド系抗生物質製剤の浸透圧は、6 品目ともに浸透圧比がほぼ 1 であることから、浸透圧の面において臨床上問題はないと考えられる（図 1-1）。

ペニシリン・セフェム系はカルペニシリン、ホスホマイシン、メチシリンおよびセファロチンなどでは高浸透圧で、セファロリジン、ベンジルペニシリンカリウムおよびセフトジウムなどでは逆に低浸透圧の傾向が認められた（図 1-2）。

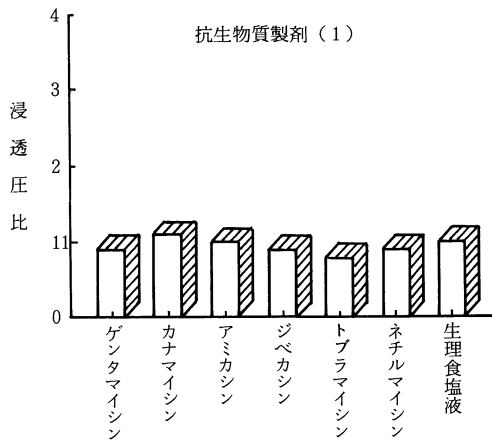


図1-1 抗生物質製剤の浸透圧比(1)

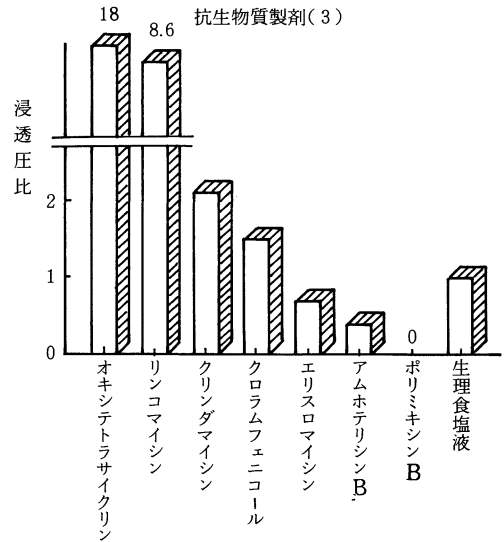


図1-3 抗生物質製剤の浸透圧比(3)

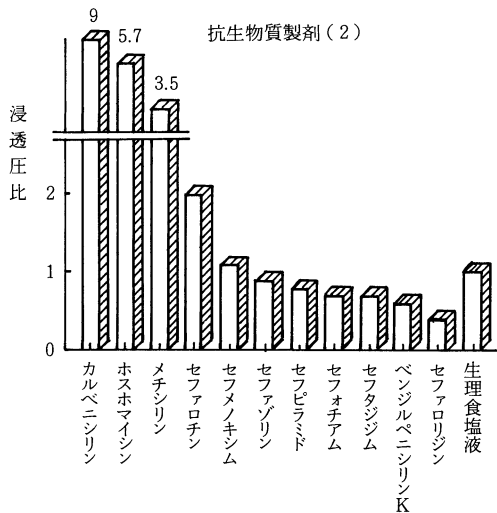


図1-2 抗生物質製剤の浸透圧比(2)

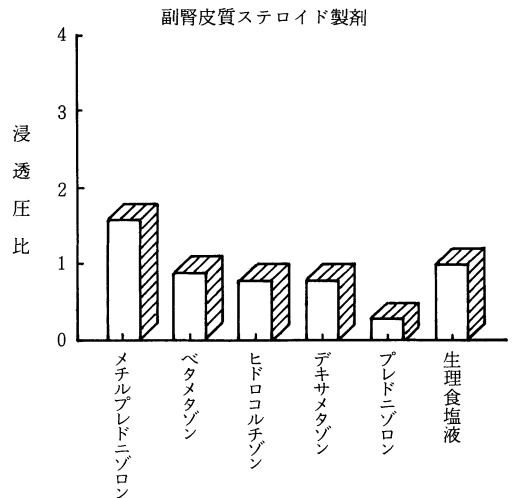


図2 副腎皮質ステロイド製剤の浸透圧比

その他の抗生物質製剤においても低張や高張な製剤が認められた(図1-3)。

副腎皮質ステロイド製剤ではメチルプレドニゾロンの浸透圧が高く、プレドニゾロンでは低浸透圧であった(図2)。

超音波ネビュライザーを用いての非等張液吸入にともなう喘息悪化のメカニズムは解明されていない。しかし、粘膜組織への非生理的な刺激によること等が考えられる。従って、吸入療法に用いる薬剤についても他の粘膜組織に適応される剤形と同様に、局所への刺激を最小にす

べく、できるだけ等張となるように調製することが望ましいと考えられる。

次に、硫酸アミカシンの希釈液の選択例では、硫酸アミカシン製剤自体が浸透圧比1であることから、生理食塩液で希釈した場合も浸透圧比1を保持した。しかしながら、注射用蒸留水を選択すると低張であった(図3)。

トブラマイシンとリンデロンの処方を生理食塩液で希釈した場合の浸透圧比が1と良好であっ

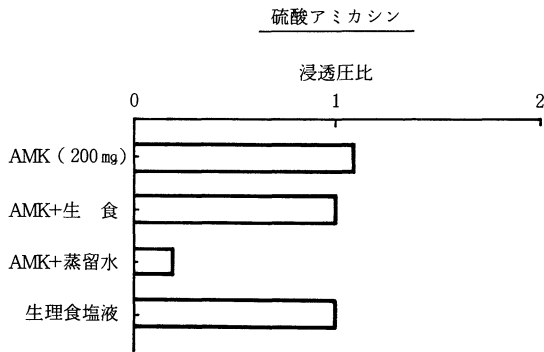


図3 硫酸アミカシン製剤の希釈例

た。しかしながら、注射用蒸留水を使用すると低張であった(図4-1)。

以上、製剤の希釈を蒸留水などで行うことにより低張となることが懸念される。一般に生理食塩液を用いた希釈が有用であろうことが示唆された。

しかしながら、図4-2の処方のように逆に注射用蒸留水の使用により、等張に近くなる例もあることから一概に判断できないと考えられる。

そこで次に、至適な希釈液を選択することを試みた。図5の処方例では、計算値と実測値とはよく一致している。処方された薬剤の浸透圧

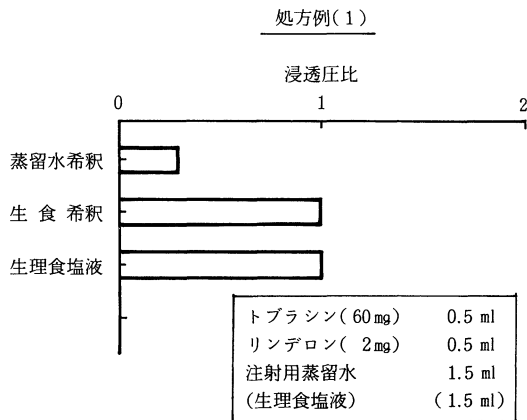


図4-1 処方例(1)

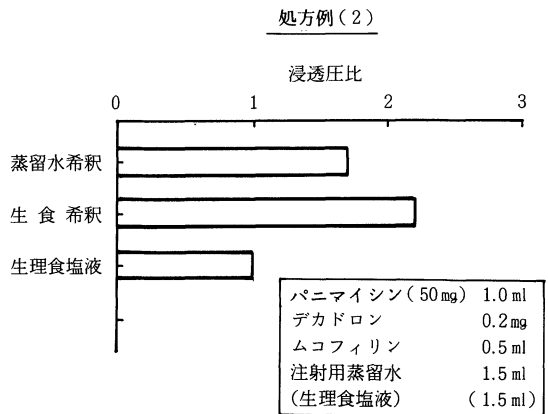


図4-2 処方例(2)

#### 浸透圧(比)の予測

$$[\text{浸透圧}] = \frac{[\text{浸透圧}]_1 \times [\text{容量}]_1 + \dots + [\text{浸透圧}]_n \times [\text{容量}]_n}{[\text{容量}]_1 + \dots + [\text{容量}]_n}$$

(計算例)

トブラシン (60mg) 0.5ml … 浸透圧 0.74  
 リンデロン (2mg) 0.5ml … “ 0.89  
 生理食塩液 1.5ml … “ 1.00

【予測値】

$$\text{浸透圧} = \frac{0.74 \times 0.5 + 0.89 \times 0.5 + 1 \times 1.5}{0.5 + 0.5 + 1.5} = 0.93 \quad \text{【実測値】} \quad 0.94$$

図5 浸透圧比の予測値算出方法

および容量より、浸透圧の予測値を算出し、より至適な希釈液を選択することが可能となることが推察される。

ネブライザー用に開発された塩酸セフメノキシムの例では、従来の注射剤および点鼻とも等張であった(図6)。今後は、ネブライザー

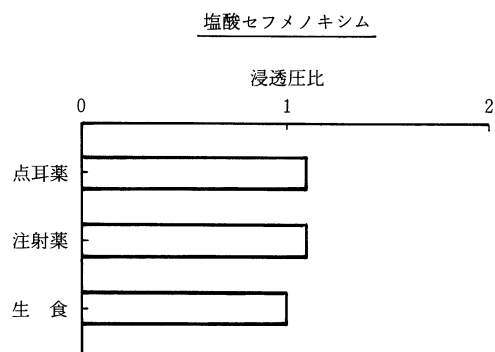


図6 塩酸セフメノキシム製剤の浸透圧

専用の薬剤の開発を製薬メーカーに期待するとともに、製剤の浸透圧に関する情報を添付文書に必ず記載するなど徹底されることが望まれる。

#### まとめ

1. ネブライザー療法に用いられる抗生物質製剤および副腎皮質ステロイド製剤の浸透圧比を測定した。
2. アミノグリコシド系抗生剤はすべて等張であった。
3. その他抗生剤の中に低張や高張の製剤を一部認めた。
4. メチルプレドニゾロンは高張、プレドニゾロンは低張だが、その他副腎皮質ステロイド製剤は等張であった。
5. 非等張な製剤を使用しての超音波ネブライザー療法はなるべく避け、等張となるように調製すべきである。
6. ネブライザー処方から浸透圧比の予測値を算出し、処方薬剤の至適浸透圧を保つような希釈液の選定が望まれる。
7. その他

#### 参考文献

1. 吉山友二, 他: 吸入療法における各種薬剤の安定性, 第10回日本医用エアロゾル研究会報告集: 60, 1986.
2. Schoeffel R. E. et al: Br. Med. J. 283: 1285, 1981.

#### 討 論

##### 質問; 鈴木 (帝京大)

粘膜の吸収機能については、浸透圧の等張性は必ずしも有利でないのではないか。

##### 応答; 吉山 (北里大)

吸入液の浸透圧につきましては、局所粘膜への刺激を考慮するとき、他の点眼剤や注射剤等と同様に等張を保持することが望まれます。御指摘の薬効、とりわけ薬物吸収性につきましては非等張で吸収亢進も考えられますことから、一概に判断できません。

今後、当研究会におきまして吸入液の浸透圧を考慮すべき要因の一つとして取り上げ、検討されますことを希望致します。

##### 質問; 野田 (福井医大)

抗生物質製剤で、同じペニシリン系でも浸透圧の違いがあるが、なぜか。

##### 応答; 吉山 (北里大)

各製剤の浸透圧に差異が生じます要因と致しましては、各薬物の物性に基づく所見かと考えられます。

浸透圧の測定は簡便でございますので、実際に測定し、確認することが良いと考えます。また製薬メーカーには薬剤の浸透圧に関する情報を提供することを要望する次第です。