

ジェットネブライザーにおける薬剤濃度の 経時的变化（その2）

東邦大学大橋病院耳鼻咽喉科学研究室

大越俊夫, 臼井信郎

はじめに

第13回の本会において我々は大型薬剤内蔵式ジェットおよび超音波ネブライザーにおけるトブラシン濃度の経時的变化を測定し薬剤の濃縮を報告した。

今回はトブラシン, リンデロン, インタールについてジェットネブライザーを使用し薬剤濃度の変化を検討した。また溶媒を生理食塩水および注射用蒸留水の2種を使用し, 行なった。

方法

1. 使用ネブライザーと設定条件

機種：松井製薬剤内蔵式大型ジェットネブライザー

圧力：1.0 kg/cm²

1回吸入時間：3分

薬剤注入量：29.5 ml

2. 使用薬剤

リンデロン：1 A (2 mg/ml)

トブラシン：1 A (60 mg/1.5 ml)

インタール：1 A (20 mg/2 ml)

生理食塩水

注射用蒸留水

3. 検体採取時間および採取量

採取時間：使用前と以後15分ごとに行ない霧化しなくなった時を最終とした。

採取量：1回採取量は0.9mlとした。また最終容器内残量も測定した。

4. 薬剤の組み合わせ

3種類の薬剤を表1のごとく, 組み合わせて行なった。1回注入量が29.5 mlとなるように作成し

た。各薬剤の濃度が同じくなるように行なった。

5. 薬剤の濃度測定は各研究所の協力で行なった。トブラシンとリンデロンは蛍光免疫測定法, インタールは液体クロマトグラフ法で測定された。

結果

1. 図1左は生理食塩水を溶媒にした時のトブラシンとリンデロンの濃度変化であり, 右は注射用蒸留水を用いた時のものである。

トブラシンでは作成した時の濃度の差はあるものの, 経時的な濃度の上昇が見られた。しかし, リンデロンではほぼ同濃度であった。

2. 図2はインタール単剤を同じく生理食塩水および注射用蒸留水で溶いた場合の濃度変化である。両者とも同様に薬剤の濃縮が見られた。

3. リンデロン単剤の場合である。

生理食塩水時に経時的な濃度の上昇を認めたが, 注射用蒸留水ではほぼ同濃度であった(図3)。

4. トブラシン単剤の場合である。

前回の報告同様に経時的な濃縮が生理食塩水で溶いた場合も注射用蒸留水で溶いた場合も認められた(図4)。

5. 最後にトブラシン, リンデロン, インタールを混合しネブライザーにかけた場合であるが, 図5のごとく3剤とも濃度の低下が見られた。この場合, 混合した直後より液は白濁し, これをジェットネブライザーにかけると次第に霧化の低下が起こり, ノズルが詰まった状態となった。ネブライザー容器内を見ると容器の底に粘稠度の非常に高い水飴

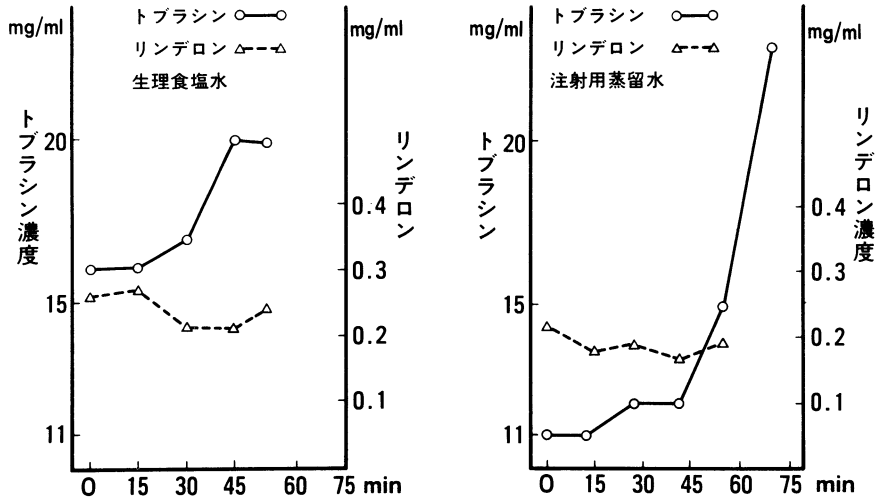


図1 トブラシン・リンデロン濃度の経時的変化

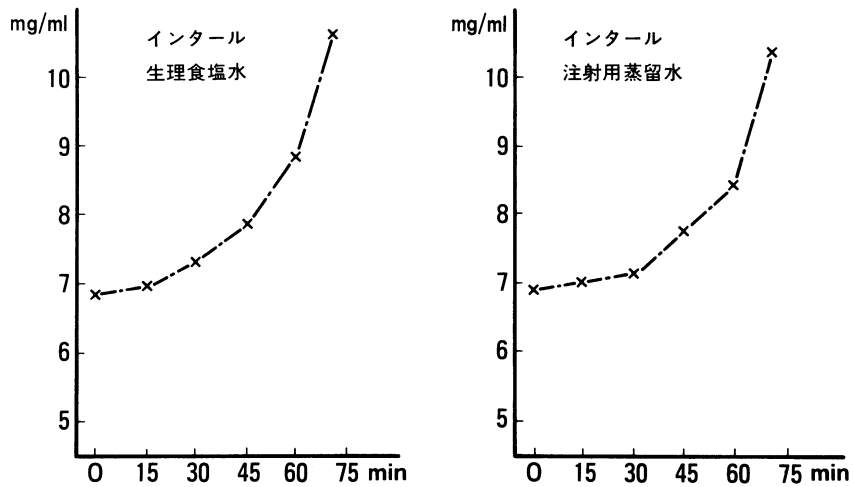


図2 インタール濃度の経時的変化

状の沈殿物が認められた。この沈殿物は水にもエタノールにも溶けなかった。

考 察

ジェットネブライザーにより薬剤の濃縮が起こることは兵らの報告にもある。前回我々は近年多用されている薬液内蔵式大型ジェットネブライザーにおけるトブラシンの濃縮について報告した。

耳鼻科領域ネブライザーに使用される薬剤

はアミノグリコシド系の抗生物質、ステロイド剤の他、近年は抗アレルギー剤も使用されている。そして、それらの薬剤を溶く溶媒としては生理食塩水、注射用蒸留水が多い。前回質問のあったこの点についても検討を行なった。

薬剤濃度の上昇はトブラシン単独およびリンデロンとの併用、インタール単独で溶媒にかかわらずはっきりと認められたがリンデロンについては単独、トブラシンとの併用とも明確でなかった。

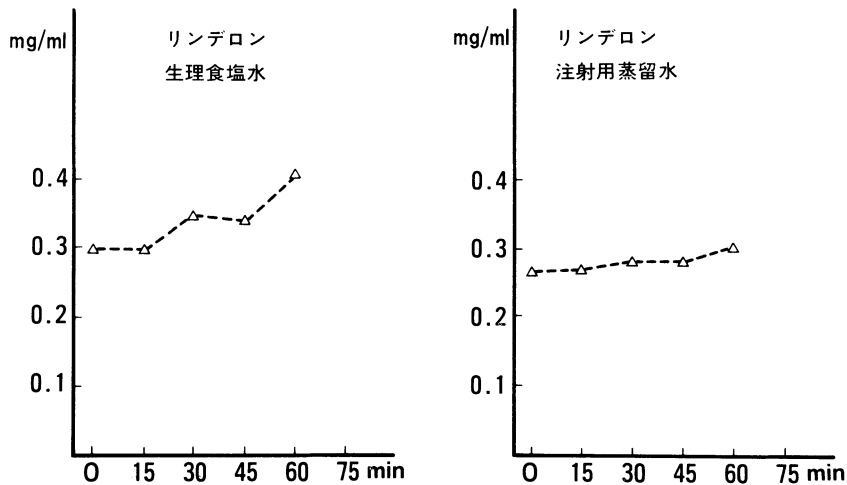


図3 リンデロン濃度の経時的変化

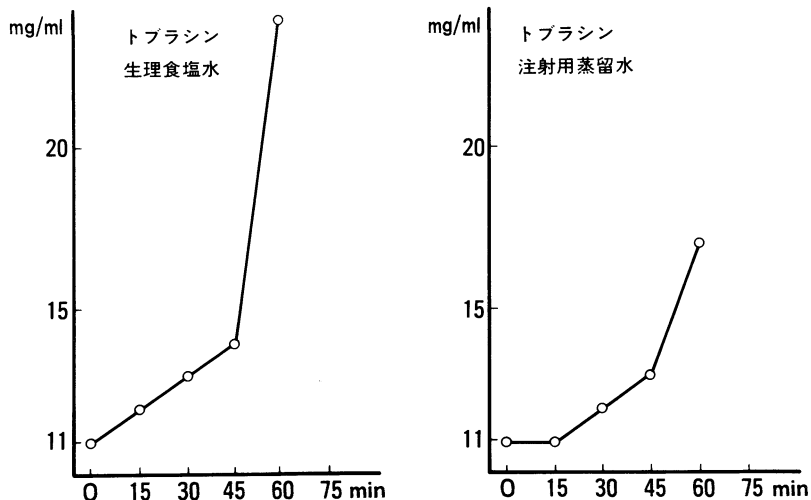


図4 トブラシン濃度の経時的変化

溶媒についてはトブラシンおよびリンデロンでは生理食塩水でも注射用蒸留水でもよいとされているがインターの場合ジェットでも超音波でも使用可能であるが溶媒は生理食塩水で行なうこととされている。その理由はインターのネブライザー吸入は喘息患者に行なわれることが多く、超音波ネブライザーで注射用蒸留水を吸入させた場合喘息発作が誘発されたとの報告があるためであり、その原因は浸透圧の問題であろう、と述べられている。なお、インター

ルの効果はジェットでも超音波でも変わらないとも報告されている。

表1は今回行ったネブライザー薬液の濃度の経時的変化を一覧としたものである。1回注入量は29.5mlで1人3分間吸入を行なった場合、ほぼ60分(20人分)の吸入が可能であった。使用したネブライザー容器は同じ種類のもの3個である。この容器の最小残液量の報告はない。本実験では霧化のバラツキが明らかになるまで行なったが、容器内の残液量は各々異なってい

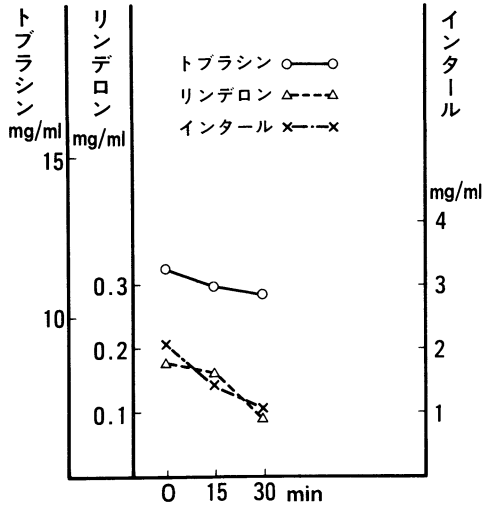


図5 トブラシン・リンデロン・インタール濃度の経時的变化

た。経時的な濃度の上昇をみると容器内の残量が減少するにつれて濃度の上昇が急になっており、一定した霧化が期待できる最小残液量は4～5mlであろうと推測する。

最後に今回の実験の組み合わせにおいてトブラ

シン、リンデロン、インタールを混合した場合の強い白濁と粘稠沈殿物が作られたことである。その後の組み合わせ実験によりこれはトブラシンとインタールの配合変化と解った。アミノグリコシド系全部がインタールと同様の配合変化を示すか否かは不明である。

まとめ

薬剤内蔵式大型ジェットネブライザーを用い、トブラシン、リンデロン、インタールの経時的濃度変化を検討した。その結果

- (1) トブラシン、インタールは濃度の上昇が認められた。リンデロンはほぼ同濃度であった。
- (2) 溶媒は生理食塩水でも注射用蒸留水でも濃度変化はほぼ同じであった。しかし、喘息患者に行なう場合は生理食塩水がよい。
- (3) トブラシンとインタールを混合すると配合変化により液の白濁と粘稠な沈殿物が作られ霧化されなくなる。

表1 薬剤濃度の経時的变化

濃度 (mg/ml)	前 (A)	15分後	30分後	45分後	最終時間 (分)	最終濃度 (B)	容器内残量 (ml)	濃縮率 (B/A)
(1) 生食 トブラシン リンデロン	16.0 0.26	16.0 0.27	16.9 0.21	20.0 0.21	54	19.7 0.24	0.9	1.23 0.92
(2) 蒸留水 トブラシン リンデロン	11.0 0.22	11.0 0.18	12.0 0.19	12.0 0.17	67	23.0 0.24	1.1	2.09 1.09
(3) トブラシン リンデロン インタール	11.5 0.18 2.41	11.0 0.16 1.46	10.7 0.09 1.07	沈殿				
(4) 生食 インタール	6.85	6.98	7.32	7.89	69	10.77	1.4	1.57
(5) 蒸留水 インタール	6.95	7.04	7.19	7.83	69	10.70	1.7	1.50
(6) 生食 リンデロン	0.30	0.30	0.35	0.34	60	0.41	1.6	1.37
(7) 蒸留水 リンデロン	0.27	0.27	0.28	0.28	60	0.30	1.7	1.11
(8) 生食 トブラシン	11.0	12.0	13.0	14.0	60	24.0	0.3	2.18
(9) 蒸留水 トブラシン	11.0	11.0	12.0	13.0	60	17.0	0.8	1.55

討 論

質問； 間島（三重大）

- ① 何故時間とともに濃度が上昇するのか。
- ② 1回ずつ薬液を入れ代えるジェットネブライザーの場合，使用開始時と終了時に濃度の違いはあるか。
- ③ リンデロンは何故時間とともに濃度が変化しないのか。

応答； 大越（東邦大）

- ① 溶媒のみの蒸発と思う。
- ② 濃度は同じでした。
- ③ 1回注入式では問題ないと思います。