

ネビュライザー療法に用いる抗生物質

国立王子病院 耳鼻咽喉科

椿 茂 和

はじめに

ネビュライザー療法は薬剤を局所に直接投与することにより、少ない薬剤量で大きな効果を期待することができ、しかも副作用の少ない治療法として耳鼻咽喉科の日常臨床では重要な処置となっている。

選択条件と薬剤

副鼻腔炎を対象としたネビュライザー療法に使用する抗生物質は、副鼻腔炎の起炎菌に有効であり、ネビュライザーに使用できる液剤でなければならない。注射薬は調製すればネビュライザー用になり、点耳薬、点眼薬は調製された

液剤で、本来中耳粘膜、眼結膜に適用するので、ネビュライザーに使用できる。

そこで 1) 適応症に副鼻腔炎のある注射薬、2) 抗生物質の点耳薬、点眼薬（すべて適応症に副鼻腔炎はない）を選択した（表1）。注射薬は15種類、点耳薬、点眼薬は11種類である。

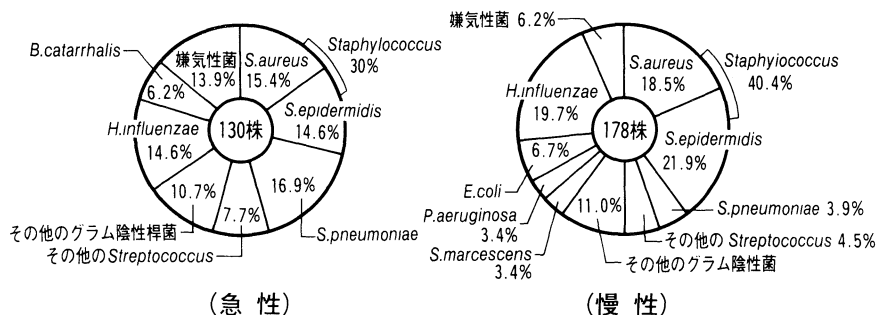
起炎菌と抗生物質

副鼻腔炎に対する抗生物質のネビュライザー療法は、感染症に対する抗生物質治療の通常の手順とは異なり、起炎菌が不明のまま診療開始当初より実施されるのがほとんどである。その際使用する抗生物質は、医師のもつ知識とそれ

表1 薬剤の選択

副鼻腔炎に対する適応	剤型	抗 菌 作用	ネビュライザー適性	種 類	検討事項
あ り	注射薬	◎	○	15	安定性 不快感
な し	外用薬	○	◎	11	抗菌力 濃 度

表2 副鼻腔炎の起炎菌



までの臨床経験に基づいて選択したものを使用する。

1. 起炎菌

副鼻腔炎の起炎菌は中耳炎のそれと類似性が高い。急性副鼻腔炎では *S. aureus*, *S. pneumoniae* と *H. influenzae* が多く、慢性副鼻腔炎では *H. influenzae*, *S. aureus* が多く、*P. aeruginosa* を初めとするグラム陰性菌の検出率も高くなる(表2)。慢性副鼻腔炎急性増悪症では急性副鼻腔炎と類似した傾向を示すことが多い。そして副鼻腔炎では単独感染もあるが混合感染もしばしば認められる。

最近では methicillin resistant *S. aureus* (MRSA) や multi drug resistant *Pseudomonas* (MDRP) などの耐性菌が出現し、副鼻腔炎で検出されることもある。

2. 抗菌スペクトル

副鼻腔炎の起炎菌はグラム陽性菌、グラム陰性菌、嫌気性菌など多種類に及んでいるから、ネビュライザーに使用する抗生物質は多種類の菌に対応したものでなければならない。今回選択した抗生物質をその抗菌スペクトルから、主としてグラム陽性球菌に有効なもの(ペニシリンG、抗ペニシリナーゼ合成ペニシリン、リンコマイシン、クリンダマイシン)、主としてグラム陰性桿菌に有効なもの(アズトレオナム)、主として嫌気性菌に有効なもの(リンコマイシン、クリンダマイシン)、そしてそれらを広くカバーする広範囲抗生物質(セファロスポリン、半合成広域ペニシリン、アミノグリコシド、ホスホマイシン、キノロン)に分けられる。

起炎菌不明でネビュライザー療法を開始する時、この起炎菌を考えれば広範囲抗生物質が最も適していると思われる。

3. 生化学的作用とPAE

抗生物質には細菌を死滅させる殺菌的作用をもつペニシリン、セファロスポリン、アズトレオナム、ホスホマイシン、キノロンなどと、細菌の増殖を阻止する静菌的作用をもつリンコ

マイシン、クリンダマイシンなどがある。ネビュライザー療法から考えれば、静菌的作用よりも殺菌的作用が目的にかなっていないかと思われる。

アミノグリコシドやキノロンには、細菌に短時間、MIC以上の濃度の抗生物質を接触させると、細菌の再増殖が一定時間抑制されるという post antibiotic effect (PAE) といわれる作用がある。これによって抗生物質の持続的効果が発揮されれば、抗生物質の投与間隔をあけることができ、ネビュライザー療法に適した薬剤といえる。

ネビュライザーと抗生物質

1. 薬剤濃度

感染巣に直接抗生物質を投与するネビュライザー療法では、使用薬剤量が少なく済むことが利点の一つとなっている。その濃度は細菌のMIC以上が必要であり、副鼻腔に沈着する薬剤量も考慮に入れなければならない。通常注射薬は3~5%に調製して使用するが、点耳薬は1~3%、点眼薬は0.3~1%に作られている。この濃度は点耳、点眼での至適濃度で、抗菌力に問題はない。0.3%のオフロキサシン点眼薬が中耳炎の点耳に使用されて、著明な効果が見られている。それ故0.3%の点眼薬をネビュライザーに使用しても、副鼻腔炎の起炎菌に充分対応できるものと思われる。

2. 安定性

ネビュライザーに使用する抗生物質の力価は、用時溶解して使用する注射薬は溶解後の力価の低下が早く不安定である。点耳薬、点眼薬で用時溶解するセフメノキシム、スルベニシリン、ホスホマイシンは、溶解後の使用期限は7~14日である。液剤の注射薬や点眼薬は比較的長期間安定性が保たれるといわれている。

抗生物質はネビュライザー療法を行う際に、主としてステロイド剤や粘液溶解剤と混合されることが多い。一部のステロイド剤を混合すると白濁や沈殿を起こすものがあり、ほとんどの粘液溶解剤の混合によって、外観の変化ばかり

表3 配合変化・超音波による影響

薬 剤	配 合 変 化		超音波 ネビュライザー
	白 濁・沈 殿	力 価 低 下	
クロキサシリンNa アンピシリンNa カルベニシリンNa ペニシリンG	塩酸ブロムヘキシシ コハク酸ヒドロコルチゾンNa	アセチルシステイン	不 適
セファゾリンNa 塩酸セフォチアム	塩酸ブロムヘキシシ メタスルホ安息香酸デキサメタゾンNa	塩酸ブロムヘキシシ	
リンコマイシン			不 適
硫酸ゲンタマイシン 硫酸アミカシン トブラマイシン	チロキサポール	チロキサポール	不 適 (硫酸アミカシン)
硫酸ベカナマイシン	ヒドロコルチゾン		

でなく抗生物質の力価の低下をきたすことがある(表3)。

リンコマイシンが超音波ネビュライザーで硫黄臭を発生することは既知の事実であるが、超音波ネビュライザーの影響をうける抗生物質は他にもある(表3)ので注意を要する。

3. 有用性と安全性

ネビュライザー療法は患者に苦痛を与えない治療法であるが、薬剤によっては粘膜刺激、苦味、渋味、異臭などで不快感を与えることがある。今回選択した抗生物質の有用性と、著者を

含めた数名の健康人と20名の患者を対象として検討した。

リンコマイシン、クリンダマイシンには非常に強い苦味があり、ネビュライザーには不適と全員が判断した。

ペニシリン、セファロスポリンには軽度の苦味、渋味はあるが、ネビュライザーの妨げにはならなかった。

他の薬剤には特に難点はなかった。

まとめ

1. スルベニシリン, 硫酸リボスタマイシン注

表4 ネビュライザー用抗生物質

	一 般 名	商 品 名
セファロスポリン	セフメノキシム	ベストロン点耳液
ペニシリン	スルベニシリン	リラシリン(注) サルペリン点眼液
アミノグリコシド	硫酸リボスタマイシン	ビスタマイシン(注)
	硫酸ベカナマイシン	カネンドマイシン(注) 点眼液
	硫酸ゲンタマイシン	ゲンタマイシン(注) 点眼液
	硫酸ジベカシン	パニマイシン(注) 点眼液
ホスホマイシン	ホスホマイシンNa	耳科用ホスミシンS
キノロン	ノルフロキサシン	バクシダール点眼液・ノフロ点眼液
	オフロキサシン	タリビット点眼液

射薬は副鼻腔炎に適応がある。スルベニシリン点眼液も有効と考えられる。

2. 内服で副鼻腔炎に適応のあるホスホマイシン，ノルフロキサシン，オフロキサシンの点眼液は，副鼻腔炎にも有効と考えられる。
3. 副鼻腔炎の起炎菌は中耳炎のそれと極めて類似している。セフメノキシム，ホスホマイシンNaの点耳液，硫酸ベカナマイシン，硫酸ゲンタマイシン，硫酸ジベカシン注射薬は中耳炎に適応があるので，副鼻腔炎にも有効と考えられる。
4. 点耳液，点眼液はネブライザー療法に適しており，副鼻腔炎の起炎菌に対する効菌力にも問題はない(以上表4)。