薬 物

トブラシンの鼻ネブライザー療法の検討

——その安全性に関して——

森中 節子・吉信 敏子・釜本 安敏

**Side Effect of Tobramycin Administered Via
a Nasal Nebulizer****Setsuko Morinaka, Toshiko Yoshinobu
and Yasutoshi Kamamoto**

(Kansaidenryoku Hospital)

Tobramycin was administered nasally via a nebulizer and the tobramycin activity in the serum was examined.

In normal persons who received tobramycin nasally of 17.5 mg, 35 mg or 70 mg, the activity of tobramycin in their serum was 0 $\mu\text{g/ml}$ or 0.3 $\mu\text{g/ml}$. In patients with chronic sinusitis receiving tobramycin of 17.5 mg several times (from 5 to 71 times), the serum concentrations were also 0 or 0.3 $\mu\text{g/ml}$. No patients, receiving tobramycin complained of the symptoms due to its toxicity and nobody showed abnormalities in various examinations.

It is, therefore, conclude that it is safe to use tobramycin by means of a nasal nebulizer.

は じ め に

エアロゾル療法は、耳鼻咽喉科の日常診療において、しばしば、用いられ、有効な治療法と考えられている。エアロゾル療法においてもっとも使いやすい抗生物質の一つはアミノグリコシド系の薬剤である。しかし、アミノグリコシド系薬剤には、腎障害、第八脳神経障害などの副作用があることが知られており、連続して長期間、使用される場合に、注意を払う必要がある。今回、私達は、アミノグリコシド系抗生物質製剤である Tobramycin (以下 T O B) をネブライザー治療に用い、いささか知見を得たので報告する。

方法および成績

薬剤の吸収効果および治療効果を向上させる
ため、ステロイドを併用した。

ネブライザー溶液内容は
T O B…………… 300mg (30ml)

デキサメサゾン…… 4 mg (4 ml)

TOB 濃度 3.52%
pH 6.11
浸透圧 261 mos/kg
浸透圧比 0.93

であり, 以上の溶液 0.5ml (TOB 17.5mg を含有) を 1 回の使用量として, 鼻腔より, ネブライザーの形で投与した. 前処置として, コールタイジンをスプレーしている.

1) 健康成人についての成績:

健康成人 4 名に, TOB ネブライザー (TOB 含有量 17.5mg) をおこない, 施行後 30 分より, 同 4 時間まで, TOB 血中濃度, 尿中排泄量を測定した. 得られた結果は表 1 の如くで, いずれも 0 μ g/ml であった.

次いで, TOB を増量し (35mg および 70mg) 健康成人各 1 名で, ネブライザーを施行し, その 30 分後より, 4 時間まで, TOB 血中濃度を測定した. 測定値は, 0 または 0.3 μ g/ml と低値であった (表 2).

2) 副鼻腔炎患者において

TOB ネブライザー (TOB 含有量 17.5mg) を最小 6 回, 最高 71 回まで施行した 10 例につき, ネブライザー施行後の TOB 血中濃度を測定し, 併せて, 問診による副作用のチェック, ネブライザー施行前後の全検血, GOT, GPT, Alp, 尿中蛋白, 純音聴力検査などをおこなった. ネブライザーを終了した時点での TOB 血中濃度は, 1 例で 0.3 μ g/ml を示した以外はいずれも, 0 μ g/ml であった. また, 肝機能の悪化や, 尿中蛋白の出現をみたものはなかった (表 3). 問診は, 耳鳴, 難聴, 耳閉感, 耳痛, 発疹, 下痢, 食欲不振, 悪心, 口唇しびれ感, 胸部圧迫感, むくみ, 尿量減少, その他の項目について行ったが, この治療で誘発された自覚症状はなかった. 純音聴力検査は, 10 例中 9 例に施行した. 1 例に左 2,000 Hz の気導聴力の低下があるが, 薬剤による影響ではなかった. その他, 副鼻腔炎に合併していた耳管狭窄症状の改善したものがみられた (表 4).

表 1 健康成人において, TOB 17.5mg ネブライザー (3 分間) 施行時の TOB 血中濃度及び TOB 尿中濃度

	性	年齢	TOB 血中濃度 (μ g/ml)						TOB 尿中濃度 (μ g/ml)			
			ネブライザー 前	ネブライザー 30分後	ネブライザー 1時間後	ネブライザー 2時間後	ネブライザー 3時間後	ネブライザー 4時間後	ネブライザー 0~1時間	ネブライザー 1~2時間	ネブライザー 2~3時間	ネブライザー 3~4時間
	♂	30	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	♂	42	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	♂	42	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	♂	33	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

表 2 健康成人において, TOB 35mg 及び TOB 70mg ネブライザー施行時の TOB 血中濃度

	性	年齢	TOB 血中濃度 (μ g/ml)			
			ネブライザー 30分後	ネブライザー 1時間後	ネブライザー 2時間後	ネブライザー 4時間後
TOB 含量 35mg ネブライザー [redacted]	♂	38	0	0	0	0
TOB 含量 70mg ネブライザー [redacted]	♀	31	0	0.3	0.3	0

表3 副鼻腔炎患者において、TOB 17.5mg ネブライザー治療後のTOB血中濃度及び臨床検査成績

症 例	患者名	性	年 令	投与回数 (回)	投 与 後 T O B 血中濃度 ($\mu\text{g/ml}$)	G O T 単位		G P T 単位		A I P 単位		尿中蛋白		赤血球数 $\times 10^4$		H b gm		H t %	
						投与 前	投与 後	投与 前	投与 後	投与 前	投与 後	投与 前	投与 後	投与 前	投与 後	投与 前	投与 後	投与 前	投与 後
1		♂	76	71	0	17	18	11	8	8	8	(-)	(-)	415	488	12.6	14.0	36.9	41.2
2		♂	36	5	0	30	18	14	20	2	4	(-)	(-)	503	486	15.3	15.0	44.0	42.1
3		♀	10	6	0	13	20	14	14	24	19	(-)	(-)	472	474	13.0	13.0	39.0	38.5
4		♀	5	11	0	—	19	—	12	—	15	(-)	(±)	400	—	11.2	—	33.0	—
5		♀	37	10	0	16	19	6	15	3	3	(-)	(-)	—	401	—	12.5	—	37.1
6		♂	55	6	0	14	13	11	9	6	5	(-)	(-)	374	423	9.7	11.8	30.0	36.0
7		♀	58	6	0	22	19	33	9	10	7	(-)	(-)	431	416	12.4	12.2	36.8	35.6
8		♀	39	6	0.3	13	12	6	8	5	5	(-)	(-)	471	452	13.8	13.3	40.4	38.7
9		♀	20	6	0	23	26	15	19	3	2	(±)	(-)	441	408	12.8	11.9	37.6	35.0
10		♀	56	10	0	16	21	13	13	7	4	(-)	(-)	421	421	13.3	13.3	39.1	39.6

以上の成績より、TOBの副作用に関する安全性は確認されたので、以後、1年以上にわたり、TOBネブライザーを使用した。その間、

ネブライザーによる副作用は、みられなかった。

考

現在、ネブライザー療法は、耳鼻咽喉科領域において、広く行なわれている。使用する薬剤としては、次の性質を有するものが都合がよい。すなわち、水溶液として調整しやすく、無臭性に粘膜刺激性が少なく、溶液として力価が比較的安定しており、抗菌スペクトルも比較的広いことである。アミノグリコシド系の抗生物質は上記の性質をみたしているので使用されることが多い²⁾。また、副鼻腔炎の検出菌としては、*Staphylococcus aureus* や *Staphylococcus epidermidis* 等のグラム陽性菌、及び緑膿菌等のグラム陰性菌が多いが、これらに対し、この系の薬剤は有効であることが多い。この点も、この薬剤を使用する頻度が高い理由の一つである²⁾。しかし、日常診療においては、その有効性はもちろんのことであるが、副作用発現には、強い関心をもつべきである。

アミノグリコシド系抗生物質のうちでは、T

按

OBは腎障害、第八脳神経障害に関して、他の薬剤に比べ、比較的、影響が少ないといわれている。そして、抗菌力にすぐれ、緑膿菌、変形菌を含む大部分のグラム陰性菌およびグラム陽性菌に有効であると報告されている。この薬剤は主として、筋注の形で、全身投与が行われている。が、咽喉頭ネブライザーの形で使用され、その有効率は73%であるという⁸⁾。また、この場合、明白な副作用は、認められていない。

上述したように、私達は、TOBを鼻ネブライザーに使用し、その安全性について検討したが、血中および尿中TOB濃度は0~0.3 $\mu\text{g/ml}$ と低値であり、また、蓄積作用もみられなかった。この値は、TOBの副作用発現濃度といわれている12 $\mu\text{g/ml}$ には、遠く及ばない。また、TOBネブライザー前後の臨床検査データ、問診によっても副作用とみなすべき症状はなかつ

表4 副鼻腔炎患者におけるTOBネプライザー使用前後の純音聴力検査

た。上記の血中濃度よりみて、この薬剤のネブライザー療法での全身的効果は望みえない。同系の抗生物質ジベカシンを用いて、ネブライザー療法を行う場合も、使用濃度、 $10\mu\text{g}/\text{ml}$ で血清濃度 $0.004\mu\text{g}/\text{ml}$ 、 $20\mu\text{g}/\text{ml}$ で $0.001\mu\text{g}/\text{ml}$ であるといわれ²⁾、相似の関係が得られる。しかし、 100mg と量が多くなると、筋注の 5.4 分の 1 (吸気時経鼻ネブライザー)、7.3 分の 1 (呼

気時経鼻ネブライザー) と、血中への移行がみられ、この点で、TOB と大きく異なる。もちろん、腎障害例、アミノグリコシド系抗生物質に過敏な症例に対する安全性の検討は、今後、系統的に行なうべきと考えるが、上記の健康成人および副鼻腔炎患者でみた成績より考えると、安全性に関しては深刻な問題はないと考えている。

結 語

健康成人および副鼻腔炎患者に、トブラシンの鼻ネブライザー療法を行ない、次の結果を得た。

1) TOB 含有量 17.5mg 、 35mg 、 70mg の溶液を鼻道を通じてネブライザーの形で投与する場合、血中および尿中濃度は低く、0 もしくは $0.3\mu\text{g}/\text{ml}$ であった。

2) TOB 鼻ネブライザー前後における臨床検査データ、純音聴力検査、問診所見により、明白な副作用はなかった。

従って、TOB 鼻ネブライザー療法は、かなり長期に亘って連用しても重篤な副作用はないものと考察した。

稿を終るにあたり、御校閲を賜りました松学教授に深謝いたします。なお、本論文は、第 198 回日本耳鼻咽喉科学会大阪地方連合会 (昭和 56 年 9 月 5 日) で発表した。

文 献

- 1) 荒木真哉, 他: Panimycin ネブライザーの使用経験. 診療と新薬 15: 747~750, 1978.
- 2) 馬場吉吉: 上気道感染症にたいするエアロゾル療法の臨床的検討. 耳鼻と臨床 25: 605~609, 1979.
- 3) 長谷川寛治, 他: 局所投与抗生剤の鼻, 副鼻腔粘膜組織内移行に関する検討. 耳鼻臨床 68: 765~772, 1975.
- 4) 本堂潤, 他: NEBULIZER に使用される薬剤の安定性並びに外觀の変化について. 第 3 回医用エアロゾル研究会報告 p. 5~6, 1979.
- 5) 星野知之, 他: 有毒性および薬用エアロゾルによる気道粘膜の変化. 耳鼻と臨床 25: 545~554, 1979.
- 6) 今野昭義: エアロゾル療法と鼻・副鼻腔のエアロダイナミックス. 耳鼻と臨床 25: 563~574, 1979.
- 7) Israel K.S., et al.: Pharmacology and Toxicity. Aspects of the Pharmacology and Toxicology of Tobramycin in Animals and Humans. The Journal of Infectious Disease 134: 597~599, 1976.
- 8) 笠原正明, 他: 急性咽頭炎および急性喉頭炎に対するトブラシンの鼻ネブライザー療法の検討. 基礎と臨床 14: 1345~1348, 1980.
- 9) 守安靖康, 他: 抗生剤の血中および鼻腔・副鼻腔粘膜組織内濃度に関する 2, 3 の知見補遺. 耳鼻臨床 67: 251~254, 1974.
- 10) 斎藤 等: 粘膜およびその上下層にたいするエアロゾルの作用. 耳鼻と臨床 25: 599~604, 1979.
- 11) 坂倉康夫: 気道粘膜よりの薬物吸収について. 耳鼻と臨床 25: 591~597, 1979.
- 12) 佐藤良暢, 他: 副鼻腔炎に対するネブライザー療法の再検討. 耳鼻臨床 66: 1139~1151, 1972.
- 13) 鈴木厚一: 抗菌製剤によるネブライザー治療について. Medical corner 52: 28~30, 1979.
- 14) Tomas Trnovec et al.: Pharmacokinetics of Gentamicin Administered Intratracheally to Rats. Antimicrobial Agents and Chemotherapy 14: 165~167, 1978.
- 15) 豊泉吉璋, 他: 術後患者に対する OKB 吸入療法について. 診療と新薬 15: 751~753, 1978.

原稿到着: 昭和 56 年 11 月 30 日

別刷請求先: 森中節子

〒553 大阪市福島区福島 2 丁目 1 番 7 号
関西電力病院耳鼻咽喉科