プロピオン酸ベクロメタゾンの定量噴霧式吸入剤使用後の
口腔内付着薬物の除去に及ぼす含嗽の効果

山田安彦,^{*,a} 細川美映子,^b 山口典恵,^a 三田智文,^c

小瀧 一,^d 澤田康文,^e 伊賀立二^a

東京大学医学部附属病院薬剤部,^a 東京通信病院薬剤部,^b

東京大学薬学部生体分析化学教室,^c 東京大学医科学研究所附属病院薬剤部,^d

九州大学薬学部薬剤学教室^e

Effects of Mouth Wash on the Removing Beclomethasone
Dipropionate Delivered by Pressurized Aerosol
Metered-Dose Inhaler in the Mouth

Yasuhiko YAMADA,^{*,a} Mieko HOSOKAWA,^b Norie YAMAGUCHI,^a

Tomofumi SANTA,^c Hajime KOTAKI,^d Yasufumi SAWADA,^e

and Tatsuji IGA^a

Department of Pharmacy, University of Tokyo Hospital, Faculty of Medicine, University of Tokyo,^a 7-3-1 Hongo, Bunkyo-ku, Tokyo 113-8655, Japan, Department of Pharmacy,

Tokyo Teishin Hospital,^b 2-14-23 Fujimi, Chiyoda-ku, Tokyo 102-8798, Japan,

Department of Bio-Analytical Chemistry, Faculty of Pharmaceutical Sciences,

University of Tokyo,^c 7-3-1 Hongo, Bunkyo-ku, Tokyo 113-0033, Japan,

Department of Pharmacy, The Research Hospital, The Institute of Medical

Science, University of Tokyo,^d 4-6-1 Shirokanedai, Minato-ku, Tokyo

108-0071, Japan, and Department of Pharmaceutics, Faculty of

Pharmaceutical Sciences, University of Kyusyu,^e 3-1-1

Maidashi, Higashi-ku, Fukuoka 812-0054, Japan

(Received September 4, 1998)

Effects of mouth wash (mouth rinsing and gargling) on the removal of drug residues in both mouth and pharynx after the use of pressurized aerosol metered-dose inhaler (MDI) were studied. The concentration of beclomethasone dipropionate (BM) in mouth wash after a spray of Becotide[®] inhaler was measured by the method using HPLC. The total amount of the removed BM was measured by a sum of the concentrations of BM in 4 or 5 times of mouth washes in the following 4 kinds of methods. In method 1, mouth wash was done with 5 times of water change after a spray of MDI on wetted mouth. In method 2, mouth wash was done with 5 times of change water on dried mouth. In method 3, mouth wash was done with 4 times of change saliva on wetted mouth. In these methods, the actual inhalation of BM was not done. In method 4, mouth wash was done with 5 times of change water after a spray and a inhalation on wetted mouth. The mouth wash procedures removed totally 47.9%, 51.1%, 31.3%, and 33.3% of a sprayed amount of BM in each method, respectively. It was required for the removal of 90% of the totally recovered BM to do one time of mouth wash in method 1, two times in method 2, three times in method 3, and two times in

method 4, respectively. These data suggest that the mouth wash procedure is shown to have prophylactic benefit for candidiasis induced by steroid delivered by MDI.

Key words——pressurized aerosol metered-dose inhaler; beclomethasone dipropionate; drug residue; mouth wash

緒 言

気管支喘息発作の予防に、ステロイドの定量噴霧式吸入剤 (MDI) が臨床において繁用されている。¹⁾ この MDI を安全に使用し、かつ効果的に治療効果を発揮させるためには、適切な使用法が不可欠である。²⁾ 特にステロイドの MDI の場合、不適正な使用により咽喉頭部の異物感、疼痛、発赤をはじめ、口腔あるいは消化管カンジダ症や口内炎等の副作用を起こすことが報告されている。³⁻⁶⁾ これらの副作用を防止するためには、MDI 使用後の含嗽が簡便かつ重要な操作の 1 つと考えられる。しかし、ステロイドの MDI を使用した後の含嗽の方法や効果に関する検討は今までなされていない。また、我々が報告した MDI 吸入後の含嗽に関する患者の理解度と実行度に関する調査では、含嗽の意義は十分に理解されてはいるものの、必ず実行している患者の割合は 20% にも満たないことが明らかとなった。⁷⁾ さらに、含嗽を実行している患者でも、外出時などでは実行していない患者が約 40% いることが示されている。⁷⁾

本研究では、ステロイドの MDI 吸入後の効果的な含嗽方法と外出時などで含嗽ができない場合の対処法を確立することを目的として、口腔内付着薬物の除去に及ぼす含嗽の効果を定量的に検討し、MDI による副作用の予防法について考察を加えた。

実 験 の 部

1. 試料

ステロイドの MDI として、ベコタイド®インヘラー (日本グラクソ株式会社) を使用した。本剤は 1 瓶 (7 ml) 中にプロピオン酸ベクロメタゾン (BM) を 7.37 mg 含有し、1 噴霧につき 50 μ g を投与できる製剤である。標準品として、同社の BM 原末 (Lot. No. W113DB) を用いた。他の薬品はすべて試薬特級品のものを使用した。

2. 試験法

健常成人 4 名 (男性 2 名、女性 2 名、平均年齢 30.8 歳) を対象に検討を行った。あらかじめ含嗽に用いる水の量と方法を検討し、水の量は 20 ml に、含嗽は上を向いて行う嗽 (gargling) と正面を向いて行う口腔内洗浄 (rinsing) を各々 5 秒間行う方法に統一した。含嗽の代替法としては、唾液を 60 秒間ためながら口腔内を洗浄する方法を用いた。

試験は Table 1 に示す 4 通りの方法で行った。

第 1 法は口腔内を水で湿潤させてから MDI を 1 回噴霧した後に含嗽を行う方法である。第

Table 1. The Methods of Mouth Washes after Using MDI of BM

Method	Mouth condition before a spray	Number of spray	Inhalation	Mouth wash
1	Wetted	1	None	5 times of change water
2	Dried	1	None	5 times of change water
3	Wetted	1	None	4 times of change saliva
4	Wetted	1	Done	5 times of change water

2法はドライヤーで口腔内を30秒間乾燥させてから第1法と同様に噴霧した後に含嗽を行う方法である。第3法は口腔内を水で湿潤させてから1回噴霧した後に唾液を60秒間ためながら口腔内を洗浄する方法である。以上、第1法から第3法に関しては吸入は行わなかった。第4法は実際に吸入を行い他の操作は第1法に準じて含嗽を行う方法である。MDIの噴霧は、吸入口を唇で密閉するようにくわえるクローズドマウス法で行い、吸入しない場合は霧状の薬物が外に排出しないように、15秒間口を閉じてから含嗽を行った。また、各々の試験において、含嗽は5回、唾液による洗浄は4回連続して行った。

3. 含嗽液中のBMの定量

含嗽液及び唾液中のBM含量は以下の方法により測定した。含嗽液及び唾液に20 mlの蒸留水を加えた試料に、内標準物質として用いた *trans*-stilbene (10 μ g) を含むクロロホルム5 mlを加え、その混液を5分間振盪したのち遠心分離(3000 rpm, 5分間)した。水相を除去後、クロロホルム相を別の遠心分離管に移し、再度遠心分離(1000 rpm, 5分間)した。ついで、混入した少量の水相を除去後、クロロホルム相を別の試験管に移し、減圧下で留去した。残渣にHPLC用移動相($\text{CH}_3\text{CN}:\text{H}_2\text{O}=7:3$) 50 μ lを加え、その20 μ lをHPLCカラム(Nucreosil (5 ODS))に注入した。測定はカラム温度40 $^{\circ}\text{C}$ 、波長238 nmの条件で行った。検量線作成時は、含嗽液の代りに蒸留水20 mlを用い、BM原末を添加して同様の抽出操作を行った。ただし、唾液中BMの検量線作成においては、蒸留水20 mlに唾液0.6 gを添加したものをを用いて同様に行った。これらの条件で測定した各含嗽液からのBMの分離は良好であり、Fig. 1に示すようにBMの保持時間は7.9分、内標準物質 *trans*-stilbeneのそれは11.3分であった。

内標準物質のピーク高さに対するBMのピーク高さの比(ピーク高さ比)により作成した検量線は、Fig. 1に示すようにBM量2 μ g—50 μ gの範囲で良好な直線性を示し、定量限界は2 μ gであった。また、50 μ gのときの変動係数は5.3%であり、抽出操作を行ったときと標準液を用いたときの検量線の傾きから得られた回収率は93.1%であった。

4. 検討項目

上記の試験法により以下の検討を行った。(1) 口腔内付着薬物の除去には、口腔内をあらか

Fig. 1. Chromatogram of BM and *trans*-Stilbene (A) and Representative Calibration Curve (B)

じめ湿潤した方が効果的であると仮定し、BM の MDI 吸入後の口腔内付着薬物の除去に及ぼす吸入前の口腔内乾燥及び湿潤の効果を検討した（第 1 法と第 2 法の比較）。(2) 含嗽の代替法として BM の MDI 吸入後の口腔内付着薬物の除去に及ぼす唾液による洗浄の効果を検討した（第 1 法と第 3 法の比較）。(3) BM の MDI 吸入後の口腔内付着薬物の除去に必要な含嗽の回数を検討した（口腔内に付着した BM をどの程度除去すれば真菌感染症を防止できるかという報告はないが、各試験法による除去可能な総 BM 量の 90% 以上を除去できる含嗽の回数を、副作用防止のために必要なものとして評価）。(4) 実際の吸入時には咽頭部から食道にも薬物が付着するため、BM の MDI を口腔内に噴霧した後の吸入の有無による口腔内付着薬物の除去に及ぼす含嗽の効果を検討した（第 1 法と第 4 法の比較）。

これらの含嗽法の効果の評価は、BM の回収率（BM の MDI の 1 回の噴霧量である $50\mu\text{g}$ を 100% としたときの、全含嗽液中の BM 含量の割合）と、除去効率（除去可能な総 BM 量に対する含嗽 1 回あたりの効率）により行った。そして、これらの検討結果からステロイドの MDI による副作用の予防法を考察した。

結 果

1. BM の MDI 吸入後の口腔内付着薬物の除去に及ぼす吸入前の口腔内乾燥及び湿潤の効果

口腔内を湿潤後に噴霧、含嗽を行う第 1 法の結果を Fig. 2 に示す。

第 1 法では、含嗽 5 回による BM の回収率は $47.9 \pm 6.4\%$ であり、各含嗽による薬物除去量の個人間の変動係数は 13.3% であった。また、1 回目の含嗽で 5 回の含嗽による全薬物除去量の約 95% を除去することができ、含嗽による除去効率が高いことが示された。

口腔内を乾燥後に行う第 2 法の結果を Fig. 3 に示す。

第 2 法の回収率は $51.1 \pm 19.8\%$ と第 1 法とに差は見られなかった (t 検定: N.S.)。各含嗽による薬物除去量の個人間の変動係数は 38.8% と第 1 法に比べて高い値であった。また、1 回目の含嗽で全薬物除去量の約 82% が除去できた。

含嗽による口腔内付着 BM の除去効率を評価するために、これらの結果を片対数プロットした図も、Fig. 1 及び Fig. 2 に示したが、あらかじめ口腔内を湿潤させてから MDI を使用することで、口腔内に付着した BM の含嗽による除去効率が高まることが示唆された。

Fig. 2. Amount of BM in Mouth Wash after a Splay of Becotide® Inhaler in Method 1
Plotted on a normal scale (A), plotted on a semilogarithmic scale (B), average $\pm$ S.D., $n=4$.

2. BM の MDI 吸入後の口腔内付着薬物の除去に及ぼす唾液による洗浄の効果

第1法と同様の方法で MDI 噴霧後に唾液で口腔内を洗浄した第3法の結果を Fig. 4 に示す。

第3法による回収率は $31.3 \pm 13.1\%$ であり、第1法の約 65% の効果が得られた。また、1 回目の唾液による洗浄で、全薬物除去量の約 67% が除去できたが、第1法と比較して有意に低かった (t 検定: $p < 0.005$)。さらに、2 回目以降の唾液による除去効率の悪化が示された。

3. BM の MDI 吸入後の口腔内付着薬物の除去に必要な含嗽の回数

BM の MDI 吸入後の口腔内付着薬物の除去に必要な含嗽の回数を検討するため、第1—3 法における累積除去率を検討した結果を Fig. 5 に示す。

口腔内を湿潤させる第1法では1回の含嗽で 95% が除去可能であった。一方、口腔内を乾燥させた第2法では1回の含嗽では 82% が除去可能であり、90% 以上を除去するには2回の含嗽を必要とした。また、唾液による第3法では、1回では 67%、2回では 83% であり、90% 以上を除去するには3回の唾液排出が必要であることが示された。

Fig. 3. Amount of BM in Mouth Wash after a Splay of Becotide® Inhaler in Method 2
Plotted on a normal scale (A), plotted on a semilogarithmic scale (B), average $\pm$ S.D., $n = 4$.

Fig. 4. Amount of BM in Mouth Wash after a Splay of Becotide® Inhaler in Method 3
Plotted on a normal scale (A), plotted on a semilogarithmic scale (B), average $\pm$ S.D., $n = 4$.

Fig. 5. Cumulative Amount of BM in Mouth Wash after a Splay of Becotide® Inhaler
○, method 1; ●, method 2; ▲, method 3.

Fig. 6. Amount of BM in Mouth Wash after a Splay of Becotide® Inhaler in Method 4
Plotted on a normal scale (A), plotted on a semilogarithmic scale (B), average $\pm$ S.D., $n=4$.

4. BMのMDIを口腔内に噴霧した後の吸入の有無による口腔内付着薬物の除去に及ぼす含嗽の効果

BMのMDIを実際に吸入したときの含嗽の効果を検討した第4法の結果をFig. 6に示す。

実際に吸入を行った第4法による回収率は $33.3 \pm 5.0\%$ であり、第1法の約70%の効果が得られることが示された。また、1回目の含嗽で全薬物除去量の約76%が除去できた。

含嗽による薬物の累積除去率をFig. 7に示す。

斜で示した90%以上を除去するのに必要な含嗽の回数は、吸入無しの第1法では1回で十分であるが、実際に吸入した第4法では除去効率の低下から2回必要であることが示された。

考 察

ステロイドのMDIの副作用の1つである口腔内カンジダ症は、口腔内などに付着したステロイドが原因の1つであり、MDI使用後の含嗽は副作用を防止する簡便かつ重要な操作の1つと考えられる。本研究では、今までに明らかにされていないステロイドのMDI吸入後の効

Fig. 7. Cumulative Amount of BM in Mouth Wash after a Spray of Becotide® Inhaler
○, method 1; ■, method 4.

果的な含嗽方法と外出時などで含嗽ができない場合の対処法について、4種の試験を行い検討した。

検討の結果、あらかじめ口腔内を湿潤させてからMDIを使用することで、口腔内に付着したBMの含嗽による除去効率を向上させ、個人差を減少させることが示唆された。また、水の代わりに唾液で口腔内を洗浄することにより、含嗽の約2/3の効果が得られることが示唆された。また、唾液による除去効率の2回目以降の悪化は、唾液液量が含嗽の回数ごとに減少して4回目には1回目の約66%になることから、唾液液量の低下が原因の1つと考えられた。

含嗽の回数については、実際に吸入を行った際には咽頭部などに薬物が付着して除去し難いと考えられ、除去可能薬物の90%以上を除去するには、2回の含嗽を要することが示唆された。

β -刺激薬のMDIの場合、吸入後の全身作用の予防に必ずしも含嗽が有用であるとは報告されていない。⁸⁾しかし、ステロイドのMDIの場合、その用量及び投与日数に関係して、口腔内カンジダ症の発現率が増大することが示されている。³⁾また、放射性ラベルのテフロン粒子を用いた、エアゾール剤での吸入後の粒子の付着に関する研究では、気管支及び肺には8.8%が到達し、80.4%が口腔や胃腸などに付着することが報告されている。^{9,10)}したがって、付着したステロイドの除去は、副作用を防止する簡便かつ重要な操作の1つであると考えられる。

以上の結果は、MDI使用後の具体的な含嗽方法の確立に有用であり、吸入後の含嗽の必要性を示す科学的根拠になるのみならず、種々の場合を想定した患者への情報提供のための基礎資料になると考えられる。具体的な情報提供の例として、「吸入前にはなるべく口を湿らせ、吸入後には適量の水(20 ml程度)で10秒程度2回うがいをしてください。」及び「外出先などでうがいができない場合には、唾液を飲み込まず、口の中を洗うようにして3回ぐらいティッシュを取ってください。うがいの約2/3程度の効果が得られます。」との服薬指導が可能になるものと考えられる。

引用文献

- 1) 牧野荘平, 古庄巻史, 宮本昭正監修, “喘息予防・管理ガイドライン”, 協和企画通信, 東京, 1998, pp. 65—83.

- 2) 澤田康文, 山口典恵, 山田安彦, “実践服薬指導のための定量噴霧式ネブライザーの使用法”, 伊賀立二, 澤田康文編, 薬業時報社, 東京, 1993 pp. 11—38.
- 3) Smith M. J., *Lancet.*, **5**, 265—268 (1983).
- 4) Toogood J. H., Jennings B., Greenway R. W., Chang L., *J. Allerg. Clin. Immunol.*, **65**, 145—153 (1980).
- 5) Chervinsky P., Petraco A., J., *Ann. Allerg.*, **43**, 80—83 (1979).
- 6) Simon M. R., Houser W. L., Smith K. A., Long P. M., *Ann. Aller. Asthma Immunol.*, **79**, 333—338 (1997).
- 7) 山口典恵, 山田安彦, 中村幸一, 小滝 一, 澤田康文, 灰田美知子, 伊藤幸治, 伊賀立二, 病院薬学, **12**, 239—247 (1997).
- 8) Kung M., Croley S. W., Phillips B. A., *Chest*, **91**, 382—387 (1987).
- 9) Newman S. P., *Thorax*, **36**, 52—55 (1981).
- 10) Svartengren K., Lindestad P. A., Svartengren M., Bylin G., Philipson K., Camner P., *Eur. Respirat. J.*, **7**, 1467—1473 (1994).