

(Jpn. J. Hosp. Pharm.)
一般論文
(26(4) 380 — 387 (2000))

高カリウム血症治療薬・ポリスチレンスルホン酸 ナトリウム散剤の注腸用懸濁液の製剤化^{†1}

大沢幸嗣^{*†2}, 大谷道輝^{†2}, 假家 悟^{†2}, 篠原 徹^{†2}, 内野克喜^{†2},
三田勲司^{†3}, 松浦 広^{†3}, 秋元公彦^{†3}, 河原弘規^{†3},
橋本直明^{†3}, 薬丸一洋^{†4}, 力久忠昭^{†5}
東京通信病院薬剤部^{†2}, 同消化器内科^{†3}, 同病理科^{†4}
明治薬科大学^{†5}

Preparation of Sodium Polystyrene Sulfonate Suspension Enema for Treatment of Hyperkalemia^{†1}

KOUJI OHSAWA^{*†2}, MICHITERU OHTANI^{†2}, SATORU KARIYA^{†2}, TOHRU SHINOHARA^{†2},
KATSUYOSHI UCHINO^{†2}, KUNJI MITA^{†3}, HIROSI MATSUURA^{†3}, KIMIHIKO AKIMOTO^{†3},
HIROKI KAWAHARA^{†3}, NAOAKI HASHIMOTO^{†3}, KAZUHIRO YAKUMARU^{†4} and TADAAKI RIKIHISA^{†5}
Department of Hospital Pharmacy^{†2}, Gastroenterology^{†3} and Pathology^{†4}, Tokyo Teishin Hospital
Meiji College of Pharmacy^{†5}

(Received December 1, 1999)
(Accepted May 25, 2000)

Enemas of sodium polystyrene sulfonate (SPS) in 20% sorbitol (20% Sor) have regularly been administered by an irrigator for the treatment of hyperkalemia. However, intestinal necrosis, which may be caused by the high osmolality of Sor, has been reported in some patients who received enemas of SPS in Sor.

We prepared several SPS suspensions using a 5% glucose solution containing methyl cellulose (MC), hydroxypropyl cellulose (HP) or Avicel RC 591 NF (AB) as a vehicle, and examined the physicochemical properties (dispersibility, osmotic pressure, viscosity and dropping time from irrigator) of each suspension. Among the suspensions tested, the 1% ABG suspension, which was prepared as follows; SPS was suspended in 5% glucose solution containing 1% AB by mixing at 5,000 rpm for 3 min on a homo mixer, showed the best results. The 1% ABG suspension was isotonic with physiological fluid. A predominant dispersibility of SPS, a low viscosity and a short dropping time from the irrigator were all obtained using this-suspension. The suspension was quite stable for at least 90 days at room temperature.

In uremic rats which were made by performing a bilateral nephrectomy, the occurrence of intestinal necrosis and the effect on the serum level of potassium were investigated after the rectal administration of SPS suspensions. No significant pathological changes were noted in rats receiving a 1% ABG suspension. In addition, the 1% ABG suspension caused a significant decrease in the serum level of potassium from the control level.

These results suggest that the 1% ABG suspension for enemas of SPS can be useful in the treatment of hyperkalemia.

Key words — sodium polystyrene sulfonate, necrosis, sorbitol, avical RC 591 NF, enemas, irrigator

はじめに

陽イオン交換樹脂のポリスチレンスルホン酸ナトリウム (SPS) は、腸管内でナトリウムイオンとカリウムイオンを交換してカリウムイオンを体外に除去することにより血中のカリウム濃度を低下させる作用があり、高カリウム血症の改善に使用されている^{1,2)}。SPS は、副作用である便秘を抑えることを目的として20% (w/v) D-ソルビトール液 (20% Sor) に懸濁して経口または注腸で投与されていた。しかし、SPS の20% Sor 懸濁液の注腸投与により、腎移植患者あるいは新生児において、Sor の高浸透圧が原因で、重篤な虚血性の結腸壊死が起こることが報告され³⁻⁶⁾、Sor を用いた注腸投与が禁止された。そのため、Sor に代わる、体液と等張な SPS の懸濁液の調製が必要となった。一方、注腸投与の方法には、シリンジとイリゲーターを用いる方法があるが^{7,8)}、SPS 懸濁液の場合、イリゲーターは注入速度を調節しやすい利点がある。しかし、SPS 懸濁液をイリゲーターで注腸投与する場合には、投与終了までの間 SPS がイリゲーター中で良好に分散している必要がある。

本研究では、SPS の懸濁化剤としてメチルセルロース (MC)、ヒドロキシプロピルセルロース (HP) およびアビセル® RC591NF (AB) の3種類を取りあげ、体液と等張で、イリゲーターを用いて投与可能な SPS の注腸用製剤を試作し検討した。

さらに、調製した SPS 製剤の安全性と有効性

を、腎結紮した尿毒症モデルラットを用いて腸管粘膜障害の有無と血清中カリウム濃度を測定することにより評価した。

実験の部

1. 試料

SPS (ケイキサレート®散剤 Lot ZCJO12) は、鳥居薬品より購入した。MC (400cPs : Lot 132-05055) およびHP (150~400 cPs : Lot LEQ0173) は和光純薬工業より購入した。微結晶セルロースにカルボキシメチルセルロースナトリウムを11% 混合した製剤の AB (Lot B564) は、旭化成工業より恵与された。65% Sor (Lot 6 Z25) は吉田製薬より、50% ブドウ糖液 (Lot 7 K64G) は大塚製薬より購入した。ユフィックスは、サクラ精機より購入した。その他の試薬は、すべて市販の特級品を使用した。

2. SPS 懸濁液の調製

1) SPS 懸濁液の調製条件の検討

SPS の懸濁化剤として、腸管粘膜に対して刺激が少ないことを考慮して、MC、HP または AB を選択した。懸濁液の調製に際しては、懸濁液を体液と等張にするために、いずれの懸濁化剤も5% ブドウ糖液に溶解した (生理食塩水は、ナトリウム摂取量を制限するために用いなかった)。詳細な調製方法は以下の通りである。各懸濁化剤10、20および40g にそれぞれ精製水1,500mL を加え溶解し、この溶液に50% ブドウ糖液200mL を加えた後、精製水で全量を2,000mL とし、懸濁化剤の濃度が0.5、1 および2% の懸濁用溶液を調製した。それぞれの懸濁用溶液400mL に、SPS 20g を加え、TK ホモミキサー (MARK II 2.5型、特殊機化工業) で攪拌し SPS の懸濁液を調製した (MC、HP、AB を懸濁化剤として調製した SPS の懸濁液をそれぞれ MCG 懸濁液、HPG 懸濁液、ABG 懸濁液と称す)。ミキサーの攪拌速度は

†¹ 本論文の一部は日本薬学会第117年会 (1997年3月、東京) および第7回日本病院薬学会年会 (1997年7月、名古屋) で発表。

†²⁻⁴ 東京都千代田区富士見2-14-23; 2-14-23, Fujimi, Chiyoda-ku, Tokyo, 102-8798 Japan

†⁵ 東京都清瀬市野塩2-522-1; 2-522-1, Nosio, Kiyose-shi, Tokyo, 204-0004 Japan

3000～7000rpm (±4%), 攪拌時間は3～7分とし, それぞれの懸濁化剤について, SPSの分散性が維持できる最適な調製条件 (懸濁化剤の濃度, 攪拌速度, 攪拌時間) を検討した. また, 病棟で必要時に調製していた方法と比較するために, 20% Sor 液100mLにSPSを5g加え, ガラス棒を用いて, 手で毎分100回転, 3分攪拌し, 20% Sor 懸濁液を調製した.

2) SPSの懸濁液の物性の測定

(1) SPSの分散性

SPSの分散性は, SPSの各懸濁液を容量100mL, 100目盛りのメスシリンダーに移し, 室温で静置し, 24時間まで経時的にメスシリンダーの器底からSPSが沈殿した面までの距離をメスシリンダーの目盛りを用いて, 目視で測定して評価した^{9,10)}.

(2) 浸透圧

JP XIIIの浸透圧測定法に従い, アドバンス浸透圧計 (3C2型, アドバンス インスツルメント) を用いて, 氷点降下法により浸透圧を測定した.

(3) 粘度

ビストロン粘度計 (VSA型, 芝浦システム株式会社) を用いて, 室温における粘度を測定した.

(4) イリゲーターからの滴下時間

イリゲーターを用いてSPS懸濁液を投与するには, 懸濁液を自然落下させるため流動性を考慮する必要がある. そこで, 容量500mLのイリゲーターに内径9mm, 長さ60cmのシリコンチューブを接続し, SPSの懸濁液300mLを50cmの高さから滴下するのに要した時間を計測した.

(5) カリウム交換容量

SPS懸濁液15mLにJP XIIIのカリウム標準原液¹¹⁾ 35mLを加え, 15分間振盪後, 3,000rpmで30分間遠心分離した. この上澄液のカリウム濃度を, 電解質分析装置 (EA05型, アナティカル インスツルメンツ) を用いて測定し, JP XIIIの方法に従いSPSのカリウム交換容量を算出した.

3) 長期安定性の検討

SPS懸濁液を臨床適用するためには, 調製して

長期間保存できる必要がある. そこで, 1% ABG懸濁液の滅菌操作および長期保存による安定性を, 調製直後 (滅菌前) と滅菌後3時間および7, 30, 60, 90日においてSPSの分散性, 浸透圧, 粘度, イリゲーターからの滴下時間およびカリウム交換容量を, 前述2)と同様な方法で測定し評価した. 滅菌は, 高压蒸気法 (100℃, 60分間) で行った.

なお, 1% ABG懸濁液は, 保存中にゲル化することから37℃に加温し, ゴル化してから各物性を測定した.

3. 尿毒症モデルラットを用いた安全性と効果の検討

Lillemoeらは⁶⁾, 腎結紮した尿毒症モデルラットに20% Sor 液を注腸投与することで虚血性の大腸壊死が起こることを報告している. そこで, 今回検討したSPSの注腸用製剤のなかで最も優れていた1% ABG懸濁液を尿毒症モデルラットに注腸投与し, 腸管粘膜障害の有無を検討した.

1) 尿毒症モデルラットへの投与

7週令のSD系雄性ラット (200～250g, 日本生物材料センター) をエーテル麻酔下で開腹し, 両側の腎動脈および腎静脈と尿管を結紮し尿毒症モデルラット¹²⁾ を作製した.

尿毒症モデルラットに, エーテル麻酔下において37℃に加温した1% ABG懸濁液, 20% Sor懸濁液あるいは5% ブドウ糖液5mLを, 25秒でシリンジを用いて注腸投与した.

2) 腸管粘膜障害の有無

投与は, 術後0, 12, 24および36時間の計4回行った. 4回目の投与12時間後にエーテル麻酔下で, 小腸および大腸を摘出した. 摘出した腸管は, 50% ユフィックス®で15時間固定し, ヘマトキシリン・エオシンで染色した後, 顕微鏡下で粘膜組織を観察した.

3) 血清中カリウム濃度の低下効果

尿毒症モデルラットに, 術後0, 12および24時間の計3回, 1% ABG懸濁液, 20% Sor懸濁液あるいは5% ブドウ糖液を注腸投与した. 最後の投与

2時間後に、ラットの心臓から血液を1 mL採取し、血清を分離した。分離した血清中のカリウム濃度は、電解質分析装置を用いて測定した。

4. 検定

SPS 懸濁液の分散性の差の検討は、Mann-Whitney 検定、粘度およびイリゲーターからの滴下時間の差の検討は、t-検定で行った。粘膜障害の発生率の差の検討は、Fisher の直接確率計算法、ラットの血清中カリウム濃度の差の検討は、Kruskal-Wallis 検定で Bonferroni inequality を用いて修正を行い検定した。いずれも危険率5%未満を有意とした。

結果・考察

1. SPS 懸濁液の調製

1) SPS 懸濁液の調製条件の検討

3種類の懸濁化剤を用いて、SPS の分散性が維持できる最適な調製条件（懸濁化剤の濃度、攪拌速度、攪拌時間）を検討した（Table 1）。

まず、SPS の分散性に及ぼす懸濁化剤の濃度の影響は、ミキサーの攪拌速度を5000rpm、攪拌時間を5分間とし検討した。MCG 懸濁液および HPG 懸濁液は、いずれも懸濁化剤の濃度が2%の場合にのみ調製後3時間までSPS の分散性が維持された。一方、ABG 懸濁液はABの濃度が1または2%の場合に調製後3時間までSPS の分散性は維持された。

次に、SPS の分散性に及ぼす攪拌時間の影響は、懸濁化剤の濃度をSPS の分散性が維持され

た濃度（ABG 懸濁液は1%）とし攪拌速度を5000rpmとして検討した。2%MCG 懸濁液と2%HPG 懸濁液はいずれも3分でSPS の一部が容器の底に残り、7分で気泡が発生し均一な懸濁液を調製することができなかった。一方、1%ABG 懸濁液は攪拌時間が短いほどSPS の分散性は維持される傾向を示した。

SPS の分散性に及ぼす攪拌速度の影響は、2%MCG 懸濁液と2%HPG 懸濁液は攪拌時間を5分とし、1%ABG 懸濁液は3分として検討した。2%MCG 懸濁液と2%HPG 懸濁液はいずれも3,000rpmでSPS の一部が調製時に容器の底に残り、7,000rpmで気泡が発生し均一な懸濁液を調製することができなかった。1%ABG 懸濁液は、3000rpmで、SPS の一部が調製時に容器の底に残り、均一な懸濁液を調製することができなかった。5,000および7,000rpmでは、調製後3時間のメスシリンダーの目盛りはそれぞれ98および96であった。

以上のことから、SPS 懸濁液の最も良い分散性の得られた条件は、MCG 懸濁液および HPG 懸濁液では懸濁剤の濃度2%、攪拌速度5,000rpm、攪拌時間5分間であり、ABG 懸濁液では1%、5,000rpm、3分間であった。

2) SPS 懸濁液の物性値の測定

3種の懸濁化剤のそれぞれについて最適な条件で調製したSPS の懸濁液の調製24時間後の分散性、浸透圧、粘度およびイリゲーターからの滴下時間を測定した（Table 2）。調製24時間後で、

Table 1. 調製後3時間におけるSPS の分散性に及ぼす懸濁化剤の濃度、攪拌時間および攪拌速度の影響

	メスシリンダーの目盛り								
	懸濁化剤の濃度 (%) ^{a)}			攪拌時間 (分) ^{b)}			攪拌速度 (rpm) ^{c)}		
	0.5	1	2	3	5	7	3000	5000	7000
MCG懸濁液	11.0±0.1	11.0±0.1	98.4±0.5	調製不可	98.4±0.5	調製不可	調製不可	98.4±0.5	調製不可
HPG懸濁液	11.0±0.1	11.0±0.1	85.5±0.9	調製不可	85.5±0.9	調製不可	調製不可	85.5±0.9	調製不可
ABG懸濁液	11.0±0.1	98.2±0.4	99.2±0.4	98.2±0.4	95.0±0.6	92.0±0.6	調製不可	98.2±0.4	96.5±0.5

測定は平均値±標準偏差（6例）で表示した。

1) 攪拌速度は5000rpm、攪拌時間は5分とした。

2) 攪拌速度は5000rpm、濃度はMC、HPでは2%、ABでは1%とした。

3) 攪拌時間はMC、HPでは5分、ABでは3分、濃度はMC、HPでは2%、ABでは1%とした。

Table 2. SPS 懸濁液の物性値

懸濁液	24時間後のSPSの分散性 (メスシリンダーの目盛り)	浸透圧 (mOsm)	粘度(cPs)	イリゲーターから の滴下時間(分)
20% Sor懸濁液	11.0±0.1	1232.0±26.6	9.4± 0.8	0.3± 0.1
2% MCG懸濁液	11.0±0.2	308.0± 1.1 ⁺	535.0±24.2 ⁺	27.3± 0.5 ⁺
2% HPG懸濁液	11.0±0.1	305.0± 1.1 ⁺	535.0±12.9 ⁺	27.0± 0.8 ⁺
1% ABG懸濁液	97.8±0.4 [*]	304.7± 0.7 ⁺	92.3± 2.1 ⁺	1.4± 0.8 ⁺

測定値は平均値±標準偏差（6例）で表示した。

*：P<0.05，検定は20% Sor 懸濁液を対照とし，Mann-Whitney 検定で行った。

＋：P<0.05，検定は20% Sor 懸濁液を対照とし，t-検定で行った。

Table 3. SPS 懸濁液のカリウム交換容量

懸濁液	(g / SPS 1g)
20% Sor懸濁液	0.138 ± 0.001
1% ABG 懸濁液	0.134 ± 0.002

測定値は平均値±標準偏差（6例）で表示した。

20% Sor 懸濁液 および 2% MCG 懸濁液 と 2% HPG 懸濁液では SPS は完全に沈殿し，メスシリンダーの器底よりの高さは11目盛りであった。これに対し，1% ABG 懸濁液は，調製24時間後まで有意に分散性は維持され，器底よりの高さは98目盛りであった。このことより，SPS の分散性は 1% ABG 懸濁液が最も優れていることがわかった。

浸透圧は，2% MCG 懸濁液，2% HPG 懸濁液 および 1% ABG 懸濁液それぞれ，308，305 および 305 mOsm であり，5% ブドウ糖液の291 mOsm とほぼ同じであり，体液と等張であった。一方，20% Sor 懸濁液は1,232 mOsm であり体液の約4倍高張であった。

自然落下の際の流動性の指標となる粘度およびイリゲーターからの滴下時間を測定した。2% MCG 懸濁液と 2% HPG 懸濁液の粘度はいずれも 535 cPs であり，20% Sor 懸濁液に比べ約60倍高かった。1% ABG 懸濁液の粘度は92 cPs であり，今回検討した SPS 懸濁液のなかで最も低い値を示した。

イリゲーターからの滴下時間は，粘度の測定値

を反映した。2% MCG 懸濁液と 2% HPG 懸濁液では，いずれも約27分，1% ABG 懸濁液と20% Sor はそれぞれ1.4分と0.3分であった。SPS の懸濁液のイリゲーターによる投与時間は10分以内が望ましいことより，滴下に約27分かかった2% MCG 懸濁液と 2% HPG 懸濁液は，注腸用懸濁液としては不相当であると考えられた。

今回検討したなかで注腸投与に最も適していると考えられた1% ABG 懸濁液について，SPS の効果の指標であるカリウム交換容量を測定した (Table 3)。1% ABG 懸濁液のカリウム交換量は，SPS 1g 当たり0.134±0.002g であり，JP XIII の SPS のカリウム交換容量の規定に適合していた。また，この値は20% Sor 懸濁液のカリウム交換容量とほぼ同等であった。

3) 長期安定性の検討

室温で90日間保存後の1% ABG 懸濁液の分散性，浸透圧，粘度，イリゲーターからの滴下時間およびカリウム交換容量の変化を測定した (Table 4)。1% ABG 懸濁液の滅菌後24時間の SPS の分散性，浸透圧，粘度およびイリゲーターからの滴下時間は，いずれも滅菌前とほぼ同一の測定値を示し，1% ABG 懸濁液の物性は滅菌により変化しないことが分かった。

1% ABG 懸濁液の SPS の分散性は，滅菌後90日間までほとんど変化しなかった。長期間 SPS の分散性が維持された理由として，AB の主成分であるセルロースが膨潤した後，カルボキシメチ

Table 4. 1%ABG 懸濁液の長期保存による影響

調製後の時間(日)	SPSの分散性 (メスシリンダーの目盛り)	浸透圧 (mOsm)	粘度(cPs)	イリゲーターか らの滴下時間(秒)	カリウム交換容量 (g / SPS 1g)
滅菌前	100.0±0.0	304.7±0.7	92.3±2.1	84.0±4.3	0.134±0.002
滅菌後					
0	100.0±0.0	305.1±0.3	99.6±3.9	84.7±0.5	0.134±0.003
7	98.5±0.4	304.8±0.5	105.4±4.7	97.7±4.1	0.131±0.001
30	98.1±0.3	305.2±0.4	120.6±7.7	100.7±4.1	0.129±0.002
60	98.0±0.2	305.3±0.7	157.5±8.5	101.0±3.5	0.128±0.003
90	97.8±0.4	304.9±1.1	134.6±9.6	97.1±3.5	0.134±0.003

測定値は平均値±標準偏差（6例）で示した。
滅菌操作は高圧蒸気法100℃、60分間で行った。

Table 5. ラットにおける大腸および小腸の粘膜障害

組織	試験液	組織所見	発生率(%)
大腸	5% ブドウ糖液	異常なし	0
	20% Sor懸濁液	好酸球およびリンパ球の浸潤 リンパ管の拡張、赤血球の遊出	60 *
	1% ABG懸濁液	異常なし	0
小腸	5% ブドウ糖液	(浮腫)	0
	20% Sor懸濁液	リンパ球の浸潤 粘膜筋板の破綻、(浮腫)	10
	1% ABG 懸濁液	(浮腫)	0

n=10, *: P<0.05, 検定は5%ブドウ糖液を対照とし、Fisherの直接確率計算法で行った。

浮腫は発生率に含めなかった。

ルセルロースナトリウムがコロイド保護剤として働き、網目構造を形成し、ゲル化したためと考えられた¹³⁻¹⁵⁾。このゲル化した1%ABG 懸濁液は、投与の際に37℃に加温することによりゾル化し、調製直後とほぼ同じ状態になった。浸透圧とカリウム交換容量も、保存後90日間変化しなかった。一方、粘度とイリゲーターからの滴下時間は、保存中にわずかに上昇したが、イリゲーターからの滴下時間は10分以内であったことから臨床上一問題ないと考えられた。

2. 尿毒症モデルラットを用いた安全性と効果の検討

1) 腸管粘膜障害の有無

1%ABG 懸濁液、20%Sor 懸濁液および5%ブドウ糖液を注腸投与した尿毒症モデルラットの腸および小腸の粘膜障害の発生率を **Table 5** に示す。大腸の粘膜障害は、1%ABG 懸濁液および5%ブドウ糖液投与群では認められなかった。一方、20%Sor 懸濁液投与群では10例中6例に好酸球とリンパ球の浸潤（2例）、リンパ管の拡張（2例）および赤血球の遊出（2例）が認められた。**Fig. 1**の矢印の部分に典型的な赤血球の遊出例を示す。小腸の粘膜障害は、1%ABG 懸濁液および5%ブドウ糖液投与群では認められなかったが、20%Sor 懸濁液投与群では10例中1例に、リンパ球の浸潤と粘膜筋板の破綻（**Fig. 2**の矢印

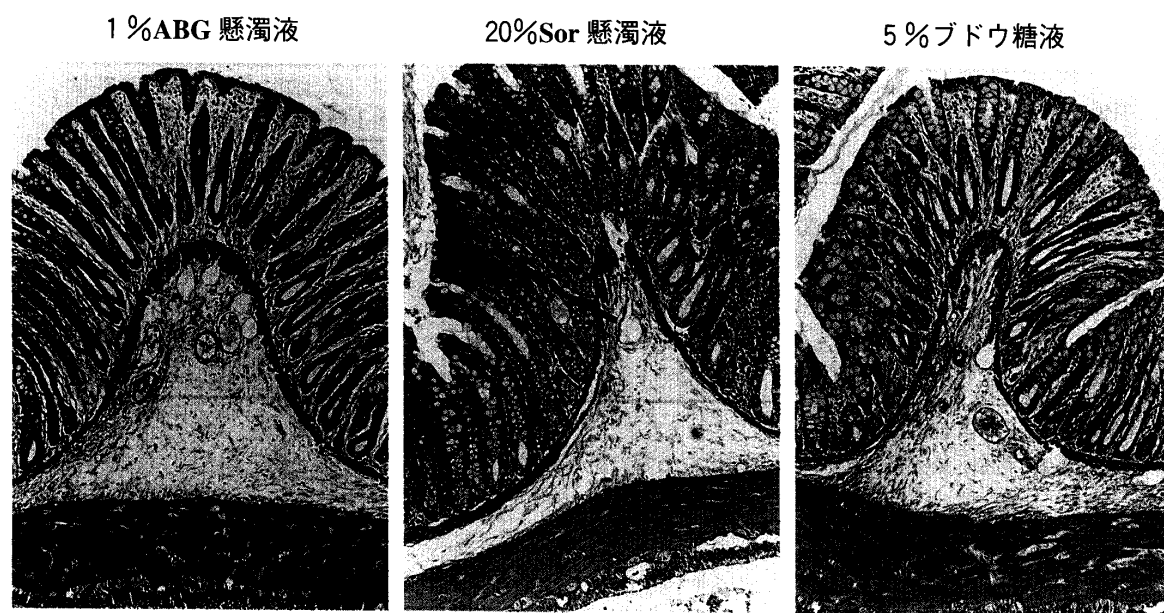


Fig. 1. ラットの大腸粘膜の顕微鏡写真(×100)
矢印の部分に赤血球の遊出が認められた。



Fig. 2. ラットの小腸粘膜の顕微鏡写真(×100)
矢印の部分に粘膜筋板の破綻が認められた。

の部分)が認められた。

なお、全投与群とも全10例に小腸粘膜の浮腫が認められたが、尿毒症モデルラットに試験液を何も投与しない場合にも認められたことから、浮腫は腎血管と尿管を結紮したことにより生じたと考えられた。

以上のことから、1%ABG 懸濁液では尿毒症モデルラットにおいて腸管粘膜の障害は認められず、20%Sor 懸濁液に比べ安全性が高いことがわかった。

2) 血清中カリウム濃度の低下効果

1%ABG 懸濁液の *in vivo* における血清中カリ

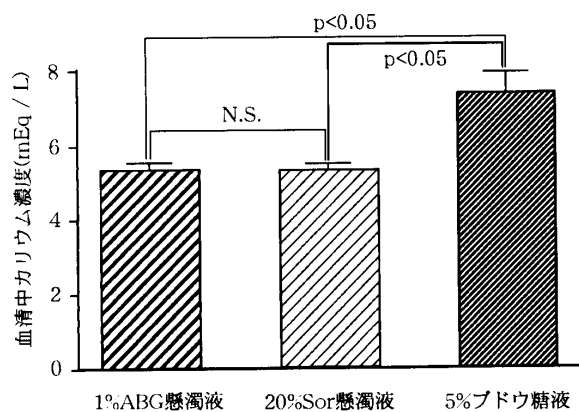


Fig. 3. ラットにおける血清中カリウム濃度の低下効果
(平均値±標準偏差, 6例)
検定は, Kruskal-Wallis 検定で, Bonferroni inequality を用いて修正を行った。

ウム濃度の低下効果を尿毒症モデルラットを用いて検討した (Fig. 3)。対照の5%ブドウ糖液投与群の血清中カリウム濃度は7.3mEq/Lであったが, 1%ABG 懸濁液および20%Sor 懸濁液投与群ではそれぞれ5.3および5.2mEq/Lであり, いずれも, 有意に低い値を示した。また, 1%ABG 懸濁液投与群と20%Sor 懸濁液投与群の間では血清中カリウム濃度に有意差は認められず, 1%ABG 懸濁液は20%Sor 懸濁液と同等の血清中カリウム濃度低下効果を有することが示された。

以上のことから, 1%ABG 懸濁液は体液と等張で Sor に代わる安全で有効な製剤として, 臨床で使用する事が可能であることが示唆された。

引用文献

- 1) 和知正幸, 山浦和子, 中山邦夫, 相川清, 日薬理誌, **69**, 863-868 (1973).
- 2) 片岡是充, 診療と新薬, **10**, 1013-1019 (1973).
- 3) Milley J. R., Jung A. L., *J. Perinatol.*, **15**, 139-142 (1995).
- 4) Gerstman B. B., Kirkman R., Platt R., *Am. J. Kidney Dis.*, **20**, 159-161 (1992).
- 5) Wootton F. T., Rhodes D. F., *Ann. Intern. Med.*, **111**, 947-949 (1989).
- 6) Lillemoe K. D., Romolo J. L., Hamilton S. R., Pennington L. R., Burdick J. F., Williams G.M., *Surgery*, **101**, 267-272 (1987).
- 7) 日野原重明, “基礎看護マニュアル(II)”, **15**, 学習研究社, 東京, 1995, p.169.
- 8) 氏家幸子, 阿曾洋子, “基礎看護技術”, 医学書院, 東京, 1994, p.267.
- 9) 中村栄治, 森川俊一, 京野愛次郎, 波田江俊和, 肥田健三, 黒田健, 九州薬学会会報, **31**, 13-22 (1977).
- 10) 関根正巳, “コロイド科学の進歩と実際”, 日光ケミカルズ株式会社, 東京, 日本サーファクタント工業株式会社, 東京, 1987, p.191.
- 11) “第十三改正日本薬局方解説書”, 廣川書店, 東京, 1998, p. B 847.
- 12) 山本正和, “新薬開発のための動物モデル利用集成”, R&D プランニング, 東京, 1985, pp.295-301.
- 13) 中垣正幸, “物性物理化学”, 南江堂, 東京, 1986, pp.266-274.
- 14) 中垣正幸, “現代物理化学講座9 表面状態とコロイド状態”, 東京化学同人, 東京, 1968, pp.302-314.
- 15) 井上正敏, 寺田弘, “製剤物理化学”, 廣川書店, 東京, 1992, pp.61-79.