

2. スプレー・エアロゾルの鼻腔内沈着分布に関する定量解析

佐藤良暢（神戸常盤短大） 兵 昇（京都市）

高野 頌、奥田 聰（同志社大）

<研究目的>

前回に報告した、種々のノズル形状の、鼻腔内沈着率に及ぼす影響に関する成績から、ノズル噴射口径を拡大した場合、慣性パラメーターの増加によって鼻腔内捕集効率が上昇することが明らかとなった。そこで、スタンダードノズルの噴射口径（0.6mm）と、口径拡大（2倍）の場合の模型鼻腔内エアロゾル沈着量および鼻腔内分布を、定量的に比較、解析した。

<方 法>

エアロゾル母材とその高精度定量法として既報²⁾と同様、Beclomethasone dipropionate（BD）および高速液体クロマトグラフィー（HPLC）によるステロイド微量定量法を選択、測定した。

<結 果>

スタンダードノズル（A₁）の噴射口径の2倍の口径（1.2mm）のもの（A₂）を用い、A₁による定量²⁾と同様の方法で前鼻孔より噴射後、20個所の貼附用紙上に沈着したエアロゾルの定量結果を表1および図1、2に示した。さらに、一側鼻腔の全内面に用紙を貼附し、同様に前鼻孔より噴射した場合の総沈着エアロゾルの定量結果を表2に示した。

表1 Distribution of B.D. in Nasal cavity

Point Diameter of aperture		Point									
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
A ₁	0.6mm	0.090	0.047	0.103	0.027	0.137	0.043	0.017	0.013	0.010	0.017
A ₂	1.2mm	0.127	0.050	0.050	0.030	0.103	0.067	0.023	0.020	0.007	0.017

11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	total
0.020	0.603	0.307	0.363	0.160	0.253	0.103	0.007	0.013	0.010	2.343
0.003	1.247	0.640	0.250	0.323	0.193	0.060	0.010	0.037	0.023	3.280

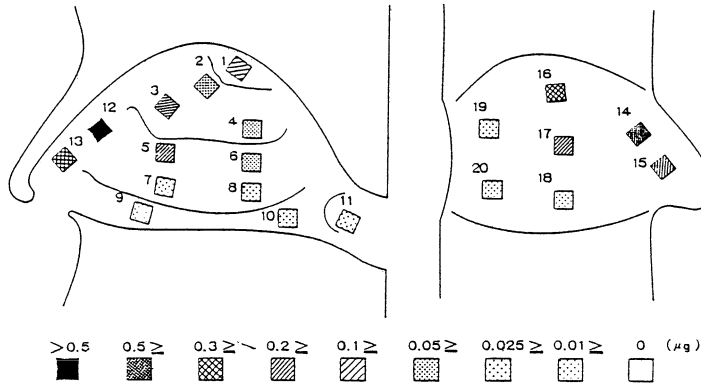


图 1 DISTRIBUTION of B.D. in NASAL CAVITY
(ALDECIN Nasal : $\phi = 0.6\text{mm}$)

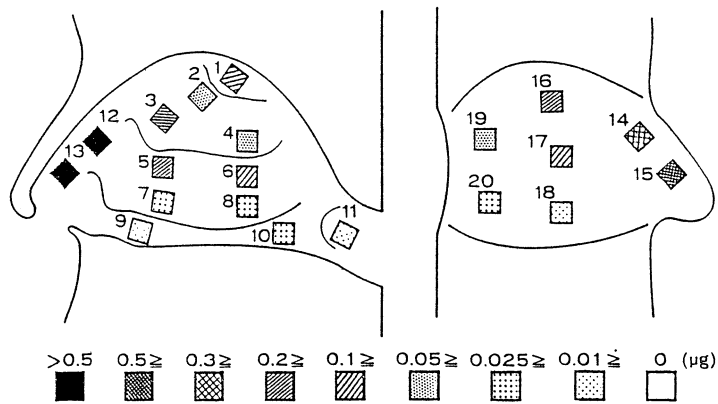


图 2 DISTRIBUTION of B.D. in NASAL CAVITY
(ALDECIN Nasal : $\phi = 1.2\text{mm}$)

表 2 Collection efficiency

item		Full surface		Assumption from 19 pieces	
		Amount of deposition	Collection efficiency	Amount of deposition *	Collection efficiency
A ₁	0.6 mm	10.83 (μg)	21.7 (%)	11.5 (μg)	23.0 (%)
A ₂	1.2 mm	19.20 (μg)	38.4 (%)	16.4 (μg)	32.8 (%)

* Full surface; 60.8cm², Sum of 19 pieces (8mm × 8mm);12.16cm² (N=3)

つぎに、臨床使用時にスタンダードノズル噴射口径を2倍にした場合の刺激感の強弱を比較検定する目的で、まず健常者に対し、A₁、A₂の盲検テストを行った。結果は表3に示すごとく、倍口径(1.2mm)のA₂の方が、有意に刺激感が弱かった。また、同様の検定結果が、鼻アレルギー患者を対象とした場合にも得られた。

<考案>

鼻腔内沈着分布測定に用いた方形滷紙の表面積は0.64cm²であり、鼻腔内に貼附した滷紙片は19片であるから、鼻腔内滷紙片総面積は12.16 cm²である(表2)。

表3 Comparison of intranasal irritation between two types of nozzle

[Results] Comparison of intranasal irritation
φ=0.6mm vs φ=1.2mm

1) Volunteers

Choice of nozzle	Cases
0.6 mm	2
1.2 mm	14
not determined	4

φ=1.2>φ=0.6 (Sign test: P<0.01)

2) Patients

Choice of nozzle	Cases
0.6 mm	8
1.2 mm	28
not determined	4

φ=1.2>φ=0.6 (Sign test: P<0.002)

一方、鼻腔内捕集効率測定に用いた全鼻腔内に貼り詰めた滷紙の総面積、すなわち鼻腔内総面積は60.8cm²であった。これは上記滷紙19片分の総面積の5倍に等しい。貼附滷紙19片の分布が鼻腔内捕集効率の1/5(20%)に相応する分布と仮定すると、19滷紙片中のBD量はA₁では2.3μg故、全鼻腔沈着換算量はその5倍の11.5μg、すなわち定量噴霧BD総量(50μg)の23.0%となり、表2に示すごとく、A₁では捕集効率(21.7%)と近似する。一方A₂では、19滷紙片分のBDが3.28μgであるから全鼻腔換算量はその5倍(16.4μg)、すなわち定量噴霧BD総量の32.7%となる。これは表2のA₂の場合の捕集効率38.4%と近似する。この結果は逆に、本20滷紙片貼附法(1片は耳管開口部に貼附)が、鼻腔内スプレー・エアゾルの鼻腔内沈着分布検定法としてだけでなく、鼻腔内捕集効率算定法としても適切であることを示している。

一方、著者らはすでに、今回の実験に用いたと同一のエアゾルサンプルを用い、本実験法とは別の方法、すなわち、捕集効率を、前鼻孔入口部および後鼻孔部におけるエアゾル濃度測定値の差から求めた結果、表2の捕集効率と略一致した30%前後の値を得ているが、精度の点では本法よりやや劣っている。

海野らは、類似の鼻腔模型を用い、A₁より噴霧されたBD量の定量結果を報告しているが、記載によると、直径5mm、厚さ0.7mmの円形小滷紙(面積0.2 cm²)が鼻限、中、下鼻甲介の前、中、後部計7個所(鼻中隔はなし。滷紙面積計1.4 cm²、全鼻腔内面積の2.3%)に貼附されている。一方、1回20噴霧(1000μg)後のBD定量値は、7滷紙片中総計415.3μg(41.53%)となっており、面積比から全鼻腔内面への沈着量に換算すると18000μg⁴⁾という膨大な数値となる。装置設定や定量過程等に原因が求められるが、海野らの定量法によるその後の報告で、全鼻腔に滷紙を貼り詰めた場合の鼻腔内捕集効率が「約90%」という高値となった原因もそこにある⁵⁾と思われる。ちなみに、最近、A₁の経後鼻孔噴霧による耳管狭窄症、扁桃炎への奏効例が報告されている。

さて、表1の19個所の定量値について、A₁、A₂それぞれの場合のcluster分析を試みた結果、群別化の説明率が70%以上とした場合、A₁では、沈着量により大、中、小の3群に群別化された。大の群は#13、#12、#14、#16、すなわち噴射軸方向に、上鼻甲介に向う両壁面、中の群は#15、#17、#5、#3、#1、すなわち中隔前方と、噴射軸よりやや鼻腔中心寄りの部分、小の群は残りの部位すなわち鼻腔後半部であった。また、A₂では、2群別化され、大の群は#13および#12すなわち噴射軸方向でA₁と共通し、Mygindの報告を定量特性的に裏付けるものであった。小の群は残りの部位、すなわちA₁の場合の#14、#16および中、小の群全てを含んでいた。つぎに、分散分析を試みた結果、A₁、A₂とも、各部位別にみれば差は認められるがA₁、A₂の総沈着量としてみた場合は差は認められなかった。

以上の結果から、A₁、A₂間に分散分析上の差はないが、鼻腔内捕集効率はA₂の方が高値を示し、臨床使用時の刺激感はこの方が少いこと、さらに定量およびcluster分析に基けば、A₂の方が#13、#12とその周辺、すなわち鼻アレルギー治療上沈着の期待される部分への沈着増量分だけA₁よりも多いことがわかった。

<文献>

- 1) 佐藤良暢他：鼻腔内エアロゾルとスプレーノズル・第6回医用エアロゾル研究報告：4—5，1982.
- 2) 佐藤良暢他：ステロイド鼻内スプレー剤の粒度分布、鼻腔内沈着率および鼻腔内分布の測定・耳展25(補2)：137—146，1982.
- 3) 海野徳二他：ベクロメタゾンの噴霧の鼻腔内分布・日耳鼻85：277—282，1982.
- 4) 海野徳二他：スプレー剤の鼻腔内沈着量・第6回医用エアロゾル研究会報告：6，1982.
- 5) 竹田禎郎：耳管狭窄症に対する Beclomethasone dipropionate nasal spray の使用経験・薬理と治療10：6621—6623，1982.
- 6) Mygind, N: Effects of beclomethasone dipropionate aerosol on nasal mucosa. Br. J. Clin. Pharmac. 4：287S—291S, 1977.