

2. スプレーノズル噴射口径と鼻腔内刺激感

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)

<緒 言>

定量噴霧式nasal spray は、鼻腔内薬剤分散法の如何を問わず今後とも頻用が予想される。鼻アレルギーに対するステロイド剤はじめ、抗アレルギー剤のみならず、全身性投与を目的とした代謝活性物質などの経鼻粘膜投与エアロゾル剤がその具体例である。

これらの有効性、有用性についての臨床的検討は、各スプレー薬剤についてなされ、あるいはなされようとしてはいるものの、スプレーエアロゾルの噴射口径と鼻腔粘膜の反応、とくに知覚生理学的反応との関係の検索は皆無である。そこで今回は液体エアロゾル噴射直後の鼻腔内刺激感が、同一噴射条件のスプレーノズルの口径の差により異なるか否かを、健常者および鼻腔病態臨床例について検討した。

<方 法>

ノズル差し込み式spray canister としては、既報(第6、7回医用エアロゾル研究会報告)と同様、Beclo-methasone Dipropionate (BD) の gas propelled hand nebulizer, Aldecin Nasal Spray (図-1) を用いた。

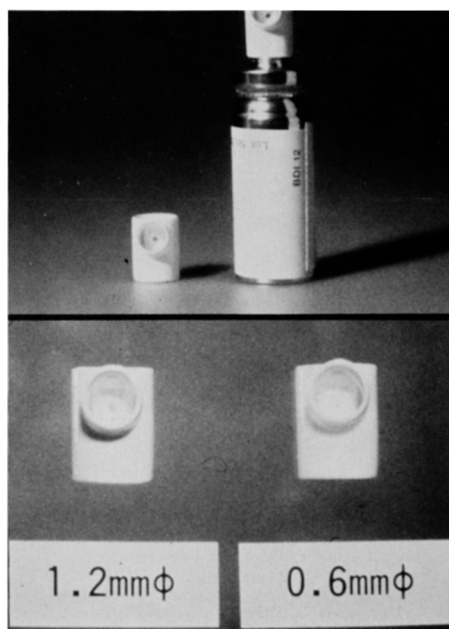


図-1. Spray container and nozzles

まず健常者に対し、Spray canister の噴射口径0.6mmのノズル (A₁) および、A₁の噴射口径の2倍の口径(1.2mm) のもの (A₂) のそれぞれについて、double-blind comparative study を行った(図1、図2)。

— Method —

1) Subjects and nozzles

Adaptor \ Subject	Diameter of aperture	
	A ₁	A ₂
Volunteers	0.6 mm	1.2 mm
Patients	0.6 mm	1.2 mm

2) Schedule

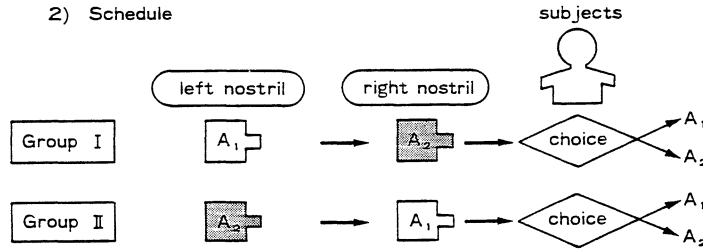


図-2 Comparison of intranasal irritation between two types of nozzle

すなわち、健常者のボランティア20名を10名宛の2群に分け、Group I にはまず左鼻腔にA₁を、次に右鼻腔にA₂を噴射し、その直後に、刺激感の少ない、より快適な方を選択解答させた。Group II には、A₁、A₂を逆にして、同様の方法により刺激感の少ない方を選択させた。

次に、鼻アレルギーを主体とした鼻疾患患者（担当専門医の異なる2施設各20名）につき、上記と全く同様の方法に従って検討した。

<結 果>

まず健常者20名については、刺激感の少ない方を選択したものが0.6mm口径では2名のみであったのに比し、1.2mm口径では14名で有意に多かった（Sign test, $p < 0.01$ ）。また両口径に刺激感の差を認めなかったのは4名のみであった。なお、Group I、IIの比較（ $P = 0$, Fisher's exactry）両口径の順序効果は否定された。また、上記の結果に性差、年齢差は認められなかった。

次に鼻アレルギー患者についてみると（表-1）、この場合も同様に1.2mm口径の方が刺激感が少なく（40名中28名、Sign test, $p < 0.002$ ）、0.6mm口径を選択したものは8名、両口径差を感知し得なかったものは4名のみであった。またこの場合もGroup I、IIの比較により両口径の順序効果は認められなかった。なお表1の分類別にみた場合には、鼻アレルギー軽症の10代の男性で両口径間に有意差を認めなかったほかは、すべてA₂（1.2mm口径）の方を刺激感が少いと感じた。また施設による差は認められなかった。

<考 察>

Gas propelled hand nebulizer による鼻腔内エアロゾル噴霧の場合は、コンプレッサー式、あるいは超音波式nebulizer による鼻腔内噴霧の場合と比較して、鼻腔内刺激感が実地臨床問題となることが多い。しかし新薬剤の有用性に関するこの実際の問題が、単なる被験者への問診や備考欄的な訴えのみで処理されているのが現状である。そこで試みに現在鼻アレルギー臨床に広く使用されているBD-Nasal Spray (A₁) と、そのノズル噴射口径を前回までの成績に基づき鼻腔内捕集効率やエアロゾル粒径上最適の、2倍口径（1.2mm）に拡大したものの(A₂)につき、健常者および鼻疾患患者を被験者としてスプレー直後の鼻腔内刺激感を盲検法に

表 1. Comparison of intranasal irritation between two types of nozzle

		Choice of nozzles			Sign test
		A ₂ (1.2mm)	A ₁ (0.6mm)	not determined	
Number		28	8	4	P<0.002
Sex	M	8	4	1	NS
	F	20	4	3	P<0.003
Diagnosis	Allergic rhinitis	27	6	2	P<0.023
	Vasomotor rhinitis	0	1	0	-
	Paranasal sinusitis	1	1	2	-
Severity	Severe	1	1	0	-
	Moderate	13	2	2	P<0.0037
	Mild	8	5	2	NS
Age	~ 20 (y.o.)	8	5	1	NS
	21 ~ 40 (y.o.)	14	3	3	P<0.006
	41 ~ 60 (y.o.)	4	0	0	P<0.063
	61 ~ (y.o.)	1	0	0	-
Institute	A	16	4	0	P<0.006
	B	12	4	4	P<0.038

より比較検討してみた結果、前述のような成績が得られた。表1の各分類別Sign testにおいて、有意差を認めなかったものについて考察した場合、一般に言われるように、若年男性はこの種のSensitivityに対して閾値が高い傾向にあることが推察された。なお鼻アレルギー重症度分類で最も多かった「中等度」のものに、A₂を選択したものが多かった。なお、今回使用したBD-Nasal Sprayは、A₁、A₂共、定量成績より1回50μgの定量噴射（平均圧92mmHg/mm³）であるが、鼻腔内刺激感については、知覚生理学的にもスプレー母材やcontainerの噴射圧等により当然差異が予想されるので、nasal sprayの開発に当っては、その有効、有用性の前臨床検討の際に個々にノズル形状の最適条件を求める必要があろう。

さて、今回使用のBD-Nasal Sprayの場合、模型鼻腔を用いて前回までに報告したように、2倍口径ノズルのもの（A₂）ではBD-aerosolの鼻腔内捕集効率が1.8倍高値を示すこと、さらに鼻腔内の部位別定量およびそのcluster分析の結果A₂の方が噴射軸方向とその周辺への沈着増量分だけA₁よりも多く沈着することから、臨床使用上、A₂の方がA₁よりもより適していると考えられる。そこで次に、BD（ステロイド）の安全性の確認を目的として、健常者（ボランティア）につき、A₂スプレー（左右前鼻孔よりBD計100μg）直前（午前10時）、スプレー1時間後、2、4、6時間後の血液像を併せて検討した。結果の数例は図3、図4に示す通り（実線）、control（試験前日の同時刻に経時採血の結果。点線で表示）との有意差は認められなかった。一般に糖質コルチコイドは、好酸球減少、リンパ球減少、好中球増加等をきたす作用がある。1982年Blais¹⁾らは、BD-Inhaler吸入後2、4、6時間後の血液像に対する影響の検討から、吸収の程度を検討しているが、400μg/day投与後の群で、好中球、総白血球数の上昇を4、6時間後に認め、1600μg/day投与後の群で、4時間後に好酸球の減少を、6時間後には好酸球およびリンパ球の減少を認めている。しかしこれをさらに経日的に追跡したHarris²⁾らの報告によると、健常男子に対してBD-Nasal Spray鼻腔内噴霧後のPlasma cortisol 定量成績では、BD 1000μg/dayを24日間連続噴霧しても全く正常域であったこと、さらに週1000μg宛の漸増で8000μg/dayに達した時はじめて副腎抑制が認められたことなどから推測すると、A₂によるBD 1回100μg噴霧、1日4回（400μg/day噴霧）程度では、長期投与の場合においても、ステロイドの血中侵入にともなう下垂体-副腎系への影響は考えられず、安全性に関してA₁と同様、問題はないと思われた。

<まとめ>

BD Nasal Sprayを用い、ノズル噴射口径0.6mmのもの（A₁）と、1.2mmのもの（A₂）の鼻内噴射後の鼻腔内刺激感の強弱を、健常者および鼻アレルギー患者等についてdouble-blind comparative studyにより比較し

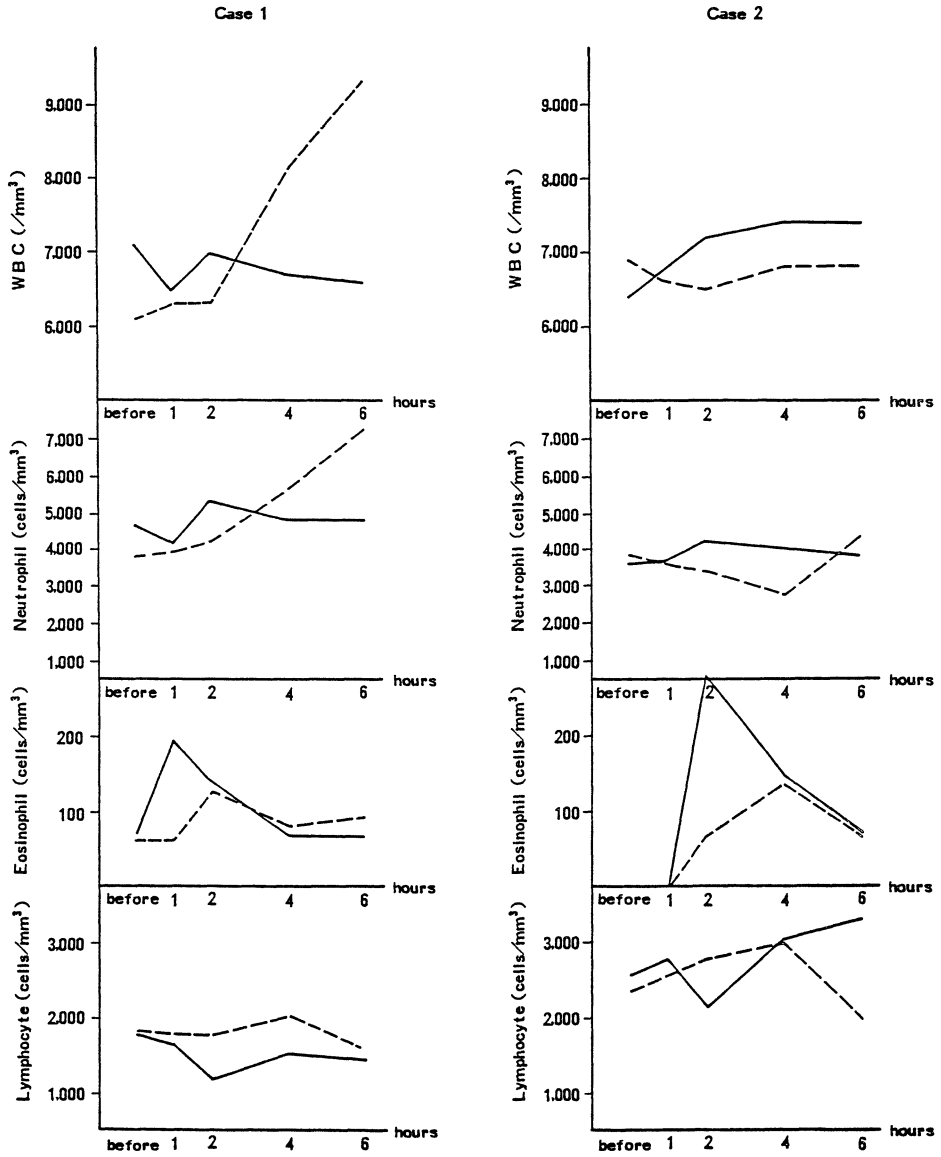


图-3 HEMATOLOGIC EFFECTS OF BECLMETHASONE DIPROPIONATE NASAL SPRAY

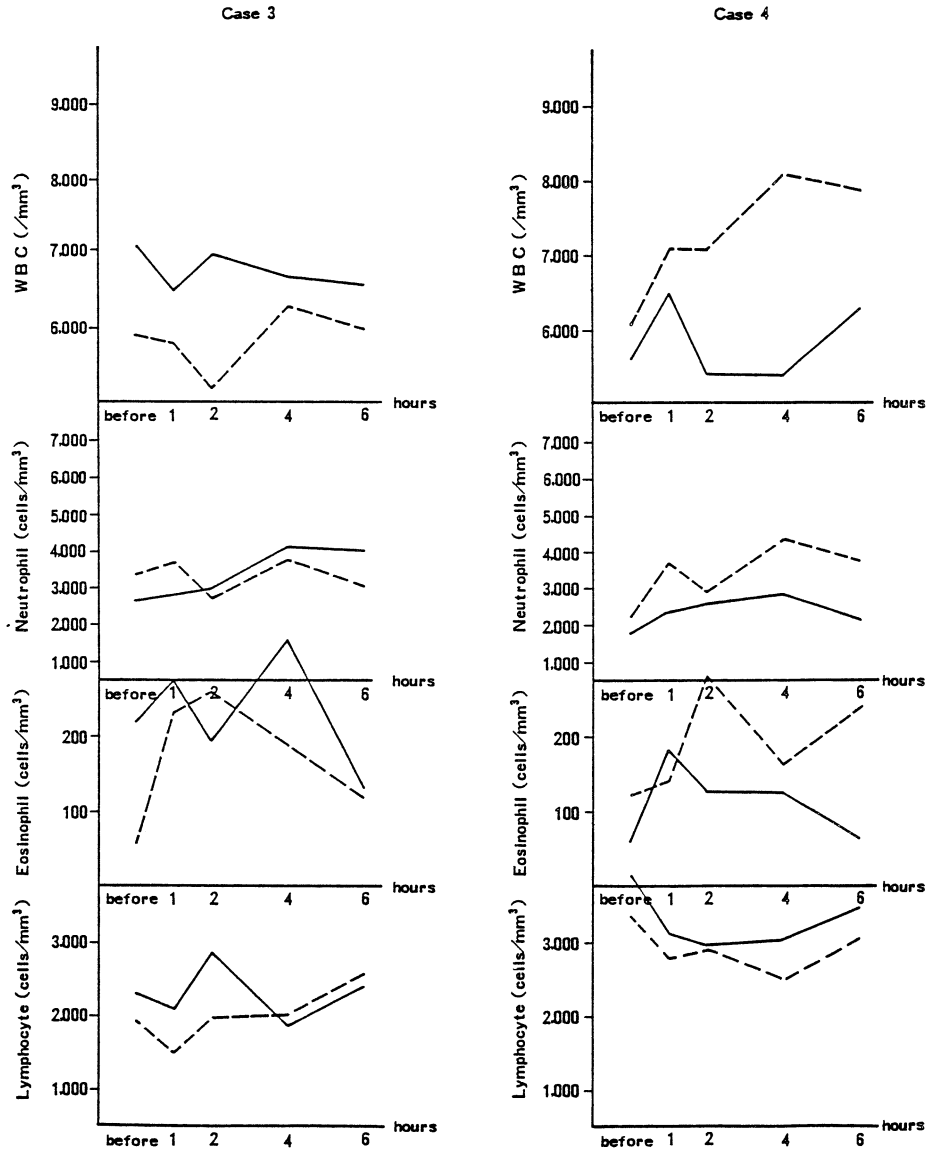


图-4 HEMATOLOGIC EFFECTS OF BECLOMETHASONE DIPROPIONATE NASAL SPRAY

た。

健常者についても、また患者についても、2倍口径のA₂の方がA₁よりも刺激感が少ないことが証明された。

さらに、前報によりA₂の方が鼻腔内BDエアロゾル捕集効率が高いことから、BD粘膜吸収後の経時的血液像を健常者につき追跡したところ、日内変動をみた対照との間に有意差は認められなかった。

<文 献>

- 1) Blaiss, M.S. et al : Beclomethasone dipropionate aerosol : Hematologic and immunologic effects. *Annals of Allergy* **48** : 210—214, 1982.
- 2) Harris, D.M. et al : The effect of intranasal beclomethasone dipropionate on adrenal function. *Clinical Allergy* **4** : 291—294, 1974.