

細菌性多価ワクチン Broncasma Berna のエアロゾル化

神戸常盤短期大学 衛生技術科

佐藤 良暢

京都市

兵 昇

同志社大学 化学工学科

高野 頌, 奥田 聡

<実験目的>

細菌性多価ワクチン Broncasma Berna (BB と略記) は、慢性副鼻腔炎や鼻アレルギーの治療と予防に使用されている。皮下注射剤として開発された BB のエアロゾル吸入療法が試みられたところその臨床的奏効性が明らかとなった¹⁾⁻⁸⁾。しかしその安全性や効力をより高めるための基礎的検討、就中エアロゾル粒子特性の検討は多くはなされていない。

著者らは今回、医家汎用の Nebulizer NE-U10B を用いて BB を一定の臨床使用条件下でエアロゾル化し、このワクチン液粒子径分布を測定するとともに、その鼻・副鼻腔粘膜への沈着特性について検討した。

<実験方法>

1. Aerosol generator

OMRON NE-U10B (発振周波数 1.7MHz) を用いた。発生したエアロゾル粒子は Nebulizer 出口でサンプリングされ、粒子径分布が測定された。霧化量は 1.5 ml/分、送風流量は 15 l/分で実験を行なった。本実験条件下においては発振子の加熱はなく、液温は常に 25°C 一定の条件に保たれた。

2. 試料薬液

エアロゾル母材 BB は微弱的な石灰酸臭があり、生理食塩水に対する浸透圧比は約 1、pH は 6.7 ± 0.4 であり、これらはエアロゾル化後も不変であった。試料薬液 (BB) 1 アンプル (1 ml) を、今回は注射用蒸留水で希釈して 12 ml とし、エアロゾル化に供した。

3. 粒子径分布の測定

測定概要を Fig. 1 に示した。すなわちナフトールグリーン B (半井化学, Naphthol Green B) 痕跡法と、カスケードインパクト法を併用⁹⁾した。なお、ナフトールグリーン B 膜上に形成されるエアロゾル液滴の痕跡径に対する実際のエアロゾル中での液滴径への補正が必要であり、ポリスチレンラテックス標準粒子による補正の結果、その係数は 0.51 であった。¹⁰⁾ 上記試料薬液希釈液を NE-U10B の薬液槽に入れ、エアロゾル発生器の送風量を一定に保っておいてから、分離段数として 1 段だけを使用したカスケードインパクトの分離板上にナフトールグリーン B 膜を塗布したカバーガラスを固定した。サンプリングの準備完了と同時に吸入ポンプを作動させ、吸入流量を 15 l/分に調整した。NE-U10B の振動子に電圧を印加してエアロゾル粒子を発生させ、カスケードインパクトに

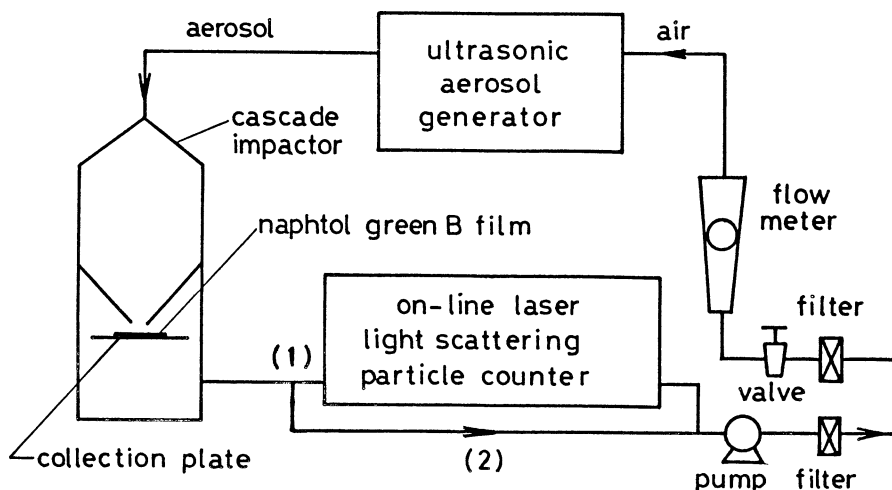


Fig. 1 Schematic diagram of experimental apparatus for measuring the particle size.

より 0.5 秒以下の瞬時にサンプリングを行った。形成された多数の痕跡は、光学顕微鏡（オリン

パス・ネオパーク BHA-NE)により写真撮影後、Fig.2 に示すように画像解析システム（YHP,

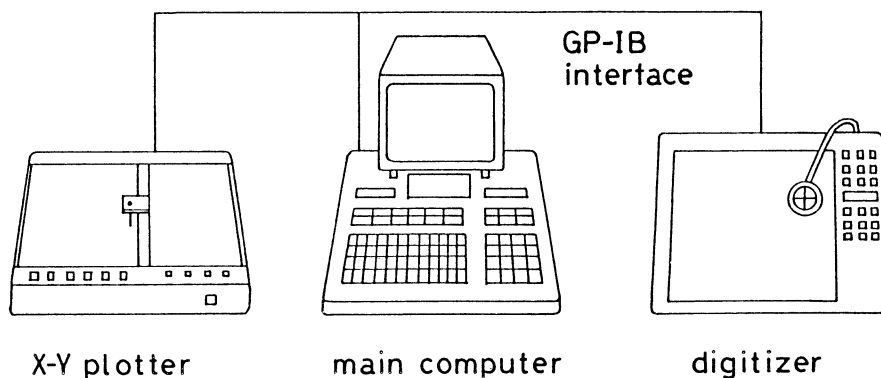


Fig. 2 System for the data analysis of particle size distribution.

主コンピュータ 9845B, デジタイザー 9874A, XYプロッタ 9872B)により処理され、粒子径分布として表示された。実験結果から粒子径分布が対数正規型となることが明らかとなったので、その分布関数に基いて、積算分布から50%頻度点を平均径（個数基準、直径）とし、さらに分布の広がりを幾何標準偏差として表した。

<実験成績>

得られた実験成績を Table 1 および Fig. 3, Fig. 4 に示す。すなわち、積算分布図より粒子径分布が対数正規型であり、平均粒子径が $2.7 \mu\text{m}$ （個数基準）であることがわかった。また、分布の広がりは幾何標準偏差で $1.71 \sim 1.84$ という値を示し、頻度分布図より $0.4 \mu\text{m}$ から $15 \mu\text{m}$

Table 1. Particle size distribution (number)

RunNo.	Mean diameter (μm)	Geometric standard deviation (μm)
1	2.59	1.84
2	2.84	1.71
3	2.69	1.77

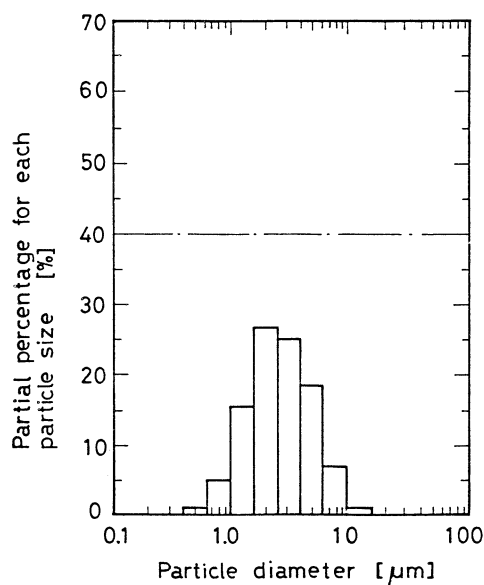


Fig. 3 An example of the histogram of particle size distribution.

までの直径をもつ粒子が発生できることが明らかにされた。さらに、この個数基準平均粒子径は重量基準では $7.2 \mu\text{m}$ となった。

<考 察>

一般にニュークレオアフィルターで高精度濾過されていない蒸留水には多数の微粒子が含まれていることがわかっており、予備実験の結果この点で比較的特性の良い注射用蒸留水を希釈液として用いた。本実験条件下に得られたエアロゾル粒子の大きさについては、前述の通り、BBの適応主疾患が慢性副鼻腔炎であることから、エアロゾル粒子が副鼻腔にも侵入しうる適

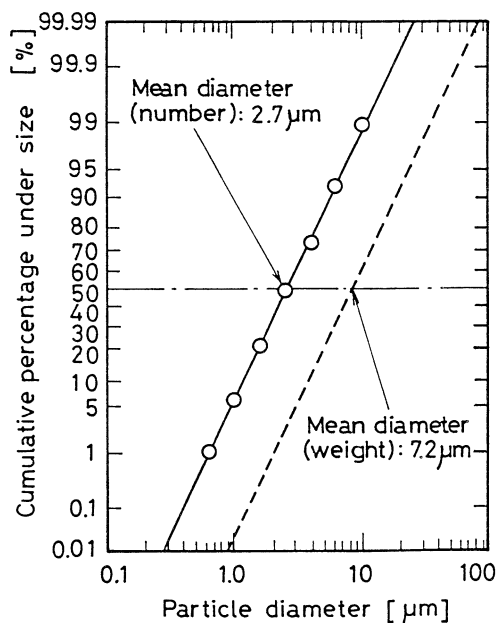


Fig. 4 An example of the cumulative percentage of particle size distribution.

正サイズでなければならない。すでに著者らは副鼻腔炎にエアロゾルを効率よく送り込む方法について種々の基礎実験を重ねてきた。¹¹⁾ これらの実験成績から、対照疾患時の自然口の大なる程流入量も大となるが最適エアロゾル粒子径は $7 \mu\text{m}$ を中心として $3 \sim 10 \mu\text{m}$ と考えられる。これは本実験成績とよく一致している。しかし、希釈液として生理食塩水を用いた場合との比較や、BB薬液濃度を変更した場合の粒子特性の変動の有無などはさらに検討を必要とすると思われる。本実験条件下で実際慢性副鼻腔炎患者にエアロゾル吸入療法を行った結果が前述の如く予期以上の成績であったことは、本実験条件の妥当性ある程度裏付けるものと考えられるが、長期間の吸入療法における減量の検討のほか、他種 generator による粒子特性の変化とその適応性など、今後に残された課題も多い。

<文 献>

- 1) 佐藤良暢他：耳鼻咽喉科展望 25 (補4) :
239, 1982
- 2) 島田 均他：第7回医用エアロゾル研究会
報告：24, 1983
- 3) 藤谷哲三他：新薬と臨床 33 (5) : 703,
1984
- 4) 和田 清他：第8回医用エアロゾル研究会
報告：42, 1984
- 5) 井上庸夫他：第8回医用エアロゾル研究会
報告：53, 1984
- 6) 前田 仁他：第8回医用エアロゾル研究会
報告：54, 1984
- 7) 大井益一他：第8回医用エアロゾル研究会
報告：37, 1984
- 8) 熊谷丑二他：第8回医用エアロゾル研究会
報告：48, 1984
- 9) Sato, Y. et al : Z. Erkrank. Atm. - Org.
157 : 276, 1981
- 10) 奥田 聡他：第1回エアロゾル科学・技術
研究討論会 A14 : 29, 1983
- 11) Hyo, N. et al : Pacific Region Meeting
of the Fine Particle Soci-
ety, Session 4 : 24, 1983

————— 討 論 —————

質問：海野（旭川医大）

霧化量の定義とは。途中に用いるチューブ、器具等による量の変化はどう考慮するか。

応答：佐藤（神戸常盤短大）

generator特性 (ml/min.). inlet, outlet の粒子濃度については複数の測定法を用いなければならぬと考える。