

抗コリン剤 MDI エアロゾルの鼻腔内分布

神戸常盤短大 衛生技術科

佐藤 良暢, 松谷 一葉, 長谷川 健二

はじめに

鼻用の gas-propelled hand-held nebulizer として, metered dose inhaler (MDI) の有用性は高い。われわれはすでに, ステロイド MDI エアロゾルの模型鼻腔内沈着分布について, 数種の定量法と, これらを用いた実験成績を報告してきた^{1) 2)}。しかし MDI は各製剤によって噴射エアロゾル特性が異なるため, 粒度分布, 鼻腔内分布については製剤ごとの検討が必要となる。DSCG やステロイドと並んで今後汎用の予想される抗コリン剤^{3) 4)} について, 噴射エアロゾルの粒度分布および模型鼻腔内沈着分布等につき検討した。

方 法

MDI エアロゾルは一般に多分散系であり, 予想される測定粒度分布より, 幾何学的方法の一つである, エアロゾル受止めによる痕跡径測定法を用いた。抗コリン剤としては, 現在市販されている MDI である Flubron[®] を用いた。本剤の active ingredient は flutropium bromide (FB) であり, propellant は dichlor-fluoromethane である。また本剤 1 g 中には FB 0.429mg を含有し, 1 回定量噴霧中の FB 含量は 30 μ g である。MDI-nasal actuator のノズル口径は 1.4mm のものを使用した。

本 MDI エアロゾルを予め naphthol green Bゼラチン膜で被覆した顕微鏡用カバーガラス上にスプレーして受止めた。エアロゾル粒子分析には, particle analyzer system LUSEX-450 および personal computer HP-85 を用いた。模型鼻腔としては, 基礎実験上一般的な高研製のプラスチック模型鼻腔を用いた。8 mm 平方の東洋 No.1 濾紙片を蒸留水でよくしめらせ, 上記

鼻腔内の 21カ所(図 1 参照)に貼付, 約 1 分間放置した。鼻中隔部(図 1 の右方)を本体(図 1 の左方)にとりつけ, 患者使用時の方向に, 噴霧前に約 30 秒間よく振り混ぜた MDI 検体を 1 回噴霧して約 30 秒後に鼻中隔部をとり外し, 部位番号別の小瓶内に濾紙片を移し測定試料とした。同一部位の濾紙片 3 枚を一部位の測定用試料とした¹⁾。濾紙片に付着した FB の定量は, メタノール抽出を行い, 濃縮乾固後, 濃縮物を移動相に溶解し, 高速液体クロマトグラフ法により各貼付部位ごとに 3 枚分ずつ測定した。同様の実験を 3 回繰り返すことにより, 3 回の測定値およびその平均値を求めた。

結果と考察

MDI エアロゾルの個数平均値および幾何標準偏差値の結果を表 1 に示した。MDI の種類の違いによる噴射エアロゾル粒度分布の差は噴射圧等のパラメーターにより生じる。適応症が鼻疾患の場合には, MDI エアロゾルの鼻腔内捕集効率が大で, 平均粒径が 10 ~ 10² μ m であることが望ましいと言われている³⁾。得られた結果はこれらの条件を充たしていた。次に, 鼻腔内沈着量の平均値および平均値の変動係数を表 2 に示した。固有鼻腔外では, 耳管開口部である No.11 は 0.018 μ g, 鼻咽腔に相当する No. 21 は 0.035 μ g であり, No. 1 ~ No. 21 の全貼付部位からの FB の回収量は 5.73 μ g であった。これら沈着量の鼻腔内分布を図 1 に示した。鼻腔内沈着量の顕著な部位番号は次のようであった。すなわち, 鼻腔側壁の No. 5 に最も著明に沈着し, 以下 No. 順に 13 > 12 > 3 > 1 であった。No. 4, 8, 10 は少なかった。鼻中隔では No. 17 が顕著であり, No. 16, 19 も多かった。No. 18, 20 は少なかった。

表 1 Aerosol particle size distribution

Number of particles counted	Mean diameter (μm)	GSD (μm)
235	31.30	1.98

表 2 Amount of FB aerosol intranasal deposition
(#11 and #21 are outside of the nasal cavity)

Site # (Filter paper #)	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Mean (μg)	0.279	0.064	0.344	0.040	1.416	0.119	0.075	0.038	0.064
CV (%)	47.9	31.2	37.9	10.9	50.0	22.5	99.0	33.4	133.9
Site # (Filter paper #)	10	11	12	13	14	15	16	17	18
Mean (μg)	0.031	0.018	0.457	0.811	0.031	0.048	0.272	1.355	0.022
CV (%)	60.4	54.7	85.9	10.5	89.1	62.2	46.2	81.7	56.0
Site # (Filter paper #)	19	20	21	Total					
Mean (μg)	0.202	0.011	0.035	5.733					
CV (%)	73.1	86.6	49.9	26.8					

Minimum detection sensitivity : 60 ng

(n=3)

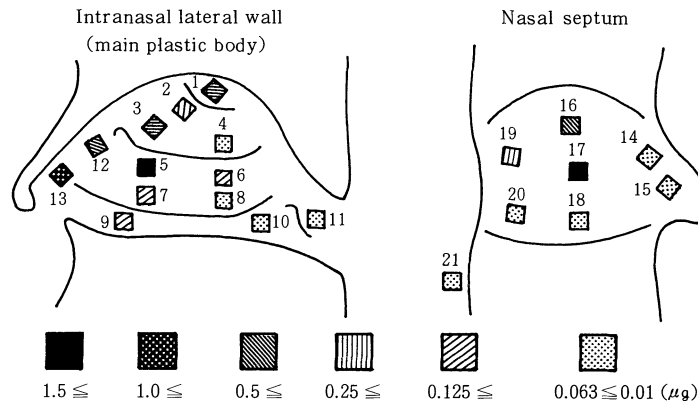


図 1 Amount of FB distributed in the nasal cavity

鼻腔内部位毎に貼付部位番号をまとめた鼻腔内沈着量の平均値および分布率(%)を表3に示した。結果は、鼻腔側壁中部>鼻中隔中部>鼻腔側壁前部の順に沈着率が大きであった。適応症に対するエアロゾル沈着部位として最も期待される鼻腔側壁中部(とくに中鼻道の中心部の濾

紙No.5)および鼻中隔部(とくに中心部の濾紙No.17)で、沈着量が最大であった。中鼻甲介前部(濾紙No.3)の沈着量も大きであった。また、上述の部位以外の鼻腔全域にわたり、また耳管開口部や上咽頭部にも、比較的均等にエアロゾルの沈着分布が見られた(図1)。とくに濾紙

表 3 Distribution rate (%) of FB in the nasal cavity

Region (Site #)	Anterior, lateral wall (12, 13)	Middle, lateral wall (2, 3, 5, 7, 9)	Posterior, lateral wall (1, 4, 6, 8, 10)
Deposited amount (μg)	1.268	1.963	0.507
Distribution rate (%)	22.1	34.3	8.8

Region (Site #)	Orifice, auditory tube (11)	Anterior septum (14, 15)	Middle septum (16, 17, 18)	Posterior septum (19, 20)	Naso-pharynx (21)
Deposited amount (μg)	0.018	0.079	1.649	0.213	0.035
Distribution rate (%)	0.3	1.4	28.8	3.7	0.6

No. 5, 17 の部位を中心として沈着したエアロゾルは、線毛運動によって後鼻孔へと運ばれるが、その過程においても抗コリン、抗アレルギーなどの薬理効果が期待される。

対象がこの実験に用いた模型鼻腔ではなく、実際のヒト鼻腔（とくに鼻疾患、鼻咽腔病態）の場合には、本実験条件よりも相対湿度が高いこと等³⁾を考慮すると、本実験に供したような鼻用 MDI エアロゾルの鼻腔内沈着率は、模型鼻腔の場合よりも大となると推察される。つぎに、ノズル口径その他の条件の類似するステロイド MDI から噴射されたエアロゾルの模型鼻腔内沈着実験データ（既報¹⁾）と比較してみた。ステロイド MDI の場合はエアロゾル分布は中鼻道よりも鼻堤寄りの傾向を示しているが、やはり No. 5, 17 は沈着率が高く、MDI エアロゾルに共通した、中鼻道を中心とし、前方鼻腔に比較的多い沈着分布パターンが認められた。

まとめ

抗コリン剤 MDI エアロゾルの鼻腔内分布を模型鼻腔を用いて定量的に検討した。微量定量の可能な flutropium bromide をエアロゾル・サンプルとして用いた。噴射エアロゾルの粒度分布を particle analysing system により測定した結果、固有鼻腔適応範囲内にあった。鼻腔内沈着分布は、多い順に、鼻腔内側壁中央部、鼻中隔中央部、鼻腔内側壁前部であった。

文 献

- 1) 佐藤良暢, 兵 昇, 高野 頌, 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.
- 2) Sato, Y.: A Review of Aerosol Therapy in Otorhinolaryngology, J. Aerosol Medicine, 1: 133 ~ 145, 1988.
- 3) 馬場駿吉, 後藤幸生, 佐藤良暢編著: エアロゾル吸入療法 (南江堂, 東京), 1989.
- 4) 神崎 仁編集企画: 耳鼻咽喉科薬物療法 (金原出版 Mook 増刊-1), 1990.

討 論

質問; 佐藤 (帝京大)

- ① particle analyzer LUZEX 450 はどこ製, 性能, 測定できる要素は
- ② プラスティックモデルは固定されているがヒト動態を加味したときの沈着はどう差があるとお考えか?

応答; 佐藤 (神戸常盤短大)

- 1) LUZEX 本体は米国製画像粒子分析装置で, それをこちらでニコン MS → TV カメラ → 2 値化画像等を用いた分析系 (各種粒径・面積・体積, GSD, MMD etc 測定) → HP 85, プリンタの system を組んだ。
- 2) 超音波ネブライザー等の場合には吸, 呼気等による影響が無視出来ないが, 現在市販の

MDI (圧 : 1.2 kg/cm² 前後) による, 慣性力を主とする瞬時噴霧エアロゾル沈着の場合には, 鼻腔内沈着・分布は用いたような実験モデル系でかなり客観的基礎データを得ることが可能。