

AMCoR

Asahikawa Medical College Repository <http://amcor.asahikawa-med.ac.jp/>

耳鼻咽喉科展望 (1994.08) 37巻補冊1:3~7.

定量噴霧法による鼻内沈着の検討 直接噴霧法とスプレーサー法の比較

野中聡、海野徳二

定量噴霧法による鼻内沈着の検討

—直接噴霧法とスプレー法の比較—

野中 聡 海野 徳二
の なか さとし うんの とくじ

エアロゾル療法における薬剤の到達部位や沈着状況は微粒子の物理的特性など種々の要素によって影響を受ける。本実験ではスプレーを用いることにより、薬剤が自発呼吸の速度によって鼻腔内に運ばれた場合の沈着状況を鼻腔モデルを用いて検討した。またプロペラントを用いてモデル内に直接噴霧した場合の沈着状態と比較した。ガス剤の鼻内直接噴霧では、鼻腔前方への薬剤沈着が圧倒的に多かった。一方、懸濁剤は粒子の集合傾向が強く薬剤測定はできなかった。スプレー内からの吸入では濾紙への沈着量は減少したが、鼻腔後方にも粒子沈着が認められる傾向があった。エアロゾルの気道内沈着には、粒子の速度も影響を与える因子の一つであることが明らかとなった。

はじめに

エアロゾル療法における薬剤の到達部位や沈着状況は微粒子の物理的特性など種々の要素に影響を受ける。定量噴霧器を用いた薬剤の鼻腔投与では鼻腔の前方、特に下鼻甲介前端や中鼻甲介前端付近に多く沈着することが知られている¹⁻⁴⁾。この様な薬剤の到達部位や沈着状況は、微粒子の速度にも密接に関係している。本実験ではスプレーを用いることにより、自発呼吸の速度によって鼻腔内に運ばれた場合の沈着状況を鼻腔モデルを用いて検討し、さらにプロペラントを用いてモデル内に直接噴霧した場合の沈着状態と比較した。

方 法

市販の鼻腔プラスチックモデル(KOKEN)を用い、フロン剤および懸濁剤の局所噴霧における鼻内薬剤沈着量を鼻内の各部位より測定し

た。鼻腔モデルを生体鼻腔の状態に近づけるため硬化ゴム(KOKEN)で肉付けし、鼻腔側壁には直径5mm、深さ0.5mmの円形の凹みを作り、薬剤定量用の円形濾紙(東洋濾紙No.526)を着脱できるようにした(図1)。鼻腔側壁が平坦になるように凹みに濾紙を装着し、薬剤の噴霧を行い、その後濾紙をスクリーバイアルに移動封入した。

実験に使用した薬剤はプロピオン酸フルチカゾン(以下FP)で、プロペラントにフロンガス

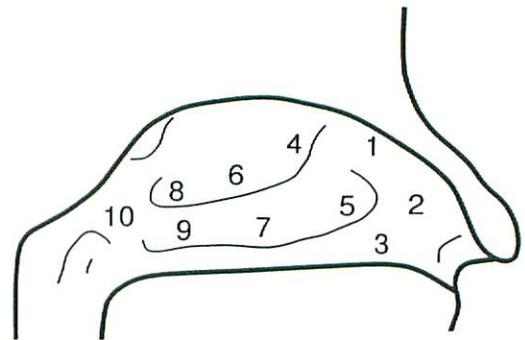


図1 鼻腔内濾紙装着部位

No. 1, 2, 3は鼻甲介付着部前端, No. 4, 5はそれぞれ中甲介, 下甲介の前部, 6, 7が中央部, 8, 9が後部に, 10が後鼻孔付近に相当する。

旭川医科大学耳鼻咽喉科学教室
別刷請求先: 野中 聡
〒078 旭川市西神楽 4-5-3-11
旭川医科大学耳鼻咽喉科学教室
0166-65-2111

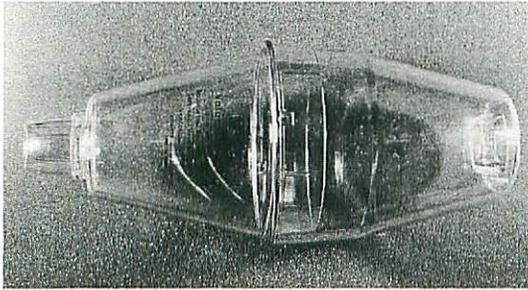


図2 スペーサー

を用いた噴射剤では $25 \mu\text{g}$ が噴霧される。容器の噴射アダプターの先端を、上下方向は水平面に対して 45° 、左右面では鼻中隔に平行になるように密着させ、2回噴霧を行った。一方、プロプレングリコールと安定剤を含んだ水様性懸濁剤も同様の方法で一回噴霧した。この容器からは一回の操作で 0.1 ml (FP $50 \mu\text{g}$) が噴霧される。

スペーサー (Volumatic, Allen & Hanburys Ltd.) を用いた実験では鼻腔モデルの後鼻孔とハーバードポンプをチューブで接続し、呼吸シミュレーション下の薬剤沈着量を測定した (図2)。この呼吸シミュレーションは一回換気量 250 ml 、換気数毎分15回のサイン波で、呼吸吸気ともにスペーサー内に流れる。スペーサー内にガス剤では12回、懸濁剤では6回連続噴霧し、スペーサー吸入口とモデル鼻腔外鼻孔を接続して換気した。5回の換気後に濾紙を回収し、沈着量の測定を行った。

濾紙のFP含有量はHPLCを用いて測定した。本定量法によるFPの回収率は95.4%であり、検出限界は $0.03 \mu\text{g}$ であった。また、ブランク試験の結果より、濾紙や賦形剤による本定量への妨害が認められないことを確認した。HPLCの使用機器はセミマイクロ化学天秤 (メトラー AE 260)、UV 検出器 (日立 L-400 形)、クロマトデータ処理装置 (日立 D-2500 形)、インテリジェントオートサンプラー (日立 AS-4000 形)、LCカラムオープン (GLサイエンス 556 形) で、測定は日本グラクソ株式会社筑波研究

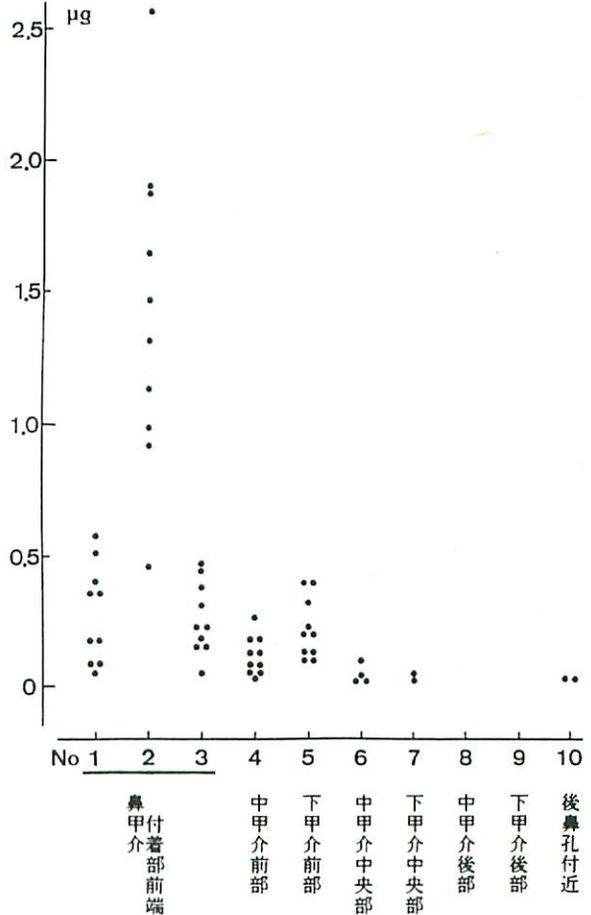


図3 ガス剤直接噴霧による薬剤沈着

所に依頼して行った。

結果

ガス剤2回噴霧の結果を図3に示した。10回の試行で鼻甲介着部前端 (No. 1, 2, 3) と中甲介, 下甲介の前部 (No. 4, 5) の部位は全て測定可能であったが、その他の部位では測定限界以下のことが多かった。平均値での比較ではNo. 2が $1.43 \pm 0.57 \mu\text{g}$ と最も多い沈着量を示した。No. 1, 3, 4, 5ではNo. 2と比べて約20%程度の沈着が認められたが、その沈着量における差は少なかった。また、No. 2における試行内の最大値と最小値の差はきわめて大きく、約

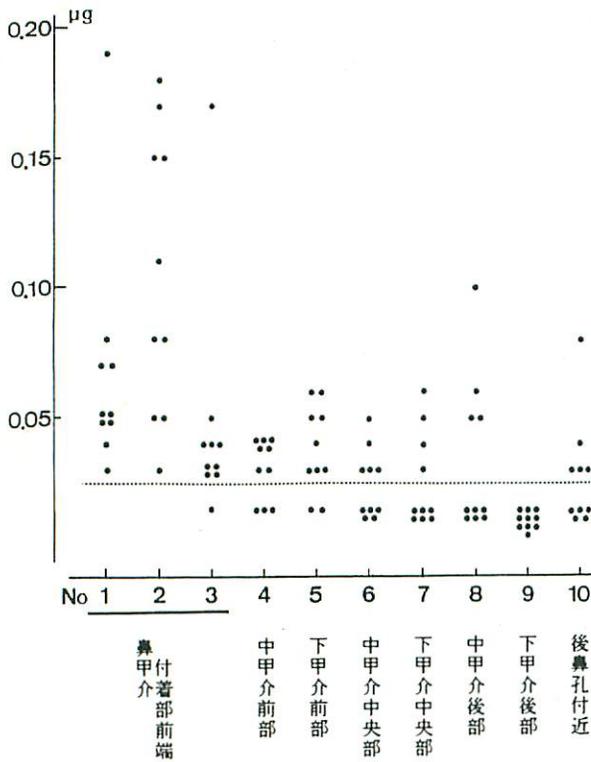


図4 スペーサーからの吸入(ガス剤)による薬剤沈着(破線は測定限界を示す)

6倍程度のバラツキが認められた。懸濁剤においても同様の計測を行ったが、鼻腔壁に付着した水滴が壁を流れ落ちる過程で濾紙に吸着されたため、噴霧沈着量の正確な測定が不可能と判断され検討より除外した。

スペーサー内にガス剤を噴霧した場合の結果を図4に示す。この場合も、スペーサーを用いなかった場合と同様に鼻甲介附着部(No.2)の部位への粒子沈着が最も多く、平均0.105 µgであった。スペーサーを用いなかった場合と比較すると濾紙1枚に対する沈着量は10%以下になったが、鼻腔後部に至るまで測定限界以上の沈着を示すことが多く認められた。さらに、各部位における試行間の沈着量の差は2~3倍程度とバラツキが減少する傾向が見られた。

スペーサー内に懸濁剤の噴霧を行った場合の結果を図5に示した。薬剤の最大沈着部位は他

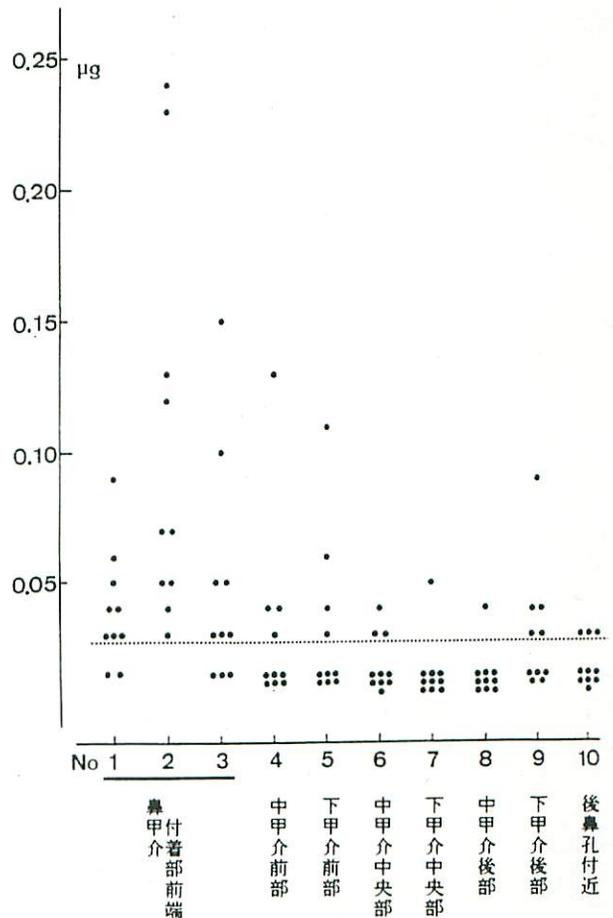


図5 スペーサーからの吸入(懸濁剤)による薬剤沈着(破線は測定限界を示す)

の場合と同様にNo.2であったが、ガス剤の場合と異なり鼻腔後部の沈着量が測定限界以下であることが多く認められた。

考 察

耳鼻咽喉科領域で用いられているエアロゾル療法は、主にネブライザーと定量噴霧法とがある。これらの方法において、噴霧または噴射されるエアロゾルの速度、粒径、粒子の物理的特性は異なってくる。したがって、薬剤の到達部位や沈着状況にも大きな違いが現われることとなる。気道疾患にエアロゾル剤を使用する場合には、粒子が気道壁に沈着することが最も重要

な条件である。これまでに粒径と沈着部位との関係について研究が広くなされているため⁵⁾, 沈着に影響を及ぼす他の条件に対する検討は少ない傾向にある。今回の実験に用いたエアロゾルは, 特にフレオン使用の製剤ではかなり小さい粒子であり, 粒径のみの観点より沈着部位について述べるならば, 鼻腔に対して不相当と考えられる。今回の実験条件で, 各試行ごとに鼻腔に噴霧された 50 μg の FP が全て鼻腔内に均等に沈着したと仮定すれば, 1 濾紙当たり 0.5 μg 沈着することが期待される(鼻腔外側壁表面積を 20 cm^2 として)。実際には, 鼻甲介着部前端 (No. 2) では約 3 倍, 鼻腔前方の他の部位では約 50% の沈着量を示した。従って, エアロゾルの粒径が小さいにもかかわらず, 少なくとも鼻腔前方にはかなりの粒子の沈着があると考えられた。フロンをプロペラントとする噴霧方法では, 粒子径は小さいが噴出速度が大きく, さらに鼻腔が複雑な形態をもつ管腔であることより, 慣性衝突を増し沈着量が増えているものと推測された。

下気道にまで微粒子を到達させたい場合, スペーサーと呼ばれる容器中に粒子を浮遊させ, 自発呼吸によってそれを吸入させる方法が用いられている⁶⁾。今回の実験では粒子の速度による沈着の影響を調べるため, スペーサーを用いて鼻腔内の薬剤沈着量を検討した。スペーサーを用いた場合でも最大沈着部位は鼻甲介着部前端 (No. 2) であったが, 濾紙への沈着量は 10% 以下に減少した。これは粒子の速度が自発呼吸の速さにまで減少したため, 粒子が鼻腔に沈着せず下気道へ到達したことが理由と考えられる。一方, 鼻腔後部への沈着は直接噴霧ではほとんど認められなかったが, スペーサーからの吸入ではかなり高率に認められた。また, 前方と後方における沈着量の差も大きなものではなかった。

懸濁剤の噴霧では粒子の集合傾向があったため, 今回, 直接噴霧例の沈着量については計測を行わなかった。またスペーサーを用いた吸入

実験でも, 薬剤がスペーサー内壁に沈着することが多く認められた。液体エアロゾルは集合して大粒子を形成しやすいため, このようなことが起こったものと考えられる。鼻腔を治療対象部位とする場合, 集合した大粒子が鼻腔前方に沈着することより薬効作用には問題ないものと思われた。

まとめ

鼻内の薬剤沈着量に対するモデル実験を行い, さらに噴霧器による直接噴霧とスペーサーを用いた場合を比較した。ガス剤を鼻内に直接噴霧した場合には, 鼻腔前方への沈着が圧倒的に多かった。懸濁剤は粒子の集合傾向が強く薬剤量の計測はできなかった。スペーサー内からの吸入では濾紙への沈着量は減少するが, 鼻腔後方にも粒子の沈着が認められる傾向があった。エアロゾルの気道内沈着には, 粒子の速度も影響を与えることが明らかとなった。

参考文献

- 1) Mygind N, Vesterhauge S: Aerosol distribution in the nose. *Rhinology* 16: 79~88, 1978.
- 2) 海野徳二, 奥出芳博, 柳内 統, 他: ベクロメタゾン噴霧の鼻内分布. *日耳鼻* 85: 277~282, 1982.
- 3) 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: 137~146, 1982.
- 4) Unno T, Hokunan K, Yanai O, et al: Deposition of sprayed particles in the nasal cavity. *ANL* 10: 109~116, 1983.
- 5) Task group on lung dynamics: Deposition and retention models for internal dosimetry of the human respiratory tract. *Health Phys* 12: 173~207, 1966.
- 6) Newman SP, Morén F, Paviä D, et al: Deposition of pressurized aerosols inhaled through extension devices. *Am Rev Respir Dis* 124: 317~320, 1981.

Summary

THE EFFECT OF THE VELOCITY OF PARTICLES ON DISTRIBUTION OF AEROSOL IN THE NASAL CAVITY DURING AEROSOL THERAPY

Satoshi Nonaka, MD
Tokuji Unno, MD

*Department of Otolaryngology,
Asahikawa Medical School, Asahikawa, 078*

The purpose of this study was to clarify whether the velocity of aerosol inhaled into the nose affected the distribution of particle in the nasal cavity or not. The fluticasone propionate (FP) aerosol particles were inhaled through a spacer (Volumatic, Allen & Hanburys Ltd.) to a nasal model. A simulated nasal cavity made of acryl resin (Kohken Co. Ltd.) and modified by impression material was used for the experiment. Ten superficial hollows were made at the lateral wall of nasal cavity. Each hollow was filled with round shaped filter paper, 5 mm in diameter

and 0.5 mm in thickness. FP aerosol sprayed in the spacer was delivered to the nasal model under artificial respiration. FP was also delivered directly to the model by means of gas and liquid. FP content of each filter paper was measured using HPLC.

When FP was delivered directly using gas, the highest concentration was found at the anterior portion of the middle turbinate. When FP was delivered using liquid, it was impossible to measure FP content of filter paper, because the aerosol particles had a tendency to gather each other. When FP was delivered through a spacer, although the content of FP of each filter paper decreased, the distribution of FP tended to extend more posteriorly. These results suggested that not only size of the aerosol particle but also the velocity affected the distribution of drugs within the airway during the aerosol therapy.

Key words : aerosol, velocity, spacer, distribution, fluticasone propionate