DISTRIBUTION OF BECLOMETHASONE DIPROPIONATE AEROSOL PARTICLES
IN THE NASAL CAVITYTOKUJI UNNO, M. D., YOSHIHIRO OKUDE, M. D.,
OSAMU YANAI, M. D. and SATORU ONODERA M. D.Department of Otolaryngology, Asahikawa Medical School, Asahikawa
(Director: T. Unno, M. D.)

Distribution of beclomethasone dipropionate (BD) aerosol particles in the nasal cavity was studied. A simulated nasal cavity made of acrylic resin (Kohken Co. Ltd.) and modified by QSS (Kohken) was used for the experiment. Seven superficial hollows were made at the anterior portion of the lateral wall, the anterior, middle and posterior portions of the middle and inferior turbinates, respectively. These hollows were filled with round shaped filter paper, 5 mm in diameter and 0.7 mm in thickness, for the measurement of the BD concentration. The filter paper was abstracted in 5 ml methanol and the solution was then measured by an automatic spectrophotometer. The concentration of BD was expressed in absorbance since the concentration of a solution was directly proportional to its absorbance.

BD was delivered by means of gas, liquid and powder. No significant difference was found among these three preparations. The highest concentration was usually found at the anterior portion of the middle turbinate in accordance with the long axis of the aerosol adaptor. In general, continuous stream of the air at 0.5, 1.0, 1.5 and 2.0 l/sec from the posterior outlet of the nose little affected the amount of the deposited particles at each portion.

The particles once deposited at the anterior part of the nasal cavity might be again conveyed posteriorly by the inhaled air, ciliary movement and diffusion in the mucous layer. This mechanism probably supplements uneven distribution of the particles sprayed into the nasal cavity.

A85—0277—32882

ベクロメタゾン噴霧の鼻腔内分布

旭川医科大学耳鼻咽喉科学教室（主任：海野徳二教授）

海野徳二，奥出芳博，柳内統，小野寺哲

はじめに

ベクロメタゾン・ディプロピオネート（以下 BD と略す）噴霧療法に関する臨床報告は内外に数多く見られるが、未だ解決されるべき問題が残されている。これらの問題とは Mygind¹⁾ によると薬剤の分布、治療すべき患者の選別、局所ステロイドの作用機序、局所副作用の危

険度などである。今回われわれは薬剤の鼻腔内分布の問題をとり上げた。BD に使用されている噴射容器による鼻腔内噴霧療法も、一般のネブライザー療法と同じように分布するものと考えられがちであるが、噴霧速度が大きいという点で異なる筈である。既に臨床の有効性が確かめられている BD の鼻腔内分布を明らかにすること

図1 鼻腔モデルと計測部位

は、このような方法で用いる場合での粒子の大きさや剤型の再検討にもつながると考えられるので報告する。

方 法

鼻腔としてアクリル樹脂製の鋳型モデル(高研)にQSS(高研)を用いて肉付けし生体に近い形にした。前方鼻腔側壁, 中甲介・下甲介各々の前部, 中央, 後部の7箇所に浅い円形の凹みをつけ, 第1図のように1から7までの番号を付して使用した。後方にビニール管を接続し, 鼻中隔に相当する平板で密閉した。ロータメーターを通して任意の流量の空気が持続的に吸引できるようにし, 吸気状態を模倣した。実験には0.5, 1.0, 1.5, 2.0 l/sec を使用した。各部位に作った円形の凹みはエアロゾル粒子が沈着する濾紙を貼付するためのもので, 直径5mm, 厚さ0.7mmの円形濾紙(東洋濾紙 No. 526)をその都度密着させた。

使用した薬剤は, フレオン, メタノール, ヒドロキシプロピルセルロース(以下HPCと略す)に一定量のBDを混入させたもので, ガス剤, 液剤, 粉末剤を意味する。プロベラントがフレオンの場合には1回にBD 50 μ g が噴霧されるようになっている。液剤はメタノール8.0mlにBD 50mgを溶解し, 1回にBD 500 μ gが噴射される容器を用いた。粉末剤は1カプセル中にHPC 30mg, BD 1000 μ gを封入した。フレオン剤は30秒間隔で10回噴霧後に計測したが, 薬剤相互の比較には30秒間隔で20回の噴霧を行った。メタノール剤は30秒間隔で2回噴霧後に計測した。HPC剤は30秒間隔で10回操作を行って, カプセル内の全量が噴霧されるようにした。HPC剤の場合のみ, 濾紙に約0.02mlの生理的食塩水を滴下して粉末が付着するようにしたが, 他剤では濾紙

図2 各部位の平均値

が乾いていても湿っていても沈着する薬剤の濃度には変化はなかった。

濾紙は噴霧操作終了後直ちに注意深く剥がしてメタノール5.0mlを入れた試験管に移し攪拌した。12時間後にそれを試料溶液としてダブルモノクロメータ自記分光光度計UV 365(島津)を用いて, BDの吸収ピーク波長239.0nm, スリット副2.0nmで吸光度をデジタル表示させ, その値を読みとった。溶液中の物質の濃度は, 光線が通過する長さや溶液の濃度に比例して変化する(Lambert-Beer の法則), 吸光度 $\times 1000$ を用いて濃度の比較を行った。吸光度をxとし, 溶液濃度をy μ g/mlとする時, 濃度が0.1 μ g/mlから35 μ g/mlの範囲で

図3 各部位の濃度に基づき吸気の影響
(フレオン剤)

図4 各部位の比較 (フレオン剤)

は、ほぼ直線関係が成立し、 $y=36.2x-0.9$ なる関係が得られた。

薬剤や吸気条件による比較は、同一条件ごとに10回の測定を行い、その平均値を求めt検定を行った。

結 果

第2図に各薬剤、各部位の平均値を示した。鼻腔後方からの吸引は行わず、BD量総計 $1000\mu\text{g}$ を噴霧した時の値である。平均値は差が大きい部位もあるが、ばらつきも大きいために、同部位における薬剤相互間の差は認められなかった。

第3図はフレオン剤 $500\mu\text{g}$ 噴霧時の各部位の平均を標準偏差と共に図示したものである。吸引を行わない場合と、0.5, 1.0, 1.5, 2.0 l/sec で行った場合の比較をも示した。2の部位すなわち中甲介前端に相当する所にピークがあり、4, 5, 6, 7では低くなっている。吸引を行わない場合、2と他のすべての部位に有意差が認められ

図5 各部位の濃度に基づき吸気の影響
(メタノール剤)

図6 各部位の比較 (メタノール剤)

た ($p<0.01$)。吸引による影響は強くなく、1.5 l/sec の場合を除いて、2と他の部位との間に有意差が認められた ($p<0.1$)。同一部位での吸引による差は全く認めら

図 7 各部位の濃度に及ぼす吸気の影響 (HPC 剤)

図 8 各部位の比較 (HPC 剤)

れなかった。第4図は吸引を行わない場合の2の部位の吸光度を100とした比率で示したものである。上に述べたことが更に明瞭に認められる。

第5図はメタノール剤 1000 μ g 噴霧時の各部位の平均値と標準偏差、第6図は比率である。平均値としては1, 2, 3の部で高い濃度を示しているが、ばらつきが甚だしく大きく、吸引を行わない場合も行った場合も、有意差として認められるものは無かった。

第7図に HPC 剤の平均値と標準偏差、第8図にその

比率を示した。1と2の部位で濃度が高く、これらと他のすべての部位との間に有意差が認められた ($p < 0.01$)。吸引を加えると1の部位2の部位共に濃度が低くなる。2と他の部位との間には有意差を認めないが、1と3, 4, 5, 6の部位との間には、いずれの流速でも有意差があった ($p < 0.1$)。同一部位において吸引付加により有意差が認められたのは1の部位のみであった (< 0.1)。

考 按

BD が鼻アレルギーに対する局所治療薬として有効かつ安全であることは一般に認められている。奥田ら²⁾の報告によると、通年性アレルギーに対し1日4回 400 μ g の投与で、有効率は 81.2%に達している。副作用としては局所の刺激感が主で、他は発現率も低く、全身的な影響は通常の投与量では報告されていない。Harrisら⁴⁾によると、鼻内投与では吸入や口内投与よりも影響が出現しにくく、鼻腔投与のみでは1日の量が 8 mg になって血漿コルチゾール値の減少が現れ、しかも投与中止後48時間以内に正常値に復するという。年余にわたる投与によっても萎縮性鼻炎や感染に対する抵抗減弱を思わせる粘膜変化は起こらなかったとも報告されている³⁾。

どのような機序で効果が発現するかについては明らかではない。かかる薬剤の粘膜に対する一般的効果としては、刺激受容器の非特異的な感受性の低下、血管の収縮による通気性の上昇、分泌機能の変化による鼻汁減少などが考えられ得る。大塚ら⁷⁾によると、鼻アレルギーは粘液層に付着した抗原粒子から抗原性物質が溶出し、これが好塩基性細胞の IgE 抗体と作用して化学的介連物質を遊離し、これが三叉神経終末や血管に作用して発症するという。従って発症を阻止するためには、このうちのどこかの段階に作用が及ぶことが必要となる。奥田⁹⁾は、BD 2 週連続投与後の鼻粘膜表面に好塩基性細胞が著明に減少することから、BD の作用は好塩基性細胞の数の減少にあるとしている。

Stuart⁸⁾ の論文によると、エアロゾルとは空気中かなり安定した状態で浮遊し得る固体粒子或は液体粒子で、径は 0.01 μ から 100 乃至 200 に及ぶという。これらの粒子が気道壁に沈着するのは、慣性による衝突、沈降、拡散によって起こる。上気道への沈着は主として慣性による衝突によって起こり、粒子が大きい程そうなる。この他沈着に影響を及ぼす因子としては、吸入粒子の濃度、粒子の形状の不規則性、吸湿性などもあるという。今野¹⁰⁾ は DKB をネブライザーによって吸入する

時、 5μ 以上の粒子は上咽頭以下の気道では著しく減少すると述べている。今回われわれが使用した鼻噴霧剤の粒子に関しては、市販のフロン剤では 5μ 以下の粒子が90%以上を占めることが報告されている。HPCの粒子は $20\sim 150\mu$ で 90μ が最も多い。メタノール溶液の粒子は今回測定していないが、噴霧器の性質上、時に肉眼でも認められるような大粒子の混在がある。大きい粒子程鼻腔内により多く沈着すると思われるが、速い速度で噴射した時には必ずしもそうとは限らない。

薬剤の鼻腔内分布に関しては、トルイジン・ブルーを用いて、モデル鼻腔に付着した形態を肉眼的に観察したMygindら¹¹⁾の研究がある。フロンガスによって噴射されたトルイジン・ブルーの粒子は、期待されたように鼻腔内に一様に分布するのではない。アダプターの長軸の方向に影響されて限局した部位に沈着し、吸気による影響は受けない。このことから彼は、容器の使用に当っては、アダプターの方向を正確に矢状面と平行に保ち、上方に向けて1回、下方に向けて1回、同時に計2回噴射する方法をすすめている。最も広い範囲に散布されるのは、溶液を霧状にして噴霧する場合で、入口付近に沈着した大粒子が吸気により後方に運ばれるという。われわれの今回の実験でも、ほぼこれと同様の結果が得られた。剤型により多少の違いはあるが、中甲介前端、側壁前部に最高濃度の沈着が見られ、中央部より後方に沈着するものは僅かである。フロン剤では吸気による影響は認められない。HPC剤は使用した3種類の薬剤中、最も後方沈着率が高かった。吸気の影響は1の部位以外は、推計学的有意差は見出せなかった。粒子の後方への再運搬は、吸気ばかりでなく、10回繰り返して行われた容器からの空気の圧出によっても起こったようである。メタノール剤はばらつきが大きく推計学的処理が困難であった。鼻腔モデルの材質上、1度沈着した粒子がそこに留まることなく下方へと流れること、粒子の大きさのばらつきが濾紙の吸着量の差を惹起したこと、などのためであろう。1回の噴霧量が多く、1回の試料を得るための噴霧回数が2回に制限されたことも、ばらつきを大きくした。メタノール剤では、粒子が吸気によって後部に運ばれる可能性は明らかでなかった。

噴霧された薬剤の量のうちどの位の割合が鼻腔内に留まるかについては今回の実験でははっきりしない。しかし、測定された濾紙の濃度から逆算すると、かなりの高率で一旦は鼻腔内に沈着することが想像される。アイソトープを用いたネブライザー吸入で、今野¹⁰⁾は鼻から

の吸入でも下気道や肺に達するものがあることを証明しているが、ネブライザー吸入と鼻内噴霧では分布は全く異なる。噴射された粒子の大部分は、丁度吹きつけ塗装のように、少くとも一旦は吹きつけられた部位に沈着すると見なしてもよいのではないか。アレルギーと気管支喘息の合併患者にBD鼻内噴霧の報告はあるが¹²⁾、その効果を下気道に迄は求めている。気管支喘息が安定状態にあると判定されたものに対して用いるべきだと述べられている。

一旦鼻腔に沈着した粒子は、吸気、線毛運動、粘液層中での拡散などによって拡がるであろう。大塚ら⁷⁾のいう鼻アレルギー発症機序、奥田⁹⁾のいうBDの作用機序を認めるらば、噴霧薬が出るだけ広い部分に分布し、鼻腔内に長く留まることが効果を増大させることになる。つまり噴霧された薬剤が二次的にどのような経過を辿るのかが問題になる。このような観点からの剤型の選択や、粒子の二次的な拡がりについても研究が進められるべきであろう。

ま と め

鼻腔モデルを用い、ガス剤、液剤、粉末剤の噴霧実験を行い、粒子の鼻腔内分布を測定した。また、鼻腔後部から種々の速度で持続的に吸引し、吸気による影響を検討し、次のような結論を得た。

- 1) 噴霧射剤の種類によって分布濃度の平均値は異なるが、推計学的有意差は認められなかった。
- 2) 最も高濃度に沈着したのは一般に中甲介前端で、鼻腔前半部が主で、中央部より後方では沈着は僅かであった。
- 3) 持続吸引によって沈着濃度の変化が殆んど認められなかったことから、噴霧時に吸気の及ぼす影響は少ないと考えられた。
- 4) 噴射された薬剤は吹きつけ塗装のように、噴射軸の方向に左右されて沈着する。
- 5) 吸気、線毛運動、粘液層中での拡散などによる粒子の再移動が薬剤の効果増大に関係すると推測された。

参 考 文 献

- 1) Mygind N: Effect of beclomethasone dipropionate aerosol on nasal mucosa. Brit J Clin Pharmac 4: 287S-291S, 1977.
- 2) 奥田 稔 他: Beclomethasone Dipropionate (SN 105) 局所噴霧による鼻アレルギー、血管運動性鼻

- 炎の治療 耳鼻臨床 70: 1583-1602, 1977.
- 3) 奥田 稔 他: ベクロメタゾン噴霧剤の鼻アレルギーにおける臨床的検討 — 至適用量 薬効 安全性について — 耳鼻 25: 1283-1309, 1979.
- 4) Harris D M et al: The effect of intranasal beclomethasone dipropionate on adrenal function. *Clinical Allergy* 4: 291-294, 1974.
- 5) Kleim P J et al: The effect of intranasal beclomethasone dipropionate on the nasal mucosa. *Rhinology* 18: 19-24, 1980.
- 6) Mygind N et al: The nasal mucosa during long-term treatment with beclomethasone dipropionate aerosol. A light- and scanning electron microscopic study of nasal polyps. *Acta Otolaryngol* 85: 437-443, 1978.
- 7) 大塚博邦他: 鼻アレルギーの発症を支配する因子 アレルギー 30: 899-904, 1981.
- 8) 奥田 稔: 鼻アレルギーの局所治療 アレルギー 10: 16-20, 1981.
- 9) Stuart B O: Deposition of inhaled aerosols. *Arch Intern Med* 131: 60-73, 1973.
- 10) 今野昭義: エアロゾル療法と鼻副鼻腔のエアロダイナミックス 耳鼻 25: 563-574, 1979.
- 11) Mygind N et al: Aerosol distribution in the nose. *Rhinology* 16: 79-88, 1978.
- 12) 光井庄太郎 他: 鼻アレルギーを合併した気管支喘息患者に対する鼻用 Beclomethasone dipropionate の臨床効果の検討 日気食会報 31: 51-64, 1980.
-
- 本論文の要旨は第5回医用エアロゾル研究会で発表した。薬剤の提供をうけたエッセクス日本株式会社、帝人医薬株式会社に感謝する。
-
- (原稿受付 昭和56. 11. 14日)
- 別刷請求先 〒078-11 旭川市西神楽4線5号
旭川医科大学耳鼻咽喉科学教室 海野 徳二