

鼻内術後モデルを用いた鼻・副鼻腔における 薬剤粒子の沈着挙動解析

高野 頌¹⁾ 藪内 悟史¹⁾ 吉田 真也¹⁾
たかの ひろし やぶうち さとし よしだ しんや

伊藤 正行¹⁾ 兵 昇²⁾ 西城隆一郎³⁾
いとう まさゆき ひょう のぼる さいじょうりゅういちろう

間島 雄一³⁾
まじま ゆういち

薬剤の局所沈着特性が吸入器の種類や薬剤の噴射角度によりどの程度の差異を生ずるのかという点を明らかにするために、鼻内内視鏡手術後に上顎洞自然口が10mm程度に拡大した場合を想定した鼻・副鼻腔数値解析モデルを用いて、鼻・副鼻腔における薬剤粒子の沈着挙動解析を行った。計算条件として、吸入器の器差は超音波ネブライザーとジェットネブライザーを、またエアロゾル薬剤の噴射角度は鼻前庭における水平方向から30, 45, 60度において比較検討した。これらの薬剤粒子軌道の数値解析結果から、超音波ネブライザーで噴射角度が45~60度の場合に鼻腔全体に薬剤粒子は比較的均質に沈着し、しかも副鼻腔への薬剤粒子の到達度はジェットネブライザーの場合より高い値を示すことが明らかとなった。これらの数値解析結果はシリコン製の鼻・副鼻腔鋳型モデルによる実験結果を支持するものである。

キーワード：鼻内術後治療，数値解析，薬剤粒子沈着，鼻・副鼻腔モデル，ネブライザー

はじめに

エアロゾル化した抗生剤の霧化投与法は鼻内術後管理のひとつとして有用であることが知られている。その際には、薬剤投与手法の検討や薬剤沈着量の定量的評価は治療効果を決定する重要な因子となる。しかし、術後管理としてのネブライザー療法では、西城ら¹⁾によって副鼻腔への薬剤到達度の検討がなされているが、薬剤噴霧条件と局所沈着率との関係は十分に明らかにされていない。そこで本研究は、鼻・副鼻腔での局所沈着率を高めるのに効果的な治療法を検討するために、薬剤沈着量がどの因子の影響を受けているかを数値解析した。このために、市販のネブライザーの特性データを基に、生体から模倣した数値解析モデルを用い、噴霧角度、噴霧流量、薬剤粒子径を因子として鼻腔内の気流速度や薬剤粒子の局所沈着パターンを求めた。

解析方法

1. 鼻・副鼻腔解析モデルと薬剤噴霧条件

副鼻腔炎手術後の鼻・副鼻腔モデルは既報¹⁾と同様で、手術後の成人男性のCTスキャンより輪郭を得た。このCTスキャンは3mm間隔で水平断により撮影され、得られた画像から3次元化立体形状を作成し、ここでは解析モデルとした。手術後の上顎洞自然口は直径8~13mmと個人差があるが、この解析モデルでは平均的な値として直径10mmの大きさとした。

市販のネブライザーとして、ジェット型および超音波型ネブライザーを想定した。ジェット型ネブライザーにはコンプレッサー型とネブライザー型に区別して、それぞれアズウェルAZ-11および一体型でハンドタイプのオムロンNE-C21とした。これらのネブライザーの噴霧気体流量、霧化量、空気力学径分布などの噴霧特性を表1に示す。二つのネブライザーでは、粒子径と薬剤噴霧能力はほぼ等しいが、噴霧気体流量は大きく異なっている。また、超音波

1) 同志社大学工学部

2) 京都市

3) 三重大学医学部耳鼻咽喉科学教室

表1 想定したネブライザーの特性

噴霧方法	ジェットネブライザー		超音波ネブライザー
ネブライザー	アズウェル AZ-11	オムロン NE-C21	オムロン NE-U12
噴霧流量, ml/min	0.15	0.1	1.0
流量 V , cm ³ /s	96	25	25
空気力学径 D_{ae} , μm	8.79	8.02	5.83
幾何標準偏差 σ_g , -	1.59	1.41	1.59

表2 各ネブライザーにおける計算条件

ネブライザー	AZ-11			NE-C21	NE-U12
流量, cm ³ /s	96	50	25	25	25
噴霧角度, degree	30, 45, 60	30, 45, 60	60	30, 45, 60	30, 45, 60

ネブライザーとしてオムロン NE-U12 を検討した。NE-U12 は NE-C21 と気体流量は同程度だが、空気力学径が異なる。ここで、薬剤噴霧条件は、表2に示すように、噴霧気体流量を 25, 50, 96cm³/s、噴霧角度を 30, 45, 60 度とした。

2. 数値解析法と計算条件

鼻・副鼻腔という複雑な形状内の気流解析に関する研究^{2~4)}では、気流パターンと同伴する粒子挙動は詳細に検討されていない。そこで本報では、非構造格子・汎用熱流体解析プログラムを用いて、気流パターンと同伴する粒子挙動を数値解析し、実験では測定しにくい細部の気流⁵⁾や粒子速度を求めた。さらに、薬剤粒子の鼻・副鼻腔での沈着率を求めた。

非構造格子・汎用熱流体解析プログラムとして、STAR-CD (Version 3.1, CD-adapco Japan) を使用した。STAR-CD は入力データに応じて流体解析を行い、質量、運動量およびエネルギーを支配する偏微分保存方程式の数値有限体積解析アルゴリズムにより、定常および非定常、あるいは層流および乱流の流れを取り扱うことができる。

境界条件として、鼻孔と喉の空気の流入場所と流出部分を除きすべて壁面とした。また鼻孔の部分(5mm)を入り口として噴霧気体流量を設定し、後鼻孔の部分は出口として解放状態に設定した。この数値解析モデルを用いて鼻腔内での薬液を噴霧したときの気流速度を計算した。また鼻腔の入口部を粒子の発生場所に設定し粒子挙動を計算し、さらに噴霧角度、噴霧量および粒子径を変化させ局所沈着特性を検討した。

解析結果と考察

1. 噴霧角度および気体流量による気流パターンの変化

生体から模倣した複雑な形状をしている鼻・副鼻腔解析モデルを用いて、ネブライザーで噴霧したときの鼻腔内の気流速度を数値解析した。予備実験により、レーザドップラー法で測定した鼻腔内の粒子速度により数値解析結果の妥当性を確認した。

数値解析によって求められた鼻・副鼻腔内における気流パターンを図1~4に示す。鼻中隔側および下鼻甲介部の数値解析結果より、噴霧角度60°のとき鼻前庭部における気流の下部に渦が発生しているのが確認でき、また噴霧角度30, 45°においては気流の上部に渦が発生して、噴霧角度30, 45°では気流は下鼻甲介に衝突する様子が観察された。しかしながら、60°において気流は下鼻甲介にほとんど衝突せず、スムーズに中鼻道および後鼻孔に気体を送り込んでいる。通常の呼吸時には鼻腔への気流は鼻腔入口部において60°であるという結果からも、噴霧角度が60°のときが最も効果的に中鼻道へ気体を送り込むものと考えられる。図1および図2に示したように、噴霧角度60°、噴霧流量を50, 25 cm³/sと設定しても噴霧流量による気流パターンの差異はほとんど認められなかった。

表3には、噴霧流量を変化させたとき、上顎洞および篩骨洞の流入量と流入率を示した。

上顎洞の流入率は1.22~1.43%であることから噴霧気体流量には依存しないことが確認できた。しか

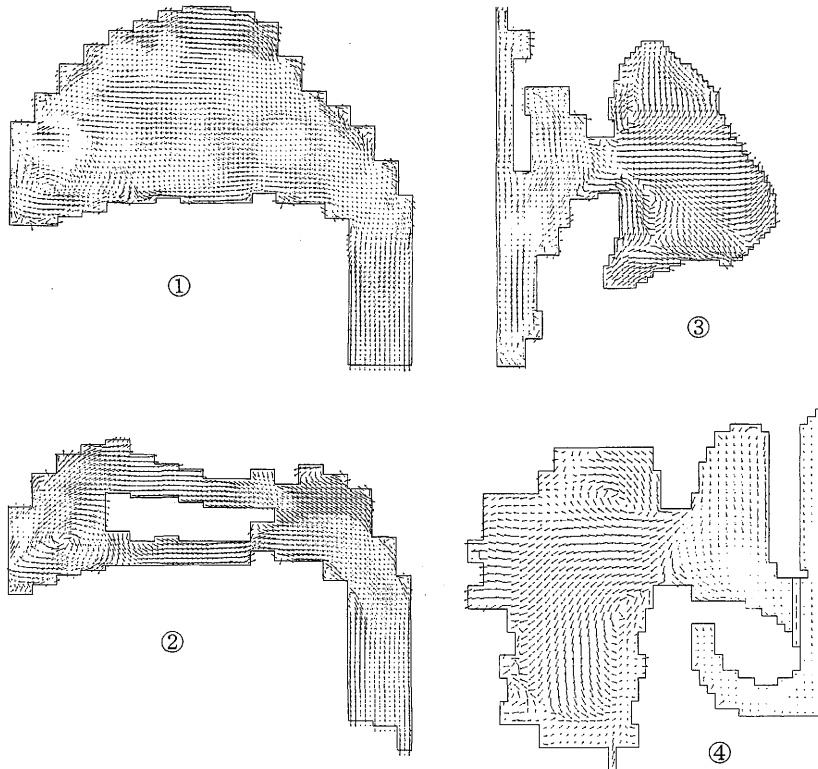


図1 気流の解析結果 (計算条件: 噴霧角度 60° , 噴霧気体流量 $25\text{cm}^3/\text{s}$)
 ① 鼻中隔 ② 鼻前庭 ③ 上方 ④ 前方

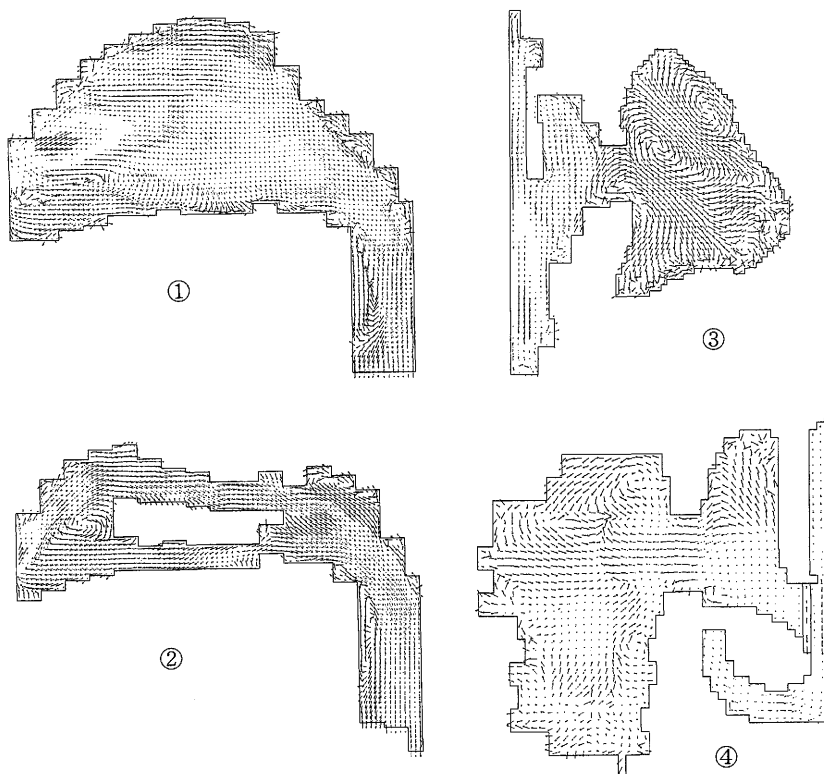


図2 気流の解析結果 (計算条件: 噴霧角度 60° , 噴霧気体流量 $50\text{cm}^3/\text{s}$)
 ① 鼻中隔 ② 鼻前庭 ③ 上方 ④ 前方

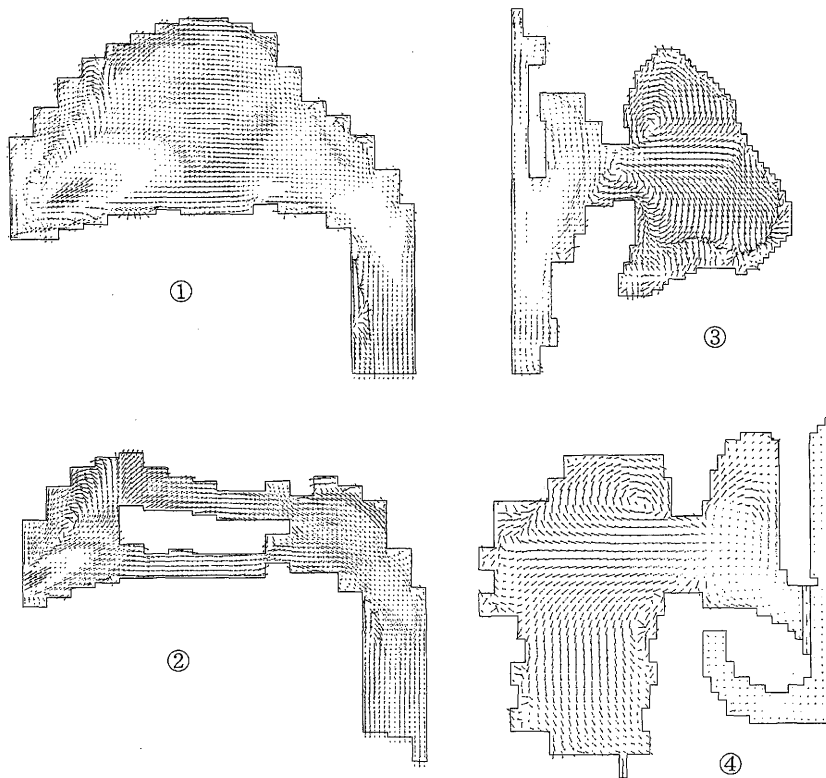


図3 気流の解析結果 (計算条件: 噴霧角度 30°, 噴霧気体流量 96cm³/s)
① 鼻中隔 ② 鼻前庭 ③ 上方 ④ 前方

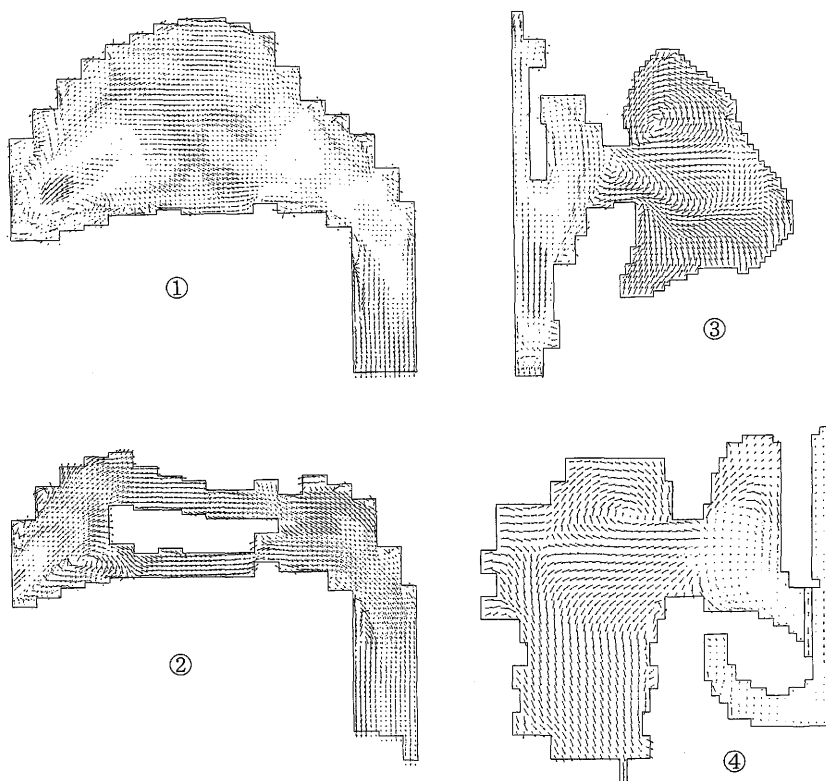


図4 気流の解析結果 (計算条件: 噴霧角度 45°, 噴霧気体流量 96cm³/s)
① 鼻中隔 ② 鼻前庭 ③ 上方 ④ 前方

表 3 数値解析による副鼻腔への空気流入量の推算

鼻孔	上顎洞		篩骨洞	
	流量, cm ³ /s	流入率, %	流量, cm ³ /s	流入率, %
96	1.37	1.43	0.45	0.47
50	0.61	1.22	0.11	0.22
25	0.33	1.32	0.083	0.33

表 4 慣性パラメータによる鼻・副鼻腔への沈着率

ネブライザー	慣性パラメータ	鼻腔への沈着率	上顎洞への沈着効率	篩骨洞への沈着効率
	μm ² cm ³ /s	%	%	%
AZ-11	7420	69.0	0.10	0.009
	3860	53.7	0.18	0.024
	1930	36.7	1.14	0.087
NE-C21	1520	31.2	0.80	0.071
NE-U12	900	21.3	0.68	0.011

しながら、篩骨洞においては0.22~0.47%と異なることから噴霧気体流量は流入率に影響を与える。ここで、正常での上顎洞の空気流入率については前山ら⁴⁾により、自然口径6.4mmのとき0.084%、13.5mmのとき0.56%という結果を得ているが、開口手術により前部篩骨蜂巣部を削っているので0.98cmと大きく、この効果により鼻・副鼻腔解析モデルでは上顎洞の流入率は大きな値を示した。またいずれの噴霧流量においても上顎洞に比べて篩骨洞の流入量が少ないことが確認できた。

2. 薬剤粒子の沈着特性と慣性パラメータ

NE-C21とNE-U12による沈着量の違いから、噴霧流量がほぼ同じであっても噴霧薬液の粒子径の違いから沈着量に違いが生じると考えられる。Hyoら²⁾の報告では1~15μmの粒子を噴霧したとき上顎洞に入る粒径の割合は0~5μmの粒子が87%、5~10μmの粒子が12%、10~15μmの粒子が1%であり、理論上は小さい粒子は気流に伴い上顎洞に入っても沈着しにくいと結論づけている。また、NE-C21の噴霧のほうが副鼻腔において沈着量が多いことから10μm以下の粒子径であれば噴霧気体流量25cm³/sのとき薬剤粒子が上顎洞および篩骨洞に到達することが示された。このことより粒子径10μmの粒子であっても鼻前庭および下鼻甲介に沈着せずに自然口付近まで到達すると考えられる。

数値解析により粒子速度が求められたので、慣性

パラメータと薬剤粒子沈着率との関係を調べた。噴霧ノズルから近い部位である鼻前庭の沈着量と慣性パラメータとの関係がICRPの報告⁶⁾と同様の結果を得ていることから、慣性パラメータは沈着率の推定に重要なパラメータであることがわかった。ここで、上顎洞および篩骨洞の流入量を表3に示した数値計算の結果とし、下鼻道および中鼻道での沈着量を求めた。

表4に、噴霧角度60°における慣性パラメータと下鼻道および中鼻道、篩骨洞、上顎洞の沈着量の関係を示す。慣性パラメータが1,500~2,000の間で下鼻道および中鼻道、篩骨洞、上顎洞いずれの場所においても沈着量は最大となった。すなわち、慣性パラメータが1,500~2,000より大きくなると急激に鼻前庭の沈着量が増え、鼻前庭より後方の部分である下鼻道や中鼻道で気流中の薬剤濃度が減少する。そのため慣性パラメータが1,500~2,000以上になると副鼻腔および中鼻道、下鼻道の沈着量が減少する。一方、慣性パラメータが1,500より小さい場合には、慣性衝突による粒子沈着が起りにくいため、鼻腔での薬剤粒子沈着率は減少すると考えられる。

まとめ

副鼻腔炎術後管理としての吸入療法の観点から、ヒト鼻副鼻腔モデルにおける気流パターン、薬剤粒

子の挙動と沈着特性を数値計算で解析した。術後の鼻・副鼻腔モデルを用いて噴霧角度, 噴霧流量, 薬剤粒子径を因子として鼻腔内の気流速度と薬剤粒子速度を求め, 最適な吸入条件を検討した。これらの結果から以下のことが明らかになった。

数値計算によって上顎洞に流入する空気の割合は噴霧流量の1.23~1.44%であることを確認した。またいくつかの噴霧器を用いた解析結果から噴霧角度は上顎洞内には60°, 篩骨洞内には45°のときが多く薬剤が沈着することがわかった。噴霧角度60°の場合でも噴霧流量および薬剤の液滴径によって薬剤沈着率は上顎洞で0.072~0.248%, 篩骨洞で0.002~0.032%と変化した。そして慣性パラメータが1,500~2,000のとき上顎洞, 篩骨洞, 中鼻道, 下鼻道において沈着量が最も多くなることが実験で確認された。したがって副鼻腔に薬剤を噴霧するのに最適な条件は噴霧角度が45~60°, 慣性パラメータが1,500~2,000であると考えられる。

謝 辞

本研究は文部科学省・学術フロンティア推進事業「次世代ゼロエミッション研究」および同志社大学・研究開発推進機構「ヒューマンセキュリティ研究」によるものであり, 記して感謝いたします。

参考文献

- 1) 西城隆一郎, 間島雄一, 兵 昇, 高野 頌, 国貞智弘: 鼻内手術後副鼻腔へのエアロゾル到達濃度の検討. 耳展 43 (補1): 11~14, 2000.
- 2) Hyo N, Takano H, Hyo Y: Particle deposition efficiency of therapeutic aerosols in the human-maxillary sinus. *Rhinology* 27: 17~26, 1989.
- 3) 間宮淑子, 小森真由美, 近藤由香, 高須昭彦, 岩田重信, 他: 鼻腔・副鼻腔換気についての流体力学的検討, 耳展 42 (補2): 166~171, 1999.
- 4) 前山拓夫, 渡辺莊都, 原口兼明: 副鼻腔の気流動態に関する実験的研究-エアロゾル療法の基礎的研究. *日耳鼻* A 92: 1070~1076, 1989.
- 5) Stapleton KW, Guentsch E, Hoskinson MK: On the suitability of k-e turbulence modeling for aerosol deposition in the mouth and throat: comparison with experiment. *J Aerosol Sci* 31: 739~749, 2000.
- 6) Smith H: Human respiratory tract model for radiological protection. In *Annals of the ICRP* 66,

Pergamon Press, 1994, 242~245.

Summary

NUMERICAL ANALYSIS ON BEHAVIOR OF DRUG AEROSOL PARTICLES IN A NASOSINUS MODEL

Hiroshi Takano, PhD

Masayuki Itoh, PhD

Department of Chemical Engineering and Materials Science, Doshisha University

Noboru Hyo, MD

Hyo ORL Clinic

Ryuichiro Saijo, MD

Yuichi Majima, MD

Department of Otorhinolaryngology, Mie University School of Medicine

Aerosol inhalation therapy is generally used for post-operative clinical care of sinusitis. To realize more effective aerosol therapy for drug delivery to the paranasal sinus, some physical parameters, such as spray angle, flow rate, and drug particle size were discussed with the drug deposition fraction by using a nasal model of postoperative medical care. The flow in the nasal cavity and the drug particle velocity were calculated by numerical analysis. The numerical results were obtained as follows:

The ratio of the flow rate into the maxillary sinus and the inlet was almost 1.23~1.44% in the numerical analysis. The optimum spray angle was obtained as 45° and 60° for the ethmoid and maxillary sinuses, respectively. The drug deposition fraction varied from 0.072~0.248% for the maxillary sinus and changed to 0.002~0.032% at the ethmoid sinus respectively depending in the flow rate of the inhalant and the drop size of the drugs. The drug deposition fractions in the paranasal sinus, the middle nasal meatus, and the inferior nasal meatus were increased at the impaction parameter of 1,500~2,000. The drug deposition fraction was also increased in the paranasal sinus for the spray angle of 45°~60°.

Key words: numerical analysis, sinus surgery, drug deposition efficiency, nasosinus model, nebulizer

別刷請求先: 高野 頌

〒610-0321 京都府京田辺市多々羅都谷1-3
同志社大学工学部
0774-65-6564