

エアロゾル療法における基礎的研究の歩み

間 島 雄 一
ま じま ゆう いち

吸入された粒子の気道への沈着は、粒子の物理学的性質によるばかりでなく気道各部位の気流の状態などによっても決定される。空気力学的直径（ADD）が $5\mu\text{m}$ 以上の粒子の沈着は慣性衝突により生ずる。慣性衝突によるエアロゾルの沈着はStokes数により決定される。

ADDが $8\mu\text{m}$ 以上のエアロゾル粒子の大部分は、とくに最も前方のいわゆる“nasal valve”の部位に沈着する。この部位は鼻軟骨で形成（構築）されており、この部位の断面積は鼻腔の中で最も小さい。エアロゾル発生装置の鼻アダプターをnasal valve内に挿入することは鼻甲介や鼻道にエアロゾルの沈着を増加させることができるものと考えられる。

副鼻腔へのエアロゾルの沈着は圧勾配を鼻腔と副鼻腔の間に生じさせた場合にのみ生じる。大きな圧勾配とはValsalva法、Toynbee法、Polizer法をエアロゾル発生装置により生じた空気圧と合わせて施行することにより得ることができる。ADDが $1\sim 10\mu\text{m}$ の粒子は副鼻腔に沈着することが可能である。

キーワード：エアロゾル沈着，エアロゾル粒子，エアロゾル療法，鼻腔，副鼻腔

I. はじめに

エアロゾル療法は本邦では鼻・副鼻腔疾患の治療や喉頭疾患に高い頻度で用いられている。平成8年5月の全国公立学校共済組合診療報酬請求明細書の調査集計報告ではネブライザー療法が耳鼻咽喉科処置の回数構成比で22%を占め、点数構成比ではネブライザー療法+ネブライザーの薬剤で約36%を占めている¹⁾。また抗アレルギー剤、ステロイド剤、抗コリン剤など加圧式定量噴霧吸入器に封入された薬剤を患者に投与する機会も飛躍的に増加している。さらには鼻腔を全身への薬剤投与に利用する“デリバリー・システムとしての鼻腔”についても注目があつまりつつある。このような臨床的に多用されるエアロゾル療法も、その基礎的理解は必ずしも十分になされているとは限らないのが現状であろう。本稿では初心にもどり、エアロゾル療法の基本をとくに鼻・副鼻腔に的をしぼりのべてみたい。

II. 鼻腔へのエアロゾル粒子の沈着

図1は呼吸気道各部への吸入エアロゾル粒子の粒子径別の沈着率を示す²⁾。粒子径が $0.1\mu\text{m}$ 以上では粒子径が大きくなればなるほど、鼻・咽喉頭部への沈着は大となり、下気道への沈着はほとんどなくなるとともに呼気中へのエアロゾル粒子の排出も減少することがわかる。一方粒子径が $0.1\mu\text{m}$ より小さくなればなるほど、下気道への沈着も増加すると

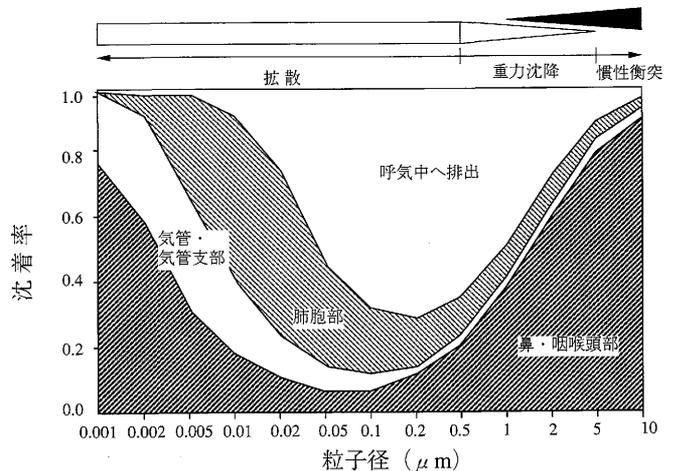


図1 呼吸気道各部への吸入エアロゾル粒子の粒子径別沈着率（文献2を一部改変）

三重大学医学部耳鼻咽喉科学教室
別刷請求先：間島雄一
〒514-8507 三重県津市江戸橋2丁目174
三重大学医学部耳鼻咽喉科学教室
059-232-1111

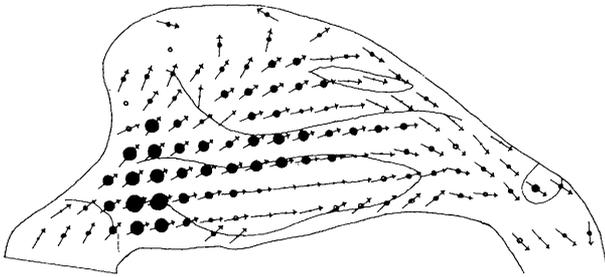


図2 吸気の鼻腔内気流動態 (文献4より引用)
矢印は気流の方向を示し、黒点の大きさは流速の大きさを示す。

ともに鼻・咽喉頭部への沈着も大となる。このような微小粒子の沈着は主に拡散による。

エアロゾル発生装置から発生されるエアロゾルの粒径は $1\mu\text{m}$ (以下粒子径とは空気力学的粒子径を意味する) 以上であり、下気道への沈着をできる限り少なくしてまた呼気中への排泄も最小限にとどめ、なおかつ鼻腔に有効に沈着させるためにはエアロゾルの粒径は $8\mu\text{m}$ 以上³⁾が適切であろうとされている。粒子径が $5\mu\text{m}$ 以上のエアロゾルの沈着は慣性衝突によるものである。

慣性衝突とは吸気中のエアロゾル粒子が行く手をさえぎるものに衝突して沈着するものであり管の中をエアロゾル粒子が流れて、慣性衝突により沈着する状態は Stokes 数³⁾により表される。

$$\text{Stokes 数} = \frac{\rho D^2 V}{9 \eta d}$$

ρ : エアロゾル粒子の密度, D : 粒子の直径,
 V : 気体の流速, d : 気道の直径, η : 空気の粘度

すなわち粒子の直径 (D) が大きくなればなるほど、気体の流速 (V) が速くなればなるほど、気道の直径 (d) が小さくなればなるほど、Stokes 数は大となり、慣性衝突がより多く起こることがわかる⁴⁾。

図2は吸気時の鼻腔内気流の流速と方向を示す⁴⁾。気流はほぼ平行に流れる層流を呈し、鼻前庭から下鼻甲介前端部付近に流速が大であることがわかる。この部位は鼻腔断面積が狭くなっているため吸気流速が速くなっているわけであるが、管腔が狭く、流速が速いこの部位は慣性衝突により最もエアロゾル粒子が沈着しやすい部位といえる。一方、鼻腔に投与されたエアロゾル粒子は鼻腔に広くゆきわたることが特に急性や慢性の鼻炎や副鼻腔炎では理想といえる。鼻腔断面積の最も狭い部分は nasal

valve と呼ばれ、鼻前庭から固有鼻腔への移行部にかけての鼻翼軟骨で形成されている部分である。したがって鼻腔へのエアロゾル粒子の効果的な沈着を考える場合にはネブライザーの噴射口と nasal valve の後端との距離をできるだけ短くした方がよい⁵⁾わけで、この点を考慮した鼻用ノズルを使用することが大切であろう。

鼻腔の気流は層流であるが、慣性による沈着を増加させるためには層流を非層流にする方が効果的である⁶⁾。非層流の形成には気柱の振動を起こさせるバイブレーションエアロゾルがあるが、発生装置の振動音が大きいいことなどから一般に普及するにはいたっていない。非層流を形成させるもう一つの方法は気流の捻転や乱流を起こさせることであろう。兵らは種々のノズルを考案検討し、スパイラルノズルを推奨している。本ノズルは直径 9.5mm 、長さ 15mm の円筒の中に1回転半の旋状の翼様構造を有するもので、Y字型のアダプターとともに用いるものである⁶⁾。ノズルの長さ 15mm は外鼻孔から nasal valve の後端までの距離にほぼ等しく、nasal valve を拡張することができること、非層流を形成できること、また使用が容易であることから実地臨床での使用が望まれる。

III. 副鼻腔へのエアロゾル粒子の沈着

急性や慢性の副鼻腔炎に対するエアロゾル療法ではエアロゾル粒子は副鼻腔に到達すべきである。副鼻腔にエアロゾル粒子が侵入するためには副鼻腔に圧変化が必要である。上顎洞の圧変化は自然孔が正常状態であれば鼻腔内圧の変化と類似している。白井⁷⁾は安静呼吸時の鼻腔の内圧変化は吸気時に $-7\text{mmH}_2\text{O}$ 、呼気時に $+7\text{mmH}_2\text{O}$ であり、この時の副鼻腔の圧変化はそれぞれ $-6\text{mmH}_2\text{O}$ 、 $+6\text{mmH}_2\text{O}$ であり、副鼻腔の換気は吸気時に気流が流出し、吸気と呼気の移行期が変わると同時に洞内に一気に気流が流入し、その後は呼気を通じて少しずつ流入すると報告している。このように自然孔が正常であれば安静呼吸により副鼻腔に圧変化が生じて鼻腔に投与されたエアロゾル粒子が副鼻腔に到達しうわけであるが、エアロゾル粒子をより効果的に副鼻腔に到達せしめるためには副鼻腔の圧変化を大きくしてやるのが大切である。

Valsalva 法は被験者に口を閉じ鼻をつまませたまま鼻をかませる動作を行わせ、上咽頭の空気圧を

上昇させることで鼻腔内圧も上昇させるものである。今野ら⁸⁾は鼻腔内間歇的加圧法として軟口蓋で上咽頭を閉鎖してジェットネブライザーによる圧を鼻腔内にたくわえ間歇的に上咽頭を開放することによって Valsalva 施行時と同程度の圧上昇を副鼻腔に起こし得たとしている。この場合は副鼻腔内圧は 40 cmH₂O にまで達することができ、ポイル・シャルの法則により一回の陽圧負荷によって $\frac{30 \sim 40}{1026} \times \text{洞容積 (cc)}$ のエアロゾルの洞内移行が考えられるとしている⁹⁾。また、鼻をつまんで、つばをのみこませる方法は Tomybee 法といわれ鼻腔内圧を上昇させるが、本間ら¹⁰⁾はジェットネブライザーを施行して嚙下運動に伴う鼻腔内圧を測定し、ネブライザーによる流量が増加するにつれて嚙下時の鼻腔内圧の変化は上昇し、流量毎分 3 l では鼻腔内圧は 18 cmH₂O となったと報告している。副鼻腔の自然孔に閉鎖や狭窄がなければ鼻腔内圧と副鼻腔内圧は等しくなると考えられることから、本法も副鼻腔内圧を変化させる有効な手段といえよう。

もう一つの副鼻腔内圧を上昇させる方法は Polizer 法である。本法は鼻腔に外部より加圧する方法で、これを利用したネブライザーに UDV (Ultraschall-Druck-vibrations-Geräte) がある¹¹⁾。UDV は嚙下により鼻咽腔を閉鎖すると同時にネブライザー装置の加圧器で加圧するものであるが、さらに発生したエアロゾルにはバイブレーションがかかっていて副鼻腔へのエアロゾルの侵入をより効果的にする¹¹⁾という副鼻腔のネブライザーとしては理想的なものといえる。一方、UDV は価格や入手経路、バイブレーション時の騒音など本邦で一般に普及するには解決されねばならない点も多い。

副鼻腔自然孔に閉鎖や強い狭窄が生じれば鼻腔内圧を上昇させる努力をしても副鼻腔に圧変化は生じないわけで、このような例では手術的に自然孔を開大してやることがエアロゾルを副鼻腔に到達せしめるために不可欠の手段である。図 3 はエアロゾルの副鼻腔沈着率の数値計算例であるが、自然孔が小さくなるにつれて沈着率が減少することが明らかである¹²⁾。近年その普及が目覚ましい内視鏡下鼻内手術により ostiomeatal complex の病変や複雑な構造を単純化し、副鼻腔の自然孔を拡大する手術が多く症例でなされるようになってきている。今野ら⁸⁾は鼻内副鼻腔手術後の上顎洞内の薬剤濃度は、ジェットネブライザーを用いて鼻腔内間歇的加圧を行っ

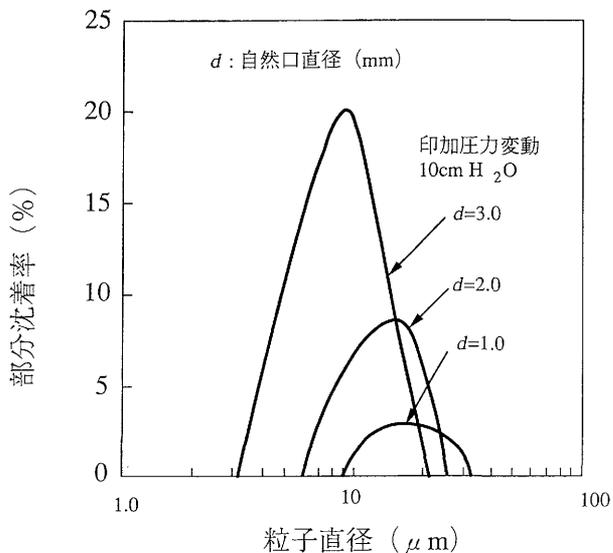


図 3 上顎洞における粒子部分沈着率の数値計算例 (文献 12 より引用)

た場合、中鼻道深部の平均約 1/20 であったと報告している。自然孔の狭窄例、閉鎖例では積極的に自然孔を拡大してやることが、ネブライザー療法の効果を副鼻腔に発揮せしめるために不可欠の手段であろう。

VI. 鼻・副鼻腔に対するエアロゾル発生装置について

鼻腔へのエアロゾルの沈着はエアロゾルの粒径が 8 μm 以上が理想といわれている³⁾。一方、副鼻腔へ侵入しやすい粒子径は 7 μm を中心とした 3~10 μm が適切である¹³⁾。鼻腔と副鼻腔は単一臓器であり、鼻腔にも副鼻腔にも有効に沈着することがエアロゾルの粒径としては理想である。一方、薬剤の到達する必要のない下気道への沈着が少なく、また室内汚染をできる限り少なくするためには呼気中へのエアロゾルは極力少ない方がよい。これらを考慮すると鼻・副鼻腔に沈着する粒形のうちできる限り大きい方が望ましいことになる (図 1)。また薬剤量は直径の 3 乗に比例する¹⁴⁾ことから粒形は大きい方が理想である。この点から考えれば鼻・副鼻腔に対するエアロゾル発生装置は 10 μm を中心とした 5~15 μm の粒子を発生させるものが理想ではないかと考えられる。図 4 は鼻・副鼻腔に用いられる各種ネブライザーの粒径分布を示した。兵¹¹⁾によると医科用に用いられる水槽式超音波ネブライザーで 1~10 μm、個人用のフェルト式やホーン式の超音波ネブライザーで 10~30 μm、ジェットネブライ

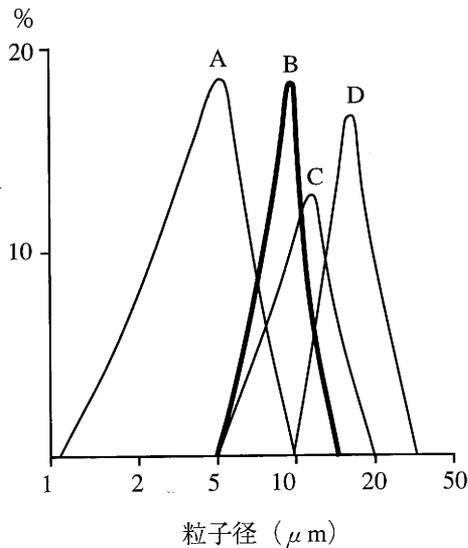


図4 各種ネブライザーの粒子径分布
 A: 水槽式超音波ネブライザー
 B: 理想と考えられるネブライザー
 C: ジェットネブライザー
 D: フェルト式, ホーン式超音波ネブライザー

ザーで5~20 μmといわれている。和久田・松永¹⁵⁾によるとその平均粒径は水槽式5.4 μm±1.39, ホーン式超音波ネブライザー17.2 μm±1.4, ジェット式ネブライザー12.4 μm±1.43である。鼻・副鼻腔に理想的な粒径5~15 μmを満たすものとするれば数値の上からはジェット式ネブライザーが最も理想に近い。とはいえ、ジェット式ネブライザーは機種によりその性能や粒子径も異なること、また噴射圧が粒子径に大きく影響することから、鼻・副鼻腔に適切な機種の選択や使用条件の決定などが今後の課題となろう。また、超音波ネブライザーを鼻・副鼻腔に使用する場合にはとくに水槽式では送風器が装着されたもので、Valsalva法やToymbee法が可能な機種を選択すべきである。なおフェルト式やホーン式ネブライザーには送風器が装着されたモデルはない。

V. 鼻粘膜への薬物の到達と吸収

鼻腔内に到達したエアロゾル粒子は鼻・副鼻腔粘膜表面に到達し吸収されて初めて局所での効果が発揮できる。図5は典型的な慢性副鼻腔炎鼻汁の物理学的性質を有する慢性副鼻腔炎鼻汁が3mmの厚さ存在した場合と、しない場合で粘膜からの吸収率を *in vitro* でみたものであるが、副鼻腔炎鼻汁の存在する場合は存在しない場合に比べ有意に吸収率は低

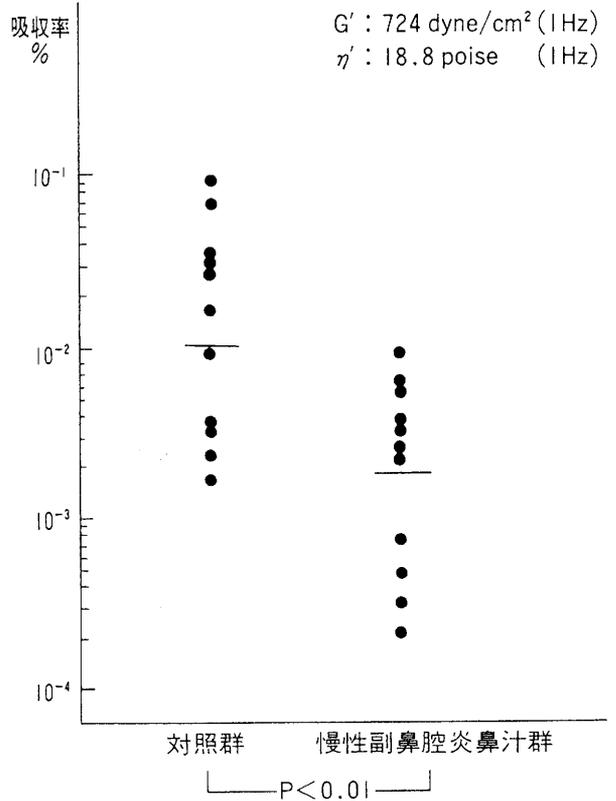


図5 慢性副鼻腔炎鼻汁の薬物吸収に及ぼす影響 (文献16より引用)

下した¹⁶⁾。副鼻腔炎鼻汁が薬物の粘膜表面への到達を妨げ、このため薬剤の吸収が低下したわけであるが、この到達を防ぐ最も大きな因子は鼻汁の高分子糖蛋白の網状構造による¹⁷⁾。ちなみに薬物により、この網状構造を断裂させてやると薬物の吸収率は有意に改善した¹⁷⁾。網状構造の物理学的指標は弾性率ともいえることから、弾性率の高い副鼻腔炎鼻汁¹⁸⁾はエアロゾル粒子を粘膜表面に到達させるためにネブライザー施行前に除去されねばならない。

参考文献

- 1) 平成8年5月全国公立学校共済組合診療報酬請求明細書調査集計報告. かがみ 27:17~60, 1997.
- 2) 高橋千太郎:呼吸気道への吸入エアロゾルの沈着を規定する因子. アレルギーの領域 4:1091~1095, 1997.
- 3) Hounam RF, Morgan A: Particle deposition. In: Respiratory defence mechanisms, eds. Brain JD, et al: Marcel Dekker, Inc, NY, 1977, 125~156.
- 4) Swift DL, Proctor DF: Access of air to the

- respiratory tract. In: Respiratory defence mechanisms, eds. Brain JD, et al, Marcel Dekker, Inc, NY, 1977, 63~93.
- 5) 海野徳二: 上下気道の気流動態—エアロゾルの立場から—, 副鼻腔. 第12回日本医用エアロゾル研究会報告: 61~64, 1989.
 - 6) 兵 昇, 兵 行和, 和久田幸之助, 他: エアロゾル療法鼻アダプターの一考察. 第12回日本医用エアロゾル研究会報告: 26~30, 1989.
 - 7) 臼井信郎: 鼻腔・副鼻腔気流の実験的研究. 日耳鼻 69: 1714~1727, 1966.
 - 8) 今野昭義: ネブライザー療法の適応と限界—高度病変を持つ慢性副鼻腔炎症例を中心として. 第11回日本医用エアロゾル研究会報告(別冊): 18~24, 1988.
 - 9) 今野昭義, 井谷 修: 鼻副鼻腔炎に対するエアロゾル療法の問題点—鼻副鼻腔換気の立場より—. 第2回日本医用エアロゾル研究会報告: 12, 1978.
 - 10) 本間 裕, 横山貴康, 野中 聡, 他: ジェットネブライザー施行時の嚥下による鼻腔内圧の変化. 耳展 39(補2): 137~140, 1996.
 - 11) 兵 昇: ネブライザー療法の適応と限界, 副鼻腔炎を中心として(特にエアロゾル発生装置, 病態の面より). 第11回日本医用エアロゾル研究会報告(別冊): 44~54, 1988.
 - 12) Hyo N, Takano H, Hyo Y: Particle deposition efficiency of therapeutic aerosols in the human maxillary sinus. *Rhinology* 27: 17~26, 1989.
 - 13) 兵 昇, 佐藤良暢, 高野 頌, 他: 超音波ネブライザーの有用率. 第7回日本医用エアロゾル研究会報告: 20, 1983.
 - 14) 兵 昇, 佐藤良暢, 高野 頌, 他: 副鼻腔自然口の大きさとエアロゾル粒径との関係. 第4回日本医用エアロゾル研究会報告: 18, 1980.
 - 15) 和久田幸之助, 松永 喬: 副鼻腔炎に対するエアロゾル発生装置の再検討. ネブライザー療法・上気道領域における臨床的諸問題, 石川 哮, 他編: 文光堂, 東京, 1993, 1~10.
 - 16) 間島雄一, 坂倉康夫: 薬剤の鼻・副鼻腔粘膜からの吸収. ネブライザー療法・上気道領域における

臨床的諸問題, 石川 哮, 他編: 文光堂, 東京, 1993, 19~32.

- 17) 林 秀俊: 気道粘膜を介する薬剤吸収に及ぼす鼻汁の影響. 日耳鼻 93: 40~49, 1990.
- 18) 間島雄一, 坂倉康夫, 平田圭甫, 他: 慢性副鼻腔炎治療効果の客観的評価. 耳喉 59: 271~275, 1987.

Summary

BASIC CONCEPTS OF AEROSOL THERAPY IN NOSE AND PARANASAL SINUSES

Yuichi Majima, MD

*Department of Otorhinolaryngology,
Mie University School of Medicine*

Deposition of inhaled particles in the respiratory tract is determined not only by the physical characteristics of the particles, but also by the nature of the airflow in the various regions. The particles whose aerodynamic diameter (ADD) is more than $5\ \mu\text{m}$ are deposited by the inertial impaction. The aerosol deposition by the inertial impaction is related to Stokes number.

Large part of the aerosol particles with ADD exceeding $8\ \mu\text{m}$ are deposited in the nose especially in the most anterior part of the nasal cavity so called "nasal valve". The nasal valve is framed by nasal cartilages and its cross sectional area is the smallest in the nasal cavity. An introduction of a nasal adaptor of an aerosol generator through this region may enhance the aerosol deposition in the nasal turbinates and meatus.

The aerosol particles are deposited in the paranasal sinuses only when the pressure gradient is applied between the nasal cavity and the sinuses. A large pressure gradient is obtained by Valsalve maneuver, Toynbee or Politzer methods in combination with an air pressure produced by an aerosol generator. The particles with ADD ranging from 1 to $10\ \mu\text{m}$ are capable of depositing in the sinuses.

Key words: aerosol deposition, aerosol particle, aerosol therapy, nose, paranasal sinuses