

医用 nebulizer 療法の将来における有用性と問題点

真正会病院・アレルギー科
滋賀医科大学・麻酔学教室

西澤 芳 男

緒 言

医用ネブライザー療法は薬剤全身投与を行わないため他臓器に与える影響を少なくして、薬剤の局所濃度を高めることができる療法として今日上、下気道の各種疾患に広く応用されるようになってきており¹⁾ 将来的には上、下気道各種疾患の治療、予防上中心的治療法となりうる可能性がある。一方、今日用いられている医用ネブライザー療法が将来中心的治療法として確立されてゆく上において幾種かの問題点が残存していることも事実である。¹⁾

以上のことより、今回、医用ネブライザー療法の有する利点および問題点をこれ迄の同療法の使用経験の結果から検討し、若干の考察を加えたのでこれを報告する。

方 法

- 1) アレルギー性鼻炎患者に対する注射用非特異的減感作剤の鼻ネブライザー療法
ヒスタミン加ヒト免疫γ-グロブリン(H・H・γ-g1), Broncasma Berna(B.B.), M. Santigen(M.S)を各10例づつを一群とし(患者総括及び各薬剤の使用法総括はまとめてTable 1にしめす)8週間吸入させ奥田らの判定基準に基づき allergic rhinitis に対する効果に関して検討を加えた。^{2,3)}
- 2) 副鼻腔炎に対する aminoglycoside 系抗生物質(AGs)の注射療法と吸入療法の比較
慢性副鼻腔炎の急性悪化10例(男:女=6:4, 17~62歳, 平均年齢39.2歳)を対照とした。これら患者は総て1回目急性悪化時AGsの一種である gentamicin (GM) 40mg × 2回/日 5日間筋肉内注射を他院で受けていた患者で、2回

目の急性悪化時に0.4mg/0.1mlの rinderon に0.6mg/kgのGMを加え1回使用量が5mlとなるよう滅菌蒸留水で調節し、超音波ネブライザーで2回/週, 8週吸入させ二木らの効果判定基準⁴⁾を用いて検討を加えた。同時に両療法時の血中GM濃度を radioimmunoassay 法⁵⁾で, 尿中(γ-glutamyltranspeptidase EC 2.3.2.2 以下 γ-GTP と略す)活性を Nishizawa ら⁵⁾の方法で測定した。

- 3) Diffused panbronchitis (以下DPB と略す)に対するGMの効果

肺感染症の代表としてDPB 20例(男:女, 7:13, 22~68歳, 平均年齢47.4歳)に対して副鼻腔炎と同様GM 60mg × 2回/日, 7日間点滴静注法とGM同量, 同方法による8週間吸入療法を試み菌減少率, 臨床症状(咳嗽回数, 喀痰量等の自覚症状, 理学的所見等の他覚的症状より)効果を比較, GM血中濃度⁵⁾, 尿中γ-GTP 活性⁶⁾を測定した。また, DPB に対し Minocyclin (MINO) 100mgを10ml注射用蒸留水に溶解, 10mg/0.5ml rinderon 0.5mg/0.1ml注射用滅菌蒸留水0.4mlに混和, 2% Lidocain spray 咽, 喉頭噴霧後 ultrasonic nebulizer を用いて吸入 Carbenicillin (CBPC) 0.5gr/0.5ml Cefazolin (CEZ) 0.2gr/0.5ml, Latamoxef (LMOX) 0.1gr/0.5ml, NTL 1.870mg/ml を MINO と同様の方法で2回/週, 8週投与耐性菌の出現率を比較検討した。

- 4) I型気管支喘息の抗原吸入時のFEV₁ 1.0% 変化率に与える吸入療法の検討について

自家塵起因I型 allergic bronchial asthma 患者20名(男:女=10:10, 17~41歳, 平均年

齡 27.6 歳)に Fenoterol 0.2g を滅菌蒸留水で 5.0 ml ultrasonic nebulizer で吸入, hand nebulizer で 0.2mg を吸入, 対照とし生理食塩水を ultrasonic nebulizer で 5 ml 吸入させ 5 分後自家塵抽出精製抗原 (25 μ g of protein in extracts : 西澤の方法で抽出) を吸入させ FEV1.0 % の変化率をもとめた。

5) 吸入液の上気道系に与える病理的影響の検討

BB, GM, 対照として生理食塩水を Table 7 にしめた条件で ultrasonic nebulizer を用い newziland white alubino rabbits (Bw. Ca 3.5 kg 北山ラベルス) に鼻, 口腔閉鎖 mask を介して吸入させ鼻, 気管, 肺の病理学的変化を肉眼的, 顕微鏡的に観察した。各群10匹づつの

robit を用いて検討した。

結果

1) アレルギー性鼻炎患者に対する注射用非特異的脱感作剤の吸入療法による効果の検討
非特異的脱感作剤を注射によらず nasal nebulizing therapy (方法は Table 1 参照) を用い allergic rhinitis 患者を治療した場合, ここで用いた B.B. MS antigen, H.H- γ -gl はいずれも注射治療同等あるいはそれ以上の効果をもって I 型 allergic rhinitis 患者の症状に有効であることが奥田らの判定基準から⁷⁾ 算定して明らかとなった (Table 1)。即ち, 注射療法より痛みという点を考慮すると患者に有用なことが明らかとなった。

Nonspecific hyposensitive drug	Method	Subject	Effective ratio (%)	
H.H. γ -gl	1/4vial/3ml x 2times/week x 8weeks	10 cases M:F=5:5 18-52 (34.8)	Remarkable effectiveness	20
			Effectiveness	30
			Slightly effectiveness	20
			No effectiveness	30
			Take a bad turn	0
B.Ø.	1/2A/3ml x 2times/week x 8weeks	10 cases M:F=5:5 16-61 (38.2)	Remarkable effectiveness	20
			Effectiveness	30
			Slightly effectiveness	30
			No effectiveness	20
			Take a bad turn	0
M.S.	2A/3ml x 2times/week x 8weeks	10 cases M:F=5:5 17-58 (35.7)	Remarkable effectiveness	30
			Effectiveness	20
			Slightly effectiveness	30
			No effectiveness	20
			Take a bad turn	0

Table 1 The usefulness of nasal nebulizing treatment using with non specific injective hyposensitive drugs (histamin added human- γ -globulin, Broncasma Berna and MS antigen)

2) 慢性副鼻腔炎の急性悪化に対する antibiotics の吸入療法の効果検討

慢性副鼻腔炎患者の急性悪化に対し GM の筋肉内注射療法, 吸入療法を比較すると吸入療法の方が改善率が高く, かつ血中への移行も低いことから尿中 γ -GTP 活性上昇を認めないことより点滴静注法より nasal nebulizing therapy の方が秀れていることが明らかとなった。(Tab-

le 2, Fig 1)

3) DPB に対する antibiotics の nebulizing therapy の効果検討

DPB 患者に対しての GM の静脈内点滴注入法と nebulizing therapy とを比較検討すると効果の点では自, 他覚症状, 菌減少率のいずれにおいても nebulizing therapy の方が効果的で

	Intramuscular administration	Nasal nebulizing administration
Remarkable usefulness	10.0%	20.0%
Usefulness	20.0%	20.0%
Slightly usefulness	40.0%	40.0%
No changed	30.0%	20.0%
Take a bad turn	0.0%	0.0%

Table 2 The Comparison of usefulness in patients with acute phase of chronic sinusitis intramuscular GM injective therapy (40 mg \times 2times/day \times 5days) and GM nasal nebulizing therapy (GM 0.6 mg/kg, Rinderon 0.4 mg dissolved in 5.0ml of sterilized distilled water.)

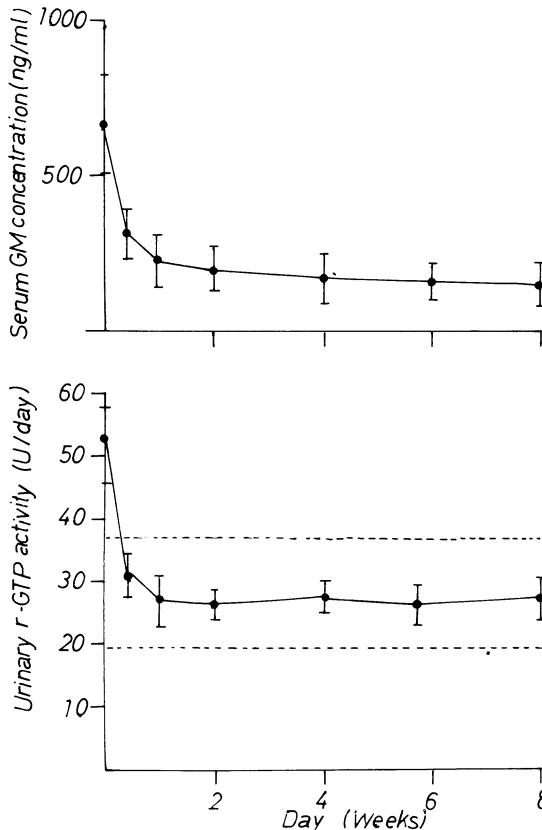


Fig 1

The comparison of human serum GM concentration and urinary r-GTP activity by intramuscular injection of GM (40 mg \times 2times/day \times 5days) and GM nasal nebulizing therapy (0.6mg/kg of GM and 0.4mg rinderon dissolved in 5ml of distilled water : Ultrasonic nebulizer was used.

Upper figure:Serum GM concentration
Lower figure:Urinary r-GTP activity. The dotted line showed within normal range. The date was showed by mean value \pm S.D.

The detailed method was described in the text.

	Intramuscular administration	Nasal nebulizing administration
Remarkable usefulness	10.0%	25.0%
Usefulness	25.0%	25.0%
Slightly usefulness	25.0%	30.0%
No changed	35.0%	20.0%
Take a bad turn	5.0%	0.0%

Table 3 The comparison of usefulness in patients with DPB by intravenous dripping method (GM 60mg×2 times×7days) and by nasal nebulizing therapy (GM 0.6mg/kg and Rinderon: 0.4mg dissolved in 5ml of sterilized distilled water using with ultrasonic nebulizer.)

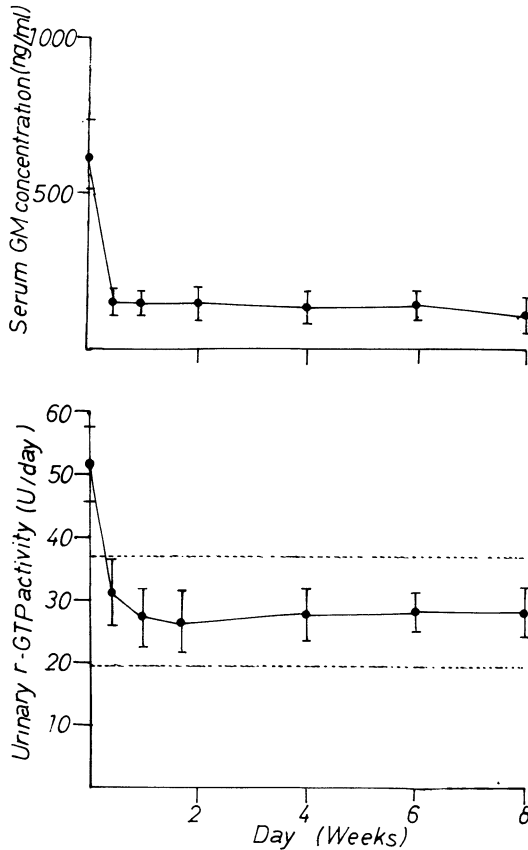


Fig 2

The comparison of rat serum GM concentration and urinary r-GTP activity by intravenous dripping method (GM : 60 mg×2times/day for 7days) and nasal nebulizing therapy (GM 0.6mg/kg and 0.4 mg Rinderon dissolved in 5ml of sterilized distilled water. Ultrasonic nebulizer was used)

Upper figure : Serum GM concentration.
Lower figure : Urinary r-GTP activity
The dotted line showed within normal range.

The data was shown by the mean value \pm S. D.

The detailed method was described in the text.

あった (Table 3)。しかも nebulizing therapy の場合、点滴静注と異り GM の血中濃度が control と比較し上昇せず、かつ尿中 γ -GTP 活性も control と比較し上昇しないことより GM の全身的な影響、とりわけ耳、腎への影響が少ないことより nebulizing therapy の方が点滴静注使用より AGs に関してはより有用な治療

法であることが明らかとなった (Fig 2)。しかも、各種 antibiotics の吸入による DPB の耐性菌出現率を比較検討した結果、NTL, MINO, CBPC, CEZ, LMOX の各 antibiotics 中 MINO が菌消失率、菌交代現象、耐性菌出現率中最も有用であることが明らかとなった (Table 4)。即ち、DPB を長期に管理治療してゆく上

Antibiotics using with nasal nebulizing therapy	Bacterial eradicated ratio (%)	New infectious phenomonic ratio (%)	Antibiotics non-sensitive bacterial appearing ratio (%)
NTL	77.8%(21/27)	25.0% (5/20)	44.4% (12/27)
MINO	96.8%(30/31)	15.0% (3/20)	3.2% (1/31)
CBPC	53.3%(16/30)	60.0% (12/20)	40.0% (12/30)
CEZ	55.2%(16/29)	65.0% (13/20)	41.2% (12/29)
LMOX	56.2%(18/32)	60.0% (12/20)	43.8% (14/32)

Table 4 The bacterial eradication ratio, new injections phenomenon and appearance of antibiotics-resistant bacteria in patient with DPB using by various antibiotics using with ultrasonic nebulizer. The detailed method was described in the text.

では MINO の nebulizing therapy が最も有効である可能性が強く示唆された。

4) I 型 allergic bronchial asthma に対する各種 nebulizing therapy の効果の比較検討
自家塵起因 I 型 allergic bronchial asthma 患者 20 名に自家塵抽出精製抗原 (25 μ g of protein in extracts) を吸入させる 5 分前に Feno-terol 0.20mg を 37°C 滅菌蒸留水で 5 ml とし ultrasonic nebulizer で吸入あるいは 0.2 ml を hand nebulizer で吸入、対照とし 37°C 滅菌蒸留水 5 ml を吸入させた場合、ultrasonic nebulizer, hand nebulizer, 37°C 滅菌蒸留水吸入の順で抗原抽出液吸入により生じる FEV_{1.0}% の低下の抑制を認めた (Fig 3)。即ち、I 型 allergic bronchial asthma 患者の感作抗原吸入に対し ultrasonic nebulizer 使用が hand nebulizer よりも効果があることが示唆された。

5) 吸入液の上気道系に与える病的影響の検討

ultrasonic nebulizer を用い Table 5 にしめた条件で B.B, GM., 生理食塩水を実際臨床例に使用する用量、及び頻度、期間で rabbit に鼻口閉鎖 mask を介して吸入させると鼻、気管には肉眼的、顕微鏡的にも何ら著変は認められなかったが、肺においては肉眼的な変化はないものの顕微鏡上肺胞壁の肥厚細胞浸潤、肺うっ血が B.B, GM. 吸入例のみならず生理食塩水吸入例にも認められた (Table 5)。

考 察

以上報告した如く医用エアロゾル療法は、①局所薬剤濃度を高濃度に行うこと、②血中への薬剤移行が少くこのため全身への影響が少ないこと等の利点がある。例えば antibiotics の慢性副鼻腔炎への使用では筋肉注射法や点滴注射法より効果があり、又血中への移行が少ないことよ

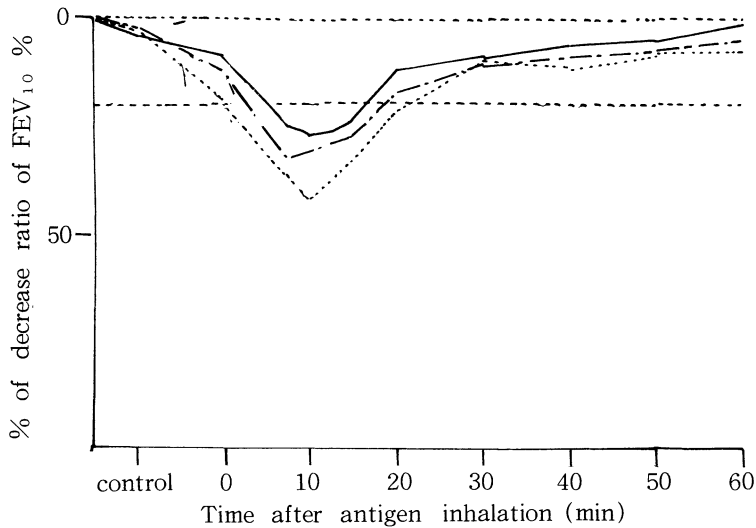


Fig 3 The various administration of fenoterol of protective effect on FEV_{1.0}% in patients with type 1 allergic bronchial asthma inhaled with sensitized.

The data was showed in the mean value in 20 patients with type 1 allergic bronchial asthma sensitized with house dust antigen

The detailed method was described in the text.

— Sterilized physiological saline inhaled by the ultrasonic nebulizer

--- 0.2mg of Fenoterol inhaled by the hand nebulizer

---- 0.2mg of Fenoterol inhatartid by the ultrasonic nebulizer

り、特に AGs においては耳、腎毒性を低く保てることは、今回 (Table 2,3, Fig 1, 2) 又筆者の他の報告で明らかにしたとおりである^{8,9)}。また、DPBをはじめとする上、下気道細菌感染症 (Table 3,4) や、I型 allergic rhinitis (Table 1) においては非特異的減感作剤を筋肉注射しなくても十分 nasal nebulizing therapy で同等以上の効果があること (Table 1) や I型 allergic bronchial asthma にも有用であること、さらに allergy 関係でいうなら今回慢性副鼻腔炎や中耳炎にも allergy の関与がいわれ一部非特異的減感作剤である BB. が用いられていること^{10, 11)} を考えあわせると allergic disease にも有用であり、広く耳鼻科、呼吸器科関係の allergy 症、感染症への応用の道がひらけているといえ

よう。しかし、今回しめしたごとく nebulizer 療法の場合、例え生理食塩水の吸入でも大井はモルモットを用い¹²⁾ 熊谷ら¹³⁾ はイヌに B.B. 滅菌生理食塩水を吸入させた場合、同様に病理組織学上肺胞壁肥厚、細胞浸潤、肺うっ血が肺に生じるとしている。彼らの実験は実際上の使用方法また実験条件が closed chamber 内でかなり臨床とかけはなれた点もあるが、今回 rabbit を用い B.B, GM 滅菌生理食塩水を実際使用法、量、期間にあわせ投与した場合でも B.B, GM のみならず滅菌生理食塩水においても B.B, G, M 同様の肺に病理組織学上の変化を認め、しかも xray 上何らの変化が同時点で認められなかったことは慢性関節リウマチ等膠原病の肺病変と同じ初期変化であり¹³⁾ また、筆者らが先

Tissue Inhalative substrate		Nose	Trachea	Lung (%)
B.B. 0.267mg in 20ul physiological saline x 1/week x 8weeks	Macroscopic findings	No remarkable change	No remarkable change	No remarkable change
	Microscopic findings	No remarkable change	No remarkable change	Pulmonary congestion 30 Alveolar thickness 20 Cell infiltration 20
G.M. 0.133mg in 20ul physiological saline x 1/week x 8weeks	Macroscopic findings	No remarkable change	No remarkable change	No remarkable change
	Microscopic findings	No remarkable change	No remarkable change	Pulmonary congestion 30 Alveolar thickness 20 Cell infiltration 10
Physiological saline 20ul x 1/week x 8weeks	Macroscopic findings	No remarkable change	No remarkable change	No remarkable change
	Microscopic findings	No remarkable change	No remarkable change	Pulmonary congestion 20 Alveolar thickness 20 Cell infiltration 10

Table 5 The pathological change of upper and lower respiratory tracts inhaled various substances using with ultrasonic nebulizer.

Ten rabbits were used in this experiments Broncasma Be-rna and GM were used with the matching dose of clinical administration.

The detailed method was described in the text.

に報告した女性のトイレという密室内での制汗スプレー使用によるAI吸入による肺病変にも近く¹⁴⁾ 長期にわたって頭髪スプレー使用をした学生に認められたスプレー内Fleon gasによる肺病変とも類似しており(未発表), 今後より安全な nebulizing therapy の確立がのぞまれよ

う。

以上の如く医用エアロゾル療法はその利点を有している反面欠点も多い。例えば, ① いかなる薬剤を用いるか, ② どのような配合で投与するか, ③ 投与方法をいかにえらぶか, ④ 投与された薬剤の吸収や代謝はいかになるのか, ⑤ 吸入

Problems

1. Indications
 2. Drugs
 3. Methods
 4. Absorptions and metabolisms
 5. Safety
 6. Usefulness
 7. Others
-

Today : Advantage \cong Disadvantage?

In the future : Advantage \gg Disadvantage

Table 6 Problems of medical nebulizing therapy at the today and in the future.

された薬剤の安全性，例えば1回使用される3～6 mlの薬剤はどこからどのように吸収あるいは代謝され，それらの人体に与える影響はどんなものか，又吸入微粒子の上気道への病理変化誘発の問題，使用するnebulizer種の問題等も含め，今後医用エアロゾル療法はその安全性の確認を怠ることなく有用性を上手く生かしてゆく必要があると考えられる(Table 6)。そのためにも，今後，この方面の基礎的，臨床的データの蓄積が重要となり，将来安全で局所のみならず極めて有効に作用するタイプの新たなnebulizerや薬液の開発にむけての研究が本会を通してなされることが患者，上下気道疾患治療医ともども望まれることである。

文 献

- 1) エアゾル療法：滝島任，石井宗彦編 1986. 日本ベーリンガーゲルハイム株式会社（兵庫）
- 2) 第8回医用エアロゾル研究会報告(1984年10月13日，大阪)
- 3) 第9回医用エアロゾル研究会(1985年10月12日，広島)
- 4) 二木隆他：慢性副鼻腔炎に対するSisomicin(シセプチン)ネブライザーの使用経験：新薬と臨床，20：203～207，1983
- 5) Nishizawa, Y. : The new sensitive method of measurement of serum gentamicin concentration (Maniscript in preparation)
- 6) Nishizawa, Y. et al. : The measurement of urinary γ -GTP activity Igakuno ayumi 108 : 227～229, 1979
- 7) 奥田稔他：Disodium cromoglycate(インタール2%点鼻剤による鼻アレルギーの治療(第2報)二重盲検試験 耳鼻臨床 72 : 919～941, 1979
- 8) 西澤芳男：慢性副鼻腔炎に対するGentamicin筋注法，静注法と吸入法による尿中 γ -glutamyltranspeptidase 活性よりみた腎臓への影響：日耳咽感染症研究会誌，4：26～32，1986
- 9) 西澤芳男：新たなアミノグリコシド系抗生物質(AGs)投与時耳毒性の分子生物学的研究：日耳咽感染症研究会誌，5：1987(印刷中)
- 10) 西澤芳男：Netilmicinの慢性副鼻腔炎への鼻吸入療法の基礎的，臨床的研究：日本耳咽感染症研究会誌，5：1987(印刷中)
- 11) 和田清他：慢性副鼻腔炎に対する細菌性多価抗原製剤Broncasma Bernaによるエアロゾル療法の検討：医用エアロゾル研究会報告，8：42～47，1984
- 12) 井上康夫他：慢性副鼻腔炎に対するBroncasma Bernaによるエアロゾル療法(第2報)，医用エアロゾル研究会報告，8：53，1984
- 13) 大井益一他：Bronchasma Bernaのモルモット鼻腔投与によるアナフィラキシーと組織障害の検討，医用エアロゾル研究会報告8：37～40，1984
- 14) 熊谷丑二他：ブロンカスマ・ベルナのネブライザー投与における安全性に関する研究，医用エアロゾル研究会報告，8：48～52，1984
- 15) Nishizawa, Y. et al. : Pulmonary involvement in rhenmatoid arthritis I Pulmonary histological manifestation without articular and other organs disease. Med. J. Hokk, Assoc, Med, Serv. Work, 11 : 1 - 11, 1984
- 16) 西澤芳男：制汗剤スプレー含有アルミニウムにより惹起された肺繊維症の1例，日胸，42：853～858，1984

The future problems of medical nebulizing therapy
The department of allergology, Shinseikai Hospital
The department of anesthesiology, Shiga University of Medical Science

Yoshio Nishizawa

Summary

Medical (nasal and respiratory) nebulizing therapy is useful tool for allergic rhinitis, acute and chronic sinusitis bronchial asthma, upper respiratory infection and some of lower respiratory infection (for example: chronic bronchitis, diffused pan-bronchitis and others) However, this therapy is much room further improvements in spite of these usefulness. These problems are following.

- 1) The using nebulizing utencil
- 2) The bacteria resisted against antibiotics using with the nebulizing therapy
- 3) Microinflammatory pathological change after short or long using with nebulizing therapy

All usefulness and problems for the nebulizing therapy were discussed in this communication.

討 論

質問 松永 (奈良医大)

DPBは副鼻腔炎の認められない症例か。

応答; 西澤 (真正会病院)

慢性副鼻腔炎例で慢性汎細気管支炎は多いがdataをとるため他の要素としての慢性副鼻腔炎のない症例をえらんだ。