

# ネブライザーの投与量と吸収量に関する検討

旭川医科大学 耳鼻咽喉科

奥出 芳博

## I はじめに

エアロゾル療法を行なうにあたり、最も気がかりなことは、はたして投与量のうちのどれだけの量が有効に使用されるのかということではないかと思われる。1948年 Gaensler は肺での吸収をみた実験で、投与量のうち約3分の1が実際に使用されるとしており、また第6回本研究会の特別講演でも福井医大の後藤教授は有効作用量は投与量の約30%程度であろうと説明された。これらは、下気道を主体とした研究であり、上気道を主対象とした耳鼻咽喉科領域にはそのまま当てはめることはできない。

鼻腔に投与されたエアロゾル粒子がどうなるのかという問題について、今まで教室で行なってきた実験を紹介しながら考察を行なったので報告する。

## II エアロゾル粒子の過程

表1に示すごとく、発生したエアロゾル粒子

表1 ネブライザー粒子の過程

1. 発生装置から気道入口までの沈着
2. 気道壁への沈着
  - 鼻腔前庭
  - 固有鼻腔
  - 副鼻腔
  - 咽頭
  - 喉頭
  - 下気道

線毛運動による移動

気道壁からの吸収
3. 呼気による排出
4. 反射(咳, くしゃみ)による排出

はまず装置自体に沈着する。続いて生体に入りこむが、気道壁に沈着するもの、呼気により排

出されるもの、咳やくしゃみなどの反射により排出されるものがある。外鼻孔より吸入された粒子はまず鼻前庭部に沈着し、次に固有鼻腔、副鼻腔、咽頭、喉頭、下気道へと沈着していく線毛運動により粒子の移動がおこるが、血中に吸収されるものもある。

## III エアロゾル発生装置への沈着

実験方法は、永島社製ジェット式ネブライザーに内径10mm、長さ50cmのシリコン製チューブを接続させ、ネブライザー流量は毎分10ℓとした。薬液は、トブラマイシン注射液 120mg・3ccとした。チューブ先端に人工鼻をつけた時と、つけない時について行なった。その結果、人工鼻をつけた時は投与量のうち約16%が、つけない時で約14%が、導管を含めた装置に沈着した。先端の抵抗がある時の方が多少、多く沈着した。

## IV 鼻腔へのエアロゾル沈着

ベクロメタゾンのスプレー噴霧時の鼻腔内沈着分布について検討してみた。鼻腔モデルに濾紙をはりつけ、各鼻甲介の沈着量を測定した。図1はフレオン剤を基剤としてスプレーした時の各部位の沈着量を示したもので、2番目の中鼻甲介前端部に最も多く沈着し、1番目の鼻前庭部が次に多く沈着した。4番～6番は鼻腔の後方部で、ここへの沈着は少なかった。

エアロゾル沈着のメカニズムは、慣性による衝突、重力による沈降、拡散の3つに分けられる。鼻腔への沈着は、主に慣性による衝突によるとされており、粒子径が大きい程、スピードが速い程、噴射腔の屈曲が大きい程多くなる。鼻前庭部と固有鼻腔前部に多く沈着するのはこの理由によるものである。ネブライザーとスプレーでは、噴出速度、粒子径など異なり、また

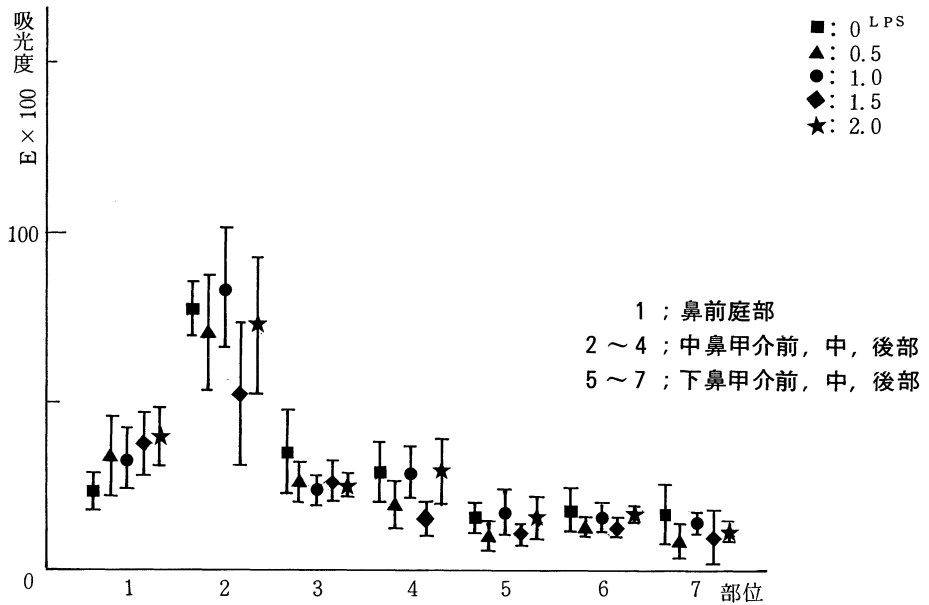


図1 鼻腔内沈着分布  
(フレオン剤)

1回に噴霧する量もネブライザーの方が遙かに多いので、そのことも念頭におかなければならない。

#### V 鼻前庭部への沈着

スプレー粒子の沈着実験から感じられた問題点は、鼻前庭部への沈着である。

前鼻孔から固有鼻腔への移行部は nasal valve と呼ばれるように狭く、角度があり、かつ鼻毛もあるために、この部分への沈着量はかなりの量に達する。実際のネブライザー施行中では使用薬液量も多いので、前鼻孔より流れ落ちる薬液の多いことは経験のあるところである。また、この部分の沈着粒子が流れ落ちないで留まっていたとしても、粘液線毛機能によって後方に運ばれることはなく、擤鼻やくしゃみなどのような機械的な排除手段により排除されることになる。従って、この部分への沈着量も有効量から差し引かなければならない。

#### VI 鼻腔沈着粒子の線毛運動による移動

鼻腔に沈着したエアロゾル粒子は線毛運動に

より後方へと移動する。これに関しては多くの報告があり、測定法にも種々手技が利用されている。

$^{99m}\text{Tc}$  液を Intal 定量噴霧器、ジェット式ネブライザー、超音波ネブライザーで鼻腔内に投与し、その後のTcの移動をシンチカメラで経時的に観察した。それによると、各エアロゾル機器において、鼻前庭部に沈着したTcの経時変化は少なく、鼻腔内のTcは投与直後に最高値に達した後2分～5分で急速に減少し、また咽頭部のTcは5分～10数分で最高値に達し減少していった。このことは、粘液線毛機能による粒子の後方移動をも示しているが、多量の薬液が鼻腔内に一時に投与されると線毛運動の作用によらず、重力によって流れ落ちている可能性があり、これらの量も鼻粘膜に局所的に利用されたことにはならない。

#### VII エアロゾル粒子径と気道壁への沈着

1965年にICRPが発表した図表(図2)によると、鼻腔には粒子径が $1.0\ \mu$ 以下のものの沈着は少なく、逆に $5.0\ \mu$ 以上のものでは70～80

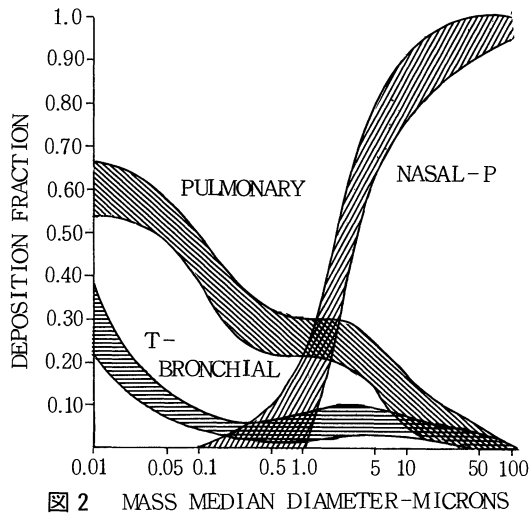


図2 MASS MEDIAN DIAMETER-MICRONS

%が鼻腔に沈着することになる。しかしながらこの図は、空気中に浮遊している状態でのエアロゾル粒子が、吸気動作によって吸入され沈着した状態を示したものである。スプレーでもネブライザーでも、粒子に対しては人工的な速度を付加しているのだから、粒子の大きさだけから、鼻腔内への沈着を論ずるのは誤りである。先に述べた、慣性による衝突を考慮にいれると5 μ以下の粒子でも噴出速度、噴射角度によっては鼻腔内に充分沈着する。

### VIII 鼻粘膜からの吸収量

ネブライザー療法は、全身投与の場合と異なり、全身への影響が少ないことが利点とされているが、本パネルディスカッションでもとりあげられているように、逆に鼻腔からの吸収を主目的とした利用法もみられている。

鼻粘膜からの吸収量に関しては未だ明らかではないが、第80回日耳鼻総会のパネルディスカッション「エアロゾル療法の基礎と臨床」での今野先生の御発表では、DKB 100 mgを鼻吸入した時の血中濃度はかなり上昇している。同様の手法で追試したところ、大部分の被験者で、測定できる程十分な値には上昇しなかった。そこで、動物実験を行なってみた。その詳細については、一般演題「トブラマイシン・ネブライザーの鼻粘膜からの吸収能に関する基礎的研究」

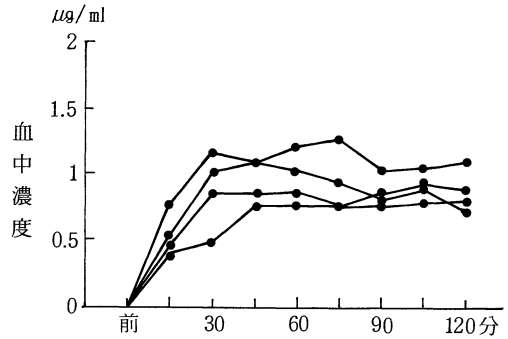


図3 TOB 120 mg 吸入

で述べた。

図3は、TOB 120 mg・3 ccをジェット式ネブライザーで毎分10 lの流量で噴霧した時の血中濃度の経時変化である。最高濃度に達するのは30分後が多く、薬液を生食で2倍希釈した場合も濃度、経過ともほぼ同じ結果が得られた。

図4は、TOB 120 mg・3 ccを点鼻した時の血中濃度の経時変化である。点鼻は、エラストー針を注射器に結合させ1回1滴ずつ左右の鼻腔に、ネブライザーの時間と同時間かけて行なった。吸収速度は著しく緩慢だが、最高値は吸入時の4～6倍になっている。

今回の実験で、鼻吸入と点鼻の場合を比べてみると、鼻吸入した時には前鼻孔より霧状の噴出が肉眼でも認められる程で、投与量のうち大部分が鼻腔を通過しただけで鼻外に出てしまい、鼻腔に沈着するものは非常に少量と思われる。ところが、点鼻した場合には、もちろん重力により咽頭に流れ落ちてしまうものもあると思われるが、今回の実験では、長時間仰臥位になった状態で行なったので、鼻腔に停滞する薬液量も時間も、鼻吸入の場合より遥かに多く、かつ長い時間、また鼻吸入では粒子が鼻粘膜全体に沈着して吸収されるが、点鼻では薬液が停留している部分的粘膜から徐々に吸収され、このように長時間かけて上昇したものと思われる。

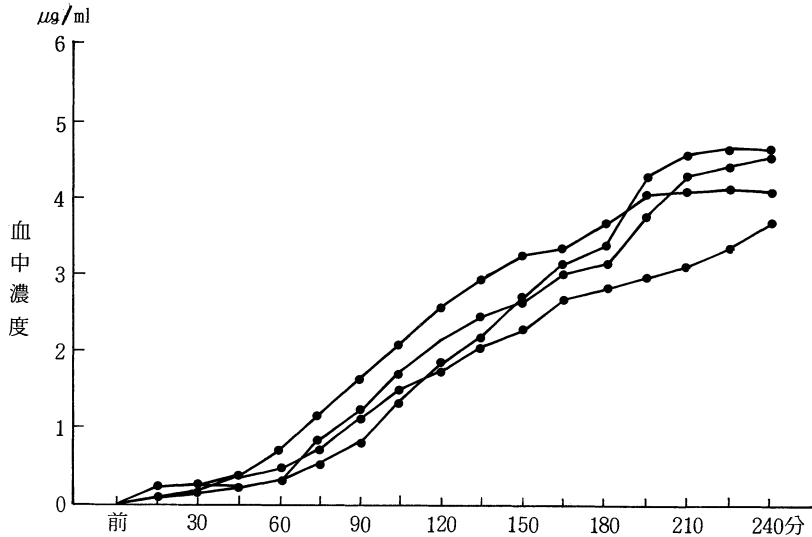


図4 TOB . 120mg を点鼻した時

## IX むすび

今までのところ、残念ながら最初に目的とした投与量のうちの有効使用量を数値的な結果として得ることはできなかった。噴霧前に行なう種々の操作は血中濃度を有意に上昇させることは明らかであるが、これは鼻粘膜からの吸収率が何らかの機転でよくなったことを示すものであり、有効に沈着するエアロゾル粒子の増減を示すものではない。

沈着の分布、線毛運動、吸入後の動態のラジオアイソトープによる把握なども含め、次の機会に報告したい。