

ポンプ（揚水噴霧）機能をそなえた新しい ネビュライザーのエアロゾル療法への応用

帝京大学

佐藤素一

茨城高専

清水勲

TDK(株)

平山弘三

はじめに

近年、とみに気道に対するエアロゾル療法が注目を集め、新薬の開発もさることながら、使用薬剤をいかにして罹患部位に能率よく、しかも高密度に作用させうるかの検討も精力的に行われている。

本療法に用いられるエアロゾル発生装置は大別して、ジェット型と超音波型に分けられるが、前者は主に上部気道用として、後者は主に深部気道を対象にして実用に供されてきた。

しかし、これは厳密に分類されている訳ではなく、アメリカなどでは下部気道を対象にした場合でも、ジェット型が選ばれており、その精度のよいものが開発され使用されている。

要は、治療対象部位が確定した場合、その個所に効率よく使用薬剤のエアロゾルを運んでくれる機器を選べばよい訳である。しかし、解剖学的、生理学的または物理的などの諸条件によって、当該個所への粒子沈着が阻害され、エアロゾル薬剤粒子到達を困難ならしめる。

従来のエアロゾル発生機器の不満足な点

これまで開発された機器でみた場合、治療効果をより一層向上させるため、次の諸点について見直しが必要ではなからうか。

1) 上部気道を治療対象にしたときに、この個所に最も多く薬液粒子を沈着させてくれる粒径粒子を発生することが可能な機器。つまりこれまでは、呼吸障害治療のターゲットを深部気

道においてきたため、そのエリアに薬液エアロゾルを到達させる目的で、より fine な粒径を揃えて発生させる機器の開発に力をおいてきた。いきおい上部気道用として主力を発揮すべき比較的大きな粒径をもつ粒子を、しかもこの range を揃えて噴霧することができるエアロゾル発生装置の開発が遅れている。

2) たとえ、発生装置内で上記の至適粒径が形成されたとしても、これを治療対象部位にどのようにして輸送し、到達させるかの問題。

3) エアロゾル療法の原点である対象罹患部位により多くの薬液エアロゾル粒子を高密度に沈着させて効率よく作用させることが期待されるエアロゾル発生量および濃度。

以上の諸項目についてより効果的な結果を得られる機器の開発が待たれる。

ランジバン (Langevin, Paul) 型振動子による 上気道用ネビュライザーの試作（用語は文末参照）

ランジバン型振動子を用いた霧化装置もいままではなかったわけではない。5～6年前、西独 Bosch 社が発表したものは図1であるが、電話器のような形をしており、基台の部分に駆動装置を設置、上の部分に圧電振動子を取付け、その下部に置かれたバイアル状の容器に薬剤を入れ、細い繊維の束でこれを吸い上げて振動面と接近させ、作動させることによって、吸い上げられた薬剤をエアロゾル化して噴霧させるよ

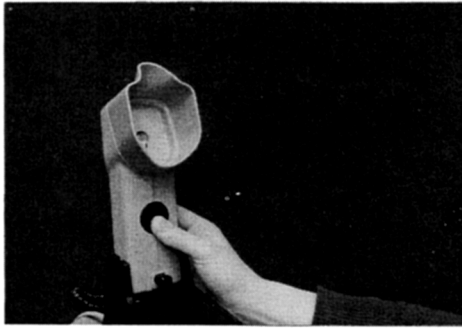


図 1

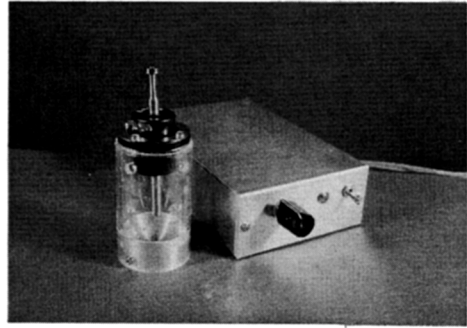


図 4

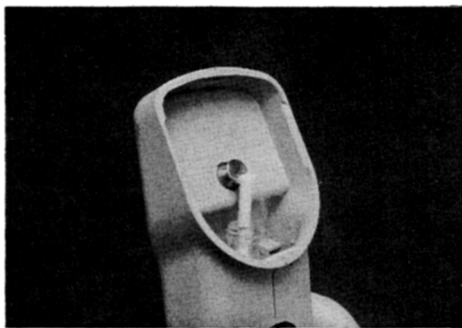


図 2

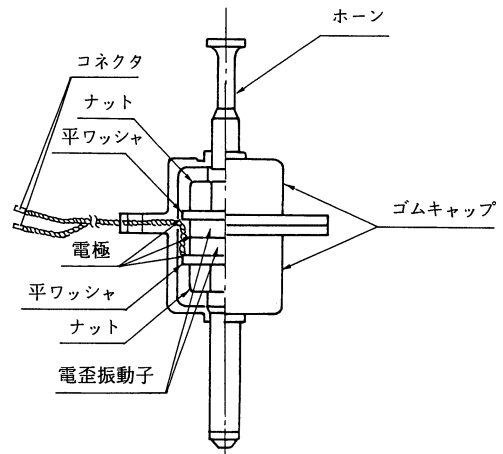


図 5

うになっている(図2)。しかし、これではなんといっても発生量が少なく、かつ粒径が小であって、上部気道用には向かない(図3)。

今回発表するものは、平山の考案によるものであって(図4)、噴霧部と駆動回路に分かれる。図5は噴霧部で、この下部に薬液の入るプラスチック製容器がはまる。噴霧部の中央に上下約85mmのステンレスの支柱があり、この支柱縦

軸真中に上下に貫通する直径1.3mmの縦孔が設けられており、中央部に圧電振動子がナットで締めつけられて固定し、その表面を良質ゴムで防水と固定をかねて覆ってある。この上下の貫通孔を作ったことが今回のものの特色で、これが作動した場合にこの貫通孔を通して、下部容器内の薬液が吸い上げられると同時に、上方にある振動面でエアロゾルとなって噴霧される。そして能率よくエアロゾル化が行われるには、振動子はその基本共振周波数で駆動される必要がある。そしてその動作の中心周波数は、約35 KHzで、高能率で作動する範囲は、この35 KHzの上下のはば±10 Hz であることも分かった。

実際のエアロゾル発生状況を図6に示す。また、清水が測定した、噴霧時の粒径分布を

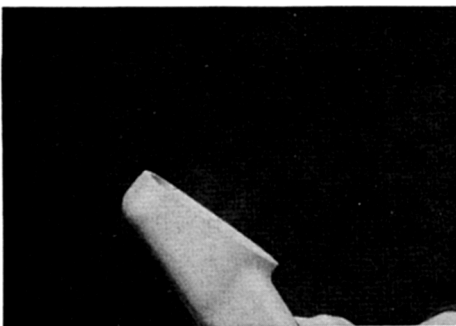


図 3

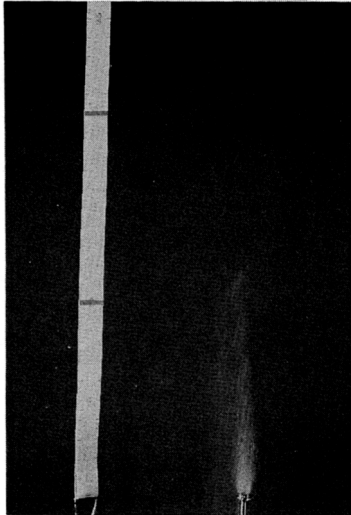


図 6

ハ. 貫通孔内壁の振動の効果

などによるものと思われ、更に検討を要する。

また、エアロゾル化される量は、振動子への入力電力によって変えることができる。入力電力に対する量の変化の1例を表4に表す。

このオリジナルのものには、前述下部のプラスチック製容器の底部に反射器がおわんのように取付けられてある。これは、金属パイプ先端部とこの反射器との距離の変化によるエアロゾル発生量の変化を無くす目的である。それゆえ、ある位置では殆どエアロゾル化が皆無になってしまう点があることが分かったが、同時にエアロゾル発生量が最も変化されずに安定して噴霧される相互関係は、振動子の下端から反射器までの距離が 35 KHz の音波の半波長にほぼ等しい約20mm～25mmであることも分かった。

表 1 (図6の噴霧部より上方2cmのところ)

```

*****
DATA No1
データ数      :      100
最大粒径     :      54.97 [μm]
最小粒径     :      6.47 [μm]
平均粒径     :      19.14 [μm]
*****

```

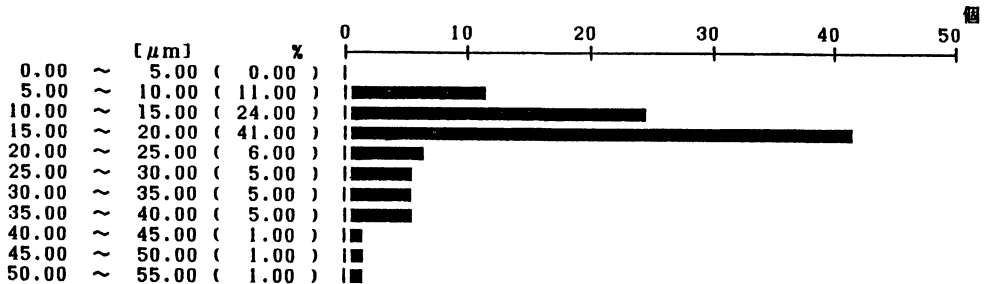


表 1, 2, 3 で示す。

本機の揚水ポンプ作用と同時にエアロゾル発生を行うメカニズムは、完全に解明されていない部分もあるが、

- イ. 金属支柱下端から放射される超音波の圧力
- ロ. 容器内薬液と金属パイプの孔の内壁の抵抗

駆動回路

- i) 回路の機能
- ii) 回路の動作
 - i) 及び ii) については今回省略する*

上気道用としての対応

つぎに、本機を鼻腔治療用に応用すべく、鼻アダプター（ノーズピース）を2種類試作した(図7)(図8)。

※ 詳しい資料は下記に問合わせたい。

表 2 (同じく10cmの位置で測定)

```

*****
DATA No2
データ数           : 100
最大粒径           : 64.67 [μm]
最小粒径           : 3.23 [μm]
平均粒径           : 14.61 [μm]
*****
    
```

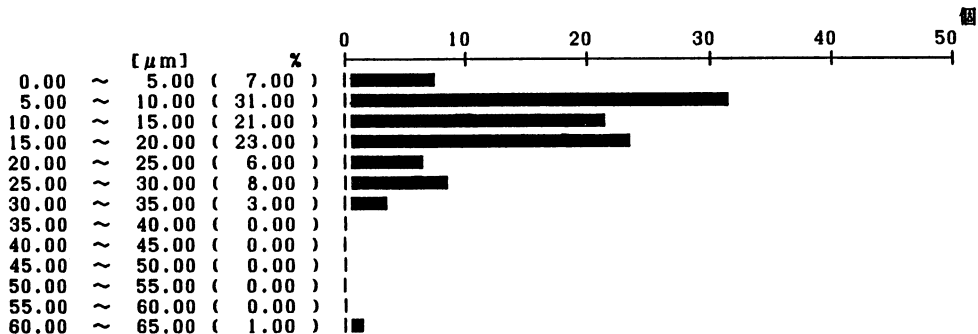


表 3 (同じく50cmの位置で測定)

```

*****
DATA No3
データ数           : 100
最大粒径           : 48.50 [μm]
最小粒径           : 3.23 [μm]
平均粒径           : 15.23 [μm]
*****
    
```

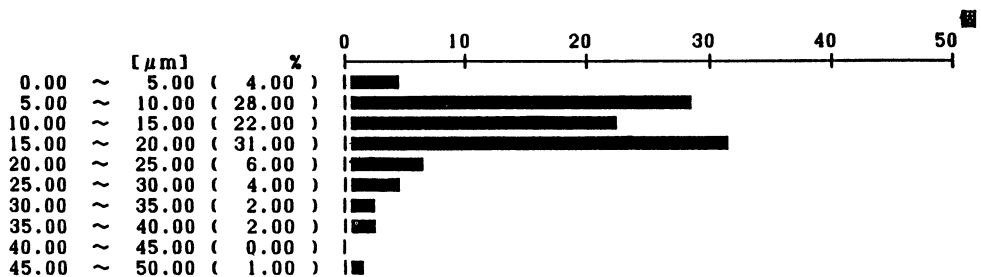


表 4 振動子入力と噴霧量

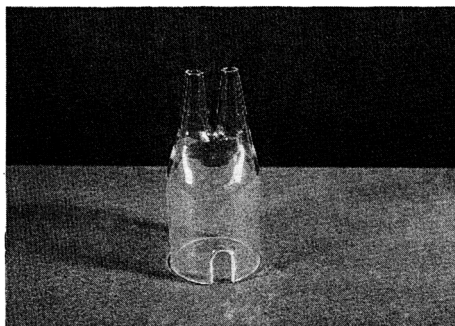
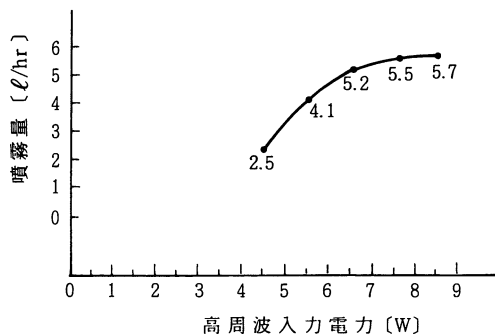


図 7

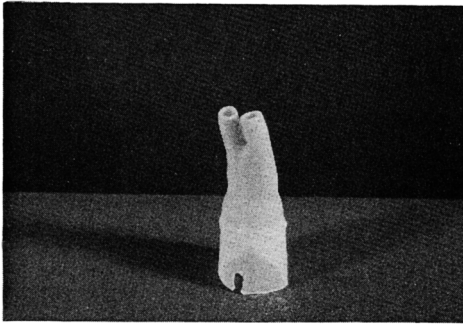


図 8

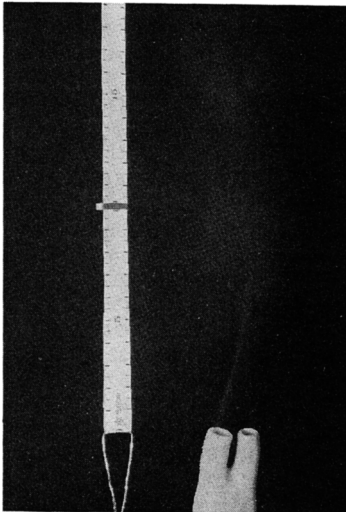


図 9

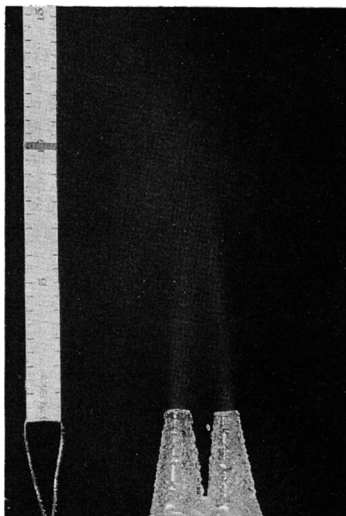


図 10

その噴霧実験を図9, 10で示す。

駆動装置で振動子への入力コントロールすれば、すなわち高周波入力電力を変化させると前出表4のように噴霧量を加減することができるが、全体量として時間当たりの噴霧量が少し多すぎるきらいがあり、実情に即した改良が望まれる。

しかし、ノズピース先端から少なくとも100mm以上濃密度のまとまった粒径粒子が飛翔することで、鼻腔内 distance は十分にカバーできるものと考ええる。

考 察

粒径の大きな、しかもそれが揃っていて、飛翔距離がノズピースをつけてもなおかつ100mm以上保たれるもの、このような性能をもつ上気道用ネビュライザーが期待されていた。

本器は、それを十分果たしてくれる可能性を秘めている。前述したように上気道沈着粒径の大きさからして、今迄製作されたエアロゾル発生器の主眼だった「より細かく」ではその粒子は上気道には沈着してくれない。またたとえ、その中に僅かばかり大きな粒子が混在するといった程度の密度では、治療効果は向上しない。

筆者は、かねてから粒径のもつ重要性を強調し、その各々の range で気道各部への沈着率が違う以上、上気道部では、その個所特有の沈着粒径をもつエアロゾル発生器を使用しなければ、矢を空に向かって射つ、のたとえのごとく、目的個所に有効に作用してくれない。そのため、有効な、新しく開発された薬剤といえども、想定した何分の1のものしか標的個所に沈着しない。つまりそれだけ無駄弾が多いことになる。

これからは以下の改良すべき点を修正しながら臨床に便利な、使い易さを追究し、実地面での治療効果の向上に前進する予定である。

- a) 単位時間内での噴霧量が、まだ多すぎる。
- b) 噴霧後の余分な薬液をどのような方法で循環させるか
- c) 噴霧部全体をもう少し小型化し、薬液入れの部分のカートリッジにするか、など
- d) ハナ、ノド用のアダプターをどう設計するか

- e) サークットの中に加温（ヒーティング）を組ませる
- f) 呼気，吸気にシンクロナイズさせるインターバル機構を併設する

ランジュヴァン [Langevin, Paul 露 Ланжевен, Поль] 1872.1.23-1946.12.19. フランスの物理学者。Parisの生れ。ParisのCollège de Franceの物理学教授。Académie des Sciences会員。諸物質の磁性に関して多くの研究をした。とくに磁化電子を仮定して1905年常磁性体および反磁性体の理論を立て、また同年、大気中にあるランジュヴァン・イオンを見出し、そのほか相対性理論，超音波，ブラウン運動論に関する研究もある。第二次大戦中はナチスの収容所からスイスに脱出し、レジスタンス運動に加わった。

ランジュヴァン関数 [英 Langevin function 仏 fonction de Langevin 独 Langevin-Funktion 露 функция Ланжевена] $L(x) = \coth x - (1/x)$ で定義される関数 $L(x)$ をいう。 x が小さいと $L(x) \approx x/3$, $x \gg 1$ では $L(x) \approx 1 - (1/x)$ となる。P. Langevin が常磁性の古典統計理論で導入したもので、キュリーの法則を導くのに用いられる。モーメント p の双極子の集団が絶対温度 T で強さ E の電場または磁場を受けるとき、平均モーメントの場の方向の成分 \bar{p} は、ボルツマン定数を k として $\bar{p} = pL(pE/kT)$ で与えられる。

超音波：[英. ultrasonic wave, super sound 仏 ultrason 独 Ultraschall 露 ультразвук]。振動数(周波数)が可聴周波領域をこえる弾性波で、広義の*音波(対応する準粒子はフォノン)の一部であるが、可聴周波の音源に見られない現象も現われる。その発生と伝播には、圧電振動子(水晶など)、電歪振動子(BaTiO₃ など)が比較的高周波で用いられ、100 kHz以下では磁歪振動子(ニッケル、フェライトなど)が多く使われる。放射圧の絶対測定にはトーションペンなどが使われる。そのほか空気中ではハルトマン噴気発音器、高速度回転サイレンなども50 kHz以下の発生に用いられ、液体中ではジェノウスキー-ポルマン音源もある。強さは液体中で100W/cm²程度のもので得られ、レンズや球面状音源で収束すれば2 kW/cm²も可能である。波長が小さいので指向性がよく、水中でマイクロ波に相当する信号伝達として各種のソナーに用いられる。遅延線記憶装置、超音波探傷器のほか計測装置への応用も広い。分子音響学などによる物性、化学反応の研究面も多く、*マイクロ波超音波まで用いられる。超音波によって媒質における密度の変化は近似的に位相格子として作用し、高次の回折スペクトルが得られ、その強度分布は超音波の振幅に対して特有な変化を示すので、媒質の音速や吸収の測定に利用され、また超音波ストロボスコープに用いられる。0.3 W/cm²程度以上の超音波は気体を溶存した液体中で空洞現象によって気泡を発生し、圧壊するとき局部的に高温になり、*音ルミネセンス、あるいはNO₂⁻, NO₃⁻, H₂O₂などを生ずる化学反応がおこり、そのほか乳化作作用などもおこる。さらに機械的作用、発熱作用が加わり、また微細な粒子だけが動かされて衝突の機会が増すために凝集作用がおこることもある。これらを利用して、宝石・ガラス・半導体などを穿孔・切断する超音波加工、金属や高分子物質の熔接、高分子の化学結合の切断、孔腐液生成、洗浄、薬選、殺菌、脳手術、超音波刺激による治療など多様な応用面がある。

アンダーラインは演者加筆：cavitation という

応答；佐藤（帝京大）

粒径測定は、清水勲先生開発のジュアルビーム光散乱カウンタで行いました。

薬剤使用の臨床実験はいまのところまだ行っておりません、薬物溶液の物性により、貫通中心孔の太さもいろいろ加減を考えなければならぬと思う。

圧電気 [英 piezoelectricity 仏 piézoélectricité 独 Piezoelektrizität 露 пьезоэлектричество] ピエゾ電気ともいう。*圧電効果によって生ずる電気をいう。

圧電効果 [英 piezoelectric effect 仏 effet piézoélectrique 独 Piezoeffekt 露 пьезоэлектрический эффект] ピエゾ効果ともいう。イオン結晶が外力による応力に対応して*電気分極を生ずる現象。一次圧電効果ともいう。J. Curie および P. Curie が1880年電気石で発見し、後に逆圧電効果(二次圧電効果ともいう)も実証した。後者は結晶体に電場(ベクトル)をかけるとひずみ(2階のテンソル)を生ずる*電歪のことで、G. Lippmann が熱力学からその存在を予測していたものである。圧電気は結晶のひずみによってイオンの相対的位置が変化するためにおこるものと考えられ、32の結晶群のうち20種がこの現象を示す。電気分極と応力との関係は*圧電率で表わされる。電気振動と力学振動の相互変換に利用される。W. G. Cady は水晶によるこの現象を利用して電子回路の発振周波数を安定化した(1922)。また、ロッシュェル塩やチタン酸バリウムはビッカアップ、マイクロフォンなどに利用される(一水晶振動子)。

圧電振動子 [英 piezoelectric vibrator 仏 vibreur piézoélectrique 独 piezoelektrischer Schwingungserzeuger 露 пьезоэлектрический вибратор] 圧電性を有する単結晶からつくった電気音響変換素子。代表的なものは水晶、ロッシュェル塩などがある。振動様式により縦型振動子、厚み振動子、厚みすべり振動子、面すべり振動子、ねじり振動子、たわみ振動子などの種類がある。機械的共振周波数付近の等価回路は、低抗 $R = r/A^2$ 、インダクタンス $L = m/A^2$ 、容量 $C = A^2/s$ の直列共振回路と、振動子の容量 C_0 の並列の回路となる。ただし r は振動子の機械低抗、 m は質量、 s はスチフネス、 A は*力係数である。なお*電歪振動子をふくめて圧電振動子と呼ぶこともある。(現在はセラミックが用いられている) 演者加筆

岩波
理化学辞典(第3版)
岩波書店(1985)より