

(特別講演)

エアロゾル療法の工学的課題

同志社大学工学部助教授

京都大学原子エネルギー研究所客員助教授

高野 頌

1. はじめに

最近、医学と工学との接点のひとつとして医用エアロゾル工学という学問領域の必要性が認識されはじめてきた。これは工学が、ただ単に自然原理の応用技術という範疇だけにとどまらず、ヒトを含めた広範囲にわたる生態系との調和と協調により、それらとの有機的な関係を指向するという学問自体の大きな流れに合致している。また直接的には、人体の上気道ならびに下気道における医学臨床に対し、この医用エアロゾル工学の方法論が必要かつ不可欠となってきたからでもある。環境中の有害エアロゾル粒子の気道内沈着に関する動力学的特性は呼吸器疾患とは無縁ではなく、また治療時の薬剤エアロゾル粒子の発生およびその薬理効果は、臨床的所見に重要な知見を与えることとなる。このような状況から、従来まったく別個に発展してきた各学問領域が、お互いの方法論を尊重しながら協調し、対象とする研究課題の問題解決に全力をそそぐ必要性を感じている。

本稿では、これら広範囲な研究対象の中から、エアロゾル粒子の医用への積極的な応用としてエアロゾル吸入療法について概説する。ここで生体応用研究の主たる目的は、薬剤エアロゾル粒子の物理化学的な性状と臨床効果との関連を調べることで適切な臨床条件を見い出し、さらに新しい治療法の可能性を示唆することにある。しかし現状では、工学的な立場からみると例えばエアロゾル粒子の動力学的特性が臨床データの解釈にあまり生かされていないなど、治療目的に対して必ずしも適切な対応がなされておらず、さらに詳細な検討が必要とされている。そして一方では、既存の手法だけではなく、ターゲティング療法の可能性、最適なエアロゾル薬

剤の選択、さらにドラッグデリバリーシステムの構築など、新しい学問的な展開が望まれている。

2. 医学臨床における医用エアロゾルの適用

2.1 エアロゾル吸入療法

表1¹⁾に示すように、内科、耳鼻咽喉科、小児科を中心として、外科、歯科など医学臨床のほぼ全科にわたって医用エアロゾルが適用されている。この中で、皮膚への直接噴霧および皮膚からの血中吸収を除いた主たる適応疾患は、上気道および下気道における呼吸器系疾患であり、エアロゾル吸入療法が有効な手段として普及している。この呼吸器系薬剤使用法は、内服、坐薬などによる消化管経由、注射による循環器系投与、および外用に次ぐ第四の治療法としても注目されている。

一般にこの治療法の目的は、治療標的とする部位に薬物を局所的に作用させて直接的な薬理効果をあげたり、呼吸器系を通じて薬物を吸収させ、全身的な効果をねらうことにある。また薬剤エアロゾルは、慢性呼吸器疾患に対し、気道の加湿、殺菌、分泌物の浄化などを進めると同時に傷害を受けたマクロファージの機能回復、粘膜上皮の線毛運動の促進、感染要因の低減化、

表1 医用エアロゾル粒子の適用疾患と標的¹⁾

適応疾患	標 的
• 上気道疾患	鼻腔, 副鼻腔, 耳管, 中耳腔, 上咽頭, 中・下咽頭, 喉頭
• 口腔・歯疾患	口腔, 舌, 上・下顎, 歯牙, 歯周
• 下気道疾患	気管, 気管支, 細気管支
• 肺疾患,	肺泡道, 肺泡嚢, 肺胞
• 皮膚疾患	皮膚, 汗腺, 毛根, 爪, 外傷部
• 全身性疾患	気道粘膜, 皮膚からの血中吸収

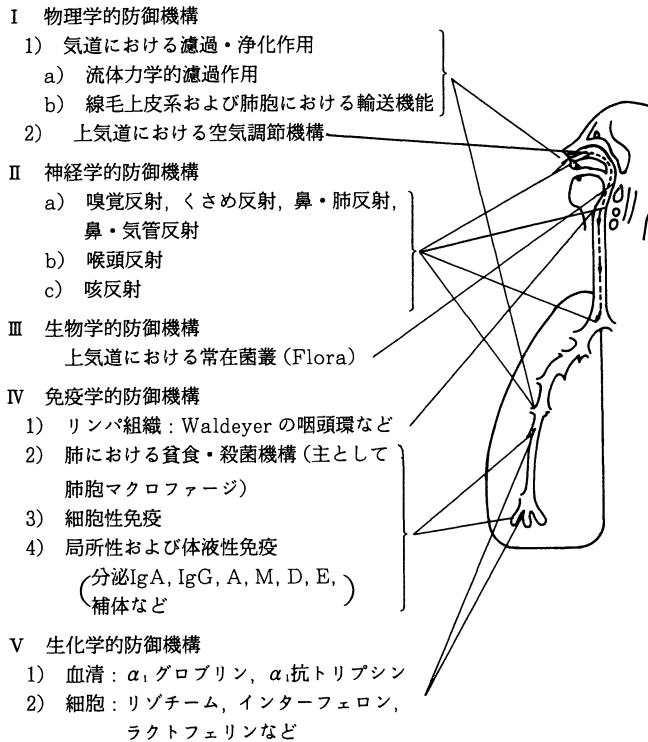


図1 呼吸器系における防御機構²⁾

炎症の急性悪化の予防という役割を果たす。さらに、外科手術後の肺合併症の予防および治療にも使用されている。

2.2 呼吸器系の防御機構との関連性²⁾

さて、これらの治療目的は、図1²⁾に示すような呼吸器系の防御機構と関連している。

鼻腔において、環境から吸入された粒子径の比較的大きな粒子は、鼻毛と鼻粘膜により捕集され、気道が浄化される。同時に加湿によって温度37℃、湿度100%に保たれる。副鼻腔炎やアレルギー性鼻炎によって正常な鼻呼吸ができずに口呼吸となった場合には、表2³⁾に示すようにこれらの気道調節作用が阻害される。このため、乾燥した冷たい空気が直接下気道に送り込まれ、結果的に線毛運動および下気道が大きな障害をうける。粘液線毛輸送系を阻害する因子には、この他に気道粘膜の炎症・機械的圧迫、脱水、喫煙、発熱、有害ガスの吸入などがある。

表2 気道各部の温度と湿度³⁾

	鼻呼吸の場合			口呼吸の場合		
	温度 [°C]	湿度 [%]	含水量 [g/m ³]	温度 [°C]	湿度 [%]	含水量 [g/m ³]
口腔・咽頭	32~34	80~90	27~34	21	60	11
気管上部	34	90	34	31	80	26
気管下部	34	96~100	37.5			
肺胞	38	100	45	38	100	45

このような物理的防御機構の障害の改善に対して、エアロゾル吸入療法は有効となる。気道を確保したり、粘液線毛輸送系の機能を高めたり、また排痰を促進するためには、表3³⁾に示す生理食塩水、気管支拡張剤、粘液溶解剤が症状に応じて使用される。とりわけ慢性閉塞性肺疾患には最良の適用効果が期待できる。

一方、上気道には正常状態において、緑色連鎖球菌、非溶血連鎖球菌などの非病原性菌と、肺炎球菌、インフルエンザ桿菌、大腸菌などの病原性菌が常時存在し、これらの常在菌が他の

表3 エアロゾル吸入療法に用いる薬剤⁴⁾

<ul style="list-style-type: none"> ・ 蒸留水, 生理食塩水, 重炭酸ナトリウム ・ 粘性溶解剤 <ul style="list-style-type: none"> 表面活性剤, 蛋白分解酵素, 他 ・ 抗生物質 ・ 気管支拡張剤 <ul style="list-style-type: none"> 交感神経刺激剤, 副交感神経遮断剤 ・ ステロイド剤, ワクチン他

菌種の定着を阻止していると考えられている。気道粘膜表面感染に対しては抗生物質療法は有効であり、処方された吸入薬剤がエアロゾル化して投与される。一方で副腎皮質ホルモンや免疫抑制剤抗生物質の大量の投与によって常在菌のバランスがくずれ、ついには常在菌そのものによる感染症を引き起こし、生物学的防御機構が破綻することがある。現在のところ、これに対するエアロゾル吸入療法を用いた有効な治療手段は見つかっていない。

気道、肺には、免疫応答、肺胞マクロファージの感染因子に対する食作用、局所分泌型IgAなどの免疫学的防御機構がある。いまのところ肺胞マクロファージの食能の低下に対し、エアロゾル吸入療法は有効ではない。

ところで気管支分泌液中には、分泌型IgAのほかに、即時型アレルギー反応を担っているIgEも含まれている。なんらかのアレルゲンとmast cell上のアレルゲン特異的IgEとが結合すれば、mast cellはヒスタミン、SRS-Aなどを放出し、喘息発作を引き起こす。インターンによるエアロゾル吸入療法によりこの発作現象が抑制されることが知られている。

2.3 薬剤エアロゾルによる治療効果

種々の薬剤エアロゾルによる疾患の改善成績や適用症例に関する多数の臨床報告があるが、ここでは日常臨床にエアロゾル吸入療法を繁用している耳鼻咽喉科の状況についてそのいくつかを紹介する⁹⁾。

加温・加湿や気道粘膜の改善などを除いて、薬剤エアロゾルの治療効果に関する研究の多くは、従来内服剤や注射剤として使用されている薬剤をエアロゾル化して投与した場合の有効性

に関する報告である。これは、エアロゾル吸入療法により標的とする部位の鼻粘膜に、薬剤を高濃度でしかも局所的に直接投与することによって治療効果を高めることを目的としており、内服薬や注射剤で問題となる全身的な副作用をできるだけ軽減できることが期待されている。

最近注目されているエアロゾル化できる薬剤には、ブロンカスマベルナ（気道粘膜炎症およびアレルギーの慢性病態に有効と考えられている常在菌ワクチン）、リノピン（鼻アレルギーに対して全身的副作用の少ない局所的投与剤としてのヒスタミン加ヒト免疫グロブリン製剤）、MS-アランチゲン（通年性アレルギー性鼻炎）、副腎皮質ステロイド剤（気道粘膜局所で抗アレルギー、抗炎症作用に有効）、インターフェロン（抗ウィルス剤）などがある⁹⁾。また、古くからエアロゾル吸入療法の適用対象となっている慢性副鼻腔炎の保存的療法としての抗生物質の投与についても引き続き検討されている^{7,9)}。

いずれの場合にも、治療効果や、厳密な症例の選択と脱落症例に対する検討、薬剤に対する用法、用量、作用持続時間などの検討のみならず、さらにエアロゾル化の方法をも含む工学的な検討の必要性が強く示唆されている^{9,10)}。

3. 研究課題と工学の役割

さて生体は、形態、構造、作用などを異にする多数の解剖学的構成要素の有機的な結合によって成り立っており、複雑な制御機能や代謝を示す。医学臨床ではさらに疾患の程度、神経学的な状態、既往症などの病歴などを考えながら、患者各々に対して総合的な判断が求められる。

現象をそれぞれの要素に分けて工学という立場からとらえてみると、例えば、鼻腔における空調作用の機構、気道粘膜への薬剤エアロゾルの沈着、線毛運動におけるレオロジー的特性¹¹⁾など、生体のモデル化が可能ないくつかの研究課題がある。また、各々の制御機構や代謝の因果関係が明らかにされた段階では、気道における生体制御モデルもこれに含まれてくるものと考えられる。

表4には、現在考えられている研究課題をあ

表4 工学からみた研究課題

1. 基礎的課題
<ul style="list-style-type: none"> • 上気道における濾過・浄化作用と空気調節作用 • 下気道におけるエアロゾル粒子の輸送・沈着機構 • 粒子の沈着部位とクリアランスモデル • 薬剤エアロゾル粒子の物性と発生法との関連性 • 気道粘膜のレオロジー的特性 • 粘液線毛輸送系の動特性の解析 • 気道内圧力分布の測定
2. 応用的課題
<ul style="list-style-type: none"> • 薬剤エアロゾルの最適な発生法とその適用法 • 生体内での粒子径分布と部分沈着率の測定 • 肺クリアランスモデルの検証 • 粒子保持の速度論的解析 • 副鼻腔, 耳管, 中耳へのエアロゾル療法の有効的利用 • 診断におけるエアロゾル粒子の利用 • 非球状有害粒子や帯電粒子の呼吸器内沈着 • 薬剤エアロゾル粒子による病院内汚染の解明 • エアロゾル吸入療法と温熱療法との併用 • pH 測定など医用センサーの生体への応用

げた。工学と特に関係が深くまた重要であるのは、呼吸器内におけるエアロゾル粒子の輸送ならびに沈着機構である¹²⁾。呼吸器の最も重要な機能は外界より酸素を取り込み、炭酸ガスを排出するガス交換であって、外気は鼻腔、口腔、咽頭、喉頭とよばれる上気道で浄化され、つぎに気管、気管支、細気管支の下気道を通り、肺胞において酸素は血液中に取り込まれる。これらの器官の機能や構造はかなり異なっており、したがって薬剤エアロゾルの輸送や沈着特性は沈着部位ごとに検討する必要がある、また疾患の程度、呼吸の状態、粒子の大きさなどに強く影響される。

このように呼吸器には膨大な量のエアロゾル粒子が沈着すると考えられるが、実際に呼吸器内に残留する量はごくわずかである。これは呼吸器が沈着したエアロゾル粒子を呼吸器外へ排出するために、クリアランスと呼ばれる浄化作用をもっているからである。このクリアランスを規定する因子には、粒子の溶解性、大きさ、沈着部位、沈着量、器官の機能などがあり、いくつかのモデルが提案されている^{13,14)}。

一方応用的な課題としては、まず第一に、標的とする部位にいかにしてエアロゾル化した薬剤を有効に作用させるのか、またその際発生器

の選択や最適な操作条件をどのように考えたらよいかという方法に関するものである。この研究課題は実際の医学臨床においてきわめて重要であり、いわゆるターゲッティング療法のひとつであるエアロゾル吸入療法の適応症例の拡張をも含めて多岐にわたる検討が続けられている。

今後、クリアランスモデルと関連して粒子保持の速度論的解析や、エアロゾル吸入療法¹⁵⁾と温熱療法との併用による治療効果の向上などの問題が研究されることとなる。またエアロゾル吸入療法が繁用されている状況の中で、抗生物質などの浮遊薬剤エアロゾルによる病院内汚染の問題は工学のアプローチによって解決すべき次の研究課題であると考えられる。

4. いくつかの研究例

4.1 吸入粒子のクリアランスモデル

薬剤エアロゾルを臨床的に用いる場合には、人体呼吸器内に吸入された粒子の沈着、移動、排泄などの過程を考える必要がある。従来このクリアランスを対象とした研究はむしろ医学的問題と考えられてきたが、呼吸器内沈着の動力学モデルが精密となったことや¹⁶⁾、放射性同位元素でラベルされた粒子の計数測定が容易になってきたこと、またクリアランス機構そのものの生物学的な基礎研究が蓄積したことなどにより、膜での粒子輸送問題など工学の研究対象となる現象も増えてきている¹⁶⁾。

さて、人体呼吸器においてそれぞれの部位のクリアランス機構は、図2¹²⁾に示すように、粒子の溶解性や吸収、貧食細胞や線毛運動による排出過程、ならびに不溶性粒子に対するゆるやかな血中への移動などであり¹⁷⁾、流動、ろ過、吸収などの生体作用と関連して説明されている。また最近の研究では、非正常呼吸条件における粒子沈着特性が詳細に調べられてきている¹⁸⁾。図3¹⁹⁾にモデル実験によって求められた分岐管での速度分布の一例を示した。分岐部での流れの様子は複雑であり、数値計算結果はいまのところ実験結果と十分に一致するまでには至っていない。一方、肺クリアランスモデルは、動物

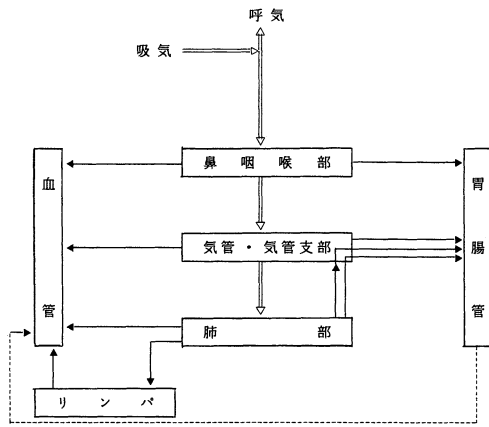
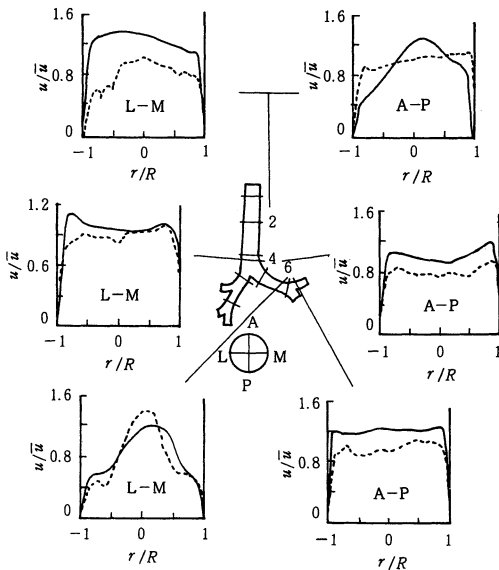


図2 人体における呼吸器のクリアランスモデル¹²⁾



u/\bar{u} 最大呼気時での平均速度 \bar{u} に対する無次元速度
 r/R : 半径 R に対する無次元半径方向距離

図3 分岐管における定常(---)および呼気(—)の速度分布¹⁹⁾

を用いた実験によって少しずつ検証されつつある^{20~22)}。またアスベスト粒子のクリアランス²³⁾や、9nmという銀の超微粒子を用いた肺沈着実験²⁴⁾など、粒子発生法や計測法の進歩とともに研究の進展が認められる。

4.2 鼻腔内での粒子沈着分布

鼻腔から咽喉までの粒子の沈着量に関する研究は古くから数多く行われているが^{17, 25~27)}、この粒子沈着の鼻腔内分布についての詳細な検討は少ない。しかし最近エアロゾル吸入療法の繁用化に伴い、薬剤を局所的に直接投与して有効に作用させること、および慢性副鼻腔炎への適応を前提とした、生体鼻腔内粒子沈着分布の測定が必要となってきた。この実験的研究はいくつか行われてきたが²⁸⁾、実際に臨床においては疾患の程度に依存して気道の物理的形状や生理学的特性が変化することなどの理由により、必ずしもその成果が十分に生かされているとは言えない。

さて、この部位での粒子沈着機構は、慣性力によるものである²⁹⁾。したがって流速が速いほど沈着率は高い値を示す。図4²⁸⁾は、模型実験における呼吸時流速分布の測定結果を示す。呼気・吸気いずれの場合にも、鼻堤部での流速が速くなっていることがわかる。この結果はいくつかの粒子沈着の実験結果とも一致する³⁰⁾。またスプレー剤のように気流がなく粒子の慣性力が大きい場合にも、図5³¹⁾の実験結果から、同様に鼻堤ならびに当該鼻中隔部に最も多く沈着

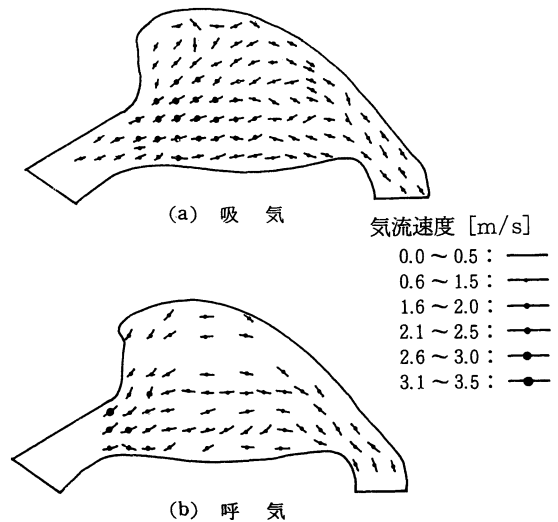


図4 模型鼻腔内での気流速度分布の測定 (流量 11 l/min の場合)²⁸⁾

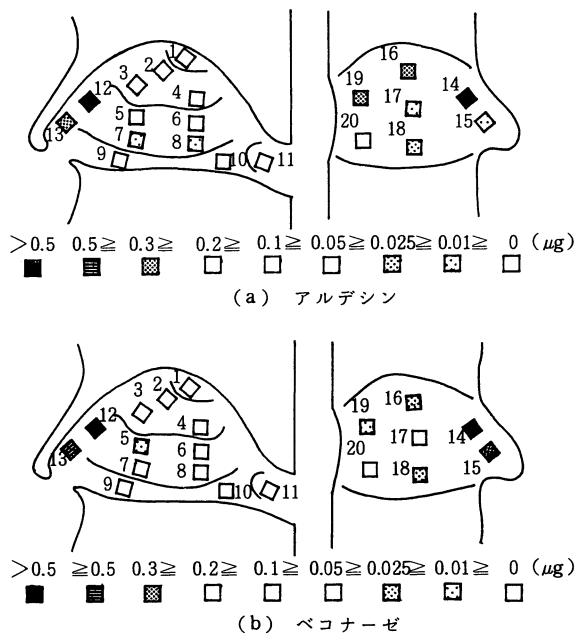


図5 スプレー剤の鼻腔内沈着分布の測定³¹⁾

し、つぎに鼻腔および当該鼻中隔部の順となることがわかった。なお、これらの局所的粒子沈着量は薬剤の濃度を定めるうえで重要な知見を与える。

4.3 副鼻腔への薬剤エアロゾルの流入

前述したように、中・軽症の慢性副鼻腔炎の保存的療法のひとつとしてエアロゾル吸入療法が用いられている。しかし、粒子を副鼻腔内に沈着させるためには単に加圧するだけではだめで、変動する圧力を外部から加えることによる副鼻腔内の圧力応答によって薬剤エアロゾルが副鼻腔内に流入し、沈着する³²⁾。ここで粒子の部分沈着率は図6³³⁾に示すように、副鼻腔自然口直径ならびに印加する圧力変動の大きさに強く依存することが、数値解析によって明らかにされた。この計算結果は、放射性同位元素をエアロゾル化した試料を用いた図7に示す実験結果と定性的に一致することが確かめられた³⁴⁾。これらの結果をふまえ、副鼻腔への薬剤投与量を増大する有効な手法への改善がエアロゾル吸入療法に求められている。

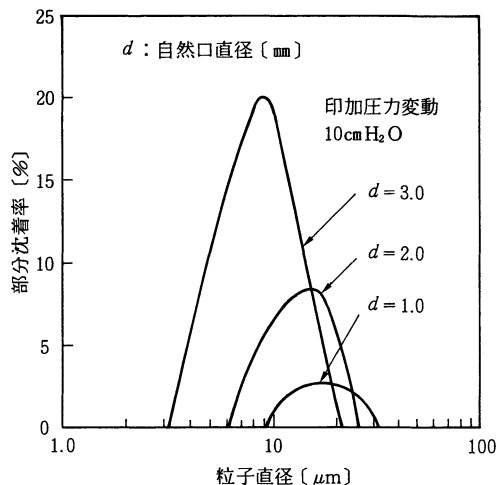


図6 副鼻腔における粒子部分沈着率の数値計算例³³⁾

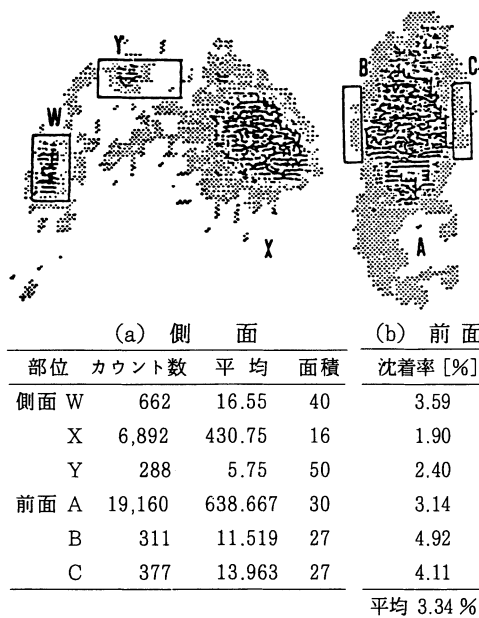


図7 放射性同位元素を用いた副鼻腔内沈着率の測定³⁴⁾

また、エアロゾル吸入療法が副鼻腔の疾患へ適応できるかどうかの判断は、表5に示すような各種の検査によって、鼻閉等消失の有無、薬剤の選択など、所定の検査順序にしたがってなされるべきであることが示唆されている³⁵⁾。さ

表5 エアロゾル療法適応決定と検査順序³⁵⁾

	鼻閉, 鼻漏		エアロゾル療法適応			備 考	使用薬剤	
			可	?	否			
1) 鼻鏡検査	鼻茸等				○	採取鼻汁 性 状 { 漿液性 粘 性 膿 汁 性 アロナーゼ付加 { 溶解 リゾチーム付加 { 溶解 トマツ検査 { 溶解 菌同定 { 不溶解 { 菌 { エオジン細胞 { 上皮細胞等	抗生剤 酵素剤 ステロイド 血管収縮剤 ワクチン等 選択	
2) ファイバースコープ (主に中鼻道)	良 不良		○		○			
3) フレンケル法	+ -		○		○			
4) 鼻汁吸引	鼻閉-		○					
5) アドレナリン貼布	鼻閉	- +	○		○			
6) ステロイド(BD) スプレー	鼻閉-		○			鼻粘膜肥厚の種類	アレルギー性の関与度	ステロイド 抗アレルギー剤等
7) サッカリンテスト	良 不良		○		○	固有鼻腔の繊毛運動と副鼻腔内病変判断	繊毛運動増進剤等	
8) レントゲン	中軽症 重症		○		○	副鼻腔の病変判断		
9) 経過観察	良 不良		○		○	通気度, 鼻汁量, 自覚的変化観察 自然口, 副鼻腔粘膜の機能状況		
10) X-MFT	良 不良		○		○			

表6 発生法の比較と到達部位および適応疾患

方 式	霧化量 [cm ³ /分]	粒 径 [μm]	粒径分布 (幾何標準 偏差) [-]	個数濃度 [個/cm ³]	到達 部 位										適 応 疾 患	
					鼻 腔	副 鼻 腔	耳 管	口 腔	咽 頭	喉 頭	気 管	気 管 支	細 気 管 支	肺 胞		
ネブライザー	0.1~1.0	5~20	1.4以上	10 ⁴ 前後	○			○	○	○	△	△				全 般
超音波 ホーン式 水槽式	1.2~2 1~7	10~30 1~10	1.4 1.4以下	10 ⁴ 以下 10 ⁵ 以上	○	○	○	○	○	△	△	○	○	○		” ”
粉体散布 インター リノコート	20mg 50μg	50~100 70~120	28(SD) 20(SD)	10 ² 以下 10 ² 以下	○			○	○	△	△					アレルギー性鼻 炎・気管支喘息 アレルギー性鼻 炎
蒸気吸入	5以上	30~120	1.6以上	10 ³ 前後				○	○	○	△					上気道炎症
温熱エアロゾル	10以上	30~120	2.0以上	10 ³ 前後	○			○	○	○	△					急性鼻炎
スプレー 単 純 ゴ ム 球 ユ ニ ッ ト	0.05~0.1 0.05~0.2 0.3以上	40~100 30~100 30~80	2.0以上 2.0以上 2.0以上	10 ³ 以下 10 ³ 以下 10 ³ 前後	○ ○ ○				○ ○ ○		△ △ ○					鼻 用 上気道炎症 ”

(SD: 標準偏差)

らに慢性副鼻腔炎に対する臨床的な問題から、エアロゾル発生法、薬剤の安定性、吸収などの諸項目が検討されている³⁶⁾。

4.4 薬剤エアロゾルの発生法

薬剤の性状は、固体、液体、蒸気であり、それぞれに独自の発生法が用いられてきた。このう

ち液状の薬剤の一般的な発生法はネブライザー法と超音波法⁹⁾であり、呼吸器の疾患全般にわたって繁用されている。ここで薬剤エアロゾルの発生器の特性は、霧化量、粒径およびその分布、個数濃度、到達部位、ならびに薬物の分解の有無であると考えられている。

表6には、発生法とそれぞれの特性、適応疾患についての比較を示した。治療の目的に応じてこれらを使い分ける必要があり、また新しい発生法の開発が望まれるなど、化学工学の立場からも興味のある研究領域である。現在、超音波法が注目されており、種々の薬剤への使用が検討されているが¹⁰⁾、この場合サルファの分離が起こることが指摘されており、使用上注意を要するものと考えられる。

4.5 ドラッグデリバリーシステム

最近、ドラッグデリバリー（薬剤送達）システムに関する研究が進み、特に経口、経皮吸収剤の開発はめざましく、種々の治療に汎用されるようになってきた。これは、薬の副作用を少しでも減らすために、薬の作り方を工夫して薬効成分を体内に適切に取り込ませ、必要とする部位に効率よく送り届ける手法の一つである。

これはもちろん薬理的な効果のほかに、器官における吸収機構とも深くかかわっているが十分に解明されていない。しかし実際には、有効性の高い鼻アレルギー治療用の粉末薬剤が開発され、治療に用いられている。この薬では、鼻腔内に噴霧したときの刺激性はとくに問題になっていない。また粉末薬剤で口内炎の治療にも使用されているものもある。今後さらにマイクロカプセル化など、このシステムの原理に基づいた新しい製剤の研究や開発が望まれている。

5. おわりに

以上述べてきたように、医用エアロゾル工学は非常に多岐にわたる学問領域に含まれており、またそれぞれの領域が歴史的に全く異なった背景のもとで発展してきた。したがって、相互に有機的な関係を持ちえないまま十分なコミュニケーションができていないのが現状である。今

後、工学と医学をも含めて多くの関連した領域の研究者が共に協力し、またそれぞれの立場を尊重しながら、この人体という複雑な研究対象に取り組むべき必要性を強く感じている。

謝 辞

本講演にあたって、長年にわたり研究のご指導をいただきました兵 昇 博士（京都市）に心より感謝いたします。またこの講演の機会を与えていただきました旭川医科大学、海野徳二教授に深謝いたします。

なお本稿は、解説“医用エアロゾル工学の課題”（高野 頌：化学工学，52巻，9号，676頁（1988））を一部加筆したものであることを記します。

引用文献

- 1) 佐藤良暢：粉体工学会誌，23：91，1986.
- 2) 国松幹和，三上理一郎（分担）：「エアロゾル吸入療法」，17，クリニカ出版：1984.
- 3) 鈴木隆二郎，佐竹辰夫（分担）：同上，p.33.
- 4) 小沢克良，望月一郎，草間晶三（分担）：同上，p.2.
- 5) 例えば、「エアロゾル療法の基礎と臨床」，第80回日本耳鼻咽喉科学会総会学術講演会資料，1979.
- 6) 第10回日本医用エアロゾル研究会報告，1987.
- 7) 第11回日本医用エアロゾル研究会報告，「ネブライザー療法の適応と限界－慢性副鼻腔炎を中心として」，1988.
- 8) 兵 昇，佐藤良暢，高野 頌，奥田 聡：第4回日本医用エアロゾル研究会報告：18，1980.
- 9) 兵 昇，兵 行和，佐藤良暢，高野 頌，奥田 聡：京耳報，15：25，1983.
- 10) 佐藤素一：第5回エアロゾル科学・技術研究討論会前刷集，E01S：137，1987.
- 11) 舟津和守：化学工学，52：221，1988.
- 12) 高橋幹二：「応用エアロゾル学」，養賢堂，1984.
- 13) 高橋幹二：京都大学原子エネルギー研究

- 所彙報, 51 : 1, 1977.
- 14) Brain, J. D., P. A. Valberg and S. Sneddon : "Aerosols in Medicine" (Moren, F., M. T. Newhouse and M. B. Dolovich, ed.), Chap. 5, Elsevier, 1985.
 - 15) 穴戸郁郎, 大谷茂盛, 松澤大樹 : 化学工学, 52 : 57, 1988.
 - 16) GAeF Report : J. Aerosol Science, 17 : 305, 1986.
 - 17) ICRP Task Group on Lung Dynamics : Health Phys., 12 : 173, 1986.
 - 18) 金野公郎 : 第12回日本医用エアロゾル研究会報告 : 47, 1989.
 - 19) Chang, H. K. and A. S. Menon : "Aerosols in Medicine" (Moren, F., M. T. Newhouse and M. B. Dolovich, ed.), Chap. 4, Elsevier, 1985.
 - 20) 中島泰知 : エアロゾル研究, 1 : 30, 1986.
 - 21) 安達修一, 竹本和夫 : 同上, 2 : 312, 1987.
 - 22) Tanaka, I., K. Matsuno, Y. Kodama and T. Ariyama : J. UOEH, 5 : 423, 1983.
 - 23) 本間克典 : エアロゾル研究, 1 : 245, 1986.
 - 24) Muir, D. C. F. and K. Cena : Aerosol Science and Technology, 6 : 183, 1987.
 - 25) Landahl, H. D. and S. Black : J. of Ind. Hyg. and Toxicol., 29 : 269, 1947.
 - 26) Lippman, M. : Ann. Otol. Rhinol. Laryn., 79 : 519, 1970.
 - 27) Morrow, P. E. and C. P. Yu : "Aerosols in Medicine" (Moren, F., M. T. Newhouse and M. B. Dolovich, ed.), Chap. 6, Elsevier, 1985.
 - 28) Proctor, D. F. and H. N. Wagner, Jr. : "Inhaled Particle and Vapours" (Davis, C. N., ed.), p.59, Pergamon Press, 1971.
 - 29) Swift, D. L. : "Aerosols in Medicine" (Moren, F., M. T. Newhouse and M. B. Dolovich, ed.), Chap. 3, Elsevier, 1985.
 - 30) 兵昇(分担) : 「エアロゾル吸入療法」, p.100, クリニカ出版, 1984.
 - 31) 佐藤良暢, 兵昇, 高野頌, 奥田聡 : 耳鼻咽喉科展望, 25 : 137, 1982.
 - 32) 兵昇, 兵行和, 佐藤良暢, 高野頌, 奥田聡 : 日本耳鼻学会誌, 21 : 117, 1982.
 - 33) Hyo, N., H. Takano, S. Okuda and Y. Sato : Intern. Symp. on Aerosol in Medicine, Tokyo, 1984.
 - 34) Hyo, N., H. Takano and Y. Hyo : Rhinology, 27 : 17, 1989.
 - 35) 兵昇(分担) : 「ネブライザー療法の適応と限界」, 第11回日本医用エアロゾル研究会パネルディスカッション, p.44, 1988.
 - 36) 松永 喬, 戸川 清 : 日本鼻科学会誌, 27 : 321, 1989.
 - 37) 佐藤良暢, 兵昇, 高野頌, 奥田聡 : 耳鼻臨床, 79 : 239, 1986.