

ネブライザー療法の理論的考察

関西医科大学 物理学
岩井 鶴 二

はじめに

ネブライザー療法で注入されるエアロゾル粒子を副鼻腔へ流入するにはどのような方法が有効かを物理の立場から考える。

まず、上気道での流れは粒子が集団として流れると考えて、流体力学を基礎にして扱い、一方副鼻腔への流入は、集団の流れではなくて個々の粒子が衝突を経験しながら流入すると考えて、分子運動論を基礎にして扱う。

次いでこのモデルで兵らによる既存の実験結果¹⁾がどれほど説明できるかをチェックする。この段階で副鼻腔への流入では単純な分子運動論的扱いは不十分であることを示し、上気道での流れの乱流効果が重要であることを指摘する。さらに、エアロゾル粒子の注入には間欠的な注入が効果的であることを示し、終わりに以上の考察から導かれる結論を述べたい。

上気道での流れ - 流体力学的考察

図1に示すように、上気道は断面積 S が一定

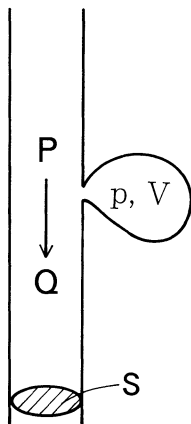


図1 上気道と副鼻腔のモデル

の円管とし、流量 Q 、流速 v の流れがあるとしよう。

$Q = 10 \text{ l/min} = 200 \text{ cc/sec}$ (成人呼吸基準量)、 $S = 2 \text{ cm}^2$ とすれば流速は、 $Q = vS$ から、 $v = 1 \text{ m/sec}$ となる。これを標準的な流れと仮定して以下の考察を進める。

上気道での流れが層流か乱流かを見積もるにはレイノルズ数 Re が目安になる。

$$Re = Dv\rho/\eta \quad (1)$$

ここで、 D は円管の直径、 v は流速、 ρ は流体の密度、 η はその粘性率であり、 $Re > 2200$ で乱流、 $Re < 1200$ で層流とされている。空気分子の流れでは今の場合、 $Re = 1000$ となり、一応は層流と見なしてよい²⁾。

層流を仮定すれば、上気道での圧力勾配が計算できる。上気道の長さを 20 cm とすれば、上気道の両端間の圧力差は 5 dyn/cm^2 で、 $1 \text{ 気圧} = 10^6 \text{ dyn/cm}^2$ に比べて無視できる。即ち、上気道では圧力は一定と考えられる。

次に、霧吹きに似た現象で、上気道中の流れによる減圧効果のためエアロゾル粒子は副鼻腔へ流入出来ず、むしろ副鼻腔からの吸出しがあるのではないかという危惧がある。しかし、動圧 $(1/2)\rho v^2$ は 10 dyn/cm^2 程度で、 1 気圧 に比べて無視できるので、このような減圧効果は考えなくてよい。

副鼻腔への流入 - 分子運動論的考察

副鼻腔への流入には流体の集団的流入は考えにくいから、第一近似として開孔付近の粒子が個々に進入するとしよう。この場合粒子は熱運動しており、その平均速度を $\langle v \rangle$ とすれば、上気道から副鼻腔への effective な流量 q は、分子運動論から

$$q = \frac{1}{4} \langle v \rangle \pi r^2 = \sqrt{\frac{\pi RT}{2M}} r^2 \quad (2)$$

と表される。ここで r は開孔半径、 R は気体定数、 T は絶対温度、 M は分子量である。

上気道に注入されたエアロゾル粒子が副鼻腔に毎秒何グラムまたは何モル流入するかを問題にするときには、単なる流量 q では不十分で、それに圧力をかけた流入量が適当である。 P 、 p をそれぞれ上気道、副鼻腔の圧力とすれば(図1参照)、上気道から副鼻腔への流入量は $P \cdot q$ 、副鼻腔から上気道への流出量は $p \cdot q$ となり、結果として上気道から副鼻腔への流入量は

$$(P-p)q = \Delta p \cdot q ; \Delta p = P - p \quad (3)$$

で表される。

一方、ネブライザーから上気道への流入量は $P \cdot Q$ である。

従って、上気道に注入されたエアロゾル粒子のうちで副鼻腔に流入する割合(フラクション) f は

$$f = \frac{\Delta p \cdot q}{P \cdot Q} \quad (4)$$

加圧： $\Delta p = 50 \text{ cmH}_2\text{O} = 5 \times 10^4 \text{ dyn/cm}^2$ 、開孔半径： $r = 0.15 \text{ cm}^1$ 、絶対温度： $T = 293 \text{ K} (= 20^\circ\text{C})$ 、上気道での流量： $Q = 200 \text{ cc/sec}$ を用いたときの $\langle v \rangle$ 、 q 、及び f の計算値を種々の分子量 M を持った粒子について表1にまとめている。表中 $M = 3 \times 10^{11} (1 \mu)$ とあるのは、大きさが 1μ 程度のエアロゾル粒子を一つの巨大分子と見立てれば分子量が 3×10^{11} 程度になるだろうという意味である。

計算値の f と兵らの実験値¹⁾：

$$f = \text{約} 3\% \text{ (平均} 7 \mu \text{ 粒子)}$$

と比べれば明らかなように、計算値が桁違いに

小さい。このことは単純な分子運動論では副鼻腔への流入の実態を説明出来ないことを意味し、熱運動以外に集団としての流入機構を考えざるを得ない³⁾。

その機構の有力な候補として上気道での乱流効果が挙げられる。上気道での流れが層流ではなくて乱流になれば、局所的に流速 v は層流のときの流れの方向から外れた成分を持つことができ、これが集団としての副鼻腔流入を促進する。さらに、乱流によって上気道にあるエアロゾル粒子の蒸発も促進されるだろう。それによって粒子の大きさが減少し、そうなれば式(2)及び表1に見るように分子運動論的にも $q (\propto \sqrt{1/M})$ が増し、 f の増加に寄与するだろう。しかし、これら二つの乱流効果を定量的に見積もることは残念ながら現段階では出来ない。

副鼻腔への流入の時間的变化

式(3)に見るように、 $P > p$ で副鼻腔への流入、 $P < p$ で副鼻腔からの流出、 $P = p$ で流入も流出もなくなる。一方、副鼻腔は容積 V をもった袋であるから、エアロゾル粒子の注入を開始 ($P > p$) すると同時に副鼻腔への流入が始まり、 p が増加を始め、 $p = P$ で流入は止まる。従ってそれ以上長時間に亘ってエアロゾル粒子の注入を続けても効果が挙がらないだろう。副鼻腔への流入の時間的变化は次の微分方程式(5)で表され、その解は(6)である。

$$\frac{d(pV)}{dt} = (P - p)q \quad (5)$$

$$(P - p)q = \Delta p \cdot q = C \exp(-t/\tau) \quad (6a)$$

$$\tau = V/q \text{ (sec)} ; C = \Delta p \cdot q \text{ の初期値} \quad (6b)$$

表 1

分子量 M	$\langle v \rangle$ m/sec	流量 q cc/sec	フラクション f %
29 (空気分子)	460	810	20
300 (薬剤分子 10 Å)	140	240	7
3×10^4 (100 Å)	14	24	0.7
3×10^{11} (1 μ)	5×10^{-3}	8×10^{-3}	2×10^{-4}

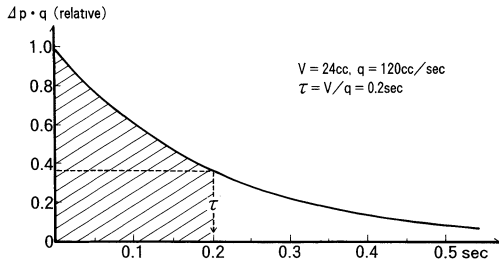


図 2 副鼻腔への流入量の時間的变化

$V = 24 \text{ cc}$, $q = 120 \text{ cc/sec}$ ($f = 3\%$ を与える流量) とすれば, $\tau = 0.2 \text{ sec}$ で, この場合の副鼻腔への流入量 $\Delta p \cdot q$ の時間的变化を図 2 に示す。エアロゾル粒子の注入を開始して $\tau = 0.2 \text{ sec}$ 後には流入量は始めの 38% に低下し, $2\tau = 0.4 \text{ sec}$ 後には 13% に低下する。図の斜線部分の面積は, 注入開始後 $\tau = 0.2 \text{ sec}$ までに副鼻腔に流入したエアロゾル粒子の量 (相対値) を示し, 注入可能な量の 62% が既に副鼻腔に入っていることになる。同様にして, $2\tau = 0.4 \text{ sec}$ までには 87% が入っていることになる。従って, これ以上連続的に注入を持続しても効果的ではなく, むしろ, $\tau \sim 2\tau$ 程度の時間間隔で間欠的に注入する方がより効果的であろう。

連続的注入と間欠的注入との比較を図 3 に示す。間欠的注入の場合, 図の斜線部分は流入であるが, 点線部分は逆に放出である。従って全体としては流入が放出によって打ち消されてしまうのではないかという疑問が起る。しかし, 比較的短い時間内での多数回の流入放出の繰り返しは効果的と思われる。

結 論

1. 上気道での流れが層流乱流の如何に拘わらず, また流入機構が集団的であろうと個別적であろうと, $q \propto r^2$; $f \propto r^2$ の関係は変わらない。従って, 副鼻腔の開孔半径 r が小さいことはエアロゾル粒子の流入を困難にする⁴⁾。

2. 副鼻腔への流入には上気道での乱流効果が二つの意味で重要である。一つは集団的な流入を促進し, 二つにはエアロゾル粒子の蒸発を促進する。このいずれもがフラクション f の増

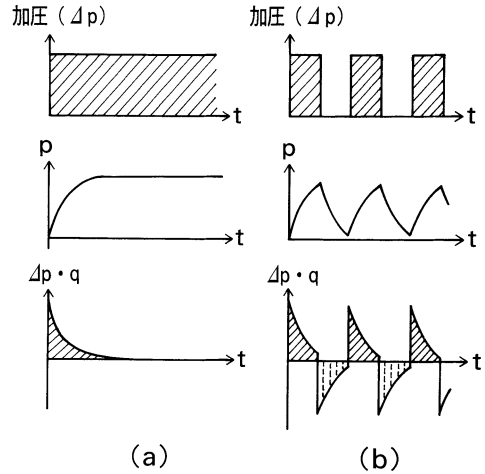


図 3 (a) 連続的注入 ; (b) 間欠的注入

加につながる。上気道での流れが乱流である条件は式 (1) から

$$Re = Dv\rho/\eta > 2200$$

であるから, 流速 v が大きいほど乱流効果が上がるだろう。そのためにはスピードの速いジェット噴射が効果的であろう。

3. 連続的な注入よりも, 間欠的な注入が効果的である。その振動数 ν (Hz) は式 (6) の $\tau = V/q$ (sec) が目安になる ($\nu \sim 1/\tau$)。副鼻腔の容積 V , 流量 q ($\propto r^2$) には個人差があるから, 最適振動数も個々に異なる。

エアロゾル粒子の流れをたどるとき, その物理の大筋はこんなところだろうかという話を述べてきた。ここでは取り上げなかったが, エアロゾル粒子の鼻腔への吸着は今後の重要テーマの一つになるだろうと思う。何分門外漢のことで思い違いも多いだろう。諸先生のご叱正を給われれば幸いである。

最後に, この問題を提示され有益なご教示を戴いた熊沢忠躬教授はじめ関西医科大学耳鼻咽喉科教室の諸先生に心から感謝します。

- 1) N. Hyo, H. Takano and Y. Hyo : Phono-logy 27 (1989) 17.
- 2) 上気道の構造は真直な円管で表されるように単純ではない。従って, 局所的には乱流になっている可能性がある。

- 3) 上気道でのエアロゾル粒子の流れには、空気等の低分子とそれよりはるかに大きいエアロゾル粒子とが含まれていて、層流では低分子も大きな粒子もすべて同じ流速に乗って流れている。従ってここでいう集団とはエアロゾル粒子だけでなく低分子も含めた集団である。この集団中の1個のエアロゾル粒子 (1μ) が副鼻腔へ進入する効果は、薬剤分子 (10%溶液を仮定して) $10^{7\sim 8}$ 個の進入に相当する。従ってエアロゾル粒子が副鼻腔にむけての (流速 v の) 速度成分を獲得できれば、乱流効果は極めて有効に働く。
- 4) $q \propto r^2$ は副鼻腔開孔が厚みのないシート状の場合に成り立つ。厚みが無視できなければ、 q が $r^3 \sim r^4$ に比例する場合も起こり開孔半径 r の小さいことは粒子の流入を益々困難にする。事実、このような実験データが本研究会で報告されている：
熊沢博文：第16回日本医用エアロゾル研究会 (1992) 特別講演。

討 論

質問； 松山 (関西医大)

P と P との関係より上顎洞内で分子の拡散が関係すれば、常に P は陰圧になるのでは？

応答； 岩井 (関西医大)

おっしゃるように常に、 $P < P$ です。加圧開始後 τ 秒で、P は最初に設定した加圧 Δp の62%分だけ、 2τ 秒で87%分だけ増加しますが、100%増加するには、つまり $p = P$ になるには、理論的には無限大の時間が掛かります。間欠的注入の場合には p の増加の途中で加圧を止めるということを繰り返すわけです。

質問； 鈴木 (帝京大)

- 1) 熱分子運動でネブライザーの副鼻腔への侵入は説明できないということでしょうか。
- 2) 圧の反復は、陽圧の反復でしょうか、陽圧陰圧の反復でしょうか。

応答； 岩井 (関西医大)

- 1) 第1近似としてはそうです。熱運動に基づく分子拡散だけではフラクションの実験値を説明できません。しかし、薬剤分子が多数集まったエアロゾル粒子の侵入は効果的 (註3) ですから熱運動説を全面的に否定できません。私が言いたいのは、乱流効果 (乱流拡散) が極めて有効だろうということです。
- 2) 陽圧の反復です。

質問； 佐藤 (神戸常盤短大)

用いられたモデルは円筒 (筒抜け) であるが、行き止まり円筒 (肺胞行き止まりモデルという意味で) を考えた場合、先生の御結論事項が、theoretical にどのように変わってくるのでしょうか。

応答； 岩井 (関西医大)

ここでの大まかな議論では、行き止まりの円筒モデルでも結論は同じです。筒抜けか行き止まりかの違いはさらに近似を進めないとは出てきません。その近似では、フラクション $f(4)$ 式での Q 値、及び図3の加圧 Δp の時間的变化の様子が、モデルの違いを反映することになると思います。