

第28回日本医用エアロゾル研究会記録

会 期：2004年9月4日（土）

会 場：アストプラザ

会長 間島雄一

三重大学医学部耳鼻咽喉科学教室

1. ヒト鼻腔流体解析による鼻・副鼻腔での薬剤粒子到達度への治療体位の検討

高野 頌，吉田真也，西田尚弘，伊藤正行（同志社大学工学部），兵 昇（兵耳鼻咽喉科医院），西城隆一郎，間島雄一（三重大学医学部耳鼻咽喉科学教室）

鼻・副鼻腔における局所沈着率を高めるに効果的な治療法を検討するために，生体から撮影したCT像より再構築したヒト鼻腔流体解析モデルを用いて，薬剤粒子到達度への治療体位の影響を検討した。座位，側臥位，仰臥位と治療体位を変えた場合，上顎洞には側臥位が，篩骨洞には仰臥位が最も多くの粒子が沈着した。噴霧角度60度の方が45度の場合よりも沈着量が多いことから，副鼻腔に薬剤を噴霧するためには噴霧角度60度が適切であると判断された。また，体位によって同程度の慣性パラメータであっても沈着量は異なるので，副鼻腔内における薬剤粒子の沈着量を増加させるには重力場を有効に利用することが望まれる。解析結果から，上気道において薬剤粒子を到達させる最適条件は，上顎洞の場合には，側臥位で，噴霧角度60度，流量96cm³/s未満，慣性パラメータ7,000程度であり，篩骨洞の場合には，仰臥位で，噴霧角度60度，流量25cm³/s以下，慣性パラメータ4,000程度と求められた。

2. 片頭痛急性期治療における患者ニーズおよび Sumatriptan Nasal Spray の有用性

檀上卓馬（グラクソ・スミスクライン株式会社臨床開発推進部）

片頭痛は日常生活に支障をきたし，患者のQOLを著しく低下させる一次性頭痛である。片頭痛急性期治療では，5-HT_{1B/1D}受容体を選択的に作用し，片頭痛の原因となる脳血管の拡張と三叉神経終末からの炎症性ニューロペプチドの放出を抑制する Sumatriptan などのトリプタン系薬剤による治療が中心になりつつある。また，片頭痛患者は治療薬に対し，速やかな頭痛消失を望んでいることや随伴症状として悪心・嘔吐を伴うことが多いことから，患者のニーズに応じて剤形を選択することは，片頭痛を治療するうえで大切である。Sumatriptan Nasal Spray は本邦で初めての鼻腔内投与による片頭痛治療薬であり，鼻粘膜からの吸収により片頭痛を速やかに改善させる他，悪心・嘔吐により内服困難な患者に対応できるなどの利点を持つ。そこで，片頭痛患者のニーズとともに本剤の有用性について報告する。

3. パウダー式吸入ステロイド剤の気管支喘息患者慢性各種苦痛，慢性疼痛の無作為比較検討試験

西澤芳男（西沢クリニック）

【目的】気管支喘息（BA）は身体・精神・心理（M），社会活動（S），医療経済（E）など多大の苦痛，

即ち慢性疼痛（CP）を伴う疾患である。従来の吸入ステロイド剤（BDI）に変わりパウダー式吸入ステロイド剤（DIGS）普及でDIGSはBDIより強力な効果を有するためCP苦痛からの改善率が向上した。そこで前向き比較検討で我国で発売されているDIGSでのBA患者に対する臨床症状改善効果CP、H-QOLを比較検討した。

【対象と方法】 Informed consent 後、BA患者3,915例を無作為に2群し他剤変化なくA群 Budomoniide (B) に、B群に Fluticasone (F) 各100~800 $\mu\text{g}/\text{日}$ を2年間吸入、PEF ≥ 80 となるよう control した。喘息日記から、PEF値、BAスコア、また、使用簡便さ、副作用、リモデリング率、CPは我々のT-DRS法で、また、各種H-QOLを求めた。

【結果】 ①両群背景因子に有意差はなく、A群がB群に比較し、②症状、検査値、病理所見、リモデリング率、③使用簡便性、④副作用発現率、⑤CP、H-QOL、⑥総合有効率で有意に優れていた。

【考察】 今後治療上、個人・地球環境への配慮も重要である。また、慢性難治性内科疾患にCPは必須の症状である。今後慢性難治性疾患のCPを十分考慮しCP治療・管理・治療上考慮し相談していきたいと考えている。

4. ネブライザーの微生物汚染対策

勝井則明（奈良県立医科大学細菌学教室）、真鍋美智子（(株)アズウェル）、喜多英二（奈良県立医科大学細菌学教室）

本号原著掲載

5. 安全管理のためのネブライザー保守機能について

大園孝介、小原良宜、真鍋美智子、高橋 猛、工藤真悦（(株)アズウェル）

病院を中心にジェット式・超音波式のネブライザーを製造販売しているが、その歴史の中で培った安全管理・感染制御に関する情報を基に超音波ネブライザー「ウルトラ X UN-703」を新たに開発した。

安全管理のための目安としての作動時間積算表示・エアフィルター点検報知機能・セルフメンテナンスチェックを追加し、また感染予防として薬液カップの破損防止を目的とした作用槽水温監視機能を搭載した。

6. 芳香剤添加ネブライザー溶液の抗原性に関する実験的検討

平石光俊、石塚洋一（帝京大学溝口病院耳鼻咽喉科）、千葉良子（昭和薬科大学薬品分析化学）

本号原著掲載

7. トロンビンの気道上皮透過性に及ぼす影響（第二報）

林秀一郎、竹内万彦、岸岡睦子、間島雄一（三重大学医学部耳鼻咽喉科学教室）

目的：トロンビンは、血管内皮の透過性を亢進させることは知られているが、気道上皮に与える影響は知られていない。今回、気道上皮透過性に与える影響につき検討した。

方法：Calu-3細胞を用い、トロンビン、あるいはTRAP（thrombin receptor activating peptide）を24時間作用させた後、下記の実験を行った。①上皮間膜抵抗、②低分子および高分子の上皮透過性、③免疫染色による形態学的変化。

結果：トロンビンあるいは TRAP の投与により膜抵抗は低下し，低分子の上皮透過性は亢進した。高分子の透過性もトロンビン投与により亢進した。また，トロンビン投与により細胞内に stress fiber が形成され，細胞間に小孔を生じた。

結論：トロンビンは，イオン，低分子，および高分子の上皮透過性を細胞間に小孔を形成することにより亢進する。また，この働きには，トロンビンレセプターが関与する。

8. 培養副鼻腔粘膜上皮におけるステロイド受容体 (GR) の発現と細胞内転写因子の活性化について

竹野幸夫，大久保剛，西 康行，久行敦士，石野岳志，夜陣紘治（広島大学院医歯薬学総合研究科耳鼻咽喉科・頭頸部外科）

副鼻腔粘膜上皮は，線毛運動を介した防御機構のみならず，細胞自身が各種サイトカインを産生したり，外因刺激によってその産生を制御する effector cell としての機能を有している。さらにステロイドに対する受容体も発現しており，エアロゾル療法における治療ターゲットとしても重要視されている。

そこで今回我々は培養副鼻腔上皮細胞を用い，外用ステロイドがサイトカイン産生機能に及ぼす影響を，ステロイド受容体 (GR) の発現と細胞内転写因子の活性化を指標として検討してみた。外用ステロイドを添加することにより，炎症性サイトカイン刺激に伴う上皮細胞内 NF- κ B の活性化は有意に抑制され，同時に細胞内 GR の核内移行も確認された。これらの結果はエアロゾル療法の標的としての，副鼻腔上皮の重要性を示しているものと思われる。さらにステロイドの添加濃度と併用薬剤などのデータも追加して発表する予定である。

9. 温熱刺激によるケモカイン産生への影響

山田満美，高橋 昇，山田武千代，藤枝重治（福井大学医学部耳鼻咽喉科・頭頸部外科）

本号原著掲載

10. 超音波ネブライザーの霧化特性について

小原良宜，大圃孝介，真鍋美智子，高橋 毅，工藤眞悦（株式会社アズウェル）

超音波ネブライザーの特徴の一つに，多くの霧化設定が可能であることがあげられる。しかしながら，装置のメーカーや種類によって，その設定値に対する霧化特性は様々である。そこで，我々は代表的な数種類の超音波ネブライザーについて，各設定値による霧化特性の比較検討を行った。なお，比較検討にあたり，霧化特性に最も影響のある測定環境を一定にして実験を実施した。

11. Cascade Impactor 法によるメプチン吸入液ユニットの粒子径評価

吉山友二，橋倉利佳，菅家甫子（共立薬科大学臨床薬学講座），朝井 慶（オムロンライフサイエンス研究所）

本号原著掲載

特別講演

Recent Trends of Rhinology in Korea with Special Reference to Aerosol Therapy

Jeung-Gweon Lee (President of the Korean Rhinology Society, Professor of Department of Otorhinolaryngology, Yonsei University College of Medicine, Korea)

In Korea, in the past, aerosol treatment has been used as upper airway steam inhalation instead of antibiotics. Thus it has been usually used as a supportive method of treatment for pharyngitis or laryngitis.

Entering the new millennium, Korean Rhinologic Society started having increased interest in antibiotic aerosol therapy and began clinical and basic research on this subject at the society level. In 2002, the Symposium of Aerosol Antibiotic Therapy for Chronic Sinusitis as the 1st official report of results of these studies was held. In addition to Korean researchers, Professor Yoichi Ishizuka of Teikyo University, Toshio Ogoshi of Toho University, leaders of this field, also attend the symposium and introduced the current situations in Japan by giving lectures on the overall concept & actual experiences. After the symposium, more doctors had a better understanding of aerosol therapy and have come to use it as one of the main treatment methods. In Korea, these days aerosol therapy is used for post-sinus surgery state, and airway disease such as sinusitis, rhinitis, pharyngitis and laryngitis.

Doctors in private clinics used not only antibiotics but also steroid, vasoconstrictor, mucolytics, anti-allergic drugs, anticholinergics, and aromatics and have thus enlarged the range of aerosol use. However, indications, methods and drugs for aerosol therapy are still thought to be similar to those of Japan.

Some of the recent reports made in Korea regarding research on aerosol therapy are as follows. Satisfactory results after aerosol therapy using macrolide & cefa antibiotics in patients who had underwent endoscopic sinus surgery have been obtained. Furthermore, excellent results of aerosol treatment using antibiotics in pediatric chronic sinusitis patients refractory to maximal oral antibiotic treatment have been reported. In addition, the effect of aerosol therapy was observed in rats with sinusitis. Clinically, many university hospital & private clinics are using aerosol therapy. Exact statistics have not been made, but we guess many doctors use aerosol therapy with antibiotics, steroid, vasoconstrictor, mucolytics, aromatics and increasing gradually. Korea, like other foreign countries, is currently facing problems of antibiotic overuse and this problem is severe in children. As a result, antibiotic treatment using aerosol has been noticed as an answer to this problem, and usage is increasing. However, aerosol therapy is limited because of the health insurance policy. Recently, aerosol therapy has been submitted to the Health Insurance Review Agency and is now being discussed. Many doctors including myself are making an effort for it to be passed and expect it to be soon covered by health insurance. We expect expense saving in the long term in view of health insurance. Aerosol therapy will substitute many other surgical, medical, physical therapies and medical cost will be decreased. Finally it will be benefit to insurance finance. Later, we expect aerosol therapy will be used for promoting national health.

ランチョンセミナー

Tight junctions regulation による高分子医薬品の経鼻吸収性の改善

夏目秀視（城西大学薬学部）

本号原著掲載

シンポジウム

ネブライザー機器を効果的に用いるために

司会：石塚洋一（帝京大学溝口病院）

ネブライザー機器の使用状況と問題点

大越俊夫（東邦大学医学部耳鼻咽喉科学第2講座）

本号原著掲載

耳鼻咽喉科実地医科からの注意点，要望

小山 悟（こやま耳鼻咽喉科）

本号原著掲載

ネブライザー機器の汚染とその対策

竹内万彦（三重大学医学部耳鼻咽喉科学教室）

本号原著掲載

ジェット式ネブライザーの構造と点検

吉田慶司（永島医科器械株式会社）

- 1) ジェット式ネブライザー装置を製造してきた経緯・歴史
- 2) ネブライザー装置の構造
- 3) ジェット式ネブライザー噴霧部の粒子径・噴霧能力の測定及び結果
- 4) 結果に基づいた圧力・時間の設定とネブライザー装置の点検方法

今回の研究会で、当社が1949年より55年間ネブライザー装置の製造・販売を行ってきた経緯及び歴史について、また「ジェット式ネブライザー装置の構造と点検」について報告する。

構造は、フローチャート図及び写真を基に、ジェット式ネブライザー装置からクリーンなエアが供給される仕組み・種類・メリット・デメリットを報告する。ジェット式ネブライザーについては、スプレー専用レーザー回折式粒度分布測定装置を用いて、当社製及び他社製のジェット式ネブライザー器具の、噴霧能力・流量・粒子径の測定結果を報告し、どのくらいの圧力、時間を設定することで、効果的な噴霧量・流量・粒子径が得られるか報告する。更に、装置の機能の低下を防ぎ、安全かつ確実な噴霧能力を保持するための、「毎日の点検」と「1年毎の点検」も報告する。

超音波式ネブライザーの消毒について

朝井 慶，濱口剛宏（オムロンヘルスケア（株）医療機器事業部事業企画課）

最近、医療機器や器具などの微生物汚染が重篤な院内感染を引き起こすことが指摘されており、ネブラ

イザによる院内汚染の危険性も多数報告されている。一方、米国の Centers for Disease Control (CDC) より院内感染による呼吸器感染防止のためのガイドラインが出され、例えば、異なる患者間の使用では、患者ごとに機器の消毒を推奨しているし、同一患者の使用でも24時間毎の消毒を推奨している。その他、超音波式ネブライザ内の超音波を薬剤槽に伝搬させる目的で用いる作用水は、比較的早期に汚染するとされ、超音波式ネブライザの取り扱いに関する注意事項などが記されている。今回、オムロン社製の超音波式ネブライザ NE-U17 を例として、推奨される各パーツの洗浄や消毒方法について示す。さらに、超音波式ネブライザの使用上の注意事項についても示す。