

## 第36回日本医用エアロゾル研究会記録

会 期：2012年9月7日（金）・8日（土）

会 場：海峡メッセ下関

会 長：山下 裕司

山口大学大学院医学系研究科耳鼻咽喉科分野教授

### 記念シンポジウム

#### 『感染症とエアロゾルの連携』

座長：西村忠郎（藤田保健衛生大学名誉教授）

黒野祐一（鹿児島大学大学院医歯学総合研究科耳鼻咽喉科・頭頸部外科学教授）

#### 1. 日本耳鼻咽喉科感染症研究会の歩み

馬場駿吉（名古屋市立大学名誉教授）

日本耳鼻咽喉科感染症研究会は1971年（昭和46年）12月5日、名古屋市で第1回が開催された。以来、年に1回、密度の高い研究会を続け、今回で42回を数えることになった。

耳鼻咽喉科領域は元来、呼吸機能、食物摂取機能を受け持つ諸器官による生体の最前線を形成しており、外界からの侵入微生物と真っ先に出会う部位でもある。したがって、日常診療においても、そこに発生する感染症を取り扱う頻度が極めて高い。耳鼻咽喉科の各部位別、機能別に特化された学会、研究会はその研究・臨床の深化に応じ、1950年代後半から次々に誕生してきたが、その後さらに、感染症、免疫・アレルギー、腫瘍など、耳鼻咽喉科領域を横断的にとらえ、研究することが必要であるとの認識が高まり、その流れの中で本研究会が発足することになったと言えよう。一方、当科領域においては薬物療法の面では局所に直接、薬剤を到達させる局所治療が繁用されるという特徴があり、その信頼性を確保するための研究が要請されることとなり、その一環として1977年（昭和52年）に医用エアロゾル研究会が正式発足。感染症治療の立場からも密接な関係のある両研究会は近年併催されるようになり、現在に至った。

日本耳鼻咽喉科感染症研究会のこれまでの歩みの概略を振り返ってみると、耳鼻咽喉科各部位の感染症の成立機序に関する基礎的研究、各感染症検出菌の動向と薬剤耐性化の状況およびその対策、抗菌薬の各部位への体内動態、抗菌薬の適正使用、重症感染症やHIVなどによる、特殊感染症の動向等々が議論され、様々な時代背景の変化とともに変貌する感染症の様相が明らかにされてきた。これからも微生物の逆襲に備える砦としての役割は続くに違いない。

局所療法の中でもとりわけ重要視されるエアロゾル療法をめぐる研究とも、今後一層密接な連携を保つべく、今まで以上に充実した一つの場合が用意されることになりそうである。その成果に期待したい。

## 2. 感染症研究の未来への展望

鈴木賢二（藤田保健衛生大学坂文種報徳會病院耳鼻咽喉科・頭頸部外科）

耳鼻咽喉科領域において、医用エアロゾル療法は、抗菌薬投与、抗アレルギー薬投与、各種収斂薬投与など幅広く活用されている。本療法は感染症側からみると検査、診断、治療のうちの治療分野の、さらにその一部を占めているにすぎないが、我々の領域においては重要な局所療法の一つとなっており、特にご開業の先生方の多くがいわゆるネブライザー療法を採用しておられ、耳鼻咽喉科の日常診療には欠くべからざるものとなっている。日本耳鼻咽喉科感染症研究会と日本医用エアロゾル研究会は昭和57年同時期開催の道を歩み始めてここまでやってきており、初期の頃からしばらくは、金曜日に感染症の学術講演会、土曜日にエアロゾルの学術講演会を行ってきたが、演題数の関係もあり土曜日にも感染症の演題が行われるようになり、平成20年ころからはプログラム上も両研究会がクロスオーバーし、合同開催の形をとってきた。近年ではさらに両研究会の区別がつきにくいプログラム形態となっており、ほとんど1つの学会の学術講演会のような形式となっており、合併・融合は自然な流れといえよう。本講演では、上記を踏まえ、日耳鼻感染症研究会として行ってきたこと、日耳鼻感染症研究会側からみた学会移行への道筋とメリット・デメリット、日本耳鼻咽喉科感染症研究会・エアロゾル学会がスタートできた暁の将来展望・夢等につき述べてみたい。

## 3. 日本医用エアロゾル研究会の歩み

間島雄一（三重大学名誉教授）

日本医用エアロゾル研究会は過去36年にわたってエアロゾル療法の基礎的、臨床的研究を行ってきた。中でも鼻・副鼻腔炎に対する研究は長年にわたって多施設で研究されてきた代表的なテーマであつた。本研究会の基礎的研究の一例として副鼻腔へのエアロゾルの沈着を促進させるための報告を紹介する。鼻腔にエアロゾルを沈着させるのは比較的容易であるが、副鼻腔とくに上顎洞にエアロゾルを進入させるためには副鼻腔の周期的な圧変化が不可欠である（前山／鹿児島大）。副鼻腔の周期的な圧変化を生じさせるためには鼻腔の周期的な圧変化が必要である。ジェットネブライザーにより加圧しながら、間欠的な軟口蓋拳上や鳴下運動を行うことで鼻・副鼻腔の周期的な圧変化を獲得することができる（今野／秋田大、本間／旭川医大）。鼻腔に圧変化が生じても副鼻腔自然口が開いていないと副鼻腔に圧変化は生じない。自然口の直径が大になれば副鼻腔へのエアロゾルの沈着は飛躍的に増大する（Hyo／京都市）。さらにエアロゾルを鼻腔に送り込む空気の流れを通常の層流ではなく、バイブレーション等を加えて非層流にすると副鼻腔への沈着が増大する（兵／京都市）。副鼻腔へのエアロゾルの沈着には鼻腔のエアロゾルの流れの方向も大切で、ネブライザーのノズルを鼻腔に挿入する方向を適切な角度にしなければならない（Saijyo／三重大）。

鼻・副鼻腔へのエアロゾルの沈着についての基礎的研究はほぼ完成していると言っても過言ではない。しかし、この分野も含めて本研究会で発表された優れた報告が耳鼻咽喉科医に十分に理解されてい

るとは言い難い。これまでの研究成果を広く臨床応用できるよう広報してゆくことが、今後の我々の責務の一つであろう。

近未来においてエアロゾル療法で最も注目されるのは全身疾患に対する経鼻薬物療法である。特に経口では消化管から吸収が不十分なため、注射薬しか存在しない薬物の投与経路として鼻腔が注目され、多くの薬物が海外では治験の段階にある。例えば、インシュリン、種々のホルモン薬、パーキンソン病治療薬、癌性疼痛治療薬などである。またインフルエンザに対する経鼻ワクチンは粘膜免疫を誘導してインフルエンザ感染を予防するメリットを有しており、本邦も含めて世界で開発が進められている。

このように経鼻薬物療法やワクチンの投与経路としての鼻腔が注目されてくると、投与の場としての鼻腔が病的状態であるのか否かの診断が極めて重要になってくる。何故なら病的状態では、鼻粘膜からの薬物吸収は正常状態とは異なるからである。耳鼻咽喉科医による鼻・副鼻腔疾患の診断と治療は、経鼻薬物療法施行に際して不可欠であり、この点を広く医学会に啓蒙してゆく必要があると考えられる。

#### 4. エアロゾル研究の未来への展望

内藤健晴（藤田保健衛生大学耳鼻咽喉科）

エアロゾルの吸入療法の歴史はヒポクラテスの時代（2500年前）にまで遡る。それほど古い治療法が今日まで世界で広く普及しているのは、多くの臨床家が経験的にその有効性を認めているからである。この事実こそが重大なエビデンスともいえる。その証として本邦では耳鼻咽喉科診療所収益のうちエアロゾル療法関連点数が占める割合が大きいこと（ネブライザー関連保険収入 [ネブライザー技術料 17.7%，ネブライザー薬液料 16.0%，鼻処置 15.5%，副鼻腔自然口開大処置 7.8%，喉頭処置 9.3%，合計 66.3%]）からも窺い知ることができる。このように汎用される理由として、①使用が簡便、②侵襲が少ない、③局所へ効率よく投与できる、④薬剤量が少なく済む、⑤全身作用が少ない、⑥高価な治療法でない、などが挙げられる。

上述のようにエアロゾル療法は、耳鼻咽喉科診療にとって極めて重要な治療法であるが、その作用機序の基礎的な研究や臨床的有用性についてのエビデンスが十分とはいえないところもある。過去に日本医用エアロゾル研究会では基礎的、臨床的な研究成果が発表されてきたが、基礎的な研究結果と臨床有用性とは必ずしも一致を見ないこともある。その基礎的研究の歴史の中で一部は間島雄一先生がご紹介されるので、小生は臨床での問題点と今後の展望についてお話することにする。

臨床的な問題を列記すると、①医療保険の包括化、②保険適応薬剤の問題、③薬剤の保存期間、④薬剤の副作用、⑤有用性のEBM、⑥エアロゾル発生装置の機種や進歩、⑦感染防止の問題、⑧治療回数・期間の明確化、などがある。

代表的な臨床調査報告を示すと、①エアロゾル吸入療法単独で副鼻腔炎に有効性がある、②エアロゾル吸入療法は消炎酵素薬内服に比して有意に有効性が高い、③副鼻腔自然口開放処置はエアロゾル療法に有用な処置である、などその有用性が報告されている。本研究会当日までに可及的多くその他の臨床的研究報告を渉猟し紹介することにする。

最も憂慮すべき今後の問題は、携帯用の小型のエアロゾル発声装置が広く普及し、薬液を耳鼻咽喉科

医以外の副鼻腔炎診療に専門的に携わっていない科の医師に吸入薬剤処方権が許され自宅で専門家による局所観察・処置もされないまま適切な管理のない不用意な吸入治療がされると、各耳鼻咽喉科診療所に設置されているエアロゾル発生装置による局所治療が根本的に損なわれる可能性があることである。この問題は、日本耳鼻咽喉科感染症研究会と日本医用エアロゾル研究会が融合し学会へ昇格することへの意義の一つとも考える。

## ランチョンセミナー

### 『鼻副鼻腔における局所炎症の制御とエアロゾル療法』

座長：大越俊夫（東邦大学医療センター大橋病院耳鼻咽喉科教授）

演者：竹野幸夫（広島大学大学院医歯薬学総合研究科耳鼻咽喉科・頭頸部外科）

鼻腔エアロゾル療法は、耳鼻咽喉科診療で実際に施行されている処置の構成比からみても重要なものであり、同時にドラッグデリバリーシステム（DDS）の立場からも病変部位に薬剤が直接到達して効果を発現する局所療法という意味ですぐれている。「副鼻腔炎診療の手引き」、あるいはそれに引き続き刊行された「急性鼻副鼻腔炎診療ガイドライン2010年版」においても、ネブライザー治療の有効性に関しては、「中鼻道の開大後にネブライザー薬液が副鼻腔に到達し炎症の改善が期待される」（推奨グレードC1）と推奨されている。一方で、抗菌薬含有ネブライザーの臨床的有効性について、EBMの観点から明瞭な優越性を示せた文献は未だ限られており、さらなる構築が望まれている。今回テーマとさせていただいた「鼻副鼻腔における局所炎症の制御とエアロゾル療法」という内容に関してであるが、エアロゾル療法の位置づけについて、1) 外来診療における耳鼻咽喉科処置の一環とした保存治療としての役割、2) 鼻内内視鏡手術（ESS）後の治療としての役割、といった内容で最近の知見と教室のデータを紹介させていただければと思う。

局所鼻処置とエアロゾル療法の有用性の評価については、使用薬剤の相違（抗菌剤 vs ステロイド）、あるいは病態の相違（急性 vs 慢性、化膿性 vs 好酸球性）などの要因もあり、統一的なものが未だ得られていない。しかしながら、ネブライザー薬剤に求められる薬剤感受性の観点から見ると、化膿性副鼻腔炎における代表的な起因菌である肺炎球菌、インフルエンザ菌、モラキセラ・カタラーリスには、セフメノキシム（CMIX）が最も優れた抗菌力を有している。また薬効動態の観点からみると、本療法によって十分な臨床効果が得られるためには、副鼻腔粘膜表面に薬剤が十分量の濃度を維持したまま到達し、かつ薬効が発揮できるのに十分な時間滞留可能であることが重要である。

一方で、ESS術後治療としての局所エアロゾル療法の有効性も近年、注目を浴びてきている。この背景にはESSの基本概念として、それ自体で自己完結するものではなく、副鼻腔が生理的に有する治癒機能を有効にするための条件作りの手段ととらえるべきである（市村2009）との認識がある。副鼻腔炎治療における1ステップとしての、自然口開大や粘液・痂皮の除去処置後のエアロゾル療法も紹介し

たいと思う。さらに、疫学的にも増加している好酸球性副鼻腔炎に対する薬物療法としては、ステロイド製剤（局所、全身）が、最も高い有効性に関する EBM を有しており、エアロゾル療法の新たな役割を担う可能性を秘めている。

さらに時間があれば、これらの内容に加えて鼻アレルギーと慢性副鼻腔炎患者における局所一酸化窒素（NO）濃度測定の有用性についても紹介したいと思う。気管支喘息患者では呼気中 NO 濃度の変化をモニターすることより、診断および重症度判定のパラメータとしての評価が確立している。我々の検討では、鼻呼気 NO（nasal FeNO）を指標とすることにより、通年性 HD アレルギー症例では鼻呼気 NO が有意に上昇しており、口呼気より特異度が高かった。また好酸球性副鼻腔炎患者では、ESS 後には鼻呼気 NO の有意な上昇と口呼気 NO の低下が観察された。このように鼻副鼻腔疾患における FeNO 測定は、診断と継時的な病態評価に有用な指標となる可能性を秘めている。

## 一般演題

### 1. 生理食塩水の鼻噴霧が鼻粘膜粘液線毛輸送機能に及ぼす影響

竹内万彦<sup>1)</sup>，鈴木恵理<sup>2)</sup>

1) 三重大学大学院医学研究科耳鼻咽喉・頭頸部外科

2) 小山田記念温泉病院耳鼻咽喉科

本号原著として掲載

### 2. ヒト鼻副鼻腔モデルによる副鼻腔内圧変動を用いた薬剤送達法の検討

高野 頌，玉置和也，伊藤正行（同志社大学大学院理工学研究科）

鼻副鼻腔炎への有用な治療法として期待されるエアロゾル療法は、有効薬剤をエアロゾル化して経気道的に直接患部へ送達できるため少量で有効性が得られ、全身への副作用が軽減でき、また粘膜からの薬剤の吸収が良好なため治療効果が速いなどの利点がある。しかし、特に副鼻腔は解剖生理学的に狭い自然口のみを介して鼻腔と通ずる閉鎖器官であるため、薬剤の局所投与が困難である。そして、副鼻腔内により薬剤を到達させるためには、副鼻腔への圧力変動が必要であると考えられている。本研究では、ヒト鼻副鼻腔モデルを用いて、副鼻腔に圧力変動を加え、薬剤粒子の沈着率を実験的に測定した。ここでは、副鼻腔への圧力変動の有無、内圧の圧力勾配の程度、自然口径の大きさを要因として、実験を行った。この結果、自然口径の増加にともない、薬剤粒子沈着率が増加すること、また鼻副鼻腔内圧変動により薬剤粒子沈着率が変化することが明らかとなった。これは、外部から印加する圧力勾配により、副鼻腔への薬剤流入量が増加することを示す。したがって、鼻副鼻腔炎治療におけるエアロゾル療法では、副鼻腔への圧力変化は重要な因子であると判断できた。

### 3. 治癒の遷延化した副鼻腔炎症例に対する加圧・振動型ネブライザー療法の治療効果

大木幹文，吉川 衛，山口宗太，大久保はるか，石井祥子，櫻井秀一郎，久保田俊輝，大越俊夫  
（東邦大学医療センター大橋病院耳鼻咽喉科）

本号原著として掲載

#### 4. 鼻粘膜を介した微小物質の頭蓋内輸送

三輪高喜, 志賀英明, 山本純平, 山田奏子, 酒井あや, 本下裕子, 稲垣信吾, 鈴木有子 (金沢医科大学耳鼻咽喉科)

近年, 頭蓋内疾患に対して内服や静脈内投与で頭蓋内への到達が困難な薬剤の経鼻投与が注目されている。嗅神経が主たる経路であると言われているが, まだ確証されてはいない。われわれは, 様々なアイソトープや, 成長因子などを鼻腔内投与し, その中枢への移行を動物ならびに人を用いて研究してきた。今回は, 鼻腔内に投与したインスリン様成長因子-I (IGF-I) と塩化タリウム (TI-201) の脳内への集積様式の違いから, 投与物質により移送経路が異なる可能性が示唆されたため, 実験結果を基に検討した結果を報告する。マウスを用いた実験では, 両者とも最初に脳内に移行したことから, 何らかの神経を介した経路が最も考えられ, その移送は嗅神経の切断により抑制されたことから, 嗅神経を介した移送がもっとも考えられた。嗅神経を介した移送を考える場合, 神経周囲を通る perineural migration とイオンチャンネルを介して神経軸索内を通る axonal transport の2通りの経路が考えられるが, IGF-I が大脳前部まで到達したのに対して TI-201 は嗅球までにとどまったことから, 前者では perineural migration の可能性が高いことが示唆された。一方後者では axonal transport の可能性が考えられるが, 実験系の状況から現時点では断定できない。嗅神経を介した物質輸送は, 疾患の治療のみならず, 検査手技としての可能性も有しており, 今後の研究の進歩が望まれる。

#### 5. アンチ・ドーピングを考慮した一般用医薬品第一類に関する検討

羽生祥子, 宮崎智子, 吉山友二 (北里大学薬学部臨床薬学研究・教育センター保険薬局学)

本号原著として掲載

#### 6. 鼻中隔彎曲がエアロゾルの鼻腔内輸送および副鼻腔への移行特性に及ぼす影響

山本高久<sup>1)</sup>, 中田誠一<sup>2)</sup>, 藤井直子<sup>3)</sup>, 藤澤利行<sup>2)</sup>, 鈴木賢二<sup>2)</sup>

- 1) 岐阜工業高等専門学校機械工学科
- 2) 藤田保健衛生大学坂文種報徳會病院耳鼻咽喉科
- 3) 藤田保健衛生大学坂文種報徳會病院放射線科

本号原著として掲載

#### 7. 特発性肺線維症に対するスーパーオキシドジスムターゼ吸入療法の検討

—粒子径の比較検討—

吉山友二<sup>1)</sup>, 丹治勇人<sup>2)</sup>, 朝井 慶<sup>3)</sup>, 水島 徹<sup>2)</sup>

- 1) 北里大学薬学部臨床薬学研究・教育センター保険薬局学
- 2) LTT バイオファーマ臨床開発部
- 3) オムロンヘルスケア株式会社学術技術部

【目的】 特発性肺線維症 (Idiopathic Pulmonary Fibrosis : IPF) は, 繰り返し行われる肺傷害に対する異常な組織修復により, 組織が線維化することと考えられており, 活性酸素 (ROS) はこの肺傷害の

主な原因である。抗酸化分子のスーパーオキシドジスムターゼ（SOD）はIPF治療薬として注目されてきた。しかしながら、組織親和性が低い、血中半減期が短いことから、DDS製剤であるレシチン化SODを開発した。今回、新規治療薬候補としてのレシチン化SOD吸入療法を確立するために、粒子径を比較検討した。

【方法】 レシチン化SODの20mgを5%xylytolあるいは精製水を溶媒とした試験液について、2種類の吸入器であるオムロンNE-U07あるいはPARI LCスプリントで噴霧した際の粒子径をレーザー法で比較検討した。

【結果】 5%xylytol溶液の平均粒子径は、オムロンNE-U07で $4.52 \pm 0.47 \mu\text{m}$ とPARI LCスプリントで $3.93 \pm 0.33 \mu\text{m}$ であった。また、精製水を溶媒とした試験液の平均粒子径は、オムロンNE-U07で $4.65 \pm 0.30 \mu\text{m}$ とPARI LCスプリントで $4.97 \pm 0.13 \mu\text{m}$ であった。

【考察】 新規開発されたレシチン化SODは、培養ヒト血管内皮細胞への高い親和性を有する特性から、有効性と安全性の面からも新規治療薬候補として吸入療法が注目される。エアロゾル療法は、安定性の良い微粒子が比較的均一に得られることに加えて、病変部位に薬剤が直接到達して効果を発現する理想的な局所療法であり、各科領域において有用視されている。それだけに、粒子径や分布、噴霧濃度や霧化量を適正とするための工学的検証も見過ごせない。今回、粒子径を比較検討したところ、吸入器による粒子径の大きな変動は認められず安定した治療効果が期待できることが示唆された。