

## 記念シンポジウム

# 日本医用エアロゾル研究会の歩み

間島 雄一

津市

### Noteworthy reports on aerosol research in Japan Society for Aerosols in Medicine

Tsu city

Yuichi MAJIMA

The Japan Society for Aerosols in Medicine was founded in 1977. Many excellent and interesting researches were reported and discussed in the society meeting. The following subjects are noteworthy reports reviewed in this article.

The time effects of nebulization on the concentrations of antibiotic solutions. Absorption of chemicals from nasal mucosa under various conditions. Intranasal distribution of aerosols generated by metered dose inhaler. Animal model sensitized by antigen aerosols. Effects of hyperthermic aerosols on allergic rhinitis. Clinical evaluation in aerosol therapy in larynx. Microbial contamination and decontamination of nebulizer apparatus. Indoor air pollution by nebulizer particles. Randomized controlled study of aerosol therapy in chronic sinusitis. Effects of aerosol therapy on X-ray findings in chronic sinusitis patients. Maxillary sinus airflow with and without intrasinus airpressure changes. Intranasal and intrasinus airpressure changes at velopharyngeal closure during jet nebulization. Deposition of aerosol particles in the paranasal sinuses. Efficacy of cleaning and widening of middle nasal meatus in the nebulizer treatment. Aerosol deposition in the maxillary and ethmoidal sinuses after endoscopic sinus surgery.

#### 1. はじめに

日本医用エアロゾル研究会が発足したのが1977年であった。それから36年、エアロゾルに関する様々な発表が本研究会で行われてきた。発足当時は耳鼻咽喉科領域のエアロゾル療法についての研究に特化していたが、回を経るにつれエア

ロゾル療法を中心に耳鼻咽喉科領域の局所薬物療法など、発表内容が広がりつつ今日に至っている。その記録は第16回までは日本医用エアロゾル研究会記録集として、第17回以降は耳鼻咽喉科展望誌の別冊として残されている。本稿では、この記録を参考に本研究会の歩みをたどってみた。

## 2. 研究会における注目すべき報告

本研究会で報告された注目すべき報告を Table 1 に示した。大橋ら<sup>1)</sup>は超音波ネブライザーや薬液内臓式のジェットネブライザーでは繰り返し使用していると、薬液の溶媒が蒸発して、時間の経過とともに薬液濃度が上昇してくることを示した。したがって、薬液槽の薬液が減少してきた時点で薬液の追加を繰り返すと、どんどん薬液濃度が上昇してゆく可能性があることに注意せねばならない。

鼻腔粘膜に投与された薬物の鼻腔粘膜透過性は正常状態に比べアレルギー性鼻炎や慢性副鼻腔炎、鼻茸では亢進している<sup>2)</sup>。一方、慢性副鼻腔炎鼻汁が鼻粘膜表面に存在すると鼻粘膜からの薬物吸収は大きく減少する<sup>3)</sup>。我々耳鼻咽喉科医にとって病的状態における鼻粘膜透過性の亢進はいかんともし難いが、鼻汁の除去は容易である。薬物投与前に鼻汁を除き、鼻粘膜からの薬物吸収に及ぼす因子を少しでも除いておくことは大切であろう。

鼻用定量噴霧器とは局所ステロイド薬や経鼻投与薬を鼻腔に噴霧する際に用いられる容器である。鼻用定量噴霧器により投与された薬物が鼻腔内に広く分布し、鼻腔内に分布が留まって鼻腔より後方の上咽頭や下気道に到達しないことが理想である。佐藤ら<sup>4)</sup>は鼻腔モデルを用い鼻用定量

噴霧器についての詳細な検討を報告した。昨今の製薬会社は鼻用定量噴霧器の機能や使用方法（患者が鼻用定量噴霧器を用いる際の注意点）についての検討や啓蒙を軽んじている傾向があるように見受けられることから、耳鼻咽喉科医がイニシアティブをとってこれらの点を改善してゆくべきであろう。

動物モデルは病態の解明や薬物効果の基礎的な情報を得るために不可欠である。アレルギー性鼻炎や気管支喘息の動物モデルの作成に抗原をエアロゾルで投与する気道感作は現在では普通に行われているが、馬場ら<sup>5)</sup>の報告は、これに先鞭をつけるものであった。

鼻局所温熱療法はアレルギー性鼻炎の症状改善に有効である。鼻局所温熱療法が医療保険適応を得るに当たって、基礎的、臨床的研究が本研究会で活発になされた<sup>6)</sup>。現在では医療保険適応を外れたが、43℃の水蒸気を利用してアレルギー性鼻炎症状を改善することができる本法は、薬物使用に注意を要する妊婦などの治療に最適であり、より利用されて良い治療法であろう。

喉頭ネブライザーは耳鼻咽喉科医にとって喉頭疾患の治療手段の一つとして大切であるが、その基礎的、臨床的研究は比較的少なかった。本研究会では1994、1995年と二度にわたって、シンポジウムが開催されており<sup>7,8)</sup>、集中的に検討された。その詳細は記録集を参考にされたいが、著者にとっては、患者に「エー」と発声させながら喉頭ネブライザーを行うと、薬液の喉頭への沈着が増強するという知見が印象的であった。

ネブライザー機器からの細菌の検出については薬液内臓式のネブライザーユニットから、かなりの高い頻度で細菌が検出された。その多くはブドウ糖非発酵グラム陰性桿菌であり<sup>9,10)</sup>、適切な消毒で細菌の検出は改善された<sup>10)</sup>。ネブライザー機器の消毒は重要で次亜塩素酸ナトリウムやグルタラルで洗浄後、乾燥させることが大切であることが指摘された<sup>11)</sup>。ネブライザー施行時に呼気とともに排泄されるエアロゾルによる室内汚染の可

Table 1 Noteworthy reports on aerosol research in Japan Society for Aerosols in Medicine

---

ネブライザー薬液濃度の経時的研究 (大越 1990)
気道粘膜からの薬物吸収 (林 1989, 間島 1991)
定量噴霧器によるエアロゾルの鼻内分布 (佐藤 1982)
エアロゾルを用いた気道感作実験 (馬場 1984)
鼻局所温熱エアロゾル療法 (矢野 1987)
喉頭ネブライザーに関するシンポジウム (1995, 1996)
ネブライザー機器の汚染と消毒 (山本 1996, 勝井 2005, 竹内 2005)
エアロゾル粒子の室内汚染 (平田 1997)
慢性副鼻腔炎に対するエアロゾル療法の効果 無作為比較試験 (鈴木 2002)
X線画像所見に及ぼす効果 (間島 1988, 竹野 2002)
副鼻腔へのエアロゾル粒子到達を高めるための基礎的研究 副鼻腔の圧変化の必要性 (前山 1989)
嚥下運動時の鼻・副鼻腔の圧変化 (今野 1979, 本間 1996)
副鼻腔へのエアロゾル粒子沈着の数値計算 (Hyo 1989, 高野 1990)
副鼻腔自然口開放処置の有効性 (木村 2002)
鼻内副鼻腔手術後の副鼻腔へのエアロゾル沈着について(西條 2000, Saijo 2004)

---

能性が報告され、汚染を防ぐ手段としてネブライザー機器の上方に換気扇を設置することが推奨された<sup>12)</sup>。ネブライザー機器の微生物汚染や室内汚染はネブライザー療法の短所といえるものであるが、これらに対する具体的な解決方法が提示されており、大いに活用されるべきである。

### 3. エアロゾル療法の慢性副鼻腔炎に及ぼす効果

エアロゾル療法は慢性副鼻腔炎治療に欠くことのできないものであり、その効果については1987年にパネルで、2001年にシンポジウムで検討されている。いずれにおいてもエアロゾル療法は慢性副鼻腔炎治療に有効であるとの結論であるが、その中で印象的なものをいくつか示したい。間島ら<sup>13)</sup>は成人142例と小児136例に週2回、最低2カ月の鼻ネブライザーを施行し、治療前後のWaters法で撮影したX線写真の上顎洞陰影の黒化度を黒化度計を用いて測定した。その結果、成人では治療後、有意に上顎洞陰影が改善したが小児では有意の改善が認められなかった。鈴木ら<sup>14)</sup>は無作為に割りつけられたネブライザー群(18例)と経口の消炎酵素剤投与群(15例)の臨床効果を比較検討し、前者の有効率は77.8%で、後者のそれは26.7%であり、有意にネブライザー群が経口投与群に比し臨床効果が優れていたと報告した。竹野ら<sup>15)</sup>は無作為割付比較試験で無処置群とネブライザー群に治療前後のCT画像を点数化して比較検討し、ネブライザー群が無処置群に比し有意にCTスコアが改善したとしている。

慢性副鼻腔炎は鼻腔のみならず副鼻腔に病変があるわけで、エアロゾル粒子が副鼻腔に到達することが大切である。当研究会では発足当時より、副鼻腔にエアロゾルの到達を高めるための基礎的研究が継続されて行われてきたので、その一部を紹介する。鼻腔にエアロゾル発生装置からエアロゾルを送りこんでも、副鼻腔、とくに上顎洞にエアロゾル粒子が沈着するためには、上顎洞の圧変化が必要である<sup>16)</sup>。副鼻腔の圧変化を生じさせる

ためには、まず鼻腔に圧変化を生じさせねばならない。ジェットネブライザーを健常成人に施行して、その流量を0.5~3L/分と流量を変えながら嚥下運動を行った際の鼻腔内圧を測定すると、流量が増加するに従って嚥下時の鼻腔内圧は増大した<sup>17)</sup>。軟口蓋を挙上して鼻腔と中咽頭との交通を遮断するvelopharyngeal closureは嚥下運動と同様に鼻腔内圧を上げることができる。この時に上顎洞の圧変化は30~40cmH<sub>2</sub>Oと高い圧変化を得ることが出来た<sup>18)</sup>。すなわち、副鼻腔にエアロゾルを投与する場合、ジェットネブライザーのように強い流量で鼻腔にエアロゾル粒子を送り込み、頻回に嚥下運動を繰り返すことが必要である。副鼻腔への粒子沈着は10cmH<sub>2</sub>Oの圧変化において、副鼻腔自然口の直径が1, 2, 3mmと増加するにつれ、増加し、自然口の直径が3mmの場合、粒子径が10 $\mu$ m前後の大きさの粒子が最も多く副鼻腔に沈着した<sup>19, 20)</sup>。薬剤量は粒子直径の3乗に比例することが知られており、それゆえ鼻腔、副鼻腔に投与するエアロゾルの粒子径は到達しやすい範囲では大きい方が有利である。このような点を考慮に入れば、副鼻腔に投与するエアロゾル粒子は5~10 $\mu$ mが適切であろう。もちろん副鼻腔の自然口が閉鎖していないことが重要であり、エアロゾル療法に先立つ副鼻腔自然口処置は欠くことのできないものである。ネブライザー施行前に副鼻腔自然口処置を行った群と非処置群とでは自覚症状スコアでもX線写真における上顎洞と篩骨洞のスコアを加えたものの比較でも処置群が非処置群に比べ有意にスコアが改善した<sup>21)</sup>。

鼻腔・副鼻腔にエアロゾル粒子をより多く沈着させるためにはエアロゾル粒子に振動を加えると良いことが知られている。特に自然口が狭い場合に副鼻腔へエアロゾルを到達させ易いといわれている<sup>22)</sup>。近年、鼻副鼻腔炎の治療に医療機器としてバリ・ジューヌスが販売されているが、これはジェットネブライザーに振動機能を持たせたものである。ジェットネブライザーであるから嚥下運動やvelopharyngeal closure時には鼻腔、副鼻

腔の圧を上げることが可能であり、それにバイブレーション機能があることで、より効果的に副鼻腔にエアロゾル粒子を送りこめる可能性が高い。

慢性副鼻腔炎の手術的治療の大部分に内視鏡下鼻内副鼻腔手術が施行される昨今、鼻内副鼻腔手術後のエアロゾル療法は臨床的にも重要である。手術後の患者にジェットネブライザーと超音波ネブライザーで塩酸セフメノキシムを鼻腔に投与すると両ネブライザーともに下鼻甲介、上顎洞、後部篩骨洞の順に薬液は多く沈着し、超音波ネブライザーに比べジェットネブライザーの方がはるかに多量の薬液を沈着させることが出来たことから、内視鏡下鼻内副鼻腔手術後のジェットネブライザーによる薬物療法は有用であろう<sup>23)</sup>。

鼻腔に挿入するネブライザーノズルの角度も大切であり、鼻腔底に対して約45度の角度がostiomeatal complex、上顎洞、篩骨洞へエアロゾル粒子を有効に沈着させる<sup>24)</sup>。

慢性副鼻腔炎に対するエアロゾル療法の基礎的研究は諸兄の努力のかいあって、本邦では欧米のそれをはるかに凌駕している。しかし、それらの研究が、本邦の耳鼻咽喉科医に広く浸透しているとは言い難い。あまりにも研究会内での検討に力を注ぎ、研究結果の啓蒙を怠った結果ともいえる。今後は、これまでに蓄積された優れた研究結果を広く耳鼻咽喉科医に啓蒙し、耳鼻咽喉科医のエアロゾル療法に対する理解を深めてゆくべきであろう。

#### 4. エアロゾル療法の近未来

耳鼻咽喉科医としてはエアロゾル療法を大切に活用してゆくべきであるが、医療全般へのエアロゾル療法の応用として、大いに活用が期待されているのは、薬物の全身投与を目的とした経鼻薬物療法である。例えばインシュリンを例にとると、インシュリンは経口では効果を発揮できないが故に、皮下注射で投与せねばならない。毎日、決められた時間に行うインシュリンの皮下注射を経鼻投与で代用できれば、患者にとって朗報であろう。

インシュリンの経鼻投与は臨床応用に向けて開発が進められているという。インシュリンのように消化管から吸収の悪い薬物や、肝臓で最初の通過代謝を受けやすい薬物は、経鼻投与が良いと云われている。他に現在開発中の薬物は多数あり、それらは性ホルモン、パーキンソン病治療薬、癌性疼痛・術後疼痛治療薬、降圧薬、インターフェロンまたはそのインデューサー、インフルエンザ、パラインフルエンザワクチンなど多義にわたる。

今後、このような経鼻投与薬が臨床に应用されてくると鼻疾患の有無の診断が重要になってくる。何故なら、すでに述べた如く、病的状態の鼻粘膜は薬物の透過性が亢進しており、また病的鼻汁の存在は薬物吸収を阻害するからである。経鼻薬物療法を行うに際しては耳鼻咽喉科医を必ず受診して、鼻・副鼻腔疾患の有無を確認するシステムの構築と啓蒙がなされるべきである。そして、他科から耳鼻咽喉科医へ依頼があれば、全ての耳鼻咽喉科医がこれに答えて経鼻薬物療法についての適切な示唆を与えることが出来る環境整備が期待される。

#### 5. おわりに

ここに示したエアロゾル研究会における報告は、ほんの一部である。これ以外にも耳鼻咽喉科領域を中心とした局所療法に関する、多岐にわたる興味深い報告が多数なされてきた。これらを広く世に啓蒙してゆくことが本研究会の責務であるとともに、常に新しい分野を開拓してゆく努力をこれまで以上に期待したい。

#### 参 考 文 献

- 1) 大越俊夫, 白井信郎: ネブライザー濃度の経時的変化. 第13回医用エアロゾル研究会報告 80-83, 1990.
- 2) 間島雄一, 坂倉康夫, 林 秀俊, 他: 鼻粘膜の透過性について. 第14回医用エアロゾル研究会報告 38-40, 1991.
- 3) 林 秀俊, 間島雄一, 坂倉康夫: 鼻汁介在に

- よる気道粘膜よりの薬剤吸収障害について.  
第12回医用エアロゾル研究会報告 35-37,  
1989.
- 4) 佐藤良暢, 兵 昇, 高野 聡, 他: ステロイ  
ドエアロゾル剤の鼻腔内分布. 第5回医用エ  
アロゾル研究会報告 9-11, 1982.
- 5) 馬場駿吉, 武藤 人: エアロゾルによる実験  
的気道感作. 第7回医用エアロゾル研究会報  
告 32-33, 1984.
- 6) 矢野博美: 鼻局所温熱エアロゾル療法の基礎  
と臨床. 第10回医用エアロゾル研究会報告  
101-103, 1987.
- 7) 喉頭ネブライザー療法をめぐる諸問題: 耳展  
38 (補2): 139-178, 1995.
- 8) 喉頭ネブライザー療法の基礎と臨床-炎症性  
喉頭疾患を中心に-. 耳展 39 (補2): 162-  
203, 1996.
- 9) 勝井則明, 真鍋美智子, 喜多英二: ネブライ  
ザーの微生物汚染対策. 耳展 48 (補1): 3  
-8, 2005.
- 10) 竹内万彦, 今西宜義, 間島雄一: ネブライザー  
機器の消毒. 耳展 48 (補1): 40-43, 2005.
- 11) 山本邦夫, 石塚洋一, 今村祐佳子, 他: ネブ  
ライザー機器の消毒法の検討. 耳展 39 (補  
2): 123-127, 1996.
- 12) 平田したう, 立川隆治, 福島典之, 他: エア  
ロゾル粒子が室内環境に及ぼす影響につい  
て. 耳展 40 (補3): 195-200, 1997.
- 13) 間島雄一, 坂倉康夫, 原田輝彦, 他: ネブラ  
イザー療法の慢性副鼻腔炎に及ぼす効果. 松  
永 亨, 坂倉康夫編: ネブラウザー療法の適  
応と限界. 10~17頁, 1988.
- 14) 鈴木賢二: 慢性副鼻腔炎に対する  
randomized controlled study-エアロゾル療  
法(セフメノキシム+ステロイド剤) vs 経口  
消炎酵素剤. 耳展 45 (補1): 17-20, 2002.
- 15) 竹野幸夫, 夜陣紘治, 小村 良: 副鼻腔陰影  
に及ぼすエアロゾル療法の効果. 耳展 45 (補  
1): 21-25, 2002.
- 16) 前山拓夫, 渡辺莊郁, 大山 勝, 他: 上・下  
気道の気流動態-エアロゾルの立場から-  
副鼻腔. 第12回医用エアロゾル研究会報  
告 65-72, 1989.
- 17) 本間 裕, 横山貴康, 野中 聡, 他: ジェッ  
トネブライザー施行時の嚥下による鼻腔内圧  
の変化. 耳展 39 (補2): 137-140, 1996.
- 18) 今野昭義, 井谷 修: 副鼻腔炎に対するエア  
ロゾル療法の問題点-鼻副鼻腔換気の立場  
より-. 第2回医用エアロゾル研究会報告  
12, 1979.
- 19) Hyo N, Takano H, Hyo Y: Particle  
deposition efficiency of therapeutic aerosols  
in the human maxillary sinus. *Rhinology*  
27: 17-26, 1989.
- 20) 高野 頌: エアロゾル療法の工学的課題.  
第13回医用エアロゾル研究会報告 55-63,  
1990.
- 21) 木村有一, 山田竹千代, 藤枝重治, 他: ネブ  
ライザー療法における副鼻腔自然口開放処置  
(中鼻道処置)の有効性. 耳展 45 (補1):  
26-30, 2002.
- 22) 兵 昇, 佐藤良暢, 高野 頌, 他: 副鼻腔  
自然口の大きさとエアロゾル粒径との関係.  
第4回医用エアロゾル研究会報告 18-19,  
1981.
- 23) 西城隆一郎, 間島雄一, 兵 昇, 他: 鼻内手  
術後副鼻腔へのエアロゾル到達濃度の検討.  
耳展 43 (補1): 11-14, 2000.
- 24) Saijo R, Majima Y, Hyo N, et al: Particle  
deposition of therapeutic aerosols in the  
nose and paranasal sinuses after transnasal  
sinus surgery. *Am J Rhinol* 18: 1-7, 2004.

連絡先: 間島雄一

〒514-0061

津市一身田上津部田1504-53

TEL 059-231-6846 FAX 059-231-6846