EXPERIMENTAL STUDY ON PENETRATION OF AEROSOL
INTO THE PARANASAL CAVITY BY VIBRATION

AKIYOSHI KONNO, M. D. and OSAMU ITANI, M. D.

*Department of Otolaryngology Akita University, School of Medicine**(Director: K. Togawa, M. D.)*

Penetration of aerosol into the paranasal cavity by vibration was investigated using a simple model of the nasal and paranasal cavity connected each other with the model ostium which has various diameters. Nasal vibrator used was the aerosol vibrator QV-301W (Nihon Kohden). Amplitude of pressure change and the wave pattern produced by vibration were recorded simultaneously both in the nasal and paranasal cavity using pressure transducer (Statham P 50) and cathode-ray oscillograph to evaluate the effect of diminished patency of the model ostium upon pressure damping through the ostium.

When the diameter of the model ostium was more than 1.5mm, amplitude of the pressure change in the paranasal cavity was larger than that in the nasal cavity due to resonance and reflex of the pressure waves in the ostium and the paranasal cavity. When the diameter of the ostium decreased to less than 1.0mm, amplitude of the pressure change in the paranasal sinus decreased markedly.

Effect of vibration upon penetration of aerosol of antibiotics into the paranasal cavity was evaluated by bioassay using cup method with bacillus subtilis ATCC 6633. Surface DKB concentration in the paranasal cavity was measured, when 5% solution of 100mg of 3', 4'-dideoxykanamycin B (DKB) was nebulized by the jet type nebulizer into the nasal model. When vibration output was 120dB in intensity and 120Hz in frequency, surface DKB concentration in the paranasal cavity was $31 \pm 7.2 \sim 2.8 \pm 2.2 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ in correspondence with ostium diameter ranging from 3.0mm to 1.0mm, which decreased to $0.39 \pm 0.04 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ in the model with ostium diameter of 0.5mm.

Penetration of aerosol into the paranasal cavity was affected largely by frequency and amplitude of pressure changes in the paranasal cavity.

A84—0013—33125

Vibration によるエアロゾルの副鼻腔移行

— 基礎的検討 —

秋田大学医学部耳鼻咽喉科学教室（主任：戸川 清教授）

今 野 昭 義，井 谷 修

1. はじめに

エアロゾル療法は上気道の炎症性疾患に対して最も広

く用いられている治療法の一つであり、患者にとっても
医師にとっても簡便であり、局所に薬物を直接作用させ

(100mg) をジェット型 ネブライザーにより エアロゾルとして鼻腔モデル内に流した. nebulization 終了後30分間放置し, 副鼻腔モデル内に移動した DKB が壁面に塗布した汚紙に吸着されるのを待って, 副鼻腔モデルを分解し, 汚紙片をとり出した. 汚紙片に吸着された DKB 濃度は bacillus subtilis ATCC 6633 株を用いたカップ法による bioassay にて測定した.

3. 成績

1. vibration 付加による鼻腔および副鼻腔モデル内圧変化

vibration または間歇的に鼻腔内加圧を行わない限り, 単純な nebulization の方法では副鼻腔モデル内に圧変化はおこらない. 120Hz の周波数で最高出力 (120dB) の vibration を加えた際にみられる鼻腔および副鼻腔モデル内の圧力変化を図2に示す. 鼻腔内における圧変化は規則的なサインカーブを示すが, 自然孔モデルの内径が 1.5mm 以上の時は副鼻腔内における圧波形は複雑となり, 振幅は鼻腔内における圧変化の振幅よりも大きくなる. これは自然孔部または副鼻腔モデル内に振動波の反射・共振がおこったためであり, 波形は鼻腔, 副鼻腔モデルの形態によって容易に変化するものと思われる. 鼻腔内圧 1.2mmH₂O であるのに対して自然孔内径 3.0 mm のモデルでは 1.63mmH₂O の副鼻腔内圧変化が記

図2 鼻腔内 Vibration (120dB, 120Hz) 付加による副鼻腔内圧変化
A: 鼻腔内圧変化
B: 副鼻腔内圧変化 (自然孔内径 3mm)
C: 副鼻腔内圧変化 (自然孔内径 0.5mm)
横軸は時間経過 (1 コマ 22.5msec), 縦軸は圧 (1 コマ 2mmH₂O) を示す

表 1

鼻腔内 vibration 付加によるモデル副鼻腔内圧変化

		モデル副鼻腔内圧 (mm H ₂ O)						鼻腔内圧 (mm H ₂ O)
		モデル自然孔内径 (mm)						
		0.5	1.0	1.5	2.0	2.5	3.0	
単耗 nebulization		0	0	0	0	0	0	0
鼻腔内 vibration 付加	80 Hz	0.33	0.73	1.08	1.08	1.13	1.23	0.95
	100 Hz	0.33	0.75	1.13	1.23	1.38	1.45	1.08
	120 Hz	0.33	0.88	1.38	1.55	1.58	1.63	1.2

表 2

5% DKB 2mL (100mg) 吸入時の
モデル上顎洞表面 DKB 濃度 ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)

		モデル自然孔内径 (mm)					
		0.5	1.0	1.5	2.0	2.5	3.0
単純 nebulization		0	0	0	0	0	0
鼻腔内 vibration 付加	80 db	0.15 ± 0.06	0.20 ± 0.03	0.36 ± 0.16	1.27 ± 0.47	1.42 ± 0.40	1.89 ± 0.93
	120 db	0.39 ± 0.04	2.8 ± 2.2	5.9 ± 3.6	14.1 ± 12.9	18.5 ± 11.8	31 ± 7.2

録され, 自然孔内径が 2.0mm, 1.0mm と減少するに従って副鼻腔内圧は 1.55mmH₂O, 0.88mmH₂O と次第に減少した. 自然孔内径が 1.0mm 以下になると副鼻腔内圧変化の振幅は急激に減少したが, 自然孔内径 0.5mm の場合でも 0.33mmH₂O の圧変化が記録された. また周波数の減少と共に圧変化の振幅も減少したが, これは本器の周波数特性による (表 1).

2. 副鼻腔モデル内抗生物質 (DKB) 移行濃度

5% DKB 2cc (100mg) の鼻腔モデル内への nebulization によって副鼻腔モデル内壁面に吸着された DKB 濃度を 3 回反覆測定した際の平均値として表 2 に示す. vibration または鼻腔内加圧を行わない状態では自然孔内径 3mm に到るまで副鼻腔モデル内では DKB は記録されなかった. 振動数 120Hz, 最高出力で vibration を付加すると自然孔内径 3.0mm の場合には $31 \pm 7.2 \mu\text{g}/\text{cm}^2$, 内径 2.0mm および 1.0mm の場合にはそれぞれ $14.1 \pm 12.9 \mu\text{g}/\text{cm}^2$, $2.8 \pm 2.2 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ の DKB が

記録された。自然孔内径が 1.0mm 以下になると副鼻腔モデルへの薬物移行は急激に減少したが、自然孔内径 0.5mm の場合にも $0.39 \pm 0.04 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ の DKB 移行が記録された。

5. 考 察

エアロゾル療法による副鼻腔への薬物移行は副鼻腔内の圧変化によっておこり、これには自然孔がある程度以上開存しており、副鼻腔内に圧変化がおこることが必須条件となる。副鼻腔内に薬物移行をおこすためには、副鼻腔内に間歇的に大きい圧を加えるか、または圧は小さくとも頻回の加圧を行えばよい。vibration 付加ネブライザーは鼻腔内圧変化の頻度を 80~120Hz と著明に増すことによって副鼻腔の換気量、ひいては副鼻腔への薬物移行を増すことを目的として欧州において開発されたものである⁶⁾⁷⁾⁸⁾。今回のモデル実験の成績よりみても副鼻腔自然孔がある程度以上開存してしている限り、通常の nebulization に vibration を付加することにより副鼻腔への薬物移行は著明に増加しており、病原菌に対して感受性のある適当な抗生物質を十分な量用いれば、副鼻腔への薬物到達量は MIC を越すことが期待できるものと思われる。vibration 療法は患者側には使用上何の技術をも必要とせず、小児にも用い得る利点がある。しかし本法においても副鼻腔に対するエアロゾル療法そのものの限界がある。すなわち本法によって自然孔を介する副鼻腔への十分な薬物移行を期待するためには自然孔は少なくとも直径 1.0mm 以上は開存している必要がある。臨床的にみると上顎洞穿刺によって上顎洞洗滌液中に膿汁が認められる症例の 84.6%では上顎洞自然孔は高度に狭窄しており、以上の条件を満たさない⁹⁾¹⁰⁾。このような症例に対してはどのような方法を用いるにせよ自然孔を介する副鼻腔への十分な薬物移行は期待し難い。慢性副鼻腔炎が軽症化しつつある今日、適応症例を選び、また病変の強い症例では予め鼻内手術を行ない、鼻腔と副鼻腔との十分な交通路をつけた上でエアロゾル療法を行なう必要がある。更に感受性のある薬物を十分な量用いる必要があるが、例えば DKB 100mg を経鼻的に nebulization 行った際にみられる気道粘膜、特に鼻腔粘膜を経由する血中 DKB 濃度は staphylococcus aureus のように感受性の高い細菌に対しては十分に MIC を越し、エアロゾル療法の気道粘膜に対する直接効果と同時に抗生物質血中濃度上昇による効果も期待できる¹⁰⁾¹¹⁾。通常の nebulization を行った場合、薬物の多くは鼻

腔前部に沈着するが vibration 付加によって、鼻粘膜全体に薬物が沈着することになり、鼻粘膜経由の血中薬物濃度はさらに上昇するものと思われる。副鼻腔への薬物移行を一層促進させるためには兵⁴⁾⁵⁾が報告するように、vibration と同時に間歇的に鼻腔内加圧を行う必要がある。高周波数の小さい圧変化によって副鼻腔自然孔付近に漂うエアロゾル粒子は間歇的な大きい加圧によって、副鼻腔の深部へと移動し、薬物移行の効率はさらに向上するが、今回実験に用いた vibrator QV-301W では器械の構造上、鼻腔内加圧を行うことはできなかった。

5. ま と め

aerosol vibrator QV-301W (日本光電)を用い、鼻腔内のエアロゾル粒子が vibration により副鼻腔にどのように移行するのかモデル実験によって検討した。副鼻腔へのエアロゾル粒子移行の程度は副鼻腔内圧変化の大きさと圧変化の頻度に左右され、今回用いた単純な鼻腔モデルでは vibration または加圧を行わない状態では、副鼻腔への薬物移行は全く認められなかった。vibration 付加により自然孔内径が 1.5mm 以上の時には振動波の反射、共鳴により副鼻腔内では鼻腔内よりも大きい圧の振幅が記録された。モデル自然孔内径が 1.0mm 以下になると副鼻腔内圧変化の振幅は高度に減少した。vibration 出力 120dB, 120Hz で 5% DKB 100mg のエアロゾルに vibration を加えると自然孔内径 3.0~1.0mm の場合にはモデル副鼻腔表面における DKB 濃度は $31 \pm 7.2 \sim 2.8 \pm 2.2 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ に達した。自然孔内径が 1.0mm 以下になると副鼻腔への薬物移行量は高度に減少した。副鼻腔への薬物移行という点では従来の方法と比較して明らかに優れているが、慢性副鼻腔炎に対するエアロゾル療法の限界と適応を理解した上で用いる必要がある。

参 考 文 献

- 1) Barach A L: Penicillin aerosol and negative pressure in treatment of sinusitis. Amer J Med. 1: 268-290, 1946.
- 2) 西端驥一 他: 鼻炎および副鼻腔炎の化学療法の研究. 日耳鼻 52: 19-20, 1949.
- 3) 兵 昇 他: 鼻副鼻腔炎に対するペニシリン酸素霧滴陰圧療法について (第1法). 耳鼻臨床 42: 146-150, 1950.

- 4) 兵 昇: UDV (Ultraschall-Druck-Vibrations-Aerosol-Geräte) の性能の紹介. 耳展 21: 603-605, 1978.
 - 5) 兵 昇: ファイブラチオンス・エアロゾル療法, 特にUDVの有用性に就て. 耳鼻, 25: 補4, 611-614, 1979.
 - 6) Zippel R, Corrad M and Meyer P: Über die Gänglichkeit des Kieferhöhlenostiums für herkommliche Vibrations-Ultraschall-Aerosole bei chronischer Sinusitis maxillaris. Z Laryng Rhinol 48: 640-644, 1969.
 - 7) Wijngaarden H and Fokkens J: The principle of the "aérosol sonique". ORL 35: 111-116, 1973.
 - 8) Kummer A: Eine neue physikalische Therapie in der Otorhinolaryngologie. Z. physikalische Medizin. 6: 249-251, 1977.
 - 9) 今野和義 他: 上顎洞内圧変動よりみた上顎洞自然孔の閉塞. その基礎と臨床. 日耳鼻 72: 66-74, 1969.
 - 10) 今野昭義: エアロゾル療法と鼻副鼻腔のエアロダイナミックス. 耳鼻 25: 補4, 563-574, 1979.
 - 11) 坂倉康夫 他: 鼻粘膜からの抗生物質の吸収について. 耳鼻臨床 71: 467-472, 1978.
-
- (原稿受付 昭和 55. 5. 6日)
- 別刷請求先 〒010 秋田市本道 1-1-1
秋田大学医学部耳鼻咽喉科学教室 今野 昭義