原著

定量噴霧式吸入器 (pMDI) における 吸気タイミング評価システムの研究開発

渡邊琢朗^{*, *1} 服部託夢^{*} 前田康治^{*}
塚本壮輔^{*} 戸畑裕志^{*1}

Research and development of the inspiration timing evaluation system in the pressurized metered dose inhaler (pMDI)

Takuro Watanabe^{*, *1}, Takumu Hattori^{*}, Kouji Maeda^{*},
Sousuke Tukamoto^{*}, Hiroshi Tobata^{*1}

Abstract

A pressurized metered dose inhaler (pMDI) has been used in treatment of obstructive airway diseases such as bronchial asthma. In the treatment, the pressing timing of a button on the pMDI to spray the medication should be synchronized to the timing of inspiration, in order to maximize the therapeutic effect. At present, the timing coordination of hand with inspiration is instructed to the patients by medical staffs; however, the technique may not easily acquired, and may result in insufficient therapeutic effect. For this issue, an inhalation aid such as the Spacer is already supplied, but the preparation and cleaning up after the treatment is troublesome. We have developed an aiding system for the pMDI. In this system, a button switch and an airflow sensor are attached to the pMDI, and a microcomputer records the pressing button time and the inspiration airflow. The system provides the medical staff quantitative information of the treatment, and promotes patient education including treatment frequency.

1. 目的

厚生労働省の統計ではわが国の慢性閉塞性肺疾患（以下、COPD）による死亡者数は年々増加傾向にあり、2012年の死因順位では第9位となっている¹⁾。また厚生労働省が実施した患者調査の概況（平成23年）において喘息の総患者数は1045000人と公表されている。平成8年から3年ごとに実施されている先の調査では、喘息の総患者数は常に100万人を超え

た状態で推移している。一般社団法人日本呼吸器学会による「COPD（慢性閉塞性肺疾患）診断と治療のためのガイドライン第4版」において、気管支喘息やCOPDの予防や治療には吸入療法が推奨されている。その吸入療法のなかに加圧定量噴霧式吸入器（以下、pMDI：pressurized Metered Dose Inhaler）を用いた薬剤投与方法がある。pMDIとは、薬剤が封入されたエアゾール缶（以下、薬剤ボンベ）を押すことで一定量の薬剤が噴霧する吸入器具である（図1）。pMDIにおいて最大の治療効果を発揮させるためには、患者自身が吸気のタイミングに同調させて薬剤ボンベを押して薬剤を噴霧させる必要がある^{2~5)}。さらに吸入終了（薬

* 広島工業大学 生命学部 生体医工学科

*1 九州保健福祉大学 保健科学研究科

（原稿受付：2014年7月1日）

図1 pMDI 全体図

剤噴霧)後に数秒間息止めをおこなうと治療効果が高まるとされる⁶⁾。現在, 吸入手技の訓練では吸気と薬剤ポンベを押す動作を同調するように指導をしているが, 患者にとって薬剤噴霧動作と吸気との同調は難しく, それにより肺内への薬剤の到着率が減少し治療効果が不十分になる可能性がある^{7~9)}。また患者の吸入手技の未熟さにより薬剤が口腔内へ付着することで副作用が発現することも問題となる。このように不適切な吸入手技では薬剤の有効性が期待できないだけではなく, 薬剤の消費量の増大とともにCOPDの適切な治療効果が期待できず合併症の増大なども考えられ医療経済上の問題も生じる。これらの問題の改善策として吸入補助器具(以下, スペーサ)を用いる方法もあるが, 携帯性が低いものが多く準備や使用後洗浄などで吸入手技がさらに煩雑となり, またスペーサ内部へ薬剤が沈着する可能性も考えられる¹⁰⁾。そこで本研究ではpMDI本体に取り付けたセンサで定量的に吸気及び薬剤噴霧のタイミングを検出し, 第三者によってそれらの同調の是非が評価でき, さらに患者がpMDIを使用した日時, 回数をモニタリングすることが可能なシステムを構築する。

2. 方法

1) システム構成

開発したシステムの吸気センサ部と装着時の外観を示す(図2)。pMDI本体はサルブタモール硫酸塩エアゾール(サルタノールインヘラー 100 μ g[®], グラクソ・スミスクライン株式会社)を用いた。本システムは, 吸気時の

図2 pMDI 吸気センサ部の外観

図3 pMDI 吸気・薬剤噴霧タイミングセンサ部の構成

温度変化を検出するサーミスタ (103JT-075, SEMITEC 社; 以下, $TH1$) 及び温度補正を目的として室温を検出するサーミスタ (103JT-075, SEMITEC 社; 以下, $TH2$) と pMDI の薬剤ポンベを押す動作を検出するフォトリフレクタ (QTR-1A, Pololu 社) 及びマイクロコントローラ, メモリ (SD カード) により構成した (図3)。なお $TH2$ はシステムハウジングと pMDI 本体との間に留置し, 手指が接触しないように構成した。本システムのブロック図を示す (図4)。本システムは pMDI の本体アダプタに装着できるように小型, 軽量化を図った。また pMDI の本体アダプタ内部に挿入する $TH1$ は吸気時の気流を妨げないように超薄型サーミスタを使用した (図2)。システムの駆動には MOBILE バッテリ (DE-M01L-2810, Li-ion : 7800mAh, ELECOM 社) を使用し, システムの携帯・移動が容易にできるように配慮した。

2) 検出原理

本システムの吸気検出は, ホイトストー

図4 システムブロック図

ンブリッジ回路（以下、ブリッジ回路）を用い温度変化に伴うサーミスタの電気抵抗値の変動を利用している。原理として、薬剤ボンベに手指が接触することでpMDIの本体アダプタ内部の温度は上昇し、それに伴い $TH1$ の電気抵抗は低下する。つぎに患者吸気にもない室内空気（室温）が本体アダプタ内部に流入することで本体アダプタ内部の温度が低下し $TH1$ の電気抵抗は上昇する。この変動を検出することで室温と本体アダプタ内部温度を測定し吸気のタイミングが判別できる。ここで、ブリッジ回路にかかる電圧を $V_{EX}[V]$ 、4つの抵抗として $TH1[\Omega]$, $TH2[\Omega]$, $R1[\Omega]$, $R2[\Omega]$ とすると、2つの接点間の出力電圧 $V_o[V]$ は、

$$V_o = \left[\frac{R2}{R2 + TH2} - \frac{R1}{R1 + TH1} \right] \times V_{EX}$$

ただし、 $R1 \cong R2 \cong 10k[\Omega]$ (1)

で求まる（図5）。

図5 吸気検出回路図

式 (1) より、 $TH1$ の変動を検出するには $R1$ および $R2$ には同値 ($10k\Omega$) の抵抗を使用しなければならない。しかし抵抗には製品誤差があり完全な同値とはならない。そこで本システムでは、 $R2$ に可変抵抗器を使用し、 $R1$ と $R2$ が同値となるようにして検出波形の基線移動を抑えた。

$TH1$ は本体アダプタ内部の温度を計測することで吸気（計測温度は低下）を判別し、 $TH2$ は室温を測定することで温度補正をおこなっている。また差動増幅器にて室温と本体アダプタ内部温度の差分を増幅する（図5）。

一方、pMDIの薬剤ポンベを押す動作の検出には、フォトリフレクタを用いている。薬剤ポンベに赤外線を照射し、その反射光によって変動する出力電流を計測する。フォトリフレクタは反射する物体（薬剤ポンベ）が白いほど出力電流が高くなる。また、反射する物体との距離が遠くなるほど出力電流は低くなる。本システムでは薬剤ポンベと手指との反射光の違いによ

図6 薬剤噴霧タイミング検出原理

る出力電流の変動を利用し、薬剤ポンベを押す動作の検出をしている (図6)。

3) 実験条件

pMDI の吸入方法には、患者吸入口を唇もしくは歯でくわえるクローズドマウス法 (閉口式) と患者吸入口を口から離して使用するオープンマウス法 (開口式) がある。今回の実験ではクローズドマウス法で実施し、吸気終了後の息止め時間は 10 秒間とした。

4) 実験方法

(1) 吸気及び薬剤噴霧のタイミングの検証

pMDI を手指で持ち、患者吸入口を口にくわえない状態を基本状態とし、次に口にくわえた状態での吸気を検出し、その吸気中に薬剤ポンベを押した動作を検知するフォトリフレクタからの信号を検出した。2 回の吸気に併せて 2 回薬剤ポンベを押した。また吸気終了後、息止めをしている間 (10 秒間) は患者吸入口から口を外さない条件で本体アダプタ内部温度の変化を検出した。

(2) 吸気及び薬剤噴霧動作の連続記録

本システムを作動させ pMDI の本体アダプタ内部の温度を安定させるため 1 分間手指にて本体を保持し、その後 R2 にて検出波形の基線移動を抑えた。吸気動作および薬剤ポンベを押した動作を時間も含め SD カードに記録した。サンプリング間隔は 10Hz とし、吸気動作および薬剤噴霧動作は任意の回数および時間帯に実施した。SD カードに記録されるデータは 1 日 (24 時間) ごとにファイル (日付入り) を作成するように設定した。

図7 薬剤注入と吸気タイミングの検出波形

3. 結果

1) 吸気及び薬剤噴霧のタイミングの検証

pMDI に装着したセンサにより本体アダプタ内部の温度を計測することで吸気のタイミングを検出できた。またポンベを押す動作すなわち薬剤の噴霧のタイミングも確認できた。吸気波形の立ち上がりから頂点部間に薬剤噴霧波形が重なっていることで、吸気と薬剤噴霧のタイミングが同調していることが確認できた (図7)。システム記録から 2 回の吸気と 2 回の薬剤ポンベを押す動作はそれぞれ独立して検出できた。これにより吸気中に薬剤が噴霧されたことが判定できた。さらに吸入後に患者吸入口をくわえつづけることで、吸気の息止め状況が判別できた。吸気波形が頂点部から基線を大きく超えて低下すると、息止めができていないと判定できた (図8)。これは息止めができていない (呼吸がある) 状態だと $TH1$ が検出する温度に上昇がみられ、吸気波形は頂点部から基線を超え大きく低下することで判定できる。

2) 吸気及び薬剤噴霧動作の連続記録

SD カードに作成したフォルダ (24 時間) 内の時間計測のデータを分析することにより吸気及び薬剤噴霧をおこなった時間および 1 日の pMDI 回数を確認できた。吸気波形と薬剤噴霧波形が同時に大きく変化している時間帯では pMDI に関するイベントが発生していることが判定できた (図9)。またシステムの作動時間を連続記録することにより、pMDI の実施時間・回数が判定できた (図10)。本システムは

図8 息止めができていない状況の検出波形

図9 バッテリー駆動による24時間連続検出波形の変化

図10 時間帯で抽出した検出波形の変化

MOBILE バッテリーを用いて 38 時間連続で作動及び記録ができることを確認した。本システムは一般的な pMDI の使用回数であれば連続駆動時間に影響はなかった。

4. 考察

吸気及び薬剤噴霧のタイミングの検証では、pMDI に装着した本システムにより吸気を認識することができた。また薬剤ポンベを押したタイミングを認識することで、吸気時に薬剤が噴霧されたことを確認できた。pMDI の治療効果を最大限に発揮するために、患者が吸気のタイミングに同調させて薬剤を噴霧させる必要がある。本システムを用いることで客観的な同調の評価ができ、これにより pMDI の治療効果が向上すると考える。さらに本実験では、吸気終了（薬剤噴霧）後の 10 秒間患者吸入口を咥え続けることで、息止めの状況も検出できた。タイミングの同調や息止め状況を正確に検出するために、本実験の条件（クローズドマウス法で、吸気終了後息止めをしている間は患者吸入口から口を離さない）を順守する必要がある。よって、本システムの使用前には患者への条件指導も重要と考える。また今回の実験において薬剤噴霧量（おおよそ 17ml）と患者吸気によって生じる pMDI の本体アダプタに流入する外気量（一般的な 1 回換気量を 500ml と考える）を比較すると、吸気による流量はるかに大きい。よって TH1 の温度計測や吸気タイミングの認識率に薬剤の噴霧は影響をあたえないと考える。

本実験ではクローズドマウス法を用いて、本体アダプタ内部温度を計測することで吸気終了後の息止めの状況を確認することができ、pMDI の使用時における吸気や薬剤噴霧動作の検出に最適であると考えられる。一方、オープンマウス法を用いた pMDI の使用時には吸気および呼気を検出できない可能性がある。オープンマウス法は吸気時に本体アダプタ内部に室内空気が流入するとは限らず、また呼気が本体アダプタ内部を通過するとは限定されない。そこでサーミスタの設置位置を患者吸入口付近にすることで温度検出の精度を高めることも可能だが、噴霧する薬剤の流れが妨げられサーミスタに付着する危険性が考えられる。今後は本システムのハウジングを含めセンサの pMDI アダプタへの装着方法が課題になると考える。よってオープンマウス法が効果的な患者に対しては pMDI の初期使用（導入）時におけるトレーニングの一環として利用し、吸気と薬剤噴霧のタイミングが同調するように客観的な指導をおこなう場合に適用できると考える。また、本システムの原理は、患者の手指により温められた本体アダプタ内部の温度と吸入にともない外気（室温）が本体アダプタ内部へ流入することで生じる温度の変化により吸気を判別している。計測において手指により温められた本体アダプタ内部の温度と室温に温度差があることが前提である。したがって室温が体温に近い環境では本体アダプタ内部温と室温との温度差が縮まり検出する信号が低下する可能性がある。ただ、一般的に pMDI の保管は室温が 30℃ 以上

になるような場所でおこなってはならないため、pMDI を使用する周辺環境が体温近くに上昇する可能性は低いと考える。

吸気及び薬剤噴霧動作の連続記録では、SD カードを用いることで長時間の記録が可能である。これにより pMDI の使用回数の経過が確認できる。pMDI 本体に使用回数をカウントするカウンタが付属しているものもあるが、pMDI を使用する患者は高齢者や幼児なども含まれ、カウンタを自己管理することが難しい状況も考えられる。本システムでは、第三者によって pMDI の 1 日の使用回数を確認することができ、その結果から薬剤の残量を推定することができる。薬剤ポンベを水中に入れることで残量を評価する方法もあるが、すべての薬剤ポンベに適用できない¹¹⁾。よって本システムを用いることで薬剤ポンベの残量も推定でき、pMDI の新規交換時期を予測して患者へ適切な指導ができると考える。また本システムでは自己管理が困難な患者に対して、綿密な患者指導を実施することで pMDI における有効な治療効果の向上に期待ができる。さらに在宅医療においては、pMDI に使用状況・使用間隔、吸気と薬剤噴霧のタイミングなどを評価することで、患者指導への一助になると考える。

本実験では、MOBILE バッテリにてシステムを駆動させ、吸気と薬剤噴霧のタイミングを時間経過とともに SD カードに記録させた。データ分析によって pMDI を用いて吸気と薬剤噴霧をおこなった回数と時間を読み取ることができた。これにより第三者（医師、医療従事者など）が患者の使用方法が処方通りの適切な使用であったかを把握でき、適時患者指導に活かすことができる。その結果として pMDI の治療効果の向上につながると考える。しかし、本システムは SD カードに記録する膨大なデータ量を処理する必要がある、また長時間バッテリーで駆動させることによる電力消費による記録の欠損が問題となる。将来的にこの課題を解決する方法として、バッテリーを充電しているときにはシステムをシャットダウンさせ、充電器から

外したときのみシステムを駆動させデータの記録をするような機能を考えている。

5. 結論

本論文では、COPD や気管支喘息などの気道閉塞性障害に吸入治療として用いられる pMDI について、使用時における吸気時間を定量的に検出して薬剤噴霧のタイミングを評価するシステムを開発し報告した。現状では吸入手技の訓練として吸気と薬剤ポンベを押す動作を同調するように指導しているが、多様な年齢の気道閉塞性障害患者が存在しており手技の習得は十分ではない。そこで、サーミスタとフォトリフレクタを用いることにより、一定の条件下で吸気と薬剤噴霧タイミングを検出することで客観的・視覚的に同調の確認ができた。また SD カードを用いて長期間吸気と薬剤噴霧のタイミングや使用回数および使用の間隔などを記録でき、それを第三者が客観的に評価することができる本システムは新規性が高い。本システムは脱着式にしたことにより、pMDI 本体の洗浄などに影響を与えないように配慮した。pMDI を用いる治療は長期間の使用になることも少なくなく、徐々に自己流の誤った手技に陥る患者も多い^{12, 13)}。それに伴い治療効果が減少する可能性がある。本システムは、第三者によって吸気と pMDI の薬剤噴霧のタイミングを評価し、さらに患者が pMDI を使用した日時、回数をモニタリングすることができる。したがって pMDI を使用する患者に対し、有効な治療効果の向上へとつながり、さらには不適切な使用による副作用を軽減することができると思われる。

文 献

- 1) 厚生労働省「統計情報・白書」
<http://www.mhlw.go.jp/>
- 2) 西間三馨, 小田嶋博, 古賀一吉ほか. β 刺激薬の定量噴霧式吸入器の至適吸入方法の検討 第 4 編単回吸入時の吸入間隔と吸入回数. 日本小児アレルギー学会誌 1996; 10: p.44-52.
- 3) 山岡桂子, 井口恵美子, 久保田滋ほか. 気管支喘息患者への服薬指導とQOLの改善に

- についての解析. アレルギー 2002 ; 51 (12) : p.1170-1176.
- 4) 山下まゆみ, 加藤智恵子, 道明晴美ほか. 気管支喘息の吸入療法の指導. 看護技術 2003 ; 49 (11) : p.964-970.
- 5) 黒木宏隆. 加圧定量噴霧式吸入器 (pMDI) を用いた指導. 呼吸器ケア 2012 ; 10 (8) : p.848-853.
- 6) 西間三馨, 小田嶋博, 宮島一郎ほか. β 刺激薬の定量噴霧式吸入器の至適吸入方法の検討 第3編 breath holding timeとうがい. 日本小児アレルギー学会誌 1993 ; 7 : p.109-117.
- 7) 小嶋文良, 中村秀範, 友池仁暢ほか. 定量噴霧吸入剤 (MDI) 吸入指導の問題点と臨床効果に関する検討. Asthma 1997 ; 10 : p. 95-102.
- 8) 山口典恵, 中村幸一, 山田安彦ほか. 定量噴霧式ハンドネブライザ (MDI) の使用方法に関する認識調査と問題点の解析. アレルギー 1994 ; 43 (2-2) : p.412.
- 9) 山本雅人, 山本健市, 高木健三ほか. 気管支喘息患者における定量噴霧式吸入器 (MDI) の使用上の問題点に対する患者指導の有用性. 日本病院薬学会年会講演要旨集1993 ; 3 : p.122.
- 10) 西間三馨, 小田嶋博, 西尾健ほか. β 刺激薬の定量噴霧式吸入器の至適吸入方法の検討. 日本小児アレルギー学会誌 1998 ; 12 : p.24-32.
- 11) 小幡俊彦, 藤川道子, 小幡由美子ほか. 定量噴霧式吸入器 (Metered-Dose Inhaler) の表示噴霧回数の評価と残量評価方法の検討 第5編吸入補助器具の効果. アレルギー 1996 ; 45 (10) : p.1089-1097.
- 12) 大林浩幸. DPIとpMDIのこれだけは守らせた吸入指導のポイント. 吸入療法 2013;5 (2) : p.104-112.
- 13) Rand CS, Wise RA, Nides M et al. Metered-dose inhaler adherence in a clinical trial. American Review of Respiratory Disease 1992 ; Vol. 146, No. 6 : p.1559-1564.