

Medtronic

Professional Quest™

Vol. 75

振動メッシュネブライザー

～新たな展開



古田島 太 先生

埼玉医科大学国際医療センター集中治療科
診療部長・教授

ご略歴

1987年 東京慈恵会医科大学卒業
1990年 国立病院医療センター呼吸器科
1993年 虎の門病院呼吸器科
2000年 東京慈恵会医科大学呼吸器内科講師
2003年 Imperial College London留学(～2005年)
2009年 埼玉医科大学救急医学科准教授
2015年 埼玉医科大学麻酔科(集中治療科)教授
2017年 埼玉医科大学国際医療センター集中治療科診療部長
現在に至る

資格

日本内科学会認定医・総合専門医
日本呼吸器学会専門医・指導医
日本アレルギー学会専門医
日本呼吸療法医学会専門医
日本集中治療医学会専門医

はじめに

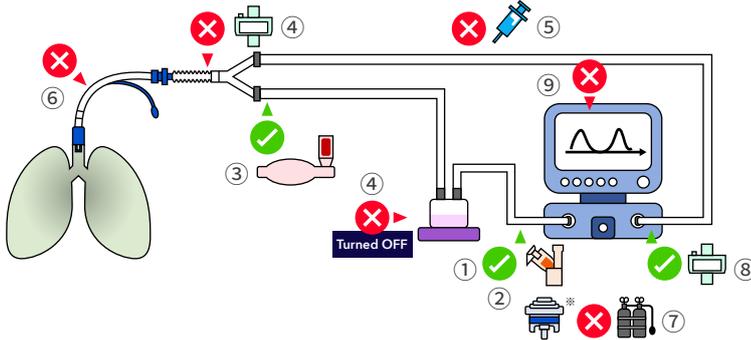
前回の振動メッシュネブライザーに関する執筆から1年余りが経過し、国内でも少しずつ関心が高まっている。昨年、人工呼吸器やNIV、HFNCといった呼吸補助装置を使用しているICU患者を対象としたエアロゾル吸入療法に関する、有識者によるコンセンサス・ステートメント¹⁾が発表された。こうした指針が出来上がったことで、これから導入する施設はもちろん、すでに使われている施設においても参考となることが期待される。今回はまずコンセンサスの内容について解説し、それに基づいた具体的な使用方法、最近発表された臨床研究や今後の展望などについて言及する。

呼吸補助装置のエアロゾル吸入療法20の推奨項目 (図1、表1)

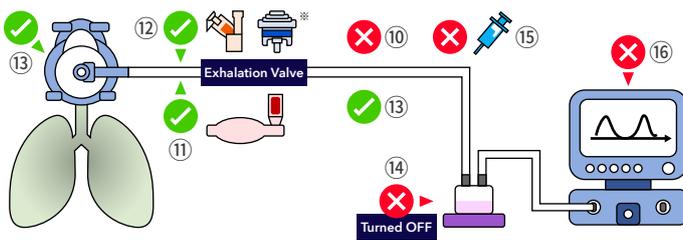
1990年1月1日から2021年9月1日までの3,342の論文がスクリーニングされ、最終的に残った120論文についてシステムティックレビューが行われ、3回の会議を経て、17人のパネリスト

の80%以上の合意が得られたものがRecommendation I～XXである。根拠となったevidenceは、IV=in vitro、CS=clinical study、AS=animal studyで表示している。

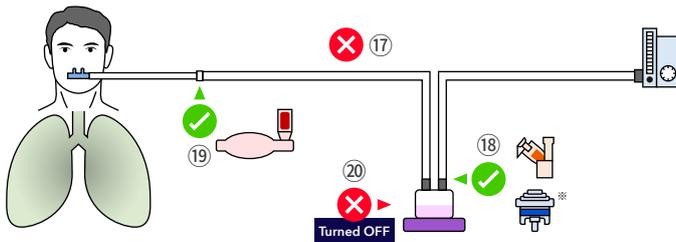
A Aerosol Delivery via Invasive Ventilation



B Aerosol Delivery via Non-Invasive Ventilation



C Aerosol Delivery via High-flow Nasal Cannula



* in some in vitro experiments a continuous JN placed in those positions is less efficient than VMN for aerosol delivery.

図1 各種呼吸補助装置(MV、NIV、HFNC)におけるエアロゾル吸入の推奨事項の概要 (文献1より、一部改変。数字は推奨番号)

	MV	NIV	HFNC
ネブライザーの選択	VMN>JN ①	VMN>JN ⑫	VMN>JN ⑮
ネブライザーの位置	加湿器手前 ②	マスクと呼気ポートの間 ⑫	加湿器手前 ⑮
pMDI	スプレーサー使用し、Yピース手前 ③	スプレーサー使用し、マスクと呼気ポートの間 ⑪	スプレーサー使用し、鼻カニュラの近く ⑰
加湿器	加湿器止めない、HME外す ④	加湿器止めない ⑭	加湿器止めない ⑳
容量、希釈量	変えない ⑤	変えない ⑮	
人工気道	入れ替えない ⑥		
He-O ₂	使わない ⑦		
呼気フィルター	1日1回以上交換 ⑧		
呼吸器設定	変えない ⑨	変えない ⑯、中断しない ⑩	中断しない、別ルートからいかない ⑰
NIVマスク		呼気ポートなしマスク ⑬	
呼吸器回路		単管でも複管でも可 ⑬	

表1 各種呼吸補助装置におけるエアロゾル療法の推奨 まとめ (数字は推奨番号)

侵襲的人工呼吸器 (MV)

- ① VMNまたはスパーサーありのpMDIが推奨される（両者に優位性の差は無い）。JNは一回換気量、吸気フローパターン、FiO₂に影響を与え、吸入効率も低いため、好ましくない。(IV, CS)
- ② VMNまたはJNを使用する際は、bias flowありの人工呼吸器では、加湿器の手前の位置が推奨される。(IV, CS)
*現在、ほとんどの人工呼吸器がフロートリガーであり、bias flowが流れていると考えて差し支えない。
- ③ pMDIを使用する際は、150mL以上のスパーサーとともにYピース手前の吸気回路側の位置とし(IV, CS)、吸気開始に合わせて噴霧することが推奨される(IV)。
- ④ 加湿器を使用する場合、エアロゾル吸入施行中に停止することは推奨されない(IV, CS)。人工鼻を使用する際は、外すかバイパスさせることが推奨される(IV)。
- ⑤ エアロゾルの到達効率改善の目的のみで、ネブライザーの容量や希釈量を変更することは推奨されない。(IV, CS)
- ⑥ エアロゾルの到達効率改善の目的のみで、内腔の大きい気管内チューブ、気管切開チューブに交換することは推奨されない。(IV)
- ⑦ エアロゾルの到達効率改善の目的のみで、He-O₂を併用することは推奨されない。(IV, AS)
- ⑧ 呼気フィルターにより、薬剤による人工呼吸器のフローセンサーの不具合を防ぐことが出来るため、1日1回以上の交換が推奨される。(CS)
- ⑨ エアロゾルの到達効率改善の目的のみで、ネブライザー中に人工呼吸器の換気モードや設定を変更することは推奨されない。(IV, CS)

非侵襲的人工換気 (NIV)

- ⑩ NIV回路に組み込んだネブライザーは、酸素マスク、マウスピースからのネブライザーと同等以上のエアロゾル到達効率があり、酸素マスク、マウスピースから吸入するためにNIVを中断することは推奨されない。(IV, CS)
- ⑪ NIV中にpMDIを投与する場合は、スパーサーを用い、マスクと呼気ポートの間に装着し、吸気開始にタイミングを合わせて投与することが推奨される。(IV, CS)
- ⑫ 単管回路のNIVにネブライザーを使う場合、マスクと呼気ポートの間に装着することが推奨される。可能なら、JNよりVMNが好ましい。(IV, CS)
- ⑬ NIV中にネブライザーを使う場合、呼気ポート付きマスクよりも呼気ポートなしのマスクの方が好ましい(IV)。呼気ポートなしのマスクを使う際、単管回路でも複管回路でもどちらでも良い(IV)。
- ⑭ NIVでエアロゾル吸入療法中に、加湿器を停止させることは推奨されない。(IV, CS)
- ⑮ エアロゾルの到達効率改善の目的のみで、ネブライザーの容量を増やすことは推奨されない。(IV, CS)
- ⑯ エアロゾルの到達効率改善の目的のみで、エアロゾル吸入療法中にNIVの換気モードや設定を変更することは推奨されない。(IV, CS)

高流量鼻カニューラ (HFNC)

- ⑰ HFNCを用いたネブライザーは、酸素マスク、マウスピースからのネブライザーと同等のエアロゾル到達効率がある。酸素マスク、マウスピースから吸入するためにHFNCを中断することは推奨されない(IV, CS)。また、HFNCを行いながら、(別ルートで)酸素マスクやマウスピースから吸入させることも避けるべきである(IV)。
- ⑱ HFNCからの吸入療法はJNよりもVMNが好ましい(IV, CS)。ネブライザーは加湿器の手前に装着することが推奨される(IV)。
- ⑲ HFNCの回路にpMDIを装着する際は、スパーサーを用い、鼻カニューラに近づけ、患者の方に向けて行うよう推奨される。(IV)
- ⑳ HFNCで吸入療法中に、加湿器を停止させることは推奨されない。(CS)

当初、候補に上がっていたが、最終的に合意にいたらなかった推奨もいくつかあり、HFOV、超音波ネブライザーに関するものは全て取り下げられた。抗菌薬に関しては、病変に高い濃度で到達させることがより重要なため、加湿の可否から人工呼吸器の適切な設定条件についてまで議論がなされたが、更なる研究が必要ということで、今回は合意に達することが出来なかった。また、特定の薬物の投与に関する問題は、このコンセンサスでは取り扱っていない。今回のステートメントの推奨のほとんどは、in vitroの実験か、臨床研究でも小規模な核医学による吸入分布や気管支拡張薬の急速効果を指標にした結果に基づいている。短期的な効果がわかりにくい薬剤は、BAL、尿、血液の薬物濃度やwashoutまでの期間、人工呼吸器期間やICU滞在期間、入院期間などのアウトカムと照らし合わせることが必要であり、また重症患者であるがゆえ同時に行われている複数の治療の影響の除外が困難という問題がある。将来的な研究テーマとして挙げられているのは、経済的効果の評価、吸気同調性のVMNや呼吸補助装置に適合したソフトミスト吸入器の開発などである。吸入薬剤の加湿による臨床的影響、VAPの治療としての抗菌薬吸入療法、複管回路のNIVにおける薬剤到達、HFNCにおける流量タイトレーションのメリットについても解決が必要とされている。

HFNCは流量が高くなると肺への到達が悪くなる²⁾ことより、患者の吸気流量に合わせて下げることが望ましいと考えられるが、今回の推奨には載っていない。しかし、MVやNIVのように設定を変えることは推奨しないという文言もないので、HFNCのタイトレーションは今後の検討課題ということである。

Aerogen Solo™を使った実際の吸入療法 (当施設ではこうしている)

1. 薬液の量

ネブライザーに適応が認められている吸入薬剤は複数存在するが、人工呼吸器などの呼吸補助装置のinlineでの用途やVMNの使用は想定されていない。人工気道や呼吸回路を通過する際に肺へのエアロゾル到達は著しく低下するため、認可されている用量では不足すると考えられるが、現状では従来の用法用量を逸脱することは出来ない。

Aerogen Solo™のユニットの最大容量は6mLであり、1回量1~6mLに薬液量を調整する。VMNは薬液の残留がほとんどないので、少量でも問題ないが、プロムヘキシシなど粘性の高い薬物は必ず希釈して使用する。

薬液は、以前は、1週間分程度の薬液をまとめて調合して、1回量を注射器で吸引して注入することが多かったが、保存や衛生管理上の問題から、当院ではアンプル製剤を用いている。

例) 一般的な去痰目的

アセチルシステイン吸入液20% 1包 (2mL) + プロカテロール吸入ユニット1容器 (0.3mL) + 生理食塩水4mL程度

※去痰薬単独だと気道攣縮を引き起こす可能性がある。

例) 気管支拡張目的

プロカテロール吸入ユニット1容器 (0.5mL) + 生理食塩水4mL程度

例) 喘息に対する吸入ステロイド投与

ブデソニド吸入液0.5mg 1アンプル (2mL) 原液または、生理食塩水2~4mLで希釈

※ブデソニド添付文書上は「ジェット式ネブライザーを使用すること」とあるが、インタビューフォームによると、乳幼児において一部のメッシュ式ネブライザー (オムロンNE-U100) を使用した場合に噴霧効率が著しく高かったという理由に基づいているためであり、人工呼吸器でAerogen Solo™を使用し、成人に使用する限りは、過剰投与となることは考えにくい。

2. 吸入時間

USBコントローラーにて30分~6時間 (持続吸入用) を選択して、開始ボタンを押すだけの簡単な操作である。噴霧流量は>0.2mL/分 (平均約0.38mL/分) であり、1回量が6mLでも20分程度で自動的に終了する。粘性の高い薬液を原液のまま使用する場合は、時間が延長する可能性がある。

3. 終了後のフラッシュ

残留薬液は殆んどないことが振動メッシュネブライザーの特徴だが、薬液噴霧後に生食3~4mL (時間にして10程度) を再噴霧し、メッシュの閉塞を予防する。この際、ネブライザーユニットは回路に装着されたまま、患者の気道に送られても問題はない。

4. MV

ネブライザーユニットを人工呼吸器と加湿器の間に垂直に接続する。ServoやHamiltonなどの人工呼吸器には、あらかじめAerogenのコントローラーが内蔵されている機種があり、ケーブルを接続するだけで、起動可能である。

5. HFNC

HFNCで使用する場合、人工呼吸器同様、加湿器の入り口に垂直に取り付ける。ブレンダータイプの機種ではそのまま装着できるが、最近、主流機種となってきたAirvo2 (図2a) ではチャンバーにAerogen Solo™を接続するための専用のアダプター (図2b) が必要だがコストがかなり増えることや、2種類のアダプターが存在することで誤使用のリスクが増えることを懸念し、導入に消極的な施設も少なくない。そのため、Airvo2への切り替えが進んでいる一方で、振動メッシュネブライザーの普及が妨げられるという矛盾が起こっており、そこは何とか改善できると良い。



図2a
Airvo2の給水チャンバーと通常のアダプター。
このままだとAerogen Solo™は接続できない。



図2b
Aerogen Solo™専用のアダプター。コストは高くなる。

6. NIV

NIVは、ネブライザーユニットが加湿器手前ではないので、特に同一機種でMVから抜管後にNIVを継続する場合に要注意である。non-Vent (呼気ポートなし) マスクを使用し、吸気回路のみの場合、マスクと回路内の呼気ポートの間に接続する。ただし、吸気・呼気回路に分かれている複管構造の場合は、MVと同様、加湿器の手前でも問題ないと考えられるが結論は出ていない。

7. 酸素マスク、気管切開口

呼吸補助装置から離脱した後は、使っていたAerogen Solo™をそのまま、Aerogen Ultra™ (図3) に接続し、酸素マスク、トラキマスクからも吸入を継続できる。

8. 交換頻度

メーカーの推奨する耐用日数は、1日4回間欠的に使用した場合に28日となっているが、それより前に噴霧能力が低下する可能性があるため、適時交換を行う。施設の事情にもよるが、コストの面からはある程度長期 (最低1週間ぐらい) にわたり使用が見込まれる症例に限定することが望ましい。



図3
Aerogen Solo™をAerogen Ultra™に装着し、酸素マスクにつなげる。
下から酸素を流せる。

最新の臨床研究について

In vitroの実験が中心であったネブライザーの肺内到達の研究だが、少しずつ規模の大きい臨床研究も増えてきている。

Dugernier³⁾は、肺に基礎疾患のない挿管人工呼吸器が施行された31名の脳神経外科患者を対象にVMNを①特殊なカーブとスムーズな内腔なY字管(SCAT)を用い、近傍の吸気回路内、②加湿器手前で、30分前に加湿器をOFF、③加湿器手前で加湿器をONのまま、④HMEと気管チューブの間の4群に分け、VMNを用いて、99mTc-DTPAを吸入させ、平面シンチグラフィ法で肺への分布を調べたところ、SCAT群で最も良好だった。加湿器有りとなしの比較では差がなかった。ネブライザーの位置だけでなく、回路の改良により、薬剤到達が改善する可能性を示した研究である。

Arunsurat⁴⁾は、安定期のCOPD17名に対して、VMNとJNのcross overでHFNCを経由してサルブタモールを吸入させた。どちらも有意にFEV1.0が改善したが、気道のメカニクスの改善や吸入時間の短縮は、VMNが優れていた。

Colaiani-Alfonso⁵⁾は、COPD急性増悪の30人に対してHFNCを介してVMNにより気管支拡張薬を吸入させた。前後でFEV1.0は有意に改善し、呼吸数、心拍数も低下し、動的過膨張の改善が示唆された。

Cushen⁶⁾は、COPD急性増悪32人の対し、ランダムにVMN、JN16名ずつに分け、サルブタモール+イプラトピウムを吸入させた。JNと比較して、VMNにおいてFVCの増加、Borg Scaleの低下を認めた。

これらより、特にCOPDや喘息などの閉塞性肺疾患の急性増悪においては、HFNC+VMNにより気管支拡張薬を投与することは、従来の急性期のJNより優れている可能性があり、NIV+VMNを含め、入院率などをアウトカムとしたRCTが必要である。

Ehrmann⁷⁾によるAMK吸入のVAP予防的効果に関する多施設二重盲検RCTでは、MVを72時間以上施行の患者847名をAMK 20mg/kg-IBWをVMNで1日1回3日間吸入させた417名とプラセボ430名に分け比較したところ、28日後までのVAP発症率は15% vs 22%で、AMK吸入群が有意に低かった。この研究は、決して発症率の高くないVAPの予防という点では現実味は低いが、VMNの可能性の広がりを感じさせる研究であり、重度の免疫不全、難治性慢性気道感染などの患者の気管挿管時には選択肢となりうると思われる。

まとめ

エアロゾル吸入療法のコンセンサス・ステートメントにより、日常臨床において、現状で行う最善な方法が提供されたと思われる。しかし、同時に現在の吸入療法の限界と可能性も見えてきた。どのような薬剤をどのような時にどのような量で使うかという基本的な部分もこれから解決しないといけない。日本での市場を見ると、そもそも人工呼吸器のエアロゾル吸入療法自体が行われていない施設も多く、HFNCを含め自発呼吸中のネブライザーはまだ超音波が主流である。準備や消毒に手間がかかり、繰り返し使用することによる院内感染のリスクもあるため、感染対策上もシングルユースのVMNはコストを差し引いても有益であると考えられる。臨床医としての今後の課題は多いが、様々な職種の理解者とともに前に進んでいけることを期待している。

References

- 1) Li J, et al. Aerosol therapy in adult critically ill patients: a consensus statement regarding aerosol administration strategies during various modes of respiratory support. *Ann Intensive Care* 2023;13(1):63-87
- 2) Alcoforado L, et al. Impact of gas flow and humidity on trans-nasal aerosol deposition via nasal cannula in adults: a randomized cross-over study. *Pharmaceutics*. 2019;11(7): 320-332
- 3) Dugernier J, et al. Inhaled drug delivery: a randomized study in intubated patients with healthy lungs. *Ann Intensive Care* 2023;13(1):125-137
- 4) Arunsurat I, et al. Bronchodilator Efficacy of High-Flow Nasal Cannula in COPD: Vibrating Mesh Nebulizer Versus Jet Nebulizer. *Respir Care* 2024;69(2):157-165
- 5) Colaianni-Alfonso N, et al. Delivery of Aerosolized Bronchodilators by High-Flow Nasal Cannula During COPD Exacerbation. *Respir Care* 2023;68(6):721-726
- 6) Cushen B, et al. Response to Bronchodilators Administered via Different Nebulizers in Patients with COPD Exacerbation. *Respir Care* 2023;68(11):1532-1539
- 7) Ehrmann S, et al. Inhaled Amikacin to Prevent Ventilator-Associated Pneumonia. *N Engl J Med* 2023;389(22):2052-2062

前号：人工呼吸器管理中のネブライザーを再考する
～振動メッシュネブライザの有用性～



Aerogen について



販売名 Aerogen Solo ネブライザシステム
医療機器認証番号 303AGBZI00002000

販売名 Aerogen Solo ULTRA システム
医療機器認証番号 303AGBZI00003000

選任製造販売業者 マイクレン・ヘルスケア株式会社
製造業者 Aerogen Limited (アイルランド)

販売名 フロージェネレーターAirvo
薬事承認番号 22500BZX00417000
製造販売元 Fisher & Paykel Healthcare株式会社

使用目的又は効果、警告・禁忌を含む使用上の注意点等の情報につきましては製品の電子添文をご参照ください。

© 2024 Medtronic. Medtronic及びMedtronicロゴマークは、Medtronicの商標です。
TM*を付記した商標は、各社の商標です。

Medtronic

お問い合わせ先
コヴィディエンジャパン株式会社

Tel: 0120-998-971
medtronic.co.jp