

小児患者に対するの振動メッシュ吸入療法



川口 敦 先生

聖マリアンナ医科大学 小児科学講座 小児集中治療科

ご略歴

- 2003年 大阪大学 医学部医学科卒
- 2003年 神戸市立中央市民病院研修医(現、神戸市立医療センター)
- 2005年 倉敷中央市民病院 小児科研修医
- 2007年 静岡県立こども病院 小児集中治療科 医員
- 2010年 アルバータ大学 Stollery小児病院 小児集中治療臨床フェロー
- 2013年 アルバータ大学 Stollery小児病院 小児集中治療医員
- 2018年 アルバータ大学 公衆衛生大学院 疫学博士号
- 2018年 モントリオール大学 CHU Sainte Justine研究所研究員
オタワ大学 Eastern Ontario小児病院 Assistant Professor
- 2021年 モントリオール大学
Sainte Justine病院研究所客員シニア研究員(現在に至る)
- 2022年 聖マリアンナ医科大学
小児科学講座 特任教授 PICU部長(現在に至る)
- 2022年 横浜市立大学 次世代臨床研究センター特任教授(現在に至る)
- 2024年 聖マリアンナ医科大学
小児科学講座 小児集中治療科 教授(現在に至る)

資格

- ・日本小児科学会専門医
- ・日本集中治療医学会専門医
- ・日本集中治療医学会評議員
- ・日本小児科学会指導医
- ・世界小児集中治療医学会 Scientific Committee
- ・アジア小児集中治療研究ネットワーク
Scientific Committee, Critical Care Chair
- ・Intensive Care Medicine Paediatric and Neonatal
(欧州小児新生児集中治療医学会雑誌)
Editorial Board

小児医療では実施しない日はない、と言って良いほど薬剤吸入療法は一般的かつ広く認知された治療法となっている。クループ症候群や気管挿管チューブ抜管後上気道閉塞に対してのアドレナリン、気管支喘息発作や細気管支炎(エビデンスには触れないが)への選択的気管支拡張薬、また最近では人工呼吸器関連肺炎予防などの目的での抗菌薬や抗真菌薬、また日本では頻度は高くないが、嚢胞性線維症などに対するの去痰剤投与など、気管や肺への局所効果を期待し、かつ全身に投与することでの副作用を回避するための手段として、まさにその活躍は多岐にわたる。

その診療方法は変遷を辿っている。小児集中治療(PICU)分野においても旧来のジェット式あるいはMDI(定量噴霧式吸入器)を用いた吸入法から振動メッシュ吸入療法(Vibrating Mesh Nebulization: VMN)へのパラダイムシフトが起こって久しい。具体的には、人工呼吸器、経鼻ハイフロー療法との高親和性、また生成されるエアロゾルの特徴(比較的小さく均一)から期待されるより高い吸入効率を念頭に、北米や欧州のPICUでは2010年代中盤からエアロジェンソロ(Aerogen Solo™)などのVMN対応機器が広く使用されるようになった。筆者が長年診療を行っていたカナダのPICUでもAerogen ProからAerogen Solo™へ一斉に置換がなされたのを強く記憶している。

次にPICU分野におけるVMNの立ち位置と今後の課題、展望について、In Vitroでのエアロゾルの気体力学的特徴などに焦点を当て論述する。

薬物吸入療法の歴史

ここで薬物吸入療法のフットプリントに触れておく。諸説あるが、一般に臨床現場での薬物吸入療法が広く普及したのは、戦後1950年代に入ってからのMDI開発がきっかけであったと思う。MDIはエタノールやプロパンといった添加剤が入った「キャニスターから30-40 μm の比較的大きめの粒が噴射され、それが「勢い」と「蒸発」の作用で2-3 μm の小さな粒になることで薬効を発揮する。もちろん依然として集中治療分野でもMDIの出番は存在する。例えば海外では液体製剤を用いたVMN吸入が可能な薬剤（例えばイプラトロピウム）の中にも、国内ではMDI製剤のみ使用可能であるというものもある。外来対応で済むような軽症喘息発作などの場合も、MDIがいわゆるデバイスを使用した投与方法にコストの面で勝る場面もある。

MDIに続いて、同一デバイスで様々な薬剤を、対象にあった目的量投与方法として、薬剤吸入用の「デバイス」が考案された。ジェット式、超音波式、そしてVMNデバイスがそれに当たる（図1）。それぞれの特徴、アドバンテージ、デメリット等については次の表、図2を参考にされたい。

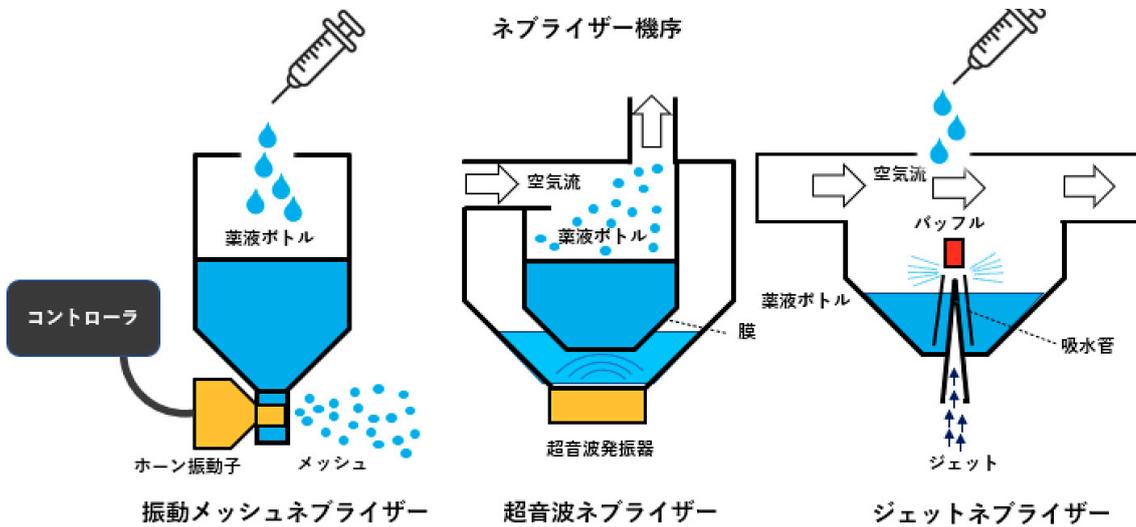


図1 吸入デバイスのエアロゾル発生機序概要

	必要電源	投与薬剤濃度	粘度浸透圧影響	薬剤選択	残量	呼吸器親和性	ノイズ	組み立て	メンテナンス	時間	コスト	持ち運び	投与量調整
ジェット	👎	👎	👎	👎	👎	👎	👎	👎	👎	👎	👎	👎	👎
MDI	👎	👎	👎	👎	👎	👎	👎	👎	👎	👎	👎	👎	👎
メッシュ/従来	👎	👎	👎	👎	👎	👎	👎	👎	👎	👎	👎	👎	👎
メッシュ/Aerogen	👎	👎	👎	👎	👎	👎	👎	👎	👎	👎	👎	👎	👎

図2 各吸入方法のメリット、デメリット

吸入療法の基礎知識

薬剤吸入療法とはつまるところ、薬剤エアロゾルの生成とその目的部位へのデリバリーである。図3に示したように吸入したエアロゾルが気道のどの部分に沈着するかは、エアロゾルのサイズ、重さ、キャリアガスの粘度や加速度、温度、また気道自体の径などに影響を受ける。慣性衝突は上気道で主体となる物理現象で、比較的大きなエアロゾルが、解剖学的に屈曲をする箇所を中心に「流れ」から逸脱して壁に沈着する現象をいう。重力沈降は比較的小さな気道や肺胞で1-8 μm の粒子がその重さで壁に吸着する現象である。ブラウン拡散による堆積は

ランダムに生じる粒子とガスの衝突によって引き起こされる。腺房領域で最も影響が強くなり、気流速度が一番遅い、肺胞域で最も大きな役割を持つ。慣性衝突や重力沈降と異なり、粒子が小さくなればなるほど沈着が増える。このように薬剤吸入療法は、作り出されるエアロゾルやキャリアガスの特性によって、沈着部位やその量が変わり、その薬効の発揮部位が変化する。そのために臨床的適応も変化しうるのではないかと、このことは理解できると思う。

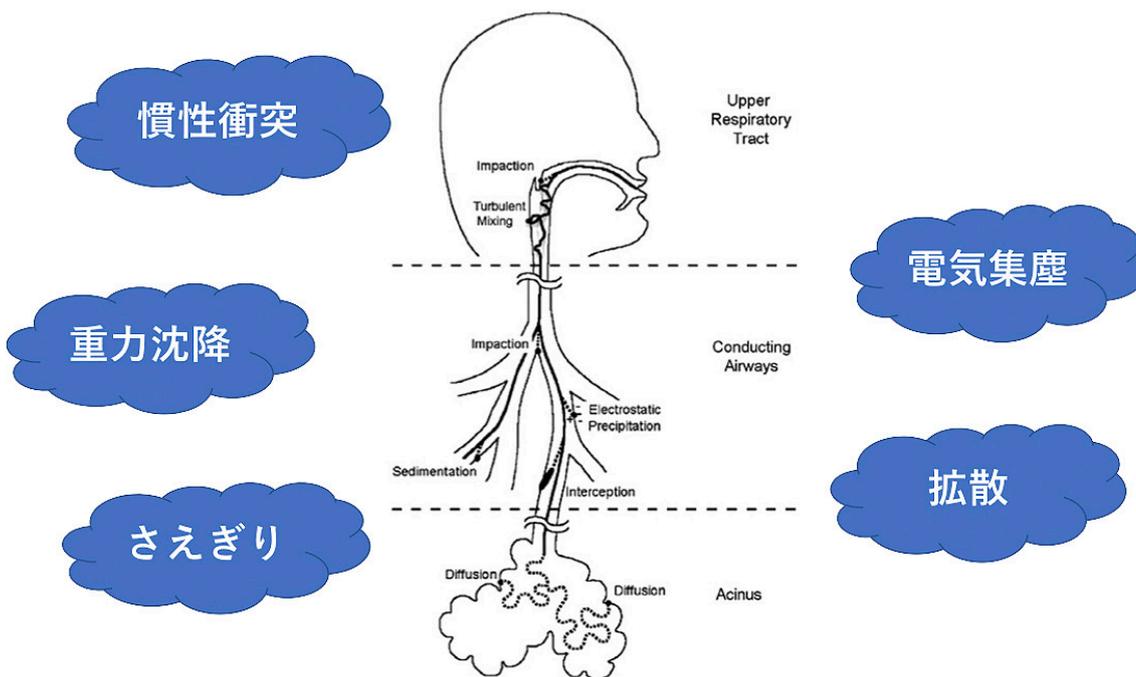


図3 エアロゾルの沈着メカニズム 参考文献⁽¹⁾

個別化吸入療法を実現する

ここまで述べてきたように薬剤吸入療法において実際の対象部位への薬剤到達量、またその適切量を評価するには、様々な因子を考慮する必要がある。これまでも、加湿器のドライサイド（加湿器の前）あるいはウェットサイドのどちらにエアロゾル発生デバイスを設置すべきか、また経鼻ハイフロー療法との併用時のキャリアガス流量などについてproof-of-concept研究とそれに基づいた議論がなされてきた。またVMNとジェットなど、エアロゾル発生方法の比較もなされてきた。

例えば、図4の咽頭気道マネキンを用いた研究の結果からは、エアロゾルの吸着箇所がそのエアロゾル発生モダリティ、キャリアガスに強く影響を受けることが感覚的に理解されると思う。

しかし、実際には患者への実投与量や薬効を推定することはそれほど単純ではない。これまであまり検討されていない因子として、キャリアガスの投与回路の配置や長さ（回路ない沈着）、薬剤の濃度や種類（粘度やエアロゾル生成効率）、また患者側の因子などがある。特に患者側因子として、例えば、閉塞性呼吸疾患であるのか、肺胞や気道の状態などは薬剤吸入効率を考える上では非常に重要となる。体格や疾患、その重症度に、より多様性のある小児重症患者に対して、各患者にとって最大のメリットをもたらすことのできる薬剤吸入療法を調整する必要があることは自明である。その影響が明らかになっていないこれらの因子も含め今後研究を通じて明らかにしていく必要がある。

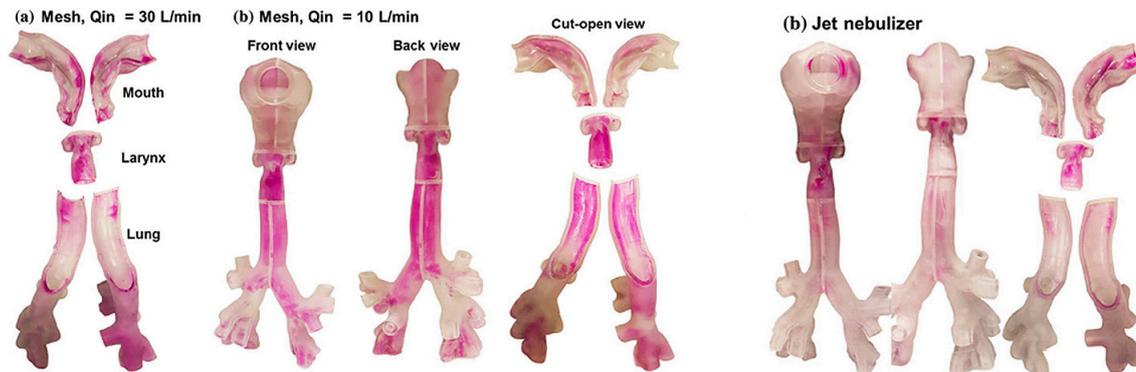


図4 NIVにおけるジェット式、VMNの沈着部位 参考文献⁽²⁾

シームレスに薬剤吸入療法を行う

先に述べたように、従来の吸入方法であるジェット式や超音波式にもVMNと比較した場合の利点は存在する。しかし特に小児患者に対して行う場合、静音かつ投与時間が極端に短くなることは処置へのコンプライアンスを考えた場合に、VMNの大きなアドバンテージとなる。また気管支喘息などの疾患に対して病状ステージに応じた吸入療法をシームレスに提供できるというメリットも大きい。

例えば、病院環境で気管支拡張剤の吸入を要する気管支喘息の患者を想像してほしい。救急外来で急性増悪時の吸入、中等症以上であり経鼻ハイフロー療法を介しての吸入、そこから治療をエスカレーションしNIVあるいは侵襲的人工呼吸器を介しての吸入、吸入必要回数が増えたための持続での吸入、回復期に入り一般病棟へ移動しての間欠吸入療法。これら一連の吸入療法はVMNで一貫して行うことが可能になっている。先述のように実投与量、患者到達量を推定することは容易ではないが、少なくとも生成されるエアロゾルを統一できることは、投与量を考える上での交絡因子が最小化できるという意味でのメリットがあると考えられる。

PICUでのVMN使用

集中治療を要する重症小児患者に対して薬剤吸入を行うことが想定される場面を想像していただきたい。特に気管支喘息などの閉塞性呼吸障害に対しての気管支拡張薬、また気管挿管抜管後の上気道閉塞症状に対してのアドレナリン吸入が思い付かれるのではないだろうか。当院では原則として外来初診時から入院加療の必要性が強く予想される患者に対しては外来環境からVMNでの吸入を推奨している。逆に、一時的な投薬で事足りると判断されるような軽症患者にはMDIに対応する場合もある。上気道閉塞へのアドレナリン投与など、上気道での薬剤沈着を主に期待する場合は、比較的大きめのエアロゾルを発生させるため、ジェット式吸入を用いることもある。特に肺胞到達を介して全身への過剰移行を避けたいようなアドレナリンなどの

薬剤に対してはそのような考慮も必要になる。ちなみに、比較的少ない量のアドレナリン投与（ジェット式）であっても一定の副作用が起こることは吸入薬剤の全身移行が相当にあることを考えておく必要性を示唆する⁽³⁾。特にVMNでは、エアロゾルサイズが小さく、肺胞への到達薬剤量が他の従来法に比べ多くなることが想定され、様々な研究がそれを支持する。しかし、現時点では適切、過剰、などその到達量を予想するための基準データが不足している。原則として選択的気管支拡張薬の吸入投与後の肺胞から全身への移行、血中濃度の上昇とそのピークは投与後数分以内にあることがわかっているため、少なくとも薬剤投与開始後しばらくの間はバイタルサインあるいは他の副作用発現については十分なモニタリングを行っておく必要がある。



via nasal high-flow



via Mechanical Ventilation



via continous delivery



Via Aerogen Ultra™*

図5 VMNを用いたシームレスな吸入療法

以上薬剤吸入療法は複雑であり、また同時に大きなポテンシャルを秘めた治療モデルティであることが理解されたと思う。今後より多くのこどもたち、患者により適切な薬剤吸入療法が提供できるよう、研究や教育が進むことを期待する。

参考文献

1. Journal of Aerosol Medicine and Pulmonary Drug Delivery 2020 33:4, 181-185
2. Lung Breath J, 2018 2(2) 2-6
3. Intensive Care Med. 2012;38:286-93.

Aerogenについて



販売名	Aerogen Pro システム
医療機器認証番号	303AGBZI00001000
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)

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、Medtronic company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