

平成 22 年 6 月 18 日現在

研究種目：若手 B
 研究期間： 2007 ～ 2009
 課題番号： 19760114
 研究課題名（和文）
 鼻・副鼻腔内における薬液エアロゾルの輸送ダイナミクスの研究
 研究課題名（英文）
 A Study on Intranasal Transportation Dynamics of Medicinal Aerosol
 研究代表者
 山本 高久 （ Yamamoto Takahisa ）
 神戸市立工業高等専門学校・機械工学科・准教授
 研究者番号： 10345960

研究成果の概要（和文）：

種々の鼻疾患の治療にて行われるネブライザー治療は、薬液をエアロゾル化し、直接鼻腔内の炎症患部に沈着させる。このときのエアロゾルの鼻腔内輸送現象には不明な点が多い。本研究では、鼻・副鼻腔内における薬液エアロゾルの輸送ダイナミクスを Computational Fluid Dynamics (CFD) により明らかにした。解析には疾患の程度が異なる 5 症例の CT データを用い、各々の鼻腔 3 次元形状モデルを構築した。その上で CFD 解析を行い、流入角度、流入速度、エアロゾル粒子径等の諸条件が輸送特性に及ぼす影響を評価し、その結果、より効果的な治療条件を見いだした。

研究成果の概要（英文）：

Nebulizer treatment has been used for some nasal diseases. The effectiveness of the nebulizer treatment has been confirmed from clinical view points until now. However there are a few researches that evaluate the effect of the nebulizer treatment theoretically and quantitatively. This study analyzed intranasal transport phenomena for five patient's cases by means of Computational Fluid Dynamics (CFD). This study constructed three-dimensional geometry model of nasal cavities. From the results characteristics of airflow and medicinal droplet transportation strongly depend on inflow conditions such as inflow angle, velocity and size of particle even if there are the individual differences for the shape of patient's nasal cavity. Circulation flow is found in the lower inlet angle and inlet velocity conditions. This circulation flow is able to extend residence times of airflow and medicinal droplet in nasal cavity, consequently enhance the effect of the nebulizer treatment.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2007 年度	1,300,000	0	1,300,000
2008 年度	1,400,000	420,000	1,820,000
2009 年度	500,000	150,000	650,000
年度			
年度			
総計	3,200,000	570,000	3,770,000

研究分野：流体力学

科研費の分科・細目：バイオ流体力学

キーワード：鼻・副鼻腔内流れ

1. 研究開始当初の背景

副鼻腔炎（蓄膿症とも呼ばれる）は日本人が最もよく患う鼻の病気の一つであり、毎年約1,000~1,500万人が発症しているといわれている。副鼻腔は、図1に示すように鼻中隔を隔てて左右それぞれ4対、計8個ある「上顎洞（じょうがくどう）」、「篩骨洞（しこつどう）」、「前頭洞」、「蝶形骨洞」のことをである。通常、細管（以後、自然孔）で鼻腔空間と繋がっている。副鼻腔炎とは細菌等が自然孔およびこれら副鼻腔内に侵入して炎症をおこし、副鼻腔内に膿が溜まる病気のことである。現在の副鼻腔炎の治療は、抗生物質等の薬の服用を基本とし、薬液をエアロゾル状にして鼻腔内に送り、直接、炎症患部に薬を沈着させるネブライザー治療を平行して行うのが一般的である。ネブライザー治療については、その治療効果は認められているものの、どの程度の薬液エアロゾルがターゲットとしている鼻・副鼻腔内の炎症患部に届いているのか等の治療効率に関して詳細に検証した報告はこれまで為されていない。これは、鼻腔空間が極めて複雑な幾何形状を成しており、実験・計測が困難なことに起因している。現状のネブライザー治療において、薬液エアロゾルがどのように鼻・副鼻腔内を移動し、鼻腔内壁の粘液層に沈着するのかを把握することが出来たならば、薬液エアロゾルを図1(b)に示すような炎症患部に的確に沈着させ、より高い治療効率を達成可能になると考えられる。

2. 研究の目的

上述の背景をもとに本研究では、『ネブライザー治療に着目し、鼻・副鼻腔空間内における薬液エアロゾルの粘液層への沈着を含めた輸送ダイナミクスをCFD解析および流動実験により明らかにする』ことを目的とした。本研究にて実施する項目としては、

- ・ CT, MRI データ(DICOM形式)からの3次元鼻・副鼻腔形状データの作成
- ・ 3次元鼻・副鼻腔形状データからの高精度計算メッシュの作成

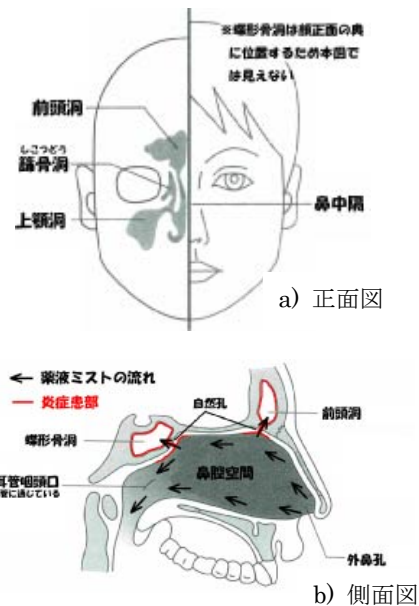


Fig.1: 鼻腔・副鼻腔概略図(a:正面図, b:側面図)

※ 本イラストの一部は「切開しないで治す蓄膿症」春名眞一著より引用

・ 鼻腔内薬液エアロゾル輸送現象のCFD解析を実施する。この一連の研究を通して医療現場で行われているネブライザー治療にて、どの程度の薬液エアロゾルがターゲットとしている炎症患部に届いているのかを評価し、薬液エアロゾルの粒径、エアロゾルの供給流量、エアロゾル流の供給角度が鼻腔内薬液エアロゾル流に及ぼす影響を定量的にパラメータサーベイする。他方、異なる患者のCT, MRI データを基に鼻腔3次元形状モデルを作成し、患者個体差を考慮した鼻・鼻空内薬液エアロゾルの輸送特性をデータベース化し、ネブライザー治療の治療効率向上を、工学的観点からアプローチする。

3. 研究の方法

(1) 医療画像からの鼻・副鼻腔3次元形状データの抽出：

鼻腔空間内流れを解析する上で、3次元形状モデルをCT, MRIからの画像データを基に作成する。通常、CT, MRIで扱われる画像データは、医療用の特殊なデータ形式であるDICOM形式を採用している(図2)。そこで、医療用画像処理ソフトIntage Volume Editorを

導入し、また、鼻腔内壁面の面データ作成にはマーチングキューブズ法(MC法)を適用し、形状モデルを作成した。図3は後述する症例1のCTデータを基に作成した鼻腔3次元モデルである。同症例は鼻中隔彎曲症および左鼻腔に副鼻腔炎、肥厚性鼻炎を有しているが、3次元モデルではこれら症状は図中の領域Aおよび領域Bの凹凸として表されている。

(2) 計算メッシュの生成:

鼻腔空間の流動解析を行うには、(1)で作成した鼻腔壁面を再構成した3次元幾何形状データに計算メッシュを付与しなければならない。本研究では、複雑形状のメッシングに適しているデラウニー法を用いた。また、作成した計算メッシュの妥当性を評価し、その結果を再びメッシュ作成にフィードバックすることにより、より高品質な計算メッシュを作成した。

(3) 薬液エアロゾルの鼻腔内輸送解析:

薬液エアロゾルは、図1(b)に示すように鼻・副鼻腔空間内を輸送され、鼻腔空間壁面および副鼻腔内壁面である粘液層に沈着してはじめて薬剤としての効用を発揮する。本研究ではこのような場に対し、定常低レイノルズ数乱流モデルを用いた。また、オイラー・ラグランジェ法によりエアロゾルの輸送現象を解いた。このとき、エアロゾルが流動場に及ぼす影響は極めて小さいと扱うone-way法を適用した。

以上の鼻腔3次元モデルおよび輸送解析により、ネブライザー治療実施時の治療パラメータがどの程度、治療効率の向上に寄与するかを数値解析によりサーベイする。特に注目するパラメータとしては、薬液エアロゾルの粒径、エアロゾル流の流量、エアロゾル流の供給角度、とした。これらネブライザー治療のパラメータサーベイを5症例に対し行った。

4. 研究成果

表1は本研究にて解析対象とした症例データである。症例1は前述の通り鼻中隔彎曲症および左鼻腔に慢性副鼻腔炎および肥厚性鼻炎を有している。症例2は両鼻腔に慢性副鼻腔炎を、症例3、5は鼻中隔彎曲症、両鼻腔に肥厚性鼻炎、左鼻腔に下鼻甲介腫脹を、症例4は鼻中隔彎曲症、両鼻腔に肥厚性鼻炎を有している。

図4-6は症例3の流入速度0.5m/sとし、流入角度を30, 60, 90°のときの流線および

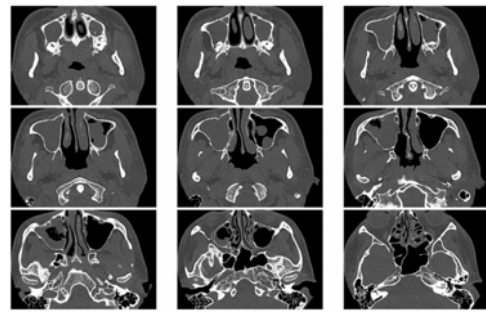


Fig.2 CT data of case-3

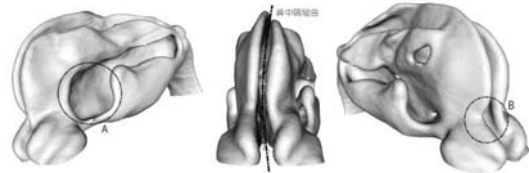


Fig.3 three-dimensional nasal cavity model for case-1

Table 1 Patient's case data

	Deviated nasal septum	Chronic sinusitis		hypertrophic rhinitis		Bloating inferior concha	
		L*1	R*2	L	R	L	R
Case-1	○	○		○			
Case-2		○	○				
Case-3	○			○	○	○	
Case-4	○			○	○		
Case-5	○			○	○	○	

*1) L:left nasal 2)R:right nasal

任意断面における速度分布である。なお、各断面の速度分布は、速度が淡色部分で速く、濃色部分で遅いことを表している。流線に着目すると、流入角度を90°から30°へと操作することにより鼻腔内流れの主流が鼻腔内上部の上鼻甲介から下部の下鼻甲介へと遷移することが分かる。また、断面速度分布に着目するといずれの流入角度においても前鼻孔近傍にて急激に速度が上昇していることが分かる(図中、淡色部分)。特に右鼻腔では炎症により鼻腔上部領域が閉塞しており、この速度上昇の傾向は大きく現れている。同断面の最大速度を見ると右鼻腔、流入角90°で1.06m/s(流入速度の2.12倍に相当)に対し、左鼻腔は0.93m/s(1.8倍)であり、右鼻腔は左鼻腔に比べて1割程度速度上昇が大きい。この速度上昇は上咽頭に向かうにつれ小さくなっていく。炎症が鼻腔内に広く生じているものの、鼻腔形状は上咽頭に向かうにつれて縦に伸張し、断面そのものが大きくなっていることに起因するものである。他方、速度上昇は流入角度を小さくすることにより低下している。これは炎症がそれほどひどくない、鼻中隔彎曲の影響が少ない下鼻甲介

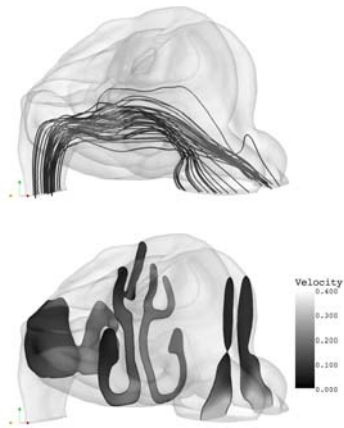


Fig.4 Stream lines and contour map of flow velocity in nasal cavities, case-3: 0.5m/s inlet velocity and 30 degree inlet angle.

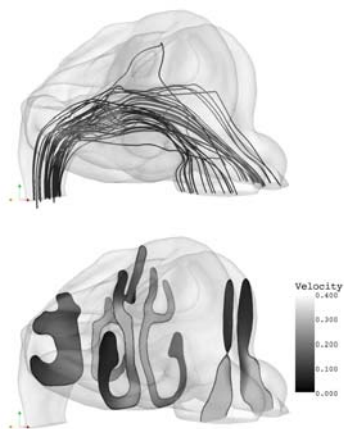


Fig.5 Stream lines and contour map of flow velocity in nasal cavities, case-3: 0.5m/s inlet velocity and 60 degree inlet angle.

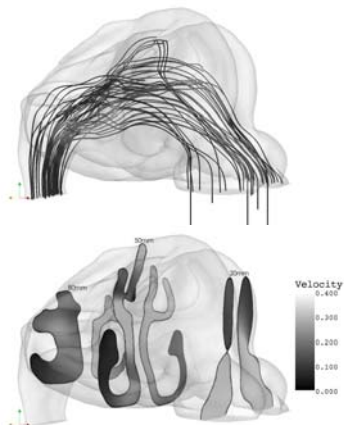
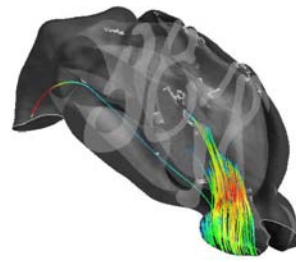


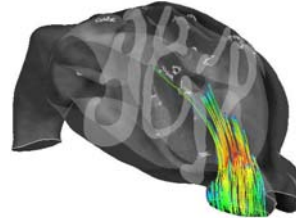
Fig.6 Stream lines and contour map of flow velocity in nasal cavities, case-3: 0.5m/s inlet velocity and 90 degree inlet angle.

へと主流が移り、鼻腔断面の狭小の影響が小さくなったためと考えられる。

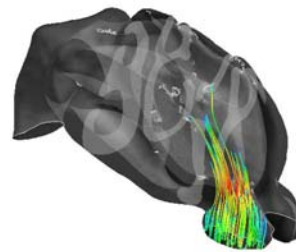
図7は症例3のエアロゾル粒子の輸送解析



(a) inlet angle 30 degree



(b) inlet angle 60 degree



(c) inlet angle 90 degree

Fig.7 Trajectory lines of medicinal aerosol

結果である。いずれの流入角度においても、前鼻孔近傍の鼻腔断面が狭小となっている領域ならびに中鼻甲介で薬液エアロゾルは鼻腔内壁に衝突・沈着することが明らかになった。本解析結果より、流入角度を操作することにより容易に前鼻孔での沈着を抑制し、鼻腔の奥にまで薬液を導入できることがわかる。

図 8-10 は全ての症例について、鼻腔内で確認された最大速度と鼻腔の圧力損失および沈着率(投入されたエアロゾルがどの程度鼻腔内に沈着したかの割合)の相関(多変量解析結果)を表したものである。症状や鼻腔形状がお互いに異なるにも関わらず決まった傾向を示すことが明らかになった。すなわち、最大速度-圧力損失は一次の相関を、沈着率-圧力損失ならびに沈着率-最大速度は強相関関係にある。また、各症例についてのエアロゾル粒子の輸送解析結果(図7に相当)および図 8-10 の多変量解析結果とをサーベ

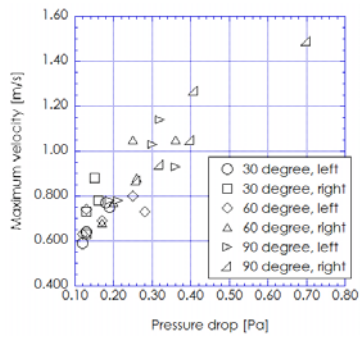


Fig.8 Relationship between maximum velocity and pressure drop

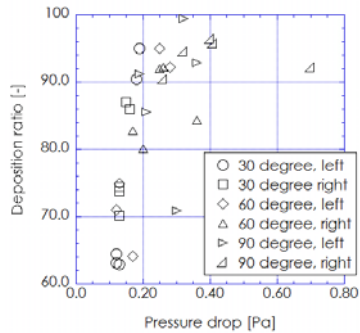


Fig.9 Relationship between deposition ratio and pressure drop

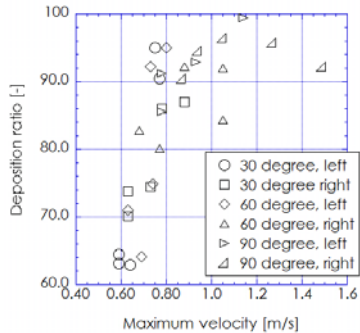


Fig.10 Relationship between maximum deposition ratio and maximum velocity

イしたところ、いずれの症例においても流入角度 30° の条件にて、鼻腔内に広く薬液が輸送されることが明らかになった。また、流入速度を低下させることでも同様な結果が得られることが確認された。本研究では5症例のみの解析であるが、本結果より見いだされた流入角度、流入速度条件は多変量解析結果より他の症例においても成立するものと推察される。したがって流入角度 30° を軸とした治療条件にてネビュライザー治療を実施することにより、治療効果を向上出来るものと考えられる。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 2 件)

- ① 紋谷慎, 山本高久, 中田誠一, 中島務, 山本剛, 鈴木孝司, 鼻中隔湾曲症を対象とした鼻腔空間内の CFD 解析, 日本機械学会論文集 B 編, 査読有, 75 巻 752 号, 2009, 590-596.
- ② 山本高久, 中島務, 紋谷慎, 中島務, 鼻腔内における Computational Fluid Dynamics Simulation, 耳鼻咽喉科展望, 査読有, 52 号 1 巻, 2009, 24-29.

[学会発表] (計 8 件)

- ① 紋谷慎, 山本高久, 中田誠一, 中島務, 三田地紘史, 山本剛, 鼻中隔湾曲症を対象とした鼻腔空間内の CFD 解析, 2008 年日本機械学会東海支部研究発表会, 2008.03, 名古屋.
- ② 山本高久, 中田誠一, 紋谷慎, 中島務, 鼻腔空間内の Computational Fluid Dynamics Simulation, 2008 年医用エアロゾル研究会, 2008.09, 松江.
- ③ 紋谷慎, 山本高久, 中田誠一, 中島務, 山本剛, 鈴木孝司, 鼻中隔湾曲症における鼻腔内の薬液ミスト輸送現象の CFD 解析, 2008 年度化学工学会年会, 2008.09, 仙台.
- ④ 山本高久, 熱物質輸送現象解析の新たな展開—核熱流動解析と生体内熱物質輸送解析, 日本伝熱学会近畿支部研究発表会 (招待講演), 2009.05, 京都.
- ⑤ 山本高久, 熱流体解析の生体内熱物質輸送現象への適用, 化学工学会環境・資源エネルギー研究会 5 月度研究会 (招待講演), 2009.05, 大阪.
- ⑥ Takahisa Yamamoto, Syoji Yoshikawa, Koutaro Watanabe, Seiichi Nakata, Tsutomu Nakashima, Tsuyoshi Yamamoto, Heat and Mass Transfer Characteristics in Nasal Cavity, 11th UK Heat Transfer Conference, 2009.09, London.
- ⑦ 本井貴大, 山本高久, 中田誠一, 中島務, 山本剛, ネビュライザー治療における鼻腔内物質輸送現象に関する研究, 神戸高専産学官技術フォーラム'09, 1 号, 2009.11, 神戸.
- ⑧ Takahisa Yamamoto, Seiichi Nakata, Tsutomu Nakashima, Tsuyoshi Yamamoto, Intranasal Transportation Phenomena of Medicinal Droplets, 6th World Congress on Biomechanics, 2010.08, Singapore (accepted).

[その他]

ホームページ等

<http://www.kobe-kosen.ac.jp/kenkyu/ytakaa/study.html>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

山本 高久 (Yamamoto Takahisa)
神戸市立工業高等専門学校・機械工学科・
准教授
研究者番号： 10345960