

令和元年5月17日現在

機関番号：53701

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2018

課題番号：16K06098

研究課題名(和文) 経鼻呼出療法のComputer-Aided Medicationに関する研究

研究課題名(英文) Computer-Aided Medication for Exhalation Through Nose Treatment

研究代表者

山本 高久 (Yamamoto, Takahisa)

岐阜工業高等専門学校・その他部局等・准教授

研究者番号：10345960

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,700,000円

研究成果の概要(和文)：難病指定を受けている好酸球性副鼻腔炎の有効な治療法に、薬エアロゾルを吸入し経鼻呼出する経鼻呼出療法が注目を集めている。本治療の有効性は確認されているが、経鼻呼出時の薬エアロゾルの輸送・沈着メカニズムは未解明である。他方、経鼻呼出条件(呼出時間、呼出流量)により、治療効果の発現に差が生じることが明らかになりつつあり、患者個々に適した呼出条件が存在すると考えられている。本研究では、(1)二相乱流CFD解析、(2)経鼻呼出流れ場のPIV計測、により鼻腔-咽頭領域の薬エアロゾルの輸送特性を明らかにした。その上で個々の患者に最適な経鼻呼出条件を明らかにした。

研究成果の学術的意義や社会的意義

経鼻呼出療法は好酸球性副鼻腔炎に有効であるものの、人為的な呼出により薬剤を病巣に輸送するため、治療効果発現に個人差が現れやすい。本研究では工学的な見地から呼出条件と薬剤の輸送特性との相関を明らかにした。その結果、経鼻呼出時の薬エアロゾルの輸送・沈着メカニズムを明らかにするとともに、個々の患者にとって治療効果発現が顕著となると考えられる呼出条件を明らかにした。本研究にて確立した解析手法、評価手法(本研究ではこれらをComputer-Aided Medicationと呼ぶ)を用いることにより、経鼻呼出療法における個々の患者に対応したテーラーメイド治療の展開が可能となると考えられる。

研究成果の概要(英文)：Aerosol medicine exhalation through nose treatment (ETN) has conducted as an effective treatment for Eosinophilic Chronic Rhinosinusitis (ECRS). In ETN, the patient inhales aerosol of corticosteroid medicine from mouth using portable inhaler. Then the patient exhales through nose. It is inferred that the aerosol is transported to both middle meatus and ethmoid sinuses during the exhalation. This study conducted Particle Image Velocimetry (PIV) measurement and computational fluid dynamics (CFD) analysis of aerosol transport phenomena in order to evaluate the therapeutic effect of ETN numerically. As a result of the analysis, aerosol deposition characteristics was summarized as a function of Stokes number (particle diameter and flow rate). Aerosol deposition on ethmoid sinuses increased in the exhalation conditions of Stokes number 10,000 - 100,000. This study revealed that PIV and CFD analysis are able to estimate optimal exhalation conditions for each ECRS patient.

研究分野：流体力学

キーワード：数値流体力学 バイオ流体力学 経鼻呼出療法 エアロゾル

様式 C-19、F-19-1、Z-19、CK-19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

好酸球性副鼻腔炎は我が国において毎年 35,000-50,000 人が患う難治性鼻疾患である。発病のメカニズムは未だ不明であり、その症状は嗅覚障害を主訴とし、鼻ポリープ(鼻茸ともいう)のために鼻閉と粘稠な鼻汁を示す。その他の特徴としては、以下の4つが挙げられる。

- 国より H27.7 月に難病疾患の指定を受けている
- 通常用いられている抗菌薬は無効であり、内視鏡下鼻内副鼻腔手術を行ったとしても、術後 6 年間で 50%が再発する
- 治療としてはステロイド薬の内服のみが唯一有効。内視鏡下鼻内副鼻腔手術では鼻内にできた鼻茸の切除、鼻中隔の彎曲矯正、副鼻腔内の排膿により呼吸の通気を確保を行っているが、一時的な改善にしかなく、持続しない。
- 気管支喘息を伴うことが極めて多い。喘息を合併した好酸球性副鼻腔炎では、手術等を行ってもおよそ 4 年以内に全例再発する。
- 好酸球性中耳炎を合併することがあり、最悪の場合、聾に至ることもある
- 好酸球性副鼻腔炎は患者の QOL を著しく低下させることから、有効な治療法が切望されている。

そのような状況の中、喘息合併好酸球性副鼻腔炎症例に対し、小林良樹氏(研究協力者、関西医科大学耳鼻咽喉・頭頸外科学教室講師)が研究を進めている、“微粒子ステロイド吸入薬の経鼻呼出療法”が注目を集めている。本治療法は 1 日に数回、エアロゾル状のステロイド薬(以下、薬エアロゾル)を口から吸入し、その後、鼻から呼出する簡便なものであるが、喘息、鼻炎の両者を同時に改善および良好状態の維持に効果を発揮する。鼻疾患全般に用いられているネブライザー治療に比べて短時間でかつ機械的な装置を必要としない、などのメリットも有する。しかしその一方で、患者個々によって治療効果発現の程度は大きく異なる。すべての好酸球性副鼻腔炎(以下、ECRS)患者に対し、安定した経鼻呼出療法の治療効果発現を実現する上で、経鼻呼出療法の効果発現メカニズムを明らかにすることは必要不可欠と考えられる。

2. 研究の目的

一般に薬エアロゾルを吸入した場合、全てが肺に到達するわけではなく、吸入後にも一定量気道内(主に鼻咽頭領域)に浮遊・滞在しているため、鼻から呼出した場合、鼻腔後部から中鼻道・嗅裂方向へと飛散する。経鼻呼出療法はこの特性を利用し、薬エアロゾルを経鼻呼出することにより、中鼻道・嗅裂(ECRS の主な病巣)への薬剤到達率向上を図っている。このような薬エアロゾルの輸送“ドラッグデリバリー”のメカニズムは、標準的な鼻疾患の治療であるネブライザー治療と比べて全く異なっており、上気道全体(鼻腔・口腔-咽頭-喉頭-肺)における輸送ダイナミクスを考慮する必要がある。

そこで本研究では、

- 経鼻呼出療法におけるドラッグデリバリーシステムの解明
- 経鼻呼出療法における“Computer-Aided Medication”の構築

を通し、ECRS に対する経鼻呼出療法の治療効果向上を工学的見地から行った。

3. 研究の方法

本研究では、経鼻呼出療法時の吸入、呼出を含めた薬エアロゾルの輸送特性について数値流体力学(CFD)解析および生体模型を用いた流れの可視化・PIV 計測実験を実施し、経鼻呼出療法におけるドラッグデリバリーシステムを明らかにした。現在、臨床現場では経鼻呼出療法を

行う際に、実際の患者に対しどのように吸入し、どのような強さで呼出すれば良いのかを指導している。本研究では患者個々のデータを元に CFD 解析、PIV 計測を用いて最適な経鼻呼出条件を探索し、実際の臨床(呼出指導)へのフィードバック (このように工学的手法により得た知見を臨床にフィードバックすることを本研究では Computer-Aided Medication と称している) を行った。

4. 研究成果

(1) 実症例データ/スパイログラム計測

小林良樹関西医科大講師(研究協力者)の協力のもと、ECRS 患者の CT 撮影(図 1)、経鼻呼出療法を受け、治療効果の発現がみられなかった症例/著効が認められた症例のスパイログラム(呼出流量)計測(図 2, 3)を実施した。なお、図 2 は経鼻呼出療法の効果が確認されなかった症例の、図 3 は著効が確認された症例のスパイログラムを示す。本計測結果より呼出条件(呼出流量・呼出時間)に最適値が存在することが推定できる。換言するならば、鼻呼出は弱すぎても、速過ぎても効果が現れにくいと考えられる。以降の流れの可視化実験および CFD 解析では、喘息合併 ECRS の 1 症例および鼻疾患を有さない 2 症例を取り上げ、鼻呼出時のエアロゾルの輸送特性を明らかにし、最適な呼出条件の探索を行った。

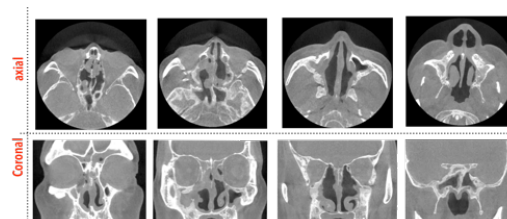


Fig. 1: CT データ例(ECRS 患者)

(2) 鼻呼出流れの可視化および PIV 計測

図 4, 5 は可視化実験用に製作した実症例データを元にした鼻咽頭模型および鼻呼出流れの可視化/PIV 計測結果(左鼻腔)を示す。鼻呼出流の主流派は中鼻道・吸裂かけて形成され、その後、鼻弁、外鼻孔を通して呼出されていることが確認できる。また、下鼻道において流れのよどみが生じていることが明らかになった。このような中鼻道・吸裂での主流形成は経鼻呼出特有の流れと考えられる。これら計測結果を用い、後述する CFD 解析の精度の検証を行った。

(3) 鼻呼出時のエアロゾルの輸送解析

図 6 に示す鼻咽頭モデルを構築し、エアロゾルの鼻呼出定を想定した CFD 解析を実施した。乱流モデルには定常解析には Shear Stress Transport モデルを、非定常解析には LES を用い、二相流解析にはオイラー・ラグランジェ法を適用した。解析条件は実際の経鼻呼出療法を想定し、エアロゾル粒子径 $3\mu\text{m}$ 、 3g のエア

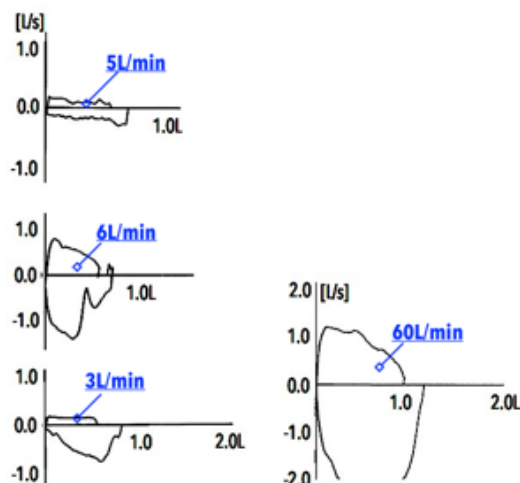


Fig. 2: 経鼻呼出療法の効果が現れなかった症例のスパイログラム(呼出流量)

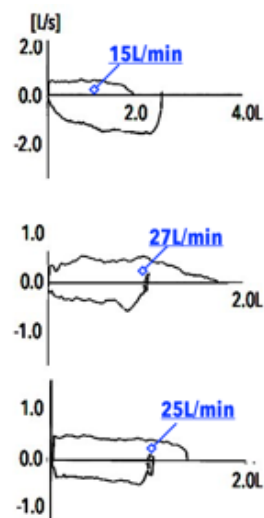


Fig. 3: 経鼻呼出療法が著効した症例のスパイログラム(呼出流量)

ロゾルが1回の吸入呼出で鼻咽頭内に導入されるものとした。また、呼出流量は3-90L/minの範囲で設定した。

図7は左鼻腔内の鼻呼出時のエアロゾルの飛跡(定常解析結果, 呼出流量 30L/min)を示す。本解析結果は、PIV 計測の傾向(主流が上鼻道に形成され、下鼻道によどみが生じる)と合致していることが確認できる。また、PIV 計測では計測ノイズにより確認できなかった上鼻道から篩骨洞へのエアロゾルの移行が確認できる。篩骨洞は ECRS の主な病巣部位であることから、本輸送特性は ECRS 治療に大きく寄与するものと考えられる。

図8は ECRS 患者の経鼻呼出療法時の鼻腔内エアロゾル沈着量分布を表す(図中の領域番号は図6に対応)。経鼻呼出療法ではエアロゾルが篩骨洞(図中表記 Ethmoid)に有意に沈着できていることが確認できる。また、呼出流量の増加に伴い鼻咽頭(図中表記 NP)への沈着が増大することが確認できる。本研究ではこれら沈着特性と沈着条件とを整理するため、ストークス数を用いた;

$$St = \frac{\rho_p d_p U}{18\eta L} \quad (1)$$

ρ_p , d_p はエアロゾルの密度, 粒子径, U は呼出流速, η は空気の粘性である。図9は鼻腔-鼻咽頭全体, 下鼻道, 篩骨洞・鼻咽頭, それぞれの鼻吸入, 鼻呼出時の沈着特性(沈着量とストークス数との関係)を比較したものである。なお, 同図は Kelly らによる鼻吸入時の鼻腔内沈着実験の結果(Kelly et al., Aerosol Sci. Tech., 2004)も示す。図9(a)よりストークス数の増加に伴い, 吸入, 呼出ともに鼻腔-鼻咽頭全体の沈着量が増加することが確認できる。他方, 下鼻道(図9(b)), 篩骨洞・鼻咽頭(図9(c))より, 吸入時においては下鼻道での沈着が, 呼出時には篩骨洞・鼻咽頭での沈着が促進されることが明らかになった。また, 呼出流のストークス数約 10,000 (流量で表すと 10L/min に相当) の条件にて, ECRS の病巣である篩骨洞でのエアロゾルの沈着が顕著になり, また, ストークス数が 100,000 に近づくと篩骨洞での沈着が減少するとともに鼻咽頭での沈着が増加することが明らかになった。本結果はスパイログラムの臨床計測結果と定量的にも合致している。このこと



Fig. 4: ECRS 患者データを用いた可視化実験用の鼻咽頭模型

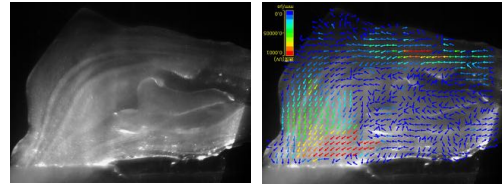


Fig. 5: 鼻腔内の流れの可視化実験(呼出流量 30L/min に相当, 左: PIV 元画像, 右: PIV 解析結果) *図中左が外鼻孔, 右が鼻咽頭

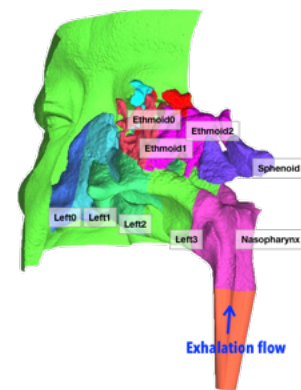


Fig. 6: ECRS 患者の CT データを元にした鼻咽頭 3D モデル

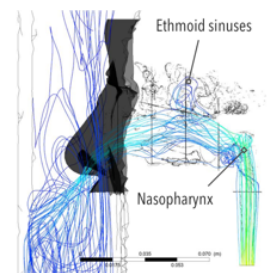


Fig. 7: 鼻呼出時のエアロゾル飛跡(呼出流量 30L/min)

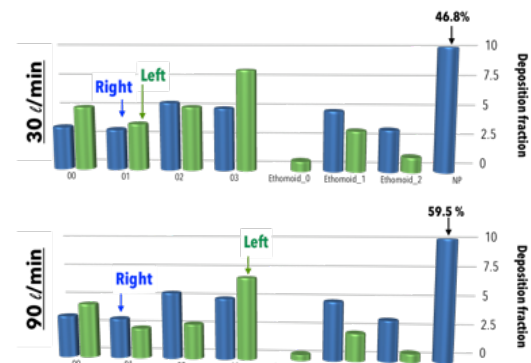


Fig. 8: ECRS 患者の経鼻呼出時のエアロゾルの沈着分布(上:呼出流量 30L/min, 下:90L/min)

から、ストークス数が 10,000-100,000 の条件で呼出することにより、経鼻呼出療法の治療効果を最大化できるものと考えられる。

これら解析手法を用いれば患者個々の最適な呼出条件を推定することが可能であることから、本研究成果は Computer-Aided Medication の臨床現場への展開を可能とするものと考えられる。

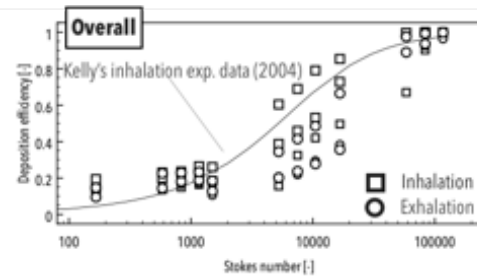
5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 6 件)

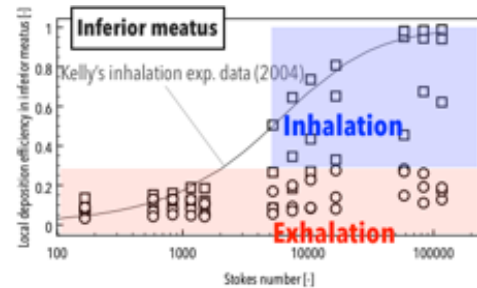
- ① H. Calmet, T. Yamamoto, et al., Numerical evaluation of aerosol exhalation through nose treatment, *Journal of Aerosol Science*, 査読有, Vol. 128, 2019, pp.1-13.
- ② H. Nishijima, K. Kondo, T. Yamamoto, et al., Influence of the location of nasal polyps on olfactory airway and olfaction, 査読有, Vol. 8, No. 6, 2018, pp.695-706
- ③ Y. Kobayashi, H. Yasuba, M. Asako, T. Yamamoto, et al., HFA-BDP Metered-Dose Inhaler Exhaled Through the Nose Improves Eosinophilic Chronic Rhinosinusitis with Bronchial Asthma, *Frontiers in Immunology*, 査読有, 2018, doi:10.3389/fimmu.2018.02192
- ④ Y. Kobayashi, M. Asako, T. Yamamoto, et al., Replacement of SFC-DPI with SFC-MDI exhaled Through the Nose Improved Eosinophilic Chronic Rhinosinusitis with Bronchial Asthma, 査読有, 2017, doi: 10.5414/CP202633
- ⑤ 山本高久, 小林良樹他, 好酸球性副鼻腔炎の術後再発に対する経鼻呼出療法: CFD 解析を用いた鼻咽頭内エアロゾル輸送特性の検討, *日本耳鼻咽喉科感染症・エアロゾル学会学会誌*, 査読有, Vol. 5, 2017, pp. 15-19
- ⑥ 尹康貴, 小林良樹, 朝子幹也, 山本高久他, 喘息合併 ECRS に対する経鼻呼出療法に置ける有効な呼出条件の検証, *アレルギー*, 査読有, Vol. 65, 2016, pp.638

〔学会発表〕(計 8 件)

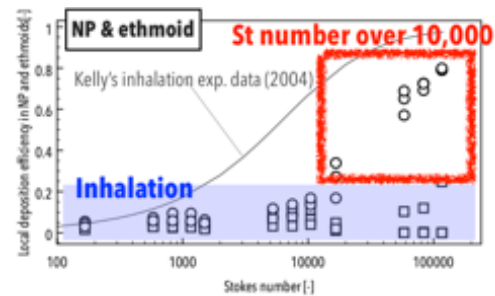
- ① S. Fujino, T. Yamamoto et al., Computational Fluid Dynamics Analysis for Intranasal Aerosol Deposition Using Patient-Specific Data, *Environmental Sustainability, Disaster Prevention and Reduction, and Engineering Education (ESDPR&EE)*, 2019, Vol.1, pp.166-172
- ② H. Ichihashi, T. Yamamoto et al., Study on Computational Fluid Dynamics Based on Deep Learning, *Environmental Sustainability, Disaster Prevention and Reduction, and Engineering Education (ESDPR&EE)*, 2019, Vol. 1, pp.173-179



(a) 鼻腔-咽頭全体の沈着特性



(b) 下鼻道での沈着特性



(c) 篩骨洞・鼻咽頭での沈着特性

Fig. 9: 鼻呼出時のエアロゾル飛跡(呼出流量 30L/min)

- ③ S. Fujino, T. Yamamoto et al., Aerosol Deposition Characteristics During Exhalation Through the Nose Treatment: Relationship between Impact Parameter and Deposition Ratio, TSME Int. Conf. Mechanical Engineering, 2019
- ④ 武山真大, 山本高久他, 鼻咽頭領域におけるエアロゾル粒子の沈着特性に関する一考察, バイオエンジニアリング講演会, 2017
- ⑤ T. Yamamoto, Y. Kobayashi, et al., Numerical Evaluation of Exhalation Through the Nose Treatment for Eosinophilic Chronic Rhinosinusitis Using Computational Fluid Dynamics, 2nd Edition of Global Conference on Pharmaceutics and Drug Delivery Systems, 2018
- ⑥ T. Yamamoto, Y. Kobayashi et al., Aerosol Transport Characteristics During Exhalation Period, 10th World Congress on Chemical Engineering, 2017
- ⑦ T. Yamamoto, Y. Kobayashi et al., Flow Visualization for Nasal Cavity Flow in Aerosol Exhalation Through Nose Treatment, Int. Conf. on Biomechanical Engineering, 2016
- ⑧ T. Yamamoto, Y. Kobayashi et al., Computational Fluid Dynamics Analysis for Aerosol Transport Phenomena During Exhalation Through the Nose, TSME Int. Conf. on Mechanical Engineering, 2016

〔その他〕

ホームページ等

6. 研究組織

(1)研究分担者

なし

(2)研究協力者

研究協力者氏名：小林 良樹, 関西医科大学

ローマ字氏名： KOBAYASHI Yoshiki, Kansai Medical University

※科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。