

●講 座●

人工呼吸中の吸入療法

五十嵐義浩

キーワード: 人工呼吸, エアロゾル, 吸入療法, 振動メッシュ式ネブライザ, ジェット式ネブライザ, 加圧式定量吸入器, 肺内到達率

I. はじめに

吸入療法とは、噴霧機器を用いて、薬液や水分を霧状にした粒子（エアロゾル：気体中に浮遊する微小な液体または固体の粒子と周囲の気体の混合体）を吸気とともに吸入させ、気道や気管支・肺胞などへ直接投与する手法である。吸入療法は、気道や肺への局所投与のため、経口投与や全身投与と比較して、薬剤投与量が少量で済み、そのため全身性副作用が軽減され、速効性があるなどの利点を有する¹⁾。

気管支拡張薬、去痰薬、抗炎症薬、抗菌薬などの薬剤投与時に使用され、自然気道の患者での吸入療法については多くの報告がみられるが、それと比較して「人工呼吸中の吸入療法」に関する報告は少ない。

また、新型コロナウイルス感染症（COVID-19）パンデミック下では、吸入療法中にもエアロゾルが発生するため、吸入療法による感染伝播が懸念され、使用が制限された。しかし、現時点では薬剤噴霧のための「医療用エアロゾル」と感染病原体を伝播する「生体的エアロゾル」は異なるとされており、ネブライザによる薬剤投与がエアロゾルやウイルスを発生・運搬させるわけではないということが認識されている。

人工呼吸中に使用する吸入療法のデバイスにはいくつか種類があり、投与できる薬剤の種類、発生する粒子のサイズやそれに伴う薬剤のおもな沈着部位や肺内到達率、適切な取付位置などが異なる。

本稿では、各デバイスの特徴と性能比較をもとに、使用上の評価や臨床上の注意点を交えた「人工呼吸中の吸入療法」について解説する。

II. デバイスの特徴と性能比較^{2~5)}

人工呼吸器中の吸入療法に使用可能なデバイスには、加圧式定量吸入器（pressurized metered-dose inhaler：pMDI）、ジェット式ネブライザ（jet nebulizer：JN）、超音波式ネブライザ（ultrasonic nebulizer：USN）、振動メッシュ式ネブライザ（vibrating mesh nebulizer：VMN）がある（表1・図1）。

1. 各デバイスの特徴²⁾

1) 加圧式定量吸入器：pMDI

pMDIは、薬剤が入ったエアロゾル缶を押すことで、1～5 μ mのエアロゾルを噴射する⁶⁾。電源不要で、小型軽量であり、特別な装置が不要である。人工呼吸中に使用する場合にはYピースより機械側の吸気回路に吸入補助具（スパーサ）を接続し使用する。押すタイミングにより患者への薬剤到達量変動するため、そのタイミングが重要で、吸気中間に押した際に一番多く投与される⁷⁾。

2) ジェット式ネブライザ：JN

JNは、圧縮空気（約4～8L/分）による毛細管現象（ベルヌーイ効果）により、エアロゾルを噴霧するネブライザ装置である。生成される粒子径は、1～15 μ mと比較的大きいサイズで大きさにややばらつきがある。そのため、噴霧速度約0.2mL/分程度で、薬剤槽用量約7mL（2～6mL）をゆっくり時間（5～10分）をか

表1 吸入デバイスの特徴とエアロゾルに対する性能比較^{2~4)}

	加圧式定量吸入器 (pMDI)	ジェット式ネブライザ (JN)	超音波式ネブライザ (USN)	振動メッシュ式ネブライザ (VMN)
原理	• ガスの圧力で薬剤を噴射	• 圧縮空気 (約4~8L/分) を利用し、毛細血管検証 (ベルヌーイ効果) により霧状にする	• 超音波発生器 (1~2MHz) を利用して薬剤を均一の霧状にする	• 振動によって薬液をメッシュの穴から押し出して、霧状にする
長所	• 軽量 • 小型 • 電源不要 • 特別な装置が不要	• 安価 • 簡易的 • 適応薬剤多数 • 薬剤混合可能	• 大量噴霧可能 • 吸入しやすい	• 小型、軽量 • 薬剤残量が少ない • 人工呼吸器設定に影響を与えない • 噴霧効率が良い • 回路の開放不要 • 薬理活性を変えない
短所	• 呼吸のタイミングで吸入量が大きく変化する • 過量投与の危険性	• 多くの製品があり効果が異なる • エアロゾルにばらつき • 回路内圧が変化する	• 薬剤活性が変化する薬剤あり • 懸濁液には適していない • 大量の薬液を必要 • 人工呼吸器用は、ほほない	• メッシュが薬液で詰まるため、定期的に交換が必要 • 薬剤制限がある
肺内到達率 ²⁾	同調時：38%	通常：3~7% 同調時：1~16%	5%	10~15%
肺内到達率 ⁴⁾	10~20%	1~10%	10~17%	13~30%
薬剤の残留量 ^{3,4)}	ない	0.8~1.4mL 50%	0.5~1.2mL 15~30%	0.1~0.3mL 3~10%
人工呼吸回路の開放など	薬剤充填時、同調スパーサーの使用時、回路を伸ばすことが必要	薬剤充填時、回路の開放必要	薬剤充填時、回路の開放必要	回路を閉鎖したまま28日間使用可能

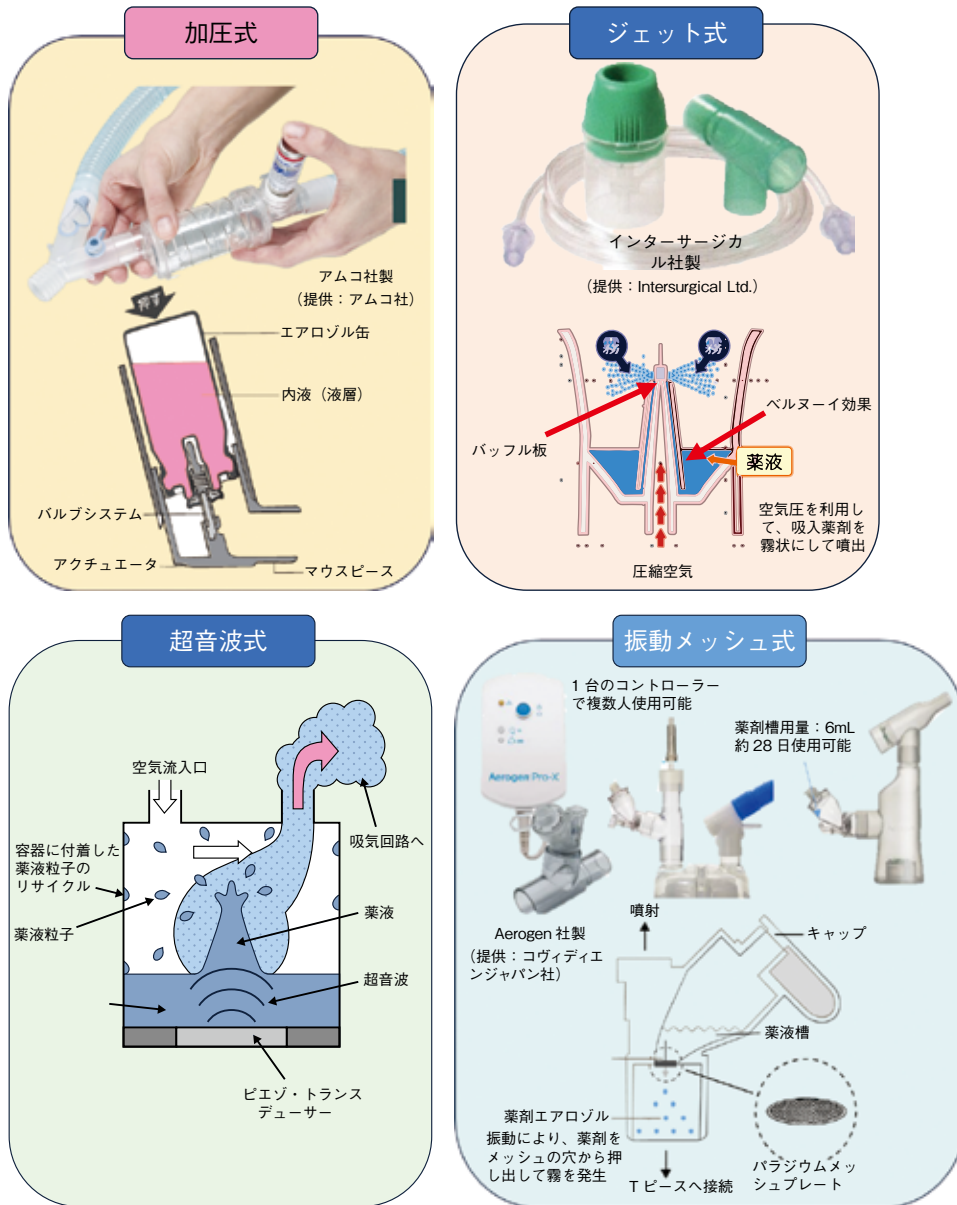


図1 各デバイスの原理と特徴 (著者作成)

表2 振動メッシュネブライザを推奨する学会および団体

<ul style="list-style-type: none"> • 米国呼吸療法学会 AARC (American Association for Respiratory Care) : Guidance 2020⁸⁾ • GOLD (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease)⁹⁾ • 国際エアロゾル医学会 ISAM (International Society for Aerosols in Medicine) : Interim Guidance 2020¹⁰⁾ • スペイン科学学会 Spanish Scientific Societies : Expert Clinical Consensus 2020¹¹⁾ • 中国胸部学会 Chinese Thoracic Society Chinese : Respiratory Care Committee 2020¹²⁾ • インド集中治療学会 Indian Society of Critical Care Medicine : Position Statement 2020¹³⁾ • インド胸部学会 Indian Chest Society : Guidance 2020¹⁴⁾

けて使用する。安価なものが多く、さまざまな種類があり、ほぼすべての薬剤投与に利用できる。一方で薬剤の残留が多い、使用時に騒音が生じる、発生するガス流量による気道内圧の上昇⁷⁾など人工呼吸器の作動に影響を与えるなどの問題もある。また、薬剤充填時に回路を開放させることによる気道内圧の低下、感染患者からの感染性エアロゾルの散布、もしくは人工呼吸器関連肺炎 (ventilator-associated pneumonia : VAP) の原因となりうる呼吸回路内汚染が生じるリスクがある。

3) 超音波式ネブライザ : USN

USNは、超音波発生器 (1~2MHz) により、超音波振動子の振動で薬液を霧状にするネブライザ装置である。静かで大量噴射が可能であるが、一部の薬剤では超音波振動による薬理活性が変化し効果が失われることがある。人工呼吸中に使用できるUSNは少なく、著者の知る限り日本では臨床応用されていない。

4) 振動メッシュ式ネブライザ : VMN

人工呼吸器で使用するVMNは、振動子 (パラジウムプレート) が1秒間に128kHzで振動することで、直径5mmのメッシュ中にある一定の形状をした1,000個の先細状の微細穴から、薬液を押し出し、霧状にすることで、粒子径が、約1~8 μ mのエアロゾルを噴霧可能な、小型で、軽量のネブライザ装置である。

人工呼吸中は振動メッシュ部分を含むユニットを、T字アダプタを用いて人工呼吸回路に組み込み、ユニット内に薬液を注入した状態で、コントローラーを接続し、電気によってメッシュを振動させエアロゾルを産生する。人工呼吸終了後も継続して使用することが可能である。

VMNの最大の利点は、呼吸器回路閉鎖型システムのため薬剤充填時に回路を開放する必要のないことである。そのため、気道内圧の低下による酸素化の悪化や感染性エアロゾル散布のリスクを避けることができる。そのほかにも、薬液残量が少ない、USNと異なり

薬理活性を変えない、JNと異なり新たなガス流量は生じないため人工呼吸器の作動への影響は少ない、などの利点がある。

一方で、薬剤から発生する気泡でメッシュ部分に多くの気泡が付着しエアロゾルの噴霧が停止する可能性があり注意が必要である。

COVID-19パンデミック以降、人工呼吸中にネブライザを使用する必要がある場合は、回路の閉鎖性を保てるシステムが望ましい、とのことから、人工呼吸中の吸入療法デバイスとして新たに振動メッシュ式ネブライザを推奨する団体が増加した (表2)。

通常は間欠的にチャンバに薬液を注入するが、頻回の薬剤注入による看護師の負担軽減を目的に、専用のシリンジやルートを用いて薬液を持続投与することも可能である。

2. 性能比較 (粒子サイズ、沈着量)

エアロゾル粒子は粒子サイズが小さいほど末梢気道に到達しやすく、細気管支まで到達するには5 μ m以下である必要があると言われている (図2)¹⁵⁾。

各デバイスで産生されるエアロゾルの粒子サイズは²⁾、pMDI 1~5 μ m、JN 1~15 μ m、USN 1~5 μ m、VMN 1~8 μ mと幅広い。

また、送気した薬剤量に対する肺内へ沈着した薬剤量の割合である「肺内到達率」は、人工呼吸器下でのエアロゾル吸入では、pMDI (スパーサー使用) 38%、JN 1~16%、USN 5%、VMN 10~15%と、pMDIが一番高いという報告や³⁾、pMDI (スパーサー使用) 10~20%、JN 1~10%、USN 10~17%、VMN 13~30%と、VMNが一番「肺内到達率」が多い⁴⁾という報告もあり、一定の見解を得られていない。どのデバイスを用いても10~20%程度と、到達率は低いことは知っておく必要がある。

一方、投与した薬剤の「肺外沈着の割合」は、人工気道 1~27%、吸気側回路 10~44%、呼気側回路 7

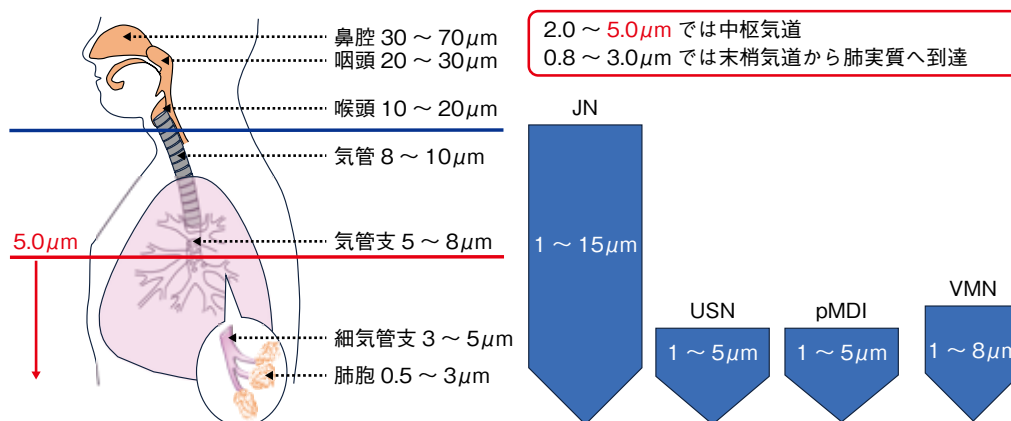


図2 粒子の大きさによる到達部位 (文献2、5、15より著者作成)

～22%と多い。また、「ネブライザ容器の残量」は、JN 50%、USN 15～30%、VMN 3～10%とVMNで少ない³⁾。

3. 使用可能な薬剤の種類

吸入療法では薬剤により投与デバイスに制限がある。たとえば、吸入ステロイドであるバルミコート®吸入液(ブデソニド吸入懸濁液)は、〈用法・用量に関連する使用上の注意〉内に『本剤を吸入するには、ジェット式ネブライザを使用すること』¹⁶⁾とある。短時間作用性抗コリン薬であるアトロVENTエロゾル(イプラトロピウム臭化物水和物)¹⁷⁾は、専用のアダプタとして、pMDI製薬しか承認されていない。吸入療法で多く使用される薬剤とデバイスの組み合わせの例を表3に示す。

Ⅲ. 各デバイスの使用上の評価と注意点

さまざまな因子が人工呼吸中のエアロゾル到達に影響する。その中で一定の条件下で検討されている「取付位置」「加温加湿」「人工呼吸器の換気モードと設定」に関して解説する。

1. 取付位置

Ariらは回路内バイアスフローのないLungモデルを使用した研究で¹⁹⁾、pMDI、JN、USN、VMNを、「気管チューブ前(Position 1)」「Yピースから15cmの吸気回路内(Position 2)」「加温加湿器手前(Position 3)」の3箇所を設置し、吸入したサルブタモールが肺に到達した割合(肺内到達率)を測定した(図3・表4)。

サルブタモールの肺内到達率は、JN使用時は「加温

加湿器手前(Position 3)」に設置したときに最も高く、pMDI、USN、VMN使用時は、「Yピースから15cmの吸気回路内(Position 2)」で最も高かった。また、pMDI使用時にPosition 3では著明に低かった。

さらに、Ariら²⁰⁾は、回路内バイアスフローを加えたLungモデルを使用し、JNとVMNをPosition 2とPosition 3に設置し、肺内到達率を測定した(図4・表5)。サルブタモールの肺内到達率は、いずれも「加温加湿器手前(Position 3)」に設置したときに高かった。

また、BerlinskiやAndersonの研究では、VMNとJNは、加温加湿器入口か出口側に設置すると、気管チューブ吸気側より肺内到達率が高かった^{21, 22)}。

上記の研究結果から、pMDIは、「Yピースから15cmの吸気回路内(Position 2)」、現在の人工呼吸器は、バイアスフローがあるため、JNとVMNは「加温加湿器手前(Position 3)」に設置するのが適切と考えられる。

2. 加温加湿

人工呼吸管理中の加温加湿器使用で、薬剤到達率が50%減少したという報告^{23～26)}があり、吸気ガス中の温度、相対湿度、絶対湿度のレベルは、気道粘膜の変化、粒子サイズ、エアロゾルの沈着減少に関連している²⁷⁾。

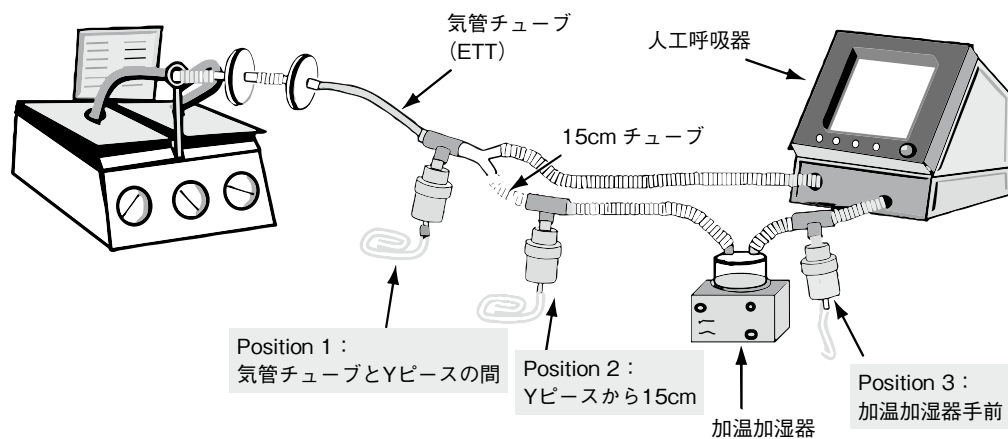
しかし、その後、36名の人工呼吸器装着患者でサルブタモール吸入後の、尿中排泄濃度に、加温加湿の有無で差がなかったという報告²⁸⁾、VMN、pMDI、JNに加温加湿の有無で到達率とICU滞在日数を比較した研究でも、VMNはICU滞在日数が減少するが、加温加湿器の有無で差がなかった²⁹⁾という報告、pMDIと

表3 各デバイスと吸入薬の組み合わせ

一般名	製品名	薬効分類	ネブライザ			pMDI
			ジェット式	超音波式	振動メッシュ式	
サルブタモール硫酸塩	ベネトリン吸入液 0.5%	気管支拡張剤	○	○	○	-
	サルタノールインヘラー 100 μg		-	-	-	○
プロカテロール塩酸塩水和物	メブチン吸入液 0.01% メブチン吸入液ユニット 0.3mL/0.5mL	気管支拡張剤	○	○	○	-
	メブチンエアー 10 μg 吸入 100 回 メブチンキッドエアー 5 μg 吸入 100 回 メブチンシングヘラー 10 μg 吸入 100 回		-	-	-	○
d1-イソプレナリン塩酸塩	アスプール液 (0.5%)	気管支拡張剤	○	○	○	-
トリメトキノール塩酸塩水和物	イノリン吸入液 0.5%	気管支拡張剤	○	○	○	-
アセチルシステイン	ムコフィリン吸入液 20%	気道粘液溶解剤	○	○	○	-
ブロムヘキシシン塩酸塩	ピソルボン吸入液 0.2%	気道粘液溶解剤	○	○	○	-
アドレナリン	ボスミン外用液 0.1%	アドレナリン製剤	○	○	○	-
チロキサポール	アレベール吸入用溶解液 0.125%	呼吸器官用吸入剤	○	○	○	-
ブデソニド	パルミコート 吸入液 0.25mg/0.5mg	吸入ステロイド 喘息治療剤	○	-	-	-
イプラトロピウム臭化物水和物	アトロベントエロゾル 20 μg	短時間作用性 抗コリン薬	-	-	-	○

※使用時は、添付文書参考 (2023年10月現在)

- ✓ JN、UN、VMN、pMDI を各 position へ装着
- ✓ バイアスフローなし

図3 各デバイスにおける位置による肺内到達率 (バイアスフローなし)¹⁹⁾表4 各デバイスにおける位置による肺内到達率 (バイアスフローなし)¹⁹⁾

吸入薬物量の割合 (mean ± SD %)	気管チューブ前 (Position 1)	Yピースから 15cm (Position 2)	加温加湿器手前 (Position 3)
ジェット式ネブライザ	4.7 ± 0.5	3.6 ± 0.2	6.0 ± 0.1
振動メッシュ式ネブライザ	12.8 ± 0.5	16.8 ± 2.6	8.4 ± 2.1
超音波式ネブライザ	10.1 ± 3.9	16.5 ± 4.3	4.6 ± 2.0
加圧式定量吸入器	7.6 ± 1.3	17.0 ± 1.0	2.5 ± 0.8

- ✓ JN、VMN、を各 position へ装着
- ✓ バイアスフロー 2L/分と 5L/分

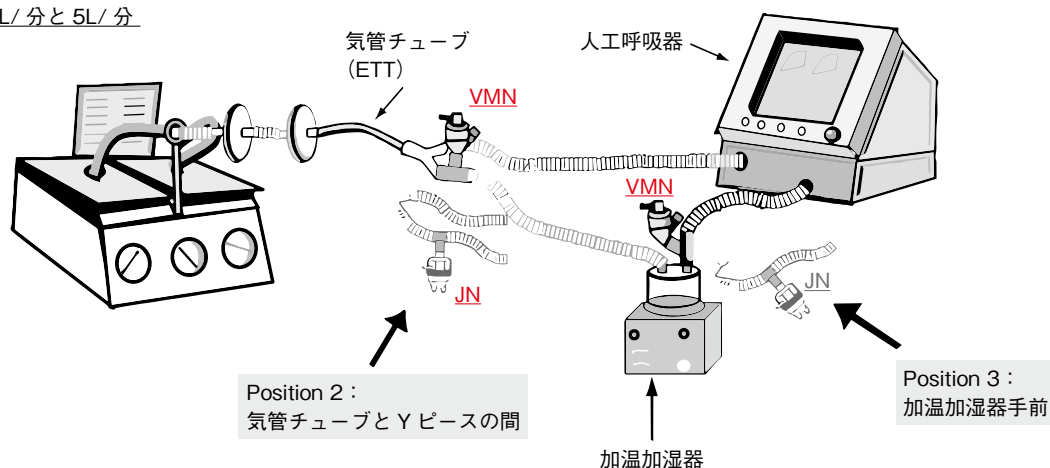


図4 各デバイスにおける位置による吸入薬物量の割合 (バイアスフローあり)²⁰⁾

表5 各デバイスにおける位置による吸入薬物量の割合 (バイアスフローあり)²⁰⁾

吸入薬物量の割合 (mean ± SD %)	Y ピースから 15cm (Position2)		加温加湿器手前 (Position3)	
	バイアスフロー 2L/分	バイアスフロー 5L/分	バイアスフロー 2L/分	バイアスフロー 5L/分
ジェット式ネブライザ	4.7 ± 0.1	4.0 ± 0.1	5.2 ± 0.2	4.7 ± 0.4
振動メッシュ式ネブライザ	13.4 ± 1.1	9.7 ± 0.6	23.8 ± 1.0	21.4 ± 0.4

成人の熱線付き回路を使用し、加温加湿器を止めた直後のアルブテロールの到達率は、加温加湿中と比較して改善されなかった³⁰⁾ という報告があり、加温加湿はエアロゾル送達に影響はないと考えられる。

むしろ、加温加湿器の電源を切ることで、付け忘れにより、患者へ冷たく十分に加温加湿されていない換気が提供されてしまうため、繊毛運動の低下や痰が硬くなってしまふなどの加湿不足が懸念される。そのため、吸入療法中に加温加湿器をオフにすることは推奨されない³¹⁾。

3. 人工呼吸器の換気モードと設定

VMN を用いて、従量式調節換気 (volume control ventilation: VCV) と圧支持換気 (pressure support ventilation: PSV) の肺内沈着率と気管チューブへの沈着率を比較した人への研究では³²⁾、VCV 15.1% (肺内沈着率: 右肺 10.6%、左肺 4.5%、気管内沈着率: 20.7%)、PSV 10.5% (右肺 6.1%、左肺 4.1%、気管内沈着率: 27.4%) と VCV のほうが肺内沈着率が多く、PSV では、気管や気管チューブの沈着が多かった。また、右側の分布が優位であり、PSV に比べ、VCV で

肺への沈着が多かったのは、VCV は流量が一定、PSV は初期の立ち上がり流量が速いためではないかと考えられており、吸気時間を延長、バイアスフローを低下させることで、肺内到達率が改善していると報告している。

また、VMN を用いた気道圧開放換気 (airway pressure release ventilation: APRV) と圧規定換気 (pressure control ventilation: PCV) を比較した研究では、APRV のほうが PCV よりも肺内到達率が高く、APRV、PCV の両モードとも、自発呼吸があるとより効率的に送達でき、送気量は分時換気量に相関するという報告³³⁾ がある。

一方、人工呼吸管理中の慢性閉塞性肺疾患 (chronic obstructive pulmonary disease: COPD) 患者で、吸気流量、一回換気量 (V_T)、吸気終末時間 (ポーズ時間) の設定変更を行い、気管支拡張薬に対する生理的影響を調べた研究では、設定変更をしても反応はなかった^{34~36)}。

現時点で換気モードの吸入薬の肺内到達率の関係は明らかではなく、設定の変更後の戻し忘れなどの可能性があり、吸入療法時の換気設定変更は推奨されてい

ない³¹⁾。

IV. 吸入中の注意点

1. フィルタ

人工呼吸器は、吸入療法時にフローセンサや圧センサ、回路内部に薬剤が付着し、気道内圧や吸気・呼気換気量の誤差が生じることがある。そのため、感染予防³⁷⁾に加えて人工呼吸器の呼気フローセンサ保護³⁸⁾の目的で、人工呼吸回路の呼気肢にフィルタを装着する。吸入療法中は、エアロゾルの影響で、時間時間経過とともに呼気フィルタの抵抗が増加する。フィルタ閉塞時は、呼気流量波形が低下と延長が見られるため、換気量の低下や auto PEEP に注意が必要で、吸入療法中は、人工呼吸器のグラフィックモニタや測定値の変化をモニタリングする必要がある。

2. 変色

吸入療法で投与する薬剤には変色するものがある。人工呼吸器管理中のアドレナリン吸入には、変色の可能性がある(図5)。アドレナリン、アセチルシステインなど8種類薬剤の安定性と分解を検討した研究³⁹⁾では、50℃で7日間保持し、確認したところ、アドレナリン、アセチルシステインは変色を示した。しかし、変色による害や薬効への影響は明らかではない。

3. 薬剤投与量の減少

VMNの使用期限は、4回/日の条件下で28日間(Aerogen Solo: Medtronic社)と長期であるが、粘着性の薬剤や既定回数以上の使用で、図6のように噴射能が低下することがあるため、定期的な確認が必要である。

V. 人工呼吸中の吸入療法での現時点での推奨

1. 各項目に関する考察とそれを統合しての推奨

人工呼吸中の吸入療法について2023年に発行されたステートメント³¹⁾に示されている推奨の中から実際の臨床に有用な項目を示す(図7)。

1) 「デバイス」

人工呼吸中のエアロゾル供給デバイスとして、「VMN」と「スプレー付き pMDI」の両方が推奨され、限定された薬剤で「JN」を使用する、とされている。

「VMN」は、「加温加湿器手前」に設置する。回路

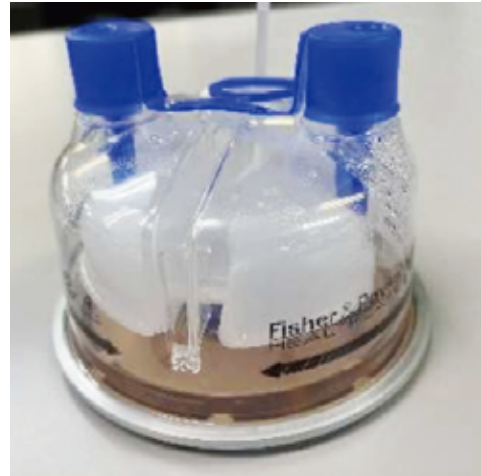
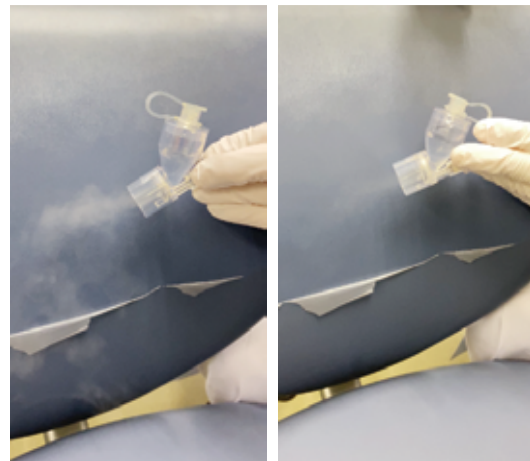


図5 アドレナリン投与時の変色したチャンバ



新品 (4回/日推奨)

使用25日目

8/7～: ベネトリン×6回/日

8/15～31: ムコフィリン×6回/日

図6 ネブライザユニットを既定回数を超えて使用した際の噴射低下

を開放せずに使用可能、残留薬剤が少ない、肺の深部までの到達が良好という長所がある。

「pMDI+スプレー」は、「Yピースから15cm」に設置する。吸気途中で、タイミングよく吸入させることで良好な吸入が可能である。特殊な薬剤に関しては、使用前に缶を良く振り、過剰投与に注意する必要がある。

「JN」を使用する場合には、「加温加湿器手前」に設置する。回路内圧の変化があるため、回路内圧のモニタリングが必要である。パルミコートのような添付文書内でJNのみでの使用を推奨している薬剤の場合は「JN」を使用する。

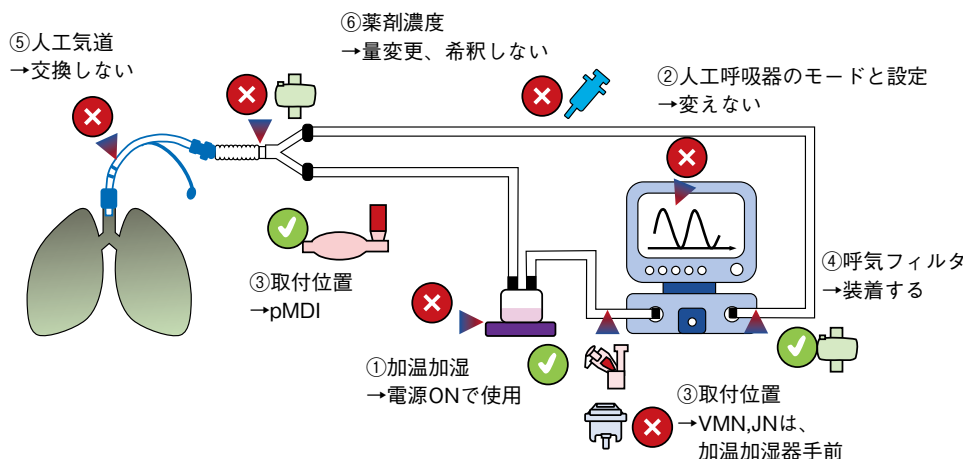


図7 人工呼吸器中の吸入療法における推奨ステートメント (文献31より著者作成)

2) 「加温加湿器と人工呼吸器設定」

吸入薬剤の肺内到達率に加温加湿、人工呼吸設定の変更は影響を及ぼすが、その程度は小さく設定変更に伴うリスクを考慮するとそれらの設定変更はしないことが推奨されている。また、基本的には吸入療法を行う際は、人工鼻 (heat and moisture exchanger: HME) は使用しない。

3) 「呼気フィルタ」

飛散エアロゾルを減少させる感染防止と機器のセンサ保護の観点から、人工呼吸中に吸入療法を行う場合には、呼気フィルタを装着し、定期的な交換と圧や換気量、呼気流量が低下していないかと呼気の戻り (auto PEEPの有無など) の確認、患者バイタルの監視を行う。

4) 「人工気道と薬剤濃度」

内径7.0mmと9.0mmの気管チューブで、トブラマイシンを投与した模擬の人工呼吸器回路の研究では、気管チューブの種類やサイズでは、到達率に差がない^{40, 41)}、また、別の研究では、4種類のJNにより薬剤到達率を比較した研究でも、気管チューブのサイズによって有意差はないと報告されており、エアロゾルの送達効率を向上させるために、気管チューブや気管切開チューブを交換することは推奨されない。

また、VMNにて、薬剤容積6mLと12mLで到達率を比較した研究では、エアロゾル送達の到達率に違いはなく^{42, 43)}、JNでは、3mLと6mLの充填量で検討したところ、薬液量増加により、追加操作や治療送達時間が長くなる^{44, 45)}ことから、薬剤の希釈や充填量の増加は不要である。

VI. ま と め

重症呼吸不全の人工呼吸管理などと同じく、吸入療法もCOVID-19の流行により、新たな考え方が提案された領域である。本稿では人工呼吸中の吸入療法に使用するデバイスをその特徴、使用上の注意などを限られてはいるがエビデンスを含めて解説し、加えて最新の推奨を紹介した。この「人工呼吸器における吸入療法」が少しでも臨床の現場で役に立つことを願っている。

謝辞：本稿執筆にあたり、聖マリアンナ医科大学病院小児科 川口敦先生、麻酔科 清野雄介先生、麻酔科 佐藤暢夫先生、呼吸器内科 西根広樹先生よりご指導をいただきました。また、編集において藤本潤一編集委員長には多大なるご尽力をいただきました。この場をお借りして皆様方に感謝申し上げます。

本稿の著者には規定されたCOIはない。

参考文献

- 1) 深澤伸慈：17. 吸入療法. 専門臨床工学技士テキスト呼吸療法編. 東京, 日本臨床工学技士会, 2011, pp247-57.
- 2) 梶原吉春：酸素療法 (吸入療法) と加温加湿器. 専門臨床工学テキスト「呼吸療法編」第5版. 東京, 臨床工学技士会. 2021.
- 3) Dugernier J, Ehrmann S, Sottiaux T, et al : Aerosol delivery during invasive mechanical ventilation : a systematic review. Crit Care. 2017 ; 21 : 264.
- 4) Hui-Ling Lin, James BF, Huiqing Ge, et al : Aerosol delivery via invasive ventilation : a narrative review. Ann Transl Med. 2021 ; 9 : 588.
- 5) 境田康三, 金弘：人工呼吸中の吸入療法：エアゾール療法, 救急医学. 1998 ; 22 : 1195-8.
- 6) 梶原吉春：ネブライザー療法の適応と禁忌, 呼吸管理 Q&A - 研修医からの質問 316. 東京, 総合医学社, 2014, p82-96.

- 7) Naughton PJ : Evaluation of Aerosol Drug Delivery Options during Adult Mechanical Ventilation in the COVID-19 Era. *Pharmaceutics*. 2021 ; 13 : 1574.
- 8) American Association for Respiratory Care : Life in the Time of COVID-19 : Respiratory Aerosol Medication. <https://www.aarc.org/an20-life-in-the-time-of-covid-19-respiratory-aerosol-medication/> (2023年7月24日閲覧)
- 9) Halpin DMG, Criner GJ, Papi A, et al : Global Initiative for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Lung Disease : The 2020 GOLD Science Committee Report on COVID-19 & COPD. *Am J Respir Crit Care Med*. 2021 ; 203 : 24-36.
- 10) Fink JB, Ehrmann S, Li J, et al : Reducing aerosol-related risk of transmission in the era of COVID-19 : an interim guidance endorsed by the International Society of Aerosols in Medicine. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv*. 2020 ; 33 : 300-4.
- 11) Cinesi GC, Peñuelas RÓ, Luján TM, et al : Clinical consensus recommendations regarding non-invasive respiratory support in the adult patient with acute respiratory failure secondary to SARS-CoV-2 infection. *Med Intensiva*. 2020 ; 44 : 429-38.
- 12) Chinese Respiratory Therapy Group : Chinese Medical Association Respiratory Branch. Expert consensus on respiratory therapy related to new coronavirus infection in severe and critical patients. *Chinese J Tuberc Respir Med*. 2020 ; 17 : 1-12.
- 13) Kumar GP, Kulkarni AP, Govil D, et al : Airway management and related procedures in critically ill COVID-19 patients : position statement of the Indian Society of Critical Care Medicine. *Indian J Crit Care Med*. 2020 ; 24 : 630-42.
- 14) Swarnakar R, Gupta N, Halder I, et al : Guidance for nebulization during the COVID-19 pandemic. *Lung India*. 2021 ; 38 : S86-91.
- 15) Aerosol consensus statement. *Chest*. 1991 ; 100 : 1106-9.
- 16) アストラゼネカ株式会社 : パルミコート吸入液 0.25mg / パルミコート吸入液 0.5mg 添付文. https://www.info.pmda.go.jp/go/pack/2290701G4020_1_11/ (2023年7月24日閲覧)
- 17) 帝人ファーマ株式会社. アトロベントエロゾル 20 μ g 添付文書. <https://pins.japic.or.jp/pdf/newPINS/00049150.pdf> (2023年7月24日閲覧)
- 18) エアロゾル学会 : エアロゾルとは. https://www.jaast.jp/new/about_aerosol.html (2023年11月16日閲覧)
- 19) Ari A, Areabi H, Fink JB : Evaluation of aerosol generator devices at 3 locations in humidified and non-humidified circuits during adult mechanical ventilation. *Respir Care*. 2010 ; 55 : 837-44.
- 20) Ari A, Atalay OT, Harwood R, et al : Influence of nebulizer type, position, and bias flow on aerosol drug delivery in simulated pediatric and adult lung models during mechanical ventilation. *Respir Care*. 2010 ; 55 : 845-51.
- 21) Berlinski A, Willis JR : Albuterol delivery by 4 different nebulizers placed in 4 different positions in a pediatric ventilator in vitro model. *Respir Care*. 2013 ; 58 : 1124-33.
- 22) Anderson AC, Dubosky MN, Fiorino KA, et al : The effect of nebulizer position on aerosolized epoprostenol delivery in an adult lung model. *Respir Care*. 2017 ; 62 : 1387-95.
- 23) Fink JB : Aerosol Drug Therapy. In : KacMarek RM, Stoller JK, Heuer AJ, editors. *Egan's fundamentals of respiratory care 10th ed*. St. Louis, MO : Elsevier-Mosby. 2013 : 849-73.
- 24) Liu CY, Ko HK, Fink JB, et al : Size distribution of colistin delivery by different type nebulizers and concentrations during mechanical ventilation. *Pharmaceutics*. 2019 ; 11 : 459.
- 25) Lin HL, Fink JB, Zhou Y, et al : Influence of moisture accumulation in inline spacer on delivery of aerosol using metered-dose inhaler during mechanical ventilation. *Respir Care*. 2009 ; 54 : 1336-41.
- 26) Fink JB, Dhand R, Duarte AG, et al : Aerosol delivery from a metered-dose inhaler during mechanical ventilation. An in vitro model. *Am J Respir Crit Care Med*. 1996 ; 154 : 382-7.
- 27) Lange CF, Finlay WH : Overcoming the adverse effect of humidity in aerosol delivery via pressurized metereddose inhalers during mechanical ventilation. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000 ; 161 : 1614-8.
- 28) Moustafa IOF, Ali MRA, Al Hallag M, et al : Lung deposition and systemic bioavailability of different aerosol devices with and without humidification in mechanically ventilated patients. *Heart Lung*. 2017 ; 46 : 464-7.
- 29) Moustafa IOF, ElHansy MHE, Al Hallag M, et al : Clinical outcome associated with the use of different inhalation method with and without humidification in asthmatic mechanically ventilated patients. *Pulm Pharmacol Ther*. 2017 ; 45 : 40-6.
- 30) Lin HL, Fink JB, Zhou Y, et al : Influence of moisture accumulation in inline spacer on delivery of aerosol using metered-dose inhaler during mechanical ventilation. *Respir Care*. 2009 ; 54 : 1336-41.
- 31) Li J, Liu K, Lyu S, et al : Aerosol therapy in adult critically ill patients : a consensus statement regarding aerosol administration strategies during various modes of respiratory support. *Annals of Intensive Care*. 2023 ; 13 : 63.
- 32) Dugernier J, Reychler G, Wittebole X, et al : Aerosol delivery with two ventilation modes during mechanical ventilation : a randomized study. *Ann Intensive Care*. 2016 ; 6 : 73.
- 33) Ge HQ, Wang JM, Lin HL, et al : Effect of nebulizer location and spontaneous breathing on aerosol delivery during airway pressure release ventilation in bench testing. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv*. 2019 ; 32 : 34-9.

- 34) Mouloudi E, Katsanoulas K, Anastasaki M, et al : Bronchodilator delivery by metered-dose inhaler in mechanically ventilated COPD patients : influence of endinspiratory pause. *Eur Respir J.* 1998 ; 12 : 165-9.
- 35) Mouloudi E, Katsanoulas K, Anastasaki M, et al : Bronchodilator delivery by metered-dose inhaler in mechanically ventilated COPD patients : influence of tidal volume. *Intensive Care Med.* 1999 ; 25 : 1215-21.
- 36) Mouloudi E, Prinianakis G, Kondili E, et al : Effect of inspiratory flow rate on beta2-agonist induced bronchodilation in mechanically ventilated COPD patients. *Intensive Care Med.* 2001 ; 27 : 42-6.
- 37) Kacmarek RM, Stoller JK, Heuer AJ : *Egan's fundamental of respiratory care 11 ed.* Elsevier, 2016.
- 38) Mojoli F, Iotti GA, Imberti R, et al : The importance of protecting the mechanical ventilator during colistin methanesulfonate nebulization. *Intensive Care Med.* 2013 ; 39 : 535-6.
- 39) Saeed H, Abdelrahim MEA, Fink JB, et al : Stability of commonly nebulized drugs in heated and humid condition. *Medicine Science.* 2018 ; 7 : 269-76.
- 40) Dhanani JA, Tang P, Wallis SC, et al : Characterisation of 40mg/ml and 100mg/ml tobramycin formulations for aerosol therapy with adult mechanical ventilation. *Pulm Pharmacol Ther.* 2018 ; 50 : 93-9.
- 41) O'Riordan TG, Greco MJ, Perry RJ, et al : Nebulizer function during mechanical ventilation. *Am Rev Respir Dis.* 1992 ; 145 : 1117-22.
- 42) Bihan K, Zahr N, Becquemin MH, et al : Influence of diluent volume of colistimethate sodium on aerosol characteristics and pharmacokinetics in ventilator-associated pneumonia caused by MDR bacteria. *J Antimicrob Chemother.* 2018 ; 73 : 1639-46.
- 43) Kacmarek RM, Stoller JK, Heuer AJ : *Egan's fundamental of respiratory care 11 ed.* Elsevier, 2016.
- 44) O'Doherty MJ, Thomas SH, Page CJ, et al : Delivery of a nebulized aerosol to a lung model during mechanical ventilation. Effect of ventilator settings and nebulizer type, position, and volume of fill. *Am Rev Respir Dis.* 1992 ; 146 : 383-8.
- 45) Thomas SH, O'Doherty MJ, Page CJ, et al : Delivery of ultrasonic nebulized aerosols to a lung model during mechanical ventilation. *Am Rev Respir Dis.* 1993 ; 148 : 872-7.