

人工呼吸器シングル回路における振動メッシュ式ネブライザの薬剤送達率の比較

—回路種類、ネブライザ配置、一回換気量の影響

辛島隆司[†]・石本望実・中村亮裕・宮川 奏

KEY WORDS 人工呼吸器, 吸入療法, 振動メッシュ式ネブライザ, ネブライザ, サルブタモール, シングル回路

I 序文

吸入療法は人工呼吸患者に広く行われ、約22%に実施されている¹⁾。使用されるデバイスには加圧式定量吸入器や各種ネブライザがあり、ネブライザはジェット式、超音波式、振動メッシュ式に分類される²⁾。薬剤送達率はジェット式で3~7%、超音波式で5%、振動メッシュ式で10~15%とされており³⁾、呼吸回路、一回換気量 (tidal volume : V_T)、ネブライザ配置や定常流など多因子の影響を受ける^{3~5)}。したがって、これらの因子の評価は吸入療法の最適化にきわめて重要である。

人工呼吸回路は「シングル回路」と「ダブル回路」に大別される^{6,7)}。シングル回路は主に在宅での長期的な呼吸補助や圧縮空気配管のない一般病棟で使用され、ダブル回路はICUや一般病棟で用いられる^{6,7)}。ダブル回路においてはネブライザ使用に関する指針が示されているが⁸⁾、シングル回路には明確な指針がない。さらにシングル回路は「呼気弁回路」と「呼気ポート回路」に分類される (図1B)^{6,7)}。呼気ポート回路ではポートからの持続的なガスリークを補償するために定常流が供給されるが、この追加流により薬剤が患者到達前に失われる可能性があると考えられる。実際に、人工呼吸器からの送気量が増加すると、薬剤送達率が低下することが報告されている^{9,10)}。

しかしながら、両回路における薬剤送達率の比較はこれまで報告されていない。そこで本研究では、シングル回路において振動メッシュ式ネブライザ (vibrating mesh nebulizer : VMN) を用い、回路種類、ネブライザ配置、 V_T が薬剤送達率に与える影響を *in vitro* で検討した。

II 方法 (図1)

人工呼吸器 (vivo45LS, Breas Medical, スウェーデン)

と加温加湿器 (MR850, MR290, Fisher and Paykel Healthcare, ニュージーランド) を人工呼吸器シングル回路 (EWHシングル呼吸回路, Inspired Medical, 中国) で接続した。回路先端にはカテーテルマウント (VBMダブルスイベル, スミスメディカル, ドイツ) を介して気管切開チューブ (7mm : アスパーエース, メドトロニック, アイルランド) を装着し、呼気排出口には呼気弁 (CHE-SH1-2, Hsiner, 台湾) または呼気ポート (CHE-SK003, Hsiner) を用いた。

人工呼吸器は圧制御量規定 (pressure regulated volume control : PRVC) モード、制御圧10~30cmH₂O、 V_T 300, 420, 550mL (5, 7, ≐9mL/kg) の3通り、呼吸回数10回/分、PEEP 3cmH₂Oとした。加温加湿器はチャンバ出口38℃、口元40℃ (HH設定2) とした。気管切開チューブは気管モデル (コンデンサチューブ, パーカッション, 米国) に挿入し、カフ圧25cmH₂Oとした。気管モデル末端にはテスト肺 (Smart Lung, IMT analytics, スイス) を接続し、体重60kg成人病的肺を想定し、気道抵抗5cmH₂O/L/秒、コンプライアンス30mL/cmH₂Oとした¹⁰⁾。

薬剤捕捉には気管切開チューブ先端2cmの位置にバクテリアフィルタ (RT019, Fisher and Paykel Healthcare) を設置した。VMN (Aerogen Solo, Aerogen Ltd, アイルランド) により、気管支拡張薬として世界的に広く使用されているサルブタモール¹⁾ 1mL (5mg : 0.5%ベネトリン, グラクソスミスクライン, 英国) と生理食塩水2mLを混合した3mL溶液^{11,12)} を8分間 [0.38 (Aerogen社製ネブライザユニット平均分時噴霧量, mL/分) × 8 (噴霧時間, 分) = 3.04mL] 噴霧し、フィルタで回収した。ネブライザ配置は3通り (position 1 : 加温加湿器の人工呼吸器側, position 2 : 呼気弁または呼気ポートの人工呼吸器側, position 3 : 呼気弁または呼気ポートのテスト肺側) とした。

噴霧後、フィルタをコニカルチューブ (容量15mL : 352096, Corning, 米国) に入れ、100%エタノール

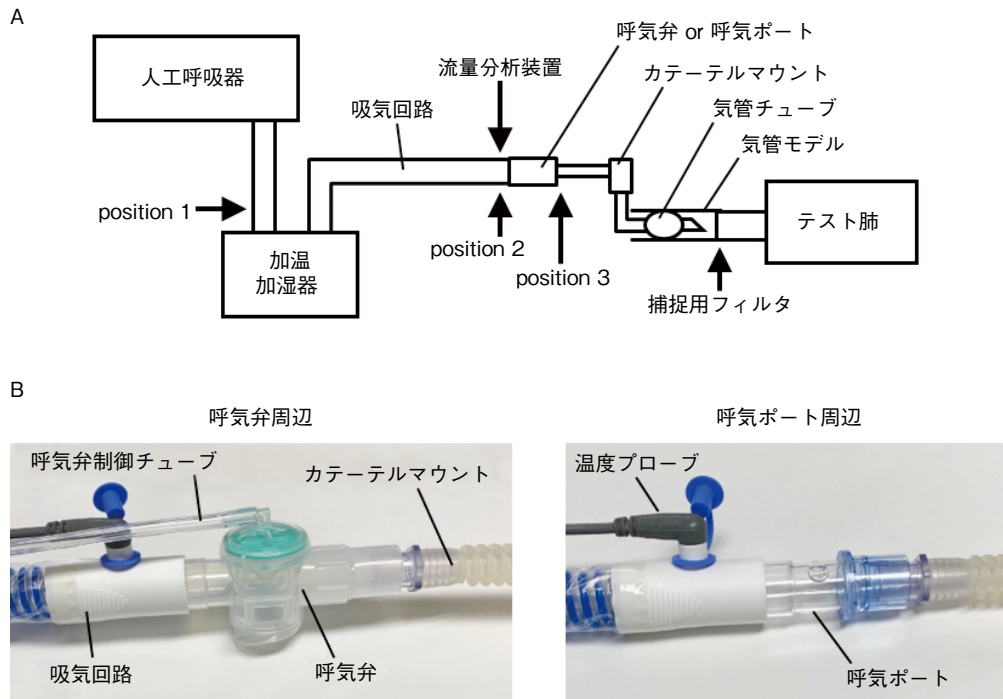
人工呼吸器シングル回路における振動メッシュ式ネブライザの薬剤送達率の比較
一回路種類、ネブライザ配置、一回換気量の影響

図1 人工呼吸器シングル回路（呼気弁回路または呼気ポート回路）における振動メッシュ式ネブライザ（vibrating mesh nebulizer : VMN）のサルブタモール送達率および換気パラメータ測定の実験回路

- A 実験回路全体図
ネブライザの配置は次の3通りとした。position 1=加温加湿器の人工呼吸器側、position 2=呼気弁または呼気ポートの人工呼吸器側、position 3=呼気弁または呼気ポートのテスト肺側。
- B 呼気弁および呼気ポート周辺写真

2mLに1~2時間浸漬後、200gで10分遠心し、液体を回収した^{13,14)}。回収液は既知濃度サルブタモールとともに分光光度計（吸光度230nm：ND-1000、ナノドロップテクノロジー、米国）で吸光度を測定し、検量線（ $R^2=0.9913$ 、 $y=0.044$ ）からサルブタモール量を以下のとおり算出した^{13,14)}。

$$\text{薬剤送達率 (\%)} = \left[\frac{\text{フィルタで捕捉されたサルブタモールの量} (\mu\text{g})}{5,000} \times 100 \right]$$

換気パラメータは、呼気弁または呼気ポート直近の人工呼吸器側に接続した流量分析装置（Flow Analyzer PF-300、IMTメディカル、スイス）で最大吸気流量（peak inspiratory flow: PIF）と呼気時間中の定常流（constant flow in expiratory time: CF in T_E ）を測定し、測定開始1分後の安定した1サイクルから記録した。

薬剤送達率と換気パラメータは、回路種類、ネブライザ配置、 V_T を因子とする三元配置分散分析で解析し、多重比較にはボンフェローニ法を用いた。統計解析はSPSS（Version 29.0、IBM、米国）で行い、各測定は3回繰り返して、有意水準は5%に設定した。

Ⅲ 結果

1. 薬剤送達率（表1）

1) 回路種類

V_T 300mLではposition 1において、呼気弁回路は呼気ポート回路の約2.2倍高かった（ $p=0.03$ ）。また、全 V_T でposition 3において、呼気弁回路は呼気ポート回路の1.5~2倍高かった（ $p<0.001$ ）。

2) ネブライザ配置

全 V_T で両回路ともposition 3が最も高かった（ $p<0.001$ ）。さらに V_T 420mLでは呼気弁回路において、position 1はposition 2より約1.9倍高かった（ $p=0.03$ ）。

3) 一回換気量（ V_T ）

呼気弁回路ではposition 2において、 V_T 550mLは300mLの約2.5倍高かった（ $p=0.02$ ）。呼気ポート回路でもposition 1において、同様に V_T 550mLは300mLの約2.5倍高かった（ $p=0.02$ ）。

2. 換気パラメータ（数値はmean±SD）

1) 最大吸気流量（PIF）

PIFは $33.0 \pm 0.2 \sim 73.2 \pm 0.2$ L/分であった。全 V_T で呼気ポート回路は呼気弁回路より有意に高く（ $p<0.001$ ）、そ

人工呼吸器シングル回路における振動メッシュ式ネブライザの薬剤送達率の比較
一回路種類、ネブライザ配置、一回換気量の影響表1 サルブタモール捕捉量から算出した薬剤送達率の比較 (回路種類、ネブライザ配置、 V_T)

V_T (mL)	ネブライザ 配置	薬剤送達率 (%) (サルブタモール捕捉量: μg)		p値
		回路種類		
		呼気弁	呼気ポート	
300	position 1	14.6 \pm 3.7 (727.9 \pm 187.0)	6.6 \pm 1.0 (331.1 \pm 48.9)	0.03
	position 2	6.7 \pm 0.6 (333.5 \pm 30.2)	3.6 \pm 2.1 (181.4 \pm 106.6)	0.38
	position 3	48.8 \pm 7.9 (2439.8 \pm 396.1)*	24.9 \pm 6.3 (1246.5 \pm 317.4)*	<0.001
420	position 1	19.3 \pm 2.0 (966.0 \pm 102.0) [†]	14.1 \pm 0.3 (703.4 \pm 15.7)	0.13
	position 2	10.1 \pm 1.2 (503.2 \pm 59.7)	7.5 \pm 0.8 (372.7 \pm 40.6)	0.45
	position 3	44.1 \pm 4.8 (2205.5 \pm 240.0)*	30.0 \pm 6.6 (1501.8 \pm 329.9)*	<0.001
550	position 1	22.5 \pm 1.1 (1125.7 \pm 53.6)	16.3 \pm 2.3 (814.3 \pm 116.7) [‡]	0.08
	position 2	16.7 \pm 3.4 (836.7 \pm 169.9) [‡]	10.0 \pm 2.7 (502.2 \pm 133.0)	0.06
	position 3	44.7 \pm 6.7 (2233.9 \pm 333.6)*	31.1 \pm 6.9 (1555.3 \pm 346.3)*	<0.001

数値はmean \pm SD (n=3)、一回換気量 (V_T)

* position 1<position 3、p<0.001およびposition 2<position 3、p<0.001

[†] position 2<position 1、p=0.03

[‡] V_T 300< V_T 550、p=0.02

の差は V_T 300mLで約1.7倍 (呼気ポート回路 vs. 呼気弁回路: 54.4 \pm 0.3~54.7 \pm 0.3L/分 vs. 33.0 \pm 0.3~33.2 \pm 0.2L/分)、420mLで約1.5倍 (61.6 \pm 0.4~61.7 \pm 0.3L/分 vs. 39.9 \pm 0.2~40.0 \pm 0.3L/分)、550mLで約1.6倍 (73.0 \pm 0.5~73.2 \pm 0.6L/分 vs. 46.7 \pm 0.2~47.1 \pm 0.5L/分)であった。さらに、PIFは V_T が高いほうが有意に高かった (p<0.001)。

2) 呼気時間中の定常流 (CF in T_E)

CF in T_E は8.8 \pm 0.2~10.7 \pm 0.1L/分であり、全 V_T で呼気ポート回路は呼気弁回路より有意に高かった (p<0.001)。その差はいずれも約1.2倍で、 V_T 300mLでは10.6 \pm 0.2~10.7 \pm 0.1L/分 vs. 8.8 \pm 0.2~8.9 \pm 0.2L/分 (呼気ポート回路 vs. 呼気弁回路)、420mLでは10.6 \pm 0.1~10.7 \pm 0.1L/分 vs. 8.9 \pm 0.1~9.0 \pm 0.1L/分、550mLでは10.6 \pm 0.1~10.7 \pm 0.1L/分 vs. 8.8 \pm 0.2~8.9 \pm 0.1L/分であった。

IV 考察

本研究は人工呼吸器シングル回路におけるVMN吸入療法の薬剤送達率と換気パラメータを比較した初めての研究である。薬剤送達率は、呼気弁回路でネブライザを呼気弁のテスト肺側に配置した場合に最も高く、この条件では V_T に依存しないことが明らかとなった。回路種類、ネブライザ配置、 V_T が送達率に及ぼす影響を示すことで、臨床での最適な吸入条件の検討に寄与すると考える。

1. 回路種類と薬剤送達率

薬剤送達率は、呼気ポート回路よりも呼気弁回路のほうが高い傾向にあった (表1)。一方、呼気ポート回路ではPIFが高く、吸気流量増加による乱流がエアロゾルの

回路壁への衝突を増やし、送達効率低下を招いた可能性がある^{10,15}。また、呼気ポート回路ではポートからのリーク補償とPEEP維持のためにCF in T_E が高い。定常流によるエアロゾルの希釈は送達効率低下の要因となることが報告されている⁴。これらから薬剤送達効率の面では呼気弁回路が有利と考えられる。

2. ネブライザ配置と薬剤送達率

ネブライザをposition 3に設置した場合、薬剤送達率は最も高かった (表1)。この結果は、2023年のコンセンサス・ステートメントと同様で、非侵襲的人工呼吸のシングル回路では、呼気弁とマスクの間への配置が推奨されている⁸。

また、ネブライザがposition 2に配置されていると、送達率が低い傾向にあり (表1)、噴霧されたエアロゾルの多くが呼気とともに速やかに回路外へ排出されるためと考えられる¹⁶。先行研究でも同様に、ネブライザを非侵襲的人工呼吸器と呼気弁の間に配置すると、呼気弁と肺モデルの間に配置した場合と比べて薬剤損失量が2.6~8.2倍増加することが報告されている¹⁷。また、position 1では、エアロゾルが呼気弁や呼気ポートに到達するまでの回路内に貯留され、この貯留効果が薬剤送達に有利に働いた可能性がある⁵。本研究は侵襲的人工呼吸であるが、シングル回路という点で一致しており、同様の結果が得られたと考えられる。したがって、効率的な吸入療法にはネブライザを呼気弁または呼気ポートと患者の間に配置することが望ましいと考えられる。

人工呼吸器シングル回路における振動メッシュ式ネブライザの薬剤送達率の比較
—回路種類、ネブライザ配置、一回換気量の影響3. 一回換気量 (V_T) と薬剤送達率

ネブライザをposition 1とposition 2に設置した場合、一部の条件で V_T 550mLは300mLより薬剤送達率が高かった(表1)。しかし、position 3では V_T の差はなく、 V_T が送達率に与える影響は限定的であった(表1)。この理由はposition 3は噴霧位置から捕捉用フィルタまでの距離が短く、吸気回路やカテーテルマウント内に貯留したエアロゾルが効率よくフィルタに到達したためと考える。先行研究では、 V_T 増加により送達率が向上する報告^{13,18,19)}と影響がない²⁰⁾とする報告がある。効果的な吸入療法には、薬剤を含むエアロゾルを確実に肺に到達させることが重要であり²¹⁾、 V_T 増加が必ずしも薬剤送達率の改善につながるとは限らない。

4. 本研究の限界

本研究は自発呼吸のない成人人工呼吸器装着患者を想定し、シングル回路のヒーターワイヤ付回路で検証を行ったが、ウォータートラップ付回路やヒーターワイヤなし回路では検証はしていない。また、本研究はin vitro実験であり、臨床効果の検証にはさらなる臨床研究が必要である。

V 結語

人工呼吸器シングル回路においてVMNを用いた吸入療法を行う際、呼気弁回路を使用し、ネブライザを呼気弁と患者の間に配置することで、最も高い薬剤送達率が得られる。

本稿のすべての著者には規定されたCOIはない。

参考文献

- 1) Ehrmann S, Roche-Campo F, Sferrazza Papa GF, et al : Aerosol therapy during mechanical ventilation: an international survey. *Intensive Care Med.* 2013 ; 39 : 1048-56.
- 2) 五十嵐義浩 : 人工呼吸中の吸入療法. *呼吸療法.* 2024 ; 41 : 98-106.
- 3) Dugernier J, Ehrmann S, Sottiaux T, et al : Aerosol delivery during invasive mechanical ventilation : a systematic review. *Crit Care.* 2017 ; 21 : 264.
- 4) 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.
- 5) Berlinski A, Willis JR : Effect of tidal volume and nebulizer type and position on albuterol delivery in a pediatric model of mechanical ventilation. *Respir Care.* 2015 ; 60 : 1424-30.
- 6) 平野恵子 : 在宅人工呼吸器の仕組み—ICU呼吸器との比較, インターフェイスなど. *人工呼吸.* 2018 ; 35 : 120-5.
- 7) 曾根玲司那 : 呼吸管理のデバイス 呼吸器回路①成人用. *人工呼吸.* 2022 ; 39 : 41-8.
- 8) 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. *Ann Intensive Care.* 2023 ; 13 : 63-87.
- 9) 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.
- 10) Lin HL, Fink JB, Li J : The effects of inspiratory flows, inspiratory pause, and suction catheter on aerosol drug delivery with vibrating mesh nebulizers during mechanical ventilation. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv.* 2024 ; 37 : 125-31.
- 11) Sutherland Y, Ball L, Raimondo P, et al : Effects of ventilator settings, nebulizer and exhalation port position on albuterol delivery during non-invasive ventilation: an in-vitro study. *BMC Pulm Med.* 2017 ; 17 : 9.
- 12) Tan KH, Ari A, Harwood R, et al : Effect of noninvasive ventilation mode and circuit type on aerosol delivery. *Respir Care.* 2022 ; 67 : 149-57.
- 13) Karashima T, Mimura-Kimura Y, Miyakawa K, et al : Variations in the efficiency of albuterol delivery and intrapulmonary effects with differential parameter settings on intrapulmonary percussive ventilation. *Respir Care.* 2019 ; 64 : 502-8.
- 14) Karashima T, Mimura-Kimura Y, Mimura Y : Albuterol delivery via in-line intrapulmonary percussive ventilation superimposed on invasive ventilation in an adult lung model. *Respir Care.* 2024 ; 69 : 1092-9.
- 15) Dhand R : Aerosol therapy in patients receiving noninvasive positive pressure ventilation. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv.* 2012 ; 25 : 63-78.
- 16) Michotte JB, Jossen E, Roeseler J, et al : In vitro comparison of five nebulizers during noninvasive ventilation: analysis of inhaled and lost doses. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv.* 2014 ; 27 : 430-40.
- 17) Michotte JB, Staderini E, Le Pennec D, et al : In vitro comparison of a vibrating mesh nebulizer operating in inspiratory synchronized and continuous nebulization modes during noninvasive ventilation. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv.* 2016 ; 29 : 328-36.
- 18) O'Riordan TG, Greco MJ, Perry RJ, et al : Nebulizer function during mechanical ventilation. *Am Rev Respir Dis.* 1992 ; 145 : 1117-22.
- 19) 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.
- 20) Berlinski A, Willis JR : Albuterol delivery via intrapulmonary percussive ventilator and jet nebulizer in a pediatric ventilator model. *Respir Care.* 2010 ; 55 : 1699-704.
- 21) Berlinski A : Be aware of intrapulmonary percussive ventilation. *Respir Care.* 2019 ; 64 : 612-3.