

# 鼻腔内におけるエアロゾル粒子の沈着特性に関する研究

土屋健太\* 朝倉義裕\*\* 山本高久\*\*\*

## Research on Deposition Characteristics of Aerosol Particles in Nasal Cavities

Kenta TSUCHIYA\* Yoshihiro ASAKURA\*\* Takahisa YAMAMOTO\*\*\*

### ABSTRACT

Nebulizer treatment has been used for nasal diseases such as paranasal sinusitis, hypertrophic rhinitis and inferior concha inflammation. 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 quantitatively, i.e., how medicinal mist transports and deposits on inflammation areas of nasal wall. Some researchers calculated intranasal transport phenomena of medicinal droplets using Computed Fluid Dynamics (CFD). However these researches analyzed a few cases. The individual difference was left out of consideration even though there are different shapes of nasal cavities and different grade of medical conditions. This study constructs three-dimensional geometry model of nasal cavity using an actual patient's CT(Computed Tomography) data. Furthermore this study analyzes the characteristics of airflow and medicinal droplet, especially focusing on local deposition characteristics.

*Keywords* : Biofluid dynamics, Nebulizer Treatment, CFD, Transport Phenomena

### 1. 緒言

ネブライザ治療とは、副鼻腔炎あるいは花粉症等のアレルギー性鼻炎に対し、現在最も多く用いられている治療法である。本治療法は炎症を抑える抗ヒスタミン薬等を霧化して鼻腔内に導入、薬液粒子を炎症患部に直接沈着させるものである。ネブライザ治療の治療効果は臨床的に認められているものの、鼻腔形状に個人差があり効果にも差が現れてしまう。他方、鼻腔内の物質輸送解析に関する研究報告は幾つかあるものの、いずれも健常な症例を対象としており、鼻腔形状あるいは病状に着目した研究報告は僅かである<sup>(1),(2)</sup>。そこで本研究では、まず頭部 CT (コンピューター断層撮影: Computed Tomography)・MRI (磁気共鳴画像診断: Magnetic Resonance Imaging) などの医療画像を元にして、実際の症例の鼻腔形状モデルを構築した。その上で数値流体力学による解析 (Computational Fluid Dynamics: CFD 解析) を行い、ネブライザ治療における鼻腔形状が粒子輸送に及ぼす影響を評価する。ネブライザ薬液流入速度及び流入角度・薬液粒

子径の変化における治療効果の追跡を行うことで、鼻腔における薬液粒子沈着部位と沈着粒子数を明らかにした。また、既往の研究で報告されている鼻腔内微粒子沈着に関する実験式を用いて、本研究の解析結果のデータ整理および評価を行い、個別の鼻腔形状に合わせたネブライザ治療を提供するための方針の一つを示した。

### 2. 解析手法

**2.1 症例データ** 本研究では、鼻中隔彎曲症・慢性副鼻腔炎・肥厚性鼻炎を患った鼻腔形状を解析対象とした。副鼻腔炎とは、細菌やウイルスによる感染もしくは花粉症などのアレルギーが原因の炎症によって発生した膿や粘液が自然孔より排出されずに副鼻腔と呼ばれる鼻の周囲の骨にある 8 つの空洞に溜まる疾患である。また、肥厚性鼻炎とは慢性鼻炎により鼻腔壁が硬く肥大した症状をいう。鼻中隔彎曲症とは、鼻腔左右に分ける仕切りである鼻中隔を構成する骨が左右のどちらかへ彎曲あるいは突出した症状である。鼻中隔の彎曲は成人のおよそ 90%にあるが、それら全てが治療の対象となることはなく、彎曲による頭痛や鼻づまりの症

\* 専攻科 機械システム工学専攻

\*\* 機械工学科 准教授

\*\*\* 岐阜工業高等専門学校 機械工学科 准教授

状が現れた時に鼻中隔湾曲症として取り扱われる。図1は解析対象である成人男性の鼻腔・副鼻腔CTである。同図の太線で囲まれた領域は鼻腔、上顎洞ならびに鼻中隔であり、副鼻腔炎により炎症が生じている事、鼻中隔湾曲があることが確認できる。なお、本CTは撮影間隔 1.25mm, 324 枚から構成されている。

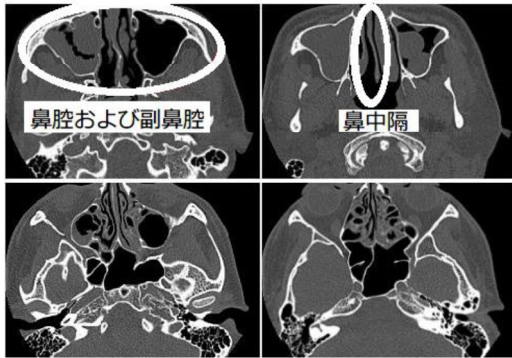


図1 Nasal cavity/Sinus CT Data(Adult male).

**2.2 3次元幾何学形状モデル及び計算格子作成** 解析対象のCTデータに基づく3次元幾何形状モデル構築ならびに計算格子生成には Mimics (Materizlize Co.) および ICEM-CFD(Ansys Co.)を用いた。図1に示すCTデータにマーチングキューブズ法を導入して壁面境界の3次元化を行う<sup>(3)</sup>。次に解析対象の抽出を行い3次元幾何形状モデルを作成した。この形状モデルに対して移動平均法を適用してノイズ処理を行った後、デラウニー三角形分割法により非構造計算格子を作成した<sup>(4)</sup>。図2に本症例の医療画像データより作成した鼻腔3次元幾何形状モデルを示す。なお、本症例の計算格子数は約185万である。計算格子の妥当性については計算格子数と圧力損失との相関を事前解析により検証し、計算格子精度の解析結果への影響は最小となるようにしている。

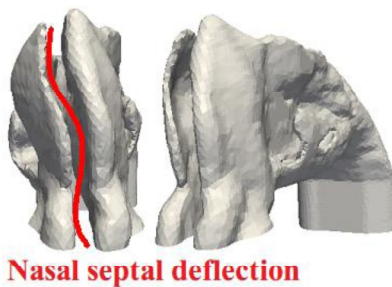


図2 Three dimensional nasal cavity model.

**2.3 解析モデル** 本研究におけるCFD解析にはCFX ver. 12.1(ANSYS Co.)を使用した。本解析ソルバーでは解析モデルや境界条件に応じて運動量やエネルギー等の物理量を支配する偏微分方程式群を有限体積法による離散化によって解き、層流、乱流等の様々な流体现象を解析することができる。

鼻腔内における断面積の最大値 0.04 m<sup>2</sup>におけるレイ

ノルズ数が約700であることから、定常3次元層流解析を行った。鼻水等の障壁については、治療前に鼻を洗浄することを想定して、本解析では解析対象外とした。本研究では、解析体系として気液2相流を扱うために連続相と分散相の支配方程式を連成して解析を行う。連続相の支配方程式として連続の式を(1)式に、運動量保存則を(2)式にそれぞれ示す。

$$\frac{\partial U_i}{\partial x_i} = 0 \quad (1)$$

$$U_j \frac{\partial U_i}{\partial x_j} = -\frac{1}{\rho} \frac{\partial P}{\partial x_j} + \frac{\partial}{\partial x_j} \left( \nu \frac{\partial U_i}{\partial x_j} - \overline{u_i u_j} \right) + F_i \quad (2)$$

ここで、 $U_i$ ( $i=1, 2, 3$ )は $x_i$ 方向の平均流速成分[m/s]、 $P$ は平均圧力[Pa]、 $\rho$ は流体の密度[kg/m<sup>3</sup>]、 $\nu$ は流体の動粘度係数[m<sup>2</sup>/s]である。また、 $F_i$ は各方向成分の外力・慣性力を表わしている。また、粒子輸送現象に際しては、連続相である薬液の中を移動する不連続な粒子を考える。本研究では気相中の薬液粒子の輸送に着目しており、分散相の密度の方が連続相よりも大きいため、圧力勾配項や仮想質量力項は無視できる。また浮力項や回転力項も無視した。したがって本研究での粒子の支配方程式は(3)式となる。

$$m_{\text{particle}}^i \frac{d\overline{u}_{\text{particle}}^i}{dt} = \frac{1}{8} \pi d^2 \rho_{\text{fluid}} C_D |\overline{u}_{\text{fluid}} - \overline{u}_{\text{particle}}^i| \times (\overline{u}_{\text{fluid}} - \overline{u}_{\text{particle}}^i) \quad (3)$$

$m_{\text{particle}}^i$ は粒子の質量[kg]、 $\overline{u}_{\text{particle}}^i$ は粒子の平均速度[m/s]、 $\overline{u}_{\text{fluid}}^i$ は薬液の平均速度[m/s]、 $\rho_{\text{fluid}}^i$ は薬液の密度[kg/m<sup>3</sup>]、 $d$ は粒子の直径[m]、 $C_D$ は抵抗係数であり(4)式および(5)式で表される。

$$C_D = \frac{24}{\text{Re}^i [1 + 0.15(\text{Re}^i)^{0.687}]} \quad (\text{Re}^i < 800) \quad (4)$$

$$\text{Re}^i = d^i \frac{|\overline{u}_{\text{fluid}} - \overline{u}_{\text{particle}}^i|}{\nu_{\text{fluid}}} \quad (5)$$

また本研究では粒子追跡に際して、個々の粒子に着目したLagrange法により解析を行った。そこで、(6)式により液滴の位置を解いた。

$$\frac{d\mathbf{x}_{\text{particle}}^i}{dt} = \overline{\mathbf{u}}_{\text{particle}}^i \quad (6)$$

**2.4 離散スキームおよび解析条件** 本研究では、支配方程式を有限体積法により離散化し、対流項に風上差分法と中心差分法を併用した高解像度法(High resolution scheme)により解析を行った<sup>(5)</sup>。連続相と分散相のカップリングには、連続相の流動が分散相の運動に及ぼす影響と分散相の運動が連続相の流れ場に及ぼす影響の両方を考慮するTwo-Way法を用いた。本研究における解析条件を示す。

- (1) 解析体系は大気圧(298K)の空気および主成分が水(298K)と仮定した薬液粒子の二相流と仮定。
- (2) 流入速度は 0.25, 0.5, 1.0 m/s, 流入角度は 45°,

75°, 90°とした。ここで流入角度は図3に示すように水平面上を基準にしている<sup>(1)</sup>。流入粒子数および粒子径はそれぞれ3000個、10μmとした。

- (3) 壁面境界は流速を0とする no-slip 条件とした。
- (4) 流入境界には一様流れ、流出境界では相対圧力0Paと設定した。
- (5) 粒子の沈着条件は、10 μm以上の粒子については80%以上の粒子が鼻腔に沈着することから反発係数0とした<sup>(6)</sup>。

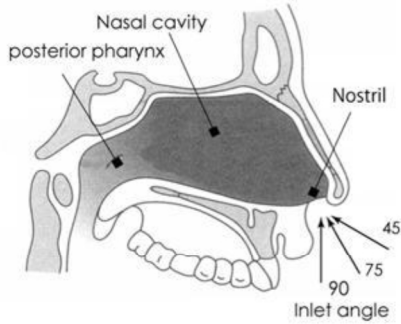


図3 Schematic drawing of nebulizer angle.

**2.5 沈着および沈着率の定義** ネブライザ治療における効果を定量的に評価する為に沈着、および沈着率という指標を導入する。本解析における沈着とは粒子が壁面境界に衝突したときを指す。また沈着率とは、鼻腔に流入した薬液粒子の個数に対する鼻腔に衝突及び沈着した粒子の個数を百分率で表したものである。この沈着率が高ければ高い程、鼻腔に流入した薬液粒子が流出することなく沈着していることを示している。図2を18個の領域に分割した3次元幾何形状モデルを図4に示す。本図においてR01-R04は右鼻腔壁面の上部の領域番号を指し、R01U-R04Uは右鼻腔壁面下部の領域番号を指す。また、左鼻腔壁面には同様にL01-L04およびL01U-L04Uの領域番号を付している。本研究では鼻腔全体での沈着率のみならず、各領域の沈着率も求めた。

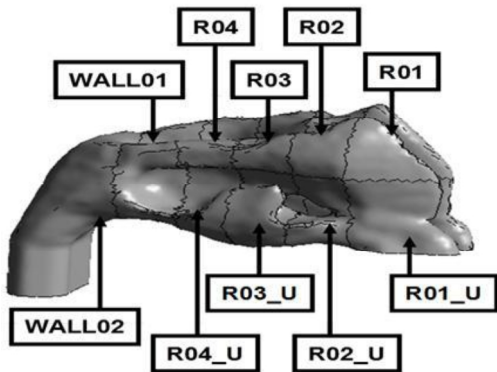


図4 Divided into 18 areas at 3D-Geometric model.

**2.6 Stokes 数によるデータ整理** 本研究においては、人やラット等の様々な動物において鼻腔内の粒子沈着

を測定した結果から算出された L.Zhang らの実験式(1993)を用いて解析結果との比較を行う<sup>(7)</sup>。はじめに実験式の導出について概説する。鼻腔形状における沈着率 $\eta$ とは、粒子の挙動を表す Stokes 数と鼻腔形状により定まるため(7)式で表現される。

$$\eta = \eta(S_{tk}, \xi_i), \quad \xi_i = 1, 2 \quad (7)$$

ここで Stokes 数とは(8)式で表される粒子の挙動を示すパラメータである。

$$S_{tk} = \frac{d_a^2 V}{18 \mu a} \quad (8)$$

$d_a$ は粒子の直径[m],  $a$ は解析対象における代表長さ[m],  $V$ は、代表速度[m<sup>2</sup>/s],  $\mu$ は連続相の粘度[Pa·s]を示す。また、沈着率 $\eta$ は鼻腔に流入される薬液の体積流量 $Q$ を[m<sup>3</sup>/s]用いることによって(9)式と表される。

$$\eta = \left[ \frac{(d_a^2 Q)^\alpha}{C + (d_a^2 Q)^\alpha} \right]^\beta \quad (9)$$

ここで、 $\alpha \cdot \beta$ は種々の動物における鼻腔の形状係数をあらわしており、人間は $\alpha=1.257$ ,  $\beta=0.609$ である。補正係数  $C$  は全ての動物に対して  $C=10^5$ となる。(10)式は(8)式において体積流量 $Q$ を用いて示された Stokes 数の表示である。また(11)式における $a$ は外鼻孔の断面積 $A$ の 1/2 乗として近似される<sup>(7)</sup>。(9)式を(10)式を用いて表すと(11)式になる。

$$S_{tk} = \frac{d_a^2 Q}{18 \mu A^{3/2}}, \quad (a \cong A^{1/2}) \quad (10)$$

$$\eta = \left[ \frac{(S_{tk})^\alpha}{C_1 A^{-3\alpha/2} + (S_{tk})^\alpha} \right]^\beta, \quad C_1 = C(18\mu)^{-\alpha} \quad (11)$$

また、流入角度による補正を行ったものを(12)式に示す。

$$\eta = \left[ \frac{(S_{tk} \cdot \theta)^\alpha}{C_1 A^{-3\alpha/2} + (S_{tk} \cdot \theta)^\alpha} \right]^\beta \quad (12)$$

(14)式を縦軸に沈着率、横軸に Stokes 数にしたグラフを図5に示す。

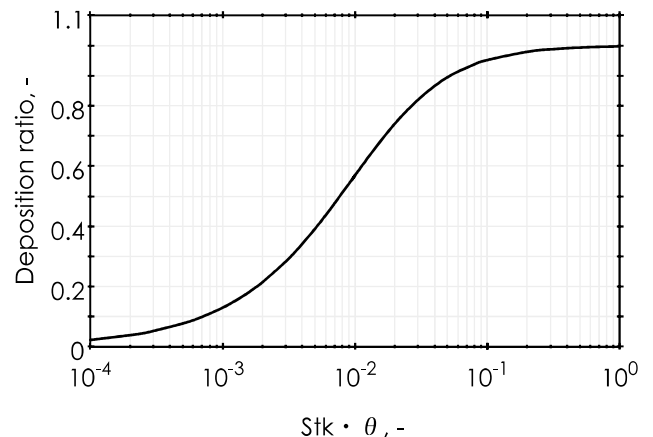


図5 Relationship between deposition ratio and  $S_{tk}$  calculated by eq.12.

### 3. 解析結果及び考察

**3.1 薬液粒子の輸送特性** 流入角度および流入速度の変更による鼻腔各部の沈着率を解析により求めた。図 6, 7 に流入角度  $90^\circ$ ,  $0.5 \text{ m/s}$  の薬液粒子の飛跡を示す。図 6 の左鼻腔内での薬液粒子の飛跡をみると  $90^\circ$  で流入した薬液粒子が L01 を通過せずに鼻腔中部および咽頭部へ流出している。他方、図 7 の右鼻腔では外鼻孔付近で多くの飛跡が止まっており、残りの薬液粒子が R02, R03 を介して鼻腔後方へと輸送されていることが分かる。図 8 に各断面での速度、圧力分布を示す。なお、同図中の LR01 は、図 4 における R01, R01U, L01, L01U を統合した領域の断面であることを意味する。本結果より左右の鼻腔の最高速度が約 1.6 倍大きくなっていることがわかる。これは本解析対象が鼻中隔湾曲症により、右鼻腔断面が狭小になっているためである。圧力分布に着目すると LR01 および LR03 の右鼻腔壁面の速度上昇が顕著にみられる部分において、圧力低下が生じている。また、LR01 および LR02 の左鼻腔壁面の上部において圧力が他の領域に比べ上昇していることがわかる。

### 3.2 薬液粒子の沈着特性

**3.2.1 流入速度の変化における鼻腔各部の沈着率** 図 9, 10 に流入角度  $90^\circ$  固定で流入速度を操作したときの鼻腔内沈着率分布を示す。

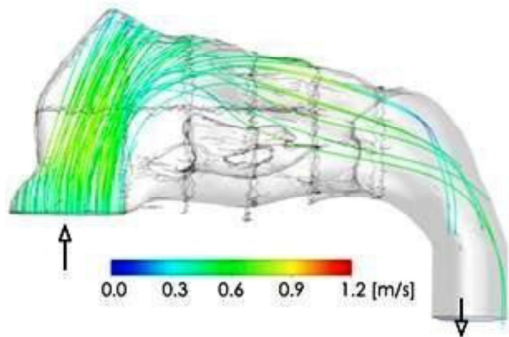


図 6 Trajectories of particle in the left nasal cavity (0.5m/s,  $90^\circ$ ).

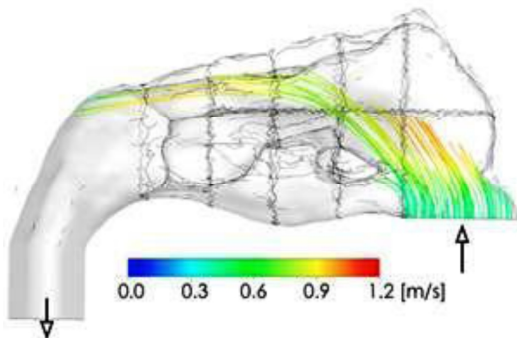


図 7 Trajectories of particle in the right nasal cavity (0.5m/s,  $90^\circ$ ).

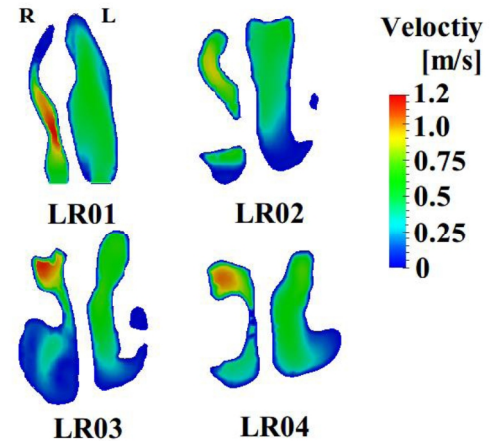
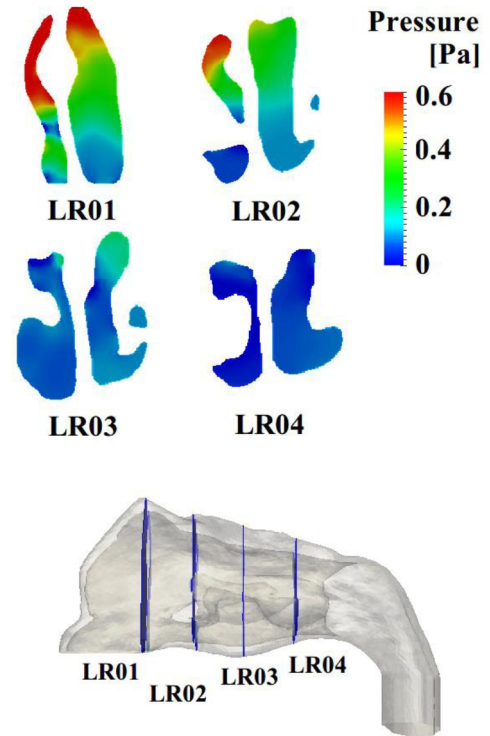


図 8 Contour plot of pressure and velocity in the nasal cavity.

左鼻腔の粒子輸送に着目すると、薬液粒子が鼻腔内の広域に輸送されていることが分かる。各領域の沈着率をみると鼻腔上部領域である L01, L01U が約 4-8 %、L02 が約 10-15 %、L03 が約 10 %、L04 が約 4-6 %であった。その一方で下部領域である L02U, L03U, L04U はいずれも沈着率が 1 %未満であった。流入角度  $90^\circ$  で流入した薬液粒子は慣性力により直接、鼻腔上部へと輸送され、そのまま沈着したことが原因と考えられる。また、鼻腔下部であるにも関わらず L01U では沈着が確認されたが、同領域は外鼻孔に隣接する領域であり、薬液粒子が同領域を通過する際に沈着すると考えられる。

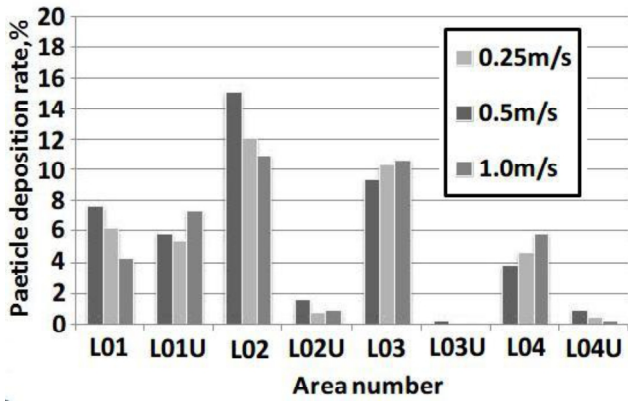


図 9 The effect of nebulizer velocity on particle deposition ratio in the left nasal cavity.

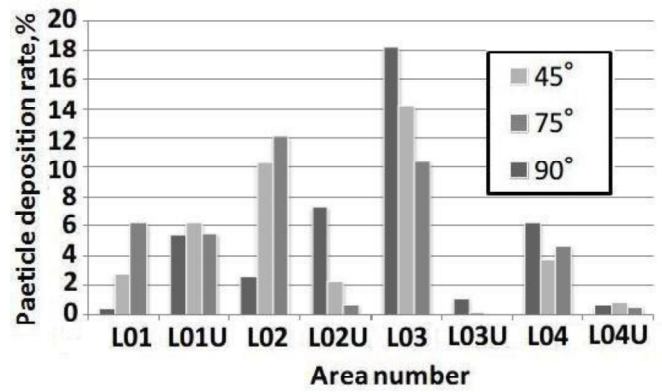


図 11 The effect of inlet angle on particle deposition ratio in the left nasal cavity.

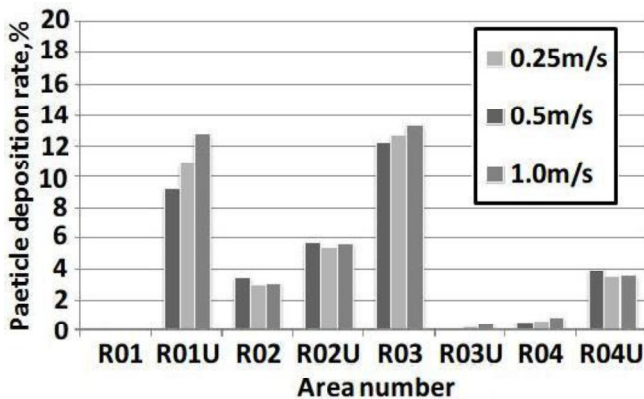


図 10 The effect of nebulizer velocity on particle deposition ratio in the right nasal cavity.

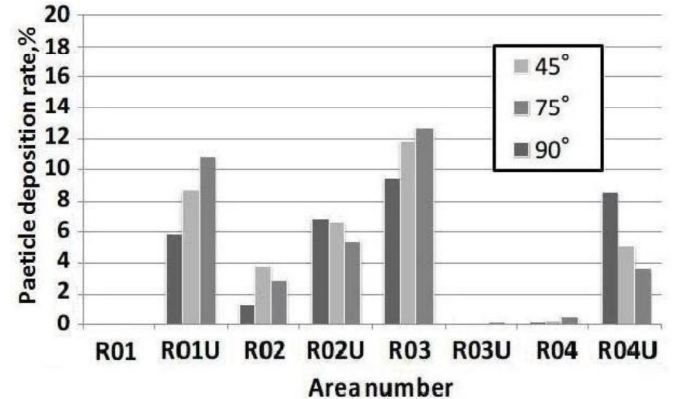


図 12 The effect of inlet angle on particle deposition ratio in the right nasal cavity.

次いで右鼻腔の粒子輸送特性に注目する。薬液粒子飛跡から粒子の殆どが鼻腔下部領域を通過しており、鼻腔上部にまで粒子輸送が行われていないことが分かる。沈着率はR01Uでは約9-13%，R02は約3%，R03は約13%，R04は約4%であり、R01を除いた鼻腔上部への薬液沈着が顕著である。これは左鼻腔でみられた沈着特性と同様である。特筆すべきは鼻腔上部のR01に薬液沈着がみられない点であり、左鼻腔での傾向と全く異なっている。図7において薬液粒子がR01を通過していないことや図8における当該領域での圧力が他の領域の1.5倍-2倍上昇し、薬液が輸送されないことが理由として挙げられる。

全体を総括して、それぞれの領域において沈着率の僅かな差がある部分、全く薬液粒子が沈着していない部分があるが、流入速度の変化による差は最大5%とあまり変化がみられないことがわかった。このように、鼻腔内に流路の狭小がみられる症例においては、流入速度の操作による薬液粒子の大幅な沈着率向上は期待できないと考察される。

**3.2.2 流入角度の変化における鼻腔各部の沈着率** 図11, 12に流入速度0.5m/s固定で流入角度を操作したときの鼻腔内沈着率分布を示す。

はじめに左鼻腔の壁面の解析結果について述べる。図11において薬液流入角度90°(垂直方向)に関しては先に述べたとおり慣性力により薬液粒子は鼻腔上部に輸送されL02で沈着率のピークが生じている。流入角度75°については角度を鼻腔上部から鼻腔下部に少し向けた分、沈着率のピークがL03に遷移していることがわかる。また、流入速度45°では90°, 75°の結果に示されるような緩やかな沈着率の増加を示しておらず、L03で沈着率のピークを示している。これは、流入角度45°で流入された粒子がL01からそのまま角度の大きな変化なくL02Uを通過しL03へ向かい沈着したものと考察される。L03で多くの粒子が沈着した後、残存粒子がL04あるいは咽頭部へと輸送されたと考えられる。

つぎに右鼻腔の壁面の解析結果について述べる。R01に薬液が沈着していない原因は先に述べたとおり、解析対象が抱える鼻中隔湾曲症による流路狭小によるものである。また右鼻腔壁面は左鼻腔壁面同様に流入角度90°と75°では角度による流れの遷移による沈着率のピークの違いがみられる。また流入角度45°では流入角度90°, 75°の結果に示される放物線を描くような沈着ではなく沈着率の直線的な増加がみられる。R01以外に関しては、鼻中隔湾曲症による薬液沈着率の影響が出ていないためこの症例では、鼻中隔湾曲症と角度の

関係はないものであると考察できる。

全体を総括して、左右の鼻腔壁面における沈着率をみると、例として R03, R01U 部において角度が低角側になるにつれ沈着率が直線的に低下しているのではないかと考察できる。この 2 つの領域だけではなく他の領域においても同様の傾向がみられた。

**3.3 Stokes 数によるデータ整理** 薬液流入速度および流入角度を操作した場合の沈着率と  $S_{tk} \cdot \theta$  との相関を図 13 に示す。本解析において取り扱った薬液流入速度および流入角度は次の通りである；(1)流入角度 90° 固定とし、流入速度 0.1-1.0 m/s の範囲を 0.1 m/s 刻み、流入速度 1.0-10.0 m/s 範囲を 1.0 m/s 刻みの計 20 通り、(2)流入速度 0.5 m/s 固定で流入角 10-90°の範囲を 10°刻みの 9 通り、以上全 29 条件の解析を同図でまとめている。ここで図中の沈着率は、投入された粒子数のうち、解析対象である鼻腔の全領域で沈着した粒子総数の割合を表している。

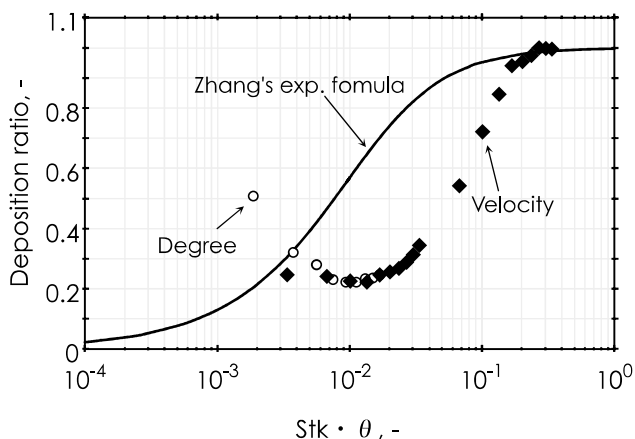


図 13 Relationship between Stokes number and deposition ratio.

本結果から角度、速度を変更した場合において、Zhang らの曲線から外れることがわかる。この原因は鼻腔形状、すなわち図 8 に示した本症例が抱える鼻中隔に起因する左外鼻孔近傍の流路拡大、ならびに右外鼻孔近傍から中部にかけて生じている流路狭小が要因であると考えられる。流入角度に着目すると沈着率が流入速度を変化させた場合に比べて小さい。これは (12)式において  $\theta$  はラジアン角度で示されるため、 $S_{tk} \cdot \theta$  の値が低くなることに起因すると考えられる。また、Zhang らの曲線および解析結果において  $S_{tk} = 1$  付近で沈着率が 100 %を示している。これは Stokes 数が 1 を超えることは、連続相である空気の動きに分散相である薬液粒子が従わず、慣性力によって沈着が生ずる事を意味している。

以上より、本研究で取り扱った解析対象において、薬液流入角度に比べ薬液流入速度を増加させた方が薬液

粒子の沈着率向上に寄与することが確認された。また、鼻腔全体という巨視的な見方をすると Stokes 数を 1 に近づく値を取ることで沈着率を向上させることができると考えられる。また、本考察において最も重要なことは、Zhang らの曲線と本解析結果とが合致しないことが明らかになったことである。これは既往の研究では正常な鼻腔を対象としているが、他方、本研究では鼻中隔彎曲症例を対象としており、鼻腔形状が大きく異なることに起因していると推察される。すなわち鼻腔内の薬液粒子の挙動は Stokes 数のみで表すことはできず、鼻腔形状等の変化を考慮した補正が必要だと考えられる。

#### 4. 結言

本研究では、実症例を対象に鼻腔空間内の物質輸送特性を数値流体解析により明らかにした。特に、鼻腔内の各部において薬液流れにおける粒子沈着数を求め、その基礎的な特性を明らかにすることを試みた。本研究で取り扱った症例において、単に鼻腔の特定部位における沈着数だけを取り扱うならば、ネビュライザ治療薬液の流入速度や流入角度の変化は治療効果に反映しないことが明らかになった。しかし鼻腔全体として考えた場合、流入速度の増加については Stokes 数の増加が沈着率の増加に繋がることが明らかとなった。また本解析結果により、鼻疾患を有する鼻腔において、単に粒子の挙動を示す Stokes 数による沈着率の表現が困難であることが解明された。

#### 参考文献

- (1) 紋谷慎ら：鼻腔形状が鼻腔内物質輸送現象に及ぼす影響に関する研究, 豊橋技大修士論文, 2009.
- (2) KIMBELL Julia S.: Characterization of Deposition from Nasal Spray Devices Using a Computational Fluid Dynamics Model of the Human Nasal Passages Journal of Aerosol Medicine 20(1), 59-74, 2007.
- (3) W. E. Lorenson, H. E. Cline: Marching Cubes: A high resolution 3D surface construction algorithm, Proc. 14th annual conf. computergraphics and interactive techniques (New York), pp.163-169, 1987.
- (4) D. Shenton: Three-Dimensional finite element mesh generation using delaunay tessellation, IEEE transactions on Magnetics, 21(6), 2535-2538, 1985.
- (5) ANSYS Japan: CFD 理論セミナー, 2008.
- (6) Hatch, T.F.: Distribution and deposition of inhaled particles in respiratory tract. Bacteriological Reviews, 25, 237-240, 1961.
- (7) L. Zhang & C. P. Yu: Empirical Equations for Nasal Deposition of Inhaled Particles in Small Laboratory Animals and Humans, Aerosol Science and Technology, 19:1, 51-56, 1993.