

称号及び氏名 博士（工学）三谷 亮介

学位授与の日付 2023年3月31日

論文名 気相中における非球形粒子の運動挙動解析と吸入製剤
の肺内輸送への応用

論文審査委員 主査 綿野 哲
副査 野村 俊之
副査 岩崎 智宏
副査 仲村 英也

論文要旨

ヒト肺に吸入される粒子は吸入製剤に代表される人体に薬となる粒子と、アレルゲン、化学物質および環境汚染物質などの人体に害を及ぼす粒子の2種類に大別される。いずれの粒子も呼吸によってヒト肺内に侵入するので、これらの粒子が人体に及ぼす影響を調べるためには、粒子が気流に運搬され、ヒト肺に到達するダイナミクスを理解する必要がある。ヒト肺は複雑な構造を有しており、ヒト肺内に到達する粒子は基本的に慣性衝突及び自由沈降によって沈着する。

粒子の肺到達性の評価には、これまで、慣性衝突によって粒子を捕集するカスケードインパクターが用いられている。カスケードインパクターは捕集板を持つ複数のステージから構成されている。各ステージには複数の孔(ジェットノズル)が存在し、そのジェットノズルによって気流に同伴される粒子はそのまま下段へと輸送され、気流に同伴しない粒子はジェットノズル下に存在する捕集板に分類される。これらの分類機構はまさしくヒト肺の気管支に沈着する粒子の運動挙動と類似しており、各ステージに到達する粒子がヒト呼吸器系においてどの部位に沈着するかの目安になっている。

ヒト肺に到達する粒子の形状は球形とは限らず、針状や立方体など多岐に渡る。一般的に、気相中で運動する粒子は流体抗力の影響を受ける。流体抗力を決定する因子として、抗力係数や

粒子投影面積があり、この因子は粒子形状に大きく左右される。そのため、同体積、同質量でも形状が異なると粒子の流体抗力は大きく異なり、それにより粒子の肺到達挙動も異なることが推測される。以上より、粒子の肺到達性において粒子形状は重要な因子であると考えられる。

近年、呼吸器疾患に対する治療薬として、薬物粒子を空気とともに吸引し、呼吸器に直接投与する粉末吸入製剤が用いられている。粉末吸入製剤では、肝臓の初回通過効果を回避できるので、副作用の大きい薬物の投与量を抑えることができる。またヒト肺は表面積が広く、吸収部位として優れていることから、消化管での吸収が困難である高分子医薬品などの新たな投与経路としても期待されている。しかし、粉末吸入製剤の薬物粒子をヒト肺の有効治療域に到達させるためには、薬物微粒子は $0.5\text{--}7.0\ \mu\text{m}$ の空気動力学径を有している必要がある。しかし、このような微粒子は付着・凝集性が強いいため、吸入時にカプセルやデバイスの内部に残留あるいは凝集体として口腔内に沈着しやすく、ヒト肺内の有効治療領域に到達しにくいことが問題となっている。そのため、肺到達効率を改善した粉末吸入製剤の開発が求められている。

本研究では以上の背景のもと、粉末吸入製剤の肺到達メカニズムを解析するために、気相中における非球形粒子の運動挙動の解析およびその肺到達挙動の解析を試みた。

第 1 章では、本研究の背景および本研究と関連の深い既往の研究について概観し、本論文の目的および構成を示した。

第 2 章では、非球形粒子の流体抗力モデルを数値シミュレーションに適用し、数値計算の妥当性検証およびカスケードインパクト内の非球形粒子、特に針状粒子の運動挙動について解析した。まず、屈曲円筒内における針状粒子の運動軌跡を実験と数値シミュレーションで比較し、導入した非球形粒子の流体抗力モデルの妥当性を検証した。提案した非球形粒子の抗力モデルで計算した針状粒子の運動軌跡は実験結果と一致した。また、本モデルを用いてカスケードインパクト内の針状粒子の運動挙動を解析したところ、カスケードインパクト内の粒子の分級効率は実験と数値シミュレーションで一致した。さらに、針状粒子のアスペクト比を変化させて、カスケードインパクト内の針状粒子の運動挙動を解析したところ、針状粒子のアスペクト比が大きくなるほど、粒子が受ける流体抗力が大きくなり、粒子がカスケードインパクトのより深部にまで到達することを示唆した。

第 3 章では、粉末吸入製剤のカプセル内における粒子運動挙動と付着メカニズムを、離散要素法(DEM: Discrete Element Method)と数値流体力学(CFD: Computational Fluid Dynamics)を連成させた数値解析法 DEM-CFD によって解析した。その結果、数値シミュレーションを用いて解析した粒子運動挙動は実験結果と良く一致した。カプセル内の粒子は流体の速い流れに従う傾向があり、カプセルの流体出口側での流体抗力が小さいことから、流体出口において粒子-カプセル壁面間で多くの衝突が発生した。また、粒子の残留が発生している箇所、流体の乱流エネルギーが小さくなっており、カプセル内における粒子の残留には乱流エネルギー、つまり流体の強度が影響していることを明らかにした。さらに、カプセル孔の位置、個数、大きさについて検討を行い、カプセルの穿刺条件の最適化を行った。その結果、出口側に 2 つの孔が開けられたカプセルではほ

とんどの粒子が放出され、元のカプセルよりも、粒子残留量が減少することが示された。ここで、乱流エネルギーに着目すると、元のカプセルにおいて粒子が残留している出口側での乱流エネルギーは、改良されたカプセルでは増加しており、その結果、粒子の残留が減少した。一方で、出口側の孔径を増加させると、入口側の乱流エネルギーが減少し、入口側へ粒子が残留した。以上の結果から、カプセルの左右で等しい乱流エネルギーを持つような穿刺条件が最適であることを明らかにした。

第4章では、吸入した粒子のヒト肺内での沈着現象を解明するために、粒子-生体壁面間の付着モデルの構築およびその付着モデルを用いた上気道内の粒子付着現象の数値解析を行った。まず、従来から多用される CFD と分散相モデル (DPM: Discrete Phase Model) を連成させた数値計算手法 CFD-DPM では粒子-壁面間の詳細な付着力や粒子間の衝突を考慮できなかったため、粒子-粘膜間の付着力をモデル化し、粒子間の衝突を加味できる DEM-CFD を導入することで、上気道内の粒子付着現象を解析した。その結果、粒子-粘膜間の付着力モデルに衝撃力モデルを導入することにより、粒子の粘膜への衝突を模擬することができた。構築した付着モデルを用いた水膜への衝突シミュレーションの結果、既往の実験と粒子の反発係数が一致した。この時、粒子に働く力は衝撃力が最も大きくなった。本モデルを用いて、上気道内における粘膜との衝突を解析した結果、粘膜に衝突した粒子は必ず付着することが確認された。また、粘膜の付着に作用する力は衝撃力よりも表面張力や毛管力の影響が大きいことが分かり、速い流速であっても衝撃力の寄与は比較的小さいことが示唆された。さらに、上気道に見立てた屈曲円筒内での粒子運動挙動を数値解析したところ、粒子は慣性によって壁面に衝突し、付着していることが判明した。なお、円筒の屈曲部分で付着しない粒子は粒子間の衝突により、壁面との衝突が回避されたことが確認され、上気道内における粒子濃度が付着に影響を与えることを明らかにした。

第5章では、簡易ヒト肺モデルを用いてヒト肺内における粒子運動挙動を解析した。肺疾患患者と健常者における吸入パターンを数値シミュレーションに導入し、それぞれのヒト肺内における流体挙動および粒子運動挙動を解析した。その結果、患者の流入パターンによって流体の運動挙動が変化することを確認し、肺疾患患者では健常者よりも全体的にヒト肺内の流速が小さくなることを明らかにした。また、気管支の分岐で流体速度が変化し、第3分岐では第2分岐点に比べて速度が小さいことが示された。このことから、粒子は第3分岐部分で衝突が発生しやすくなると推測される。実際に粒子の沈着を確認すると、第2分岐から第3分岐までの間で速い速度で粒子が肺壁面に衝突して、粒子が沈着していることが示された。また、粒子の形状を変化させた場合、針状粒子の方が肺深部への到達率が増加していることが分かった。これは、針状粒子の方が、粒子に働く流体抗力が大きくなるからである。

第6章では、本論文の各章において得られた成果を結論としてまとめた。

審査結果の要旨

本論文は、気相中における非球形粒子の運動挙動およびその肺到達挙動について研究したものであり、以下の成果を得ている。

- (1) 非球形粒子の流体抗力モデルを数値シミュレーションに適用し、数値計算の妥当性を検証するとともにカスケードインパクター内の非球形粒子、特に針状粒子の運動挙動について解析した。その結果、針状粒子のアスペクト比が大きくなるほど、粒子が受ける流体抗力が大きくなり、粒子がカスケードインパクターのより深部にまで到達することを明らかにした。
- (2) 粉末吸入製剤のカプセル内における粒子運動挙動と付着メカニズムを、離散要素法(DEM: Discrete Element Method)と数値流体力学(CFD: Computational Fluid Dynamics)を連成させた数値解析法 DEM-CFD によって解析した。その結果、数値シミュレーションを用いて解析した粒子運動挙動は実験結果と良く一致し、カプセル内における粒子の残留には乱流エネルギー、つまり流体の強度が影響していることを示した。さらに、カプセル内における粒子の残留を最小にするには、カプセルの左右で等しい乱流エネルギーを持つような穿刺条件が最適であることを示唆した。
- (3) 吸入した粒子のヒト肺内での沈着現象を解明するために、粒子-生体壁面間の付着モデルの構築およびその付着モデルを用いた上気道内の粒子付着現象の数値解析を行った。まず、粒子-粘膜間の付着力をモデル化し、粒子間の衝突を加味できる DEM-CFD を導入することで、上気道内の粒子付着現象を模擬することに成功した。次に、上気道内における粘膜への付着に作用する力は衝撃力よりも表面張力や毛管力の影響が大きいことを明らかにし、速い流速であっても衝撃力の寄与は比較的小さいことを示唆した。さらに、上気道において粒子は慣性によって壁面に衝突することで付着すること、上気道内における粒子濃度が付着に影響を与えることを示した。
- (4) 簡易ヒト肺モデルを用いてヒト肺内における粒子運動挙動を解析した。肺疾患患者と健常者における吸入パターンを数値シミュレーションに導入し、それぞれのヒト肺内における流体挙動および粒子運動挙動を解析した。その結果、患者の流入パターンによって流体の運動挙動が変化することを確認し、肺疾患患者では健常者よりも全体的にヒト肺内の流速が小さくなることを明らかにした。また、気管支の分岐で流体速度が変化し、第3分岐では第2分岐点に比べて速度が小さいことを示した。さらに、粒子の形状を変化させた場合、針状粒子の方が肺深部への到達率が増加することを明らかにした。

以上の諸成果は、気相中における非球形粒子の運動挙動を明らかにしただけでなく、新規な吸入デバイスの開発や肺内輸送現象の解明に関する重要な知見を与えており、粉体を取り扱う分野のみならず広範な分野における学術・産業上の発展に大きく貢献するものである。また、申請者が今後自立して研究活動を行う上で必要とされる能力と学識が備わっていることを証したものである。