



Title	エロゾルシンチグラムの肺局所機能評価における意義 I. 慢性閉塞性肺疾患におけるエロゾルシンチグラム と種々の肺機能検査との比較
Author(s)	鈴木, 輝康
Citation	日本医学放射線学会雑誌. 1980, 40(2), p. 156-167
Version Type	VoR
URL	https://hdl.handle.net/11094/17434
rights	
Note	

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

エロゾルシンチグラムの肺局所機能評価における意義

I. 慢性閉塞性肺疾患におけるエロゾルシンチグラム

と種々の肺機能検査との比較

京都大学医学部放射線・核医学科

鈴木 輝 康

(昭和54年6月25日受付)

(昭和54年8月13日最終原稿受付)

Evaluation of the Regional Lung Function Revealed in Radioaerosol Scintigram of Chronic Obstructive Pulmonary Disease

I. The Comparison of Radioaerosol Scintigram with the Lung Function Tests in Chronic Obstructive Pulmonary Disease

Teruyasu Suzuki

Department of Radiology and Nuclear Medicine, Kyoto University School of Medicine

(Director: Prof. Dr. K. Torizuka)

Research Code No.: 722

Key Words: Radioaerosol scintigram, Regional lung function, Aerosol particle deposition, Chronic obstructive pulmonary disease, Bronchial asthma

We classified the findings of radioaerosol inhalation scintigrams of patients with various stages of obstructive pulmonary disease (COPD) into 4 grades, according to the extent of peripheral irregularity and central hot spot formation; Stage I represents normal homogenous distribution, stage II represents peripheral irregularity, stage III represents additional hot spot formation and stage IV represents further regional defect. This aerosol grading criteria was then compared with routine and specific lung function tests.

The aerosol grading criterion correlated well with $FEV_{1.0}\%$ which is a good indicator of the severity of COPD. The central hot spot formation correlated well with $FEV_{1.0}\%$ and respiratory resistance (R.p.) determined by the oscillation method, both of which are good indicators of abnormality in central airway resistance. Peripheral irregularity correlated well with: 1) flows at 50%VC and 25%VC in a maximum forced expiratory flow volume curve; 2) closing volume (CV/VC%); 3) $\Delta N_2\%/l$ in N_2 single washout test; and 4) the regional delay of ^{133}Xe washout process, all of which are sensitive indicators of small airway disease. It is therefore reasonable to conclude that the radioaerosol scintigram reveals the regional lung function both in terms of airway resistance (R) and compliance (C).

This criterion was useful in quantitatively evaluating the regional ventilation distribution of COPD and the therapeutic effect on bronchial asthma.

The mechanism of aerosol particle deposition related to characteristic central hot spot formation accompanied with peripheral irregularity in a radioaerosol scintigram of COPD, needs further exploration concerning the aerodynamic behavior of aerosol particles in the airways both during inspiration and expiration. It was estimated such radioaerosol deposition mechanism differed in case of bronchial asthma when compared to COPD.

1. 緒言

肺機能検査は、肺全体の機能の平均値であり、局所肺機能分布を示す事ができない。他方種々の肺シンチグラムは、局所肺機能のある生理学的な局面を定性的な地理的分布として表示をする事が可能である。本稿の目的は、肺シンチグラムの画像を定量的な肺機能検査と対比させ、両者の関連を調べ、定性的な画像としての肺シンチグラムを非侵襲的な局所肺機能検査法の手掛りとする事にある。

肺シンチグラムのうち、肺血流シンチグラムは、末梢肺血流分布を示すものとして知られているが¹⁾²⁾、いわゆる末梢換気分布の代用として使用されるエロゾル吸入シンチグラムの特に病的状態における意義は十分に確立されていない。すなわち、吸入エロゾルの肺気道系内での沈着分布は、単に局所換気量を反映するのみならず、局所気道系内の流体力学的性状の変化をも反映するとされている³⁾⁴⁾⁵⁾⁶⁾例えば、肺癌などにより中枢気道系に狭窄が存在すると、慣性衝突、乱流発生等によりエロゾルの過剰沈着がその部に生じ、エロゾルシンチグラム上、いわゆる“hot spot”形成として表現される事が知られている⁷⁾。また閉塞性肺疾患(COPD)においては、全体としてhot spotが顕著となる事が知られている⁷⁾⁸⁾⁹⁾。このような肺気道系における流体力学的異常は当然の事ながら、肺機能検査上の異常として表現されるはずであり、このような観点で、例えば、COPDにおいてエロゾルシンチグラムとの関連を検討した報告も既にあるが⁸⁾⁹⁾¹⁰⁾¹¹⁾、完全なものではない。そこで、我々はエロゾルシンチグラムの異常の程度の基準化を試み、これと肺機能検査との関

連を定量的に評価し、加えて胸部レ線所見、¹³³Xeガスによる換気洗い出し過程等との関連も併せて検討し、いわゆるCOPDと呼称される一連の気道内気流障害(airflow obstruction in the airways)の存在が疑われる疾患について、エロゾルシンチグラムの局所肺機能上の意義およびその評価基準の確立を試みた。

2. 方法および対象

1) 対象

対象は、肺気道系に閉塞性変化を来たして換気の流体力学的異常を来すと予想される疾患を対象とした。すなわち、咳と痰を主訴とし、一般呼吸機能検査法にて異常のない、いわゆる軽度気管支炎症状を有する症例から、加えて、息切れを主訴とし、諸検査にてCOPDと定義される疾患99例を対象とした。なお、それ以外の器質的肺病変や心疾患を合併するものは、上記より除外した。これに加えて、いわゆる可逆的な気道閉塞を伴うとされる気管支喘息19例を発作時、寛解期について検索の対象とした。

2) エロゾル吸入シンチグラフィ

超音波ネフライザー(3MHz, LKB社製)により発生させた^{99m}Tc-phytate(第一アイソトープ社製)コロイド(2ml, 10—15mCi)のエロゾルを安静呼吸で、マウスピースを通じて、ほぼ2分以内で吸入せしめた。なお、吸入中の呼吸パターンは、流量計(ミナト医科学製)にて同時にモニターした。エロゾル吸入後直ちに、超高分解能コリメーター装備の日立Gamma View Cameraにて肺を照準し、4方向(AP, PA, r-lateral l-lateral)にて撮像した。得られたエロゾルシンチグラムは、その異常所見に従って、Fig. 1のごと

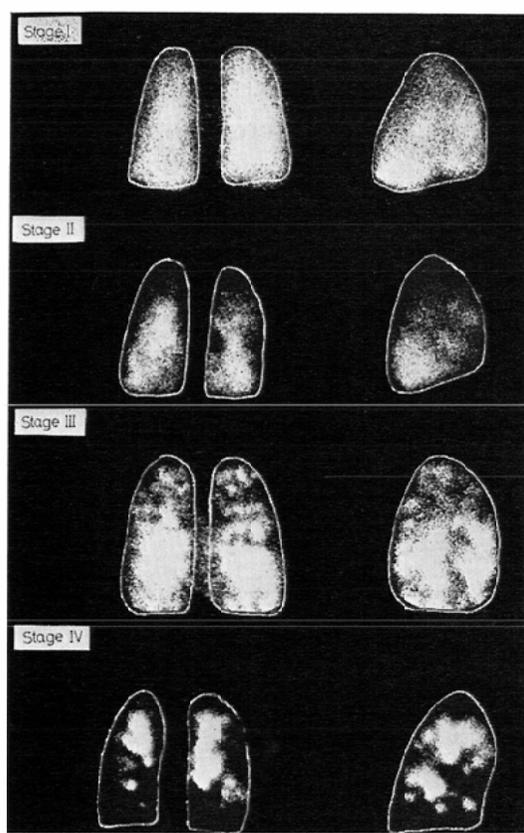


Fig. 1 The grading criteria of the radioaerosol scintigraphic findings.

く4群に分類した。

すなわちⅠ群は正常な末梢への均等な分布を有するもの、Ⅱ群は末梢での不均等分布を有するもの、Ⅲ群は不均等分布の存在に加えて、中枢気道系における過剰沈着所見 (hot spot) の形成のあるもの、Ⅳ群は中枢気道系の hot spot 形成所見に加えて肺野の一部に欠損所見を有するものとした。

3) ^{133}Xe 法と肺血流シンチグラム

^{133}Xe による換気洗い出し過程は、1回吸入又は、一回静注後の洗い出し過程を観察の対象として、COPD 99例中45例の症例について施行した。 ^{133}Xe の洗い出し過程は、視覚的観察に加えて、その洗い出しの減少の程度を洗い出し曲線にて定量的に評価した。この際、 ^{133}Xe の溶解度が

0.93であるので、 ^{133}Xe の体内移行は無視できず、洗い出し曲線上バックグラウンドとして関与する¹²⁾。従って、この関与を非呼吸性部分として除去する必要があるが、我々は3分以降の過程をバックグラウンドとして片対数グラフ上外挿して除去し、除去された3分迄の過程について H/A 法¹³⁾¹⁴⁾により、平均洗い出し時間 (\bar{t}) を算出し、これを評価の対象とした。

肺血流シンチグラムは、エロゾルシンチグラム検査後、二三日以内に全例につき $^{99\text{m}}\text{Tc-MAA}$ (フランス原子力庁製) 1mg (1ml, 3mCi) を二等分し、それぞれ腹臥位、および背臥位において静注し、エロゾルシンチグラムと同様に4方向より撮像した。肺血流分布の異常所見は、Taplin の分類¹⁰⁾に従い、0度を正常な分布を示すもの、1度を25%以下、2度を25~50%、3度を50%以上の血流減少領域の存在するものとして、それぞれ評価した。

4) 胸部レ線

胸部レ線所見は Fraser の診断基準¹⁵⁾、すなわち、overinflation, pulmonary hypertension, peripheral arterial deficiency, increased markings, right ventricular hypertrophy の有無に従ったが、右室肥大 (right ventricular hypertrophy) はその判断基準があいまいなため除外し、overinflation (OF), pulmonary hypertension (PH), peripheral arterial deficiency (AD), increased markings (IM) の四項目の有無を検討した。OF は横隔膜の下降と平坦化の所見、胸骨後腔の開大の所見のそれぞれの程度について、無 (-)、軽度 (+)、強度 (++) に分け、両所見の総和を0~++4/4の4段階で評価した。胸部レ線の評価は COPD 99例についてのみ行った。

5) 肺機能検査

肺機能検査はエロゾルシンチグラム検査後全例につき、直ちに肺活量 (FVC)、一秒率 (FEV1.0%)、オッシレーション法 (日本光電製) による呼吸抵抗 (R.p.) を測定した。加えてオートスパイロメーター (ミナト医科学製) にて、Flow volume 曲線を118例中77例の COPD、気管支喘息の

症例について得て解析の対象とし、Flow-volume 曲線より $\dot{V}50$ (50%VC), $\dot{V}25$ (25%VC) を算出した¹⁶⁾. N_2 Single washout 曲線第Ⅲ相の勾配の程度を Bruit の方法¹⁷⁾に従って $\Delta N_2\%/l$ としたがこの際第Ⅲ相初期30%を除いてそれ以降の平均勾配を算出した. 同時にこの曲線の第Ⅳ相移行点以降の肺容量より Closing volume を求め、肺活量 (VC) との比 CV/VC %で評価した¹⁷⁾.

6) 呼吸音

呼吸音は rhonchi, 局所呼吸音の減弱の有無の二点につき検討し, rhonchiは無(-), 微弱(faint)(±), 中等度 (medium) (+), 強度 (loud) (++) に分けて評価した¹⁸⁾.

3. 結 果

A. COPD について

1) 呼吸機能検査とエロゾル分類との関係

a) 一秒率 (FVV_{1.0}%) との関係

FEV_{1.0} %と本分類との関係は、各群の平均値が、I群では86.5±7.6%, II群では85.7±8.9%, III群では64.8±15.3%, IV群では、45.9±14.4%と分類の進行度に相応して、減少の傾向を示した. このうち、II群とIII群、III群とIV群間における減少は有意であった. (p<0.001)(Fig. 2-A)

b) 呼吸抵抗との関係

エロゾル分類各群の呼吸抵抗の平均値は、I

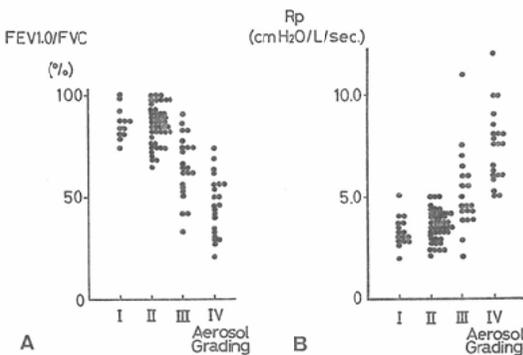


Fig. 2 The relationship between the grading criteria of the radioaerosol scintigram (Aerosol grading) and both FEV_{1.0}/FVC (%) (A) and respiratory resistance by the oscillation method (Rp) (B) in COPD.

群は3.25±0.78cmH₂O/L/sec, II群は3.48±0.67 cmH₂O/L/sec, III群は4.89±1.41cmH₂O/L/sec, IV群は7.26±1.86cmH₂O/L/sec, と分類の進行度と共に増大傾向を示した (Fig. 2-B). このうちII群とIII群, III群とIV群における増大は有意であった (p<0.001).

c) Flow-volume 曲線との関係

$\dot{V}50$, $\dot{V}25$ 各値のそれぞれの群での平均値は、I群, 33.18±1.43l/sec, 1.32±1.07l/sec, II群, 3.49±1.47l/sec, 1.48±0.77l/sec, III群は1.48±1.32l/sec, 0.53±0.55l/sec, IV群は0.69±0.53 l/sec, 0.34±0.29l/sec と分類の進行度と共に減少の傾向を示した. $\dot{V}50$ についてはII群とIII群との間 (p<0.01), III群とIV群の間 (p<0.05) に有意差を認め、また $\dot{V}25$ ではII群とIII群の間のみ有意差を認めたが、I群とII群, III群とIV群の間には統計学的な有意差を認めなかった (Fig. 3).

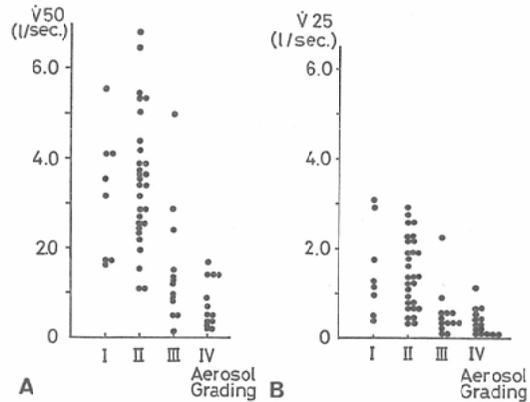


Fig. 3 The relationship between the aerosol grading and $\dot{V}50$ (50%VC), and that between the aerosol grading and $\dot{V}25$ (25%VC) in COPD.

d) N₂ single washout test との関係

CV/VC (%) の各群の平均値は、I群が7.85±0.70%, II群が1.673±5.97%, III群が21.93±9.95%, IV群が0%であり、本分類のIII群までは本分類の進行度に相応して増加の傾向を示した (Fig. 4-B). このうちI群とII群の差は有意であるが (p<0.01), II群とIII群の間では p<0.1 の危険率で、有意差を認めた. なおIV群について

は N_2 single washout 曲線の第Ⅲ相の勾配が急峻で、第Ⅳ相を判別できなかったため、closing volume (CV) を 0 とした。

$\Delta N_2\%/l$ の各群の平均値は、Ⅰ群が $0.68 \pm 0.15\% l$ 、Ⅱ群が $2.15 \pm 1.03\% l$ 、Ⅲ群が $6.62 \pm 1.50\% l$ 、Ⅳ群が $11.72 \pm 2.96\% l$ 、と分類の進行と共に増大傾向を認めた (Fig. 4-A)。いずれも各群間に有意差を示した (Ⅰ～Ⅱ群間 $p < 0.025$, Ⅱ～Ⅲ群間 $p < 0.001$, Ⅲ～Ⅳ群間 $p < 0.001$)。

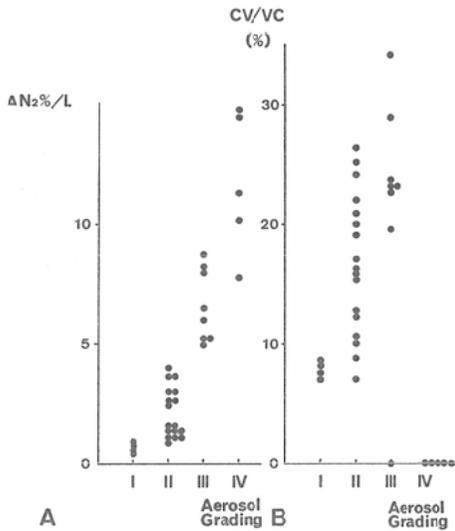


Fig. 4 The relationship between the aerosol grading and both $\Delta N_2\%/l$ (A) and closing volume CV/VC(%) (B).

2) 呼吸音との関係

Ⅰ群及びⅡ群については、全例に全肺に呼吸音の異常を認めず、Ⅲ群では、22例中4例に微弱な rhonchi を局所的に、3例に中等度の rhonchi を局所的に聴取し (7/22)、Ⅳ群では、全例に何らかの呼吸音の異常を認め、22例中3例に微弱な rhonchi を局所的に、8例に中等度の rhonchi を局所的に、2例に強度の rhonchi をほとんど全肺野に渡り、さらに9例に局所呼吸音の減弱を認めた (Table 1)。

3) 胸部レ線所見との関係

胸部レ線所見と本エロゾル分類の関係は、Ⅰ群は全例無所見であり、正常であった。Ⅱ群では43

例中8例に overinflation (OF) を認め、その程度は平均して 0.281 ± 0.088 を示し、また pulmonary hypertension (PH), arterial deficiency (AD) を全例に認めず、increased markings (IM) のみを43例中5例認めた。Ⅲ群では22例中18例に OF を認め、その程度は平均して 0.484 ± 0.282 であり、また22例中7例に PH を、9例に AD を認め、7例に IM を認めた。Ⅳ群では程度の差はあれ、22例中全例に OF を認め、その程度は平均して、 0.704 ± 0.263 であり、また22例中16例に PH を認めた。全例に AD 又は IM の所見を認め、AD は12例、IM は8例であった。

4) ^{99m}Tc -MAA との関係

^{99m}Tc -MAA による肺血流分布異常は、Ⅰ群では平均して 0.083 ± 0.288 度、Ⅱ群では平均して 0.930 ± 0.552 度、Ⅲ群では平均して 1.500 ± 0.512 度、Ⅳ群では平均して 2.320 ± 0.716 度と分類の進行度と共に、血流分布異常が増大していく傾向が認められた (Fig. 5)。しかし、それぞれ隣り合う群間には有意差を認めなかった。

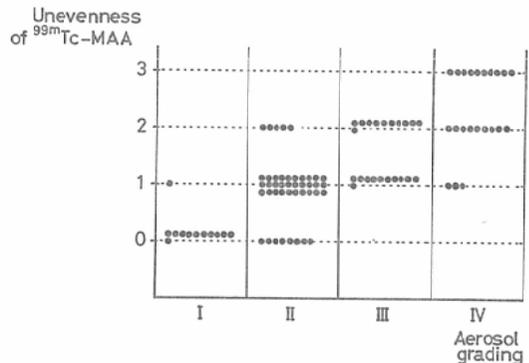


Fig. 5 The relationship between the aerosol grading and the unevenness of the perfusion distribution with ^{99m}Tc -MAA. See text for an explanation of criteria.

5) ^{133}Xe 平均洗い出し時間 \bar{t} との関係

^{133}Xe 洗い出し時間は、本分類の進行度と共にその遅れの延長が認められた。すなわち、各群の平均値は、Ⅰ群が 23.9 ± 4.09 sec、Ⅱ群が 25.2 ± 5.56 sec、Ⅲ群が 26.4 ± 8.05 sec、Ⅳ群が 44.8 ± 12.8 sec であり、Ⅰ群とⅡ群の間に ($p < 0.025$)、およ

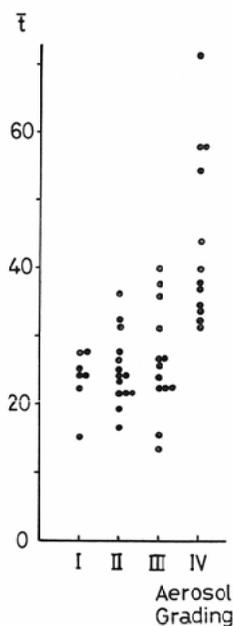


Fig. 6 The relationship between the aerosol grading and mean washout time (\bar{t}) (sec.).

びⅢ群とⅣ群との間に ($p < 0.001$) の有意差を認めた (Fig. 6).

また洗い出しイメージの上では、Ⅰ群では局所的洗い出しの遅れは認めず、Ⅱ群で、13例中6例 (46.2%) に局所的に中肺野からの軽度の洗い出しの遅れを、Ⅲ群では13例中11例 (84.6%) に中下肺からの遅れを、さらにⅣ群では全例に肺全体から、特に下肺からの著明な遅れを認めた。

B. 気管支喘息

COPD と同様に肺気道系の閉塞性変化を本態とする気管支喘息について同様の検討を行った。この場合 COPD と異なり、その変化は可逆的である。なお、本疾患のエロゾルシンチグラムは寛解期においても正常分布のⅠ群を示すものを認めず、Ⅱ～Ⅳ群に分類した。そのⅢ群のエロゾル吸入分布は COPD のⅢ群に比し末梢への伸びが良好で、その分布不整も軽度であった。又、hot spot 形成は COPD に比べより、末梢部、区域、亜区域以下の気道系への沈着が目立った (Fig. 7)。

1) 肺機能検査

a) 一秒率 ($FEV_{1.0}$ %) との関係

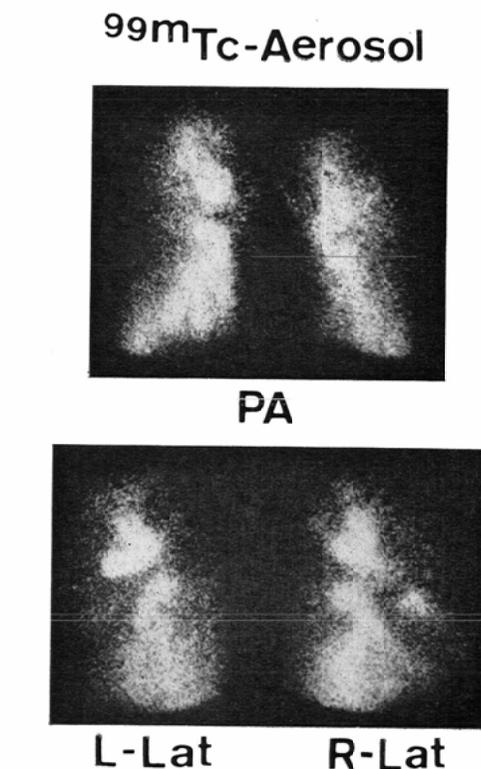


Fig. 7 The scintigram of bronchial asthma in aerosol grading III stage. It shows the central hot spot with slight peripheral irregularity.

$FEV_{1.0}$ % との関係は、Ⅱ群の平均値は $84.0 \pm 10.8\%$ 、Ⅲ群は $73.0 \pm 12.3\%$ 、Ⅳ群は $53.6 \pm 23.8\%$ と分類の進行度と共に減少の傾向を示したが、隣り合う各群間に統計学的な有意差を示さなかった (Fig. 8-A)。

b) 呼吸抵抗との関係

呼吸抵抗と本分類との関係は、各群の平均値はⅡ群が $3.63 \pm 0.635 \text{ cmH}_2\text{O/L/sec}$ 、Ⅲ群が $4.0 \pm 0.602 \text{ cmH}_2\text{O/L/sec}$ 、Ⅳ群が $9.9 \pm 3.78 \text{ cmH}_2\text{O/L/sec}$ と本分類の進行度と共に増加の傾向を示したが、Ⅲ群とⅣ群間にのみ有意差を認めた ($p > 0.01$) (Fig. 8-B)。

c) Flow volume curve との関係

V_{50} 、 V_{25} と本分類との関係は、各群の平均はⅡ群が $3.63 \pm 1.49 \text{ l/sec}$ 、 $1.80 \pm 0.83 \text{ l/sec}$ 、Ⅲ群が $1.63 \pm 0.28 \text{ l/sec}$ 、 $0.72 \pm 0.31 \text{ l/sec}$ 、Ⅳ群が $0.56 \pm 0.39 \text{ l/sec}$ 、 $0.35 \pm 0.29 \text{ l/sec}$ 、と本分類の進行と共に

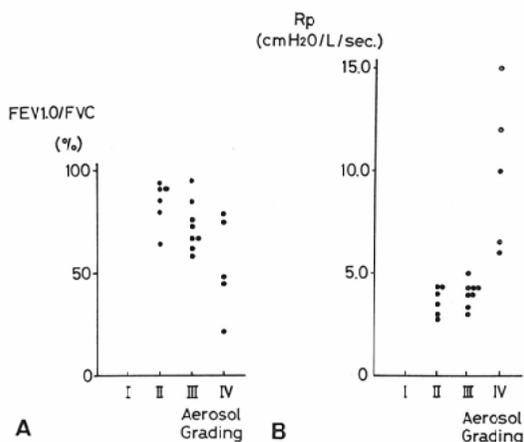


Fig. 8 The relationship between the aerosol grading and both FEV_{1.0}% (FEV_{1.0}/FVC (%))(A), and respiratory resistance (Rp)(B) in bronchial asthma.

に減少の傾向を示し、 $\dot{V}50$, $\dot{V}25$ 共に、II群とIII群の間で ($p>0.001$) の、III群とIV群との間で ($p>0.05$) の有意差を認めた (Fig. 9).

2) 呼吸音との関係

II群では6例中1例に微弱な rhonchi を、1例に中等度の rhonchi を (2/16), III群では8例中3例に微弱な rhonchi を、2例に中等度の rhonchi を (5/8), またIV群では5例中2例に中等度の rhonchi を、3例に強度の rhonchi を (5/5), 聴取した (Table 1). なお、III群で3例、IV群で全

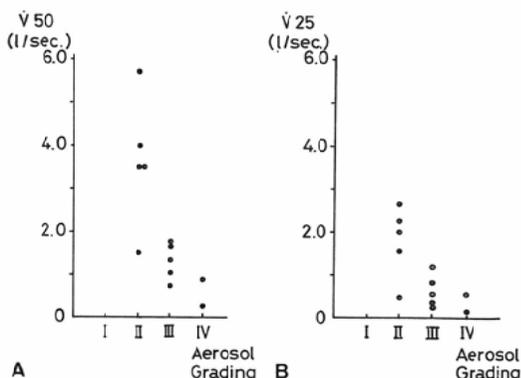


Fig. 9 The relationship between the aerosol grading and both $\dot{V}50$ (A) and $\dot{V}25$ (B) in bronchial asthma.

例5例に吸入期、呼出期の両期で rhonchi を聴取した。

3) 発作時、寛解期との関係

発作時の3例の症例は治療によって、2例のIV群はII群へ、1例のIII群はII群への移行が観察された。代表例を Fig. 10 に示すが、発作時、肺機能検査は FEV_{1.0} が 600ml, 呼吸抵抗 Rp が 15.0cmH₂O/L/sec と重症な閉塞性障害を示し、全肺野で強度の rhonchi を聴取し、エロゾルシンチグラム上、IV群に相当する像を示した。ステロイド投与2日後、発作は寛解し、rhonchi は微弱となり、FEV_{1.0} が、1,820ml, Rp が 3.5cmH₂O/L/sec と肺機能検査は著明に改善したが、そのエ

Table 1 The relationship between the aerosol grading and findings of respiratory sound in COPD and bronchial asthma.

Aerosol Grading		Findings of Respiratory Sound				
		Number	Rhonchi*			Decrease of Respiratory Sound
			(±)	(+)	(++)	
COPD	Group I	12	0/12	0/12	0/12	0/12
	II	43	0/43	0/43	0/43	0/43
	III	22	4/22	3/22	0/22	0/22
	IV	22	3/22	8/22	2/22	9/22
Asthma	Group I	0	—	—	—	—
	II	6	1/6	1/6	0/6	0/6
	III	8	3/8	2/8	0/8	0/8
	IV	5	0/5	2/5	3/5	0/5

* Faint Rhonchi (±), medium Rhodchi (+) and loud Rhonchi (++)

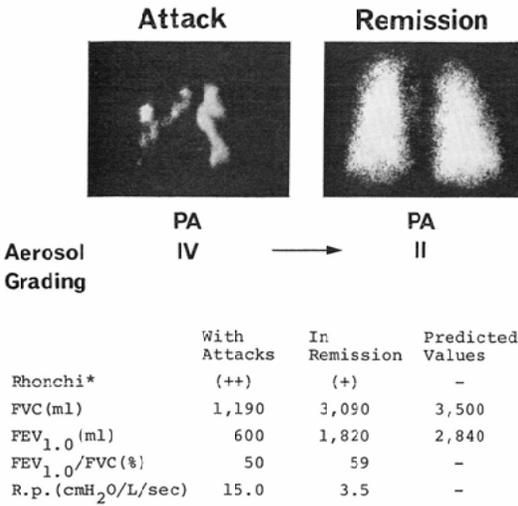


Fig. 10 Aerosol images in attacks and remission of bronchial asthma (A), and the function changes from attacks to asthma (A), and the lung function changes from attacks to remission of this disease. *Rhonchi (++) indicate "loud" and ronchi (+) "medium".

ロゾルシンチグラムは、末梢へのエロゾル吸入分布の不整のみ認める。いわゆるⅡ群の像を示した。

4. 考 察

エロゾルシンチグラムは、局所換気異常の動態を静態的な画像として定性的に示す事ができるので、換気分布の代用として使用されてきた²⁾。加えて、COPD等の気道病変を伴う疾患においては、エロゾルシンチグラムは中枢気道系の過剰沈着、いわゆる“hot spot”形成等の同部位の流体力学的異常を示唆する所見を示す事が知られており、このエロゾルシンチグラム上の異常所見と肺機能検査の異常との関連性についての検討は、既に報告されている⁸⁾⁹⁾¹⁰⁾¹¹⁾。ちなみに井沢等は⁸⁾、エロゾルシンチグラム所見より、慢性肺気腫と慢性気管支炎とを鑑別診断するために、中枢気道系のhot spot形成を主体とするcentral typeを前者に、末梢での過剰沈着を主体とするperipheral typeを後者に対応させたが、いわゆるCOPDと臨床的に定義される対象は、両者の混合mixed typeが多く、これは分類上の定義のあいまいさ

を反映しているものと考えられる。そこで我々は、気道内エロゾル沈着を流体力学的な観点に立って再検討し、従来の肺機能検査との照合によって、その局所肺機能的意義を明らかとした。一般に気道系は2分岐をくりかえすので²⁾で次数を増し、その総断面積は、末梢に至るにつれ累積的に増加する事になる。すなわち、断面積が約2.54cm²の気管が分岐を重ねると、最終末端の肺胞の断面積は実に118m²¹⁹⁾に達するので、当然の事ながら各気道系の分岐レベルで、気流の流体力学的特性は差異を生じる事になる。通常の安静呼吸Vr=500ml程度では、そのレイノルズ(Re)数は、気管では1,000程度であるが、気道断面積の幾何級数的増加に逆比例して、流速が著減し、肺胞末端ではほとんど0に近い⁵⁾。このような状況を考慮するとRe数の大きい中枢気道系では、エロゾル沈着は慣性衝突が主体となり、Re数の小さい末梢気道系では、重力沈着が主体となる。このような観点に立つとエロゾルの気道沈着は、大まかに中枢気道系と末梢気道系に分けて考える事が妥当となる。たとえば、流体力学的変化の大きい中枢気道系において、同領域内の病変に起因する幾何学的形状の歪み⁷⁾は、気道抵抗(R)を増加し、その部に流体力学的異常、すなわち乱流の発生等を惹起する。この現象は、エロゾル粒子沈着の慣性衝突の機会を増加させ、その部の気道壁にエロゾル粒子の過剰沈着、すなわちhot spot形成として、エロゾルシンチグラム画像に表現されると予測される。他方、流体力学的変化の小さい末梢気道系においては、その沈着要因は、主として局所換気量の大きさ、すなわちコンプライアンス(C)に関係すると考えられ、その部の換気不全は、その領域へのエロゾル粒子の貫通量の低下²⁰⁾、すなわち、エロゾルシンチグラム上、末梢分布の欠損または伸びの悪さとして表現されると予測される。すなわち肺機能上、前者は気道抵抗(R)の増大、後者はコンプライアンス(C)の低下として、それぞれ対応すると考えられる。元来、換気不全はR×Cとして表現されているが²¹⁾、臨床検査上、両者を簡便に区別し

て評価する手段は確立されていない。我々の今回の検討によると、エロゾルシンチグラムが両者を視覚的に区別していることを示唆している。

中枢気道系の抵抗は全気道抵抗の70%以上を占めるので²²⁾、同領域内の流体力学的異常は肺機能検査上 $FEV_{1.0} \%$ ²³⁾、オッシレーション法による呼吸抵抗 (Rp.)²⁴⁾により鋭敏に検出される。また、中枢気道内に幾何学的異常が存在すると、同部位に乱流を形成し、聴診上 rhonchi 等の副雑音の発生要因となる¹⁸⁾ので、その流体力学的異常を呼吸音の異常としても捉える事ができる。従って、 $FEV_{1.0} \%$ 、Rp. 及び副雑音の聴取の程度とエロゾル分類の重症の程度、特にⅢ、Ⅳ群とに有意な相関を示した事は、hot spot 形成が中枢気道系の流体力学的変化を表現しうるものである事を示している。

末梢気道系は流体力学的変化に乏しく、また、同領域の換気は主にコンプライアンス (C) によって支配され、末梢気道抵抗も全気道抵抗の30%以下である²²⁾ので、初期末梢気道病変は、胸部レ線においても、また、一般肺機能検査上の換気力学的手段においても検出する事は困難である²⁵⁾²⁶⁾。しかし、その病変により発生する流体力学的異常は、最大呼出 Flow volume 曲線の後半部分の $\dot{V}_{50} \dot{V}_{25} \%$ ¹⁶⁾ クロージングボリューム CV/VC (%), $\Delta N_2 \%/l$ ¹⁷⁾ などの特殊な肺機能検査により、また RI を使用して、¹³³Xe の局所洗い出しの遅れとして鋭敏に検出される²⁷⁾。従って、エロゾル分類上正常例のⅠ群と末梢沈着分布の不均一性または伸びの悪さを示すⅡ群との間で、 \dot{V}_{50} 、CV/VC (%), $\Delta N_2 \%/l$ 、¹³³Xe の局所洗い出しの遅れの項目について、統計学的な有意差を示した事は、Ⅱ群の所見が初期末梢気道病変に伴う同領域の換気不全に対応するものである事を示唆している。すなわち我々の定義したエロゾルシンチグラム上のⅡ・Ⅲ群における不整吸入分布は、おそらく末梢気道の可逆的閉塞性障害による換気量減少にもとづくエロゾル粒子の末梢気道への貫通の減少が原因であると考えられる。また慢性肺気腫等で見られるⅣ群の局所欠損所見は、お

そらく肺胞壁破壊による末梢気道系の不可逆的な狭窄、又は閉塞によるものがその原因と考えられる²⁸⁾。この事は、聴診上、この部位の呼吸音減少の事実と対応している²⁹⁾。

ところで、COPD において聴取される副雑音 (rhonchi) は、呼出期に著しく、この事実は本疾患の気道閉塞は呼出期に生じるいわゆる呼出不全の形をとるものである事実²⁷⁾に相応している。すなわち本疾患において、気管支壁の脆弱性に加えて、肺胞破壊融合に弾性と収縮力低下によって有効な transpulmonary pressure が保ち得ないために、呼出期に気管支が容易に虚脱を来すためとされているが、この現象は肺機能検査上、呼出不全すなわち $FEV_{1.0} \%$ の低下として示される。ところが、我々の行ったモデル実験の結果では、中枢気道系における粒径 $2\mu m$ のエロゾル粒子沈着は吸入期に著しい事⁵⁾を示し、呼出不全を特徴とする本疾患の hot spot 形成を説明することができないことになる。そこで、hot spot 形成の成因については、吸入期と呼出期における流体力学的性状の両者の検討が必要とされるが、この検討は著者の次の研究目的として取り上げる³⁰⁾。

肺血流シンチグラムは、COPD による換気障害による二次的な血流減少の不均等分布を示すが³¹⁾、エロゾル分類と有意な相関を示さなかった。従って、気道性病変の評価には補助的な役割しか果たし得ないと考えられる。肺血管系は陰圧胸腔内の低圧系である事が特徴的である。この結果、一次的な血流障害に加えて、肺内圧関係の種々の変化、すなわち血管内圧、胸腔内圧、肺胞内圧等の種々の因子が微妙に反映する³²⁾ので、血流減少を気道性病変に一義的に結びつけて考えるのは問題である。

COPD における胸部レ線上の特徴は、overinflation, pulmonary hypertension, oligemia または increased marking, right ventricular hypertrophy であり、慢性気管支炎型の場合は、さらに tubular shadow が加わる¹⁵⁾。しかし、これらの胸部レ線異常所見は、進行した気道病変においてのみ認められ、また、肺機能検査上明らかな異常を示して

も、胸部レ線が正常な例もあり¹⁵⁾、胸部レ線による COPD の診断はかなり進行したものについてのみ有用であると考えられる。すなわち本法は、気道性病変の診断に対して補助的な役割しか果たし得ない。

気管支喘息は、可逆性閉塞障害を示し、発作時と、寛解期との間に肺機能検査上の所見においても、エロゾルシンチグラム所見においても、気道内の流体力学的状態の可逆的な変化を生じた事が示され、その意味で我々の研究のモデルとして極めて興味深い。すなわち、エロゾルシンチグラム上、同一患者において発作時のIV群から寛解期のII群へと、エロゾル分類の進行度の移動を認めた事は、エロゾルシンチグラム所見が、気道内流体力学的変化を鋭敏に反映する事を示すものであり、エロゾル分類は可逆性閉塞性疾患の治療効果の判定とその経過観察にも有用である。また完全寛解期を含む喘息群において、エロゾル分類I群を認めずII群にとどまる事は、完全寛解に達しても、末梢気道病変がなお残存している事を示している。

気管支喘息の各種検査との対比は、いわゆる一連の COPD 群と異なっている。従って、中枢気道系障害の検査すなわち $FEV_{1.0}$ %、 R_p と COPD におけるほど有意な相関を示さなかった事や、末梢気道障害の検査すなわち \dot{V}_{50} 、 \dot{V}_{25} においては COPD より有意な相関を示した事などから、本疾患の閉塞性変化は、どちらかと言えば COPD より末梢寄りに生じている事を示唆しており、また、呼吸音が吸入期、呼出期の両期にわたって聴取された事は、COPD の如く、単なる呼出不全でない事を示している。一般に肺気腫では、肺泡破壊のため肺収縮力が著しく減少し、そのために呼出期に気管支が虚脱し²⁹⁾、呼出不全が生じるとされているが、吸入期には気管支壁のいわば陽圧による開大が存在するので、吸入不全は存在しない³⁰⁾。この事実は、吸入期の気道抵抗は呼出期に比して著減し³⁴⁾、吸入流速も急増を示すとする成績で証明されている。しかし、気管支喘息では、主に区域ないし、亜区域以下の気管支

壁の牽縮または浮腫が閉塞の原因とされているので³⁵⁾、その閉塞性障害は、呼出期のみならず、吸入期においても存在する。すなわち本疾患は、基本的にその閉塞現象が COPD と異なるものであり呼出不全に加えて吸入障害も存在すると推定される。事実その flow パターンを調べてみると、吸入期、呼出期の両期に渡って流速の低下したいわゆる台形を示す事より実証される。

以上 COPD 及び喘息におけるエロゾルシンチグラムの機能的意義についての考察を行ったが、あくまでも臨床的観察に基づく統計的立証であって、真の意味での流体力学的検討ではない。

ちなみに、エロゾルの気道内沈着要因を流体力学的見地から解析するためには、気道内幾何学的異常以外に他のエロゾル粒子沈着要因の条件を一定にして行う必要がある。すなわち吸入速度、エロゾル粒径、エロゾル吸入ガス（輸送ガス）の密度、エロゾル粒子の吸湿性等が考慮されねばならない。そのためにはまず、エロゾル吸入時はできるだけ自然な安静呼吸が必要であり³⁶⁾、また均一な粒径と吸湿性の少ないエロゾル粒子³⁷⁾の使用が望ましい。また、輸送ガスの種類によって、慣性衝突や乱流発生条件が変化するので、この点での配慮も必要である³⁸⁾。このような種々に条件のコントロールにより、エロゾルシンチグラム所見の評価は、より合理的なものになるのであろうし、また逆に、気道内エロゾル粒子沈着機構についての知見が更に深まると考えられる。

5. 結論および総括

1) 種々の段階の肺気道系閉塞性変化を伴う COPD を対象とし、これをエロゾルシンチグラム所見に従って、4群に分類した。I群は均等な正常分布を、II群は末梢への不整な吸入分布を、III群は不整な末梢吸入分布に加えて、中枢気道の hot spot 形成を、IV群は hot spot 形成に加えて、肺野の一部に吸入欠損を有するものとした。

2) このエロゾル分類と肺機能検査等を比較し、この hot spot 形成を気道抵抗 (R) に、不整な末梢吸入分布をコンプライアンス (C) に対応させて、エロゾルシンチグラム上に表現される

定型的な局所換気分布の定量的評価が試みた。

3) エロゾル分類の進行度は、COPDの重症度の良い Index である $FEV_{1.0}$ % と良く相関した。

中枢気道の hot spot 形成は主として中枢気道抵抗を反映する $FEV_{1.0}$ % やオッシュレション法による呼吸抵抗 R_p と良い相関を示した。また、不整な末梢吸入分布は、末梢気道病変の検出に鋭敏である Flow-volume 曲線の $\dot{V}50\%$ 、 $\dot{V}25\%$ 、Closing volume (CV/VC%)、 N_2 single washout 曲線の ΔN_2 %/l、 ^{133}Xe 洗い出し過程の局所的遅れなどと良い相関を示した。両者の結果より、上記の対応の妥当性が実証された。

4) 気管支喘息のエロゾル粒子沈着機構は、COPD と異なり、その閉塞性障害はより末梢寄りであり、しかも COPD が呼出不全を特徴とするに対し、吸入不全も相伴うものである事が示唆されたが、呼吸相についての本シンチグラム所見の検討は、今後の問題として残された。

稿を終えるにあたり、本研究に御懇切なる御指導と御校閲を賜った京都大学医学部放射線・核医学科鳥塚莞爾教授、ならびに同石井靖助教授に謝意を表しますとともに、本研究に多大の御助言と御協力をいただきました京都大学原子エネルギー研究所高橋幹二教授、京都大学医学部放射線・核医学科のグループの各位、同中央放射線部シンチカメラ室の各位に厚く感謝いたします。

References

- 1) Wagner, J.L., Sabisto, D.C., Iio, M., McAfee, J.G., Meyer, J.K. and Langan, J.K.: Regional pulmonary blood flow in man by radioisotope scanning. *JAMA*, 187: 601—603, 1964
- 2) Taplin, G.V., Poe, N.D. and Greenberg, A.: Lung scanning following radioaerosol inhalation. *J. Nucl. Med.*, 7: 77—86, 1966
- 3) 伊藤春海, 石井 靖, 鈴木輝康, 米倉義晴, 鳥塚莞爾: 肺疾患のラジオアイソトープ診断. *臨床放射線* 21: 305—315, 1976
- 4) Hills, B.A.: *Gas Transfer in the Lung*. pp. 121, 1974, Cambridge University Press, London.
- 5) 高橋幹二, 伊藤春海: 人体呼吸器管内のエロゾル粒子沈着量の新しい計算モデル. *保健物理* 9: 3—10, 1974
- 6) 高橋幹二: エロゾル粒子の Lung Dynamics-

- Deposition Model について. 京都大学原子エネルギー研究所集報, 第51輯: 1—5, 1977
- 7) Itoh, H., Ishii, Y., Suzuki, T., Yonekura, Y., Morita, R. and Torizuka, K.: Radioscintigraphy in the diagnosis of upper airway obstruction. *Radiology*, 123: 135—140, 1977
 - 8) Isawa, T., Wasserman, K. and Taplin, G.V.: Lung scintigraphy and pulmonary function studies in obstructive airway disease. *Am. Rev. Resp. Dis.*, 102: 161—172, 1970
 - 9) Ramanna, L., Tashkin, D.P., Taplin, G.V., Elam, D., Detels, R., Coulson, A. and Rokaw, S.N.: Radioaerosol lung imaging in chronic obstructive pulmonary disease—comparison with pulmonary function tests and roentgenography. *Chest*, 68: 634—640, 1975
 - 10) Taplin, G.V. and Chopra, S.K.: Recent Lung Imaging Studies. (*In*) *Medical Radio-nuclide Imaging* 2, pp. 303—330, 1976, IAEA, Vienna
 - 11) Lin, M.S. and Goodwin, D.A.: Pulmonary distribution of an inhaled radioaerosol in obstructive pulmonary disease. *Radiology*, 118: 645—651, 1976
 - 12) Secker-Walker, R.H. and Events, R.G.: The Clinical Application of Computers in Ventilation-Perfusion Studies. (*In*) Holman, B.L. and Lindeman, J.K. ed.: *Regional Pulmonary Function in Health and Disease (Progress in Nuclear Medicine, vol. 3)*, pp. 166—193, 1973, S. Karger, Basel.
 - 13) Basingthwighte, J.B., Strandell, T. and Fonald, D.E.: Estimation of coronary blood flow by washout of diffusible indicators. *Circ. Res.*, 23: 259—278, 1968
 - 14) Zieler, K.L.: Equations of measuring blood flow by external monitoring of radioisotopes. *Circ. Res.*, 16: 309—321, 1965
 - 15) Fraser, R.G.: The radiologist and obstructive airway disease, Coldwell lecture, 1973. *Am. J. Roentgenol.*, 120: 737—775, 1974
 - 16) Takishima, T., Sasaki, T., Takahashi, K., Sasaki, H. and Nakamura, T.: Direct-writing recorder of the flow-volume curve and its clinical application. *Chest*, 61: 262—266, 1972
 - 17) Bruit, A.S. and Ross, B.B.: Quantitative analysis of the alveolar plateau in diagnosis of early airway obstruction. *Am. Rev. Resp. Dis.*, 108: 1078—1087, 1973
 - 18) Cherniack, R.M., Cherniack, L. and Naimark, A.: *Respiration in Health and Disease*. pp. 191—200, 1972. Saunders Philadelphia.

- 19) Weibel, E.R.: *Morphometry of the Human Lung*. 1963, Academic Press, New York.
- 20) Dolovich, M.B., Sanchis, J., Rossman, C. and Newhouse, M.T.: Aerosol penetrance: A sensitive index of peripheral airways obstruction. *J. Appl. Physiol.*, 40: 468—471, 1976
- 21) Otis, A.B., McKerrow, C.B., Bartler, R.A., Mead, J., McIlroy, M.B., Selverstone, N.J. and Radford, E.P., Jr.: Mechanical factors in distribution of pulmonary ventilation. *J. Appl. Physiol.*, 8: 427—443, 1956
- 22) Macklem, P.T., Hogg, J.C. and Thurbeck, W.M.: The Flow Resistance of Central and Peripheral Airways in Human Lungs. (*In*) Cumming, G. and Hunt, L.B., ed.: *Form and Function in the Human Lung*. pp. 76—107, 1968, E. & S. Livingstone, Edinburgh.
- 23) Stein, M., Tanabe, G., Rege, V. and Khan, M.: Evaluation of spirometric methods used to assess abnormalities in airway resistance. *Am. Rev. Resp. Dis.*, 93: 257—263, 1966
- 24) 田辺玄三, 高橋久雄, 藤本 淳, 山林 一, 一之沢昭夫, 外村舜治, 谷 博子, 松山恵子: Oscillation 法による呼吸抵抗温測定法. 呼吸と循環, 14: 405—410, 1966
- 25) Reid, L. and Millard, F.J.: Correlation between radiological diagnosis and structural lung changes in emphysema. *Clin. Radiology*, 15: 307—311, 1964
- 26) McCarthy, D.S., Spencer, R., Green, R. and Millic-Emili, J.: Measurement of closing volume as a simple and sensitive test for early detection of small airway disease. *Am. J. Med.*, 52: 747—753, 1972
- 27) Anthoniesen, N.R., Bass, H., Oriol, A., Place, R.E.G. and Bates, D.V.: Regional lung function in patients with chronic bronchitis. *Clin. Sci.*, 35: 495—511, 1968
- 28) Rodman, T. and Sterling, F.H.: *Pulmonary emphysema and related lung disease*. 1969, Mosby, Saint Louis.
- 29) Cherniack, R.M., Cherniack, L. and Naimark, A.: *Respiration in Health and Disease*. pp. 391, 1972, Saunders, Philadelphia.
- 30) 鈴木輝康: エロゾルシンチグラムの肺局所機能評価における意義, II. エロゾルシンチグラムによる COPD の気道内流体力学的考察 (投稿中)
- 31) DeNardo, G.L. and DeNardo, S.J.: *The Lung*, (*In*) Freeman, L.M. and Johnson, P.M. ed.: *Clinical Scintillation Imaging*. 2nd Edition, pp. 461—536, Grune and Stratton, New York.
- 32) 石井 靖: RI による呼吸機能の評価, 久田欣一編「核医学動態機能検査法」pp. 175—197, 1979, 永井書店, 大阪.
- 33) Wright, R.R.: Bronchial atrophy and collapse in chronic obstructive pulmonary emphysema. *Am. J. Path.*, 37: 63—77, 1960
- 34) Dayman, H.: Mechanics of airflow in health and in emphysema. *J. Clin. Invest.*, 30: 1175—1190, 1951
- 35) 中村 隆, 滝島 任, 菅野光洋: 換気速度曲線について—特に肺気腫, 肺結核ならびに気管支喘息—. 肺 4: 1—14, 1957
- 36) Suzuki, T., Ishii, Y., Itoh, H., Yonekura, Y., Hamanaka, D. and Torizuka, K.: Evaluation of aerodynamic change in the airway of patients with chronic obstructive pulmonary disease using radioaerosol scintigraphy. *J. Nucl. Med.*, 19: 675, 1978
- 37) Ito, H., Smaldone, G.C., Florek, R.S., Wells, W.H., Swift, L. and Wagner, H.N. Jr.: Generation of monodispersed radioaerosol for scintillation imaging. *J. Nucl. Med.*, 19: 675, 1978
- 38) Ito, H., Smoldone, G.C., Swift, D.L., Proctor, D.F., Douglass, K.H., Alderson, P.O. and Wagner, H.N. Jr.: Effect of carrier gas on the distribution of inhaled aerosols. *J. Nucl. Med.*, 19: 676, 1978