吸入肺シンチグラフィーによる下気道粘液線毛輸送の検討

—総合的評価システムの開発—

京都大学胸部疾患研究所　感染・炎症学，第一内科
松井　保憲，網谷　良一，久世　文幸

京都大学医学部附属病院　放射線部
伊藤　春海

（1992年1月23日受付）

はじめに

ヒトは大気を吸入して生活している限り，大気中の病原微生物の侵入の脅威に常に曝されている．しかしながら，気道や肺に容易に感染が成立しないのは精緻に構築された感染防御機構が気道・肺に備わっているからである．最初の侵入門戸である気道における最も重要で且つ最前線の防御機構は気道上皮線毛とその表面を覆う粘液との協調作用によって営まれる粘液線毛輸送機構である．すなわち，上気道のフィルター装置を通り抜けた病原微生物や種々の粉塵は下気道の粘膜上皮を覆っている粘液層に捉えられた後，気道線毛上皮の表面に密生している線毛の運動によって粘液と一緒に喉頭方向へ輸送され速やかに気道外へ排除される．これによって，気道での病原微生物の増殖や粉塵による気道上皮傷害の発生を未然に防いでいる．このように粘液線毛輸送機構が正常に機能している限りは下気道に感染が成立しないが，何らかの先天的あるいは後天的な要因によってこの防御機構が障害されると侵入した病原微生物が長時間気道に留まることになり，この間に気道で増殖すると共に種々の気道傷害性物質や粘液分泌促進物質などを産生放出し，益々排除され難い環境をつくり，自らの常在化ひいては感染症の成立へと進む[1),2),3)]。また粘液線毛輸送機構の破綻が解消されない限り一旦成立した気道感染症の完治は望めないばかりか，むしろ次第に感染の増強拡大を呈することになる[1)]．

以上のように粘液線毛輸送能の障害と慢性気道疾患（慢性気道感染症）の発症・進展とは密接に関連しているため，病態の理解，治療法や予後の判定のためには気道の粘液線毛輸送能を何らかの方法で的確に評価することが重要である．これまでに *in vitro*, *in vivo* の両面で様々な工夫が為されてきたが，各々一長一短があり，十分満足のいく方法が確立されているとは必ずしも言えない．*in vitro* の方法としては患者の気道上皮線毛のビート数測定，気道線毛上皮の形態学的検討，患者喀痰のカエル口蓋粘膜上での移送速度の測定などが行われているが，これらはあくまで気道粘膜の状態や気道液の性状など諸因子の内の一面を捉えているに過ぎず全体を把握するには無理がある．したがって患者の気道内での粘液輸送の状況をできる限り侵襲を加えない条件下で *in vivo* に捉えることがどうしても必要となる．これまでに様々な方法が開発されているが，非侵襲的な方法に共通するのは放射性エアロゾルを吸入させた後のクリアランスを見る点である．Pavia らのシンチレーション・カウンターによる方法[4)]，井沢らが開発したシネ・シンチグラフィー[5)]，Yeates らの multidetector probe を用いた方法[6)] など各々特徴を有し且つ有用性も認められているが，一方では各々の方法に内在する隘路を打開できない

表1　対　象

症例 No.	年齢 (yr)	性	喫煙歴	慢性副鼻腔炎	喀痰量 (ml/day)	喀痰培養	$FEV_{1.0}$%	VC (%pred)
- 気管支拡張症 -								
1	39	F	N	+	10	-	91.0	97.2
2	57	F	N	+	10- 20	S.pneumoniae	88.0	106.7
3	72	M	E	+	20	-	85.1	67.1
4	49	F	N	+	20- 24	P.aeruginosa	80.5	61.9
5	48	F	N	+	5- 15	P.aeruginosa	80.0	81.7
6	15	M	N	+	3- 6	H.influenzae	79.8	94.3
7	62	F	N	+	10- 20	S.aureus	77.1	106.0
8	17	F	N	+	2- 6	P.aeruginosa	74.7	75.8
9	23	M	N	+	10- 20	P.aeruginosa	71.9	92.9
10	69	F	N	+	10	-	69.8	108.9
11	61	F	E	+	10- 25	-	59.6	91.5
Mean	46.5	M/F					78.0	89.5
SD	±20.5	3/8					± 8.9	±16.0
- びまん性汎細気管支炎 -								
12	66	F	N	+	10- 15	P.aeruginosa	72.6	59.6
13	62	M	E	+	6- 8	H.influenzae	68.6	111.6
14	74	M	E	+	30- 50	P.aeruginosa	68.3	71.9
15	52	F	N	+	40- 50	S.pneumoniae	60.0	73.7
16	18	F	N	+	5- 10	P.aeruginosa	55.8	56.0
17	65	F	N	+	15- 30	P.aeruginosa	46.8	42.0
18	61	M	E	+	15- 25	-	46.2	90.0
19	65	M	N	+	15- 20	P.aeruginosa	45.8	66.7
20	49	M	E	+	90-100	P.aeruginosa	42.3	44.5
Mean	56.9	M/F					56.3	68.4
SD	±16.4	5/4					±11.6	±22.0
- Kartagener症候群 -								
21	17	F	N	+	20- 50	S.pneumoniae	81.7	64.4
22	53	M	N	+	1- 4	-	79.7	78.5
23	42	F	N	+	2- 5	K.pneumoniae	78.4	76.5
Mean	37.3	M/F					79.9	73.1
SD	±18.4	1/2					± 1.6	± 7.6
- 健常対照群 -								
Mean	44.0	M/F					82.5	106.8
SD	± 4.0	4/2					± 9.3	± 16.4

N: non-smoker,　E: ex-smoker

でいることも事実である．当科で施行している吸入肺シンチグラフィーによる方法もまた方法論自体に伴う欠点を完全に解消するところまでは至っていないが，可能な限りそれを補うべく種々の工夫を加え，下気道の粘液線毛輸送能を総合的に評価するシステムとして日常の臨床に供している．

本稿では，当科の検査システムについて詳しく解説するとともに慢性気道疾患における気道粘液線毛輸送能の検討成績を報告する．

対　　象（表1）

当科に入院し当科の慢性気道疾患の検査プロトコールにしたがって検査を施行しえた慢性気道疾患患者23例を対象とした．内訳は気管支拡張症[7] 11例，びまん性汎細気管支炎[8] 9例，Kartagener 症候群 (primary ciliary dyskinesia)[2),3),9)] 3例．各疾患の診断の根拠は以下に示すとおりである．すなわち厚生省のびまん性汎細気管支炎（以下 DPB）の臨床診断基準[8]を満たし，胸部の high resolution CT にて細気管支病変を示唆する小結節病変をびまん性に認めたものを DPB と診断し，特有の3主徴（慢性副鼻腔炎，気管支拡張症，内蔵逆位）を有し，気道線毛の不動または非協調運動を確認できたものを Kartagener 症候群 (primary ciliary dyskinesia) と診断した．また前2者を除き，気管支造影か胸部 CT scan にて気管支の拡張性変化を認めたものを気管支拡張症（以下 BE）とした．年齢は BE 46.5±20.5 歳，DPB 56.9±16.4歳，Kartagener 症候群37.3±18.4歳。性別（男／女）は各々3例／8例，5例／4例，1例／2例。いずれの症例も症状安定期に検査を施行した．疾患群の喫煙歴に関しては ex-smoker は6例で他はすべて non-smoker であった．既往歴については全例に慢性副鼻腔炎を認めた．また殆どの症例は咳嗽・喀痰を主訴とし，一日平均10 ml 以上の喀痰を喀出していた．喀痰培養では多くの症例で *Pseudomonas aeruginosa*, *Hemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae* などを検出した．呼吸機能検査では DPB の約半数の症例で著明な1秒率の低下を認めたが，BE, Kartagener 症候群の症例では健常対照群と殆ど差は認められなかった．対照群としては現在および過去にいっさいの呼吸器疾患を有しない健常非喫煙者6例（男性4例，女性2例，平均年齢44.4±4.0歳）を用いた．

方　　法

（1）吸入方法および撮像方法

1）エアロゾル発生装置および吸入装置（図1）．

^{99m}Tc 標識人血清アルブミン溶液(0.5%w/v; 約10 mCi/ml) 2 ml を 5 l/min の酸素流量下にジェット式噴霧器（安西総業社製 AZ741）を用いてエアロゾル化させた．エアロゾルの粒子径は 4.4±1.4 μm (mass median aerodynamic diameter±geometric standard deviation) であった．発生したエアロゾルは回路変換器およびニューモタコグラフを通し，鼻栓をつけた被検者に座位でマスク吸入させた．被検者の呼吸様式の情報は，ニューモタコグラフ前後に設置した差圧トランスデューサーから呼吸同期装置に転送され，それにもとづいて回路変換器内の電磁弁の開閉を制御した．また，呼気中のエアロゾルは非逆流弁を通過後フィルターで捕獲した．前胸部で測定した全肺沈着 RI 量は健常人の場合約 2000 counts/second であり，このために必要な吸入時間は通常約4分であった．なお予め検査前に所定の呼吸様式の訓練を施行した．

2）エアロゾル吸入様式．

被検者間での吸入粒子の肺内沈着分布を可及的にそろえる目的で，吸入様式を次のように設

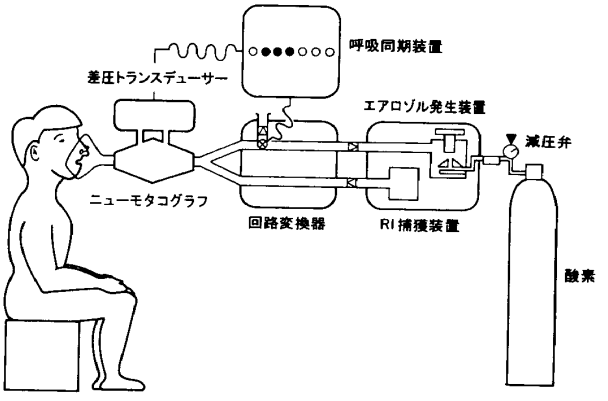


図1　エアロゾル発生および吸入装置

定した．被検者には毎分20回，1回換気量 500 ml の呼吸を行なわせた．この際，各換気毎の肺気量位の変化をニューモタコグラフ前後の差圧トランスデューサーから得た流量を積分することにより感知し，安静呼気位から 500 ml の肺気量位までエアロゾル粒子が吸入されるように電磁弁にて調節した．また，これを越えた時点でエアロゾル吸入から外気吸入に切り替わるように設定した．なお口腔内・食道内に付着した RI が関心領域に影響しないようにエアロゾル吸入終了直後に口腔洗浄および飲水をさせて除去した．さらに初期2時間の撮像中にも適宜飲水によって食道内の RI を除去した．

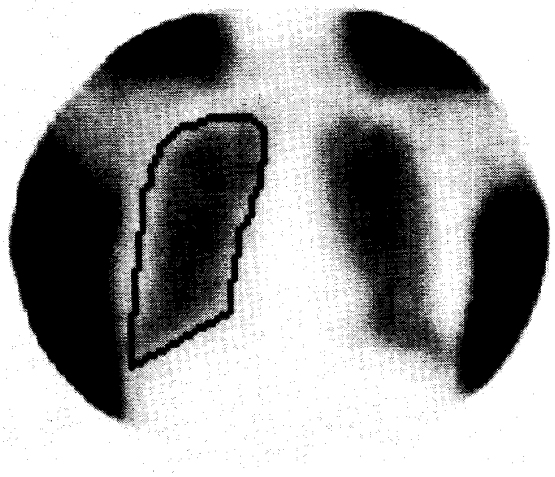


図2　関心領域設定方法

^{99m}Tc の平板線源を用いた transmission scan の像をもとに肺野辺縁に近似した関心領域を設定した．

3）関心領域設定方法（図2）。

気道病変症例のエアロゾル粒子の初期沈着分

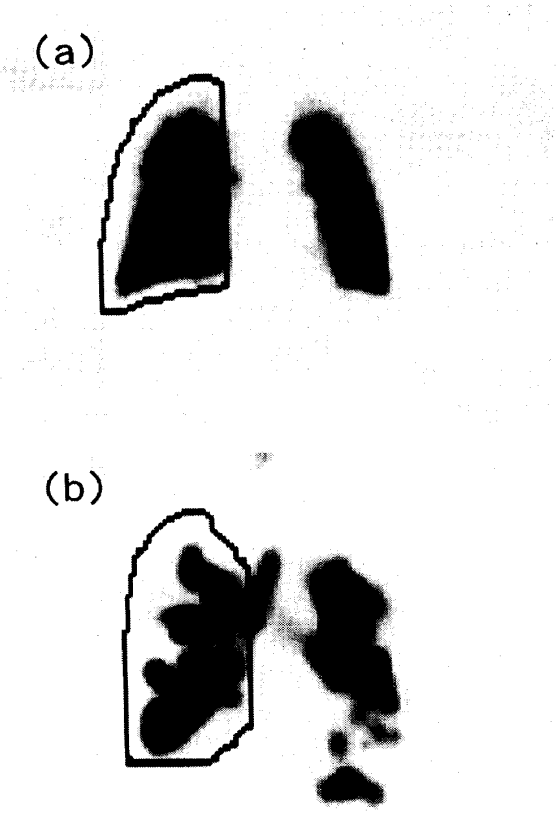


図3　健常者と気道病変患者の初期沈着像と関心領域（ROI）

健常人では肺野辺縁まで均等な粒子の沈着分布を認める（a）が，気道病変患者では非常に不均等な分布を示し（b）肺野辺縁の推定は困難である。なお，実線で囲んだ領域は transmission scan でもとめた関心領域である．

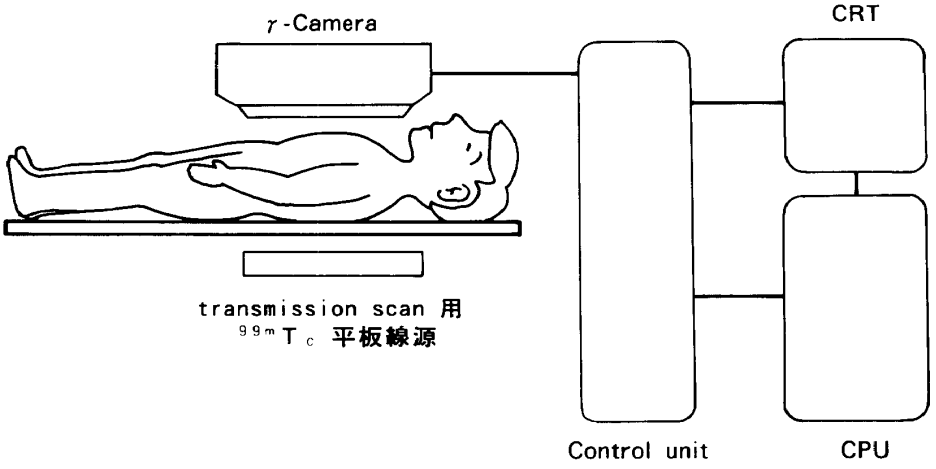


図4　吸入肺シンチグラフィーの撮像および解析装置

吸入後直ちに仰臥位とし，gamma camera を用いて64×64の matrix にて前胸部から撮像した．なお，transmission scan の際には背部に ^{99m}Tc の平板線源を設置し前胸部から撮像した．

布は非常に不均等であり，肺野の辺縁を推定することは不可能である(図3(b)). そこで図4のような ^{99m}Tc 平板線源を用いてエアロゾル粒子の動態観察時と同じ条件で撮像し，この transmission scan の像を基準に胸部X線上の肺野辺縁に近似した関心領域を左右肺別に設定した（図2）. 今回の検討では心臓の影響を受けにくい右肺に関心領域を設定し気管は除いた（原則として右肺としたが，左肺に限局する気管支拡張症では左肺に関心領域を設定し，病変が両肺に存在するときには病変の強弱にかかわらず右肺に設定した).

4）撮像方法（図4).

エアロゾル吸入後直ちに仰臥位とし，gamma camera を用いて前胸部から撮像した. 特に初期2時間は，気道クリアランス能の主要な因子である粘液線毛輸送能の評価を目的として，もう一つの主要な因子である咳嗽を極力制限した上で，64×64の matrix にて20秒毎に連続的に画像収集を行った. その後は咳嗽制限を解除し，6時間目および24時間目にも撮像した.

5）SPECT 撮影.

吸入したエアロゾル粒子の沈着分布を3次元的に評価するために初期の連続2時間撮像後に single photon emission computed tomography (SPECT) を64×64の matrix にて20秒毎に64方向，360°で撮像した.

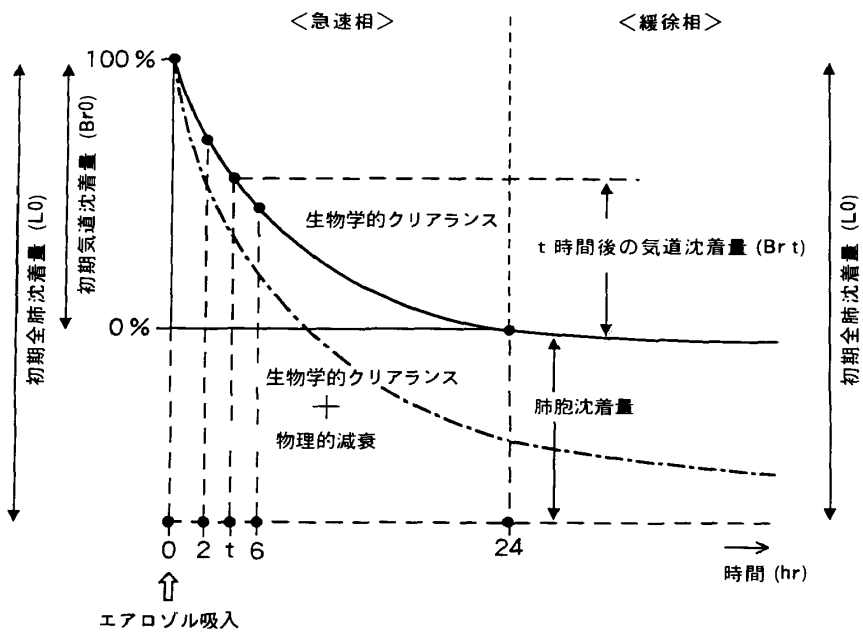
6）呼吸機能検査.

エアロゾル吸入直前に呼吸機能検査を施行し，肺活量・1秒量を測定した.

（2）気道クリアランスの指標

図5は Pavia ら[4),10)]の気道クリアランスのシェーマを改訂したものである. 破線は関心領域における全肺沈着量の時間放射能曲線を示し，実線はそれを^{99m}Tc の物理的減衰に基づいて補正した後の生物学的減衰によるクリアランス曲線を表わしている（実際の生物学的減衰によるクリアランス曲線は各時間 t における実測値を e^{-kt} で除することでもとめられる. ただし，$k=0.693/T_{1/2}$, $T_{1/2}(^{99m}Tc)=6.01$(hour)).

有線毛領域である気道に沈着した粒子は24時間以内にほぼ完全に排除されるといわれる



(Modified from a schematic diagram by D.Pavia, Eur J Respir Dis 64 (suppl127): 41-56, 1983)

図5　全肺および気道クリアランス曲線

破線の曲線は関心領域における全肺沈着量の時間放射能曲線を示し，実線はそれを ^{99m}Tc の物理的減衰に基づいて補正した後の全肺の生物学的減衰を表している. この曲線は，24時間目の全肺沈着量を肺胞沈着量とみなした時，各時間の全肺沈着量から肺胞沈着量を差し引くことで気道内の沈着量の経時的変化（気道クリアランス）を表している.

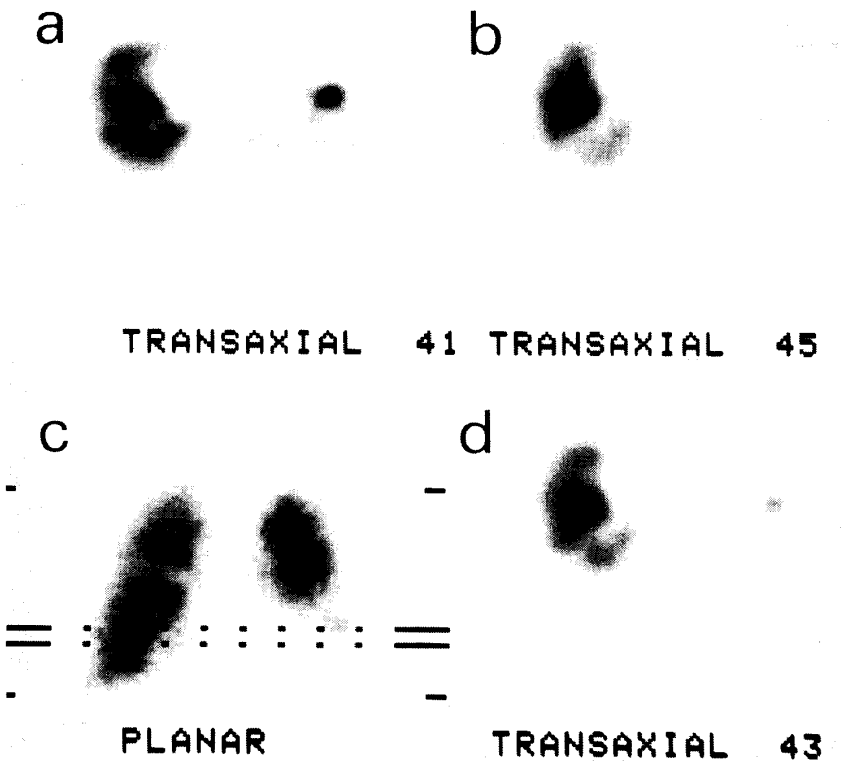


図6　SPECT 像（症例9）

咳嗽制限下2時間目の前面像（planar 像）（c）と SPECT 像（a, b, d）．前面像では右下肺の沈着は比較的均一であったが，SPECT 像では中枢気道の過剰沈着と病変部の沈着低下の所見を認めた．

図7　胸部 CT 写真（症例9）

両側下葉に索状影や粒状影，気管支壁肥厚所見を認める．

が[11),12),13)]，一方肺胞に沈着した粒子の生物学的半減期は数カ月と極めて長い[14)]．したがって24時間目の全肺沈着量は吸入直後の肺胞の沈着量とほぼ同じとみなすことができるため、これを肺胞沈着量 (alevolar deposition：ALV) とした．したがって，気道内の沈着量の経時的変化は，各時間の全肺沈着量からこの肺胞沈着量を差し引くことでもとめられる[10)]．このような前提のもとに以下の指標を設定した．

1）初期気道沈着率 (Br0/L0, initial bronchial deposition ratio) (%)；吸入直後の時点での全肺沈着 RI 量 (initial whole lung deposition：L0) に対する気道沈着 RI 量 (initial bronchial deposition：Br0, すなわち L0 から ALV を減じた量）の比率．

吸入直後の粒子の肺内沈着分布は，健常人では肺野辺縁までほぼ均等であるが（図3（a）），気道病変例では中枢気道の沈着増加に伴い非常に不均等(図3（b））となる。この分布の差異は後の粒子動態に影響を及ぼし，中枢気道の粒子沈着が多いほど見かけ上のクリアランスがよくなる．しかし，通常の前面像のみでは沈着状態の2次元的な情報しか得られず，エアロゾル沈着部位の的確な評価は困難である．図6は気管支拡張症例(症例9）にエアロゾル吸入後，咳嗽制限下2時間目に施行した SPECT 像である．胸部 CT（図7）では両側下葉に粘液栓と思われる索状影や粒状影，気管支壁肥厚を認め，図6（c）の吸入後2時間目の通常の前面像 (planar 像) では両肺門部の過剰沈着と左下・右上中肺の沈着低下を認めたが，右下肺の沈着は比較的均一であった．しかしながら，SPECT 像（図6 a，b，d）によって右下肺の中枢気道の過剰沈着と病変部の沈着低下を確認することができた．本例では咳嗽制限解除後に著明な気道残留率の低下を認め，中枢気道に過剰沈着していた粒子が咳嗽により除去された結果と推定できた．このように SPECT 像は定性的に沈着部位を表現する指標であり，定量的な指標である Br0/L0 と総合して検討すれば吸入直後の粒子の沈着分布の違いをより的確に評価することが可能である．図8は慢性気道感染症も含め本法を施行した全症例に関しての1秒率と Br0/L0 の関係を示したものであるが，両者には逆相関の関係を認めた．このことから Br0/L0 は気道の閉塞性障害の程度を反映する指標とみることもできる．

1）気道残留率 Brt/Br0, bronchial retention ratio) (%)；吸入直後に気道に沈着した RI 量 (Br0) に対する t 時間後に気道に残留している RI 量 (Brt) の比率．

咳嗽制限を継続中の2時間目および咳嗽制限

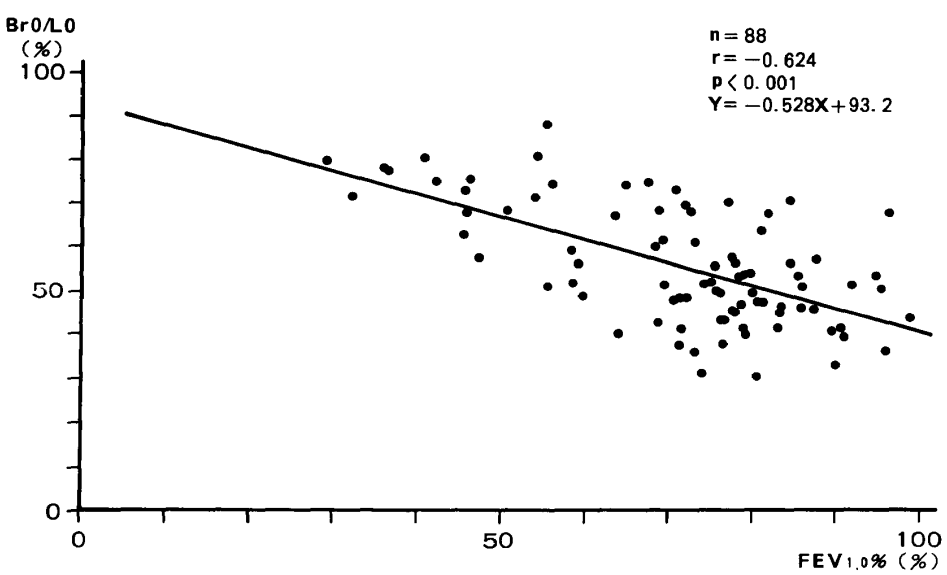


図8　$FEV_{1.0}$% と Br0/L0 との関係

慢性気道疾患を含めた種々の症例の吸入肺シンチグラフィー検査施行前の $FEV_{1.0}$% と Br0/L0 との関係．逆相関関係を認める．

を解除した後の6時間目の気道残留率 (Br2/Br0, Br6/Br0) を求めた．なお2時間目までは咳嗽制限をしており Br2/Br0 は気道クリアランス能のうち咳嗽の効果を除いた粘液線毛輸送能を反映していると考えられる．この初期2時間の気道残留率の変化を気道クリアランス曲線として示した（図13，16，19）．

3）気管粘液輸送速度 (TMV：tracheal mucus velocity) (mm/min.)；気管粘膜上の気道液塊 (bolus) の移動速度．以下の2法を用いて計測した．

i）吸入後咳嗽制限下に2時間連続して撮像して得た気管粘膜上の気道液塊 (bolus) の動態を図9の様に画像上で直接観察し，一定時間後の移動距離 (pixel 数) から速度を算出した (1 pixel＝6.25 mm)。但し，bolus は気管分岐部より喉頭側のものを対象とし，逆行した bolus は計測対象から除外した．

ii）bolus を明瞭に捉えられない場合には図10に示すように気管上の距離と集積値の histogram を求め，一定時間後のピークの偏位を参考に速度を算出した（図11）．なお図11のX軸は gamma camera の pixel の位置と対応し，頭側縁と尾側縁の距離は 400 mm である．

4）有意差検定：疾患群と対照群との間で検定を行った．その際，対応のない2群間の検定として等分散の検定後，分散が等しい場合には Student の t 検定を用いて有意差を検討し，分散が等しくない場合には近似 t 検定として Cochran-Cox の検定を行った．

成　　績（表2）

健常対照例および疾患群の代表例を呈示した後，全症例の成績について述べる．

1．代表例の呈示（健常対照者1例，慢性気道疾患2例）．

（1）健常対照者，31歳，男性（図12，図13）．

図12は本例の初期沈着像 (initial)，咳嗽制限下の2時間目の像 (2h)，咳嗽制限解除後の6時間目の像 (6h) および24時間目の沈着像 (24 h) である．Br0/L0 は42.8%で初期沈着像は均等な分布を示していたが，以後も時間経過にかかわ

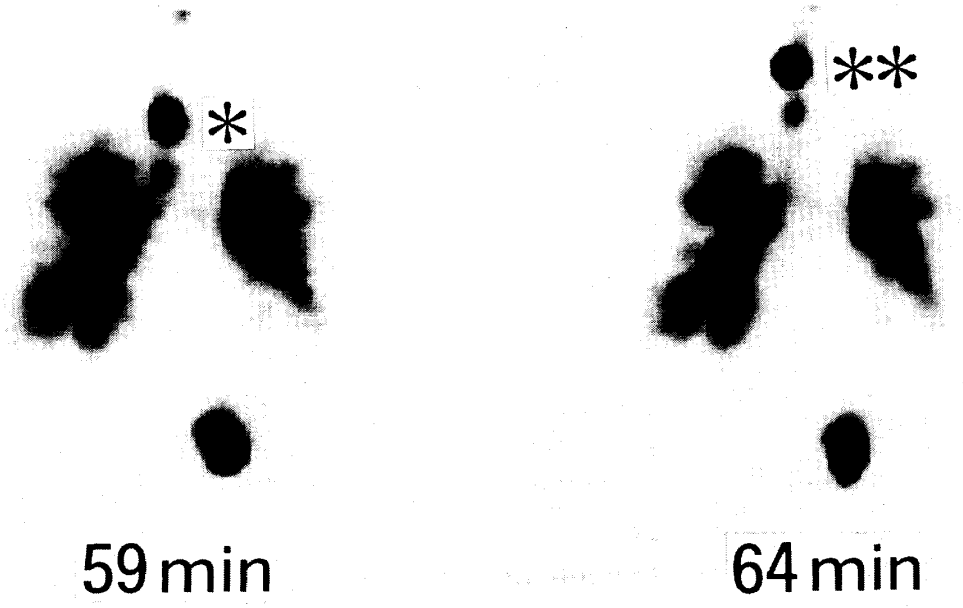


図9　TMV の測定法 (1)

気管粘膜上の気道液塊 (bolus) の経時的な動態を画像上で直接観察し，一定時間後の移動距離 (pixel 数) から気管粘液輸送速度 (TMV：tracheal mucus velocity) を求めた．この場合では撮像開始59～64分の5分間に bolus が＊から＊＊まで移動しており，この移動距離から速度を算出した．

表2　成　績

症例	咳嗽数+	Br0/L0 (%)	Br2/Br0 (%)	Br6/Br0 (%)	bolus数+	mean TMV (mm/min.)
Ⅰ. 咳嗽制限可能群						
1). Br0/L0 < 47.9 % (健常対照群の mean + SD)						
- 気管支拡張症 -						
1	0	41.1	68.0	49.8	3	2.2
2	4	45.9	60.8	43.9	0*	-
7	4	42.8	70.6	39.3	0*	-
- びまん性汎細気管支炎 -						
12	5	47.7	82.3	60.5	5	5.8
- Kartagener症候群 -						
22	0	39.9	69.8	51.2	4	10.7
23	0	44.9	70.8	41.1	0*	-
Mean	2.2	43.7	70.4	47.6	2.0	6.2
SD	± 2.4	± 3.0	± 6.9	± 7.9	± 2.3	± 4.3
2). Br0/L0 ≧ 47.9 % (健常対照群の mean + SD)						
- 気管支拡張症 -						
3	0	55.8	60.0	29.6	3	0
4	3	49.1	48.1	30.9	6	7.9
5	6	53.3	63.3	44.6	1	1.6
6	0	69.0	59.5	28.8	0*	-
8	0	51.7	87.6	48.7	1	0
9	0	48.2	72.2	43.1	0*	-
10	0	51.2	75.9	40.9	1	1.4
11	0	55.8	81.0	36.5	3	5.7
- びまん性汎細気管支炎 -						
13	2	52.0	72.2	45.2	0*	-
14	8	68.2	64.4	43.6	1	-
15	0	74.1	74.9	29.5	4	2.1
18	0	72.7	78.4	41.3	0*	-
20	0	57.1	81.3	44.8	0*	-
Mean	1.5	58.3	70.7	39.0	1.5	2.7
SD	± 2.7	± 9.3	±11.0	± 7.1	± 1.9	± 3.0
Ⅱ. 咳嗽制限不可能群						
- びまん性汎細気管支炎 -						
16	70	51.5	76.1	50.1	6	1.4
17	34	75.2	36.4	18.3	5	0
19	45	62.5	82.4	36.5	1	0
- Kartagener症候群 -						
21	90	44.4	70.1	45.7	2	0
Mean	59.8	58.4	66.3	37.7	3.5	0.4
SD	±25.2	±13.4	±20.5	±14.1	± 2.3	± 0.7
Ⅲ. 健常対照群						
Mean	0	41.5	58.7	41.8	3.6	6.7
SD		± 6.4	± 9.6	± 9.1	± 1.8	± 2.0

+ 初期2時間連続撮像中に観察した数
* TMVを計測し得るbolusを認めない例

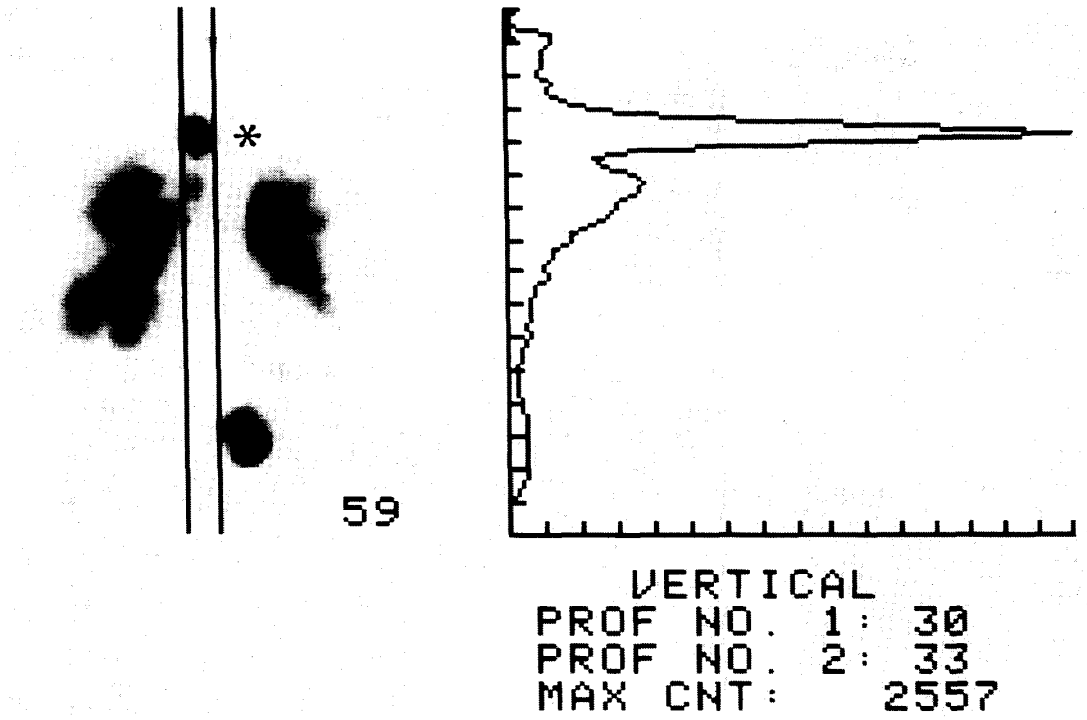


図10　TMV の測定法 (2)-1

気管粘膜上の気道液塊 (bolus) が明瞭に捉えにくい場合には，気道液塊の気管上の位置とそのRI 量をヒストグラムにした．

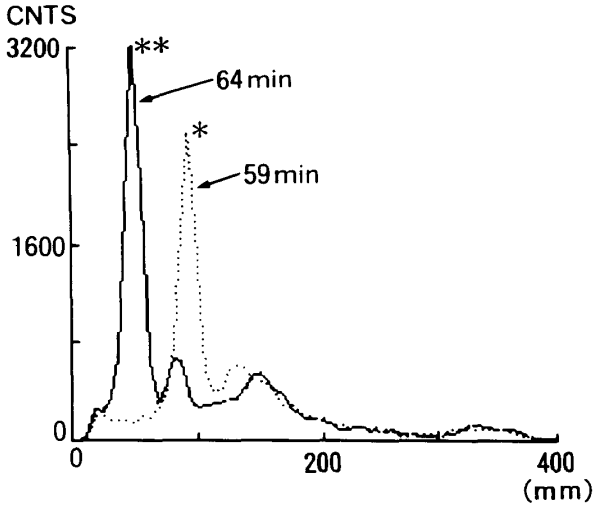


図11　TMV の測定法 (2)-2

観察開始時点から一定時間後に得られた図10のヒストグラムを観察開始時点の同様のヒストグラムに重ね合わせることにより，気道液の RI 量のピークの偏位が明瞭になる．この偏位距離から TMV を求めた．

らずほぼ均等な分布を示していた．気道クリアランス曲線（図13）は咳嗽制限下でも順調な RI 量の減少を呈し，2時間目の気道残留率 (Br2/Br0) は62.6%まで減少し，咳嗽制限を解除した後の気道残留率 (Br6/Br0) は40.2%に低下していた．また，TMV は 7.6±1.2 mm/min. であったが，bolus としては捉えられない波状の気道液の動きも認めた．

（2）気管支拡張症例，61歳，女性．

—症例11—（図14，図15，図16）

咳嗽，喀痰（10～25 ml/日）を主訴とし，喀痰培養では常在菌のみを検出した．胸部X線写真（図14）では両中下肺野に粒状影と tram line を認めた．Br0/L0 値は55.8%を示し初期沈着像（図15, initial）では両肺門領域の過剰沈着 (hot spot) と肺野辺縁部の沈着減少を認めた初期2時間は咳嗽を全く認めず，気道クリアランス曲線（図16）の勾配は非常に緩やかであった．2時間目の像（図15，2 h）も初期沈着像 (initial) の hot spot が僅かに縮小したのみで Br2/Br0 は81.0%と高値であった．しかし，咳嗽制限解除後の6時間目 (6 h) の像では，著明な沈着の減少を認め Br6/Br0 は36.5%であった．また，TMV 測定に適当な bolus 数は3個に過ぎず，TMV は 5.7±1.0 mm/min. であっ

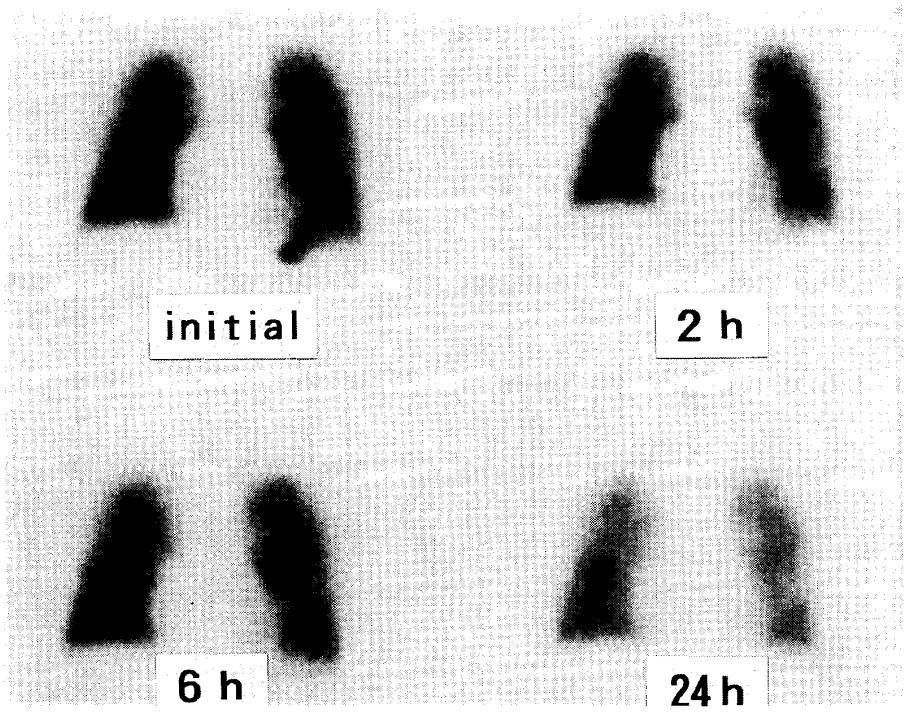


図12　吸入粒子沈着後の経時変化（健常対照者）
時間経過にかかわらずほぼ均等な沈着分布を認めた．

図13　気道クリアランス曲線（健常対照者）
咳嗽制限下でも順調に RI 量の減少を認めた．

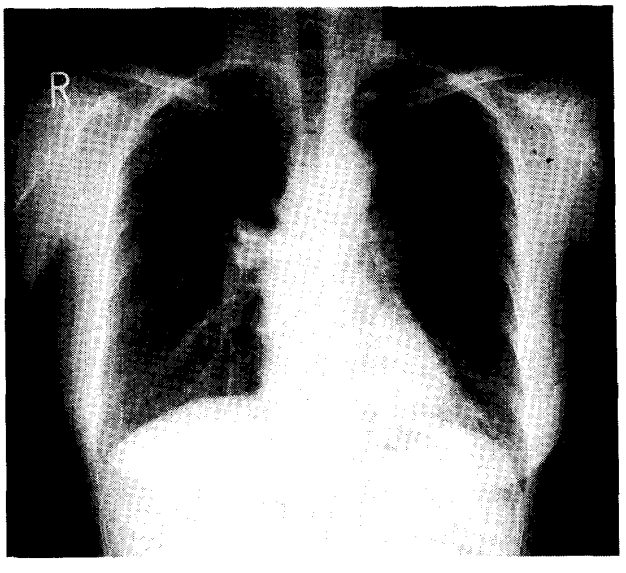


図14　胸部X線写真（症例11）
両側中下肺野に粒状影と tram line を認めた．

た．

（3）びまん性汎細気管支炎例，62歳，男性．

—症例13—（図17，18，19）

咳嗽，喀痰（50 ml/日）を主訴とし，喀痰培養にて *H. influenzae* を検出した．胸部X線写真（図17）では，両肺の過膨張と両側中下肺野の tram line，網状影および小粒状影を認めた．Br0/L0 は52.0%を示し初期沈着像（図18, initial）では高沈着域と低沈着域が交互に配列し，肺野内側では著明な hot spot 形成を認めた．初期2時間は全く咳嗽を認めず，気道クリアランス曲線（図19）の勾配は極めて緩やかであった．2時間目の像（図18, 2 h）は症例11の場合と同様に初期沈着像（initial）と殆ど変化なく，Br2/

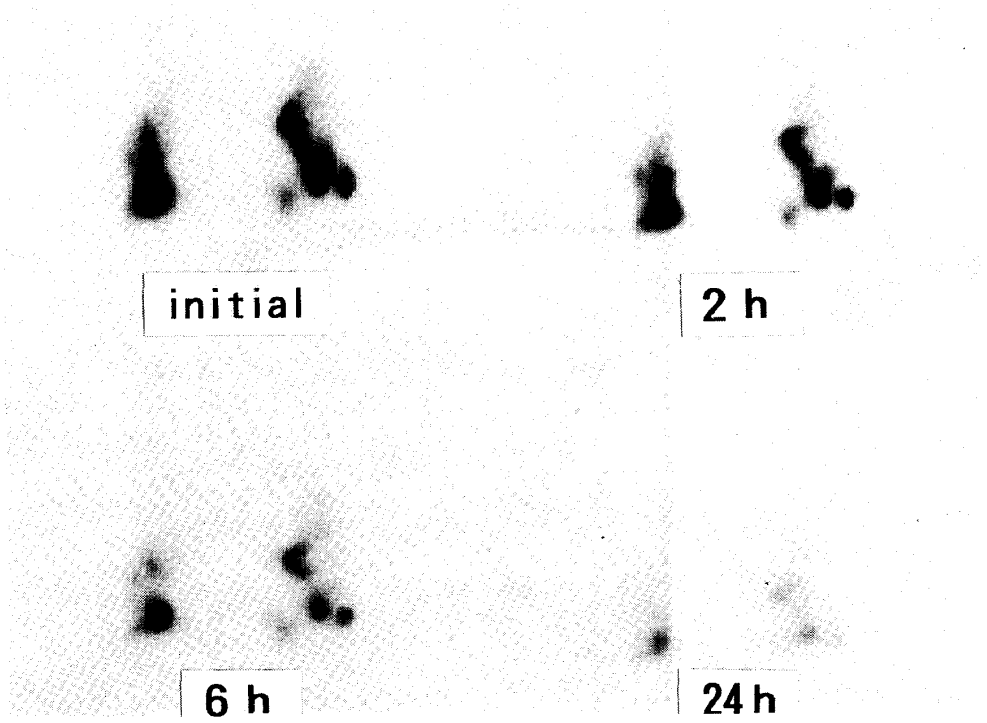


図15　吸入粒子沈着像の経時的変化（症例11）
咳嗽制限下の2時間後の像 (2h) は吸入直後の像 (initial) と著変なく過剰沈着 (hot spot) と肺野辺縁の沈着減少を呈したが，咳嗽制限解除後の6時間目の像 (6h) では著明な沈着減少を認めた．

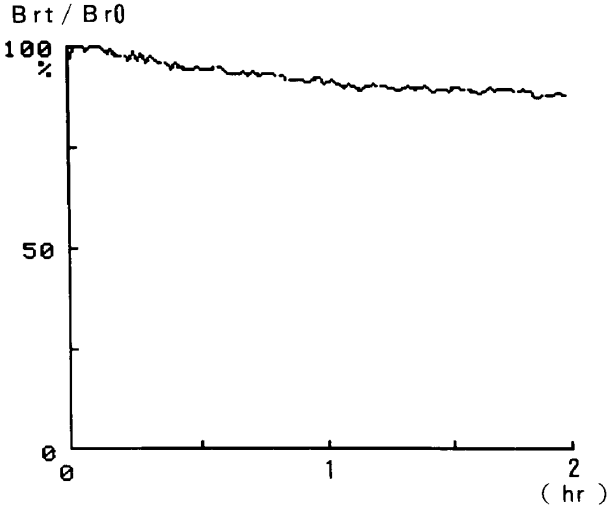


図16　気道クリアランス曲線（症例11）
非常に緩やかな RI 量の減少を認めた．

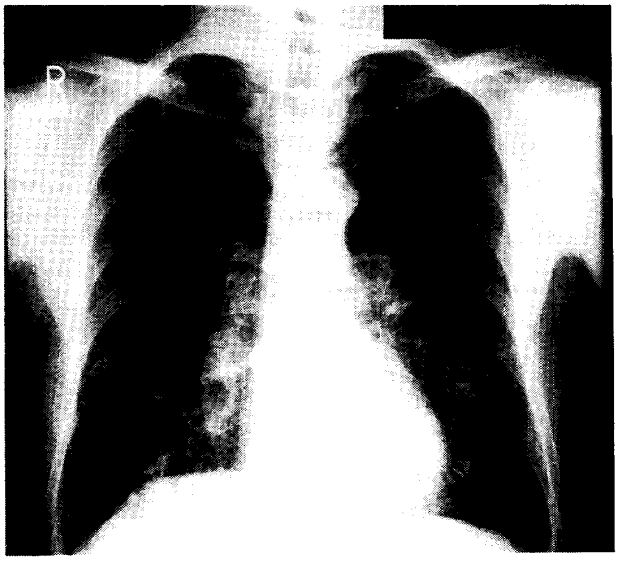


図17　胸部X線写真（症例13）
両肺の過膨張と両側中下肺野の tram line，網状影および小粒状影を認めた．

Br0 は72.2%と高値であった．さらに症例11とは異なり，咳嗽制限解除後の6時間目の像 (6 h) でも相変わらず hot spot の残存を認め，また Br6/Br0 は45.2%と高値を示し，咳嗽の作用も含めた気道クリアランスの障害が示唆された．なお本例では気管を上行する bolus を捉えることができず，TMV の計測は不可能であった．

II．全症例の成績

慢性気道疾患群を咳嗽制限が行えたか否かにより2群に分類した（表2）．

すなわち初期2時間の連続撮像中に咳嗽を殆ど認めず，この間の気道クリアランス能が咳嗽

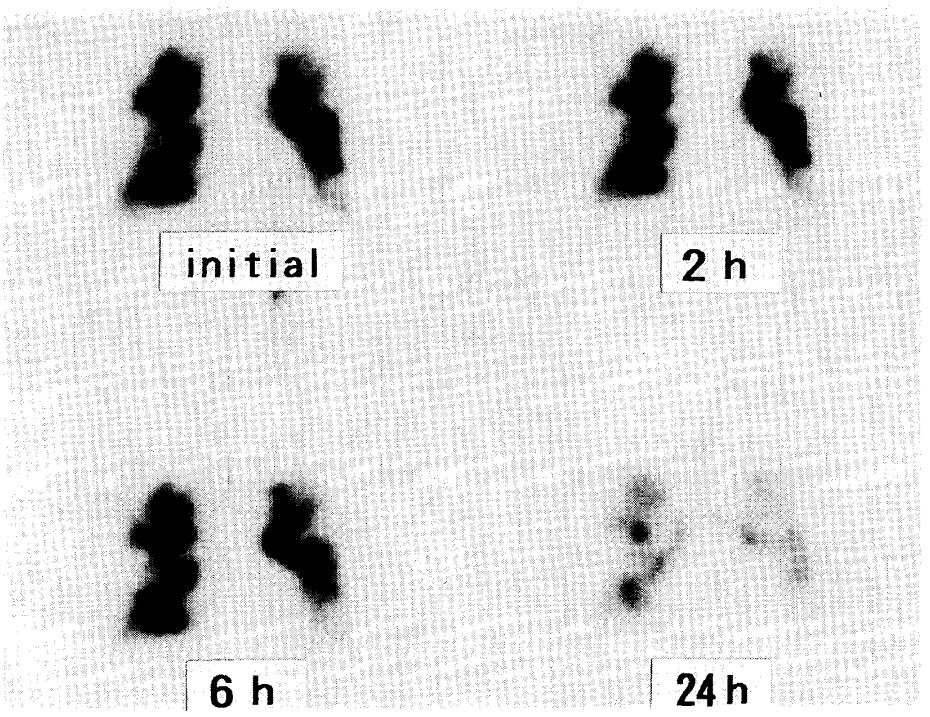


図18　吸入粒子沈着後の経時的変化（症例13）
吸入直後の像 (initial) と咳嗽制限下の2時間後の像 (2h) は殆ど差がなく，咳嗽制限解除後の6時間目の像 (6h) でも沈着粒子のわずかな肺門側への集束を認めたにすぎなかった．

の効果を除外した粘液線毛輸送能を反映していると考えられる群（咳嗽制限可能群：19例）と，当初から頻回に咳嗽を呈し全経過を通じて咳嗽による気道クリアランス効果も加わっていると考えられる群（咳嗽制限不可能群：4例）の2群に分類して検討した．なお表2の咳嗽数とは初期2時期の連続撮像中に認めた咳嗽回数である．

（1）咳嗽制限可能群の成績．

1)．咳嗽制限可能群全症例の成績（図20，図21）．

咳嗽制限可能群全19例についての成績を図20，図21に示す．Br0/L0 は症例間のバラツキがかなりあるものの疾患群で有意に高値を示した（図20）．とくに DPB で著明高値を呈する例が多かったが，これらは概ね閉塞性障害の程度を反映するものであった（表1，表2）．次に同じ19例についての Br2/Br0 と Br6/Br0 の検討では，Br2/Br0 は疾患群で有意に高値をとり粘液線毛輸送機能の障害が示された．しかしながら咳嗽制限解除後4時間にわたって自由に咳嗽を行わせた後の Br6/Br0 は両群間で全く差を示さなかった（図21）．即ち咳嗽の効果によって粘液線毛輸送能の障害が代償されたものと考えられる．

上記の検討に際しては両群間での Br0/L0 の違いを考慮しなかったが，本来気道クリアランスを正確に評価しようとすれば両群間におけるエアロゾルの気道沈着分布をできるかぎり同一にし，クリアランス開始時の位置を揃える必要がある．したがって，次に Br0/L0 を疾患群と対照群の間で可及的に揃えて比較検討する目的で，咳嗽制限が行えた疾患群19例から Br0/L0 が健常対照群の mean±SD 以内（ここでは35.1～47.9%に相当）の値を示した6例を選び出し，Br2/Br0 と Br6/Br0 に関して対照群との比較検討を行った．また Br0/L0 が47.9%以上を呈した13例についても，中枢気道へのエアロゾル沈着が SPECT によって確認され最初から対照群よりもクリアランスされ易い状況にあったことも踏まえた上で健常対照群との間で Br2/Br0, Br6/Br0 の比較検討を行った．

2)．Br0/L0 が47.9%（健常対照群の Br0/L0 の mean＋SD）未満の症例の成績（図22）．

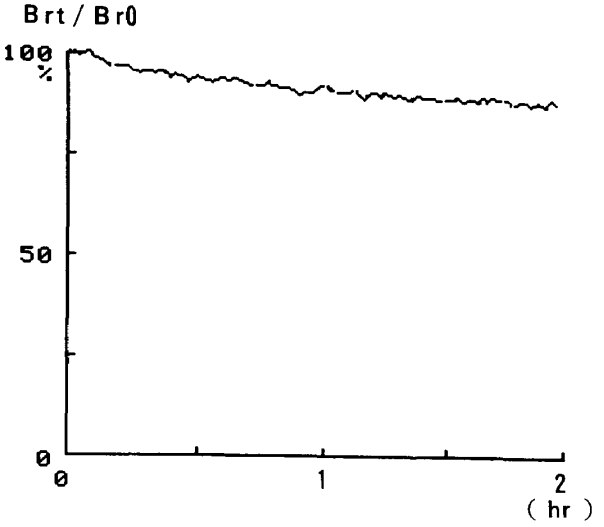


図19　気道クリアランス曲線（症例13）
曲線の勾配は非常に緩やかであった．

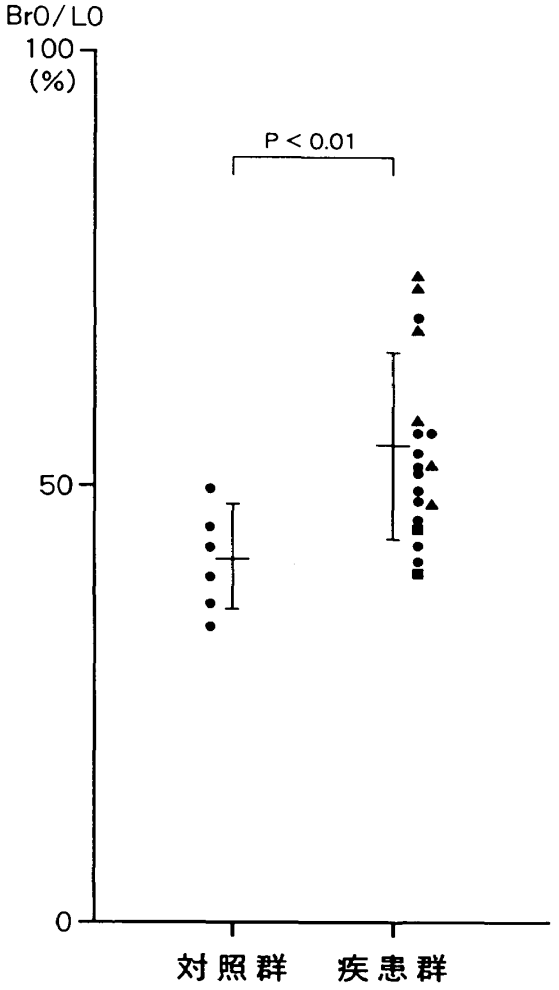


図20　咳嗽制限可能群全症例および対照群の初期気道沈着率（Br0/L0）

疾患群の Br0/L0 は症例によりかなりのバラツキがあるものの対照群よりも有意に高値を示した．また，疾患別では DPB で高値を呈する例が多かった．
疾患群の標示；● は BE 例，▲ は DPB 例，■ は Kartagener 症候群例を示す．

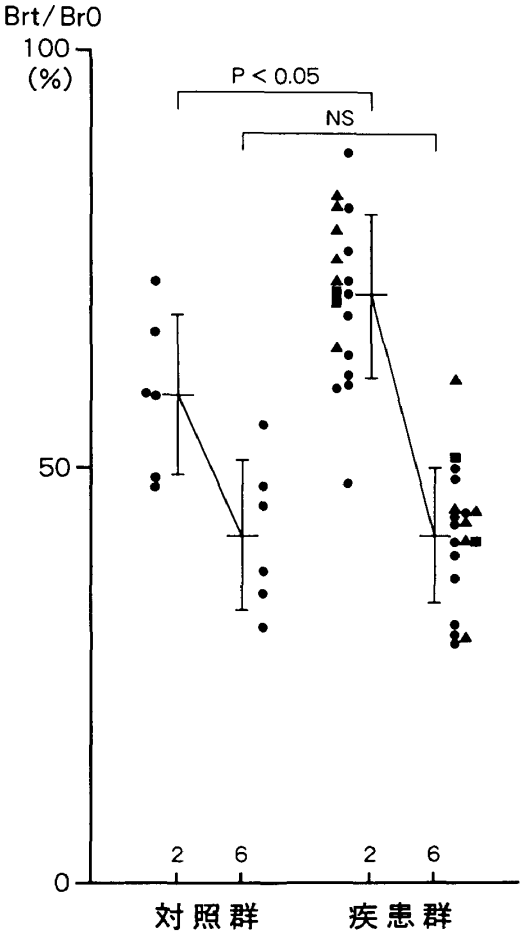


図21　咳嗽制限可能群の全症例および対照群の気道残留率（Brt/Br0）

咳嗽制限下の気道残留率（Br2/Br0）は疾患群で有意に高値を示した．一方，咳嗽制限解除後の気道残留率（Br6/Br0）は両群間で有意差を認めなかった．
疾患群の標示；● は BE 例，▲ は DPB 例，■ は Kartagener 疾候群例を示す．

図22(a)に示すように両群間で Br0/L0 に差がなく気道沈着状態はほぼ同様と考えられた．咳嗽制限下の Br2/Br0 は有意に疾患群で高値を示し（図22(b)），疾患群での粘液線毛輸送能の低下が示された．また咳嗽制限解除後の Br6/Br0 は両群間で差がなく，疾患群では気道クリアランスにおける咳嗽による代償的役割の大きいことが示唆された．

3)．Br0/L0 が47.9%（健常対照群の Br0/L0 の mean＋SD）以上の症例の成績（図23）．

群分けした経緯から当然のことながら疾患群で Br0/L0 は著しく高値を示し（図23(a)）SPECT 所見でも中枢気道の過剰沈着を認め，対照群と比べてよりクリアランスされ易い状況

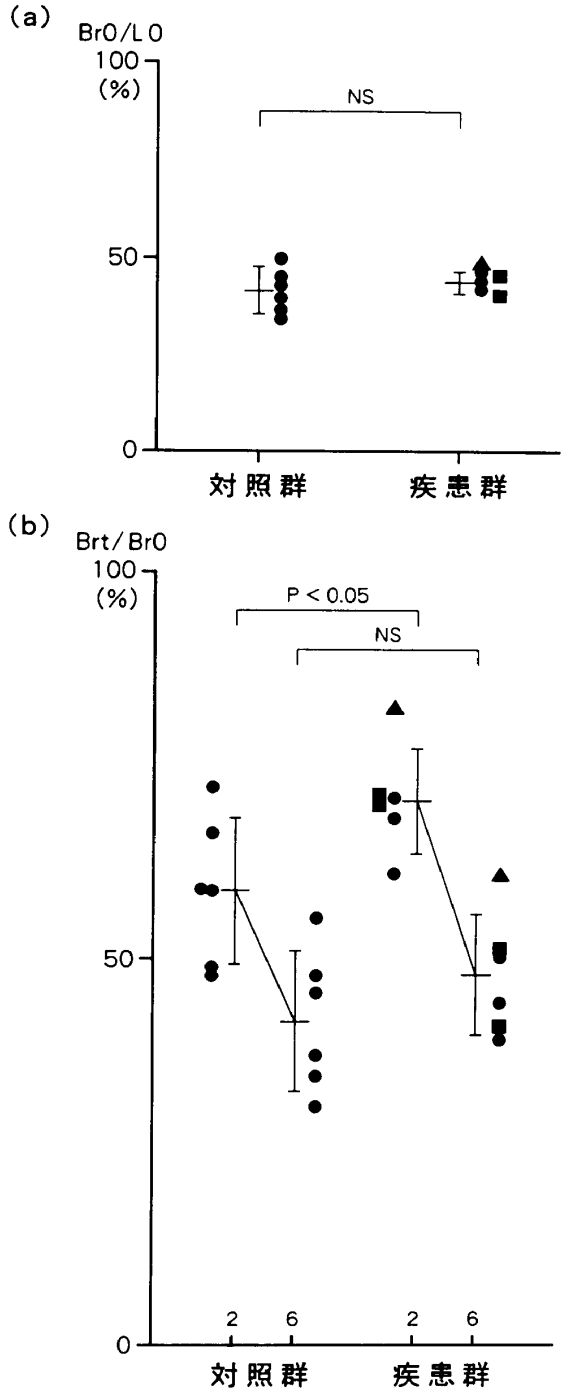


図22　咳嗽制限可能でかつ Br0/L0 が47.9%未満の症例の成績

初期気道沈着は対照群とほぼ同様の状態であったが(a)，咳嗽制限下の Br2/Br0 は疾患群で有意に高値を示し，咳嗽制限解除後の Br6/Br0 は両群間で有意差を認めなかった(b).
疾患群の標示；● は BE 例，▲ は DPB 例，■ は Kartagener 症候群例を示す.

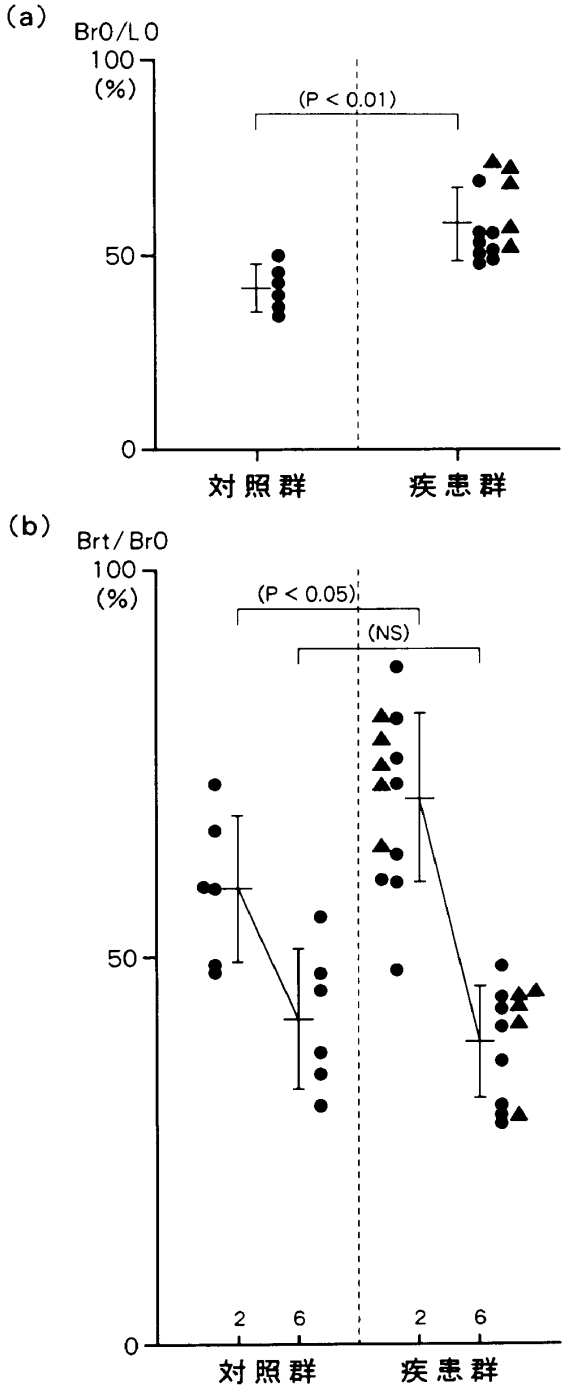


図23　咳嗽制限可能でかつ Br0/L0 が47.9%以上の症例の成績.

疾患群の初期気道沈着率は高値であったが(a)，咳嗽制限下の Br2/Br0 は疾患群で高値を示し，咳嗽制限解除後の Br6/Br0 は対照群よりもむしろ低い傾向を示した(b).
疾患群の標示；● は BE 例，▲ は DPB 例，■ は Kartagener 症例群例を示す.

であった．このような状況下においても Br2/Br0 は疾患群で高値を示し(図23(b))，疾患群での粘液線毛輸送能の著しい障害が示された．

疾患群では咳嗽制限解除後の Br6/Br0 は著明に低下しむしろ対照群よりも低い傾向を示した．疾患群では SPECT 像で中枢側気道の沈着が

高度であったことから咳嗽の繰り返しによる効果を反映した結果と考えられた.

4). 疾患別の成績.

表2，図20に示すように Br0/L0 に関しては DPB 症例で比較的高値をとるものが多かったが，表1に示すように閉塞性換気障害の高度な例が DPB 症例に多かったことによるものと考えられる. 気道クリアランスを示す指標である Br2/Br0, Br6/Br0 に関しての個々の疾患の間の比較については各疾患毎の対象症例数が少なく推計学的な解析を行うことができなかったが，Br0/L0 を可及的に揃えた検討からは Br2/Br0, Br6/Br0 が DPB でやや高い傾向が窺えた. また当初の予想に反して，先天的な線毛運動障害を基礎に発症する疾患である Kartagener 症候群でも Br2/Br0, Br6/Br0 は他の疾患と殆ど差がなかった.

（2）咳嗽制限不可能群の成績（図24）

4例のみの検討であるが，Br0/L0 は疾患群で有意に高値を示した. 初期気道沈着状況の異

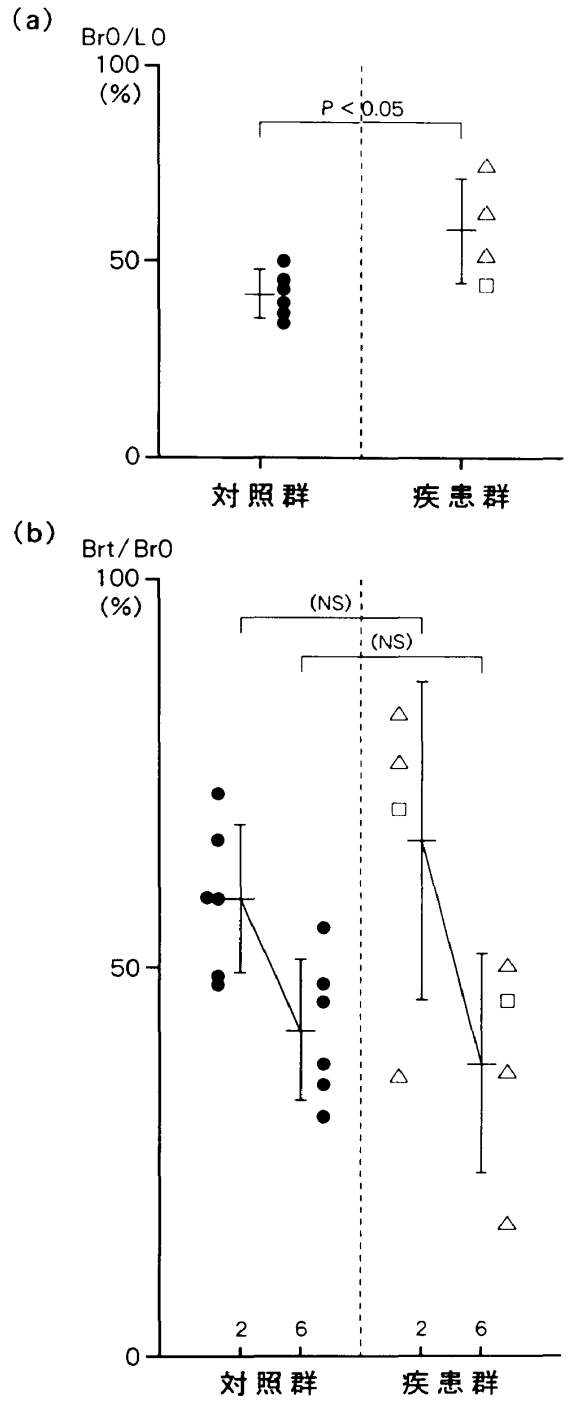


図24　咳嗽制限不可能群の成績

初期気道沈着率は疾患群で有意に高値であったが(a)，頻回の咳嗽にもかかわらず Br2/Br0 は疾患群で高値を示す症例が多かった. また，Br6/Br0 は対照群と殆ど差を認めなかった(b).
疾患群の標示；△は DPB 例を表わし，□は Kartagener 症候群例を示す.

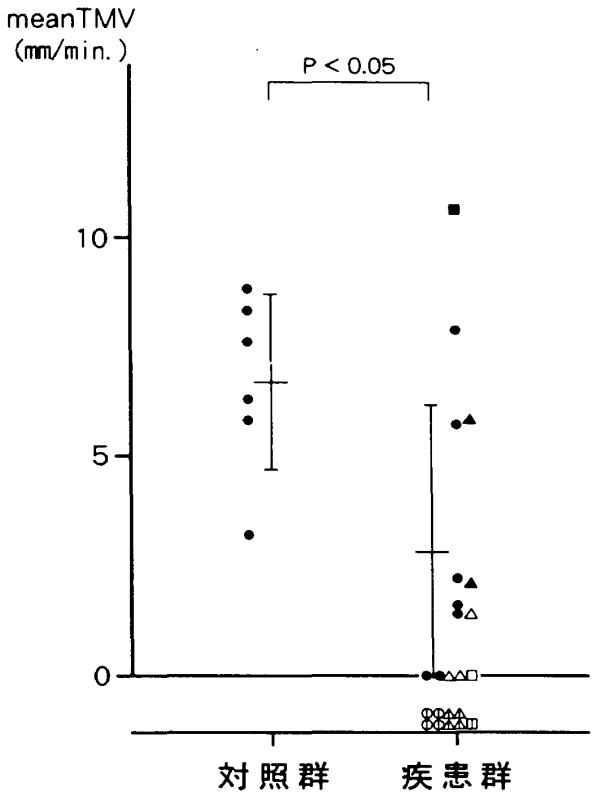


図25　各群の TMV の比較

14例では TMV の測定が可能な bolus を認めたが，対照群に比して有意に低値を示した. 疾患群の残りの9例では bolus を全く認めないか，たとえ認めても逆行・迷入などを生じ TMV の測定は施行できなかった.
疾患群の標示；●，○は BE 例. ▲，△，◫は DPB 例. ■，□，◫は Kartagener 症候群例を示す. 但し，△，□は咳嗽制限不可能群の例であり，最下段に表示した①，⚠，◫は TMV の測定ができなかった例である.

なる両者を同列に比較することはできないが，ちなみに行った Br2/Br0 の検討では頻回の咳嗽にもかかわらず疾患群で高い傾向を認め，疾患群での気道クリアランスの低下が示唆された．また Br6/Br0 値は対照群と殆ど差を認めず，長時間の咳嗽の繰り返しによる効果と考えられた．なお咳嗽制限不可能群は症例数が少なく Br0/L0 にもとづく分別検討は行っていない．

（3）気管粘液輸送速度 (TMV) の検討（図25，表2）

咳嗽制限不可能群の症例についても咳嗽のおさまっている時期を選んで TMV の測定を行うことができたため，疾患群23例全例を対象として検討した．そのうち14例で TMV の測定が可能な bolus を認めたが，健常対照群との比較では TMV は有意に低値を示した．表2に示す bolus 数は初期2時間連続撮像中に認めた気管を上行する気道液塊 (bolus) の数を示すが，疾患群のうち9例では bolus を全く認めないか，たとえ認めても逆行する bolus であるなどの理由で TMV の測定を行うことができなかった（これからの症例は図25の最下段に①，△，□で表示）．TMV の測定からは除外されたものの，これらの所見もまた気管における粘液線毛輸送能の障害を示すものと考えられる．

考　　察

気管支拡張症・びまん性汎細気管支炎などの慢性気道感染症の発症および進展には，気道の感染防御機構，中でも粘液線毛輸送能の障害が大きく関与している[1),2),3)]．エアロゾル吸入肺シンチグラフィーは，これら慢性気道感染症のみならず気管支喘息などの慢性気道疾患における粘液線毛輸送能を *in vivo* に総合的に評価することを目的として開発された検査法である．気管支鏡を用いた粘液線毛輸送能の検査法[15),16)]とは異なり，非侵襲的に種々の疾患あるいは病期における粘液線毛輸送能を評価しうる点で臨床的に意義のある検査法である．

しかしながら，このような有用性にもかかわらず，検査に長時間を要するために患者側および施設側の双方に時間的負担をかけ，未だルーチンの臨床検査法にはなっていない．また，エアロゾル粒子を用いた検査法であるが故に吸入様式の設定や結果の解析の際には，エアロゾルの特性を十分に考慮する必要があるなどの繁雑な問題も含んでいる[5),10),17)]．以下にこれらの問題点を明確にするとともに当科での吸入肺シンチグラフィー検査の特徴を示し，ついで慢性気道疾患における粘液線毛輸送能の検討成績について考察する．

問題点の第1は吸入様式の設定についてである．本検査は気道に沈着した粒子の動態を経時的に観察することによって粘液線毛輸送能を評価することを企図したものであり，被検者間で吸入直後の気道内の沈着粒子の分布が全く同一であることが理想的である．しかしながら，実際のエアロゾル粒子の肺内沈着分布は粒子径・吸入様式（吸入速度，1回換気量，呼吸回数など）・気道の開通性などの影響を受けるため，吸入条件によっては同一健常人でさえ全く異った沈着分布を呈することになる[17),18),19),20),21)]．このように粒子の沈着分布を均等にそろえることは実際上不可能であるが，可能な範囲で初期沈着の分布を均一にするため吸入粒子径・1回換気量・呼吸回数を一定にした上で安静呼気位から一定量吸入させるという吸入様式を採った．

第2の問題点は吸入直後の初期気道沈着の差違の評価についてである．前述のように吸入様式を可能な限り一定にしても，程度の異なる疾患肺を有する被検者間で初期沈着分布を均一化することは甚だ困難である[19),21),22)]．しかも，粒子の沈着分布が異なると関心領域からの粒子の排出状況に大きな違いが生まれ，本法による粘液線毛輸送能の評価に当初から有利，不利が生ずることになる．したがって，検討に際しては各々の初期気道沈着状態を評価するための指標が必要となる．簡易な定性的指標としては，粒子の過剰沈着像や肺野辺縁の沈着欠損像から初期気道沈着状態を型分類する方法[23),24),25)]がある．また，定量的な指標としては肺胞沈着率 (alveolar deposition ratio) や後述する penetration index (PI)[17)]などが用いられている．Pavia ら[10)]は，吸入24時間後の全肺沈着量を肺胞沈着

量と仮定し，その初期全肺沈着量に対する比率を肺胞沈着率 (alveolar deposition ratio) としている．この仮定の根拠は，有線毛領域に沈着した粒子は24時間以内にクリアランスされるのに対し，肺胞に沈着したエアロゾルは非常に緩徐にクリアランスされ，その生物学的半減期は数カ月と極めて長いという事実である[11),12),14)]．我々も吸入24時間後の全肺沈着量を肺胞沈着量とみなし，初期全肺沈着量 (L0) から肺胞沈着量を差し引いた値を初期気道沈着量 (Br0) と定義し，その初期全肺沈着量に対する比率を初期気道沈着率 (Br0/L0) として肺胞沈着率に代わる指標として用いた．この指標は図8に示すように閉塞性障害が高度なものほど高値を示し[18)]，中枢部気道への過剰沈着を反映していることがSPECT 像による解析の結果から裏付けられた．なお，この指標を導くには24時間後の測定が必要であるという手技上の繁雑さのため，予測式で肺胞沈着率を導き出している施設もある[26)]．

もう一つの定量的指標である PI は吸入直後の初期沈着において，肺門領域の単位面積当りの粒子沈着量に対する外側肺野領域の単位面積当りの粒子沈着量の比率で示される．実際は，図2のような transmission scan から肺野辺縁を決定し，仰臥位の2次元的全肺野面積を求める．ついで通常は，全肺野面積の1/3にあたる ROI を肺門領域に設定して PI を求める．病変がびまん性かつ均等であれば，PI は初期沈着状態を表わす良い指標と考えられるが，図3(b)のように気道疾患では通常肺門領域においても肺野辺縁部と同様に不均等沈着を呈するため，PI の数値のみでは沈着状態を十分に評価することはできない[21),27)]．以上のような理由で当科では，エアロゾル粒子の初期沈着分布を表す定量的指標として Br0/L0 を用いた．初期気道沈着率は，いわば気道クリアランスにおけるスタート位置の違いを表すものであるため気道クリアランスの評価の際にはこの指標に十分な配慮を要する．

以上のような問題点をふまえて当施設での吸入肺シンチグラフィーの従来法との違いについて次に述べる．まず，咳嗽による気道クリアランスへの影響を考慮して従来の方法[5),10),28),29)]と異なり吸入後2時間は極力咳嗽を制限してシネモードで20秒毎に連続的に撮像した．2時間目以降は咳嗽制限を解除して咳嗽による効果をも合わせた気道クリアランス機能を検討した．この方法によって咳嗽の効果を除いた粘液線毛輸送能を従来の方法により厳密に評価することができたと同時に多量の気道液を伴う慢性気道疾患における咳嗽の重要性の再確認にもつながった．次に関心領域の設定にあたっては transmission scan を用いることにより（図2，3，4）過不足なく一側肺をカバーする関心領域を設定することができた．さらに SPECT による粒子沈着像の解析を併用することにより気道病変の局在の3次元的な評価とともに，中枢側気道への過剰沈着の確認も可能となった．また，総合的な評価をめざす意味から，一側肺の関心領域からのクリアランスのみならず，気管粘膜上の気道液の移動速度をも合わせて測定している点も強調されるべきであろう．

つぎに慢性気道疾患における成績について考察する．データの解析時に用いた主要な指標は気道残留率 (Brt/Br0) であるが，これは前述したように初期気道沈着量，さらにさかのぼれば肺胞沈着量をもとにした指標であり，肺胞沈着量をどのように決めるかによって大きく影響される．便宜上24時間後の全肺沈着量を肺胞沈着量とみなすことができるといわれているが，気道クリアランスが極端に低下している病態では24時間後でも気道のクリアランスが完了していない可能性があり[17),29)]，このような場合には初期気道沈着量とその後の気道残留量は共に実際よりも低くとらえられ，気道クリアランスが実際以上に良好に評価されることになる．また，病変が高度の領域には粒子が十分吸入されず粒子沈着量も減少し，結局は比較的健常な領域に沈着した粒子のクリアランスを主に評価することになり，やはり同様にクリアランスを実際以上に良好に評価することにつながる．また，多量の気道液の貯留や器質的狭窄などによって中枢側気道への沈着が極めて高度な場合には，わ

ずかな咳嗽によっても影響を受けて粒子がすぐに関心領域外へ排出されてしまうためクリアランスが見かけ上良好に評価される．このような気道液の多量貯留や高度の器質的狭窄を伴う，進行した気道疾患症例ほど，本法では気道クリアランスが過大評価されるという避けられない属性を有しているが，それにもかかわらず後述するように気道疾患症例で Br2/Br0 が高値を示したことは TMV の所見ともあわせて粘液線毛輸送能の障害を明確に示すものと考えられる．

さらに詳細に成績を検討してみると，咳嗽制限可能群中 Br0/L0 が健常対照群と同等の症例の咳嗽制限下の気道残留率 (Br2/Br0) は健常対照群よりも有意に高値を示したことから粘液線毛輸送能の低下が明確に示された．また Br0/L0 が対照群よりも高値の咳嗽制限可能群では中枢側気道のエアロゾル沈着が著しく一層排除されやすい状況であったにもかかわらず，咳嗽制限下の気道残留率 (Br2/Br0) は高値を示し，粘液線毛輸送能のさらに高度な障害が示唆された．一方咳嗽制限を解除した後4時間にわたって自由に咳嗽をさせるとエアロゾルの初期気道沈着状況の如何にかかわらず気道残留率 (Br6/Br0) は健常対照群と殆ど差を認めなくなることから慢性気道疾患（慢性気道感染症）では咳嗽によるクリアランス効果が大きく且つ極めて重要であることが明確に示された．ただし初期沈着像や SPECT の所見からも明らかなように気道疾患では中枢気道の沈着が高度なこと，肝腎の病変部へはエアロゾルが十分に吸入されないことなどから本法では気道疾患における気道クリアランス障害の程度を常に軽く評価することになる．したがって頻回の咳嗽によって Br6/Br0 が健常対照群と殆ど差がなくなったといっても，それは咳嗽効果によって粘液線毛輸送能障害をある程度代償できたということを意味するに過ぎない．

以上のように従来の方法とは異なり咳嗽制限を行うことで咳嗽の効果を除いた粘液線毛輸送能の障害をより的確に評価することが可能であった．また SPECT を用いることによって中枢気道の粒子沈着状況を把握することができ，咳嗽の影響を受けやすい状況であったか否かを考慮に入れた評価が可能であった[30]．

また気管粘液輸送速度 (TMV) はエアロゾルの初期沈着分布による影響を受けない唯一の粘液線毛輸送能の指標として重要である．TMV の計測が可能であった症例の検討では対照群に比し有意に低下を認めたが，2時間の観察中に bolus を確認できなかった症例や bolus の逆行・迷入などを呈した症例も少なからずみられた．bolus の逆行・迷入は明らかに粘液線毛輸送能の障害を示す所見とされているが[28),32)]，bolus が明瞭に確認できない場合は，即粘液線毛輸送系の障害とはみなせず，次の二つの場合を想定する必要がある．一つは粘液線毛輸送能が著しく障害されている場合であり，他の一つは健常者の場合である[32)]．しかしながら，気道粘膜の傷害が高度のものほど bolus を認めず軽度になると bolus 数が増加する傾向を認めるとの報告[31)]もあり，疾患群で bolus を確認できなかったという所見は，bolus の逆行・迷入などとともに気道粘液線毛輸送能の障害を示唆する定性的所見の一つと考えられる．なお TMV 測定における手技上の問題として，エアロゾル吸入の際に頻回呼吸を加える[33)]など吸入様式を一部変更することであえて中枢気道への沈着をふやし評価可能な bolus 数を増加させることは可能であるが，あくまでも TMV は気管における粘液線毛輸送能のみを反映するものであり，我々は末梢気道の粘液線毛輸送能をも合わせて評価したいがためにそのような吸入様式を採ることを避けた．

各疾患別の粘液線毛輸送能については検討症例が少なく推計学的検討が行えなかったが，DPB で粘液線毛輸送能の障害が他疾患よりも強い傾向が窺えた．DPB では末梢気道の傷害がびまん性に存在しているのが特徴であり，したがって病変の広範な広がりが影響した可能性があるが，現時点で結論を出すには余りにも症例数が少なく，今後さらに症例の蓄積が必要である．なお今回検討した Kartagener 症候群3例の粘液線毛輸送能については予想に反し，他

疾患と比較してとくに高度な障害を認めなかった．この理由として，たまたま対象とした3例の呼吸機能がいずれも比較的良好であり病変自体が軽度であったこと，換気などによる粘液線毛輸送系以外の代償的な気道クリアランス機構が作用したことなどが考えられるが，この点についても更なる症例の追加検討が必要である．

以上，当科におけるエアロゾル吸入肺シンチグラフィーを用いた下気粘液線毛輸送能の評価方法および慢性気道疾患における成績を示したが，本法にかかわるいくつかの問題点について種々の工夫を重ねることによって気道粘液線毛輸送能と咳嗽による気道クリアランスの評価に有用な検査システムを作り上げることができたと考える。

謝辞　検査施行に際して御協力載いた放射線部RI室の曽我部康之氏，平井　要氏ならびに第一内科学教室の諸兄，また，検査装置の設定の段階から貴重な御助言を賜りました臨床生理学分野の三嶋理晃先生に深謝いたします．

参考文献

1) Cole, P. J. : Inflammation : a two-edged sword—the model of bronchiectasis, Eur. J. Respir. Dis., 69(Suppl 147) : 6-15, 1986.
2) Eliasson, R., *et al.* : The immotile cilia syndrome. A congenital ciliary abnormality as an etiologic factor in chronic airway infections and male sterility, New. Engl. J. Med., 297 : 1-6, 1977.
3) 網谷良一，他：Primary ciliary dyskinesia の臨床的並びに超微形態学的検討，日胸疾会誌，28：300-307, 1990.
4) Pavia, D., *et al.* : Techniques for measuring lung mucociliary clearance, Eur. J. Respir. Dis., 61 (suppl 110) : 157-177, 1980.
5) 井沢豊春，他：放射線エロソール吸入肺シネシンチグラフィー序説，核医学，18：167-173, 1981.
6) Yeates, D. B., *et al.* : A phoswich multidetector probe for measuring tracheal mucus velocity, Clin. Phys. Physiol. Meas., 5 : 313-320, 1984.
7) 岩田猛邦：閉塞性肺疾患と気管支拡張症，内科，61：417-421, 1988.
8) 谷本晋一，他：びまん性汎細気管支炎診断の手引について，厚生省特定疾患間質性肺疾患調査研究班昭和57年度研究報告書，42-52, 1983.
9) Sleigh, M. A. : Primary ciliary dyskinesia, Lancet, 29 : 476, 1981.
10) Pavia, D., *et al.* : Measurement of bronchial mucociliary clearance, Eur. J. Respir. Dis., 64 (Suppl 127) : 41-56, 1983.
11) Lippmann, M., Albert, R. E. : The effect of particle size on the regional deposition of inhaled aerosols in the human respiratory tract, Am. Ind. Hyg. Assoc. J., 30 : 257-275, 1969.
12) Camner, P., Philipson, K. : Human aleveolar deposition of 4 μm teflon particles, Arch. Environ. Health, 36 : 181-185, 1978.
13) Stahlhofen, W., *et al.* : Experimental determination of the regional deposition of aerosol particles in the human respiratory tract, Am. lnd. Hyg. Assoc. J., 41 : 385-398 a, 1980.
14) Morrow, P. E., *et al.* : The clearance of dust from the lower respiratory tract of man. An experimental study. In : Davies, C. N. ed., Inhaled particles and Vapours Ⅱ. London : Pergamon Press 351-359. 1967.
15) Friedman, M., *et al.* : A new roentgenographic method for estimating mucus velocity in airways, Am. Rev. Respir. Dis., 115 : 68-72, 1977.
16) Chopra, SK., *et al.* : Measurement of tracheal mucociliary transport velocity in humans—smokers versus non-smokers, Am. Rev. Respir. Dis., 119 (suppl) : 205, 1979.
17) Agnew, J. E., *et al.* : Airways penetration of inhaled radioaerosol : an index to small airways function ? Eur. J. Respir. Dis., 62 : 239-255, 1981.
18) Pavia, D., *et al.* : Effect of lung function and mode of inhalation on penetration of aerosol into the human lung, Thorax, 32 : 194-197, 1977.
19) Yaetes D. B., et al. : Characteristics of tracheobronchial deposition and clearance in man, Ann. Occup. Hyg., 26 : 245-257, 1982.
20) Gerrard, C. S., *et al.* : The relationship of aerosol deposition, lung size, and the rate of mucociliary clearance, Arch. Environ. Health, 41 : 11-15, 1986.
21) Agnew, J. E., *et al.* : Radioaerosol assessment of mucociliary clearance : towards definition of a normal range. Br. J. Rad., 59 : 147-151, 1986.
22) Ilowite, J. S., *et al.* : Relationship between tracheobronchial particle clearance rates and sites of initial deposition in man, Arch. Environ. Health, 44 : 267-273, 1989.
23) Itoh, H., *et al.* : Clinical observations of aerosol deposition in patients with airways obstruction, Chest, 80 : 837-840. 1981.
24) Ramanna, L., et al. : Radioaerosol lung imaging in chronic obstructive pulmonary disease : comparison with pulumonary function tests and roentgenography, Chest, 68 : 634-640, 1975.
25) 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．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，日本放射線学会雑誌，40：156-167, 1980.
26) Isawa, T., *et al.* : Estimation of alveolar deposi-

tion ratio of inhaled radioaerosol, Tohoku. J. exp. Med., 145 : 259-267. 1985.
27) Phipps, P. R., *et al.* : Comparisons of planar and tomographic gamma scintigraphy to measure the penetration index of inhaled aerosols, Am. Rev. Respir. Dis., 139 : 1516-1523. 1989.
28) 龍神良忠，他：エロソール吸入肺シネシンチグラフィによる気道粘液線毛輸送機構の研究—びまん性汎細気管支炎，肺気腫，および慢性気管支炎の比較検討—，日胸会誌，22 : 479-485, 1984.
29) Currie, D.C., *et al.* : Impaired tracheobronchial clearance in bronchiectasis, Thorax, 42 : 126-130, 1987.
30) Logus, J. W., *et al.* : Single photon emission tomography of lung imaged with ^{99m}Tc-labeled aerosol, J. Canad. Assoc. Rad. : 133-138, 1984.
31) Gerrard, C.S., *et al.* : The effects of acute respiratory virus infection upon trachal mucous tranport, Arch. Environ. Health, 40 : 322-325, 1985.
32) 手島建夫，他：気道粘液線毛輸送系の画像処理，呼吸，8 : 828-835, 1989.
33) Groth, S., *et al.* : Imaging of the airways by bronchoscintigraphy for the study of mucociliary clearance, Thorax, 43 : 360-365, 1988.

Evaluation of the Tracheobronchial Clearance in Patients with Chronic Bronchial Infections by an Integrated System using Radioactive Aerosol Inhalation Scintigraphy

Y. Matsui, R. Amitani, H. Itoh*, F. Kuze

Department of Infection & Inflammation, First Clinic of Medicine, Chest Disease Research Institute, Kyoto University,

* *Department of Radiology & Nuclear Medicine, Kyoto University Hospital, Kyoto, Japan*

It is widely accepted that the impairment of tracheobronchial clearance (TBC) are closely related to the development and the progression of chronic bronchial infections.

We investigated TBC in patients with chronic bronchal infections (bronchiectasis ; 11 cases, diffuse panbronchiolitis ; 9 cases and primary ciliary dyskinesia ; 3 cases) and also in 6 healthy subjects by a radioactive aerosol (^{99m}Tc-human serum albumin, $4.4 \pm 1.4\,\mu$m in diameter) inhalation scintigraphy with cough control in order to elucidate the relationships between impaired TBC and chronic bronchial infections. All subjects were not current smokers.

After 4-minutes inhalation of radioactive aerosols (tidal volume : 500 ml×20/min.), radioactivities in whole right lung were measured every 20 seconds for 2 hours serially and then measured at the time of 6 and 24 hours after inhalation. Immediately after the serial recording for 2 hours, single photon emission computed tomography (SPECT) was performed to assess the deposition pattern of radioactive aerosols. During the first 2 hours, all the subjects were instructed to avoid coughing as much as possible to evaluate the mucociliary clearance without cough effect. And then the subjects were allowed to cough between 2 and 24 hours after inhalation. All radiation counts were corrected for background radiation and physical decay of ^{99m}Tc. Because it is considered that the deposited aerosols are eliminated much more slowly in alveoli (biological half life : several months) than in airways (biological half life : several hours), the radioactivity remaining at the time of 24 hours was defined as alveolar deposition (ALV). Initial bronchial deposition (Br0) was defined as initial whole lung deposition (L0) minus ALV. We evaluated the TBC with following parameters ;

1) Br0/L0 (%) : ratio of initial bronchial deposition to initial lung (bronchial and alveolar) deposition

2) Br2/Br0(%), Br6/Br0(%) : bronchial retention ratio ; the ratio of bronchial deposition at the time of 2 and 6 hours after inhalation to initial bronchial deposition, respectively.

3) TMV (mm/min.) : tracheal mucus velocity (rate of shift of radioactive bolus on tracheal mucosa), which was measured during the period of first 2 hours under prohibition of cough.

The patients (23 cases) were divided into two groups with regards to cough control for the first two hours of the scintigraphy : cough-controlled group (19 cases) and cough-uncontrolled group (4 cases). The cough-controlled group was subdivided into two subgroups (group A and group B) according to Br0/L0 : group A $<$ 47.9% (mean + SD of Br0/L0 in healthy control) $\leqq$ group B. More proximal aerosol deposition was demonstrated in group B and cough-uncontrolled group by SPECT. Br2/Br0 was significantly elevated in group A ($p<0.05$) and group B ($p<0.05$) despite more proximal aerosol deposition, and also seemed to be elevated in cough-uncontrolled group, compared to healthy control. Br6/Br0 was, however, almost equal among all disease groups and healthy control, which suggested that cough played an important role in eliminating airway fluid in chronic bronchial infections and that the impaired mucociliary clearance might be partially compensated by the cough effect. TMV was significantly slower in disease groups (14 patients) than in healthy control. In the rest (9 patients) of the patients, any boli for the measurement of TMV were not detected on tracheal mucosa during the serial imaging for the first 2 hours, which also suggested the remarkable impairment of the mucociliary clearance.

We concluded that mucociliary clearance was impaired in patients with chronic bronchial infections and cough played very important roles in compensation of the impaired mucociliary clearance. We also concluded that our integrated system was very useful for evaluating the mucociliary clearance and the cough effect separately.