

氏 名 (本籍)                    三                    木                    まこと 誠

学 位 の 種 類                    医                    学                    博                    士

学 位 記 番 号                    医 博 第                    1 0 7 2                    号

学位授与年月日                    平 成                    3 年                    3 月                    28 日

学位授与の条件                    学位規則第 5 条第 1 項該当

研 究 科 専 攻                    東北大学大学院医学研究科  
(博士課程) 内科学系専攻

学位論文題目                    DIFFERENCE IN INHALED AEROSOL DEPO-  
SITION PATTERNS IN THE LUNGS DUE TO  
THREE DIFFERENTSIZED AEROSOLS.  
(粒度分布の異なる 3 種類の吸入エアロソールによ  
る肺内沈着の相違について)

(主 査)  
論文審査委員                    教授 本 宮 雅 吉                    教授 藤 村 重 文  
  
教授 滝 島                    任

# 論文内容要旨

## 【目 的】

吸入肺スキャンは現在、研究面では粘液線毛輸送系や肺胞上皮透過性の解析や薬物吸入の動態・効果の解析などに用いられ、臨床面では肺塞栓症の診断の際の換気血流ミスマッチの検出、また慢性閉塞性肺疾患を中心とした呼吸器疾患の局所肺機能の検査などに用いられている核医学的手法である。

吸入エアロソールの肺内沈着については過去に多くの研究がなされており、その沈着部位に関しては、エアロソールの粒子径・エアロソールのキャリアガスの成分・吸入ガス速度・エアロソールの温湿度・気道形状・吸入体位など多くの因子が関連していることが知られている。しかし、その主因子である粒子径に関しては、monodisperseなエアロソールで研究したものがほとんどであり、さらにIN VIVOのヒトにおける報告は少ない。

現在、入手可能なネブライザーはheterodisperseなエアロソールを発生するため、実際にネブライザーの発生する粒子径の粒度分布と肺内沈着パターンとの関係を調べることを目的とし本研究を行った。

## 【対 象】

正常人5人（平均年齢38.4歳）および呼吸器疾患患者20人（平均年齢63.8歳）を対象とした。

正常人は全て男性であり、患者は男性18人女性2人であり、疾患の内訳は、慢性閉塞性肺疾患8人（うち肺癌合併5人）、肺癌2人、肺炎2人、気管支拡張症2人、および肺結核・bullous lung・嚢胞性肺疾患・突発性間質性肺炎・bronchiolitis obliterans organizing pneumonia (BOOP)・気管支喘息がそれぞれ1名ずつであった。

## 【方 法】

ネブライザーA（重量中央径 $D_m=0.84\mu$ 、幾何標準偏差 $\sigma_g=1.73$ ）・ネブライザーB（ $D_m=1.04\mu$ 、 $\sigma_g=1.71$ ）・ネブライザーC（ $D_m=1.93\mu$ 、 $\sigma_g=1.52$ ）と粒度分布の異なる3種類のネブライザーを用いて、座位の被検者に $^{99m}\text{Tc}$ -HSA（human serum albumin）を吸入させた。そして、ガンマシンチカメラを用いて4方向（前面・後面・右側面・左側面）の肺スキャン画像をポラロイドカメラに撮像し、また解析のために $64\times 64$ マトリックスのデジタルデータとしてコンピューターに収録した。

次に3種の粒度分布のエアロソールによって得られたポラロイド画像の視覚的な比較・検討を行

い、さらにコンピューターに収録した前面像および後面像の放射能分布から、肺門から肺末梢へのエロソール沈着分布の度合いを示すNORMALIZED COUNT PROFILEを作成し、① COUNT PROFILEの最大値の座標 (Xmax)、② COUNT PROFILEの平均を示す座標 (Xmean)、③ COUNT PROFILEの標準偏差 (SD)、④ COUNT PROFILEの歪度 (Skewness)、⑤ COUNT PROFILEの尖度 (Kurtosis)、⑥ 肺泡沈着率 (ALDR) を数学的に求め、3種類の粒度分布の間で統計学的に比較した。

### 【結 果】

正常人の肺内沈着パターンはほぼ均一で、画像上3種間に有意な差は認められなかった。

しかし、肺疾患患者特に慢性閉塞性肺疾患患者では、エロソールの粒子径が大きくなると肺末梢へのエロソール透過性が減少し、不均一の度合いが強まることが視覚的に確認された。

また、エロソールの過剰沈着を示すHOT SPOTの数も、粒子径が大きくなるにつれて増加する傾向にあった。

さらに、粒子径が大きくなるにつれて統計学的にXmaxおよびXmeanは大きくなり、SDおよびALDRは減少したことから、エロソールの沈着分布がより中心大気道に移行し、NORMALIZED COUNT PROFILEは変化した。

### 【考 察】

吸入エロソールの粒度分布が重量中央径 $0.84\mu$ から $1.93\mu$ とわずか2倍に変化しただけで、中心大気道への沈着量が増加し肺末梢の透過性が減少してエロソールの沈着パターンが変化した。

この事から、行う研究・検査・治療などのそれぞれの目的に応じて、用いるエロソールの粒子径を考慮することが必要であると考えられた。

## 審査結果の要旨

エロソール吸入肺スキャンは現在、胸部疾患の基礎的および臨床的研究に広く用いられている核医学的手法である。吸入エロソールの肺内沈着については、今まで多くの研究がなされており、その沈着部位に影響を与える因子として、理論的には吸入エロソールの粒子径・エロソールの温湿度・エロソールのキャリアガスの成分・吸入ガス速度・気道形状・吸入体位などが挙げられてきた。しかし、その主因子である粒子径に関しては、monodisperseなエロソールで研究されたものがほとんどであり、さらにin vivoのヒトでなされた報告は少ない。

著者はこの点に着目し、粒子径の異なったheterodisperseなエロソールを発生する3種類のネブライザーを用いて、正常人および呼吸器疾患患者に対し、Technetium標識 ( $^{99m}\text{Tc}$ -) アルブミンエロソールを吸入させて肺スキャンを行ない、得られた吸入エロソール沈着画像の差異を、定性的・視覚的に評価すると同時に、定量的な評価法を考案し検討した。

まず定性的な検討として、視覚的にエロソール沈着パターンの不均一度やhot spotの数を比較し、次に定量的検討として、エロソールの肺内沈着分布様式をcount profileとして表示し、そのprofileから数学的に6つの指標 (ALDR (alveolar deposition ratio),  $X_{\max}$ ,  $X_{\text{mean}}$ , standard deviation, skewness, kurtosis) を定義し統計学的に検討した。

視覚的には、正常人非喫煙者では3機種間に有意な差は認められなかったが、正常人喫煙者では粒子径が大きくなるにつれて中心大気道にエロソールがより多く沈着し、その結果沈着パターンに不均一性の傾向が認められ、さらに閉塞性障害患者になるとその不均一傾向は一層強まった。Hot spotの数も粒子径の増大とともに増加した。定量的には、粒子径が大きくなるにつれて、 $X_{\max}$ および $X_{\text{mean}}$ が統計学的に有意に増大し、ALDRおよびstandard deviationが有意に減少した。これらの所見は、粒子径の増大とともに、より中心大気道への沈着量が増加することを裏付けるものである。

以上より、肺機能の低下した被検者、特に閉塞性障害の強い患者では、吸入エロソールの重量中央径が $0.84\ \mu$ から $1.93\ \mu$ へと僅か2倍に変化しただけで、エロソールの沈着パターンが大きく異なるという事実を証明し、さらに、今後の研究・検査・治療に際しては、その目的に合致する適切な粒子径のエロソールを用いるべきことを示唆した。

本研究は、in vivoのヒトにおいてheterodisperseなエロソールを用いて粒度分布の変化による肺内沈着パターンの変化について解明し、その結果は、肺の病態生理学の解明と胸部疾患の診断と治療に有用な示唆を与えるものである。よって、本研究は学位論文に値する研究であると認められる。