

◀ 使用経験 ▶

^{99m}Tc Albumin Microspheres による

肺スキャンニング法の検討

阿部正秀* 丹野宗彦* 千葉一夫*
山田英夫* 松井謙吾* 飯尾正宏*

1. はじめに

肺スキャンニングの最近の進歩はめざましいものがある。Taplin, Wagner らにより ^{131}I -macroaggregated albumin (^{131}I -MAA) が臨床的に応用され、著しい効果を収め¹⁾、肺の局所循環に関する研究がその後数多く行われた。しかし、粒子の大きさが不揃いであることが最大の欠点であることが判明した。例えば開原らがイヌで行った実験では ^{131}I -MAA を静脈内に注入した場合、100% 肺に集積しないで、残りは肝脾などに分布する²⁾。これは MAA 粒子中の小さな粒子が肺毛細血管を通り抜けて体循環系に入り、肝脾などの細網内皮系に喰食されるためと考えられる。このため大ききの揃った、球状の、また壊れにくい粒子が求められた。また、 ^{113m}In 標識水酸化鉄や ^{99m}Tc 標識 MAA も作られたが、同様に 100% は肺に集積されないといわれている³⁾¹¹⁾。一方研究用に開発されたものとして carbonized microspheres (3M) があるが、これは体内で代謝されないので、診断という面では使用できなかつた。その後体内で代謝され、しかも一定の形と大きさを持ち、毒性のない microspheres が開発された。これが Albumin microspheres (以下 AMS)**で、上記条件を

よく満し、しかも半減期の短い種々の核種で容易に標識することが可能であり、また、製作時の大きさの分布は MAA と大差ないとされているが、球状であるためふるいわけが容易で種々の粒子 range の fraction が得られることが特徴であり、肺スキャンニングに適することが報告されてきた³⁾⁻⁸⁾。本稿においては我々が最近 3M 社より供給される AMS の標識キットを使い、 ^{99m}Tc で標識し、肺スキャンニングをする機会を得、標識の効果を検討し、その改良を行い臨床的にも良い結果をみたので報告する。

2. 方法及び対象

^{99m}Tc -AMS を使い、都養育院付属病院の入院及び外来患者 34 名について肺スキャンを施行した。対象患者は 56~88 歳の老年者で、肺疾患のみならず種々の疾患を有していた。

Albumin microspheres AMS は 3M 社より供給されたキット (3M Brand Albumin Microspheres ^{99m}Tc Labeling kit) を使用した。AMS は植物油中で正常人血清アルブミンの 25% 液を表面張力を利用して球状化することにより作られる。この時加熱するが体内で比較的破壊されにくいのは 146~165°C に加熱して得られる AMS である⁴⁾。大きさは種々のものが作られるが、本キットの microspheres の大きさの分布は 15~50 μ 100%, 15~30 μ 90% の割合で比較的大きさはそろっている。球形をなし、1 mg 中に約 234,800

* 東京都養育院付属病院 核医学放射線部

受付: 48年10月2日

別刷請求先: 東京都板橋区栄町 35-2 (〒173)

東京都養育院付属病院

核医学放射線部

阿部正秀

** 3M (USA)—住友スリーM

表1 標識収率

バイアル 番号	患者	年齢・性	臨床診断	標識収率 (%)	$^{99m}\text{Tc } 0_4^-$ 使用量 (mCi/10 ml)	注
1	R. A. Y. K.	75, F 56, F	気管支肺炎 乳 癌	4	40	} キット付属の 加温器使用 (120V用)
2	K. D. K. H.	70, F 82, M	肺 炎 肺癌疑い	35	40	
3	M. I. M. E. M. W.	84, F 78, F 78, F	子 宮 癌 脳 出 血 心 不 全	60	40	3~14 100V用 加温器使用
4	K. E.	67, M	食 道 癌	58	40	
5	F. A. C. M.	74, F 56, F	高血圧症 乳 癌	67	40	
6	K. I. H. S. J. U.	70, M 66, M 76, M	肺 性 心 気管支拡張症 肺 炎	50	40	
7	F. H. H. I.	68, F 78, M	胃 癌 結核性肋膜炎	46	30	キット操作 時間超過
8	I. S. E. A.	58, F 65, F	乳 癌 乳 癌	78	60	
9	M. N. G. O. C. Y.	73, F 88, M 72, F	皮 膚 癌 心 不 全 肺結核症	52	30	
10	K. F. J. M. C. K.	71, F 65, F 65, F	気管支拡張症 気管支喘息 気管支拡張症	58	40	
11	K. G. T. K. H. K.	63, M 77, F 62, F	肺 気 腫 肺 炎 肺 癌	58	40	
12	T. S. R. S. S. U.	74, F 74, M 81, F	貧 血 症 脳 硬 塞 高血圧症	53	40	
13	E. F. T. M.	87, M 71, F	滲出性肋膜炎 食 道 癌	55	40	
14	I. S. N. T. K. M.	58, F 74, F 74, F	乳 癌 肺 癌 慢性気管支炎	41	40	

注 副作用症例 0

スキャンで肺以外の描出があったもの 0

LOT No. はすべて 055077

~246,000 個含有している³⁾⁴⁾。これを滅菌、乾燥し発熱物質など含まない状態で密封したバイアルに入れ、キットとされている。

^{99m}Tc 標識法 AMS は使用前に ^{99m}Tc で標識する。この手順の概略は下記のごとくである。簡

単でしかも容易に標識可能で約30分で終わる。この操作は中断せずに行うことが大切で、もちろん無菌的環境の中で行うことも必要である。

① 標識反応バイアル (AMS 5 mg 含有) に 40 mCi/10 ml の $^{99m}\text{Tc } 0_4^-$ を空気 2 ml と共に注

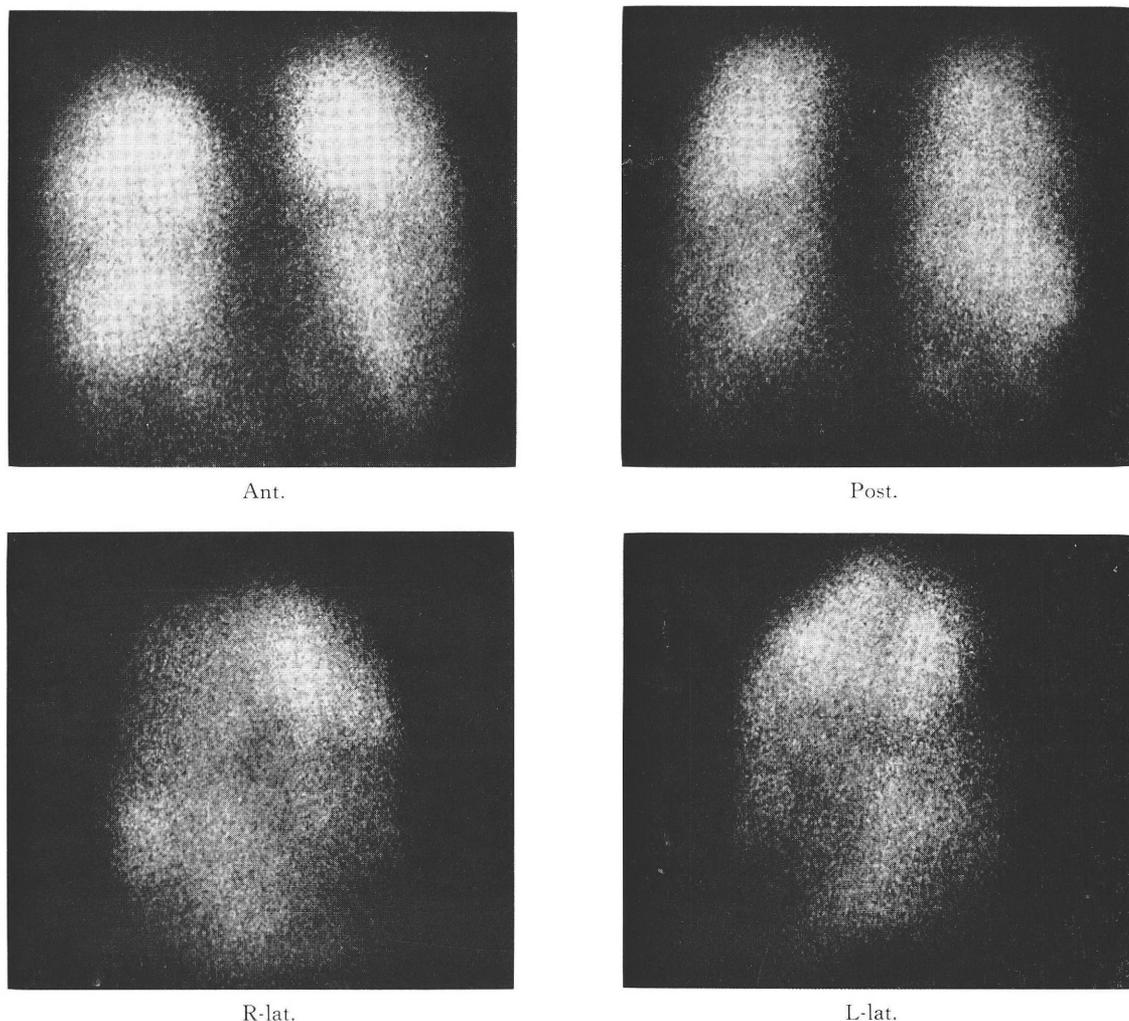


図 1 症例 1. 70歳, 男. 肺性心
肺野の各所に多数の血流減少部を認める。

入する。

- ② 2分間超音波槽でよく振る。
- ③ 加温槽に移し, 6分間沸騰, 水中でよく振りながら加温。ここで標識される。
- ④ 標識反応バイアルの一方より付属の洗浄液を入れ, よく洗浄し, ガラスフィルターを通して他側よりこの液を除去すると反応バイアル中には ^{99m}Tc 標識AMSが残り, 遊離の ^{99m}Tc はこの除去液中に出てくる。このようにして遊離の ^{99m}Tc を除去した後使用する。

使用する前の注意として, もし標識した後3時間以上経過している時は必ずAMSを洗浄液で洗浄し, 遊離の $^{99m}\text{Tc O}_4^-$ を最少にする必要がある。また, 標識後は8時間以内に使用すること。著者らは③の過程で種々の加温槽を用い, 標識効率の改良につとめた。

肺スキャンニング法 標識したAMSは標識反応バイアルから抜き取る前に超音波槽中でよく攪拌した後, 2~4 mCiを取り静注する。スキャンニングは静注直後から可能である。我々は患者を

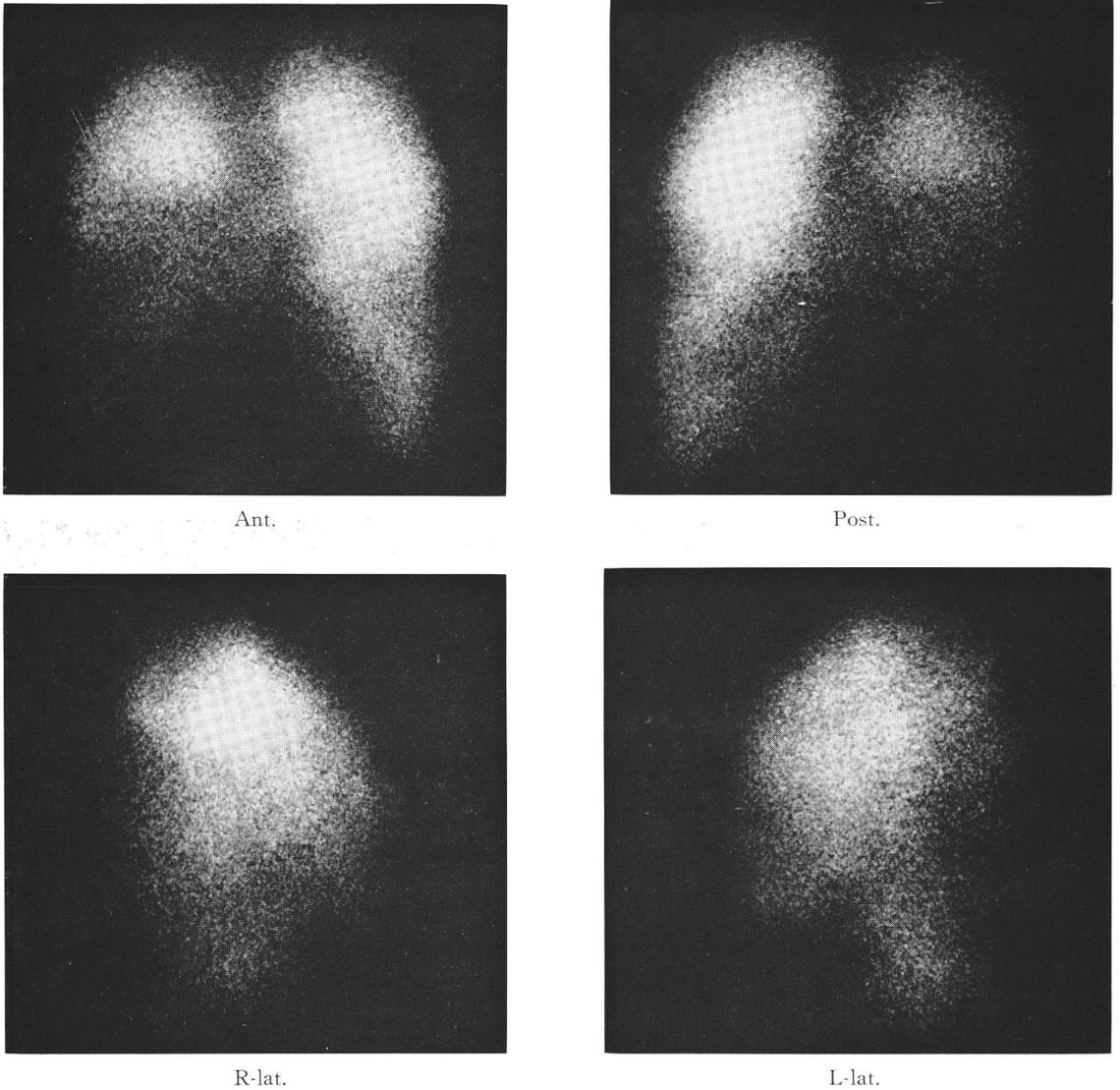


図2 症例2. 73歳, 女. 皮膚癌
左右両下肺, 特に右肺の血流減少が著明。

すべて仰臥位にして静注し, γ -カメラとシンチスキャナにて4方向(左右, 前後)を撮影した。

3. 結果

標識収率 AMS を ^{99m}Tc で標識した後, 標識収率を測定してみると表1のごとくであった。標識収率は AMS に標識された $^{99m}\text{Tc O}_4^-$ の放射能量と使用した $^{99m}\text{Tc O}_4^-$ の全放射能量より算出し

た。我々の検討では最初の(1)(2)のきわめて低い収率を示した2回を除き, その後の14回の治験の収率は平均56%で, 最高78%を示した。(1)(2)は3M社のキット付属の加温器を用いたもので, 120V用であり100°C沸騰に達していなかった。

臨床例 症例の中から数例 $^{99m}\text{Tc AMS}$ による肺スキャンニング像をあげる。症例1は70歳, 男性。臨床診断は肺性心である。肺野の各所に多数

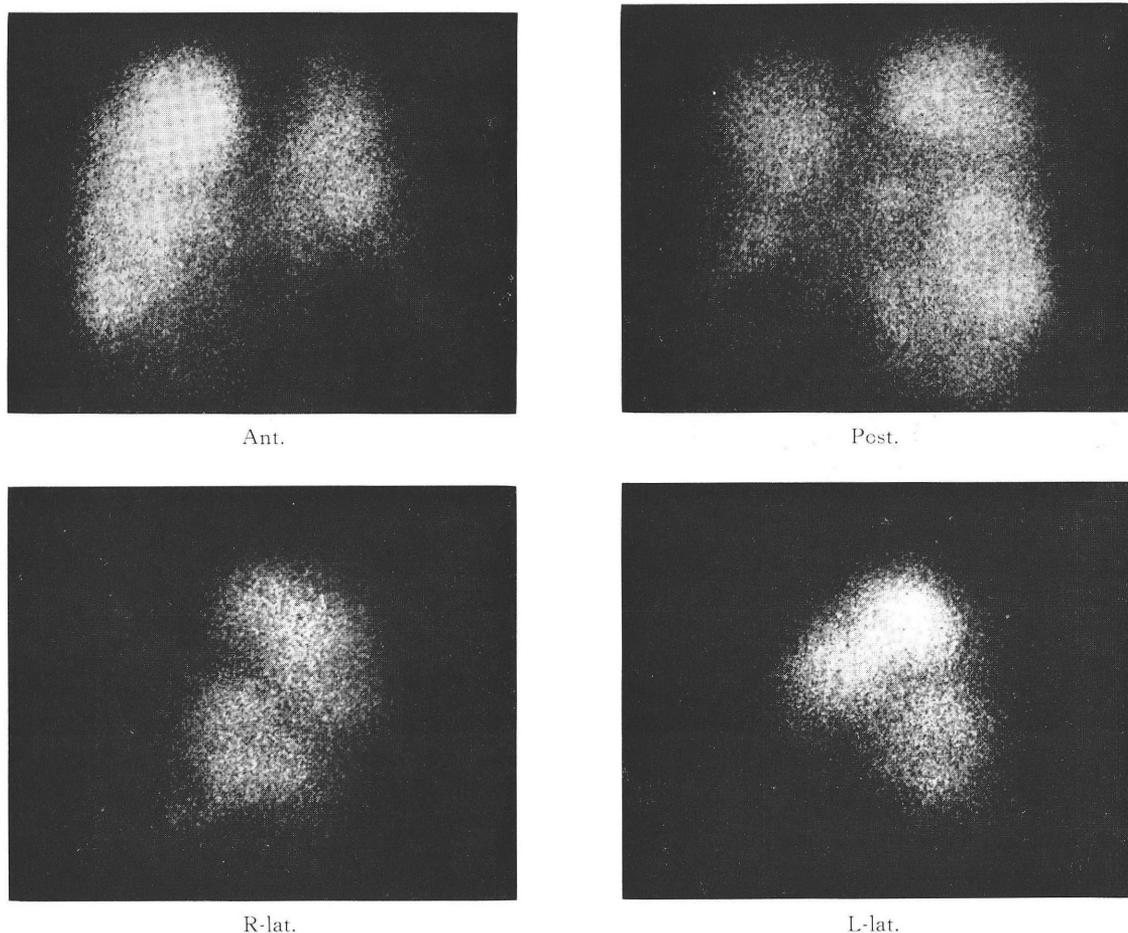


図3 症例3. 74歳, 女. 慢性気管支炎
左右両肺の葉間に一致して線状の血流減少部を認める (fissure sign)。
これは胸部レ線写真でははつきりしない。

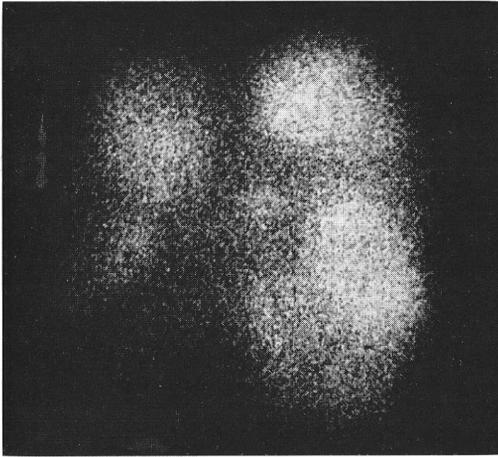
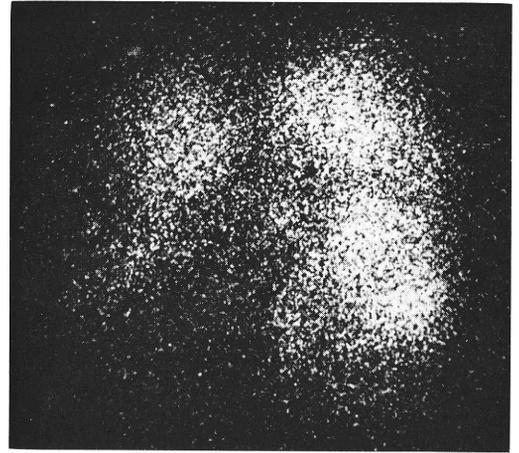
の血流減少部を認め、長く、厚みのある肺で肺気腫を思わせる。胸部レ線写真では血流減少部に相当する変化は明確でない(図1)。

症例2, 73歳, 女性。皮膚癌の患者で肺に母指頭大の異常陰影を認め、転移を疑って肺スキャンニングを行った。左右両下肺の血流減少が著明で、特に右肺において下部の血流はほとんどない。異常陰影に相当する所見は認めない(図2)。

症例3, 74歳, 女性。臨床診断は慢性気管支炎。胸部レ線写真では目立つた変化はないが、スキャン像では左右両肺の葉間に相当して線状の血

流減少部、いわゆる fissure sign を認める⁹⁾(図3)。老人では両下肺の血流量の減少と共にこのような fissure sign を認める例が多い。これは臨床的に異常のない人でも認められ、原因については不明である。

副作用 総数34名について行った ^{99m}Tc AMSによる肺スキャンニングで、AMS静注後呼吸困難、咳嗽、頭痛、嘔気、発熱、顔面紅潮など副作用と思われる所見を呈した症例は全く認められなかった。また、肺以外に肝、脾、腎などが描出された症例もなかった。

 ^{99m}Tc AMS ^{131}I MAA図 4 ^{99m}Tc AMS と ^{131}I MAA のスキャン像の比較。

4. 考 案

標識粒子を使うことにより particle distribution method に基づいて臓器の各部分への血流の分布 regional circulation を容易に正確に知ることができる²⁾¹⁰⁾。また、相対的な血流量の定量的比較が可能となる。シャントの検出にも有効である。生理状態において末梢で粒子が捕獲されるが、捕獲されない粒子があればそれは肺の毛細血管を通らない血流、すなわちシャントの存在していることを意味する。このように多種の有用性を持つ標識粒子である AMS は安全性、quality control, size の control の徹底している microspheres でしかも簡単に ^{99m}Tc で標識して使用できるので肺疾患を中心に局所循環の診断と研究に適した製剤である。

AMS の実際の使用に際して最も問題となるのは核種の標識である。我々が行った治験例では平均52%の標識収率を得たが、Wagner らによると平均64%で最高83%の高い収率をあげている⁵⁾。3M社によると本キットでは60%の収率が可能であると述べている。我々の治験から標識収率に作用する因子として最も重要なものは標識時の温度であると思われた。キットの説明書でも述べてい

るように超音波槽で加温、振とうする際、必ず沸騰水を使用することを守らねばならない。この点キット付属の標識装置は便利であるが、120V用であるのでこのままでは水が完全に沸騰せず標識収率が(1)(2)のごとく低い収率にとどまった。(3)以後は国産の100V用の装置を使い沸騰水中で操作することによりかなり収率の上昇を認めた。また、標識バイアルの振り方も関係すると思われた。指定された時間一杯超音波槽、加温槽中でまんべんなく標識バイアルを振とうする必要がある。標識の手順を中断なく行うことも因子の1つであろう。(6)は指摘された時間を越えて行つた例であるが、他に比べやや収率が低い。現在一般に標識の際の還元剤としてスズを使用しているが、AMSの場合チオ硫酸ソーダを還元剤として使用している。標識反応はこの還元力をいかに維持するかにかかっているので $^{99m}\text{Tc O}_4^-$ の中などの酸化物の存在も大きく作用するであろう。Wagnerらは標識する $^{99m}\text{Tc O}_4^-$ の量にあまり関係ないとしているが⁵⁾、我々の治験例では1回であるが、(8)の60 mCi/10 ml で78%と最高の収率を示した。 $^{99m}\text{Tc O}_4^-$ の比放射能が高いほど収率も高くなるのではないだろうか。本キットでは最適として40 mCi/10 ml と指摘されている。しかしこ

ここで問題となるのは収率の出し方であろう。数回洗浄して遊離の $^{99m}\text{Tc O}_4^-$ を除いてもまだ必ず残っている可能性があるのをこれを含めた収率となっていることである。この点は今後確かめねばならない。

AMS は静注後血流に沿って肺毛細血管床に捕獲される。動物実験で AMS の分布を見ると静注後 10 分間で肺には投与量の 90~99% が集まり、肝、胃、甲状腺などへはごく少量しか集まらない⁴⁾⁶⁾。動物では肺に取り込まれた AMS の半減期は 12~24 時間であり、その後急速に代謝され消失する⁸⁾⁹⁾。

対象となった患者は高齢の老人が多く、慢性の肺炎を有するものも多かったが、胸部レ線写真で認めない血流の減少などをスキャンでは明確に描出している。これらの変化を同一症例で ^{131}I MAA と ^{99m}Tc AMS のスキャン像で比較してみると異常所見はどちらも描出されている (図 4)。しかし ^{99m}Tc AMS の方が線状に現れた血流の減少などの所見をより明瞭に描出している。しかし ^{99m}Tc AMS が他の核種を使った肺スキャンより、より有益であるのは短い半減期と適当なエネルギーのため大量投与が可能で、検査時間が短縮され、かつ被曝線量が大幅に軽減できることであろう。

我々の治験例では副作用を呈した症例は 1 例もなかったが、Wagner らもこの点について注射前後に血圧、体温、脈搏数などを比較して有意な変化を認めてはいない。しかし large size の AMS で血圧上昇を認めた症例があり、また、右-左シャントのある症例で嘔気、頭痛、めまいを呈したものが少数あったことを述べている⁵⁾。動物においては毒性に対する反応が他の代謝性物質 (例えば MAA とか水酸化鉄など) に比べて全く認められず、抗体産生作用や発熱物質に関する実験でも異常を認めていない⁶⁾⁷⁾。これらからみるように AMS の安全性は大きく評価してもよいと思われる。

AMS の静注に際して分布が肺野のすべてに均等になるように、患者は仰臥位にして、ゆつくり

呼吸させながら静注する。動物では急速に注入することにより毒性が増すことがあるといわれている⁵⁾。もし注入する前に注射筒に一度血液を引き、直ちに注入しない時は AMS は血液の凝固を促進させ、放射性の血栓を注入することになる。この問題はヘパリン化した注射筒を使うことにより防ぐことができる。

我々には経験がないが、標識された AMS が最終的に肺の中で散乱する場合に、時として塊をつくることを Wagner らは述べている⁵⁾。原因は不明であるが、最もやつかいな問題であろう。

5. 結 論

3M 社の ^{99m}Tc 標識アルブミンミクロスフェアキットを使用し、その標識収率について検討し、34名の臨床治験を行った。副作用は症例中 1 例も認められず、 ^{131}I MAA に比し質のよいシンチグラムが得られた。しばしば収率の低い結果を得たが、これは加熱法、振とう法、標識時間などを改良することにより改善され、平均 56% (最高 78%、最低 41%) の ^{99m}Tc 標識収率を得た。

文 献

- 1) Wagner, H. N., Jr., D. C. Sabiston, Jr., J. G. McAfee, D. Tow and H. S. Stern: Diagnosis of massive pulmonary embolism in man by radioisotope scanning. *New Eng. J. Med.*, 271: 377~384 (1964).
- 2) Kaihara, S., P. D. van Heerden, T. Migita and H. N. Wagner, Jr.: Measurement of the distribution of cardiac output. *J. Appl. Physiol.*, 25: 696 (1968).
- 3) Wagner H. N., Jr., F. Hosain and B. A. Rhodes: Recently developed radiopharmaceuticals: Ytterbium-169, DTPA and Technetium-99m microspheres. *Radiol. Clin. of North Amer.* VII(2): 233~241 (1969).
- 4) Zolle I., B. A. Rhodes and H. N. Wagner, Jr.: Preparation of metabolizable radioactive human serum albumin microspheres for studies of the circulation. *Internat. J. Appl. Rad. and Isotopes*, 21: 155~167 (1970).
- 5) Rhodes B. A., H. S. Stern, J. W. Buchanan, I. Zolle and H. N. Wagner, Jr.: Lung scanning

- with ^{99m}Tc -microspheres. USPHS 10548.
- 6) Rhodes B. A., I. Zolle, J. W. Buchanan and H. N. Wagner, Jr.: Radioactive albumin microspheres for studies of the pulmonary circulation. *Radiol.*, **92**(7): 1453~1460 (1969).
 - 7) Wagner H. N., Jr., B. A. Rhodes, Y. Sasaki and J. P. Ryan.: Studies of the circulation with radioactive microspheres. *Invest. Radiol.*, **4**(6): 374~384 (1969).
 - 8) Wagner H. N., Jr.: Improved lung scan using ^{99m}Tc -albumin microspheres. *J. Nucl. Med.*, **10**: 432 (1969).
 - 9) James A. E., Jr., J. J. Conway and C. H. Chang et al.: The fissure sign: its multiple causes. *Am. J. Roentgenol.*, **111**: 492~500 (1971).
 - 10) Rudolph, A. M. and Heymann, M. A.: The Circulation of the Fetus in Utero. *Circulation Res.* **21**: 163~184 (1967).
 - 11) 開原, 杉下, 右田, 飯尾: 標識粒子による局所循環研究の進歩, *最新医学*, **24** (1959).