

《原 著》

肺癌および炎症性肺疾患における ^{123}I -IMP 肺シンチグラフィ delayed 像の検討

末松 徹* 檀林 勇* 高田 佳木* 大林加代子*
 平田 勇三* 押谷 高志* 加納 恒子* 坂本 武茂*
 辻山 豊藏* 吉野 朗* 坪田 紀明** 八田 健**
 加堂 哲治*** 山本 裕之***

要旨 肺癌 27 例および炎症性肺疾患 10 例を対象に ^{123}I -IMP 肺シンチグラフィを施行し, delayed 像の有用性について検討した。検査は RI 注射 24 時間後に行い、10 症例では SPECT 収集を行った。肺癌における ^{123}I -IMP 集積パターンを 5 型に分類したが、組織型による特徴ある所見は認めなかった。集積パターンの変化は腫瘍の大きさと局在部位に関与するものであった。肺癌では腫瘍部は欠損し、腫瘍の辺縁部、あるいは末梢の無気肺および閉塞性肺炎に集積増加がみられた。炎症性肺疾患では活動性を有する症例においては肺胞性、間質性を問わず集積増加を認めた。 ^{123}I -IMP は無気肺および炎症に集積し、その機序としては、肺内アミン代謝に加え、肺表面活性の変化、microatelectasis の形成、肺毛細管の透過性の亢進などが複合的に関与していることが示唆された。本検査は腫瘍と、無気肺および炎症との鑑別に有用であると考えた。

I. 緒 言

1980 年、Winchell ら^{1,2)}により開発された N-isopropyl-p-[^{123}I]Iodoamphetamine(以下 ^{123}I -IMP と略す)は脳血流シンチグラフィ用製剤として現在広く用いられている。開発当初より、同剤が肺に高度に集積することが知られていた^{1,2)}が、肺疾患に臨床応用されることではなく、現在ようやく、その臨床研究の緒についたばかりである。今回、著者らは肺癌 27 例および炎症性肺疾患 10 例に対し、 ^{123}I -IMP による肺シンチグラフィを行い、その静注 24 時間後の画像の有用性について検討したので報告する。

* 兵庫県立成人病センター放射線科
 ** 同 胸部外科
 *** 同 呼吸器科

受付：63 年 7 月 7 日

最終稿受付：63 年 9 月 8 日

別刷請求先：明石市北王子町 13-70 (〒673)

兵庫県立成人病センター放射線科

末 松 徹

II. 対象および方法

対象は原発性肺癌が扁平上皮癌 9 例、腺癌 9 例、小細胞癌 6 例、未分化癌 1 例の計 25 例、転移性肺癌は食道癌の肺転移 1 例 3 病巣と肺癌(腺癌)手術後の肺転移 1 例 6 病巣の計 2 例 9 病巣である。また、炎症性肺疾患は放射線肺臓炎 3 例、間質性肺炎 2 例、びまん性汎細気管支炎 1 例、肺炎 1 例、肺化膿症 1 例、腫瘍像を呈する硬化性肺結核 2 例の計 10 例である。37 例のうち、男性は 28 例、女性は 9 例であり、年齢分布は 34 歳から 82 歳であった。

使用した撮像装置は低エネルギー用高分解能平行コリメータを装着した東芝製 ガンマカメラ GCA-501S と GCA-90A-2 であり、データ処理装置は東芝製 GMS-55A である。

撮像は座位で行い、 ^{123}I -IMP 3 mCi (1.11×10^8 Bq) を肘静脈より注入し、静注直後、1 時間後、3 時間後、24 時間後に撮像した。10 症例では 24 時間後に SPECT 収集を行った。

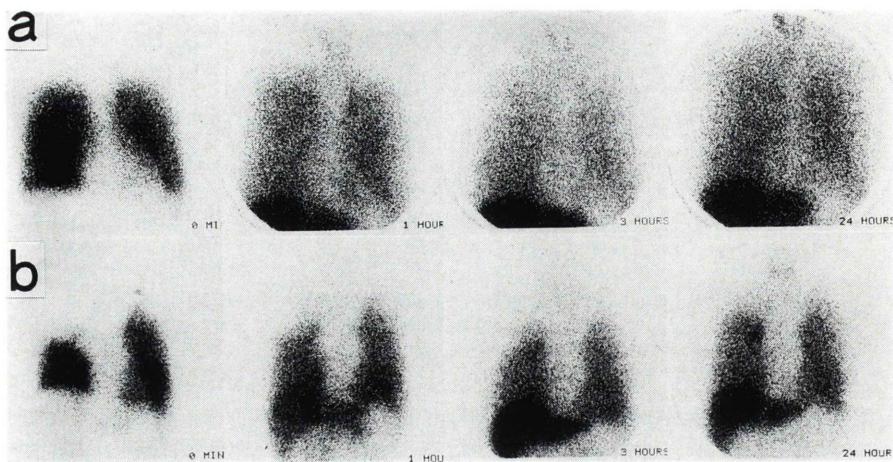


Fig. 1 Serial scintigrams obtained immediately, 1 hr, 3 hr and 24 hr after intravenous administration of IMP. (a): Normal volunteer. Scintigrams showed homogeneous distribution of IMP throughout both lungs. (b): Patient with small cell lung cancer of the right upper lobe. The scintigram immediately after intravenous injection of IMP showed a defect of distribution in the right upper lobe, where distribution was recognized 1 hr after. Note that high IMP uptake in medial portion of the right upper lobe was seen 3 hr and 24 hr after.

III. 結 果

はじめに、正常例と肺癌例、おのの1例の¹²³I-IMP肺シンチグラムを呈示し(Fig. 1-a, b), その概要を説明する。Fig. 1-aは27歳の正常非喫煙者男性, Fig. 1-bは64歳の男性で右上葉の小細胞癌例である。上段より静注直後, 1時間後, 3時間後, 24時間後の像である。正常者の静注直後の像では全肺野にほぼ均一な¹²³I-IMPの集積がみられる。1時間後, 3時間後で漸次, 肺からの洗い出しが進み, 逆に肝への集積度は増加する。24時間後では異常な集積増加や欠損像は認めない。一方, 肺癌例では, 静注直後の像で右肺上野は欠損しており, 肺血流シンチグラフィ所見と相似している。しかし, 1時間後には右肺上野にも¹²³I-IMPの分布がみられ, 3時間後には右肺上野内側の腫瘍にほぼ一致する範囲に集積増加を認める。24時間後の像では集積増加がさらに顕著となる。

今回の検討は静注直後より24時間後までに4回行った¹²³I-IMP肺シンチグラフィのうち, 病

Table 1 Classification of delayed image of lung scintigraphy with ¹²³I-IMP in lung cancer

Model	Number of lesions	Percentage
Type I	6	17.6
Type II	16	47.1
Type III	2	5.9
Type IV	2	5.9
Type V	8	23.5

変部と正常部のコントラストが最も明瞭であった24時間後画像(以後 delayed像と記す)について行った。

1. delayed像のパターン分類

肺癌27例34病巣の集積パターンを5型に分類

Table 2 Relationship between histological types and scintigraphic patterns

Patterns	Histological types	Adeno ca. n=15	Squamous cell ca. n=12	Small cell ca. n=6	Undifferentiated ca. n=1
Type I		0	2/12 (16.7%)	4/6 (66.7%)	0
Type II		6/15 (40.0%)	8/12 (66.7%)	2/6 (33.3%)	0
Type III		1/15 (6.7%)	1/12 (8.3%)	0	0
Type IV		2/15 (13.3%)	0	0	0
Type V		6/15 (40.0%)	1/12 (8.3%)	0	1 (100%)

Table 3 Relationship between sizes of the tumors and scintigraphic patterns in lung cancer

Patterns	Sizes	T \leq 3.0 n=7	3.0 < T \leq 5.0 n=15	T > 5.0 n=12
Type I		0	1/15 (6.7%)	5/12 (41.7%)
Type II		0	10/15 (66.6%)	6/12 (50.0%)
Type III		0	1/15 (6.7%)	1/12 (8.3%)
Type IV		1/7 (14.3%)	1/15 (6.7%)	0
Type V		6/7 (85.7%)	2/15 (13.3%)	0

T : Diameter of the tumor (cm)

した (Table 1)。I 型は腫瘍部は欠損し、腫瘍末梢側の無気肺もしくは閉塞性肺炎巣に集積増加を認める症例で 6 例 6 病巣 (17.6%) であった。II 型は腫瘍部は欠損し、腫瘍周辺部に集積増加をみるものとし、13 症例 16 病巣 (47.1%) にみられた。III 型は腫瘍周辺部の集積増加はみられず、腫瘍部が欠損像を示すもので、2 例 2 病巣 (5.9%) であった。IV 型は腫瘍にほぼ一致して集積増加が

みられるもので、2 例 2 病巣に認めた。V 型は腫瘍に関連した集積増加、欠損像とも認めない症例で、6 例 8 病巣 (23.5%) であった。

2. 集積パターンと肺癌の組織型との関係

集積パターンと肺癌の組織型との間には特徴ある関連性は認めなかった (Table 2)。ただし、I 型は肺門型肺癌の多い小細胞癌で多く、同じ理由から扁平上皮癌にも 16.7% に認められた。一方、

Table 4 Relationship between locations of the tumors and scintigraphic patterns in lung cancer

Patterns	Order of branching	0 - I n=11	II - III n=4	VI - n=19
Type I		6/11 (54.5%)	0	0
Type II		4/11 (36.4%)	3/4 (75.0%)	9/19 (47.4%)
Type III		0	0	2/19 (10.5%)
Type IV		0	1/4 (25.0%)	1/19 (5.3%)
Type V		1/11 (9.1%)	0	7/19 (36.8%)

肺野型がほとんどを占める腺癌では I 型を示す症例はなかった。II 型は腺癌、扁平上皮癌、小細胞癌とも、おのおの 40.0%, 66.7%, 33.3% と多くの病巣で認められた。なお、転移性肺癌では、5 病巣が II 型を、4 病巣が V 型と呈した。

3. 集積パターンと腫瘍径との関係

腫瘍径別に 3.0 cm 以下、3.1 cm 以上 5.0 cm 以下、5.1 cm 以上に三分し、集積パターンとの関係を検討した (Table 3)。I 型、II 型は比較的大きな腫瘍に多かった。一方、IV 型、V 型は小腫瘍に多く、特に V 型は 8 病巣中 6 病巣が 3.0 cm 以下であった。

4. 気管支の狭窄、閉塞部位と集積パターンの関係

気管支鏡にて確認した腫瘍の露頭部を 0 次から 1 次気管支つまり葉気管支より中心側、2 次から 3 次気管支つまり区域および亜区域気管支、そして 4 次気管支より末梢の 3 区画に分け、集積パターンとの関係を検討した (Table 4)。I 型は肺門型肺癌のみにみられた。一方、V 型は 1 例を除き末梢型肺癌に認められた。最も多くみられた II 型は、腫瘍の露頭部との関連は認めなかった。

5. 炎症性肺疾患における集積像の検討

直径約 25 mm と 27 mm の結核腫 2 例を除く、

8 例で、炎症の拡がりに一致する ^{123}I -IMP の集積増加を認めた。集積増加は肺胞性、間質性いずれの病変でもみられた。

症例 1 58 歳、男性

右 S⁶ 末梢原発の扁平上皮癌例である。胸部 X 線写真上、右 S⁶ に直径約 98 mm の腫瘍を認めるが、周辺部に肺炎や無気肺はみられない (Fig. 2-a)。本例は II 型を呈する症例で、SPECT 前額断像で腫瘍部分の集積欠損と周辺部での集積増加が明らかである (Fig. 2-c)。

症例 2 42 歳、男性

肺炎例で、胸部 X 線写真で右 S³ に腫瘍様陰影を認め、胸部 X 線写真 (Fig. 3-a)、胸部 CT (Fig. 3-b) とも腫瘍との鑑別が困難であった。SPECT 前額断像 (Fig. 3-c) では先に示した肺癌例とは対照的に、集積増加部位が腫瘍様陰影と一致していた。

症例 3 63 歳、男性

右胸水を伴った悪性リンパ腫 Stage III の症例である。胸腔ドレナージ施行後、化学療法として、Cyclophosphamide 250 mg, Adriamycin 20 mg, Vincristine 1 mg, Prednisolone 60 mg × 3 を投与した。さらに胸水減量後、右胸腔内へ Cisplatin 100 mg 投与した後 1 か月の胸部 X 線写真が Fig.

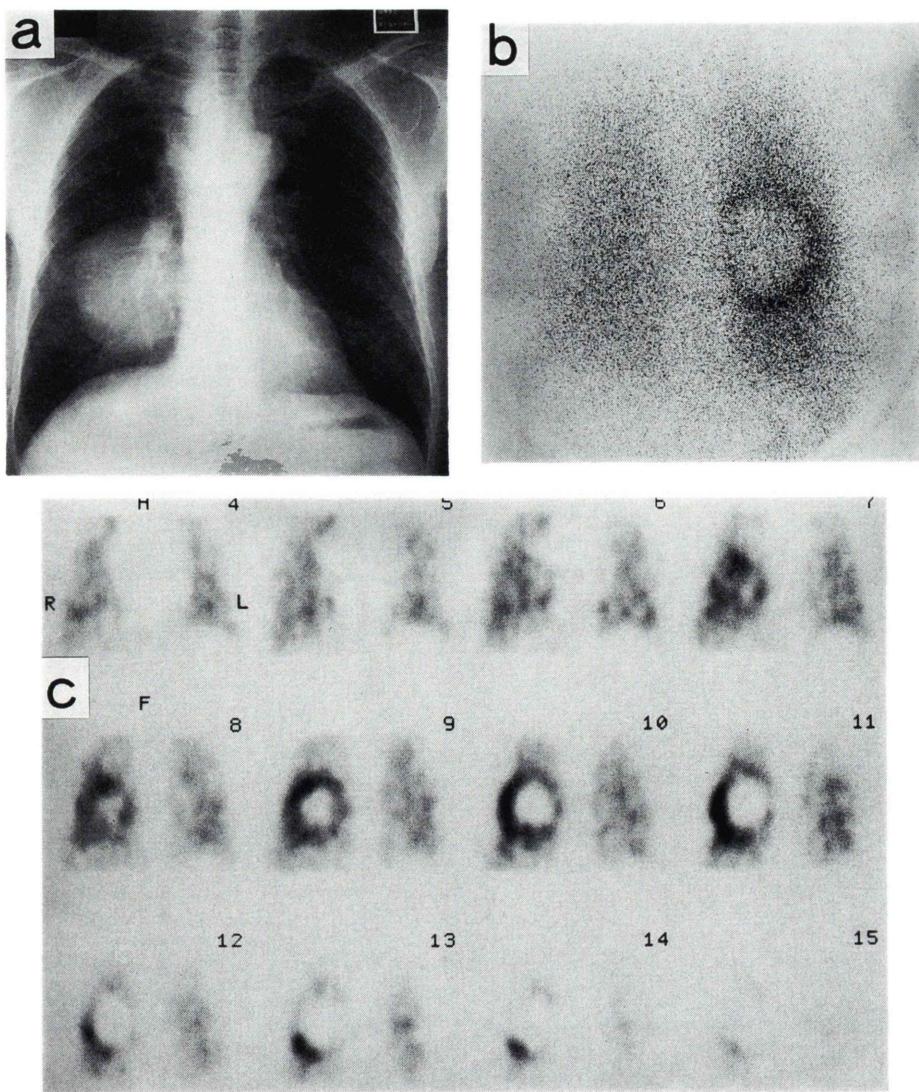


Fig. 2 Squamous cell lung cancer in a 58-year-old man. (a): Roentgenogram showed a bulky mass in the right lower lobe (S⁶). (b): Posterior view of delayed scintigram revealed high IMP uptake on the periphery of the tumor. (c): SPECT images clearly demonstrated high IMP uptake with central defect congruent with the tumor.

4-a である。右肺中下野に広範かつ濃度の高い間質性の異常影を中心とした暗陰影を認め、変化は上野にも及んでいる。右 B⁸ 末梢の経気管支肺生検の結果、間質性肺炎と診断された。delayed 像では右肺の間質性肺炎巣にはほぼ一致する範囲に明らかな集積増加を認めた (Fig. 4-b)。

IV. 考 察

¹²³I-IMP 静注後、同剤の初回循環時の肺での描出率はきわめて高く、その後緩徐に肺より放出されていく^{3,4)}。われわれは¹²³I-IMP 静注直後、1 時間後、3 時間後、24 時間後に撮像を行い、集

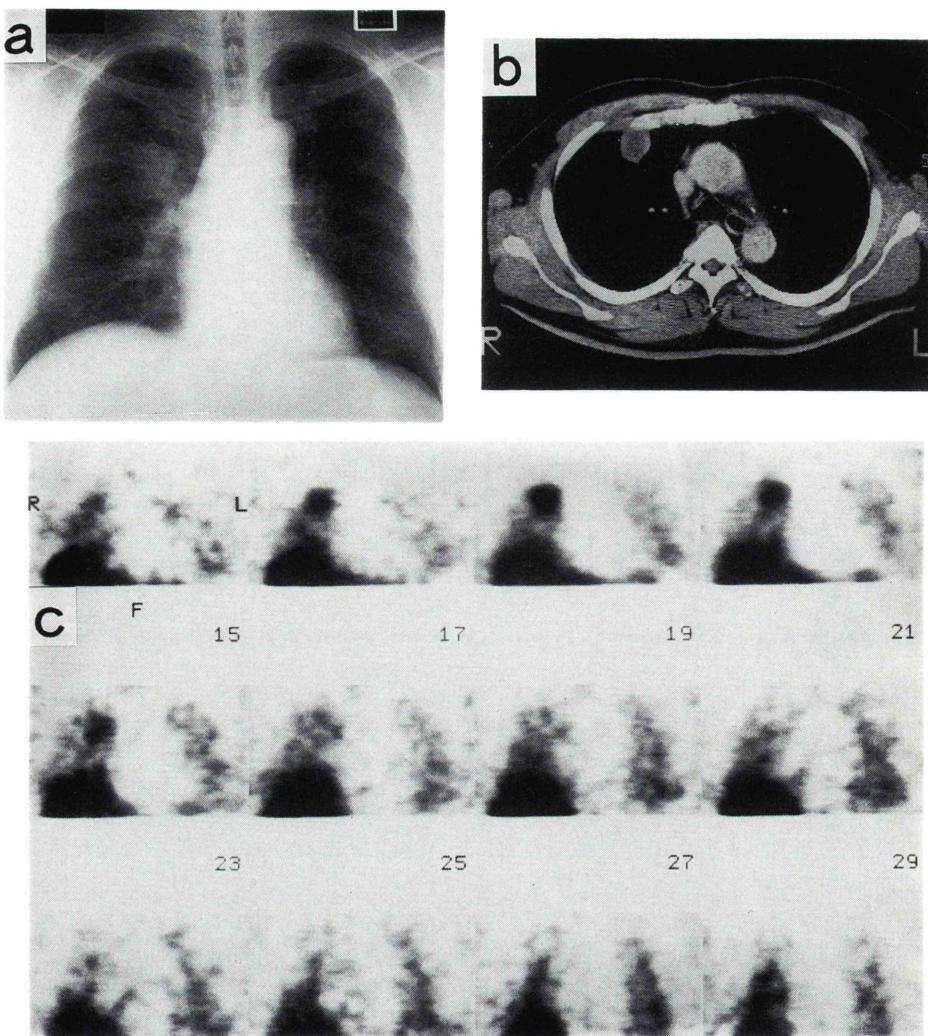


Fig. 3 Pneumonia in a 42-year-old man. (a): Roentgenogram revealed consolidation in the right upper lobe (S³), that was indistinguishable from lung cancer. Uneventful recovery; a chest roentgenogram was normal one month later. (b): CT also showed a lesion akin to tumor. (c): SPECT images revealed high IMP uptake congruent with the lesion. This finding differs from that of lung cancer.

積增加部と正常部とのコントラストが最も大きかった24時間後の画像に注目し、検討を行った。

活動性の炎症では、肺胞性、間質性を問わず全例に集積増加がみられた。

一方、肺癌では集積増加のみられた症例では少數例を除き、腫瘍部は欠損像を呈し、腫瘍周辺部、および腫瘍末梢側の無気肺あるいは閉塞性肺炎巢

に集積の増加を認めた。腫瘍にはほぼ一致して集積増加がみられる症例は2例のみで、1例は小型腫瘍、もう1例は肺野よりも縦隔側への進展の強い症例であった。この2症例では腫瘍部の欠損が検出されず、周辺部の集積増加のみが描出されたものと考える。したがって、癌腫には¹²³I-IMPが集積することはなく、¹²³I-IMP集積増加部位は癌

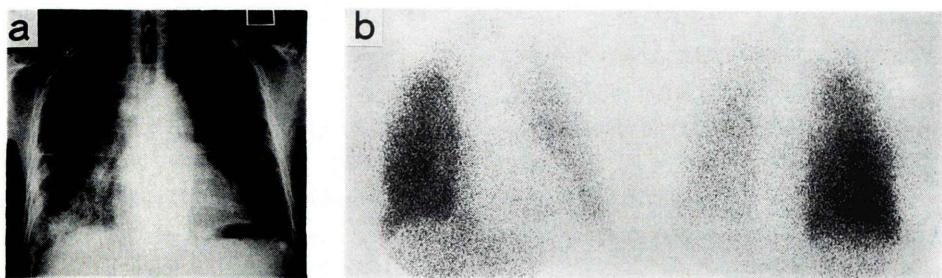


Fig. 4 Interstitial pneumonitis complicated by non-Hodgkin's lymphoma in a 63-year-old man. (a): Roentgenogram revealed wide spread involvement of the right lung in a pattern suggesting extensive involvement of both interstitium and air spaces. Transbronchial lung biopsy was performed, and the histologic diagnosis was interstitial pneumonitis. (b): Delayed scintigram showed high uptake in the area congruent with the abnormalities on chest roentgenogram.

腫周辺の肺組織とみなされる。

¹²³I-IMP の肺への集積機序は、肺血管内皮細胞内のアミン・レセプターへの結合によるとされている^{5~7}。そして、原発性肺高血圧症、成人呼吸窮迫症候群、放射線肺臓炎などで、¹²³I-IMP の肺から洗い出しの低下が報告されている^{7,8}。したがって、Delayed 像での¹²³I-IMP の集積増加の機序としては、病変部での洗い出しの遅延による相対的な放射能の増加によることがまず第一に考えられよう。しかし、集積増加の機序として、さらにもう一つ別の機序を考える必要がある。その理由は以下のとくである。肺への放射線照射により最も早期に障害される部位は血管内皮細胞とされている^{9~15}。今回検討した放射線肺臓炎 3 例は全て 60 Gy 以上の線量を照射した症例で、肺血管内皮細胞は高度に障害されているものと思われる。したがって、レセプターを形成するタンパク質の立体配座の変化により、¹²³I-IMP とアミン・レセプターの結合力が低下することが予想される。それにもかかわらず、3 例ともに病巣に一致する¹²³I-IMP の集積増加が認められた。このことから、肺血管内皮細胞内アミン・レセプターを介さない¹²³I-IMP の集積機序の存在が否定できなくなる。炎症、無気肺その他のによる肺血流量の減少、低換気、アシドーシスの結果、二次的な肺表面活性の低下が惹起される。そして肺表面活性低下により、

(1) コンプライアンスの低下、(2) microatelectasis の出現、(3) 毛細管よりの漏出が起こるとされている¹⁶。われわれは¹²³I-IMP 集積増加は肺胞虚脱による無気肺、サーファクタント系の変化、そして肺胞毛細血管膜の透過性の変化などが複合した病態を反映しているのではないかと推定している。そして、一つの過程として炎症および無気肺による表面活性の低下の結果、肺毛細管から間質および肺胞内への¹²³I-IMP の滲出あるいは漏出によるシンチグラム上の高濃度域の形成が考えられる。

胸部 X 線写真上、癌腫の周辺部に炎症および無気肺像を確認できないにもかかわらず、¹²³I-IMP の集積増加をみる症例 (II 型) が多数認められた。明らかな二次性変化を伴わない肺癌の典型的な像である。これらの病巣においても、肺表面活性の変化の関与が推定される。つまり、腫瘍により周辺部に肺毛細管血流の低下や肺胞レベルの無気肺が生じ、その結果、表面活性の低下をきたす。したがって、われわれは delayed 像における腫瘍周辺部の集積増加像は肺表面活性の変化を間接的にではあるが鋭敏に描出しているものと考えている。

¹²³I-IMP は腫瘍には集積せず、炎症および無気肺に集積増加をきたす性質を有し、delayed シンチグラフィは腫瘍と、炎症あるいは無気肺との鑑別に有用であった。¹²³I-IMP の早期の集積機序が

肺毛細管内皮細胞内アミン・レセプターへの結合によるものとされ、さらに肺表面活性の関与が考えられることから、その集積の場は肺胞系にあると考えられる。¹²³I-IMPの集積には、集積の場としての肺胞系が障害されているにせよ、ある程度その構造が維持されている必要があろう。したがって、腫瘍型を呈する肺癌や炎症性疾患であっても病巣内に肺胞系の構造を有さない結核腫などでは欠損像を呈することになると考えられる。今回は経験できなかったが、肺癌でも肺胞上皮癌のよう肺内散布型を呈するものや、癌性リンパ管症では、X線像上の広範な病巣内に肺胞系がかなり残存し、肺表面活性に変化を生じ、¹²³I-IMPの集積増加を示す可能性があることが予想される。腫瘍と、炎症および無気肺の鑑別に¹²³I-IMPを用いる際には、以上の点に留意した上で、検討しなければならないと考える。

今回の検討により、¹²³I-IMP肺シンチグラフィは、従来より報告されていた肺のアミン代謝の関与に加え、delayed像では肺表面活性、microatelectasis、そして肺毛細血管の透過性の変化などが複合した病態の関与が示唆された。本検査は、肺換気・血流シンチグラフィおよびガリウムシンチグラフィでは得られなかったアミン代謝、肺表面活性など肺の代謝機能にかかる情報をもたらすものとして有用性が高いと考える。

V. 結語

1) 肺癌における¹²³I-IMPの集積パターンを5型に分類したが、組織型には関連性はみられなかった。集積パターンの変化には腫瘍の大きさと局在部位とに関連が認められた。

2) 肺癌において、¹²³I-IMPは腫瘍には集積せず、腫瘍周辺部、および腫瘍末梢側の無気肺あるいは閉塞性肺炎巣に集積が増加した。

3) 炎症性肺疾患では活動性を有する症例においては肺胞性、間質性を問わず集積増加像を認めた。

4) これらの結果から、¹²³I-IMPを用いたdelayed肺シンチグラフィは無気肺や炎症の及んで

いる範囲を知りうるだけでなく、腫瘍との鑑別にも有用であると考える。

本論文の要旨は、第27回日本核医学会総会(昭和62年10月、長崎)、第47回日本医学放射線学会総会(昭和63年3月、東京)ならびに第35回米国核医学会総会(昭和63年6月、サンフランシスコ)において発表した。稿を終えるにあたり、¹²³I-IMPを提供して下さいました日本メジフィジックス株式会社に感謝いたします。

文献

- 1) Winchell HS, Baldwin RM, Lin TH: Development of I-123-labeled amines for brain studies: Localization of I-123 iodophenylalkyl amines in rat brain. *J Nucl Med* **21**: 940-946, 1980
- 2) Winchell HS, Horst WD, Braun L, et al: N-isopropyl-[¹²³I]p-iodoamphetamine: Single-pass brain uptake and washout; Binding to brain synaptosomes; and localization in dog and monkey brain. *J Nucl Med* **21**: 947-952, 1980
- 3) Glass EC, Rahimian J, Cohen M, et al: First pass extraction of N-isopropyl-I-123 P amphetamine by the human lung determined by a dual isotope dilution technique. *J Nucl Med* **24**: 114, 1983
- 4) Holman BL, Lee RGL, Hill TC, et al: A comparison of two cerebral perfusion tracers, N-isopropyl I-123 p-iodoamphetamine and I-123 HIPDM, in the human. *J Nucl Med* **25**: 25-30, 1984
- 5) Rahimian J, Glass EC, Touya JJ, et al: Measurement of metabolic extraction of tracers in the lung using a multiple indicator dilution technique. *J Nucl Med* **25**: 31-37, 1984
- 6) Touya JJ, Rahimian J, Grubbs DE, et al: A noninvasive procedure for in vivo assay of a lung amine endothelial receptor. *J Nucl Med* **26**: 1302-1307, 1985
- 7) Touya JJ, Rahimian J, Corbus HF, et al: The lung as a metabolic organ: Seminars in Nuclear Medicine **16**: 296-305, 1986
- 8) 伊藤健吾、池田充、牧野直樹、他: I-123 IMPの肺集積を利用した肺シンチグラフィの試み。核医学 **25**: 77-82, 1988
- 9) Jennings FL, Turner RA: Radiosensitivity of epithelium and endothelium in the lungs. *Radiat Res* **22**: 201, 1964
- 10) Phillips TL: An ultrastructural study of the development of radiation injury in the lung. *Radiology* **87**: 49-54, 1966
- 11) Adamson IYR, Bowden DH, Wyatt JP: A pathway

- to pulmonary fibrosis: An ultrastructural study of mouse and rat following radiation to the whole body and hemithorax. *Am J Pathol* **58**: 481-498, 1970
- 12) Naimark A, Newman D, Bowden DH: Effect of radiation on lecithin metabolism, surface activity, and compliance of rat lung. *Can J Physiol Pharmacol* **48**: 685-694, 1970
- 13) Madrazo A, Suzuki Y, Churg J: Radiation pneumonitis: Ultrastructural changes in the pulmonary alveoli following high doses of radiation. *Arch Pathol* **96**: 262-268, 1973
- 14) Slauson DO, Hahn FF, Benjamin SA, et al: Inflammatory sequences in acute pulmonary radiation injury. *Am J Pathol* **82**: 549-572, 1976
- 15) 大野正人: デキストラン硫酸経口投与による放射線肺障害の軽減に関する実験的検討. *福岡医学雑誌* **75**: 575-593, 1984
- 16) 荒井達夫: 肺の代謝機能 (1) 肺表面活性物質, 呼吸器病学, 第一版, 本間日臣編, 医学書院, 東京, 1980, pp. 192-204

Summary

Delayed Lung Scintigraphy with N-Isopropyl- I-123 -p-Iodoamphetamine in Lung Cancer and Inflammatory Disease

Toru SUEMATSU*, Isamu NARABAYASHI*, Yoshiki TAKADA*, Kayoko OHBAYASHI*, Yuzo HIRATA*, Takashi OSHITANI*, Kyoko KANOH*, Takeshige SAKAMOTO*, Toyozo KOMIYAMA*, Akira YOSHINO*, Noriaki TSUBOTA**, Takeshi HATTA**, Tetsuji KADOH*** and Hiroshi YAMAMOTO***

*Department of Radiology, Hyogo Medical Center for Adults

**Department of Thoracic Surgery, Hyogo Medical Center for Adults

***Department of Respiratory Disease, Hyogo Medical Center for Adults

Lung studies with N-Isopropyl- I-123 -p-Iodoamphetamine (IMP) were performed on patients with lung cancer or inflammatory disease. In the present study, we evaluated the usefulness of the delayed scintigraphy.

The subjects consisted of 27 patients with lung cancer (34 lesions), 3 with radiation pneumonitis, 2 with interstitial pneumonitis, 2 with old tuberculous lesion (tuberculomas), 1 with diffuse pan-bronchiolitis, 1 with pneumonia and 1 with lung abscess. The delayed scintigraphy was performed 24 hr after intravenous injection of 3 mCi IMP, in sitting position. In 10 patients, SPECT images were obtained following the delayed scintigraphy.

Delayed scintigraphic appearances of lung cancer were classified into 5 types, high IMP uptake in the area congruent with the lesion of atelectasis and/or obstructive pneumonia (Type I), high IMP uptake in the area surrounded the tumor (Type II), a defect in the area consistent with the tumor and no high IMP uptake in the area surrounded the tumor (Type III), high IMP uptake in the area almost congruent with the tumor (Type IV) and no significant change (Type V). Excluding 10

lesions with Type IV or V, no IMP uptake was seen in the areas congruent with the tumors. Type II was the most frequently observed pattern. Normal scintigrams (Type V) were observed in 8 lesions, whose sizes were fairly small. There was no definite trend caused by difference in histological types of cancers.

In 8 patients with viable inflammatory disease of the lung, the delayed scintigrams showed high IMP uptake in the areas congruent with the abnormalities on chest roentgenograms. On the other hand, no uptake was seen in the old tuberculous lesions.

The present study demonstrated that IMP did not accumulate in the tumors, and that high concentration of IMP was related to atelectasis and/or inflammation. We conclude that the delayed lung scintigraphy with IMP is diagnostically useful in detecting atelectasis and inflammation, and in distinguishing these lesions from lung cancer.

Key words: ^{123}I -IMP, Lung, Lung cancer, Pneumonia, Atelectasis.