

《原 著》

超微粒子放射性エロソール(テクネガス)による
吸入肺シンチグラフィ井沢 豊春* 手島 建夫* 穴沢 予識* 三木 誠*
本宮 雅吉*

要旨 正常者4名, 各種肺疾患患者31名を対象に, テクネガスによる吸入肺スキャンを行った. 残気量位から全肺容量位まで, 深吸気ののち息止めさせる方法で吸入させると, 肺胞沈着率は85%に達した. 高い肺胞沈着率のために吸入から撮像までの時間にゆとりがあり, 吸入後70分まではほとんど同じ画質の画像が得られた. 血流肺スキャンと比べると, 両者はほぼ1対1に対応して, テクネガスの吸入肺スキャンは肺の有効換気領域を示すと考えられた. 癌や閉塞性肺疾患では, 気道狭窄部位で, “hot spot”を形成することがあり, テクネガスはガスに近い性質と, エロソールとしての性質を示した. テクネガスの吸入の前後で血液生化学, 末梢血, 尿, 血圧, 脈拍などに変化がなかった. ただし, テクネガス生成直後は, 無酸素状態なので, 生成直後に限って, 吸入法に工夫を要し, 機器の設計上改善の余地があるものと考えられる.

I. はじめに

放射性エロソール吸入肺スキャンは, 閉塞性肺疾患の診断や, 換気と血流関係の診断, 非呼吸性肺機能ことに気道粘液線毛輸送系などの研究にひろく応用されている¹⁻⁷⁾. 従来用いられてきた放射性エロソール生成機器には, 大別して, ジェットネブライザーと超音波ネブライザーの2種類があるが, 生成されるエロソールの大きさには限界があつて, 私共の知る限り, 最も小さいエロソール発生装置は, インドで開発され, 現在国際原子力機関(IAEA)の国際共同研究に用いられているBARC(Bhabha Atomic Research Center)ネブライザーである⁸⁾. これによって生成されるエロソールでも, 平均重量径(mass median diameter, Dm)が0.8ミクロン, 幾何標準偏差(geometric standard deviation, σ_g)が1.7である⁹⁾. いずれに

しても, 比較的に大きなエロソールであるため, エロソール吸入の方法としては, 通常の安静呼吸で吸入されているが, テクネガスは後述のように粒子径が極めて小さいので, 深吸気と息止め(Breath-holding)を組合せることによって, 効率の良い肺内沈着が得られる. 放射性薬剤としても, アルブミンやDTPAなどを標識して用いるのではなく, ^{99m}Technetium pertechnetate(以下^{99m}TcO₄⁻と略)そのものが用いられる. 今回実際に使用する機会があつたので, その経験を以下に略記する.

II. 対象と方法

Table 1に示したように, 正常者4名, 各種胸部疾患患者31名を対象にした. 被検者には検査内容について事前に充分説明し, 文書による同意を得た.

テクネガス発生装置(容積6L)内の高圧電極にはさまれて, 容積約0.1 mlの炭素のつぼがあるが, このつぼ内に約740-925 MBq(20-25 mCi)のウルトラテクネカウ(以下^{99m}TcO₄⁻と略する)溶液を乾燥吸着させてのち, アルゴン(Ar)環境下で,

* 東北大学抗酸菌病研究所内科

受付: 2年6月26日

最終稿受付: 2年8月1日

別刷請求先: 仙台市青葉区星陵町4-1 (☎ 980)

東北大学抗酸菌病研究所内科

井 沢 豊 春

Table 1 List of the patients studied

Number	Name	ID	Age	Sex	Diagnosis	Side effect
1	S.S.	9640	58.0	Male	Pneumonia, I.D.M.	None
2	K.G.	9641	44.0	Male	Sarcoidosis	None
3	W.H.	9649	29.0	Male	Bronchomalacia	None
4	A.M.	9650	65.0	Male	Bronchogenic CA	None
5	S.S.	9651	82.0	Male	Bronchogenic CA	None
6	K.K.	9652	37.0	Male	Hyalinizing granuloma	None
7	T.C.	9653	81.0	Male	Pulmonary TBC	None
8	S.E.	9675	62.0	Female	Pneumonia	None
9	I.Y.	9676	73.0	Male	Bronchogenic CA	None
10	Y.M.	9677	66.0	Female	COPD	None
11	E.S.	9694	68.0	Female	Bronchogenic CA	None
12	T.Y.	9695	73.0	Female	Bronchogenic CA	None
13	K.T.	9696	52.0	Female	Lung abscess	None
14	S.K.	9697	59.0	Male	Bronchogenic CA	None
15	M.S.	9698	53.0	Male	Bronchogenic CA	None
16	C.T.	9699	64.0	Male	Bronchogenic CA	None
17	M.A.	9700	64.0	Male	Bronchogenic CA	None
18	U.T.	9701	66.0	Male	Pulmonary Fibrosis	None
19	O.C.	9715	64.0	Female	Bronchogenic CA	None
20	N.K.	9716	58.0	Female	Metastatic CA	None
21	H.M.	9717	69.0	Female	Pulmonary TBC	None
22	S.M.	9729	66.0	Male	Bronchogenic CA	None
23	S.F.	9730	64.0	Male	Bronchogenic CA	None
24	S.F.	9731	64.0	Male	Bronchogenic CA	None
25	S.K.	9745	64.0	Male	Malignant lymphoma	None
26	M.N.	9746	80.0	Male	Bronchogenic CA	None
27	K.S.	9747	78.0	Male	Pneumonia	None
28	H.T.	9793	26.0	Male	RT Pneumothorax	None
29	T.K.	9794	63.0	Male	CHF, pneumoconiosis	None
30	Y.K.	9806	56.0	Male	Bronchogenic CA?	None
31	S.I.	9807	57.0	Male	TB, Bullous lung disease	None
Mean			62.0			
SD			13.2			
SE			2.4			

List of normal subjects studied

Number	Name	ID	Age	Sex	Diagnosis	Side effect
1	A.Y.	9654	29.0	Male	Normal	None
2	T.T.	9665	46.0	Male	Normal	None
3	M.M.	9666	27.0	Male	Normal	None
4	I.T.	9633	53.0	Male	Normal	None
Mean			38.8			
SD			11.1			
SE			5.5			

このつぼを 2,500°C に瞬時に加熱すると、“テクネガス”が発生される。

発生直後、最初にテクネガスを吸入する被験者には、はじめ残気量 (Residual Volume, RV) から約 500 ml 吸入させて、あとは全肺容量 (Total Lung Capacity, TLC) まで、空気呼吸をさせて息止め、3 回安静呼吸を行わせ、つづいて再び RV から約 700–1,000 ml のテクネガスを吸入させあとは TLC まで空気呼吸、息止め、3 回安静呼吸を行わせ、再び RV から約 1,500 ml のテクネガスを吸入させたあとは TLC まで空気呼吸、息止め、二人目の被験者からは、RV から TLC までテクネガスを吸入させ、息止めのあとそれぞれ 3 回安静呼吸を行なわせて撮像を開始した。テクネガスの吸入も撮像も坐位で行なった。吸入後、肺内に 37–55.5 MBq (1–1.5 mCi) の放射能の沈着を確かめ、正面、背面、右および左側面の 4 方向から撮像し、コンピュータに記録蓄積した。さらに 70 分以内に、正面、背面の撮像を 1–2 回繰返し、さらに 24 時間後に撮像および、記録を繰返した。

定量的な評価のための肺の輪郭を定めるために、得られた吸入直後の正面像および背面像の最大放射能の 20% の部位に線をひき、この線を、かりに肺の輪郭とした。正面像、背面像ともに、定めた輪郭内の放射能を求めた。ひきつづき得られた経時的な画像にも同じ肺の輪郭を適用して、輪郭内の放射能を求め、半減期補正を施した。24 時間後に得られた画像にも同じ肺の輪郭を適用し、輪郭内の放射能を求めた。ボディバックグラウンドを求めるために、縦隔、胃部を含む任意の領域を定め放射能を求め、単位マトリックスあたりの放射能を求めてボディバックグラウンドとした。単位マトリックスあたりのボディバックグラウンドを肺の輪郭内の全マトリックス数に乗じて得られた放射能を、肺内の放射能より減じて、ネットの肺内残留放射能とした。ネットの肺内残留放射能に半減期補正を加えて、24 時間後の肺内残留放射能とした。

肺内残留率 (Lung Retention Ratio, LRR) を求

めるために、吸入直後の左右肺輪郭内の放射能で、経時的な左右肺輪郭内放射能をそれぞれ除して百分率で求め平均をとり、LRR とした。24 時間後の肺内残留率を肺胞沈着率 (Alveolar Deposition Ratio, ALDR) とした。各時間の肺内残留率から、肺胞沈着率を減じた値を気道沈着率 (Airway Deposition Ratio, ADR) とした^{6,7)}。肺の正面像から求めたこれらの値と背面像から求めた値との間には、統計的な有意差がなかったため、以下の記載はすべて、背面像から求めた値で、しかも、左右肺の合計値に統一する。

全例に胸部 X 線検査、血流肺スキャン、および肺機能検査を行ない、さらに検査の前後に血液生化学検査、血算、検尿、呼吸数、血圧、脈拍を測定した。

5 例では、ジェットネブライザー 2 機種 (それぞれ、Ultra Vent (Dm=1.04 μ m, σ g=1.71) と BARC (Dm=0.84 μ m, σ g=1.73))、超音波ネブライザー 1 機種 (Mistogen EN 142 Dm=1.93 μ m, σ g=1.52) とテクネガスのエロゾール吸入肺スキャン像の比較研究が行なわれた。

III. 結 果

1) 肺内残留率 (LRR)、気道沈着率 (ADR)、および肺胞沈着率 (ALDR)

正常者、患者群とも、吸入直後から 70 分まで 95% 以上の肺内残留率を示した。また、肺胞沈着率は、正常者で $86.6 \pm 0.7\%$ (平均値 \pm 標準誤差)、患者群では、 $84.7 \pm 1.6\%$ であった。肺内残留率、肺胞沈着率ともに正常者と患者群には統計的な

Table 2 Lung retention ratio (LRR) and airway deposition ratio (ADR)

Time (min)	N=	LRR (%)	ADR (%)
01–10	35	100	12.5 ± 1.6
11–20	4	100	13.5 ± 0.7
21–30	12	98.1 ± 0.6	13.2 ± 3.7
31–40	16	96.7 ± 0.6	10.4 ± 2.4
41–50	11	97.2 ± 0.6	9.5 ± 2.3
51–60	8	96.5 ± 1.5	9.9 ± 3.1
61–70	8	96.7 ± 0.9	11.8 ± 6.2
24 hrs	31	84.9 ± 1.4	0

有意差がなかった。Table 2 には、正常者と患者群を一まとめにして肺内残留率を示す。比較のために、超音波ネブライザーで生成した D_m が $1.9 \mu\text{m}$, σ_g が 1.5 のエロソールを正常人に吸入させたときの、肺内残留率の 95% 信頼限界¹⁰⁾ とくらべると、テクネガスの肺内残留率はきわめて高い値を示した。さらに 24 時間後の肺内残留率、すなわち肺胞沈着率はテクネガスで $84.9 \pm 1.4\%$ と超音波ネブライザーで生成した D_m が $1.9 \mu\text{m}$, σ_g が 1.5 のエロソールを正常人に吸入させたときの肺胞沈着率 $39.2 \pm 1.6\%$ に比べ、極めて高値であった。一方、テクネガスの気道沈着率は Table 2 に示すように極めて低かった。

2) 血流肺スキャンとの比較

Figure 1a には、正常者のテクネガス吸入肺スキャンを、Fig. 1b には、肺癌患者の胸部 X 線写真と肺機能検査所見、Fig. 1c には同一人のテクネガス吸入肺スキャンと血流肺スキャンを示す。テクネガスの吸入肺スキャンと、血流肺スキャンと対比すると、ほとんど区別ができないほど類似した画像が得られた。

3) 他機器との比較

5 名で行なわれたエロソール吸入肺スキャン像との比較では、Fig. 2 のように、粒子径が小さいほど満遍なく肺野に沈着する傾向が読取れた。すなわち肺末梢への到達がよかった。

4) 検査値その他の変動

ここには記載しなかったが、本検査前後における血液生化学検査、血算、検尿、呼吸数、血圧、脈拍などには、特記すべき変動を見出すことができなかった。

IV. 考 案

私共の、電子顕微鏡による観察では、テクネガスの粒子は最大のものでは 200 nm 程度あり、大部分の粒子は、これより遙かに小さい。平均粒子径が 50 nm ¹¹⁾ や 150 nm 前後¹³⁾ とする報告もある。この事実を反映してか、テクネガスはガスとしての性質とエロソールとしての性格がありそうである。高い肺胞沈着率は正しく前者を物語り、気道閉塞部位で過剰沈着 ("hot spot") を示すのは後者としての性質のあらわれと見ることができそうである。

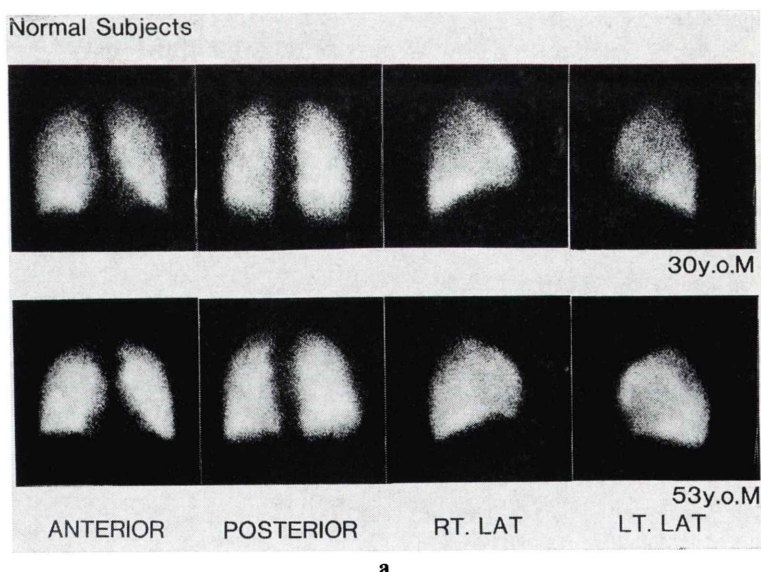
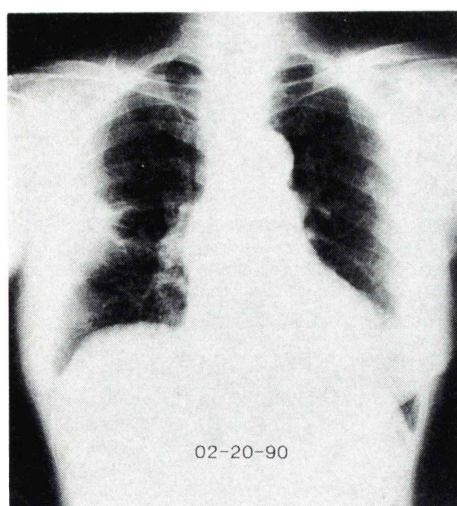


Fig. 1a Technegas inhalation lung images of normal subjects. The upper: 30 year-old man, nonsmoker. The lower: 53 year-old man, ex-smoker.



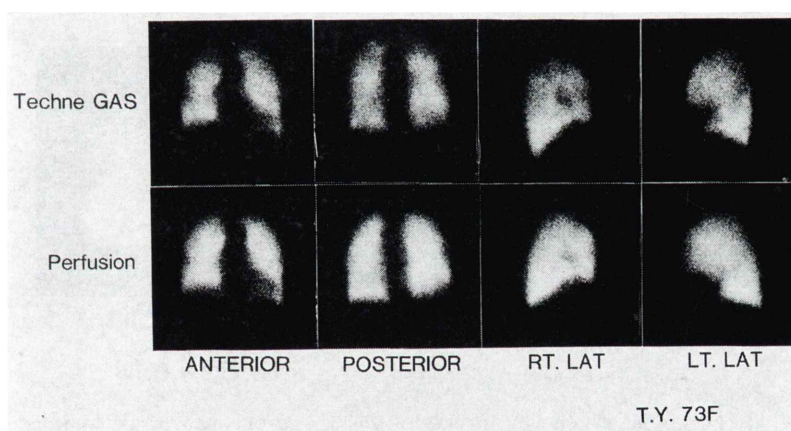
Bronchogenic CA.

FVC	1,877 ml (76.3%)
FEV1.0%	76.3%
RV/TLC	35.0%
\dot{V} 25	0.49 l/sec

T Y. 73 y o F

b

Fig. 1b Chest x-rays and lung function data of a 73 year-old female patient with bronchogenic carcinoma. Nonsmoker. Note an abnormal density at the right lateral lung field with right hilar adenopathy.



c

Fig. 1c The upper: Technegas inhalation lung images. The lower: Perfusion lung images. Both inhalation and perfusion lung images indicate markedly decreased radioactivity in the right lateral lung field and a decreased radioactivity to a lesser degree in the right apex, and in the left upper lung field posteriorly.

高い肺胞沈着率と低い気道沈着率のゆえに、吸入から撮像までの時間がとくに問題にならないのは、実際的には便利な利点である (Fig. 3)。一時に数人の被験者にテクネガスを吸入させて、それから撮像を開始しても、物理的半減期のための減弱放射能を除けば、失う放射能は無視できる量に

なるからである。ただし、テクネガスを気道粘液線毛輸送系の検索に用いようとする、気道沈着率が低いので不適当である。

粒子径が小さいことから、吸入の方法としては、今回用いたように、息止めを行う方法が最もよさそうである。通常のマクロンレベルの大きさのエ

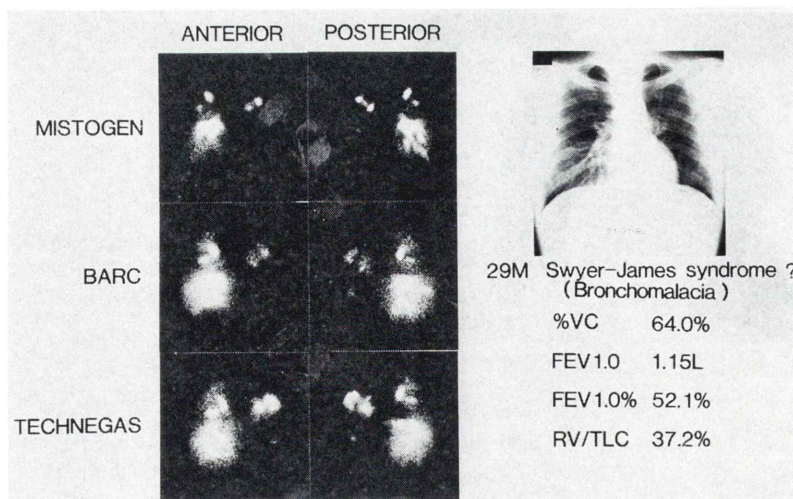


Fig. 2 Anterior and posterior radioaerosol inhalation lung images using Mistogen ($D_m=1.93 \mu\text{m}$, $\sigma_g=1.52$), BARC ($D_m=0.84 \mu\text{m}$, $\sigma_g=1.73$) and Technegas (max 200 nm) of a 29 year old man with Bronchomalacia. Swyer-James syndrome was also suspected of in this patient. The smaller the size of inhaled aerosol particles, to the more periphery of the lungs penetrate the inhaled particles.

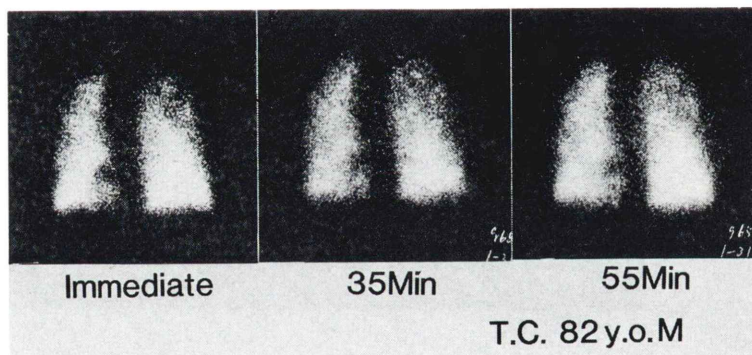


Fig. 3 Technegas inhalation lung images of an 82 year-old man taken immediately, 35 min and 55 min after inhalation of Technegas. In each image about 250 kilo-counts were collected in preset time mode.

ロソールの場合は、安静換気で呼吸させるが、このテクネガスの場合は息止めの操作が重要となる。そうしないと、せっかく吸入したテクネガスの大部分が呼出されるからである。息止をすることによって、テクネガスは肺胞腔を含む末梢肺で、拡散 (diffusion) によって沈着すると考えられる。

この機器はよくできているが、欠点もある。テクネガスはアルゴン環境下で瞬間的に高温に熱し

て、 $^{99m}\text{TcO}_4^-$ を吸着した炭素を昇華させて作られるが、テクネガスが作られた直後には無酸素の状態である。この無酸素のテクネガスを残気量 (Residual Volume) 位から全肺容量 (Total Lung Capacity) 位まで、ゆっくりしかもマウスピースからのもれを完全になくした状態で吸入させると、パイロット研究段階で、被験者になった正常者で、めまいと吐き気を訴える者があった。無酸素ガス

吸入によるものと考えられたので、本研究では、すべてここに記載した吸入方法を採用した。

この装置の構造上、吸入された容量分だけ空気が入りこみ、酸素含量が増加する仕組みになっていることから、容器内の酸素濃度(%)は、 $F=0.2 \times (1-e^{-V/6}) \times 100$ の式に従う。ここでVは吸入ガスの総量である。したがって、初に、1 l のガスを吸入したとすれば、容器内酸素濃度は3.07%となり、次の呼吸ではこの酸素濃度から吸入が始まるわけである。テクネガス生成直後では、まず、RV から約 500 ml だけテクネガスを吸入させ、あとは TLC まで空気を吸入させて、5-10 秒間息止めをさせ、つづいて安静換気を3回させて、再びRV から、今度は約 1 l テクネガスを吸入させて後、TLC まで空気を吸入させて、息止め、安静換気、3回めはRV から約 1.5 l テクネガスを吸入させて TLC までの残りを空気呼吸させて、1, 2 回目に準ずる吸入方法をとらせる。二人目からは、RV から TLC までテクネガスを深吸気させ、息止め、安静換気とつづく吸入法を3回くりかえす。炭素をつば内の放射能が 740-925 MBq (20-25 mCi) あれば、一度、テクネガスを生成させてしまえば、3-4 人に吸入可能である。このように吸入手技を被検者によって変えるのは繁雑であるが、生成直後のテクネガスを呼吸困難のある患者に用いる場合は危険すら伴うことも考えられ、注意を要する。吸入気の酸素濃度を調節できるように器械的な改良が施されれば、もっとすばらしい機器になると期待される。

V. 結 語

テクネガスは粒子径が極めて小さいので、残気量位から全肺容量位まで、深吸気ののち息止めさせる方法で吸入させると、肺胞沈着率は85%に達する。この高い肺胞沈着率のため、吸入から撮像までの時間には制約されず、長時間にわたり、ほとんど同じ画質の画像が得られる。テクネガスの吸入肺スキャン像は肺の有効換気領域を示すと考えられ、臨床的に肺内の換気分布を知る簡便で有力な手段となろう。テクネガスはガスに近い性

質と、エロソールとしての性質を示す。テクネガスの吸入の前後で血液生化学、末梢血、尿、血圧、脈拍などの変化がない。ただし、生成直後のテクネガスは酸素を含まないので、無酸素ないし低酸素ガス吸入による障害を避けるためには生成直後に限って、吸入法に工夫を要する。この意味では機器の設計上改善の余地がある。

謝辞：テクネガス発生装置の使用機会を与えられた三井物産株式会社および株式会社第一ラジオアイソトープ研究所に深謝する。原稿執筆にご助力いただいた近藤靖子嬢に感謝する。

文 献

- 1) Isawa T, Wasserman K, Taplin GV: Lung scintigraphy and pulmonary function studies in obstructive airway disease. *Am Rev Respir Dis* 102: 161-172, 1970
- 2) Isawa T, Hayes M, Taplin GV: Radioaerosol inhalation lung scanning: Its role in suspected pulmonary embolism. *J Nucl Med* 12: 606-609, 1971
- 3) Biello DR, Mattar AG, McKnight RC, et al: Ventilation-perfusion studies in suspected pulmonary embolism. *Am J Roentgenol* 133: 1033-1037, 1979
- 4) Neumann RD, Sostman RD, Gottschalk A: Current status of ventilation-perfusion imaging. *Sem Nucl Med* 10: 198-217, 1980
- 5) Isawa T, Teshima T, Hirano T, et al: Radioaerosol inhalation lung cine-scintigraphy: A preliminary report. *Tohoku J Exp Med* 134: 245-255, 1981
- 6) Isawa T, Teshima T, Hirano T, et al: Mucociliary clearance mechanisms in smoking and nonsmoking normal subjects. *J Nucl Med* 25: 352-359, 1984
- 7) Isawa T, Teshima T, Hirano T, et al: Lung clearance mechanisms in obstructive airways disease. *J Nucl Med* 25: 447-454, 1984
- 8) Kotrappa P, Raghunath B, Subramanyam PSS, et al: Scintiphotography of lung with dry aerosol-generation and delivery systems: Concise communication. *J Nucl Med* 18: 1082-1085, 1977
- 9) 穴沢予識, 井沢豊春, 手島建夫, ほか: 各種吸入機器による生成エロソールの粒子径と粒子径に及ぼす物理的影響について. *日胸疾会誌* 26: 863-867, 1988
- 10) Isawa T, Teshima T, Hirano T, et al: Normal values for quantitative parameters for evaluation of mucociliary clearance in the lungs. *Tohoku J Exp Med* 158: 119-131, 1989

- 11) Burch WM, Sullivan PJ, McLaren CJ: Technegas—a new ventilation agent for lung scanning. *Nucl Med Comm* 7: 865–871, 1986
- 12) Strong JC, Agnew JE: The particle size distribution of technegas and its influence on regional lung deposition. *Nucl Med Comm* 10: 425–430, 1989

Summary

Radioaerosol Inhalation Lung Imaging using Technegas

Toyoharu ISAWA, Takeo TESHIMA, Yoshiki ANAZAWA,
Makoto MIKI and Masakichi MOTOMIYA

Department of Medicine, The Research Institute for Chest Diseases and Cancer, Tohoku University

Technegas generator using ^{99m}Tc -pertechnetate was tested on 4 normal subjects and 31 patients with various chest diseases including bronchogenic carcinoma, pneumonia, pulmonary tuberculosis, sarcoidosis, and so on. Technegas was inhaled from the RV to the TLC levels through the mouth with the nose clipped followed by breath-holding. Three deep breaths were enough to deposit 37–55.5 MBq (1 to 1.5 mCi) of technegas in the lungs. The average alveolar deposition ratio (ALDR) was 85% and penetration of inhaled technegas to the lung periphery was excellent. “Hot spots” or excessive radioactive deposition were also seen when there was airway obstruction.

The former indicated the characteristic as gas and the latter, that as aerosol particles. Because of the large ALDR's the timing for imaging lungs after inhalation of technegas was not critical. Inhalation lung images most likely indicated the intrapulmonary sites of effective ventilation, because respective inhalation and perfusion lung images resembled each other very much. The disadvantage of technegas was that it was anoxic right after generation.

Key words: Alveolar deposition ratio, Inhalation lung imaging, Perfusion lung imaging, Technegas, ^{99m}Tc -pertechnetate.