

## 《総説》

## 呼吸器核医学

——最近の動向——

川 上 憲 司\*

**要旨** 呼吸器核医学は、換気・血流といった呼吸生理の画像化を中心として発展してきたが、近年は非呼吸性肺機能の解析にも応用が進みつつある。

放射性医薬品としては従来  $^{133}\text{Xe}$ 、 $^{81\text{m}}\text{Kr}$  の利用が多いが、 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -テクネガスも認可され普及しつつある。疾患対象も、肺塞栓症などの絶対適応のほか、喘息、間質性肺炎、びまん性汎細気管支炎などの治療効果把握にも有用視されている。

非呼吸性肺機能の画像化も  $^{67}\text{Ga}$  はじめ近年盛んに行われるようになり、他の手法では得ることのできない新しい情報の収集が可能となってきた。特に、粘液線毛運動、肺上皮透過性の評価は今後の呼吸器核医学の課題と思われる。

一方、腫瘍性病変に関しても  $^{67}\text{Ga}$  から  $^{201}\text{Tl}$  に代わりつつあり、さらに新しい試みとして、種々のモノクローナル抗体、 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MIBI などが試みられ、好成績が得られつつある。

本稿ではこれらのトピックスについて要点を述べた。

(核医学 31: 1385-1390, 1994)

教育講演の役割は、若手学会員の教育、一般病院で多忙なスケジュールに追われて活躍されている会員のリフレッシュ、大学病院で専門分野に偏ってしまい、他の領域の進歩にうとくなった会員を対象として、核医学診療の現状や将来展望などについて、紹介することを目的としている。

呼吸器核医学に関する英文論文は、年間 250 編程度で、その内容は Fig. 1 に示すように、腫瘍に関する論文が多く、次いで、慢性閉塞性肺疾患、間質性肺炎を対象とした論文が多い。

肺塞栓症は、呼吸器核医学分野における重要なテーマであるが、論文数としては、多くはない。

第 33 回日本核医学会総会教育講演の内容を総説として編集委員会が投稿をお願いした。

\* 東京慈恵会医科大学放射線医学教室

受付：6 年 7 月 18 日

別刷請求先：東京都港区西新橋 3-19-18 (〒105)

東京慈恵会医科大学放射線医学教室

川 上 憲 司

検査項目別に分類してみると、換気・血流検査が多く、次いで、エロゾル吸入シンチグラフィや  $^{67}\text{Ga}$  シンチグラフィが利用されている。エロゾルとしては、 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -HSA エロゾルと  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -DTPA エロゾルの使用が、約半数ずつであった。

本邦では、 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -テクネガスの臨床応用が可能となり、操作の簡便さから臨床の場において普及しつつあるが、それにもなって研究、発表数も増加しつつある。

### 1. 慢性閉塞性肺疾患

核医学検査は、閉塞性肺疾患の早期診断に有用であるが、日常診療においては自覚症状や肺機能検査、血液ガス所見などで行われており、核医学検査が絶対適応となることは少ない。しかし、びまん性汎細気管支炎 (DPB) などの経過観察や治療効果の判定には、感度の高い核医学検査がしばしば有用である。

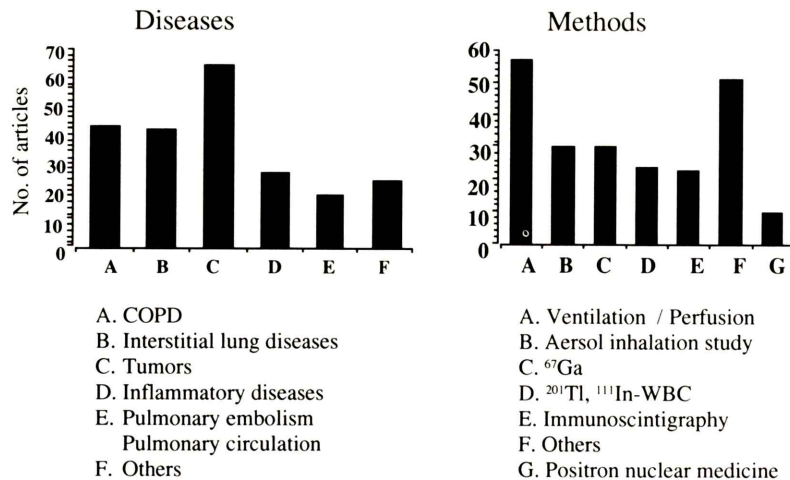


Fig. 1 Number of articles of pulmonary nuclear medicine.

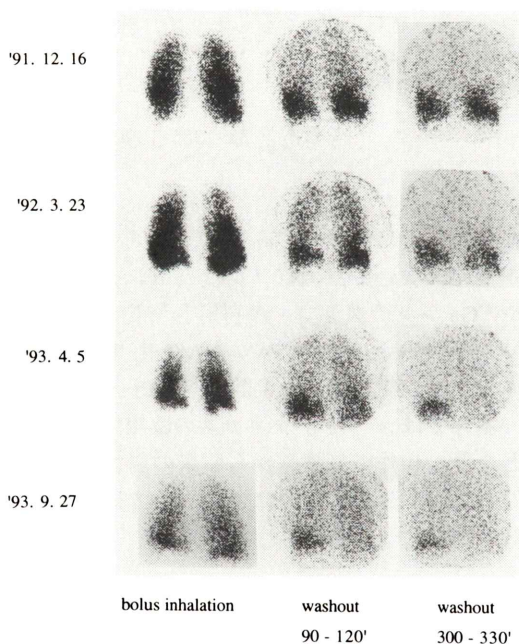


Fig. 2 A case of diffuse panbronchiolitis. Washout of  $^{133}\text{Xe}$  was markedly delayed in the lower lung fields bilaterally before treatment. This abnormality was improved by Roxythromycin therapy. Abnormal retention of  $^{133}\text{Xe}$  gas was seen even after CT finding was normal.

Fig. 2 は、DPB 症例の  $^{133}\text{Xe}$  検査結果を示す。血液ガス、肺機能、CT 所見などが正常化したあとにおいても  $^{133}\text{Xe}$  washout の遅延が下肺野において残存している。 $^{133}\text{Xe}$  検査では、異常部位を hot area として描出するので、微細な変化を鋭敏にとらえることが可能である。

DPB では、粘液線毛運動の障害が顕著であるが、 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -エロゾルクリアラランスはこの変化を視覚的、定量的にとらえることが可能で、治療効果の判定に有用である。

気管支喘息に関しても換気・血流比<sup>1,2)</sup>、粘液線毛運動<sup>3)</sup>、肺上皮透過性<sup>4)</sup>などの点から核医学的に検討されている。

運動負荷、薬物負荷等の負荷前後における呼吸機能の変化は、喘息の診断、重症度の判定、治療方針の決定などに重要である<sup>1)</sup>。幸い、 $^{81\text{m}}\text{Kr}$  は、半減期が短く、低被曝であるため負荷前後に用いることができる。少量のガスをボースとして吸入させた場合、さらに被曝は少なくなり、かつ微細な変化を鋭敏にとらえることができる<sup>5)</sup>。

気道閉塞部位の評価も、喘息例では治療方針の決定に重要で、種々の検査法が行われている。中枢気道に狭窄のある場合、吸入速度を速めることによって気流が層流から乱流に変化し、ガス吸入



の時定数 (抵抗  $\times$  コンプライアンス) が長くなる。したがって吸入速度を速めると吸入量が低下し正常部との差が顕著となる。一方、気道の断面積は、末梢に行くに従って急に大きくなり、6次分岐 (3 mm $\phi$ ) 以下の末梢気道では、流速を速めても乱流を生ずることはなく、気道抵抗への寄与は少ない。このように<sup>81m</sup>Kr ガスの吸入速度をかえることにより、気道狭窄の部位 (中枢か末梢か) や分布異常を鋭敏に知ることができる<sup>2)</sup>。

## 2. 肺腫瘍関係

肺縦隔腫瘍に対して<sup>201</sup>Tl の利用が試みられ肺癌に対し、高い感度が得られている<sup>6~8)</sup>。さらに<sup>201</sup>Tl 静注直後の早期像と3時間後の像から求めた RI (Retention Index) が、肺癌と良性病変の鑑別に有用であると報告されている<sup>7)</sup>。組織型では、扁平上皮癌において感度が高いという報告が多い。

<sup>201</sup>Tl は、<sup>67</sup>Ga のように縦隔における生理的集積がなく、縦隔腫瘍や、肺癌の縦隔、肺門部転移に対して有用といわれる<sup>8)</sup>。

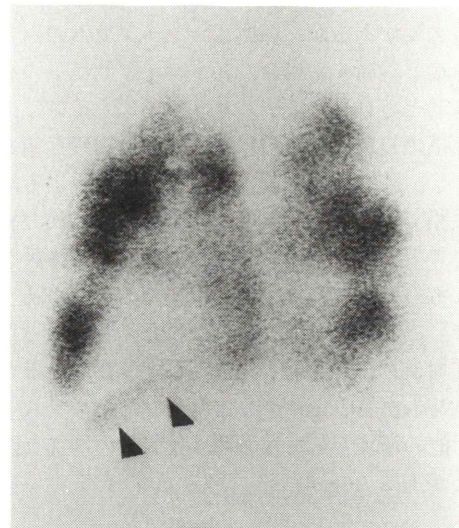
近年、<sup>99m</sup>Tc-MIBI による肺悪性腫瘍の検索も試みられている<sup>9)</sup>。これを裏づけるデータとして、正常細胞と乳癌細胞における<sup>99m</sup>Tc-MIBI と<sup>201</sup>Tl の集積について検討した報告では<sup>99m</sup>Tc-MIBI の比率が約4倍高く、腫瘍検索に対する<sup>99m</sup>Tc-MIBI の有用性が示唆されている<sup>10)</sup>。

しかし一方では、肺癌と良性肺病変との間で<sup>99m</sup>Tc-MIBI の集積に有意差を認めないという報告<sup>11)</sup>もあり、肺腫瘍に対する<sup>99m</sup>Tc-MIBI の評価については、今後の検討がまたれる。

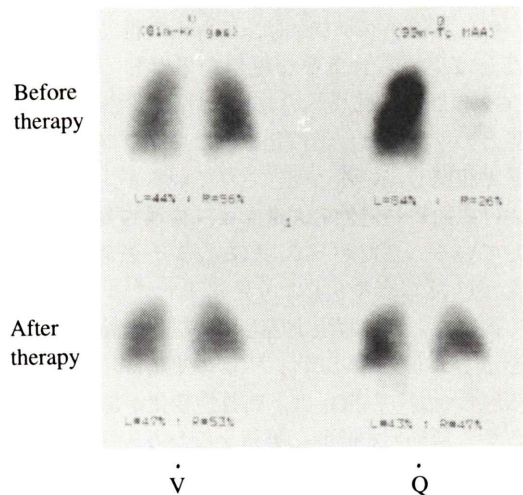
## 3. 肺循環障害

肺の核医学検査の最も重要な役割は、肺循環障害、特に、肺塞栓症の診断にあるといえる。肺塞栓症の診断基準としては、PIOPEDの基準、Biello あるいは McNeil の基準などが用いられているが、ROC 曲線による評価では、Biello の基準がもっとも高い診断率であった<sup>12)</sup>。

肺塞栓症の診断には、換気シンチグラフィを同時に行って、換気・血流ミスマッチの有無を検出



**Fig. 3** Pulmonary perfusion scintigraphy associated with "stripe sign" of an emphysema (LPO view). There are multiple perfusion defects in both lungs. Band like area where perfusion is kept, is seen in the lung base (stripe sign).



**Fig. 4** Pulmonary embolism. Pulmonary perfusion is almost completely absent in the right lung. Ventilation appears to be increased in the right lung before treatment. After therapy, ventilation and perfusion distribute symmetrically in both lungs. The examination was performed in supine position before treatment and in sitting position after treatment. All images show posterior view.

する必要があるが、肺血流シンチグラムのみで肺塞栓症を診断する場合、ストライプサインの有無が有効とされている<sup>13)</sup>。ストライプサインは、血流欠損の辺縁に認められる帯状の血流残存領域を意味し、肺塞栓症のように血管の閉塞による楔状の欠損では存在しない (Fig. 3)。われわれの施設で、ストライプサインの出現率について検討したところ、閉塞性肺疾患で高率に認められ、肺塞栓症で、この所見を認める例はほとんどなかった。

肺血流の減少部は、胸部 X 線写真で明るくなる (Westermarck sign) が、肺換気シンチグラムでは放射能の増加として表され、換気量の増加と誤ることがある (Fig. 4)。

#### 4. 間質性肺炎

間質性肺炎の形態は HRCT の出現により、病理標本をみるがごとく、詳細に描画されるようになった。しかし、病態の活動性や、TBLB (経気管支生検) にふみ切る前の診断などに、核医学検査の有用性があるといえる。

<sup>67</sup>Ga シンチグラフィは、これらの目的に最もしばしば用いられ重要な役割を果たしている<sup>14)</sup>。<sup>67</sup>Ga の間質性肺炎への集積機序として、BAL 所見との対比では、活性化されたマクロファージの量と相関していると報告されているが、炎症巣における血管透過性の亢進など、物理的要因も関与している。したがって、<sup>67</sup>Ga シンチグラフィの異常が胸部写真や、CT 所見に先行することが多く、また、胸部写真上著しい線維化や輪状網状影を示すような時期には、<sup>67</sup>Ga の集積は逆に消失する<sup>14)</sup>。つまり、<sup>67</sup>Ga は、間質性変化が線維化に進行する活動的な時期に集積するため、早期の間質性病変のよい指標となる。

われわれも、間質性肺疾患 49 例について、<sup>67</sup>Ga の集積程度と、%DLco と対比した結果、<sup>67</sup>Ga の著しい集積例で %DLco の低下をみたが、逆に、%DLco の低下している例でも、<sup>67</sup>Ga の集積を認めない症例があった。これは、%DLco が拡散距離、拡散面積、肺血液量などの種々の要因によって、左右されること、完成された線維症に

よっても低下することなど、活動性の強さを表す<sup>67</sup>Ga の集積と必ずしも並行していないことを示している<sup>15)</sup>。

換気・血流シンチグラフィでは、しばしば高換気・血流ミスマッチ所見を呈する。これは血管構築の破壊により <sup>99m</sup>Tc-MAA の分布は障害され、血流欠損として容易にとらえられるが、線維症では気道構築の破壊があっても閉塞性障害が少ないため、ガスが吸入されるためである。もっとも、コンプライアンスの著しく低下した例では、十分な陰圧が得られず、換気が行われなくなり、V/Q ミスマッチは少なくなる<sup>15)</sup>。

間質性肺炎に対する核医学検査として <sup>99m</sup>Tc-DTPA による肺上皮透過性の評価も行われている。呼吸細気管支、肺胞まで吸入された <sup>99m</sup>Tc-DTPA エロゾルは、肺上皮、間質組織、血管内皮を透過して血中へ移行する。ここで上皮細胞は、比較的強い結合をしており、細胞間、つまり傍細胞を介しての肺上皮の物質透過性は比較的粗い結合をしている血管内皮の 1/10 といわれる<sup>16)</sup>。つまり吸入されたエロゾルのクリアランスを左右するのは、血管内皮よりは肺上皮の損傷を反映しているといわれる。

肺線維症では、肺胞隔壁に炎症細胞が浸潤し I 型肺胞上皮が脱落して、肺胞隔壁は立方上皮で覆われるため傍細胞経路が増加し透過性が亢進する。

<sup>99m</sup>Tc-DTPA による肺上皮透過性の測定は感度が高いため Table 1 に示すように喫煙などでも、呼吸細気管支炎を発症すれば、透過性が亢進する<sup>17)</sup>。

間質性肺炎の評価は、これらの確立された方法のほかに <sup>123</sup>I-IMP<sup>18)</sup>、<sup>99m</sup>Tc-HMPAO<sup>19)</sup>、<sup>123</sup>I-MIBG<sup>20)</sup>、<sup>99m</sup>Tc-パーテクネガス<sup>21)</sup> などの静注や吸入によっ

Table 1 肺上皮透過性の亢進する病態

ARDS
特発性間質性肺炎
過敏性肺炎
サルコイドーシス
カリニ肺炎
肺塞栓症
喫煙肺など



でも行われているが、臨床応用についてはさらに詳細な基礎的検討と多くの臨床治験を必要としている。

### おわりに

呼吸器疾患に対する核医学検査の意義について、病態別に述べた。核医学検査は、多岐にわたるので、それぞれの検査の内容を理解して、有意義な情報を得るよう努力すべきである。

### 文 献

- 1) Obata T, Kimura Y, Kawakami K, Iikura Y, et al: Airway responses to repeated exercises detected by krypton-81m in asthmatic children. *J Asthma* **29**: 375–381, 1992
- 2) 川上憲司, 島田孝夫, 西川和子, 富永 滋: 吸入薬の気道内作用部位, *日胸疾会誌* **28**: 1398–1404, 1990
- 3) Messina MS, et al: Changes in mucociliary clearance during acute exacerbations of asthma. *Am Rev Respir Dis* **143**: 993–997, 1991
- 4) Ilwite JS, Bennett WD, Sheetz MS, et al: Permeability of the bronchial mucosa to <sup>99m</sup>Tc-DTPA in asthma. *Am Rev Respir Dis* **139**: 1139–1143, 1989
- 5) Kawakami K, Katsuyama N, Fukuda Y, Mori Y, Shimada T, Iikura Y: A Kr-81m inhalation method for detection of absence of uniform ventilation in asthma. *Clin Nucl Med* **6**: 463–467, 1981
- 6) Sehweil AM, McKillop JH, Milroy R, et al: <sup>201</sup>Tl scintigraphy in the staging of lung cancer, breast cancer and lymphoma. *Nucl Med Comm* **11**: 263–269, 1990
- 7) Tonami N, Shuke N, Yokoyama K, Hisada K: Thallium-201 single photon emission computed tomography in the evaluation of suspected lung cancer. *J Nucl Med* **30**: 997–1004, 1989
- 8) Matsuno S, Tanabe M, Kawasaki Y, Satoh K, Urrutia AE, Ohkawa M, et al: Effectiveness of planar image and single photon emission tomography of thallium-201 compared with gallium-67 in patients with primary lung cancer. *Eur J Nucl Med* **19**: 86–95, 1992
- 9) Hassan IM, Sahweil A, Constantinides C, et al: Uptake and kinetics of Tc-99m hexakis 2-methoxy isobutyl isonitrile in benign and malignant lesions in the lungs. *Clin Nucl Med* **14**: 333–340, 1989
- 10) Maublant JC, Zhang Z, Rapp M, Ollier M, Michelot J, Veyre A: In vitro uptake of technetium-99m-teboroxime in carcinoma cell lines and normal cells: comparison with technetium-99m-sestamibi and thallium-201. *J Nucl Med* **34**: 1949–1952, 1993
- 11) Kao CH, Wang SJ, Lin WY, Hsu CY, Liao SQ, Yeh SH: Differentiation of single solid lesions in the lungs by means of single-photon emission tomography with technetium-99m methoxy isobutylisonitrile. *Eur J Nucl Med* **20**: 252–254, 1993
- 12) Webber MM, Gomes AS, Roe D, et al: Comparison of Biello, McNeil and PIOPED Criteria for the diagnosis of pulmonary emboli on lung scans. *AJR* **154**: 975–981, 1990
- 13) Sostman HD, Gottschalk A: The stripe sign: A new sign for diagnosis of nonembolic defects on pulmonary perfusion scintigraphy. *Radiology* **142**: 737–741, 1982
- 14) Crystal RG, et al: Idiopathic pulmonary fibrosis, clinical, histologic, radiographic, physiologic, scintigraphic, cytologic and biomedical aspects. *Ann Intern Med* **85**: 769–788, 1976
- 15) 川上憲司, 森 豊, 氏田万寿夫: 間質性肺疾患の核医学診断. *臨放* **36**: 797–803, 1991
- 16) Jones JG: Clearance of inhaled particles from the alveoli. (*In*) Clarke SW, Pavia D, ed: *Aerosols and the lung*, Butterworths, London, 1984, pp. 170–196
- 17) Newhouse MI, et al: Evaluation of lung epithelial permeability. *Eur J Nucl Med* **13**: S58–S62, 1987
- 18) 菅 一能, 有吉 功, 西垣内一哉, 中西 敬, 宇津見博基, 山田典将: 家兎の放射線照射肺における <sup>123</sup>I-IMP 肺シンチグラフィの検討. *核医学* **29**: 443–451, 1992
- 19) 川上憲司, 富永 滋, 高木 寛, 森 豊, 後藤英介, 岩村 晃, 他: <sup>99m</sup>Tc-HMPAO エロソールの肺内クリアランス. *核医学* **27**: 451–457, 1990
- 20) Slosman DO, Morel DR, Alderson DO: A new imaging approach to quantitative evaluation of pulmonary vascular endothelial metabolism. *J Thorac Imag* **3**: 49–52, 1988
- 21) Monaghan P, et al: An improved radionuclide technique for the detection of altered pulmonary permeability. *J Nucl Med* **32**: 1945–1949, 1991

## Summary

### New Trends of Pulmonary Nuclear Medicine

Kenji KAWAKAMI

*Department of Radiology, Jikei University School of Medicine*

Radionuclide study for pulmonary diseases is divided in three large categories, respiratory function of ventilation and perfusion, non-respiratory function such as mucocilliary movement, epithelial permeability, and tumor imaging.

Ventilation and perfusion scintigraphy are useful for the diagnosis and follow up of pulmonary embolism, obstructive lung disease, etc. A new ventilatory agent,  $^{99m}\text{Tc}$ -technegas, is now available and many studies with this gas have been reported.

As a tumor imaging agent,  $^{201}\text{TlCl}$  is coming popular for the diagnosis of lung cancer and early detection of metastatic lesions. Tumor detection with

$^{99m}\text{Tc}$ -MIBI is also tried to differentiate the malignant tumor from the benign process.

As applications of nuclear medicine for the interstitial lung disease,  $^{67}\text{Ga}$  scintigraphy and measurement of epithelial permeability with  $^{99m}\text{Tc}$ -DTPA are available for an evaluation of activity of the disease and damage of lung epithelial integrity.

In this report, significance and useful application of the radionuclide methods were summarized.

**Key words:** Pulmonary nuclear medicine, Ventilation, Perfusion scintigraphy, Pulmonary epithelial permeability, Tumor imaging of lung cancer.