

《原 著》

^{99m}Tc-DTPA エアロゾル吸入による進行性全身性強皮症に伴う間質性肺炎の診断

館野 円* 中野 明彦** 長谷川 昭** 渡辺 直行*
 織内 昇* 井上登美夫* 遠藤 啓吾* 佐々木康人***

要旨 間質性肺炎を合併することが多い、進行性全身性強皮症 32 例を対象として、^{99m}Tc-DTPA エアロゾルによる肺クリアランス検査を施行した。胸部 CT にて肺野に異常所見を認めない群でも、^{99m}Tc-DTPA エアロゾルの肺からのクリアランス時間は正常群に比して明らかに短縮していた。CT にて間質性陰影を認めた群 (21 例) と認めない群 (11 例) の間には、^{99m}Tc-DTPA の肺からのクリアランス時間には有意差なく、肺拡散能力、肺活量とも相関関係は認められなかった。3 か月から 19 か月の間隔で CT、^{99m}Tc-DTPA エアロゾル検査を繰り返し施行した 8 例のうち、間質性陰影の出現・悪化に先んじてクリアランス時間の短縮を認めた症例や、CT 所見には変化がないがクリアランス時間の改善された症例も見られた。

本法は進行性全身性強皮症患者において、自覚症状はあるが、他覚的所見の乏しい時期の肺病変を検出し得る可能性があると考えられた。

(核医学 29: 585-590, 1992)

I. はじめに

全身疾患である膠原病は、肺病変を伴うことが多い。とくに全身性進行性強皮症 (PSS) では 6 割以上の患者が乾性咳、呼吸困難などを訴える¹⁾。肺病変が直接の死因となることは少ないが、肺病変のある PSS 患者の予後は芳しくないといわれている²⁾。剖検では 70% に間質性変化を主体とした肺病変を認めると報告されている³⁾。この肺病変にはステロイド、D-ペニシラミンによる治療はあまり効を奏していないが、早い時期に開始すれば効果が期待できるかもしれないと考えられている¹⁾。

間質性肺炎像を早期に検出するため、肺生検や、気管支肺胞洗浄液検査などのほか、⁶⁷Ga-citrate を用いた核医学検査や、高分解能 CT による検索が行われている⁴⁻⁸⁾。PSS 患者 32 例について、^{99m}Tc-DTPA エアロゾルを用いた核医学検査と胸部 CT を行い、興味ある所見が得られたので報告する。

II. 対象および方法

皮膚科学的に PSS と確定診断された、喫煙歴のない 32 例 (男性 2 例、女性 30 例) を対象とした。このうち、classical disease 25 例、CREST syndrome 3 例、overlap syndromes 4 例である。胸部 X 線写真では、間質性変化以外には、胸水や肺炎などの異常は認めなかった。全例に 1 か月内外で胸部 CT を施行し、肺の間質性変化を検索したが、CT の読影は、本研究に無関係な医師が行った。このうち 8 例には、3 か月から 19 か月後に、2 回目の ^{99m}Tc-DTPA による検査を行った。1 回目の検査時の年齢は 22 歳から 68 歳 (平均 49.5

* 群馬大学医学部核医学科

** 同 第二内科

*** 東京大学医学部放射線科

受付: 3 年 10 月 17 日

最終稿受付: 4 年 3 月 3 日

別刷請求先: 群馬県前橋市昭和町 3-39-15 (☎ 371)

群馬大学医学部核医学科

館野 円

±10.7歳)で、罹患期間は、1.5～34年であった。このうち30例は肺拡散能 %DLco を、29例は肺活量 %VC を同時期に測定した。さらに健康対照群として、非喫煙の成年男子10名(平均年齢 29.0±2.2歳)も同様に検討した。

$^{99m}\text{Tc-DTPA}$ 吸入による核医学検査は、O'Brodovich らの方法に基づいて以下のように行った⁹⁾。 $^{99m}\text{Tc-DTPA}$ (第一ラジオアイソトープ研究所, 東京) 1.85 GBq/20ml を、超音波ネブライザー Devilbiss 65 (Devilbiss 社, 米国) にてエアロゾル化し、ダグラスバッグ (容量 60 L) に捕集、5分以上静置して粗大粒子を沈降させたのち、被検者を安静臥位にして、フェイスマスクで口鼻を覆い、1分間に10～15回の、やや深めの呼吸を続け3～6分間吸入させた。バッグと吸入口との間は、約1mの長さのプラスチックチューブで連結した。

吸入終了直後より、仰臥位のまま背面より低エネルギー用高感度用あるいは汎用コリメータを装着したガンマカメラ ZLC7500 (Searle 社, 米国) で肺野の放射能分布を1分/フレームで30フレームデータ収集した。データはシンチパック 700 (島津製作所, 京都) に入力し、以下のように解析した。

Figure 1 に示すように、主気管支部をなるべく避けて、左・右全肺野を囲む関心領域を設定した。関心領域内の時間一放射能曲線 (time activity curve) を作成し、吸入終了120秒後から1,560秒後までの曲線を最小2乗法により1次指数近似した。計算により放射能半減時間 $T_{1/2}$ をもとめ、これをクリアランス時間として肺胞上皮透過性の指標とした。半減期補正は行わなかった。

$T_{1/2}$ は左右の平均値をもとめ、片肺の値しか得られなかった2例ではそのまゝの値を検討に用いた。

有意差検定は Student's t test を行い、 $p < 0.05$ 以下を有意とした。

III. 結 果

正常対象群10例の $^{99m}\text{Tc-DTPA}$ の肺からのク

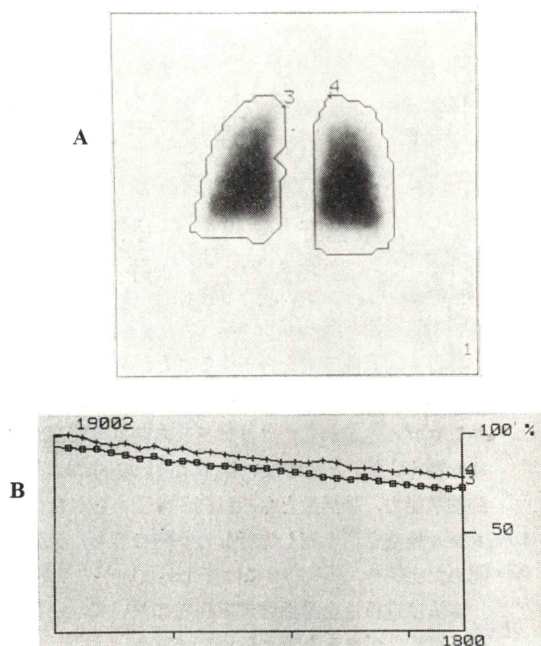


Fig. 1 Posterior view of both lungs, following the inhalation of $^{99m}\text{Tc-DTPA}$ aerosol. Regions of interest are placed around each lung (A), and superimposed on time activity curves (B).

リアランス時間 $T_{1/2}$ は 76.8 ± 8.7 分 (平均±標準偏差) であった。PSS 症例32例の $T_{1/2}$ は17分から105分まで幅広く分布するものの、25例は60分以下と著しく短縮しており、その平均は、 43.7 ± 23.8 分 ($p < 0.01$) であった。

対象とした膠原病32例のうち、21例 (65.6%) には胸部 CT にて間質性変化が認められたが、CT にて明らかな所見のない群 (54.3 ± 30.5 分, $n=11$) と CT にて間質性変化を認めた群 (38.1 ± 17.0 分, $n=21$) の間には推計学的有意差を認めなかった (Fig. 2)。

肺拡散能 %DLco と $T_{1/2}$ との間 (Fig. 3), 肺活量 %VC と $T_{1/2}$ の間 (結果略) に推計学的に有意な相関関係は認めなかった。

8例の膠原病患者に3か月から19か月後に再び $^{99m}\text{Tc-DTPA}$ エアロゾルによる核医学検査を行い、そのクリアランス時間 ($T_{1/2}$) の変化をみた。1例 (症例8) は、1回目、2回目の検査で、 $T_{1/2}$, CT

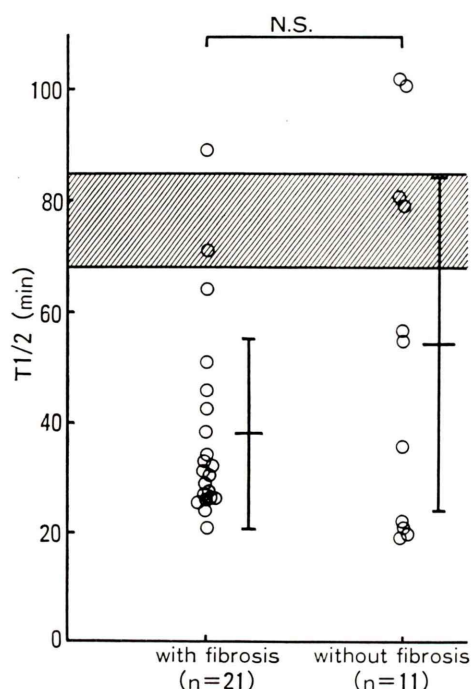


Fig. 2 ^{99m}Tc -DTPA aerosol clearance in progressive systemic sclerosis patients with or without fibrotic lung changes on CT scans.

とも正常であった。 $T_{1/2}$ が短くなりクリアランスの亢進していた残り 7 例中 4 例では $T_{1/2}$ の改善が認められた。しかし CT では肺の間質性変化はいずれも不変あるいは増悪していた。

代表的な症例を呈示する (症例 3, Fig. 4)。この症例では 1 回目検査時労作性呼吸困難はなく胸部 X 線所見でも著変がないものの、 ^{99m}Tc -DTPA の肺からのクリアランス時間は 27.1 分と短縮して

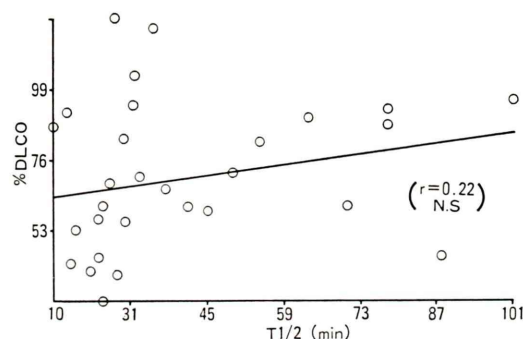


Fig. 3 Relationship between ^{99m}Tc -DTPA aerosol clearance ($T_{1/2}$) and %DLCO in patients with progressive systemic sclerosis.

Table 1 List of patients received ^{99m}Tc -DTPA aerosol inhalation studies twice

Case No.	Age (yr)	Sex	1st study*			2nd study			
			$T_{1/2}$ (min)	CT Findings	Symptom	Interval (months)	$T_{1/2}$ (min)	CT Findings	Symptom
1	55	F	18.0	Normal	No symptom	3	37.3	N.D.**	No symptom
2	47	M	24.9	Honeycomb	Dyspnea	7	27.2	Progressed cystic changes and bronchiectatic changes	Worsened
3	42	F	27.1	Fibrosis	No symptom	19	30.8	Progressed	Dyspnea on effort
4***	45	F	27.5	Fibrosis	Dyspnea on effort	14	47.7	Unchanged	Unchanged
5	65	F	29.2	Normal	Dyspnea on effort	9	86.6	Normal	Improved
6	51	F	30.7	Fibrosis	Dyspnea	12	39.8	Unchanged	Improved
7	57	F	32.8	Fibrosis	Chest pain at rest	12	113.2	Unchanged	No symptom
8	65	F	96.1	Normal	No symptom	15	78.3	Normal	No symptom

* $T_{1/2}$ of normal controls was 76.8 ± 8.0 min

** N.D.: not done

*** Sclerodermatomyositis

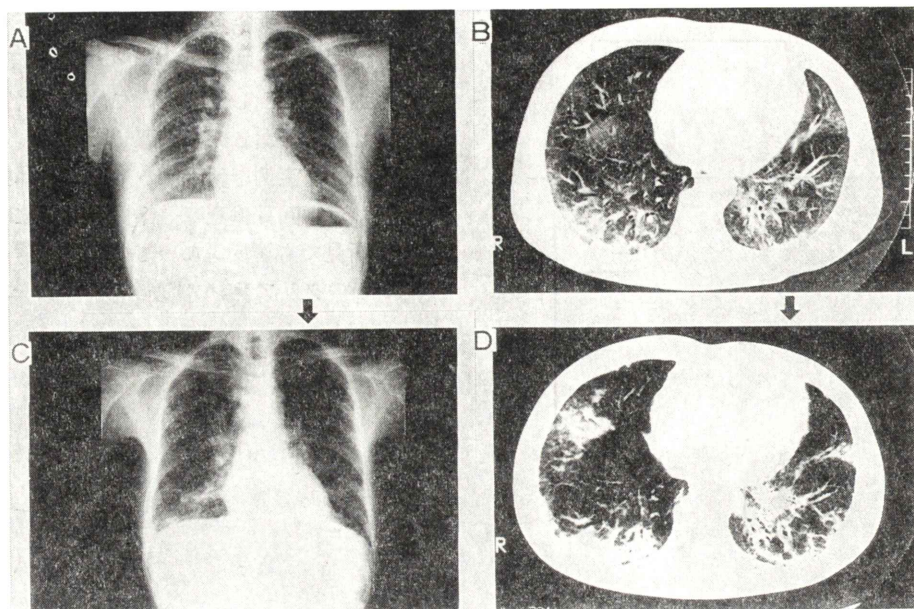


Fig. 4 Chest X-ray (A, C) and computed tomography (B, D) of a 42-year old female (case 3) with progressive systemic sclerosis. In the 1st study (A, B), she had no symptom in spite of accelerated $T_{1/2}$ of 27.1 min (normal controls: 76.8 ± 8.7 min). However, 19 months later (C, D), fibrotic changes progressed and dyspnea on effort appeared ($T_{1/2}$: 30.7 min).

おり、CTでは両下肺野後面を中心とする間質性変化が認められた。本患者は19か月後、労作時呼吸困難が出現し、CTでは間質影がさらに増悪していた。クリアランス時間の短縮も引き続きみられた。

IV. 考 察

低分子量粒子である ^{99m}Tc -DTPAエアロゾルは吸入すると、エアロゾルの粒子径が $1\mu\text{m}$ 以下であれば肺胞内に分布したのち肺胞上皮、組織間質、血管内皮を透過して血流中に流出してゆく、この ^{99m}Tc -DTPAエアロゾルの肺からの消失速度は肺胞上皮を透過する速度に決定される¹⁰⁻¹³。肺胞上皮の慢性損傷があると透過速度は大きくなるといわれ、喫煙、間質性肺炎などによる肺からのクリアランスの亢進($T_{1/2}$ の短縮)が報告されている^{11,14,15}。

PSSでは肺病変を伴うことが知られており、今

回対象とした32例中21例にCTにて下肺末梢優位の間質性陰影を認めた。また、32例中25例(78.1%)で ^{99m}Tc -DTPAエアロゾル検査にて肺胞上皮透過性が亢進していた。CTで間質性病変を認めた群と、認めない群の間に、クリアランス時間に有意の差が見られなかった。活動性の肺胞上皮の炎症の程度が、 ^{99m}Tc -DTPAの肺クリアランス時間に反映されている可能性が考えられる。Schmekelらは、過敏性肺臓炎罹患後、無症状に経過している7例を対象に ^{99m}Tc -DTPAエアロゾル検査と肺胞洗浄液検査を行い、 ^{99m}Tc -DTPA肺クリアランス時間の短縮と、洗浄液中の細胞数の増加、アルブミン量の増加が一致する傾向にあったと報告している¹⁶。したがって、肺の局所を観察するCTと、肺全体の上皮透過性の平均を見ている ^{99m}Tc -DTPAエアロゾル検査の違いもあるだろうが、CTで線維化が明らかでなくても、肺間質の異常が存在する時期を、本法で検出している

ものと思われる。実際、肺への放射線照射後の prospective な観察にて、肺上皮の透過性亢進が、動脈血中酸素分圧低下、肺異常陰影出現などの諸指標に先んじて放射性肺臓炎の発症を検出したとの報告もある¹²⁾。

%DLco による呼吸機能検査でも肺胞上皮と血管内皮細胞を通して CO ガスが血管内へ移動する速度を見ているが、^{99m}Tc-DTPA エアロゾルによる肺クリアランスとは有意の相関関係はなかった。^{99m}Tc-DTPA は、肺胞毛細管膜の厚さだけでなく、ガス交換に利用される肺胞面積、肺胞内でのガスの拡散距離、肺毛細管床の大きさ、ガスと血液の接触時間、ヘモグロビン濃度などにより左右されるのに対し、^{99m}Tc-DTPA エアロゾルでは主として肺上皮の物理透過性を反映するためと思われる。

CT, DTPA クリアランス検査とも 2 回施行した 7 例中 4 例では、CT による肺の画像は、不変あるいは増悪したのに対し、^{99m}Tc-DTPA エアロゾルにより求めた $T_{1/2}$ は改善していた。膠原病である PSS にはしばしば自然寛解がみられ、合併した肺病変にも寛解・増悪が当然起こり得る。2 回目の検査時には炎症は治まり、CT では瘢痕としての線維化を見ているものと考えられる。

$T_{1/2}$ の持続低値が肺線維化の悪化を伴った 2 例 (症例 2, 3) は、^{99m}Tc-DTPA エアロゾルの肺胞上皮透過性の亢進が形態変化に先だって存在する病変を診断できる可能性が示唆された。

V. 結 語

1. ^{99m}Tc-DTPA エアロゾルの肺からのクリアランス時間 ($T_{1/2}$) は、PSS 群では正常群より明らかに亢進していた。
2. PSS 患者の ^{99m}Tc-DTPA エアロゾルの肺からのクリアランスは、CT にて肺に間質性病変を認めた群と、CT にて明らかな異常所見を認めない群の間に有意差はみられなかった。
3. ^{99m}Tc-DTPA クリアランス時間と、呼吸機能、肺活量、肺拡散能力との間には有意の相関関係は認めなかった。
4. 本法は PSS 患者において、自覚症状はある

が他覚的所見の乏しい時期の肺病変を検出し得ると考えられた。

文 献

- 1) Owens GR, Follansbee WP: Cardiopulmonary manifestations of systemic sclerosis. *Chest* **91**: 118-127, 1987
- 2) Steen VD, Owens GR, Fino G, et al: Pulmonary involvement in systemic sclerosis (scleroderma). *Arth Rheum* **28**: 759-767, 1985
- 3) D'Angelo W, Fries J, Masi A, et al: Pathologic observations in systemic sclerosis (scleroderma). *Am J Med* **46**: 428-440, 1969
- 4) Line BR, Fulmer JD, Reynolds HY, et al: Gallium-67 citrate scanning in the staging of idiopathic pulmonary fibrosis: Correlation with physiologic and morphologic feature and bronchoalveolar lavage. *Am Rev Respir Dis* **118**: 355-365, 1978
- 5) Green NB, Baughman RP: Patients with collagen vascular disease and dyspnea—The value of gallium scanning and bronchoalveolar lavage in predicting response to steroid therapy and clinical outcome. *Chest* **91**: 698-703, 1987
- 6) Muller NL, Miller RR, Webb WR, et al: Fibrosing alveolitis: CT-pathologic correlation. *Radiology* **169**: 585-588, 1986
- 7) Muller NL, Staples CA, Miller RR, et al: Disease activity in idiopathic pulmonary fibrosis: CT and pathologic correlation. *Radiology* **165**: 731-734, 1987
- 8) Schurawitzki H, Stiglbauer R, Graninger W, et al: Interstitial lung disease in progressive systemic sclerosis: High resolution CT versus radiography. *Radiology* **176**: 755-759, 1990
- 9) O'Brodovich H, Coats G: Pulmonary clearance of ^{99m}Tc-DTPA: A noninvasive assessment of epithelial integrity. *Lung* **165**: 1-16, 1987
- 10) Staub NC: Pulmonary edema. *Physiol Rev* **54**: 678-811, 1974
- 11) Newhouse MI, Jordana M, Dolovich M: Evaluation of lung epithelial permeability. *Eur J Nucl Med* **13**: S58-S62, 1987
- 12) 石坂彰敏, 金沢 実, 黒田道郎, 他: 気管支肺胞上皮からのクリアランス. *気管支* **7**: 459-465, 1985
- 13) 河合 隆, 森 豊, 川上憲司: 核医学検査による間質性肺炎の早期診断. *臨放* **35**: 235-241, 1990
- 14) Minty BD, Royston D: Cigarette smoke induced changes in rat pulmonary clearance of ^{99m}Tc-DTPA. *Am Rev Respir Dis* **132**: 1170-1173, 1985
- 15) Coats G, O'Brodovich H, Dolovich M: Lung clearance of ^{99m}Tc-DTPA in patients with acute lung injury and pulmonary edema. *J Thorac Imag* **3** (3):

21-27, 1988

- 16) Schmekel B, Wollmer P, Venge P, et al: Transfer of ^{99m}Tc -DTPA and bronchoalveolar lavage findings

in patients with asymptomatic extrinsic allergic alveolitis. *Thorax* 45: 525-529, 1990

Summary

Pulmonary Clearance of ^{99m}Tc -DTPA Aerosol in Patients with Progressive Systemic Scleroderma

Madoka TATENO*, Akihiko NAKANO**, Akira HASEGAWA**, Naoyuki WATANABE*, Noboru ORIUCHI*, Tomio INOUE*, Keigo ENDO* and Yasuhito SASAKI***

*Department of Nuclear Medicine, **Second Department of Internal Medicine, Gunma University School of Medicine

***Department of Radiology, Faculty of Medicine, University of Tokyo

Alveolar epithelial permeability was assessed in 32 patients with progressive systemic scleroderma (PSS), using ^{99m}Tc -DTPA aerosol. Immediately after the inhalation of ^{99m}Tc -DTPA aerosol for 3 to 6 minutes under normal tidal breathing, lung was imaged sequentially for 30 minutes from the posterior by a gamma camera and exponential fitting was processed on the time activity curve. $T_{1/2}$ (min) was used as a parameter for the evaluation of permeability of alveolar epithelium. Patients with collagen disease showed shorter $T_{1/2}$ ($T_{1/2}=43.7\pm23.8$ min) than the normal volunteers ($T_{1/2}=76.8\pm8.7$ min). No significant difference was observed between patients with or without

interstitial changes on the chest CT. Significant correlation was not observed between $T_{1/2}$ and %VC or %DLco. In 8 cases, studies were repeated in the interval of 3 to 19 months. Improvement of $T_{1/2}$ was seen in 4 cases, independent of CT findings.

These results suggest that ^{99m}Tc -DTPA aerosol clearance study provides information independent from other lung examinations, and may be useful for the assessment of lung interstitial changes in patients with PSS.

Key words: ^{99m}Tc -DTPA, Aerosol inhalation, Progressive Systemic Scleroderma (PSS), Interstitial pneumonia.