



Title	肺塞栓症の換気・血流状態に関する実験的研究
Author(s)	榎林, 勇
Citation	日本医学放射線学会雑誌. 1983, 43(3), p. 485-495
Version Type	VoR
URL	https://hdl.handle.net/11094/16125
rights	
Note	

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

肺塞栓症の換気・血流状態に関する実験的研究

神戸大学医学部中央放射線部（前川崎医科大学核医学教室）

榎林 勇

(昭和57年3月12日受付)

(昭和57年6月17日最終原稿受付)

Studies of Ventilation and Perfusion in Rabbits with Experimental Pulmonary Embolism

Isamu Narabayashi

Department of Radiology, Kobe University School of Medicine, Kobe, Japan

Research Code No.: 722

Key Words: Experimental pulmonary embolism, Ventilation-perfusion study, Human thrombin, Ivalon, Lipiodol Ultrafluide

Ventilation and perfusion studies were performed on 38 experimental rabbits with multiple pulmonary emboli. These embolic materials were human thrombin, lipiodol ultrafluide, gelfoam fragments, ivalon fragments, iron powder and VX-2 cancer.

Immediately after the embolization, Xe-133 washout study was begun with the intravenous injection of dissolved xenon. Thereafter, perfusion images were obtained using Tc-99m albumin microspheres (7 to 25 μ m in diameter).

When Xe-133 gas was used, the ventilation study consisting of single-breath, equilibrium after 2.5 minutes and sequential washout images, was carried out in the rabbits.

Perfusion scintigrams after embolization showed multiple segmental and subsegmental defects of blood flow to the embolic regions within the both lungs. Xe-133 ventilation images showed homogeneous washout. These thromboemboli had almost disappeared perfusion scintigraphically at 24 hours after embolization. However, in a rabbit after embolization with ivalon fragments mixed with iron powders, a lobar defect in the anterior lobe of the left lung persisted perfusion scintigraphically after 24 hours. Xe-133 washout from the nonperfused area was considerably prolonged at 20 minutes after embolization.

In rabbits after diffuse pulmonary oily microembolization, the washout studies after equilibrium breathing of xenon gas showed remarkable delay in clearing the gas from the whole lung. The perfusion images revealed the fissure sign as a linear area of decreased radioactivity which corresponds to the interlobar fissure.

I. 緒言

肺塞栓症は血栓、脂肪、空気、腫瘍等の栓子により、肺動脈血管床が閉塞された状態である。本症の診断法として、非侵襲的な検査法である肺血流シンチグラフィがfirst choiceとして使われているが、血流低下は肺血管系の変化だけではなく、気管支肺胞系の変化によっても起り得る。従って、両者の鑑別のために肺換気シンチグラフィの併用を要する。すなわち、肺塞栓症では換気は通常

障害されないので換気・血流 mismatch を示すことが多い。この事実は多くの臨床報告^{1)~6)}で確認されたが、犬の肺動脈枝の閉塞による実験的検討では血管窄縮⁷⁾ばかりでなく気管支収縮現象⁸⁾の存在も指摘されている。しかし末梢領域におけるびまん性の微小肺塞栓症における肺換気・血流状態については未だ報告されていない。筆者は家兎を用いて各種静注肺栓塞材料により実験的肺塞栓症を作製し、肺葉動脈枝の閉塞による massive

embolism, それ以下の動脈枝を多発性に閉塞した multiple embolism, 細動脈～毛細管の閉塞した microembolism の肺換気・血流状態の変化をシンチグラフィにより検討し, 若干の知見を得たので報告する。

II. 材料および方法

動物は体重2.5～4.5kgの家兎38羽を用いて Nembutal 麻酔により実験を行った。

実験的に家兎多発性肺栓塞を作製後, ^{133}Xe 換気検査と $^{99\text{m}}\text{Tc-MAA}$ 血流イメージを得た。

human thrombin による肺血栓を8羽の家兎に作ったが, 実験的肺血栓作製の基礎的技術はすでに犬を使用して報告されている^{9)～11)}. 今回の家兎による実験でもこれらの方法の変法によって in vivo で肺血栓を作った. すなわち, 耳静脈に二つの clamp を4cmの長さになるようにはさんで血流を遮断した. 次に23ゲージ針を付けた注射器で human thrombin の50～100NIH 単位を血流うっ滞部分に注入した. thrombin はミドリ十字製で, 1Vial 中500NIH 単位のものに生食水5mlを注入して使用した. なお, 1NIH 単位は28°Cにおいて標準 fibrinogen 液液1.0mlを15秒間で凝固させる thrombin 量である. 5分間待った後 vascular clamp を取り去り, 血栓は肺へ流入した. この操作を2回繰り返した.

多発性油微小塞栓はリンパ造影用油性造影剤の lipiodol ultra-fluide 0.5～1.5mlを12羽の家兎の耳静脈にきわめて緩徐に(30分/ml)注入することによって作製した.

肺栓塞状態を比較的永く保つために gelfoam 片, ivalon 片を11羽の家兎に使用した. gelfoam は Upjohn 社製の absorbable gelatin sponge であり, ivalon は polyvinyl alcohol から作られた Unipoint 社製の sponge 材料である. これらの sponge 材料は直径2～3mmの多数片を生食水でふくらませた形で静注した.

腫瘍肺塞形成には VX-2がん細胞懸濁液を1羽の家兎に移植した.

その他の肺栓塞材料としては米山薬品工業社製の鉄粉を ivalon 片と混和して 6羽の家兎に静注した.

実験家兎肺栓塞の換気・血流検査は embolization 後20～30分から開始したが, 常に ^{133}Xe 換気検査を血流シンチグラフィの前に行った. pin-hole collimator を装着したシンチカメラで ^{133}Xe 注射液静注後直ちに肺からの washout を80KeV, 25%の window で8分間測定した.

実験的に多発性微小塞栓症を生ぜしめた家兎には ^{133}Xe gas を吸入せしめ, single-breath, 2.5分間の rebreathing 後経時的に wash-out study を行った.

肺血流シンチグラフィは直径7～25μmの $^{99\text{m}}\text{Tc-albumin microsphere}$ を静注して140KeV, 25%の window で撮像した.

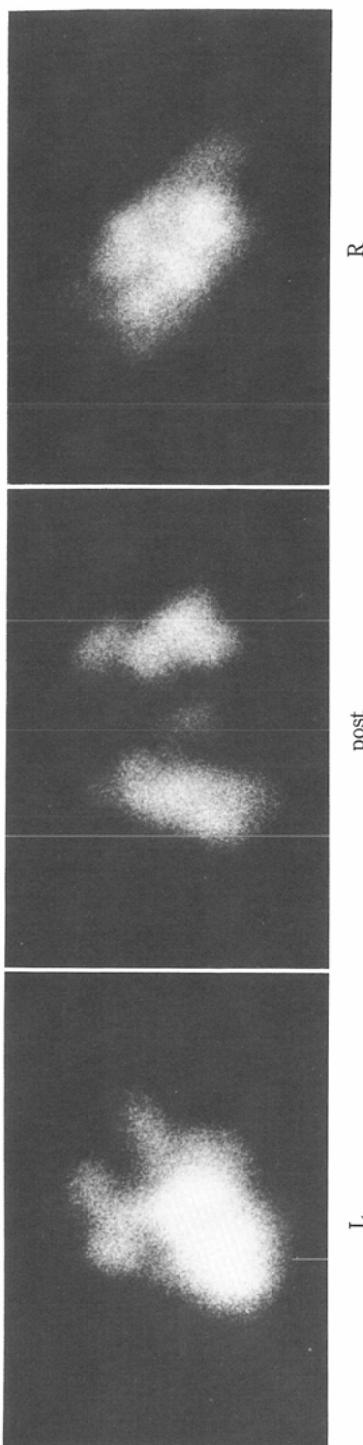
また, 換気・血流検査の後に胸部X線写真を撮影した.

III. 結 果

実験肺血栓の8羽の家兎は全てに何等かの血流異常がみられた. すなわち, 区域欠損は2羽, 区域および亜区域欠損が3羽そして亜区域欠損が3羽であった. human thrombin による embolization 後のこれらの家兎の胸部X線像には異常はみられなかった. 換気検査では血流遮断部位にも ^{133}Xe ガスが流入し, その wash-out に局在性の異常はみられなかった. これらの実験肺血栓は全ての家兎で24時間後には血流シンチグラム上完全に消失していた. human thrombin による clot で家兎肺動脈枝を閉塞した多発性肺塞栓症の換気・血流シンチグラムを Fig. 1 に示した. embolization 30分後の肺血流イメージは背面像, 両側面像で両肺内に多発性的区域および亜区域血流欠損がみられるが, 換気イメージでは両肺からの ^{133}Xe ガスの wash-out は均等であり, wash-out 曲線も速やかに減衰していた. また, これらの血流欠損は embolization 24時間後には消失していた.

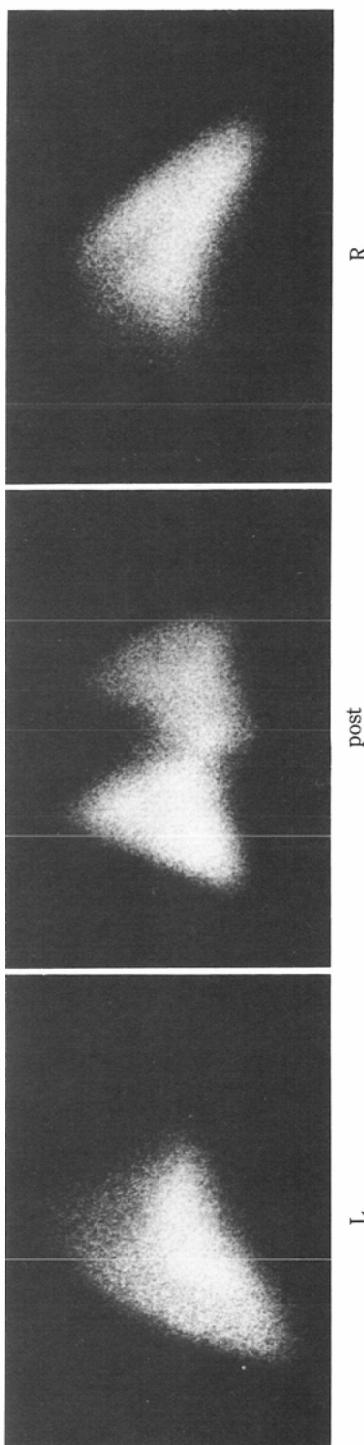
VX-2がん細胞懸濁液移植 8週後の換気・血流シンチグラフィと肺の肉眼標本を Fig. 2 に示した. 血流イメージは右肺上野の欠損を示すが, ^{133}Xe wash-out study では特に異常はみられない. 摘出肺で癌転移巣は右肺に多くみられた.

gelfoam sponge による embolization を行った3羽の家兎のうち2羽では24時間後も血流シンチ



a Perfusion scintigrams, posterior and both lateral views, at 30 minutes after embolization demonstrate multiple segmental and subsegmental defects of blood flow to the embolic regions within the both lungs

Fig. 1-a



b The thromboemboli had almost disappeared perfusion scintigraphically at 24 hours after embolization

Fig. 1-b

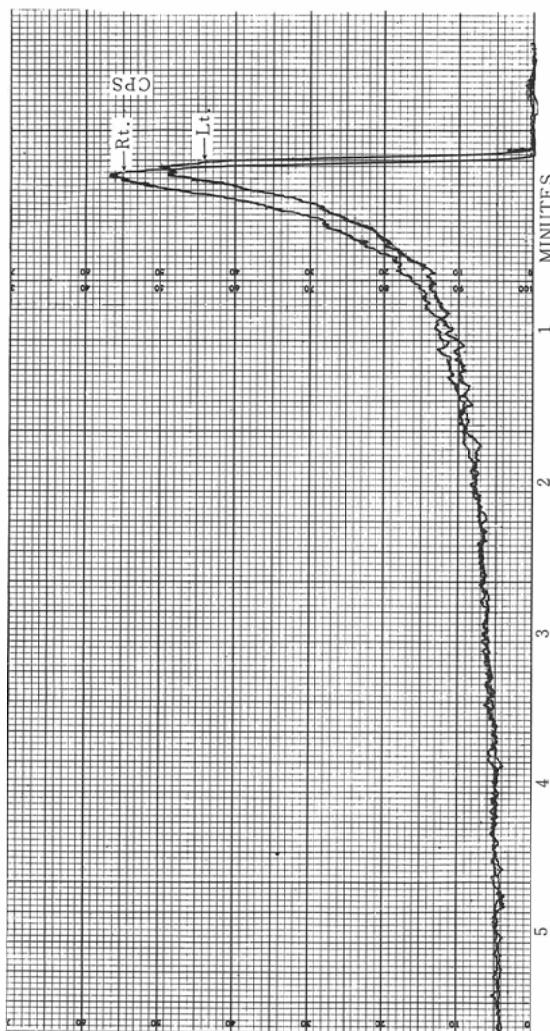


Fig. 1-d
c, d ^{133}Xe images (c) and time-activity curves (d) obtained immediately after embolization show homogeneous washout

Fig. 1 Ventilation-perfusion scintigrams obtained in a rabbit which multiple embolic obstructions have been simulated by human thrombin blockage of branches of the pulmonary artery

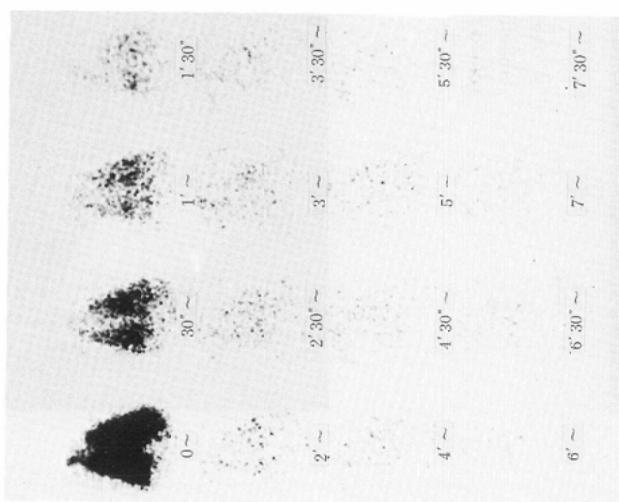


Fig. 1-c

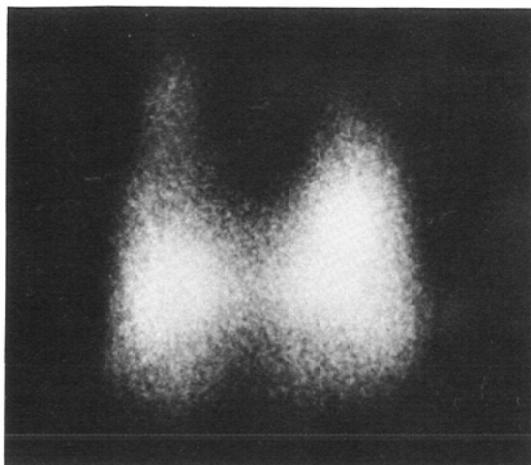


Fig. 2-a Perfusion image, anterior view, shows a small subsegmental defect in the upper region of the right lung

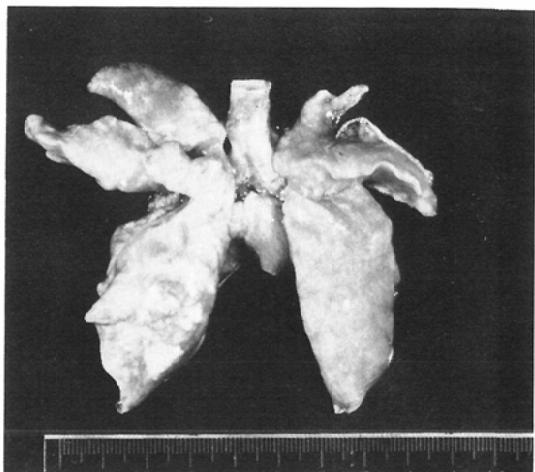


Fig. 2-c In the macroscopic view, tumors are located in the right lung

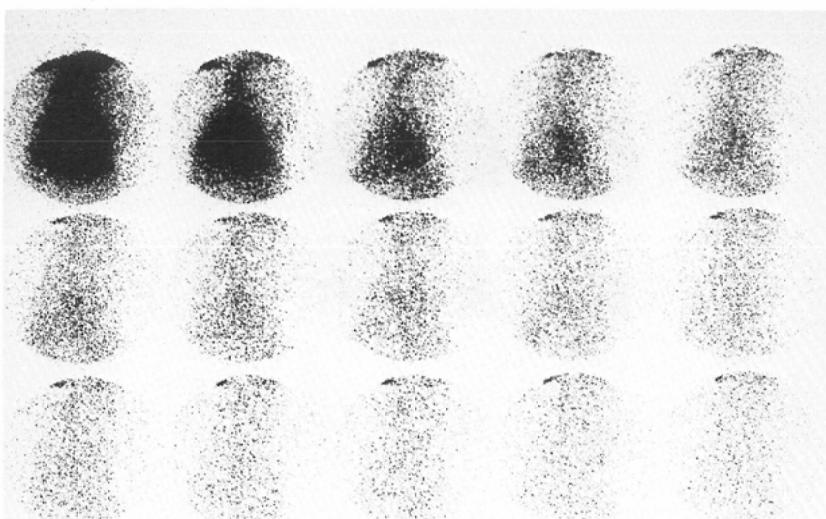


Fig. 2-b ^{133}Xe washout study shows no apparent abnormality

Fig. 2 Ventilation-perfusion scintigrams obtained after 8 weeks in a rabbit which had been transplanted into the femoral muscle 1 ml of cell suspension of VX-2 cancer

グラム上血流欠損の残存をみた。しかし僅かな血流低下にすぎず48時間後には完全に正常化していた。ivalon 片による 8 羽では24時間後でも血流欠損が残存し、4 羽では比較的大きな血流欠損であった。48時間後にはこの欠損はきわめて小さな

亜区域欠損となり、72時間後には見出しえなかつた。

ivalon 片と鉄粉の混注による embolization 後の換気・血流イメージを Fig. 3 に示した。血流イメージは前面像で左肺上葉の欠損を見る。 ^{133}Xe

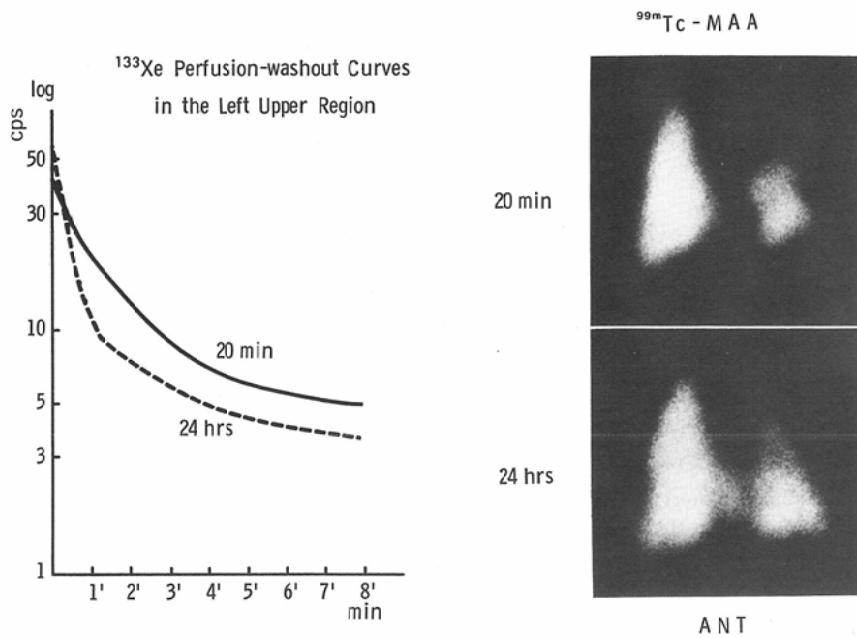


Fig. 3-a

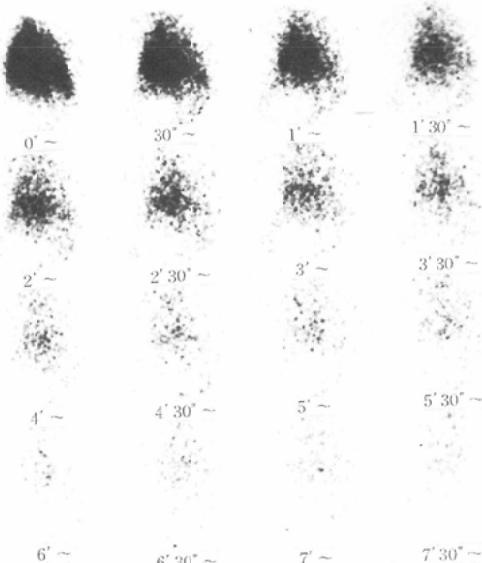


Fig. 3-b

Fig. 3 a Ventilation-perfusion study in a rabbit after embolization with ivalon fragments mixed with iron powders. Perfusion image, anterior view, shows a lobar defect in the anterior lobe of the left lung. Despite the nonperfused area, ¹³³Xe perfusion-washout curve was obtained on the anterior lobe of the left lung. However, ¹³³Xe washout from the nonperfused area was considerably prolonged at 20 minutes after embolization. In the follow-up study at 24 hours after embolization, ¹³³Xe washout from the same region appeared to be normal and homogeneous clearance.

b ¹³³Xe images obtained at 20 minutes after embolization show retention of radioactivity in the upper region of the left lung.

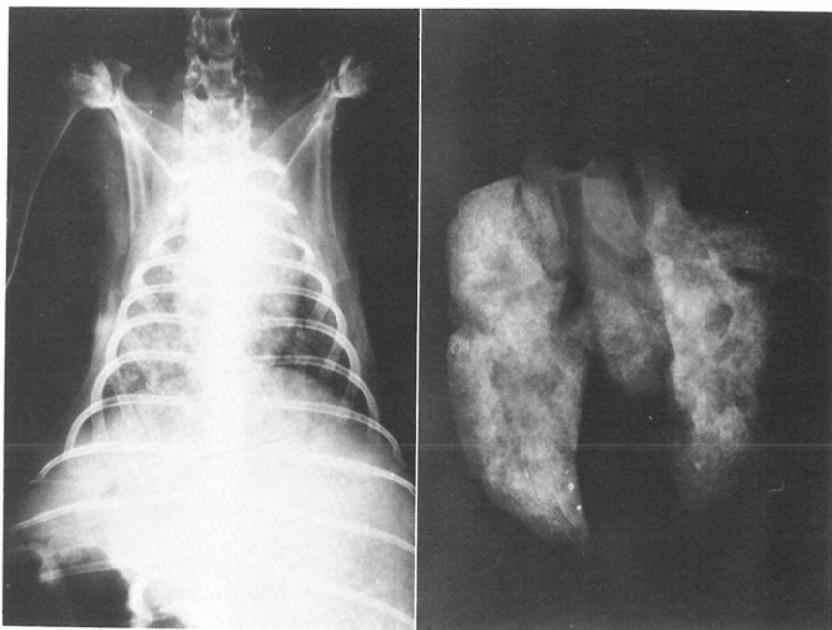


Fig. 4-a

Chest X-ray and macroscopic soft x-ray reveal diffuse miliary infiltrates throughout the both lungs.

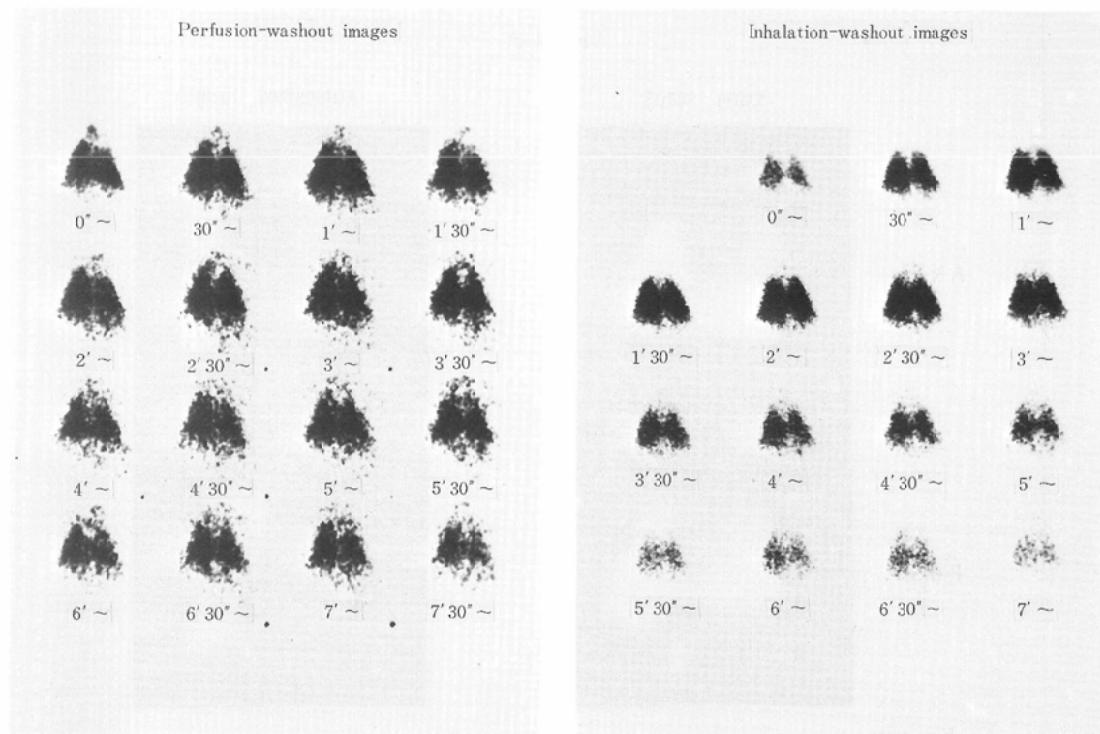


Fig. 4-b

b, c 133Xe ventilation study consisting of single-breath, equilibrium, washout and perfusion washout. During washout, 133Xe is cleared very slowly from the both lungs. Perfusion-washout was more delayed than the equilibrium-washout.

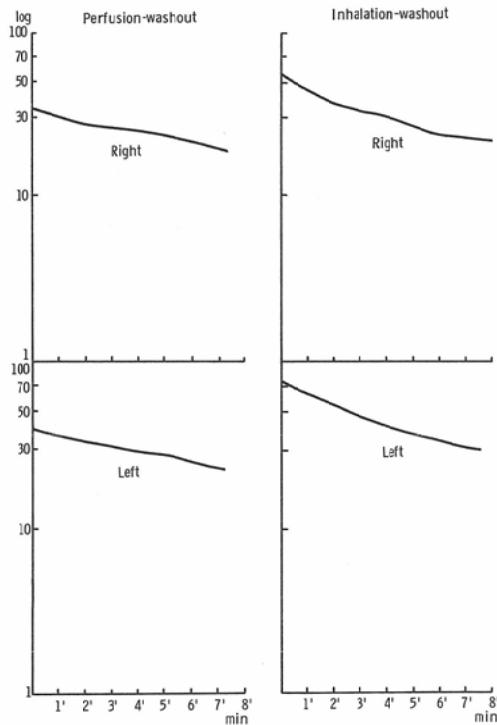


Fig. 4-c

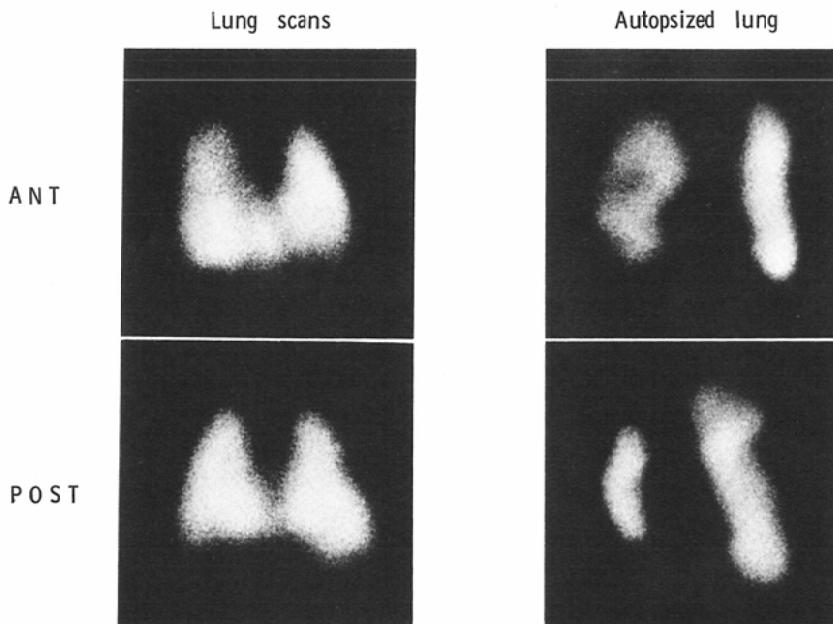


Fig. 4-d

d Perfusion images, anterior and posterior views, reveal a linear band of decreased activity which occupies the position and has the configuration of the interlobar fissure, showing the fissure sign.

Fig. 4 Ventilation-perfusion study in a rabbit after diffuse pulmonary oily microembolization with the injection of 0.5 ml of lipiodol ultra-fluide

生食溶液静注によって、血流遮断にもかかわらず左前葉部の wash-out 曲線が得られた。しかし同部位における embolization 20分後の ^{133}Xe perfusion-washout は遅延していた。24時間後では依然として血流欠損はあるが ^{133}Xe wash-out 曲線は速やかに洗い出されていた。

油性造影剤 lipiodol ultra-fluide 0.5ml 静注で末梢領域に多発性微小栓塞を起こした家兎の胸部 X 線像、剖検肺の軟 X 線像および換気・血流シンチグラムを Fig. 4 に示した。X 線像上両肺全野にびまん性に油栓塞による微小粒状影がみられる。この家兎に ^{133}Xe gas を吸入させ平衡状態から得られた wash-out と ^{133}Xe 注射液静注後の wash-out はいずれも遅延しており、後者の方がより強く障害されていた。なお、 ^{133}Xe wash-out イメージは30秒毎である。血流シンチグラムは前面像で右肺の前葉間裂と後葉間裂に RI 分布の帯状に低下した領域があり、背面像でも右外側に血流低下部位がみられ、摘出肺の血流イメージでも明らかのように fissure sign をあらわしていた。

IV. 考 察

肺塞栓症の臨床症状は多彩であり、呼吸困難、胸痛、血痰などにより突然発症するが、本症に特異的な症状はない。したがって、肺塞栓症の診断は必ずしも容易ではなく、また胸部 X 線写真でも診断を決定し得ない。1964年に Taplin 等¹²⁾が放射性大凝集アルブミンによる肺血流シンチグラフィを紹介して以来、この非侵襲的な方法が肺塞栓症の診断に用いられてきた。肺栓塞の末梢領域では血流が杜絶もしくは低下して、肺胞では換気はあるが血流分布が障害される。すなわち、換気・血流比が増大し、肺胞性死腔が形成される。したがって肺塞栓症の診断は局所換気・血流が discrepancy であればもっと特異的である。Alderson 等¹⁰⁾は human thrombin による犬実験肺栓塞を用いて、肺換気・血流シンチグラフィと肺血管造影を比較した結果、肺塞栓症の診断に際して肺換気・血流シンチグラフィーは信頼性が高いことを報告した。

本症では栓子による機械的肺毛細血管床の閉塞により、血流への酸素のとりこみが低下あるいは

停止し、血流から肺胞への炭酸ガスの拡散もなくなり、ガス交換は行われない。また肺血管収縮性の神経反射により肺胞性死腔は形態学的な肺血管閉塞領域以上に拡大するという¹³⁾。

肺塞栓症の換気・血流シンチグラフィの代表的所見では血流欠損があるにもかかわらず局所換気は正常である。このような換気・血流 mismatch に対する気道系の調節作用も知られている¹⁴⁾。すなわち、肺血流遮断領域の炭酸ガス分圧の低下や serotonin, histamine の化学物質の放出、prostaglandin のような血管作動性物質の代謝が関与して気道収縮が起り、気道抵抗の増大が罹患領域の空気の吸入を低下させ、血流 mismatch を軽減させる機序となりうる¹³⁾。また、肺胞コンプライアンスの低下も影響していると考えられる。Isawa 等⁸⁾は犬を使った実験で肺動脈血流を遮断して 4 ~ 6 時間経過すると肺血流欠損領域における低換気と気管支収縮現象は消失すると述べている。臨床的には急性肺栓塞状態で必ずしも換気低下を観察できるとは限らないが、いくつかの症例が換気シンチグラフィにより報告されている¹⁵⁾¹⁶⁾。

今回、筆者が家兎で行った実験では、肺血流遮断の原因が血栓、腫瘍細胞、sponge 材料、鉄粉の如何を問わず ^{133}Xe 注射液の静注後肺葉動脈枝あるいはそれ以下の肺動脈枝を閉塞した血流欠損部位において、いずれも ^{133}Xe wash-out 曲線を描くことができた。肺は肺循環と気管支循環の 2 つの循環系をもち、肺動脈毛細管と気管支動静脉毛細管の間には正常でも広汎に吻合し、心拍出量の 1%程度の流量が考えられている。また、肺動脈閉塞部位では気管支動脈血流が増加することは筆者も核医学検査で確認した¹⁷⁾。しかしながら今回の実験で血流遮断部位において得られた wash-out 曲線は ^{133}Xe の性質からみて経気管支性に他の部位から流入した ^{133}Xe gas によって描かれたと思われる。この実験結果からも肺動脈閉塞後には気管支肺胞系の原因により ^{133}Xe wash-out が遅延し、ivalon 片で血流遮断状態を保ち得た 24 時間後まではこの現象は持続しないことを意味していると思われる。このように肺末梢循環における肺動脈系を気管支動脈系相互間の循環動態については

解明されていないことも多く、今後は肺換気との関連性についても検討されなければならないと考える。

実験的多発性肺栓塞作製に BaSO₄懸濁液を用いる方法は以前より報告されており、注入された粒子は肺毛細管～肺細小動脈の領域を閉塞するとされている¹⁸⁾。ただ、このようないまん性微小塞栓症の肺換気・血流状態を核医学的に検索した報告は未だみられない。筆者はリンパ造影用油性造影剤 lipiodol ultra-fluide によるいまん性微小栓塞で¹³³Xe gas の wash-out 遅延を見出したが、臨床的にもリンパ造影の副作用として肺栓塞による呼吸機能の低下が少数例であるが知られている¹⁹⁾。これらの末梢肺動脈枝の機械的血流遮断があれば肺内動脈静脈 shunt の増大による肺動脈圧や肺血管抵抗の増加と共に機能的な血管収縮の併発も推測される。気管支肺胞系の変化についても、中枢側の肺動脈枝の閉塞の場合と同様に気道抵抗の増大と肺胞コンプライアンスの低下が何等かの原因により生じていることが考えられ、広汎な肺血管床の閉塞があれば急性右心負荷による呼吸不全が¹³³Xe wash-out の遅延を来すと考えられる。また、penfusion-washout の方が equilibrium-washout より一層遅延しているのは、前者には肺胞への拡散が妨げられるという因子が加わるためであろう。

多発性微小栓塞の肺血流シンチグラムでは明らかな血流欠損はないが葉間胸膜断裂の帶状の RI 分布低下領域すなわち fissure sign として描出されることが確認できた。ただ、fissure sign は胸水貯留、葉間胸膜の肥厚、慢性閉塞性肺疾患等でもみられ得る²⁰⁾ので、この血流パターンは多発性微小肺栓塞に特異的でない。

V. 結 語

実験的に静注肺栓塞材料として、human thrombin、腫瘍、gelfoam 片、ivalon 片、鉄粉を使用して、家兎の多発性肺栓塞を作り、その換気、血流状態について検討して次の結果を得た。

1. 肺の区域、亜区域の血流欠損部位では肺栓塞 20～30 分後に洗った¹³³Xe wash-out study で^{99m}Tc と¹³³Xe の分解能に差はあるが明らかな換気

異常を指摘できなかった。肺葉血流欠損部位では¹³³Xe wash-out の遅延と 24 時間後の換気・血流 mismatch を観察した。

2. 油性造影剤 lipiodol ultra-fluide によるいまん性微小栓塞では¹³³Xe 注射液静注後直ちに行なった wash-out、¹³³Xe gas 平衡時 wash-out 共に著明に延長した。また、血流イメージ上流欠損が明らかでなくとも fissure sign を描画し得た。

本研究は川崎医科大学核医学教室（主任：伊藤安彦教授）および神戸大学医学部放射線医学教室（主任：木村修治教授）で行ったものであり、御協力戴いた関係各位に謝意を表します。

なお、本論文の要旨は第40回日本医学放射線学会総会（福岡）および第21回日本核医学会総会（札幌）にて発表した。

文 献

- 1) Williams, O., Lyall, J., Vernon, M. and Croft, D. N.: Ventilation-perfusion lung scanning for pulmonary emboli. Brit. Med. J., 1: 600-602, 1974
- 2) McNeil, B.J.: A diagnostic strategy using ventilation-perfusion studies in patients suspected for pulmonary embolism. J Nucl. Med., 17: 613-616, 1976
- 3) Borgen, H.G., Berman, D.S., Vismara, L.A. and Mason, D.T.: Lung ventilation-perfusion scintigraphy in pulmonary embolism. Acta Radiologica. Diagnosis, 19: 933-943, 1978
- 4) Lavender, J.P.: Krypton 81m ventilation studies in pulmonary embolic disease. Clinical and experimental application of krypton 81m. pp. 83-89, 1978, Whitefriars press, London and Tonbridge
- 5) Coakley, A.J., Bateman, N.T., Gaunt, J.G. and Croft, D.N.: A comparison between xenon 133 and krypton 81m in the scintigraphic assessment of pulmonary embolism. Clinical and experimental applications of krypton 81m. pp. 92-95, 1978, Whitefriars press, London and Tonbridge
- 6) Alderson, P.O., Biello, D.R., Khan, A.D., Barth, K.H., McKnight, R.C. and Siegel, B.A.: Comparison of ¹³³Xe single breath and washout imaging in the scintigraphic diagnosis of pulmonary embolism. Radiology, 137: 481-486, 1980
- 7) Bookstein, J.J., Feigin, D.S., Seo, K.W. and Alazraki, N.P.: Diagnosis of pulmonary embolism, experimental evaluation of the accuracy of scintigraphically guided pulmonary

- arteriography. Radiology, 136: 15-23, 1980
- 8) Isawa, T., Taplin, G.V., Beazell, J. and Criley, M.J.: Experimental unilateral pulmonary artery occlusion. Acute and chronic effects on relative inhalation and perfusion. Radiology, 102: 101-109, 1972
- 9) Wessler, S., Freiman, D.G., Ballon, J.D., Katz, J.H., Wolff, R. and Wolf, E.: Experimental pulmonary embolism with serum-induced thrombi. Amer. J. of Pathology, 38: 89-101, 1961
- 10) Alderson, P.O., Doppman, J.L., Diamond, S.S., Mendenhall, K.G., Barron, E.L. and Girton, M.: Ventilation-perfusion lung imaging and selective pulmonary angiography in dogs with experimental pulmonary embolism. J. Nucl. Med., 19: 164-171, 1978
- 11) Alderson, P.O., Vieras, F., Housholder, D.F., Mendenhall, K.G. and Wagner, H.N.: Gated and cinematic perfusion lung imaging in dogs with experimental pulmonary embolism. J. Nucl. Med., 20: 407-412, 1979
- 12) Taplin, G.V., Johnson, D.E., Dore, E.K. and Kaplan, H.S.: Lung photoscans with macroaggregates of human serum radioalbumin. Experimental basis and initial clinical trials. Health Physics, 10: 1219-1227, 1964
- 13) 吉良枝郎, 鈴木俊光: 肺塞栓症. 血栓症—基礎と臨床—. pp323-332, 1982, 株式会社日本メディカルセンター, 東京
- 14) Gurewich, V., Thomas, D., Stein, M. and Wessler, S.: Bronchoconstriction in the pressure of pulmonary embolism. Circulation, 27: 339-345, 1963
- 15) Epstein, J., Taylor, A., Alazarki, N. and Coal, M.: Acute pulmonary embolus associated with transient ventilatory defect. Case report. J. Nucl. Med., 16: 1017-1023, 1975
- 16) 井沢豊春: 呼吸器核医学の展望. 臨牀放射線, 26: 773-780, 1981
- 17) 楠林 勇, 大塚信昭, 伊藤安彦, 勝村達喜, 梶田 明義, 石田 修: Radioisotopesによる大動脈炎症候群における肺病変の検討. 臨牀放射線, 24: 53-58, 1979
- 18) 佐々木憲二: 肺塞栓症の肺循環動態における血管作動性物質の作用に関する実験的研究. 日胸疾会誌, 17: 327-342, 1979
- 19) 小林光昭, 橋本紘行, 楠元志都生, 永野己喜雄, 野井憲治, 根木みゆき, 沖田 功, 横山 敬, 中西 敬: Lymphographyの副作用一とくに肺栓塞に関する検討一. 日本胸部臨床, 38: 47-51, 1979
- 20) James, A.E., Conway, J.J., Chang, C.H., Cooper, M. and White, R.I.: The fissure sign: its multiple causes. Amer. J. Roentgenology, 111: 492-500, 1971