The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	81mKrによる小児気管支喘息の肺換気能検査
Author(s)	内山, 暁; 杉本, 和夫; 堀田, とし子 他
Citation	日本医学放射線学会雑誌. 1979, 39(5), p. 499-505
Version Type	VoR
URL	https://hdl.handle.net/11094/19856
rights	
Note	

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

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

The University of Osaka

^{81m}Kr による小児気管支喘息の肺換気能検査

千葉大学医学部附属病院放射線部
内山 暁
千葉市立病院小児科
杉本 和夫
千葉大学医学部放射線医学教室
堀田 とし子 有水 昇

(昭和53年10月11日受付)

Pulmonary Ventilation Studies of Asthmatic Children with Kr-81m

Guio Uchiyama*, Kazuo Sugimoto**, Toshiko Hotta*** and Noboru Arimizu***

*Department of Radiology, Chiba University Hospital
**Department of Pediatrics, Chiba City Hospital
***Department of Radiology, Chiba University School of Medicine

Research Code No.: *722*

Key Words: *Kr-81 m, Ventilation study, Asthmatic children, Exercise-induced asthma, Provokative test*

Kryptom-81 m gas was eluted from the ^{81}Rb—^{81m}Kr generator by using compressed air or oxygen as an eluting agent. The continuous inhalation of mixed gas of ^{81m}Kr and air or oxygen with the use of a scintillation camera produced a pulmonary image of which density was proportional to regional ventilation. Because of short half life of ^{81m}Kr (13 seconds), exhaled gas was not necessary to be trapped by the charcoal filter, and the several pulmonary views of a patient could readily be available in a short period of time. The great advantage of ^{81m}Kr generator was found in use for the studies of small children who were not usually cooperative to medical examination. Thirty seven patients with bronchial asthma of any state were so far studied. Their ages ranged from 3 to 15 years old. Studies revealed the definite ventilation defects in scans of patients with asthmatic attack. Re-scans right after the use of bronchodilators showed marked improvement of the ventilation defects. Exercise-induced asthma (EIA) was easily identified by the ^{81m}Kr ventilation study. After premedications for EIA with disodium cromoglicate, the next exercises produced less or no ventilation defects, and the preventive effect could be individually examined. The ^{81m}Kr ventilation study was also used for estimating the patient's sensitivity to provokative substances of bronchial asthma. House dust was continuously inhaled with ^{81m}Kr gas by patients. The threshold dose of house dust of disclosing ventilation defects in scans was definitely less than that of provokating the symptom of asthmatic attack. The sensitive ^{81m}Kr ventilation study could be another provokative test which induces no clinical symptoms.

はじめに

^{81m}Kr は半減期13秒の不活性ガスであり，半減期4.7時間の ^{81}Rb を親核としてジエネレータシステムにより空気あるいは酸素を用いてガス態として溶出される．^{81}Rb-^{81m}Kr ジエネレータは，Yano ら[1]による超短半減期の核種の臨床利用法が検討されたのち，その延長として Yano ら[2]により肺のイメージングに応用された．そして Jones ら[3]，Mayron ら[4]，Colombetti ら[5]によるジエネレータの改良を経て Fazio ら[6]，Goris ら[7]によつて肺機能検査への有効な利用法が報告されるにいたった．我々は日本メジフィジックス社が開発した ^{82}Kr (p, 2n) ^{81}Rb 反応による ^{81}Rb-^{81m}Kr ジエネレータ[8]を用いて肺の換気機能検査をとくに小児の気管支喘息症例に行い，呼吸機能検査に対して一般に協力を得にくい小児患者からも比較的容易に有用な情報が得られたので，^{81m}Kr の臨床的応用法の一つとしてここに報告する．

方法と対象

患児を坐位にして平常呼吸をさせ，酸素又は圧縮空気のボンベを 10mCi の ^{81m}Kr ジネレータに接続したのち，太いチューブ穴のついたマスクを用いて ^{81m}Kr の酸素又は空気との混合ガスを吸入させる．ジエネレータからマスクまでの間は 1.0 mm 内径のビニールチューブを用いており，検査時の体位変換は容易である．呼気はマスクの穴から外気にそのまま呼出させ，チヤコールフィルタ等の吸着剤は使用しない．昭和51年12月に使用を開始した初期には溶出のために酸素ガスを用いていたが，喘息発作などへの応用時に酸素の薬理作用が加わることを考慮して，昭和52年5月以降は圧縮空気を使用している．なおこの ^{81m}Kr の溶出にあたっては，バブルの見えるガストラップを通して溶出ガスに適度の湿度をあたえ，陽イオン交換樹脂の乾燥による溶出量の減少を防いでいる[9]．空気流量は 0.5l/分とし，放射能時間曲線をとって ^{81m}Kr の流量が時間的に一定であることを確認している．

使用したシンチレーションカメラはニュークリアシカゴ製 PHO/GAMMA Ⅲであり，低エネルギー用平行多孔コリメータをつけて 190keV の γ 線エネルギーを中心に20%のウインドウで測定した．

先ず坐位で患児の背面を検出器に接する姿勢とし，200,000カウントの背面像を記録する．通常1枚の撮影には40秒から1分を要した．背面のイメージにつづいて前面，左右側面の計4枚を記録する．必要に応じて ^{99m}Tc-MAA による肺血流スキャンも併用したが，これには ^{81m}Kr の検査直前に坐位で 3～5mCi を静注しておき，検査時に同一姿勢で ^{81m}Kr の 190kev と ^{99m}Tc の140KeV を切り換えることで両核種のイメージの対応性を得

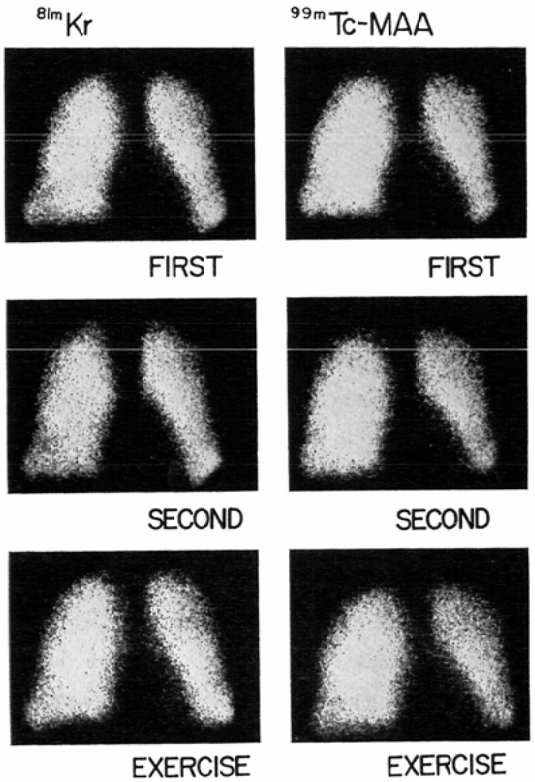

Fig. 1　Reproducibility of ^{81m}Kr ventilation scans was examined with a normal subject. There were no significant changes in distribution even after exercise. Only the first ^{99m}Tc-MAA perfusion scan was necessary to have a comparable data with the first ventilation scan. The second and third ^{99m}Tc-MAA scans were used for positioning.

るよう心がけた．視野は ^{81m}Kr のテスト吸入か，^{99m}Tc-MAA のイメージングを先に行うことで容易に決定することができる．

昭和51年12月から昭和53年1月までに成人を含めて78例の ^{81m}Kr による肺換気能検査を行った．このうち小児症例は44例である．そのうち訳は気管支喘息37例，慢性気管支炎3例，汎細気管支炎2例，気管軟化症1例，じんましん1例である．今回対象としたのはこのうちの小児気管支喘息37例と対照例としてのじんましん1例の計38例である．この対象例の年齢分布は3歳から15歳までであった．

結　果

1．正常例のイメージング（Fig. 1）

正常例の ^{81m}Kr 換気スキャンでは換気欠損を示すことなく，運動負荷を加えても変化しないことを確認した．患児は13歳の男子でじんましんを主訴として来院，諸検査により肺機能は異常がないと考えられたものである．図に示すように両肺野の放射能分布は均等であり，その状態はくりかえしの検査および運動負荷を加えたあとでも保たれている．^{99m}Tc-MAA の血流スキャンは最初のもののみが最初の ^{81m}Kr スキャンに対応する真の血流動態を示しているが，この血流分布も均等で異常はみられない．再検査あるいは運動負荷後の ^{99m}Tc-MAA スキャンは真にそのときの血流動態を表わしてはいないので体位の確認，視野の一定性を保つために利用した．変化する血流動態を記録するには ^{81m}Kr のブドウ糖液による溶出液を持続静注する方法が考えられるが小児には負担が大きく簡便ではないのでまだ試みていない．

2．緩解期気管支喘息例のイメージング（Fig. 2）

次に気管支喘息の患児ではあるが発作のない期間の肺換気スキャンを行った．患児は7歳の男子であり，症状のない時期ではあっても換気スキャンに軽度の変化がみられた．即ち図の如く前面像で左中肺野内側と上肺野外側に，後面像では，左下肺野外側と左上肺野外側に軽度の換気欠損がある．この所見を ^{99m}Tc-MAA の血流スキャンと比較すると，前面像での所見はほぼ一致しており，後面像でも左上肺野外側の病巣は所見が一致して

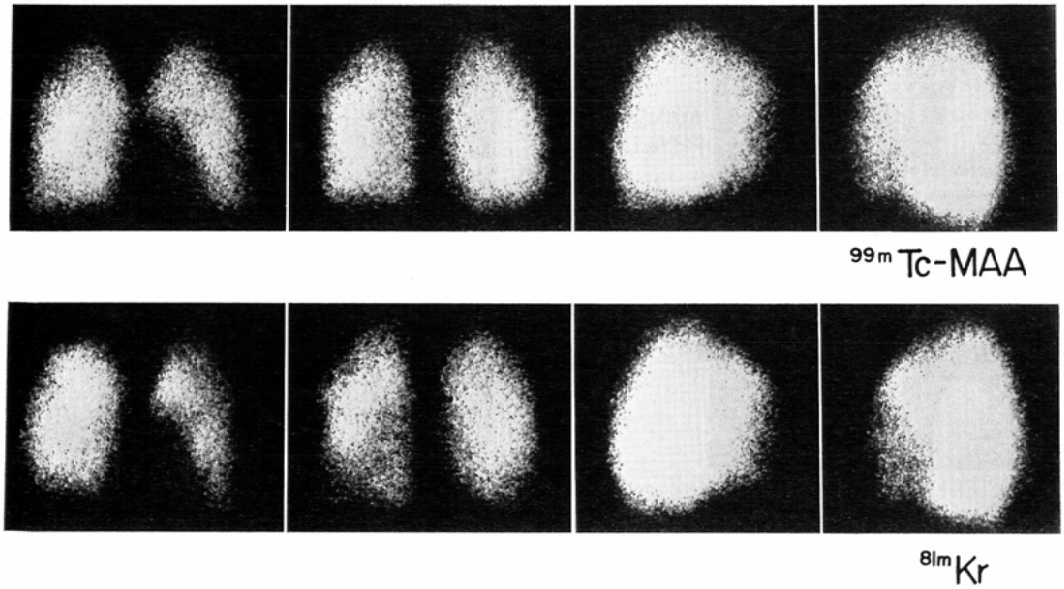

Fig. 2　^{81m}Kr ventilation and ^{99m}Tc-MAA perfusion scans of a patient with bronchial asthma in asymptomatic period showed matched ventilation and perfusion defects.

いるが下肺野の変化は血流スキャンでは明らかでない．この症例のように気管支喘息の患児には症状がなくとも，そして肺機能検査で肺機能にめだった低下がなくても ^{81m}Kr スキャンには局所的な換気障害を検出できることがしばしばある．またときに血液スキャン所見と一致しない欠損がみられるが，これは ^{99m}Tc-MAA の血液スキャンが真に ^{81m}Kr 換気スキャンと同時期の血液動態を示しているものではないことによる可能性が考えられられる．

3．気管支喘息発作時のイメージング (Fig. 3)

気管支喘息の発作および薬物投与による治療の効果を ^{81m}Kr 換気スキャンで観察した．

図の症例は5歳の男子であり，上段が発作中の ^{81m}Kr スキャンの前後面像である．明らかな局所換気欠損域を左右上葉にみとめる．最下段の ^{99m}Tc-MAA 血流スキャンにも換気スキャンと同一部位に血流欠損をみとめ，よく一致した所見を示している．

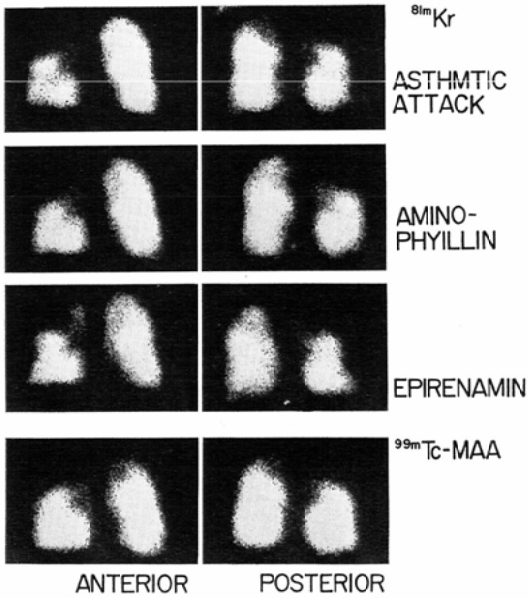

Fig. 3 ^{81m}Kr scans performed during asthmatic attack showed definite ventilation defects. The third ventilation scans after bronchodilator administration presented the partially ventilated lung tissue in a large defect of the right upper lobe.

次にこの喘息発作をおさえるためアミノフィリンを静注したのち2回目の ^{81m}Kr スキャンを行った．しかし左上葉の換気欠損がわずかに変化したのみで右上葉は変っていない．約30分後なお喘息発作が治まらないため更にエピレナミンを投与し，3回目の換気スキャンを施行，今回は右葉の大きな欠損の中に一部換気を再開した肺組織像が出現している．この症例のように ^{81m}Kr 換気スキャンをくりかえし施行することで喘息発作に対する薬物の有効性を患者ごとに記録することが可能である．勿論症状の改善がこの場合薬物の効果判定にはもつともよい指標であるが，各種の喘息発作抑制剤のうちこの患児にはどれがよいか，あるいはどの位の投与量が適当かなど相対的な効果判定およびその客観的な記録には，^{81m}Kr 換気スキ

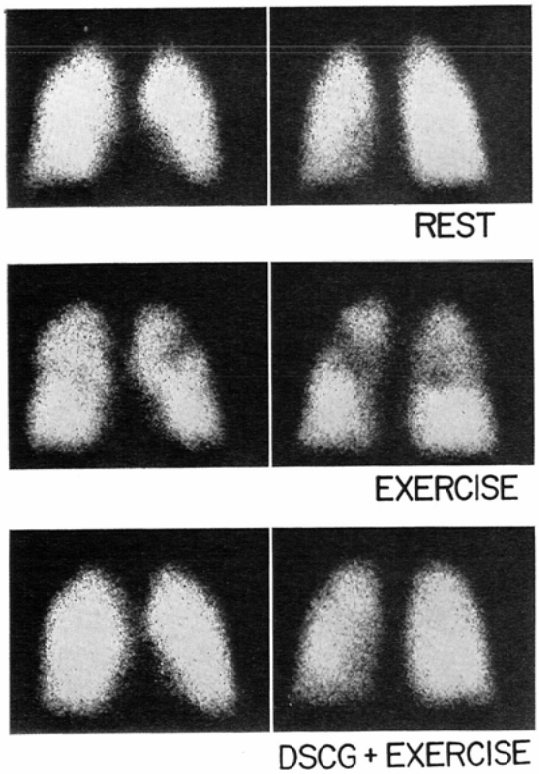

Fig. 4 Exercise-induced asthma was identified by ^{81m}Kr ventilation scans. Premedication of disodium cromoglicate (DSCG) produced no ventilation defect after exercise, and the preventive effect of DSCG was objectively proved.

ャン法を利用するのが簡便である．

4．運動負荷発作のイメージング（Fig. 4）

小児の気管支喘息のうちの70％以上にみられる運動後の発作を ^{81m}Kr 換気スキャンで観察した．症例の8歳男子は体操の授業のあとにしばしば気管支喘息発作をおこす．この型の発作は exercise-induced asthma（以下 EAI と略す）とよばれ，通常は発作後15～30分間安静にしていると自然消褪する性質のものである．症例の安静時の換気スキャンには全く異常がなく，均等な放射能分布が両肺野にみられる．この患児に5分間のフリーランニングによる運動負荷を加えたところ，脈拍数が140/分をこえたところで咳をはじめ，軽度の EIA が出現した．このときの2回目の換気スキャンには明瞭なくさび形の換気欠損が左右の上中肺野に出現している．通常 EIA の診断には脈拍数170～180/分以上で肺機能の一秒量（$FEV_{1.0}$）が15％以上低下することが必要[10]であるが，換気欠損はこのレベルにいたらない軽度の負荷でも出現し，^{81m}Kr スキャンは臨床症状よりも高感度かつ客観的であつた．安静により症状が消退したのち，今度は EIA を抑制する disodium cromoglicate (DSCG) を吸入させてから運動負荷試験を行った．5分間のランニングの後に3回目の ^{81m}Kr スキャンを行ったところ今回は全く換気欠損が出現せず，DSCG の EIA 抑制効果が確認された．

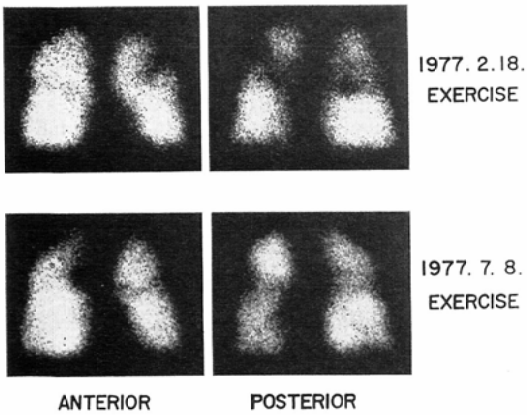

Fig. 5 A patient received the second exercise test 5 months after the first one. Though ventilation defects in the second test were not observed at the identical areas with the first one, they were likely to take place in both middle lung fields.

5．EIA による換気欠損の発生区域（Fig. 5）

同一患児に運動負荷試験をくりかえし行った場合に換気欠損がおこる部位は同じかどうかをみるために，約5カ月後に再検した症例を比較してみた．結果は図のように完全に同一の肺区域には出現していないが，両側の中肺野に集まっている．そこで EIA によって換気欠損のおこる部位に一定の傾向がないかを13例について調べた．この場合前後，左右の換気イメージからできるだけ欠損のおこっている肺区域を推定した．その結果では，右葉については，中葉 S_4. S_5 (11/13, 11/13)，下葉上部 S_6 (10/13)，上葉下部 S_3 (7/13) の順に換気欠損のみられる頻度が高く，左葉では下葉上部 S_6 (11/13)，上葉舌部 S_4, S_5 (9/13, 8/13)，上葉下部 S_3 (7/13) の順であった．それ以外は下葉 S_8, S_9, S_{10} に4/13～1/13の頻度でみられるのみである．即ち両肺ともに中肺野に他の肺野にくらべて高い頻度で換気欠損がおこっている．

6．喘息発作誘発試験（Fig. 6）

喘息発作誘発試験は患児がどの物質に対してどれ位の感受性をもっているかを調べる方法であり，通常この目的には誘発物質の段階希釈液をネブライザーで吸入させ，一定の肺機能低下をおこす濃度をさがす．この誘発試験に ^{81m}Kr を同時に吸入させて臨床症状のおこり方と換気欠損のおこり方を観察した．図の症例は10歳女子で，安静時の換気スキャンは正常である．このテストには背面像のみを連続記録した．また段階希釈法ではなく，発作をおこすであろうと思われるやや濃度の高い誘発物質溶液をネブライザーで吸入させ，その吸入量を増加しながら ^{81m}Kr 換気スキャンを行った．ハウスダストの10倍希釈液を1/3量吸入した時点では発作はおこらず，このときの換気スキャンにはほんのわずかな変化がみられる．2/3量吸入したところでもまだ臨床的な発作はおこっていないが，換気スキャンには明瞭な欠損が出現

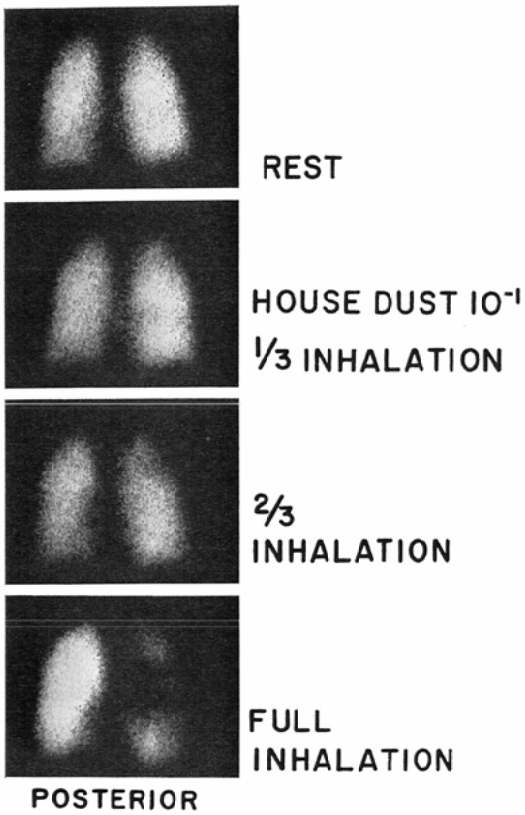

Fig. 6　Patient's sensitivity to provokative substance of bronchial asthma was estimated by inhaling it with ^{81m}Kr gas. The threshold dose of substance of disclosing ventilation defects was much less than that of provokating clinical symptoms of asthmatic attack.

している．全量吸入した時点で臨床的な発作が起ったが，このときには右肺に大きな換気欠損が出現し，左肺はむしろ過換気の状態を示した．この結果をみると臨床的な発作を起す以前にすでに換気スキャンには変化が現れており，通常の誘発試験よりも高感度であることが予測される．

考　案

^{81m}Kr はその半減期が短かいために ^{133}Xe のように吸入，呼出の全経過にわたっての肺機能をみることは難かしい．しかし吸入により肺胞に分布した状態では ^{133}Xe が肺容量を表わすのに対して，^{81m}Kr は肺換気量を表わす[6]．即ち我々の検査法に用いている平常呼吸での持続吸入の場合，肺胞では増加していく ^{81m}Kr の放射能と，^{81m}Kr の壊変により減少していく放射能との間に動的な恒常状態がつくられ，このときに得られる肺のイメージはその瞬間瞬間における肺の局所換気量を反映しているものと考えられる．従つてこの ^{81m}Kr 吸入法の特徴は時間的に変化していく局所肺換気量を追跡する手段としてもつとも有効に利用され得る．この意味で気管支喘息の病態把握，あるいは治療経過の観察への応用[11]は非常に有効であるが，我々はさらに一歩すすめて ^{81m}Kr を小児気管支喘息の運動負荷発作とその抑制剤効果，あるいは喘息発作誘発試験という瞬時に変化する肺換気動態の観察に利用することを試みた．とくに喘息誘発試験への応用は，臨床的な発作を必らずおこさせる結果となる従来の方法が患児に相当な苦痛を与えるのに対し，高感度な ^{81m}Kr スキャン法は臨床的な発作をおこさせる前に換気欠損を認めて直ちに検査を中止することができるので，より安全な検査法としてこれに替ることができるであろう．我々は更に ^{81m}Kr を用いて患児の誘発物質に対する感受性の定量化を試みているが，その詳細については別の機会に発表する予定である．

また EIA に関して我々は ^{81m}Kr 換気スキャンをデータ処理により定量化し，EIA 後の換気係数の減少率が肺機能のうちの一秒量（$FEV_{1.0}$）の減少率とよく相関する結果を得ており，バイテラーを用いる通常の方法では信頼性のある $FEV_{1.0}$ などのデータの得にくい幼児でもこの換気係数から肺機能を推定することができることを知った．これは ^{81m}Kr 換気スキャンの発展的な応用法の一つといえるが，詳細は別に発表の予定[12]である．

^{81m}Kr ジエネレータにブドウ糖を溶出剤として加えることで ^{81m}Kr を溶液として溶出することができ，これを静脈内に持続的に注入すると ^{81m}Kr による肺の血流スキャンが得られる[2]．^{81m}Kr による肺血流スキャンは換気スキャンの場合と同様にその瞬時における肺血流動態を示していると考えられるから，これを利用すれば EIA や誘発試験における換気血流比を経時的に観察できるはず

である．この応用法については今後検討する予定である．

^{81m}Kr はその短半減期の故に呼気を外気中に出しても検査室のバックグラウンドを上昇させることもなく，^{133}Xe よりもずっと簡便に利用でき，また被検者に与える被曝線量は1分間1mCi 吸入するとして肺に2.5mrad[7] と少ないので今後その利用はますます増加するものと考えられる．なお本研究に使用した ^{81m}Kr ジエネレータによると思われる副作用は全くみられなかつた．

結　論

^{81m}Kr を気管支喘息の小児患者に持続吸入させ，発作治療薬の効果判定，運動負荷発作の観察とその抑制剤の効果判定，および喘息誘発物質による誘発試験に応用し，これらが瞬時の局所肺換気量を反映する臨床検査法として有用であることを確認した．

本研究に協力を惜しまなかった有馬　昭，明妻人夫，山本哲夫，木川隆司諸兄に感謝する．

本論文の要旨は第37回日本医学放射線学会総会，第17回日本核医学会総会，第14回国際放射線会議において発表した．

文　献

1) Yano, Y. and Anger, H.O.: Ultrashort-lived radioisotopes for visualizing blood vessels and organs, J. Nucl. Med. 9: 2—6, 1968
2) Yano, Y., McRae, J. and Anger, H.O.: Lung function studies using short lived ^{81m}Kr and the scintillation camera, J. Nucl. Med. 11: 674—679, 1970
3) Jones, T. and Clark, J.C.: A cyclotron produced ^{81}Rb-^{81m}Kr generator and its uses in gamma-camera studies, Brit. J. Radiol. 42: 237, 1969
4) Mayron, L.W., Kaplan, E., Friedman, A.M. and Gindler, J.E.: The preparation of ^{81}Rb in high specific activity quantities and its use in a ^{81}Rb-^{81m}Kr generator, Int. J. Appl. Rad. Isot. 25: 237—238, 1969
5) Colombetti, L.G., Mayron, L.W., Kaplan, E., Barnes, W.E., Friedman, A.M. and Gindler, J.E.: Continuous radionuclide generation I. Production and evaluation of a ^{81m}Kr minigenerator, J. Nucl. Med. 15: 868—873, 1974
6. Fazio, F. and Jones, T.: Assessment of regional ventilation by continuous inhalation of radioactive Krypton-81m, Brit. Med. J. 3: 673—676, 1975
7) Goris, M.L., Daspit, S.G., Walter, J.P., McRae, J. and Lamb, J.: Application of ventilation lung imaging with ^{81m}Krypton, Radiology 122: 399—403, 1977
8) 加藤　真，葉杖正昭：医用 ^{81m}Kr ジェネレータの試作と評価．Radioisotopes 26：27— 31, 1977
9) 葉杖正昭，加藤　真，内山　暁，有水　昇，堀田とし子：医用^{81m}Kr ジェネレータ；^{81m}Kr 溶出効率に対する溶出気体湿度の影響．核医学 14：697，1977
10) Bierman, C.W., Kawabori, I. and Pierson, W.E.: Incidence of exercise-induced asthma in children, Pediatirics, 56 (Suppl.): 847—850, 1975
11) Fazio, F., Solfanelli, S. and Santolicandro, A.: Imaging of pulmonary ventilation in asthma assessed with continuous inhalation of Krypton-81m, Medical Radionuclide Imaging Vol. II pp. 331—339, 1977, IAEA Vienna
12) 杉本和夫：小児 Exercise-induced asthma における ^{81m}Kr ventilation image の所見及び局所肺機能測定法の検討．アレルギー 27：831—841, 1978.