

# 間質性肺疾患の病態に関する研究

## 第2編

### 気管支肺胞洗浄液における細胞成分と Gallium-67の動態に関する検討

岡山大学医学部第2内科学教室（主任：木村郁郎教授）

名 部 誠

（昭和62年9月8日受稿）

Key words : Bronchoalveolar lavage  
<sup>67</sup>Ga scintigram  
Interstitial pneumonia

## 緒 言

特発性間質性肺炎あるいはサルコイドーシス等の各種間質性肺炎における肺病変の活動性の把握は、臨床症状、胸部X線検査、肺機能検査等の経時的評価などによって行なわれているがいずれも完全ではない。一方、Gallium-67 citrateシンチグラム（以下、Gaシンチ）は炎症性肺病変<sup>1)2)</sup>の評価に用いられているが、Gallium-67 (<sup>67</sup>Ga)の集積機序については依然不明な点が多い。Gaシンチの評価法に関してもフィルムの読影のみでは、<sup>67</sup>Ga肺野集積の有無に関する客観性、あるいは定量性に乏しい。最近これらの点を改善する目的でコンピューターを用いた画像分析<sup>3)4)5)6)</sup>、またGaシンチの肺野集積を区分して区域ごとにscore化する解析法<sup>7)8)9)</sup>などが試みられているが、前者は利用できる施設が限られ、後者は主観的要素が完全には否定できないなど依然問題が残る。今回、著者は各種間質性肺疾患症例を対象としてGaシンチと、気管支肺胞洗浄 (bronchoalveolar lavage : BAL) を同時期に行い回収されたBAL液 (BAL fluid : BALF) 中の<sup>67</sup>Ga放射活性を直接測定すると共にBALF中細胞成

分、Gaシンチの肺野へのuptake（肺野Ga-uptake）の評価を行ない<sup>67</sup>Gaの肺局所動態と間質性肺炎の病態との関連、及びGaシンチの定量的評価法としての有用性について検討した。

## 対象並びに方法

### 1. 対象

特発性間質性肺炎 (IIP) 4例、膠原病肺 (IP+CD) 3例（関節リウマチに合併した間質性肺炎2例、強皮症に合併した間質性肺炎1例）、サルコイドーシス (サ症) 7例、過敏性肺臓炎 (HP) 4例、珪肺症3例の計21例を対象とした。年齢は中央値は62才で、性別は男性12名女性9名であった (表1)。

表1 対 象

診 断 名	肺野 Ga-uptake			計
	0	I	II	
特発性間質性肺炎 (IIP)	0	3	1	4
膠原病肺 (IP+CD)	3	0	0	3
サルコイドーシス (サ症)	4	2	1	7
過敏性肺臓炎 (HP)	4	0	0	4
珪肺症	0	2	1	3
計	11	7	3	21

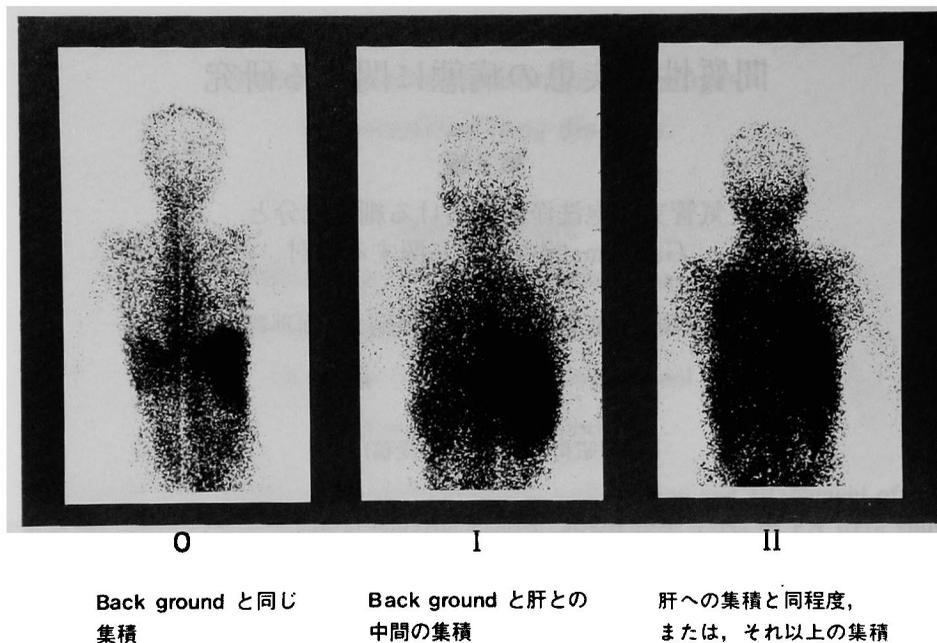


写真1 Gaシンチの肺野 Ga-uptake の評価方法

## 2. Gaシンチ

$^{67}\text{Ga}$  3  $\mu\text{ci}$  を静注し、72時間後に $\gamma$ 線シンチカメラ（東芝）にて全身、および肺野の $^{67}\text{Ga}$ -uptake を撮影した。肺野 Ga-uptake 評価は background と同程度の取り込みを (0)、肝臓と同程度ないしそれ以上の取り込みを (II)、中間を (I) とした (写真1)。尚、(I) (II)、と評価された症例の $^{67}\text{Ga}$  肺野分布はいずれもびまん性であり、やや中下肺野に優位の分布を示した。

## 3. 末梢血の分画

採血は Gaシンチ終了後 BAL 施行直前に肘静脈より EDTA2Na 加 2 ml 採血を行ない 1 ml を全血とし、更に別の 1 ml を 1000 $\times$ g 10分 で遠沈し血漿と血球成分に分離しそれぞれを $^{67}\text{Ga}$  放射活性測定 of 検体とした。1部の症例については、ヘパリン加 10ml 採血後生理食塩水にて 2倍に希釈し、Histopaque (Sigma) を用いた比重遠沈法 (250 $\times$ g 30分) にて単核細胞を分離し、RPMI-1640 にて 2回洗浄した後 1 $\times$ 10<sup>6</sup>個/1ml に調整し 1ml を $^{67}\text{Ga}$  放射活性測定 of 検体とした。

## 4. BAL 並びに BALF の分画

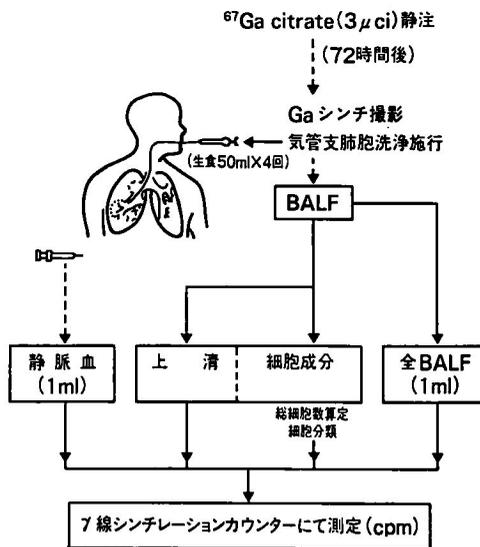


図1 検査方法

Gaシンチ撮影と気管支肺胞洗浄を同時に施行し血液中、気管支肺胞洗浄液中の Ga 放射活性を測定した。

BAL は竹山の方法<sup>10)</sup> に準じ気管支ファイバースコープを右中葉に wedge し生理食塩水 50ml  $\times$  4回洗浄し得られた BALF を 1ml 取

り全 BALF とし、さらに別の全 BALF 1 ml を 250×g 10分遠沈し BALF 上清と BALF 細胞成分に区分して <sup>67</sup>Ga 放射活性測定の検体とした。さらに残りの BALF についても同様に上清と BALF 細胞成分に分離して、総細胞数を算定するとともに塗抹標本作製し、May-Giemsa 染色にて細胞分類を行った (図 1)。

5. BALF 中 adherent cell と non-adherent cell の分離

BALF 中より遠心分離した細胞を 2 回 RPMI-1640 にて洗浄後 1×10<sup>6</sup>個/ml に調整後プラスチックシャーレに入れて 5% CO<sub>2</sub> インキュベーターにて 37℃ 2 時間静置し、RPMI-1640 でシャーレ内をよく洗浄し洗浄液中の細胞を non-adherent cell とし、ラバーポリスマンにてシャーレ内に付着した細胞成分を集め adherent cell とし、それぞれの細胞を 1×10<sup>6</sup>個/ml に再調整し 1 ml を <sup>67</sup>Ga 放射活性測定の検体とした。

6. <sup>67</sup>Ga 放射活性測定

末梢血と BALF 並びに各分画の <sup>67</sup>Ga 放射活性の測定はγ線シンチレーションカウンター (Aloka) にて測定した (energy 93±80keV)。

7. <sup>67</sup>Ga-index

一定量の <sup>67</sup>Ga-citrate が投与されるため、体格、腎機能等により血中 <sup>67</sup>Ga のレベルは異なった値となり、BALF 中の <sup>67</sup>Ga の測定値に影響を与えると思われる。この個人差を補正する目的で血中 <sup>67</sup>Ga に対する各検体の比をもとめ <sup>67</sup>Ga-index (検体 <sup>67</sup>Ga 放射活性/血液 1 ml 中 <sup>67</sup>Ga 放射活性比) で表した。

成 績

1. 肺野 Ga シンチの評価

肺野 Ga-uptake は (0) が 11 例、(I) が 7 例、(II) が 3 例であった。疾患別では、IIP、珪肺症で全例陽性、サ症は 7 例の内 3 例が陽性、IP+CD、HP は全例陰性であった (表 1)。

2. 末梢血中および BALF 中 <sup>67</sup>Ga の分布

末梢血 1 ml 中の <sup>67</sup>Ga 放射活性は、対象症例全体で 30500±19900 (M±SD) cpm であり、血球と血漿成分に分けて測定したところ、23.6

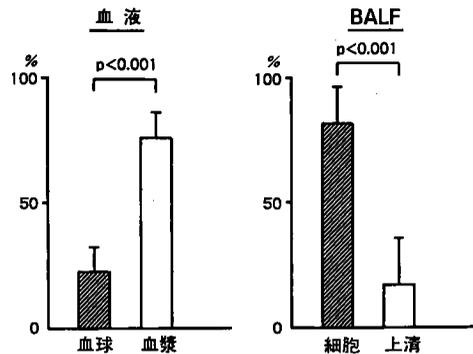


図 2 血液中、BALF 中の <sup>67</sup>Ga の分布

血液中の <sup>67</sup>Ga 放射活性は平均 30500cpm で大部分が血漿中に含まれていた。一方、BALF 中の <sup>67</sup>Ga 放射活性は平均 431cpm と少なく、大部分が細胞成分に含まれていて血液中の分布とは対照的であった。

±10.3% が血球成分に含まれ、76.5±10.3% が血漿中に含まれていた。全 BALF 1 ml 中 <sup>67</sup>Ga 放射活性は 431±451cpm で、上清と細胞成分に分けて測定したところ 82.4±16.3% が細胞中に含まれ、18.1±16.6% が上清中に含まれていた (図 2)。

3. 各疾患における血液中 <sup>67</sup>Ga 放射活性

疾患別に末梢血中の <sup>67</sup>Ga 放射活性を比較すると、IIP で 23200±13000cpm、IP+CD で 25800±12700cpm、サ症で 43800±28700cpm、HP で 27200±5800cpm、珪肺症で 18400±1900cpm とサ症で最も高く HP、IP+CD、IIP、珪肺症の順に高い傾向が見られたが、最高値 96300cpm、最低値 9200cpm とバラツキが大きく疾患による差よりも個体差の方が著明であった。

4. 肺野 Ga-uptake と血液中の <sup>67</sup>Ga 放射活性

末梢血 1 ml 中の <sup>67</sup>Ga 放射活性を肺野 Ga-uptake の強さに基づき 3 群に区分して比較した。肺野 Ga-uptake (0) 群 30300±15400cpm、肺野 Ga-uptake (I) 群 34200±28900cpm、肺野 Ga-uptake (II) 群 22600±10500cpm と一定の傾向はなかった。

5. 各疾患における BALF 中 <sup>67</sup>Ga 放射活性

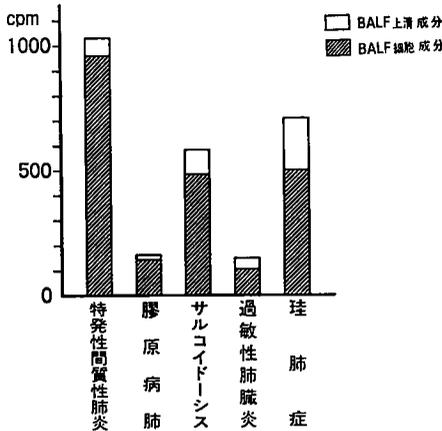


図3 各種間質性肺疾患の全BALF中 $^{67}\text{Ga}$ の分布疾患別に全BALF(1ml)中の $^{67}\text{Ga}$ 放射活性を比較した。 $\text{Ga}$ シンチの肺野 $\text{Ga}$ -uptake陽性例の多かったIIP, サ症, 珪肺症で $^{67}\text{Ga}$ 放射活性が高値であった。各疾患とも細胞成分に大部分の $^{67}\text{Ga}$ が含まれていた。

疾患別にBALF中の $^{67}\text{Ga}$ 放射活性を比較すると、IIPで $1040 \pm 313\text{cpm}$ 、IP+CD  $156 \pm 58\text{cpm}$ 、サ症 $548 \pm 439\text{cpm}$ 、HPで $148 \pm 100\text{cpm}$ 、珪肺症で $698 \pm 468\text{cpm}$ と肺野 $\text{Ga}$ -uptakeの陽性例の多かったIIP, 珪肺症, サ症で高値であったが、BALF中 $^{67}\text{Ga}$ 放射活性は、疾患よりも個々の肺野 $\text{Ga}$ -uptakeの程度に影響されると思われた。

細胞成分及び上清成分に分け測定すると、各疾患とも細胞成分にIIPで $94.5 \pm 1.5\%$ 、IP+CDで $86.9 \pm 3.9\%$ 、サ症で $85.6 \pm 4.8\%$ 、HPで $71.8 \pm 26.5\%$ 、珪肺症で $68.3 \pm 25.5\%$ と大部分の $\text{Ga}$ が存在した(図3)。

#### 6. 肺野 $\text{Ga}$ -uptakeとBALFの $^{67}\text{Ga}$ 放射活性

BALF中 $^{67}\text{Ga}$ 放射活性を全症例を一括して肺野 $\text{Ga}$ -uptakeの強さに基づき3群に区分して比較した。BALF1mlの $^{67}\text{Ga}$ 放射活性は肺野 $\text{Ga}$ -uptake(0)群で $199 \pm 128\text{cpm}$ 、肺野 $\text{Ga}$ -uptake(I)群で $870 \pm 405\text{cpm}$ と有意に高値で( $p < 0.01$ )、肺野 $\text{Ga}$ -uptake(II)群で $962 \pm 418\text{cpm}$ と肺野 $\text{Ga}$ -uptakeの強い群において高値であった。さらにBALF1mlの $^{67}\text{Ga}$ -indexを算出すると肺野 $\text{Ga}$ -uptake(0)

群で $0.0067 \pm 0.0031$ 、肺野 $\text{Ga}$ -uptake(I)群で $0.033 \pm 0.017$ と有意に高値で( $p < 0.01$ )肺野 $\text{Ga}$ -uptake(II)群で $0.054 \pm 0.036$ とさらに高値となり肺野 $\text{Ga}$ -uptakeの程度と相関する傾向がより明瞭となった。BALF1ml中の細胞成分と上清成分に分け測定すると細胞成分の $^{67}\text{Ga}$ -indexは肺野 $\text{Ga}$ -uptake(0)群で $0.0057 \pm 0.0029$ に対し、(I)群で $0.028 \pm 0.017$ と有意に高値で( $p < 0.02$ )であり、(II)群で $0.051 \pm 0.035$ とさらに高値となる傾向が見られた(表2, 図4)。

BALF1ml中上清成分の $^{67}\text{Ga}$ -indexは肺野 $\text{Ga}$ -uptake(0)群で $0.0010 \pm 0.0004$ 、(I)群で $0.0051 \pm 0.0055$ 、(II)群で $0.0025 \pm 0.0014$ とBALF細胞成分に比較して低値で、各群の比較でも一定の傾向はなかった(表2, 図4)。以上より肺野 $\text{Ga}$ -uptakeは、BALF中の細胞成分の $^{67}\text{Ga}$ 放射活性と相関することが明らかとなった。

#### 7. BALF細胞及び血液単核細胞の $^{67}\text{Ga}$ 放射活性

一部の症例のBALF細胞( $n=16$ )と、比重遠沈法にて分離した末梢血液単核細胞( $n=5$ )について、各々 $1 \times 10^6$ 個あたりの $^{67}\text{Ga}$ 放射活性を測定した。血液単核細胞で $116 \pm 70\text{cpm}$ に対してBALF細胞は $1570 \pm 1040\text{cpm}$ と有意( $p < 0.001$ )に高値であった。さらに血中 $^{67}\text{Ga}$ 放射活性の個体差を考慮して $^{67}\text{Ga}$ -indexの比較を行なったところ、同様に血液単核細胞 $0.0060 \pm 0.0042$ に対してBALF細胞が $0.066 \pm 0.065$ と有意に高値( $p < 0.01$ )であった。肺野 $\text{Ga}$ -uptakeとの関連を検討すると、末梢血液単核細胞が肺野 $\text{Ga}$ -uptake(0)群( $n=2$ )で平均 $0.0073$ 、(I)群( $n=2$ )で $0.0054$ 、(II)群( $n=1$ )で $0.0045$ と一定の傾向がないのに対して、BALF細胞は(0)群( $n=6$ )は $0.024 \pm 0.010$ に比較して(I)群( $n=7$ )で $0.072 \pm 0.064$ と有意に高値で( $p < 0.02$ )、(II)群( $n=3$ )で $0.133 \pm 0.085$ と高い傾向があり正の相関が認められ、肺の局所で細胞に $^{67}\text{Ga}$ が取り込まれていることが推測された(図5)。

#### 8. 肺野 $\text{Ga}$ -uptakeとBALF中細胞成分

表2 肺野 Ga-uptake とBALF 中の  $^{67}\text{Ga}$  の放射活性, 及び BALF 中各細胞数, 細胞比率

肺野 Ga-uptake (0), (I) 群の間で, BALF 細胞成分中の  $^{67}\text{Ga}$ , 総細胞数, マクロファージ数に有意差が認められた (\*\*  $p < 0.02$  \*\*\*  $p < 0.01$ )。 (II) 群については症例数が少なく検討できなかったがこれらの要素について高くなる傾向であった。

	肺野 Ga-uptake		
	0	I	II
血液, BALF 中 $^{67}\text{Ga}$			
血液 (1cc) $^{67}\text{Ga}$ (cpm)	30300±15400	34200±28900	22600±10500
全BALF (1cc) / 血液 (1cc) $^{67}\text{Ga}$ (cpm)	0.0067±0.0031 ***	0.0328±0.0170 ***	0.0536±0.0358
内上清成分 / 血液 (1cc) $^{67}\text{Ga}$ (cpm)	0.0010±0.0004	0.0051±0.0055	0.0025±0.0014
内細胞成分 / 血液 (1cc) $^{67}\text{Ga}$ (cpm)	0.0057±0.0029 **	0.0277±0.0171 **	0.0510±0.0348
BALF 細胞数, 比率			
BALF 総細胞数 ( $1 \times 10^6$ 個 )	10.7±7.4 ***	23.7±10.4 ***	32.5±19.9
BALF マクロファージ数 ( $1 \times 10^6$ 個 )	7.0±3.7 **	19.1±9.8 **	28.9±20.6
BALF リンパ球数 ( $1 \times 10^6$ 個 )	3.5±4.8	3.8±3.2	1.5±1.8
BALF マクロファージ比率 ( % )	74.2±18.5	77.5±15.6	85.2±8.8
BALF リンパ球比率 ( % )	22.0±18.6	18.9±15.3	8.1±7.5

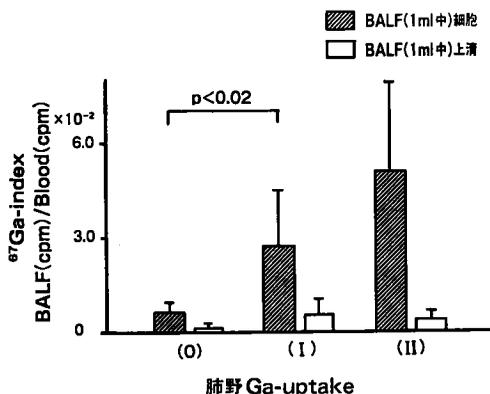


図4 Ga シンチ 肺野 Ga-uptake と BALF 中  $^{67}\text{Ga}$ -index

BALF 細胞成分の  $^{67}\text{Ga}$ -index は, Ga シンチの肺野 Ga-uptake (0) 度に比較して (I) 度で有意に高値であり (II) 度でさらに高値となる傾向であった。

BALF 上清成分の  $^{67}\text{Ga}$ -index については一定の傾向がなかった。

BALF 中細胞数, 細胞分類と肺野 Ga-uptake の関連を検討すると肺野 Ga-uptake (0) 群で総細胞数  $10.7 \pm 7.4 \times 10^6$  個, マクロファージ数  $7.0 \pm 3.7 \times 10^6$  個 (74.2±18.5%), リンパ球数  $3.5 \pm 4.8 \times 10^6$  個 (22.0±18.6%), (I) 群で総細胞数  $23.7 \pm 10.4 \times 10^6$  個, マクロファ-

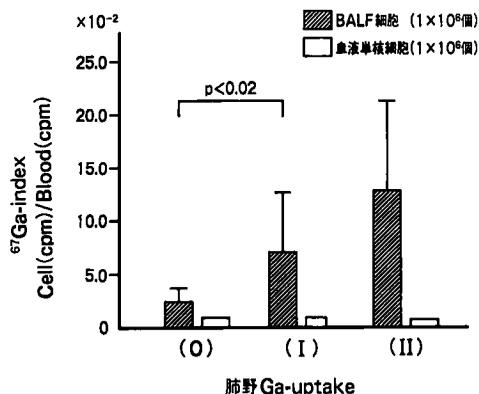


図5 Ga シンチの肺野 Ga-uptake と BALF 細胞, 血液単核細胞の  $^{67}\text{Ga}$ -index

血液単核細胞の  $^{67}\text{Ga}$ -index が低値で各群で差がないのに比較して BALF 細胞の  $^{67}\text{Ga}$ -index は, Ga シンチの肺野 Ga-uptake の程度と相関する傾向であった。

ジ数  $19.1 \pm 9.8 \times 10^6$  個 (77.5±15.6%), リンパ球数  $3.8 \pm 3.2 \times 10^6$  個 (18.9±15.3%), (II) 群で総細胞数  $32.5 \pm 19.9 \times 10^6$  個, マクロファージ数  $28.9 \pm 20.6 \times 10^6$  個 (85.2±8.8%), リンパ球数  $1.5 \pm 1.8 \times 10^6$  個 (8.1±7.5%) と肺野 Ga-uptake の強い群で総細胞数, マクロファージ数が多かった (表2, 図6)。しかし, その他の細胞数, 各細胞比率と肺野 Ga-uptake の

間には、一定の傾向はなかった。症例数の多いサ症例、IIP 及び IP+CD 例における疾患別の検討においても、肺野 Ga-uptake と総細胞数、マクロファージ数との間には正の相関を示す傾向が認められた。

9. 各種細胞濃度と全 BALF の  $^{67}\text{Ga}$ -index

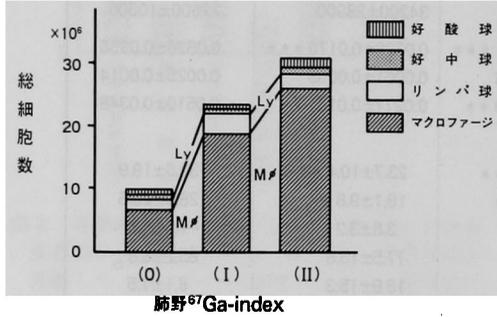


図6 Ga シンチの肺野  $^{67}\text{Ga}$ -uptake と BALF 細胞数、細胞分類

Ga シンチの肺野  $^{67}\text{Ga}$ -uptake の程度と総細胞数、マクロファージ数の間には相関が認められたが、その他の細胞数、各細胞百分率比との間には一定の傾向はなかった。

BALF 中各種細胞濃度と全 BALF の  $^{67}\text{Ga}$ -index との相関を検討した所、総細胞濃度 ( $r=0.45$ ,  $p<0.05$ ), マクロファージ濃度 ( $r=0.57$ ,  $p<0.01$ ) と有意の正の相関が見られたが、その他の細胞濃度との間には特に一定の傾向はなく、肺野  $^{67}\text{Ga}$ -uptake との関連が認められた総細胞数、マクロファージ数の増加が、BALF 中  $^{67}\text{Ga}$  放射活性の増加と関連しておりマクロファージの肺局所における増加が  $^{67}\text{Ga}$  の肺野集積に密接に関与すると思われた (図 7)。

10. BALF 中 adherent cell と、non-adherent cell の  $^{67}\text{Ga}$  放射活性

macrophage-rich (マクロファージ 90% 以上) な adherent cell と lymphocyte-rich (リンパ球 75%) な non-adherent cell に BALF 細胞を分離し、各々  $1 \times 10^6$  個あたりの  $^{67}\text{Ga}$  放射活性を直接測定した。non-adherent cell  $409 \pm 246\text{cpm}$  に比較して adherent cell で  $2480 \pm 1730\text{cpm}$  と adherent cell で有意 ( $p<0.02$ ) に高値であり、 $^{67}\text{Ga}$ -index はそれぞれ adherent

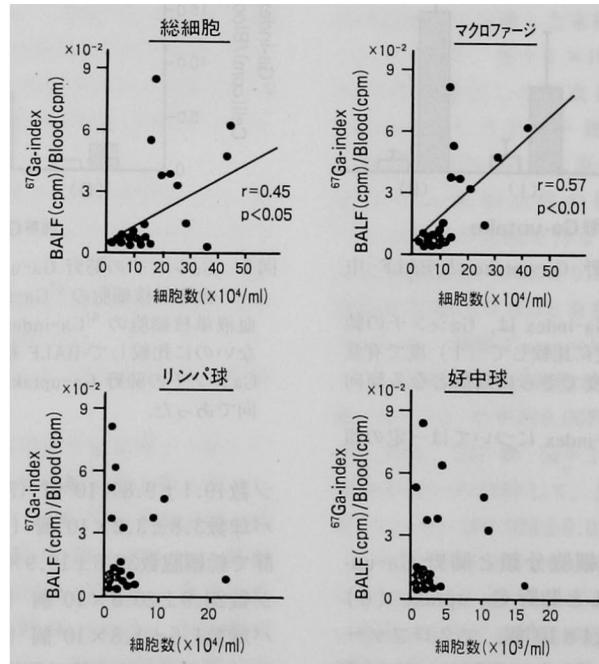


図7 全 BALF 中の  $^{67}\text{Ga}$ -index と BALF 中の各細胞濃度  
全 BALF (1 ml) 中の  $^{67}\text{Ga}$ -index と BALF 中総細胞濃度、マクロファージ濃度との間に有意の相関が認められた。

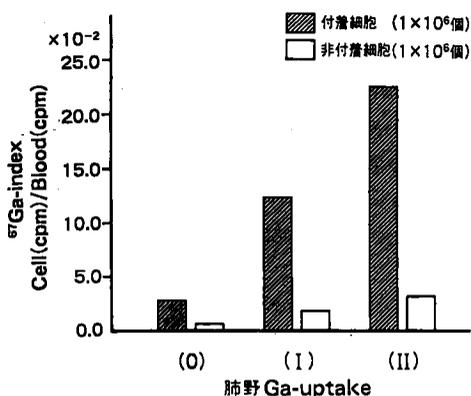


図8 Gaシンチの肺野 Ga-uptake と BALF 附着細胞, 非附着細胞の <sup>67</sup>Ga-index

各群において <sup>67</sup>Ga-index は, 非附着細胞に比較して附着細胞でより高値となる傾向で, Gaシンチの肺野 Ga-uptake の程度と相関を示す傾向が認められた。

cell  $0.123 \pm 0.135$ , non-adherent cell  $0.032 \pm 0.023$  と adherent cell で高値となる傾向が認められた。肺野 Ga-uptake との関連でこの <sup>67</sup>Ga-index を比較すると adherent cell は (0) 群 (n = 2) で平均 0.029, (I) 群 (n = 3) 0.126, (II) 群 (n = 2) 0.232, non-adherent cell は (0) 群 (n = 2) で平均 0.004, (I) 群 (n = 3) 0.019, (II) 群 (n = 2) 0.031 と adherent cell, non-adherent cell のいずれにおいても肺野 Ga-uptake の強い群において高値となる傾向であり, 各群とも adherent cell に大部分の放射活性が含まれていた (図8)。

### 考 察

<sup>67</sup>Ga-citrate は腫瘍性疾患のみならず, IIP, IP + CD, サ症, 矽肺症, HP 等の炎症性肺疾患において診断および活動性判定に有用<sup>3)4)6)7)9)11)12)</sup>であることが指摘されている。しかしながら, 従来の Gaシンチの評価は客観的, あるいは定量的評価とするには問題があると考えられ依然意見の一致を見ていない。さらに, <sup>67</sup>Ga の肺野への集積機序についても不明な点が多い。著者は間質性肺疾患において BAL と <sup>67</sup>Gaシンチを同時に施行し BALF 中の <sup>67</sup>Ga 放射活性を直接測定する事により肺野

Ga 集積の定量的評価を行ない, さらに <sup>67</sup>Ga の肺野集積の機序を解明する目的で解析を行った。

Gaシンチにおける <sup>67</sup>Ga 肺野集積の肉眼的評価との比較でも全 BALF 中 <sup>67</sup>Ga 放射活性は正の相関を示す傾向がみられたが, 血中 <sup>67</sup>Ga 放射活性の個体差を考慮し, 全 BALF 中 <sup>67</sup>Ga 放射活性 / 血中 <sup>67</sup>Ga 放射活性比 (即ち Ga-index) を求め検討したところ, より一層の相関が認められ, 間質性肺疾患における肺局所病態の客観的, 定量的把握を行なう上でこの方法は有用と考えられた。一方, 疾患別に BALF 中の <sup>67</sup>Ga 放射活性を検討したところ, 肺野 Gaシンチの陽性症例が高率であった IIP, HP において高値であり, 疾患別による差よりも個々の症例における肺野 Ga-uptake の程度との間に密接な関連が認められた。

Staton<sup>13)</sup> らはサ症について BALF と血液中の <sup>67</sup>Ga の分布を検討し, 著者と同様の成績を報告し, さらに, 血液中の <sup>67</sup>Ga の多く (平均 54%) は Transferrin と結合していて, 肺局所の炎症の部位で血流の変化, 毛細管の透過性の亢進等の影響を受け炎症性細胞に取り込まれると推察している。著者も, BALF 中細胞および, 血液中の単核細胞を分離し  $1 \times 10^6$ 個に調整しそれらに含まれる <sup>67</sup>Ga の比較を行なったところ, BALF 中細胞に比較して血液単核細胞に含まれる <sup>67</sup>Ga は低値で血液中では <sup>67</sup>Ga はほとんど細胞に含まれていないことが明らかとなった。それに比較して BALF 中細胞の <sup>67</sup>Ga 放射活性は高値であり, BALF 上清中 <sup>67</sup>Ga 放射活性は低値であった。さらに血液中単核細胞が肺野 Ga-uptake と関連がないのに対して BALF 中細胞は関連が見られ肺局所において細胞が活性化され <sup>67</sup>Ga を取り込むと推定され, 著者の結果を裏付けるものであった。

<sup>67</sup>Ga を取り込む細胞に関する報告を見ても通常の炎症の場合は好中球<sup>14)15)</sup>, 細菌<sup>16)</sup>に取り込まれるとする一方, Merz<sup>17)</sup>らは, PHA で刺激した T-lymphocyte の <sup>67</sup>Ga の取り込みが増加することを報告し, また, Hunninghake<sup>15)</sup>らは chemotactic factor で刺激したマクロファージ, 好中球の <sup>67</sup>Ga の取り込みが増加す

ることを報告するなど病態により異なる細胞が<sup>67</sup>Gaを取り込む可能性が推察されている。

BALF中細胞成分との関連では、Crystal<sup>4)</sup>、Rebuck<sup>18)</sup>らは、サルコイドーシスの肺野のGa-uptakeとBALF中のlymphocyte、特にT-lymphocyte比率と相関することより、Gaシンチは、lymphocyteと関連のあるalveolitisを反映しているという報告もあれば、同様にサ症において中田<sup>19)</sup>、Kawakami<sup>20)</sup>らの報告のように肺野のGaシンチのuptakeの程度は、BALF中のリンパ球数、及びリンパ球比率と相関が見られず、むしろ肺泡マクロファージ、単球、肉芽種との関連が強いのではないかとする報告が見られる。また、idiopathic pulmonary fibrosis (IPF)においても肺野Ga-uptakeがBALF中lymphocyte比率と正の相関を示すという報告もあれば<sup>21)</sup>、IPFにおいてはBALF中の好中球比率とは相関は示すがlymphocyteとは相関しなかったという報告<sup>3)</sup>も有り確立された説はない。また、いずれも直接各細胞の<sup>67</sup>Gaを測定したのではなく、胞隔レベルでの複雑な炎症反応を反映して種々の見解が述べられている。

著者の成績では、各種間質性肺疾患全体で肺野のGa-uptakeは、BALF中に回収される総細胞数、特にマクロファージ数との間に相関が見られたのみであり、各種細胞比率との間にも、一定の関連はなかった。BALF中のどの細胞に<sup>67</sup>Gaが実際に取り込まれるかという事を検討するため、著者はプラスチックシャーレにてmacrophage richなadherent cellとlymphocyte richなnon-adherent cellに分離し直接それらに含まれる<sup>67</sup>Gaを測定したところ、間質性肺炎のBALF中に回収される<sup>67</sup>Gaの放射活性はmacrophage richなadherent cellに大部分が含まれている事が明らかになった。さらに、adherent cellに含まれる<sup>67</sup>Ga放射活性と、肺野Ga-uptakeとの間には相関があり、間質性肺疾患におけるGaシンチの肺野Ga-uptakeは主に肺局所のマクロファージの<sup>67</sup>Ga取り込

みを反映しており、数の増加あるいは、活性化状態を反映していると思われた。lymphocyte richな細胞分画の<sup>67</sup>Ga放射活性は、macrophage richな細胞分画に比較すると低値でありながら、肺野Ga-uptakeの程度と相関が見られており、マクロファージの増加、活性化にlymphocyteが関与する可能性についてはさらに検討する必要があると思われた。

## 結 論

各種間質性肺疾患においてBAL、及びGaシンチを同時に施行し血液中およびBALF中の<sup>67</sup>Ga放射活性を直接測定し、Gaシンチの定量的評価の可能性、及び肺野へのGa集積機序について検討し以下の結果を得た。

1. 投与された<sup>67</sup>Ga-citrateは、血液中では大部分が液性成分に存在し、BALF中では大部分が細胞成分に存在していた。
2. BALF中の<sup>67</sup>Ga放射活性は、Gaシンチグラムの肺野Ga-uptakeの程度と正の相関があり、BALF中の<sup>67</sup>Ga放射活性測定は、Gaシンチグラムの定量的評価に有用と思われた。
3. BALF中の<sup>67</sup>Gaは、BALF中細胞成分の内、特にadherent cell (macrophage rich)に大部分が含まれる事が明らかとなった。
4. adherent cellに含まれる<sup>67</sup>Ga放射活性と、Gaシンチグラムの肺野Ga-uptakeの程度と正の相関がある事より、Gaシンチグラムの肺野Ga-uptakeは、肺局所のマクロファージを中心とする細胞反応を反映していると思われた。

稿を終えるにあたり御指導、御校閲を賜りました恩師木村郁郎教授に深謝するとともに、始終懇切な御指導、御助言を頂きました多田慎也講師、中田安成講師に深謝いたします。尚、本論文の要旨は第27回日本胸部疾患学会総会、第7回サルコイドーシス学会総会において発表した。

## 文 献

1. Niden AH, Mishkin FS and Khurana MML: Gallium citrate lung scans in interstitial lung disease.

- Chest (1976) 69, 266-268.
2. Kinoshita F, Ushio T, Maekawa A, Aiwa R and Kubo A : Scintiscanning of pulmonary disease with  $^{67}\text{Ga}$ -citrate. J Nucl Med (1973) 15, 227-234.
  3. Crystal RG, Line BR, Harris EK, Fulmer JD, Reynolds HV, Roberts WC and Harris EK : Gallium-67 citrate scanning in the staging of idiopathic pulmonary fibrosis : Correlation with physiologic and morphologic features bronchoalveolar lavage. Am Rev Respir Dis (1978) 118, 354-355.
  4. Crystal RG, Line BR, Hunninghake GW, Keogh BA, Jones AE and Johnston GS : Gallium-67 scanning to stage the alveolitis of sarcoidosis : Correlation with clinical studies, pulmonary function studies, and bronchoalveolar lavage. Am Rev Respir Dis (1981) 123, 440-446. 1981.
  5. 町田喜久雄, 安河内浩, 大島統男, 菅原 正, 工村房二, 宇野公一, : 胸部  $^{67}\text{Ga}$  シンチグラム処理と臨床的意義. 核医学, (1975) 12, 13-23.
  6. 高橋恒夫, 桂川茂彦, 阿部知博, 石川一郎, 角原紀義, 柳澤 融, 吉田雅美, 小西一樹, 田村昌士, : びまん性肺疾患における  $^{67}\text{Ga}$  シンチグラムの定量的評価 - Computer activity index の有用性 -. 呼吸 (1985) 4, 1399-1403.
  7. Alberts C, Schoot JB and Groen AS :  $^{67}\text{Ga}$  scintigraphy as an index of disease activity in pulmonary sarcoidosis. Eur J Nucl Med (1981) 6, 205-212.
  8. Rohatgi KP and Baier H : Quantitative gallium scanning in pulmonary sarcoidosis. Respiration (1983) 44, 304-313.
  9. 伊藤新作, 三上理一郎, 龍神良忠, 春日宏友, 塩谷直久, 宮崎隆治, 成田駿啓, 筒井重春, 芝辻 洋, : びまん性肺疾患における  $^{67}\text{Ga}$  シンチグラムの検討 - 胸部X線像との対比 -. 核医学 (1983) 20, 1459-1466.
  10. 竹山博泰. : 気道細胞反応からみた呼吸器疾患の研究. 気管支肺胞洗浄による気管支喘息の病態に関する研究. 岡山医学会雑誌 (1981) 93, 1040-1041
  11. Niden AH, Nishkin FS and Khurana LM :  $^{67}\text{Gallium}$  citrate lung scan in interstitial lung disease. Chest (1976) 69, 266-269.
  12. Siemsen JK, Grebe SF and Waxman AD : The use of Gallium-67 in pulmonary disorders. Sem Nucl Med (1978) 8, 235-249.
  13. Staton G, Kidd M, Fajman I and Check I : Gallium-67 disposition and uptake : Effects of smoking on sarcoidosis patients and normal volunteers. Am Rev Respir Dis (1985) 131, (suppl) A 18.
  14. Gelrud LG, Arseneau JC, Milder MS, Kramer RJ, Swann SJ, Canellos GP and Johnston GS : The kinetics of  $^{67}\text{Gallium}$  incorporation into inflammatory lesions : experimental and clinical studies. J Lab Clin Med (1974) 83, 489-495.
  15. Tsan MF, Chen WY, Scheffel U and Wagner HN : Studies on gallium accumulation in inflammatory lesions : I. Gallium uptake by human polymorphonuclear leukocytes. J Nucl Med (1978) 19, 36-43.
  16. Menon S, Wagner HN and Tsan MF : Studies on gallium accumulation in inflammatory lesion : II. Uptake by staphylococcus aureus : concise communication. J Nucl Med (1978) 19, 44-47.
  17. Hunninghake GW, Line BR, Szapiel SV and Crystal RG : Activation of inflammatory cells increases the localization of gallium-67 at sites of disease. Clin Res (1981) 29, 170A.
  18. Melz T, Malmud L, Mckusick K and Wagner HN : The Mechanism of  $^{67}\text{Ga}$  association with lymphocytes. Cancer Res (1974) 34, 2495-2499.
  19. Rebeck AS, Beraud AC, Cohen R, Rahamani R, Hornstein A, Klein M, Meindoc HO and Chamberlain DW : An in vitro gallium-67 lung index for the evaluation of sarcoidosis. Am Rev Respir Dis (1984) 130, 783-785.
  20. 中田安成, 森 由弘, 江尻東伍, 岸 敏行, 片岡幹男, 田村哲生, 大槌泰亮, 木村郁郎 守谷欣明, 平木

- 祥夫, :サルコイドーシス肺病変の Gallium-67シンチグラフィーによる検討. 日本胸部臨床 (1986) 45, 398-403.
21. Abe S, Munakata M, Nishimura M, Tsuneta Y, Terai T, Nakano I, Ohsaki Y and Kawakami Y : Gallium-67 scintigraphy, bronchoalveolar lavage, and pathologic change in patients with pulmonary sarcoidosis. *Chest* (1984) 85, 650-655.
22. Shindou Y, Shimura S, Tomioka M, Aikawa T, Sasaki H and Takisima T : Cellular analysis in bronchoalveolar laverage fluids in infiltrative and fibrotic stages of idiopathic pulmonary fibrosis. *Tohoku J Med* (1986) 149, 47-60.

## Studies on clinicopathological changes in interstitial lung diseases.

Makoto NABE

### II. Gallium-67 kinetics in the chest and cells obtained by bronchoalveolar lavage.

Second Department of Internal Medicine,  
Okayama University Medical School.

(Director: Prof. I. Kimura)

Gallium-67 citrate ( $^{67}\text{Ga}$ ) is known to accumulate in inflammatory areas. Though the exact mechanism of the transportation and localization of  $^{67}\text{Ga}$  citrate in foci of inflammation is still obscure,  $^{67}\text{Ga}$  scintigraphy has been used clinically to evaluate patients with interstitial pneumonia with regard to disease activity and progression. Quantitative analysis using  $^{67}\text{Ga}$  scintigraphy has been attempted several times, but the results have been inadequate, even with computer analysis. In this study, the combination of  $^{67}\text{Ga}$  scintigraphy and bronchoalveolar lavage (BAL) was applied to patients with various types of interstitial pneumonia to estimate quantitatively  $^{67}\text{Ga}$  accumulation in the lungs. The radioactivity of BAL fluid and peripheral blood were measured directly, and the ratio of radioactivity of BAL fluid/peripheral blood was calculated for each of the patients. Radioactivity in the peripheral blood was contained mainly in the plasma. On the other hand, most radioactivity in BAL fluid was shown to be located in the cellular component. The cellular component of BAL fluid was separated by culture in plastic culture plates into adherent cells (macrophage-enriched fraction) and non-adherent cells (lymphocyte-enriched fraction). Comparison of radioactivity of each cell fraction proved that alveolar macrophages contained most of the  $^{67}\text{Ga}$  citrate in BAL fluid. Therefore, the high  $^{67}\text{Ga}$  uptake in scintigrams of patients with interstitial pneumonia represents the increased number or activated state of alveolar macrophages in the lungs. The direct measurement of  $^{67}\text{Ga}$  radioactivity in BAL fluid could be a useful method to analyze quantitatively  $^{67}\text{Ga}$  scintigrams of interstitial pneumonia patients.