

## 《原 著》

 $^{99m}\text{Tc}$ -HMPAO エロソールの肺内クリアランス

川上 憲司\* 富永 滋\*\* 高木 寛\*\*\* 森 豊\*  
 後藤 英介\* 岩村 晃\* 島田 孝夫\*\*\*\*

**要旨** 脂溶性物質,  $^{99m}\text{Tc}$ -HMPAO を用いたエロソール吸入肺シンチグラフィを施行し, 正常人 6 名, 種々肺疾患 18 名を対象として, 肺内における動態について検討した。

$^{99m}\text{Tc}$ -HMPAO クリアランスの fast phase (T 1/2) は正常人で  $3.75 \pm 2.22$  sec であった。水溶性エロソールでは, fast phase は出現しなかった。 $^{99m}\text{Tc}$ -HMPAO が経細胞性に肺上皮を透過し, 血液によりクリアされていることを示す, slow phase については疾患例を対象に, 水溶性エロソールと対比したが, クリアランス時間に差異を認めた。

$^{99m}\text{Tc}$ -HMPAO 吸入法は, 換気と同時に血流分布の評価にも利用可能と思われる。

## I. はじめに

エロソール吸入肺シンチグラフィは, 粘液線毛輸送能や肺上皮透過性の測定など, 非呼吸性肺機能の評価に応用されている。特に, Rinderknecht<sup>1)</sup>, Jones<sup>2)</sup> らによつてははじめられた肺上皮透過性の評価は, 核医学的手法によつて容易に評価でき, 間質性肺病変の早期発見と病態評価において新しい知見をもたらしつつある。このような, 水溶性エロソールを利用した肺上皮透過性の評価に対して, 今回脂溶性エロソールの肺内動態について検討したので報告する。

## II. 対 象

対象は, 6 名のボランティアと種々肺疾患例 18 名である。ボランティアの年齢は  $32 \pm 7.18$  歳で, 肺機能検査 (肺活量, 1 秒量,  $\dot{V}_{50}$ , 拡散能) およ

び血液ガス所見は正常であった。また胸部 X 線写真にも異常を認めなかった。4 名が非喫煙者, 2 名が喫煙者であった。この 6 名に対して  $^{99m}\text{Tc}$ -HMPAO と  $^{123}\text{I}$ -IMP エロソール吸入検査を行った。

肺疾患例 18 名の内訳は, 腹部手術 (胆石症, 胆嚢切除術) 前の術前検査 4 例, 肺塞栓疑 3 例, 肺癌 4 例, 陳旧性肺結核 3 例, 肺嚢胞・肺線維症各 2 例であった。肺機能検査では, 肺嚢胞の 2 例が閉塞性, 肺線維症の 2 例が拘束性障害を示していた。他の症例の肺機能検査は正常範囲内にあった。Table 1 に示すように, 8 名に対しては  $^{99m}\text{Tc}$ -HMPAO と  $^{99m}\text{Tc}$ -DTPA を, 10 名に対しては  $^{99m}\text{Tc}$ -DTPA と  $^{99m}\text{Tc}$ -pertechnetate によるエロソール吸入検査を併用した。

使用した放射性医薬品とそれらの特性を Table 2 に示す。 $^{99m}\text{Tc}$ -HMPAO と  $^{123}\text{I}$ -IMP は脂溶性で, 分子量はそれぞれ 380, 339 である。 $^{99m}\text{Tc}$ -pertechnetate,  $^{99m}\text{Tc}$ -DTPA は, 水溶性で, 分子量はそれぞれ 163, 492 である。

## III. 方 法

Figure 1 は, 検査の set up を示す。被験者を坐位とし, 背面よりシンチカメラ (LFOV, Siemens 社製) を指向し, 吸入分布を撮像すると同時に,

\* 東京慈恵会医科大学放射線科

\*\* 順天堂大学浦安病院内科

\*\*\* 東京慈恵会医科大学柏病院内科

\*\*\*\* 東京慈恵会医科大学第三内科

受付: 元年 8 月 31 日

最終稿受付: 2 年 2 月 21 日

別刷請求先: 東京都港区西新橋 3-25-8 (☎ 105)

東京慈恵会医科大学放射線科

川 上 憲 司

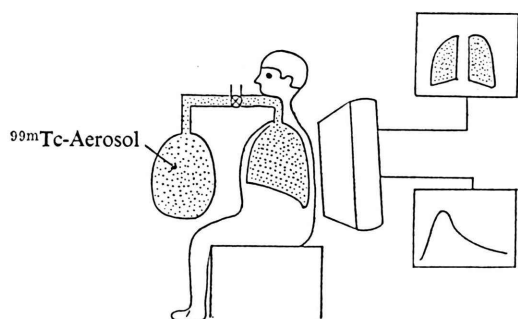


Fig. 1 Set up of the examination.

Table 1 Subjects and their diseases

Groups of subject	DTPA+HMPAO	DTPA+Per technetate
A: Pre ope exam.	2 (0)	2 (1)
B: Embolism susp.	2 (0)	1 (0)
C: Others	3 (1)	6 (3)
D: Fibrosis	1 (1)	1 (1)

( ) smoker

Others: focal pulmonary disease

Lung Ca 4, Bulla 2, Old tbc 3

シンチパック2400にデータを収集し、クリアランスカーブを作成した。コリメータは低エネルギー平行孔コリメータを使用した。また、前胸部と大腿部に動態機能検査用シンチレーションプローブ(5インチφ NaI)を指向し、時間-放射能曲線を記録した。

$^{99m}\text{Tc}$  製剤は 1,110 MBq (30 mCi) を超音波ネブライザーでエロソール化し、100L バッグ内に貯め、約10分間放置し、大きい粒子を沈澱させたあと吸入させた。 $^{123}\text{I}$ -IMP は 148 MBq (4 mCi) を超音波ネブライザーでエロソール化し、1 m 長の管を介して吸入させた。

Figure 2 に吸入方法を示す。まず、エロソールを1-2回深吸気したのち、全肺気量位で呼吸をとめ、30秒間の変化を測定した。これを fast phase とした。次に、エロソールを3分間反復吸入させたあと、30分間にわたってクリアランスカーブを記録した。これを slow phase とした。

Fast phase の変化については、30秒間の呼吸停止を行ったため健常ボランティアにおいてのみ測

Table 2 Physical characteristics of the aerosols

	$^{99m}\text{Tc}$ -HMPAO	$^{99m}\text{Tc}$ -DTPA	$^{99m}\text{Tc}$ -per technetate	$^{123}\text{I}$ -IMP
Solubility	Lipophilic	Hydrophilic	Hydrophilic	Lipophilic
Molecular weight	380	492	163	339
Clearance	Transcellular	Intercellular	Intercellular	Transcellular

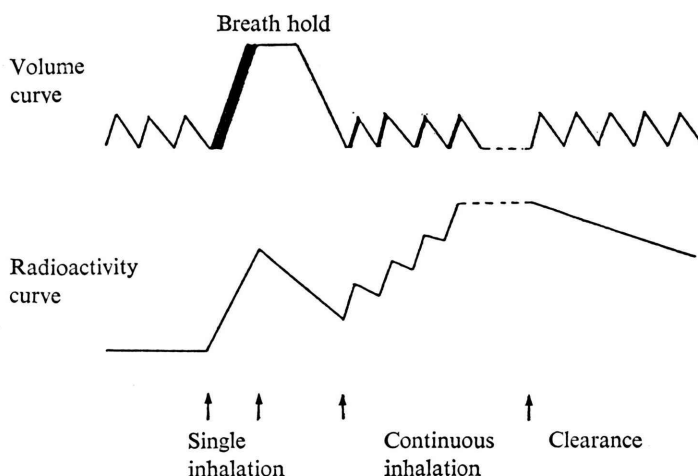


Fig. 2 Inhalation method of aerosols.

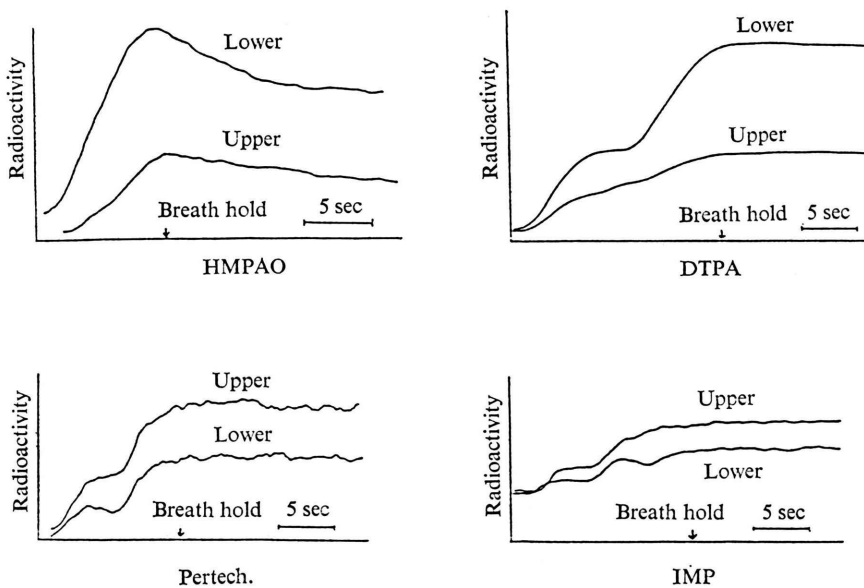


Fig. 3 Time-activity curves after a single breath of various aerosols (fast phase of aerosol clearance) in a normal volunteer.  $^{99m}\text{Tc}$ -HMPAO aerosol was cleared from the lung immediately after breath holding.

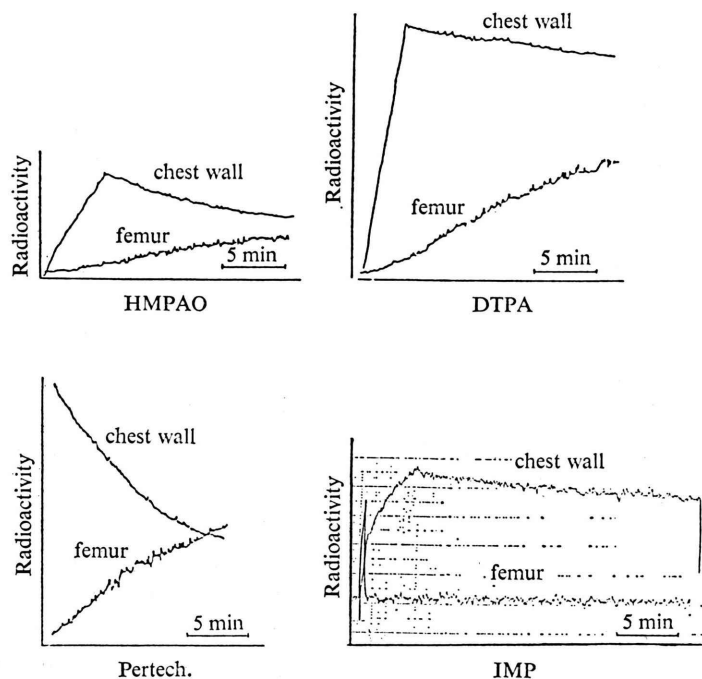


Fig. 4 Time-activity curves after 3 min of rebreathing of various aerosols (slow phase of aerosol clearance) in a normal volunteer. Radioactivity in the femur was gradually increased after inhalation of aerosols, suggesting diffusion of aerosols into the blood stream.

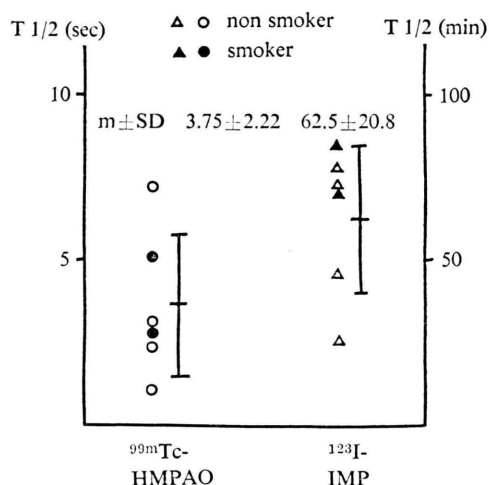


Fig. 5 Clearance half time ( $T_{1/2}$ ) of the fast phase in clearance curve of  $^{99m}\text{Tc}$ -HMPAO aerosol and  $T_{1/2}$  of  $^{123}\text{I}$ -IMP aerosol.  $T_{1/2}$  in 6 normal volunteers was  $3.75 \pm 2.22$  sec. in  $^{99m}\text{Tc}$ -HMPAO and  $62.5 \pm 20.8$  min in  $^{123}\text{I}$ -IMP.

定した。Slow phase の変化は、呼吸機能の正常な疾患例を対象としたが、1 側肺に限局性病変のある症例では、片側健常肺で検査した。肺線維症では、両肺に病変が及んでいたため右肺で検討した。

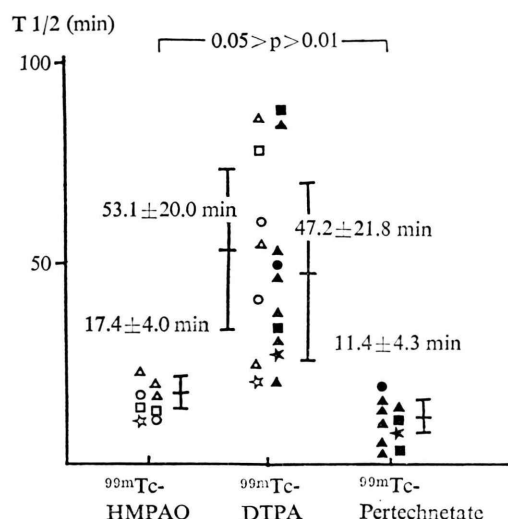
#### IV. 結 果

Figure 3 は、正常ボランティアで得られた  $^{99m}\text{Tc}$ -HMPAO,  $^{99m}\text{Tc}$ -DTPA,  $^{99m}\text{Tc}$ -pertechnetate, および  $^{123}\text{I}$ -IMP エロソールにおける変化を示す。

$^{99m}\text{Tc}$ -HMPAO では、上肺、下肺ともに呼吸停止 (Breath hold) 後放射能の低下がみられた。肺よりのクリアランスは、血流の多い下肺で速かった。他の 3 剤によるエロソールは fast phase でほとんど変化をみなかった。

Figure 4 は、 $^{99m}\text{Tc}$ -HMPAO の slow phase クリアランスおよび  $^{99m}\text{Tc}$ -DTPA,  $^{99m}\text{Tc}$ -pertechnetate,  $^{123}\text{I}$ -IMP のクリアランスと大腿部における放射能の変化を示す。 $^{99m}\text{Tc}$ -pertechnetate で最も速く、 $^{99m}\text{Tc}$ -DTPA と  $^{123}\text{I}$ -IMP で遅かった。

Figure 5 は 6 人の健常ボランティアにおける、 $^{99m}\text{Tc}$ -HMPAO の fast phase クリアランス (左) と



A (□ ■) B (○ ●) C (△ ▲) D (☆ ★)  
white mark: combined study of DATA and HMPAO  
Black mark: combined study of DATA and Pertechnetate

Fig. 6 Clearance half time ( $T_{1/2}$ ) of the slow phase in clearance curve.

○: A pair of studies with  $^{99m}\text{Tc}$ -HMPAO and  $^{99m}\text{Tc}$ -DTPA was performed on the one group of subjects with various pulmonary diseases.

●: A pair of studies with  $^{99m}\text{Tc}$ -DTPA and  $^{99m}\text{Tc}$ -pertechnetate was performed on the another group with various pulmonary disease. The mean value of  $T_{1/2}$  of  $^{99m}\text{Tc}$ -HMPAO was significantly lower than that of  $^{99m}\text{Tc}$ -DTPA and higher than that of  $^{99m}\text{Tc}$ -pertechnetate.

$^{123}\text{I}$ -IMP クリアランス (右) の半減時間 ( $T_{1/2}$ ) を示す。平均クリアランス時間 ( $T_{1/2}$ ) はそれぞれ  $3.75 \pm 2.22$  秒と  $62.5 \pm 20.8$  分であった。両者ともに喫煙者と非喫煙者の間に有意差を認めなかった。なお、健常ボランティアにおける slow phase クリアランスの測定は行わなかった。

Figure 6 は 8 例 (腹部手術例 2 例, 肺塞栓症疑 2 例, 限局性肺病変 3 例, 肺線維症 1 例) において、 $^{99m}\text{Tc}$ -HMPAO と  $^{99m}\text{Tc}$ -DTPA を、また 10 例 (腹部手術例 2 例, 肺塞栓症疑 1 例, 限局性病変 6 例, 肺線維症 1 例) において、 $^{99m}\text{Tc}$ -DTPA と  $^{99m}\text{Tc}$ -pertechnetate による検査を行った結果を示す。数値はおのおののエロソールの slow phase

におけるクリアランス時間 ( $T 1/2$ ) を示す。白(○)印は同一被験者において  $^{99m}\text{Tc}$ -HMPAO と  $^{99m}\text{Tc}$ -DTPA の両検査を行った例、黒(●)印は  $^{99m}\text{Tc}$ -DTPA と  $^{99m}\text{Tc}$ -pertechnetate を同時に行った例を示す(□, ■: 腹部手術前検査例, ○, ●: 塞栓症疑, △, ▲: 限局性肺炎患, ☆, ★ 肺線維症)。クリアランス半減時間 ( $T 1/2$ ) は  $^{99m}\text{Tc}$ -HMPAO  $17.4 \pm 4.0$  分,  $^{99m}\text{Tc}$ -HMPAO を行った症例における  $^{99m}\text{Tc}$ -DTPA の  $T 1/2$  は  $53.1 \pm 20$  分,  $^{99m}\text{Tc}$ -pertechnetate の  $T 1/2$  は  $11.4 \pm 4.3$  分,  $^{99m}\text{Tc}$ -pertechnetate を同時に行った症例の  $^{99m}\text{Tc}$ -DTPA の  $T 1/2$  は  $47.2 \pm 21.8$  分であった。 $^{99m}\text{Tc}$ -HMPAO エロゾールの slow phase におけるクリアランスは,  $^{99m}\text{Tc}$ -DTPA と比較して, 有意に短く,  $^{99m}\text{Tc}$ -pertechnetate と比較して, 有意に長かった。

## V. 考 察

エロゾール吸入肺シンチグラフィは,  $^{99m}\text{Tc}$ -アルブミンを使った粘液線毛輸送能の測定と,  $^{99m}\text{Tc}$ -DTPA を使った肺上皮透過性の評価に大別されている。いずれも核医学的手法以外の方法では計測が難しく, 近年呼吸器領域で広く用いられてつつある。

吸入されたエロゾールは, 慣性衝突, 重力沈降, 拡散などの物理的過程によって気道内に分布するが<sup>3)</sup>, 水溶性の  $^{99m}\text{Tc}$ -DTPA 粒子は, 肺上皮, 組織間質, 血管内皮を経て血中へ移行する<sup>4)</sup>。ここで, 上皮細胞は比較的強い結合をしているが, 内皮細胞の結合は粗である。したがって, 血中への移行を決定するのは, 肺上皮であり, その透過性は内皮細胞の  $1/10$  といわれている<sup>5)</sup>。

肺上皮の通過過程として, 傍細胞性経路と経細胞性経路とがある<sup>6)</sup>。

$^{99m}\text{Tc}$ -DTPA,  $^{99m}\text{Tc}$ -pertechnetate などの水溶性低分子は傍細胞性経路, つまり肺上皮細胞の細胞間隙を通り血中へ移行する。一方,  $^{99m}\text{Tc}$ -HMPAO,  $^{123}\text{I}$ -IMP などの脂溶性低分子はガスと同様に経細胞性経路, つまり肺上皮細胞内に存在する Pore を通過して血中へ移行する。

今回, われわれは, これら 4 つの放射性医薬品

をエロゾール化し, 1) 脂溶性エロゾールのクリアランスの速さが水溶性エロゾールと異なるか, 2) 脂溶性エロゾールである  $^{99m}\text{Tc}$ -HMPAO と  $^{123}\text{I}$ -IMP で相違があるか, 3)  $^{99m}\text{Tc}$ -HMPAO はエロゾール化した時点で解離し, free の  $^{99m}\text{Tc}$  のクリアランスをみていないか, の 3 点について検討した。

$^{99m}\text{Tc}$ -HMPAO では半減時間数秒の非常に速いクリアランス相 (fast phase) を認めた。これは脂溶性である  $^{99m}\text{Tc}$ -HMPAO が, 経細胞性に透過していることを示している。fast phase でクリアーされたのは, 全放射能の 40% 程度で, 残存放射能は約 17 分の半減時間でクリアーされた。これは,  $^{99m}\text{Tc}$ -HMPAO が, 内皮細胞あるいは間質内に停留しているためと考えられる。Arnot, Takagi らも fast phase 1.0 秒, slow phase 27 分とほぼ同様の結果を得ている<sup>7)</sup>。slow phase のクリアランスは静脈投与した場合に, 肺に trap される機序と同等と考えられる。

$^{123}\text{I}$ -IMP エロゾールでは, この fast phase は認められなかった。これは,  $^{123}\text{I}$ -IMP が肺上皮を通過したあと, 血管内皮細胞の非特異的アミン receptor と結合するか<sup>8)</sup>, あるいは  $^{99m}\text{Tc}$ -HMPAO と同様に肺胞内の細胞に取り込まれたためと考えられる<sup>9)</sup>。 $^{123}\text{I}$ -IMP の半減時間は正常ボランティアで  $62.5 \pm 20.8$  分あった。これは Kawahara ら<sup>10)</sup> の報告とほぼ等しい。

$^{99m}\text{Tc}$ -DTPA,  $^{99m}\text{Tc}$ -pertechnetate においても, fast phase の存在は認められなかったが, これはこれらの水溶性エロゾールが傍細胞性経路によってクリアーされていることを示唆している。

slow phase の検討は, 疾患例も含めて検討したが, 目的が疾患の診断ではなく,  $^{99m}\text{Tc}$ -HMPAO エロゾールが他のエロゾールと異なった挙動をとることを検討することにあるので, 疾患群についての有意差検定は行っていない。

$^{99m}\text{Tc}$ -HMPAO エロゾールの slow phase の半減時間 ( $17.4 \pm 4$  分) は, 同一対象で行った  $^{99m}\text{Tc}$ -DTPA エロゾールの半減時間 ( $53.1 \pm 20.0$  分) に比較して有意に短かった。

また, 対象は異なるが,  $^{99m}\text{Tc}$ -DTPA エロゾー

ルの半減時間において有意差の認められなかった対象群(10例)における $^{99m}\text{Tc}$ -パーテクネートエロゾルの半減時間( $11.4 \pm 4.3$ 分)に比し、有意に延長していた。

$^{99m}\text{Tc}$ -DTPAの半減時間は、正常人で60分前後ともいわれるが<sup>11)</sup>、われわれのデータでは肺上皮透過性の亢進するといわれる肺線維症2例他、疾患例、喫煙例を含んでいるため、やや短縮していた。喫煙<sup>12)</sup>や間質性肺炎<sup>13,14)</sup>など、肺上皮の慢性的な損傷によって、クリアランスは促進する。

$^{99m}\text{Tc}$ -HMPAOエロゾルでは、疾病間における半減時間の差が小さく、またslow phaseにおける物理的挙動が明確にされていないことより、肺上皮損傷の評価には、 $^{99m}\text{Tc}$ -DTPAが適していると思われる。

$^{99m}\text{Tc}$ -HMPAOエロゾルの特徴は、fast phaseにおけるクリアランスにあるが、数10秒の息ごらえが必要であるため、疾患例においてfast phase画像をとる場合、その方法等について今後検討していく必要がある。

$^{99m}\text{Tc}$ -pertechnetateのクリアランス半減時間は、DTPAに比べて短い<sup>15)</sup>。これは、分子量が163と小さく、傍細胞経路を正常においても容易に通過するためと考えられる。

今回、エロゾル化された $^{99m}\text{Tc}$ -HMPAOの標識率について検討していないが、fast phaseについては、 $^{99m}\text{Tc}$ -pertechnetateにおいても出現のみられなかったこと、またslow phaseのクリアランスに関しても、半減時間に有意の差を認めたことより、 $^{99m}\text{Tc}$ -HMPAOのクリアランスはfreeの $^{99m}\text{Tc}$ によるものではないと考えられる。

## VI. 結 語

$^{99m}\text{Tc}$ -HMPAOを用い脂溶性エロゾルを作成し、吸入後の肺内動態について検討した。

その結果、

1)  $^{99m}\text{Tc}$ -HMPAOのクリアランスは2相性であり、正常人におけるfast phaseの $T_{1/2}$ は3.75秒であった。

2)  $^{99m}\text{Tc}$ -DTPA,  $^{99m}\text{Tc}$ -pertechnetate,  $^{123}\text{I}$ -IMP

エロゾルでは、このfast phaseは出現せず、 $^{99m}\text{Tc}$ -HMPAOが脂溶性であるため肺上皮を経細胞性に透過していると考えられた。

3)  $^{99m}\text{Tc}$ -HMPAOのslow phaseも $^{99m}\text{Tc}$ -DTPA,  $^{99m}\text{Tc}$ -pertechnetate クリアランスと異なっていた。

以上の結果より、 $^{99m}\text{Tc}$ -HMPAOのfast phaseにおける変化は脂溶性エロゾルの特徴を生かしており、今後その臨床的意義について検討する必要がある。

本研究は、第28回日本胸部疾患学会(昭和63年4月、東京およびThe 37th Annual Meeting of Society of Nuclear Medicine(1989, St. Louis))において発表した。

$^{99m}\text{Tc}$ -HMPAOを提供していただいたアマシヤム薬品に謝意を表する。

## 文 献

- 1) Rinderknecht J, Krauthammer M, Uszler J, et al: Solute transfer across the alveolar capillary membrane in pulmonary fibrosis. *Am Rev Respir Dis* **115**: 156, 1977
- 2) Jones JG, Minty BD, Lawler P, et al: Increased alveolar epithelial permeability in cigarette smokers. *Lancet* **1**: 66-68, 1980
- 3) Agnew JE: Physical properties and mechanisms of deposition of aerosols. Clarke SW, Pavia D (eds), *Aerosols and the Lung: Clinical and experimental aspects*. Butterworths, London, 1984, pp. 49-70
- 4) Dolovich MB, Jordana MI, Newhouse MT: Methodologic considerations in mucociliary clearance and lung epithelial absorption measurements. *Eur J Nucl Med* **13**: S45-S52, 1987
- 5) Staub NC: Pulmonary edema. *Physiol Rev* **54**: 678-811, 1974
- 6) Jones JG: Clearance of inhaled particles from the alveoli. Clarke SW, Pavia D (eds), *Aerosols and the Lung: Clinical and experimental aspects*, Butterworths, London, 1984, pp. 127-155
- 7) Arnot RN, Takagi H, Hughes JMB, et al: Alveolar clearance of aerosolized  $^{99m}\text{Tc}$ -HMPAO. *Clinical Science* **74**: 60-61, 1988
- 8) Touya JJ, Rahimian J, Corbus HF, et al: The lung as a metabolic organ. *Semin Nucl Med* **4**: 296-305, 1986
- 9) 小須田茂, 河原俊司, 田村宏平, 他: 気管支肺胞洗浄液による $^{123}\text{I}$ -IMP肺シンチグラフィの機序に関する検討. *日本医放会誌* **49**: 484-486, 1989

- 10) Kawahara K, Kosuda S, Ishibashi A, et al: Assessment of inhalation lung imaging using N isopropyl-p-(123)Iodo amphetamine (I-123 IMP) aerosol. Proceeding of 4th AOCNM, p. 316, Taipei, 1988
- 11) Jones JG, Roustom D, Minty BD: Changes in alveolarcapillary barrier function in animals and humans. *Am Rev Respir Dis* **127**: S51-S59, 1983
- 12) Mason GR, Lizler JM, Effros, RM, et al: Rapidly reversible alterations of pulmonary epithelial permeability induced by smoking. *CHEST* **83**: 6-11, 1983
- 13) Dusser DJ, Minty BD, Collignon MAG, et al: Regional respiratory clearance of aerosolized  $^{99m}\text{Tc}$ -DTPA: posture and smoking effects. *American Physiological Society* **86**: 2000-2006, 1986
- 14) 石坂彰敏:  $^{99m}\text{Tc}$ -DTPA エアロゾル吸入法を用いた健康者および間質性肺疾患症例の肺上皮透過性の評価. *呼吸* **8**: 74-81, 1989
- 15) Huchon GJ, Montgomery AB, Lipavsky A, et al: Respiratory clearance of aerosolized radioactive-solutes of varying molecular weight. *J Nucl Med* **28**: 894-902, 1987

## Summary

### Pulmonary Clearance of $^{99m}\text{Tc}$ -HMPAO Aerosol

Kenji KAWAKAMI\*, Shigeru TOMINAGA\*\*, Hiroshi TAKAGI\*\*\*,  
Yutaka MORI\*, Eisuke GOTOU\*, Akira IWAMURA\*  
and Takao SHIMADA\*\*\*\*

\*Department of Radiology, Jike iUniversity School of Medicine, Tokyo

\*\*Department of Medicine, Juntendo University School of Medicine, Chiba

\*\*\*Department of Medicine, Kashiwa Hospital, Jikei University School of Medicine, Chiba

\*\*\*\*Third Department of Medicine, Jikei University School of Medicine, Tokyo, Japan

The clearance rate of inhaled aerosols of a lipophilic substance,  $^{99m}\text{Tc}$ -HMPAO (Hexamethyl propylene amine oxime) was studied and compared to that of hydrophilic substances in 6 normal volunteers and 18 patients with lung diseases. The subject in sitting position inhaled a single deep breath of  $^{99m}\text{Tc}$ -HMPAO aerosols, and held his breath about 30 sec. Then he continued to breath aerosols again for about 3 min.

Radioactivity rapidly falls down during breath holding, to about 60% of the peak value (fast phase), with  $T_{1/2}$  of  $3.75 \pm 2.22$  sec in 6 normal volunteers. This rapid phase was not appeared in hydrophilic aerosols with  $^{99m}\text{Tc}$ -DTPA and  $^{99m}\text{Tc}$ -pertechnetate and in lipophilic aerosol with  $^{123}\text{I}$ -IMP aerosol.

The clearance of residual activity of  $^{99m}\text{Tc}$ -HMPAO was slow with  $T_{1/2}$  of  $17.4 \pm 4.0$  min. The  $T_{1/2}$  of  $^{99m}\text{Tc}$ -DTPA,  $^{99m}\text{Tc}$ -pertechnetate and  $^{123}\text{I}$ -IMP were  $50.2 \pm 20.9$  min,  $11.4 \pm 4.3$ , and  $62.5 \pm 20.8$  min respectively.  $^{99m}\text{Tc}$ -HMPAO may cross transcellularly using the whole alveolar surface. The clearance of aerosols in the fast phase is rapid and depend on the regional perfusion. On the other hand, hydrophilic aerosol pass by an intercellular pathway and the clearance will be diffusion limited.

As conclusion, inhalation study of  $^{99m}\text{Tc}$ -HMPAO might be a new method to evaluate perfusion following ventilation study.

**Key words:** Aerosol clearance, Lipophilic substance,  $^{99m}\text{Tc}$ -HMPAO,  $^{99m}\text{Tc}$ -DTPA,  $^{123}\text{I}$ -IMP.