

《原 著》

99mTc-HMPAO による薬剤誘起性肺損傷の検出

菅 一能* 内迫 博路* 西垣内一哉* 久米 典彦*
 塚本 勝彦* 粟屋ひとみ* 中西 敬*

要旨 薬剤誘起性肺損傷の ^{99m}Tc -hexamethylpropyleneamine oxime (^{99m}Tc -HMPAO) による検出を、オレイン酸少量投与 (0.05 ml/kg) し軽微な肺障害を有する家兎で基礎的検討し、さらに臨床的に抗癌剤投与例で検討した。

オレイン酸少量 (0.05 ml/kg) 投与した家兎肺は胸部 X 線写真や病理組織の光頭像では変化に乏しく、電頭像で肺血管内皮細胞の障害が把握されたが、 ^{99m}Tc -HMPAO はびまん性にコントロール群に比し高い肺集積を示した。この高い肺集積は静注後 1 分以内の早期に起きた。これに対し、 ^{99m}Tc -MAA 肺血流シンチグラフィや ^{99m}Tc -DTPA 肺シンチグラフィは異常集積を示さなかった。さらにオレイン酸の投与量の増加に伴い、 ^{99m}Tc -HMPAO の肺集積の程度は高くなった。

臨床的には抗癌剤投与群は非投与群に比較して高い肺集積を示し、このうち最も高い集積を示した症例は後に化学療法によると考えられるびまん性の浸潤影を呈した。

これらの所見は ^{99m}Tc -HMPAO が薬剤誘起性肺損傷の検出に鋭敏なマーカーで臨床例でも肺損傷の検出に応用可能などを示唆した。

(核医学 31: 581-591, 1994)

I. はじめに

肺微小循環の血管内皮細胞は血液中の種々の毒性化学物質の影響を受け形態や機能の変化をきたし重篤な肺障害の要因となる¹⁻⁷⁾。軽微な肺障害を検出するマーカーは早期治療や予防的処置を行う上で有用と考えられるが現在、検出に有用なマーカーはない。内皮細胞は血流中のアミン類を能動的に摂取し代謝している⁵⁻⁹⁾。脳血流測定用トレーサとして開発された ^{99m}Tc -hexamethylpropyleneamine oxime (^{99m}Tc -HMPAO) は分子量 380 の非粒子性物質で N-isopropyl-p- ^{123}I -iodoamphetamine (^{123}I -IMP) や ^{123}I -N,N,N',trimethyl-

N-(2-hydroxy-3-methyl-5-iodobenzyl)-1,3-propanediamine (^{123}I -HIPDM) と同様、塩基性環状アミン類に属し⁹⁻¹³⁾、肺での局在は内皮細胞とされている^{9,13)}。したがって、 ^{99m}Tc -HMPAO は内皮細胞の機能障害により肺集積性が変化する可能性がある。

^{99m}Tc -HMPAO は脳以外の臓器や腫瘍の血流評価にも応用されており¹⁴⁻¹⁶⁾、以前、われわれも肺腫瘍の血流評価に用いたところ、化学療法施行例や放射線照射肺などに高い肺集積を認め、さまざまの肺障害に対し鋭敏に異常集積を示す可能性が考えられた¹⁵⁾。

今回、 ^{99m}Tc -HMPAO が薬剤誘起性肺損傷の検出に対して鋭敏なマーカーとなり得るかどうかを検討するため、脂肪塞栓や diffuse alveolar damage の実験モデルに使用されるオレイン酸を投与した家兎による基礎実験と、肺損傷を有する可能性のある化学療法施行症例で検討したので報告する。

* 山口大学医学部放射線科

受付：5 年 12 月 3 日

最終稿受付：6 年 4 月 22 日

別刷請求先：宇部市小串 1144 (〒755)

山口大学医学部放射線科

菅 一能

II. 動物実験

体重2.3~3.5kgの日本白色家兎を合計20兎用い、麻酔はネンプタール(50mg/kg)により行った。8兎にオレイン酸0.05ml/kg、6兎に0.10ml/kg、6兎に0.20ml/kgをそれぞれ投与し、また10兎をコントロールとした。従来の実験ではオレイン酸は0.10ml/kg以上投与されているが^{17~21}、今回は軽微な肺損傷モデルを得るため0.05ml/kgの投与を加えた。

^{99m}Tc-HMPAO肺シンチグラフィはオレイン酸投与30分後に施行した。^{99m}Tc-HMPAOは製剤調整後5分以内に使用した。麻酔した家兎を低エネルギー用高分解能コリメータを装着した検出器の上に仰臥位で載せ左右対称性に固定し、^{99m}Tc-HMPAOを37MBqを耳静脈よりボーラス注入し、直後より最初の1分間は1frame/secで、引き続いて1frame/minで30分間のデータを収集した。使用したガンマカメラは東芝製GCA-901Aで、エネルギー設定は140KeV±20%，64×64matrixでデータを収集した。さらに静注30分後の静態像も得た。データ処理装置は東芝製GMS-550Uである。

4×4pixelの関心領域を中下肺野に設定し時間放射能曲線を得た。肺集積の程度の指標として初回循環時の最初のピークに対する静注60秒後の肺の放射能の比(A_{60}/A_{peak} ratio)を算出した(Fig. 1-C (a), Table 1)。さらに静注60秒以降の洗い出し曲線を $C=A \cdot e^{-kt}$ で回帰される1コンパートメントモデルで解析し消失率定数kを求めた²²。

^{99m}Tc-HMPAO肺シンチグラフィの結果を肺動脈血流の変化と対比するため、37MBqの^{99m}Tc-macroaggregated human serum albumin(^{99m}Tc-MAA)を静注して肺血流シンチグラフィを得た。オレイン酸を0.05ml/kg投与した家兎6兎、0.10ml/kg投与群6兎、および0.20ml/kg投与群6兎で検討し、いずれもオレイン酸投与30分後に撮像した。

さらにオレイン投与肺における^{99m}Tc-HMPAO

の集積が^{99m}Tc-HMPAOから遊離した^{99m}Tc-O₄⁻によるものでないことを確認するため、^{99m}Tc-O₄⁻肺シンチグラフィを行った。またオレイン投与肺において肺微小血管の透過性亢進や肺血管外間質量の増加が起きているかどうかを検索するため、^{99m}Tc-diethylenetriaminepenta acetic acid(^{99m}Tc-DTPA)肺シンチグラフィを施行した^{3,23}。両者の肺シンチグラフィはそれぞれ6兎ずつに行い、オレイン酸0.05ml/kg投与30分後より施行した。両核種をいずれも37MBqを静注し、^{99m}Tc-HMPAO検査と同様にデータ収集および解析を行った。

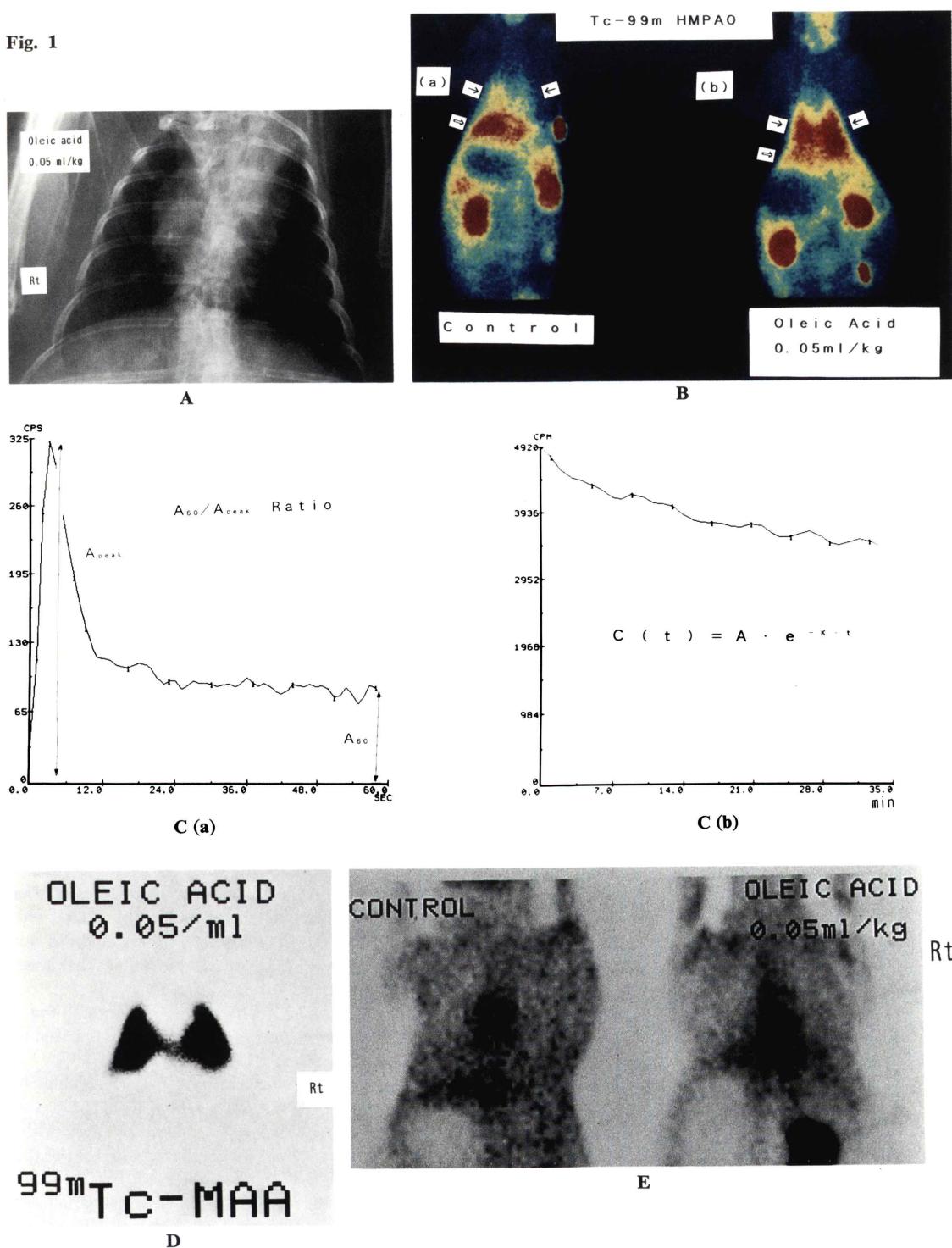
胸部X線写真は^{99m}Tc-HMPAO肺シンチグラフィ検査直後に全例で撮影し、さらに14兎を屠殺し肺を摘出し(オレイン酸0.05ml/kg投与家兎6兎、0.10ml/kg投与群4兎、0.20ml/kg投与群4兎)、hematoxylin and eosin染色標本で光学顕微鏡で観察した。また障害部位を明らかにするため電子顕微鏡による観察をオレイン酸0.05ml/kg投与群5兎で行った。これらの所見をコントロール3兎と対比した。

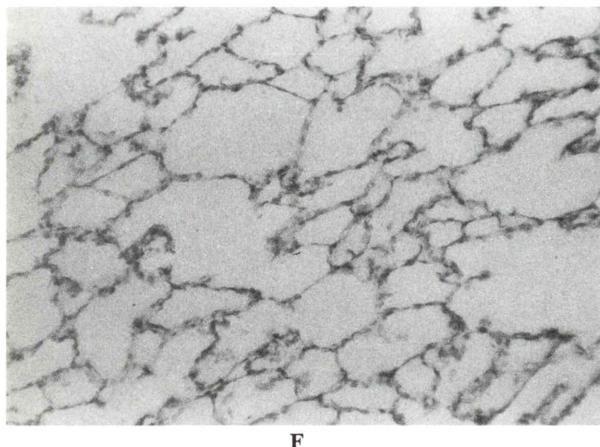
III. 臨床的検討

^{99m}Tc-HMPAOの臨床応用の可能性を検討するため、抗癌剤投与を受けていた14例で^{99m}Tc-HMPAO肺シンチグラフィを行いコントロール群と比較した(Fig. 3)。

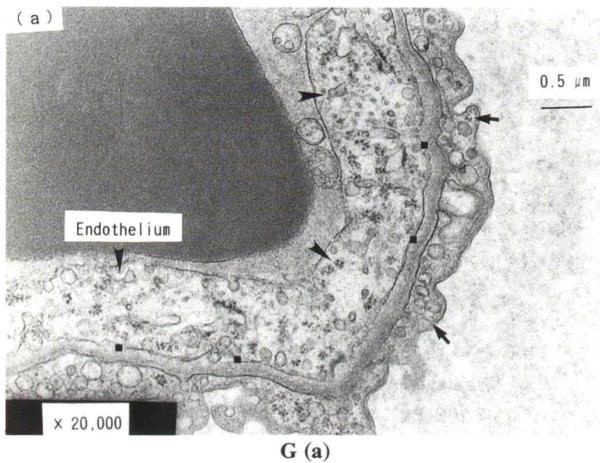
抗癌剤投与群は肺癌で化学療法を受けていた男性11例、女性3例(平均年齢:58±18歳)で、Cisplatin+VindesineまたはVinblastineを投与されたものが8例、Cisplatin+Cyclophosphamide+AdriamycinまたはMethotrexateが5例、Cyclophosphamide+Bleomycin1例である。このうち2例は脳転移、4例は脳循環障害のため^{99m}Tc-HMPAO脳血流シンチグラフィが行われた。この他の8例では検査内容を説明し同意を得た上で検査を行い、さらに脳血流障害の有無も検討した。コントロール群は様々な脳疾患で^{99m}Tc-HMPAO脳血流シンチグラフィが行われ肺に器質性病変のない男性10例、女性6例(平均年齢:

Fig. 1

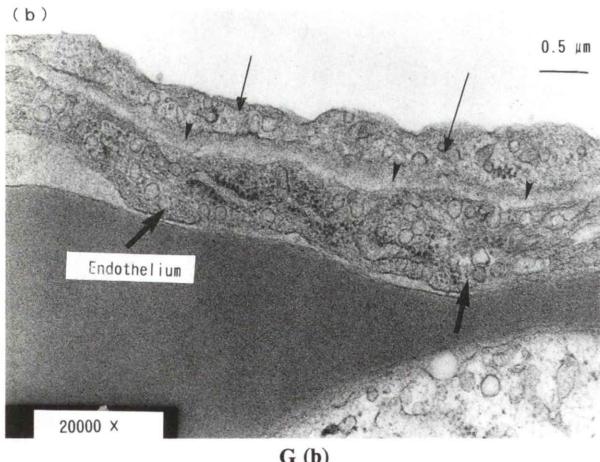




F



G (a)



G (b)

Fig. 1

- A:** Chest radiography in the rabbit administered with a low dose (0.05 ml/kg) of oleic acid. No abnormal opacity was demonstrated.
- B:** ^{99m}Tc -HMPAO scan 30 min after the injection showed a diffusely higher uptake in the both lungs in the rabbit (b) compared to the control (a) (→: lungs, ⇒: liver).
- C:** Time-activity curve after the injection of ^{99m}Tc -HMPAO (a: initial 60 sec after the injection, b: during the subsequent 30 min).
 (a): The degree of pulmonary uptake of ^{99m}Tc -HMPAO was assessed by the activity at 60 sec (A_{60}) over the initial highest peak activity (A_{peak}) (A_{60}/A_{peak} ratio).
 (b): The degree of pulmonary clearance of ^{99m}Tc -HMPAO was determined by the value of k , which was obtained by fitting with the expression of $C(t) = A \cdot e^{-k \cdot t}$).
- D:** ^{99m}Tc -MAA scan in the rabbit administered with a dose of 0.05 ml/kg of oleic acid. Any reduced uptake sites were not seen.
- E:** ^{99m}Tc -DTPA scans acquired 30 min after the injection in the rabbit administered with a dose of 0.05 ml/kg of oleic acid did not show any abnormal uptake in the lungs compared to the control (left).
- F:** Light microscope in the same rabbit in Fig. 1 showed no significant changes, compared to that of the control (H & E stain, $\times 200$).
- G:** Electron microscope in the same rabbit in Fig. 1 (a) and that of the control (b). In the oleic acid rabbit, edematous changes of the endothelium (►) compared with that of the control (→) was observed. No obvious changes were observed in other structures such as epithelial cell (→) and basement membrane (■), compared with the control (→, ►).

57±14 歳)である。なお前者では喫煙歴を有するもの 8 例 (Brinkman index: 400~1000), コントロール群では 9 例 (Brinkman index: 450~900) であった。コントロール群でも脳血流シンチグラフィを得る前に肺シンチグラフィを撮像しても脳血流シンチグラフィに影響が少ないことを説明し同意を得た上で検査を施行した。

いずれの症例も肝臓の ^{99m}Tc-HMPAO 集積の変動をさけるため検査前に絶食とし, 740 MBq の ^{99m}Tc-HMPAO を静注 30 分後に東芝製シンチカメラ GCA-901 A/W2 を用いて 128×128 matrix にて撮像した。肺集積の程度は右中下肺野と肝臓に 20×20 pixel の関心領域を設定して, 1 pixel当たりの平均カウントを求め肝臓に対する肺の集積比を求め評価した。

IV. 結 果

1. 動物実験

オレイン酸を 0.05~0.20 m/l/kg 投与した家兎はいずれも静注 30 分後の静態像でコントロール群に比較してびまん性に高い肺集積を認めた (Fig. 1-B, 2-B)。

A_{60}/A_{peak} ratio の成績を Table 1 に示す。オレイン酸 0.05 m/l/kg 投与群はコントロール群に比し平均値は高く、さらに投与量の増加に伴い上昇した。この結果はオレイン酸投与肺の高い肺集積が静注 1 分以内にすでに起こることを示している。

Table 1 Comparison of the mean values of the A_{60}/A_{peak} ratios in the rabbits administered with oleic acid

Rabbits	A_{60}/A_{peak} ratios
Controls (N=10)	0.129±0.023—
A dose of 0.05 m/l/kg oleic acid (N=8)	0.214±0.031— **
A dose of 0.10 m/l/kg oleic acid (N=6)	0.264±0.024— *
A dose of 0.20 m/l/kg oleic acid (N=6)	0.325±0.027— *

*, **: Significant differences were found (Student's t-test, *: p<0.05, **: p<0.01).

また消失率定数 k の平均値はコントロール群の 0.01205±0.00199 に対しオレイン酸投与群はいずれも低値を示し (オレイン酸 0.05 m/l/kg 投与群: 0.00866±0.00132, 0.10 m/l/kg 投与群: 0.00663±0.00173, 0.20 m/l/kg 投与群: 0.00600±0.00120) (p<0.01), さらに投与量の増加に伴い低下する傾向があった。

^{99m}Tc-MAA 肺血流シンチグラフィはオレイン酸 0.05 m/l/kg 投与群ではいずれも明らかな血流低下域を認めなかった (Fig. 1-D). しかし 0.10~0.20 m/l/kg 投与では集積低下域を認め肺血流障害があることを示した (Fig. 2-C).

^{99m}Tc-O₄⁻ および ^{99m}Tc-DTPA 肺シンチグラフィはオレイン酸 0.05 m/l/kg 投与した 6 兎はいずれも異常集積部位を認めなかった (Fig. 1-E). また時間放射能曲線もコントロール群に比較して変化がなかった。

胸部 X 線写真ではオレイン酸 0.05 m/l/kg 投与した 8 兎では明らかな異常影を認めなかつたが (Fig. 1-A), 0.10~0.20 m/l/kg 投与した 12 兎では下肺野または全肺野にびまん性の浸潤影を認めた (Fig. 2-A).

肺組織の光顕像ではオレイン酸 0.05 m/l/kg 投与した 6 兎ではコントロール 3 兎と比較して変化はなかつたが (Fig. 1-F), 0.10~0.20 m/l/kg 投与群では肺胞腔内に浸出液や肺胞間質の肥厚がみられた (Fig. 2-D).

しかしオレイン酸 0.05 m/l/kg 投与した 5 兎の肺組織の電顕像ではコントロールの 3 兎の内皮細胞に比較して浮腫性変化を示していた (Fig. 1-G). 内皮細胞の基底膜には断裂はなく肺胞上皮細胞にも明らかな変化を認めなかつた。

2. 臨床的検討の結果

Fig. 3 に化学療法施行群とコントロール群の ^{99m}Tc-HMPAO の肺/肝集積比を示す。化学療法施行群の集積比の平均値は 0.649±0.185 でコントロール群の 0.387±0.108 に比較して有意に高値であった (p<0.05). なお喫煙者と非喫煙者を比較すると, 化学療法施行群でそれぞれ 0.579±0.247, 0.478±0.077, コントロール群でそれぞれ 0.458±

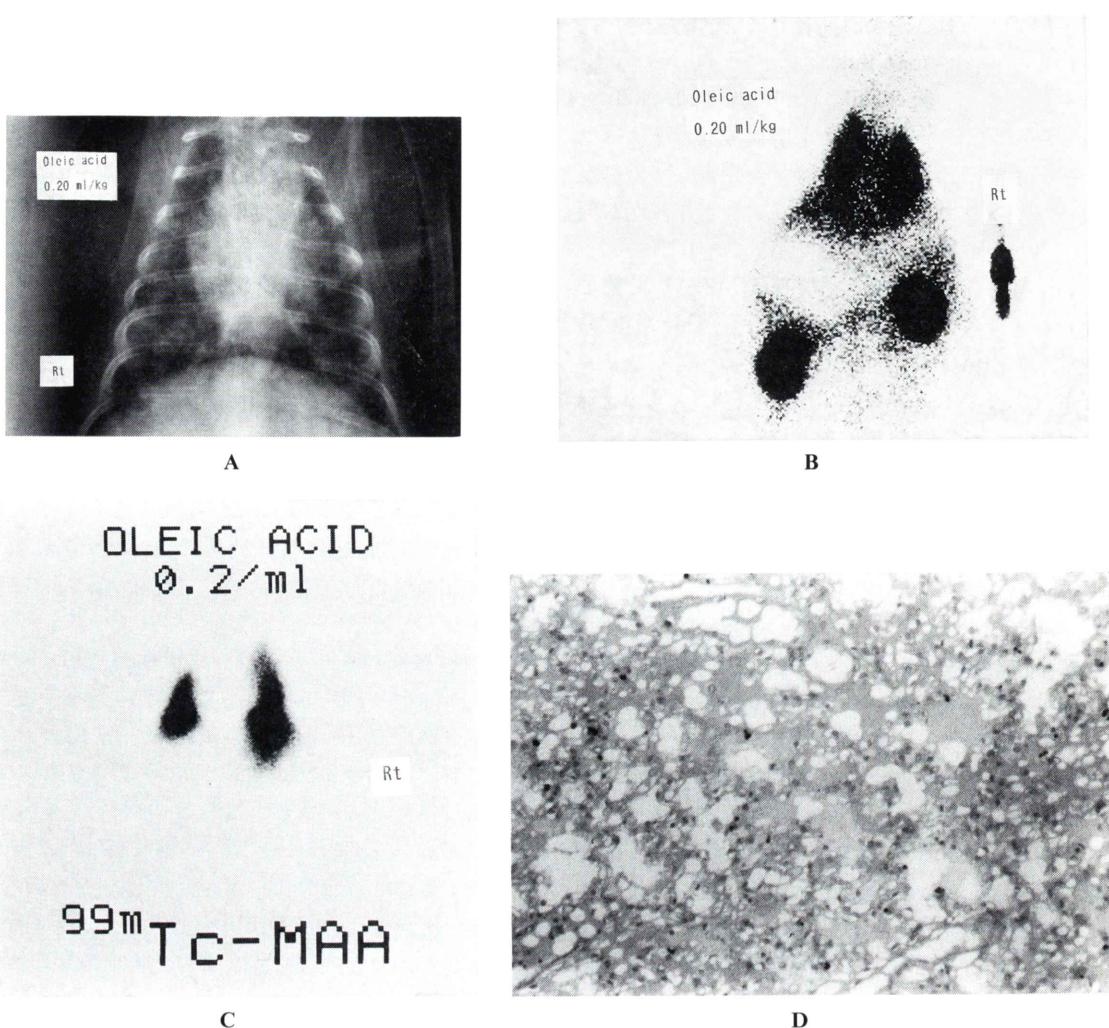


Fig. 2 A: Chest radiography in the rabbit administered with a dose of 0.20 ml/kg of oleic acid. A diffuse infiltrate was demonstrated.
 B: In this rabbit, ^{99m}Tc-HMPAO scan 30 min after the injection showed a diffusely abnormal pulmonary uptake.
 C: ^{99m}Tc-MAA scan in the rabbit administered with a dose of 0.20 ml/kg of oleic acid showed a reduced uptake in the both lungs.
 D: Light microscope in the same rabbit in Fig. 2-A showed extensive exudate within the alveolar space and thickening of the interalveolar septa (H & E stain, $\times 200$).

0.076, 0.339 ± 0.107 であり、両群で喫煙者の集積は高い傾向にあったが、統計的に有意な差異は認めなかった。

今回、検討した化学療法施行群のうち最も肺/肝集積比が高かった症例を Fig. 4 に示す。この症

例は ^{99m}Tc-HMPAO 検査の 3 か月後にびまん性に浸潤影を認め (Fig. 4-B), ステロイド投与により改善し病理組織の検討はされていないが化学療法による間質性肺炎が疑われた。

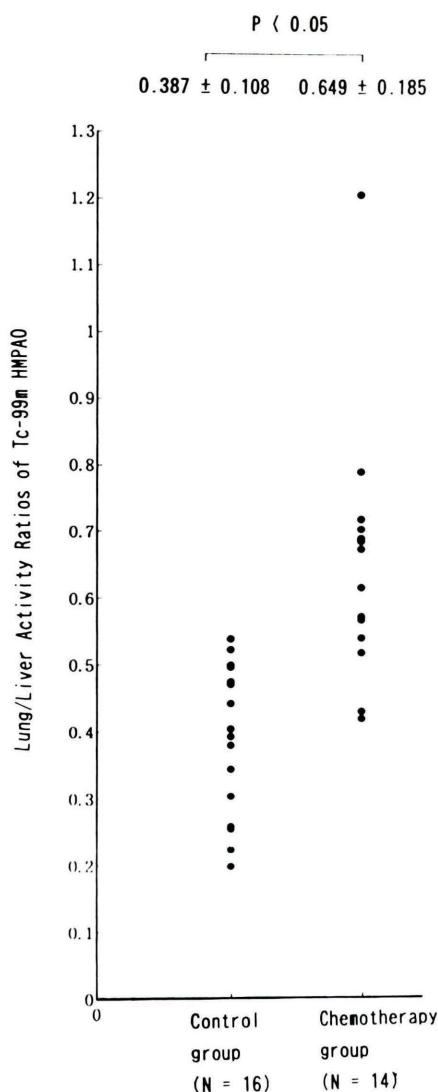


Fig. 3 Comparison of the lung/liver activity ratios of ^{99m}Tc-HMPAO between the patients received chemotherapy and the controls. The mean values in the patients who had been received chemotherapy was significantly higher than those in the controls ($p < 0.05$, Student's t-test).

V. 考 察

今回の基礎実験でオレイン酸少量投与 (0.05 ml/kg) 家兎肺の電顕像所見は内皮細胞に浮腫性変化を示していた (Fig. 1-G). これまでに行われ

た動物実験でもオレイン酸は最初に内皮細胞に変化をきたし、時間経過とともに今回の 0.10~0.20 ml/kg 投与群で見られた浸出性変化や肺胞間質の肥厚を認めるようになることが報告されている^{17,20,21)}. これらの強い肺障害に比しオレイン酸 0.05 ml/kg 投与群で見られた肺障害は軽度であるが ^{99m}Tc-HMPAO は高い集積を示し (Fig. 1-B), オレイン酸による肺障害を検出する上で鋭敏な核種と思われた.

^{99m}Tc-HMPAO は環状アミン類に属し、肺での局在は内皮細胞とされており^{9,22,24)}、アミン類の代謝障害が存在する場合、肺集積性が変化する可能性は高く、この細胞の機能的異常が高い ^{99m}Tc-HMPAO の肺集積の機序となった可能性がある.

一方、^{99m}Tc-HMPAO は脂溶性の非粒子性物質であり内皮細胞の細胞膜を通過して細胞内に入り、さらに肺胞腔側へ移行することが報告されている^{25~28)}. 細胞膜を容易に通過する性質は白血球や血小板をこの核種で標識することに用いられている^{29,30)}. また川上ら²⁵⁾はこの核種のエアロゾルによる吸入シンチグラフィの検討で肺胞上皮細胞を経細胞的に肺血管側に移行することを報告している. このように ^{99m}Tc-HMPAO は細胞膜を容易に通過する性質を元来有しており、オレイン酸による内皮細胞の細胞膜の障害により ^{99m}Tc-HMPAO の細胞膜の通過がさらに容易になり、かつそれが非常に早い速度で起きるため、 A_{60}/A_{peak} ratio の検討で認めたように静注後早期に高い集積を示すと考える (Fig. 1-C, Table 1).

また肺クリアランスの指標である k 値はオレイン酸投与肺で低下しており、早期に集積した ^{99m}Tc-HMPAO の洗い出しの遅延も高い肺集積の原因となると考えられる. また、静注後、時間が経過した方がコントロールとの差異がより明らかになることを示している.

^{99m}Tc-MAA 肺血流シンチグラフィはオレイン酸 0.05 ml/kg 投与群では変化を示さなかったが (Fig. 1-D), ^{99m}Tc-HMPAO は集積を示した. これは肺毛細血管レベルの血流障害はきたしていないが、電顕像でみられた肺血管内皮細胞の障害を反

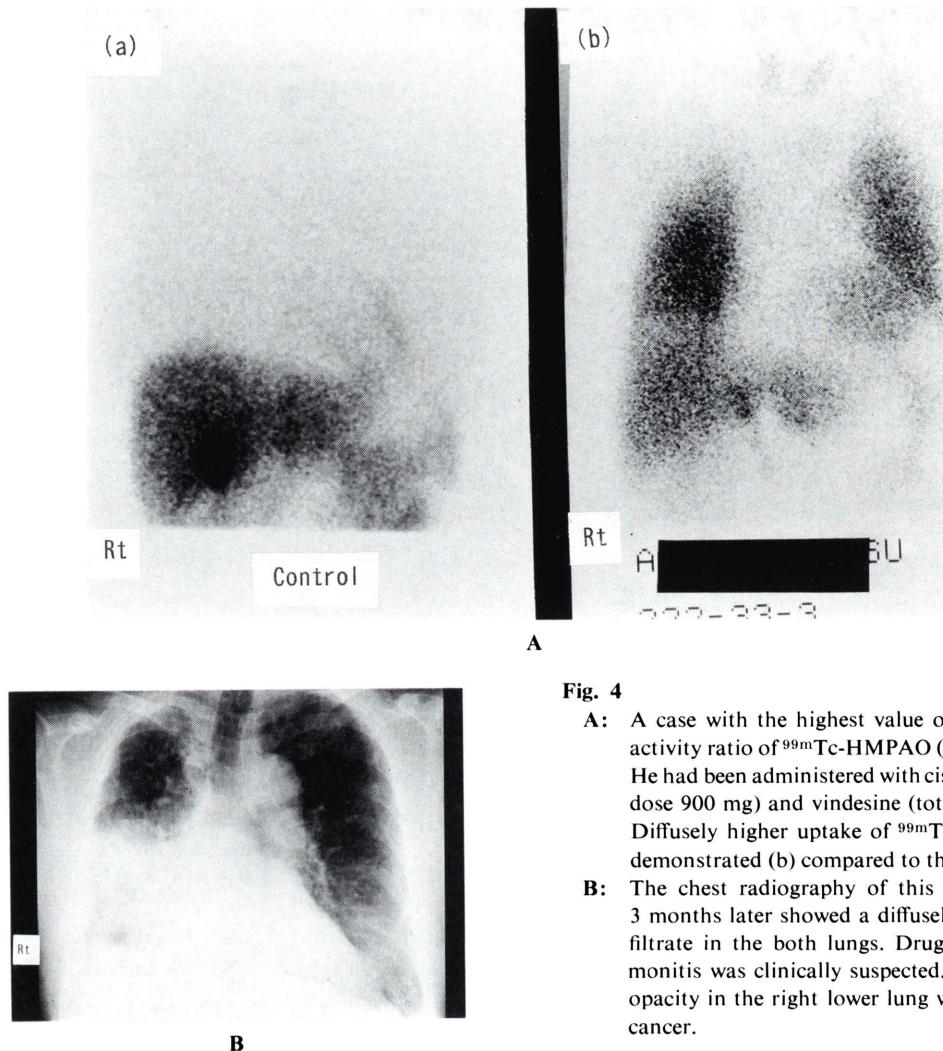


Fig. 4

A: A case with the highest value of the lung/liver activity ratio of ^{99m}Tc -HMPAO (1.204) in Fig. 3. He had been administered with cisplatin (total dose 900 mg) and vindesine (total dose 36 mg). Diffusely higher uptake of ^{99m}Tc -HMPAO was demonstrated (b) compared to the control (a).

B: The chest radiography of this agent obtained 3 months later showed a diffusely abnormal infiltrate in the both lungs. Drug-induced pneumonitis was clinically suspected. The abnormal opacity in the right lower lung was due to lung cancer.

映して ^{99m}Tc -HMPAO が集積したものと考えられ、肺血流シンチグラフィに比し ^{99m}Tc -HMPAO の方が軽微な肺障害の検出に鋭敏なことを示唆している。またオレイン酸 0.10~0.20 ml/kg 投与群では ^{99m}Tc -MAA は集積低下を示したが、 ^{99m}Tc -HMPAO は逆に増加した (Fig. 2)。これは障害の程度が強く肺毛細血管にも影響が及び肺血流障害が起っているが、 ^{99m}Tc -HMPAO は分子量が 380 Da の非粒子性の物質で²⁵⁾あり、大きさが 30~60 μm の ^{99m}Tc -MAA が到達できない肺末梢の障害

領域にも到達可能で¹⁰⁾、内皮細胞の障害さらには血管透過性の亢進も加わって高い集積を示したものと考える。

オレイン酸 0.05 ml/kg 投与群では ^{99m}Tc -DTPA は集積増加を示さなかった (Fig. 1-E)。 ^{99m}Tc -DTPA は水溶性の分子量 492 の物質で内皮細胞の間隙を通して血管外スペースに移行し、肺血管床の透過性亢進や、間質肥厚や肺胞腔内の浸出性変化などの血管外拡散スペースの増大がある場合に集積を示すことが知られている^{3,23)}。

したがってオレイン酸 0.05 ml/kg 投与家兎での ^{99m}Tc-HMPAO と ^{99m}Tc-DTPA の所見の相違は、脂溶性と水溶性の性質の違いに基づくと考えられ、また ^{99m}Tc-HMPAO は肺血管床の透過性亢進や血管外拡散スペースの増大により集積したのではないことを示唆している。これは電顕像で基底膜に変化が乏しく、間質の肥厚や肺胞腔内の浸出性変化などを認めないことからも示唆される。

オレイン酸 0.05 ml/kg 投与家兎で ^{99m}Tc-HMPAO は集積を示したが ^{99m}Tc-O₄⁻ は集積を示さなかったことは、^{99m}Tc-HMPAO 肺シンチグラフィでの集積が ^{99m}Tc-HMPAO から遊離した ^{99m}Tc-O₄⁻ によらないことを示している。

つぎに化学療法施行例は ^{99m}Tc-HMPAO の高い肺集積を示した (Fig. 3)。抗癌剤は cytotoxic agent で、これまでの抗癌剤による薬剤誘起性間質性肺炎の研究では肺血管内皮細胞の障害が主要な初期変化であるとの報告が多い^{31,32}。今回の検討例はいずれも ^{99m}Tc-HMPAO 肺シンチグラフィ施行時に胸部 X 線写真上、抗癌剤による肺の変化は認めておらず、^{99m}Tc-HMPAO の高い集積は抗癌剤による subclinical な影響を反映したものと考える。

今回、喫煙群と非喫煙の間に ^{99m}Tc-HMPAO の集積に差異はなかったが、Shih ら^{9,24} や高橋ら²² は喫煙肺で高い集積を認めている。検討例が比較的少数であったためと考えられるが、抗癌剤の方が喫煙による影響より優位であるとも推測される。

また今回、^{99m}Tc-HMPAO の肺集積が最も高かった症例 (Fig. 4) は、後にびまん性浸潤影を呈し臨床経過から抗癌剤による間質性肺炎の可能性が高い。したがって ^{99m}Tc-HMPAO の集積の程度が抗癌剤による影響の強さを示す指標となり、さらに重篤な変化きたし易いことを予測する指標となる可能性があると思われた。

Shih ら^{9,24} や高橋ら²² は喫煙肺の ^{99m}Tc-HMPAO の高い集積は煙草に含まれる物質が血管内皮細胞に障害を与えたためと推測している。大和田ら³⁴ は肺水腫の既往のある症例が高い肺

集積を示したと報告しており、継続する肺微小循環障害を反映するものと推測している。またわれわれは家兎の放射線照射肺で今回と同様、内皮細胞にのみに電顕像で形態変化を認めた状況下で ^{99m}Tc-HMPAO が高い肺集積を示すことを報告した³⁵。これらの所見および今回の検討は ^{99m}Tc-HMPAO が subclinical な軽微な肺障害に対し鋭敏に集積し、かつさまざまな原因による血管内皮細胞の障害に対し集積を示すことを示唆している。

いまだ肺血管内皮細胞を保護する有力な臨床応用可能な薬剤は出現していないが、近年、一酸化窒素や過酸化ディスマスター³⁶ やカタラーゼ³⁷などが注目されている^{36,37}。これらの薬剤は内皮細胞障害を抑制するため予防的に使用されるが、障害を鋭敏に捉えると思われる ^{99m}Tc-HMPAO はこれらの薬剤の治療効果判定に有用である可能性がある。

最近、血管内皮細胞のアミン代謝障害を捉える核種として ¹²³I-metaiodobenzylguanidine (¹²³I-MIBG) が注目されている^{5~7}。しかし障害がある場合、集積が低下するため^{5,6}、シンチグラフィ上での把握がやや困難なことが予想される。また血管内皮細胞の透過性異常の検出に 2 核種同時投与法が行われているが^{39,40}、やや繁雑性のある検査である。このほか、^{99m}Tc-DTPA のエアロゾル吸入シンチグラフィも肺障害の早期検出に使用されるが、肺胞上皮細胞の異常を捉える方法である³⁹。

以上、今回の基礎的および臨床的検討は ^{99m}Tc-HMPAO が薬剤誘起性肺障害の鋭敏なマーカーとなる可能性を示唆した。またオレイン酸投与家兎肺の電顕像所見から肺血管内皮細胞障害を反映して ^{99m}Tc-HMPAO が集積する可能性が示された。しかし集積機序の詳細についてはさらに検討を重ねる必要があり、この核種が予後や肺障害の治療効果の評価に有用かどうかは今後の検討課題である。

文 献

- 1) Das DK, Steinberg H, Bandyopadhyay D: Potential use of indium-111-labeled polymorphonuclear

- leukocytes for detection of lung microvascular injury. *J Nucl Med* **29**: 657-662, 1988
- 2) Gorin AB, Weinngarten J, LeBlanc A, Stevens P: External radioflux detection; non-invasive measurement of protein leakage in assessing lung microvascular injury. *Ann NY Acad* **384**: 417-434, 1982
 - 3) Peters AM, George P: Noninvasive measurement of microvascular permeability to small solutes. *Nucl Med Commun* **10**: 513-521, 1989
 - 4) Cooper JAD, White DA, Matthay RA: Drug-induced pulmonary disease. Part 1: cytotoxic drugs. *Am Rev Respir Dis* **133**: 321-340, 1986
 - 5) Slosman DO, Polla BS, Donath A: ^{123}I -MIBG pulmonary removal: a biogenic marker of minimal lung endothelial cell lesions. *Eur J Nucl Med* **16**: 633-637, 1990
 - 6) Slosman DO, Morel DR, Alderson PO: A new imaging approach to quantitative evaluation of pulmonary vascular endothelial metabolism. *J Thorac Image* **3**: 49-52, 1988
 - 7) Slosman DO, Polla BS: MIBG versus HIPDM as a lung imaging agent. *Eur J Nucl Med* **14**: 639, 1988
 - 8) Touya JJ, Rahimian J, Grubbs DE, Corbus HF, Bennet LR: A noninvasive procedure for in vivo assay of lung amine endothelial receptor. *J Nucl Med* **26**: 1302-1307, 1985
 - 9) Shih WJ, Rrehm SR, Grunwald F, Coupal JJ, Biersack HJ, Berger R, et al: Lung uptake of Tc-99m HMPAO in cigarette smokers expressed by lung/liver activity ratio. *Clin Nucl Med* **18**: 227-230, 1993
 - 10) Suga K, Ariyoshi I, Nakanishi T, Utsumi H, Yamada N: Altered kinetics of ^{123}I -IMP in irradiated rabbit lung. *Nucl Med Commun* **13**: 282-289, 1992
 - 11) Holmes RA, Chaplin SB, Royston KG: Cerebral uptake and retention of $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -hexamethylpropyleneamine oxime. *Nucl Med Commun* **6**: 443-447, 1985
 - 12) Hammersley PAG, McCready VR, Babich JW: $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -HMPAO as a tumor blood flow agent. *Eur J Nucl Med* **13**: 90-94, 1987
 - 13) Lucignani G, Rossetti C, Ferrario P: In vivo metabolism and kinetics of $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -HMPAO. *Eur J Nucl Med* **16**: 249-255, 1990
 - 14) Rowell NP, McCready VR, Tait D: Technetium-99m HMPAO and SPECT in the assessment of blood flow in human lung tumors. *Br J Cancer* **59**: 135-141, 1989
 - 15) 菅一能, 河村光俊, 西垣内一哉, 米城秀, 藤田岳史, 大野良貴, 他: 胸部腫瘍における $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -HMPAO シンチグラフィの臨床的検討. *核医学* **29**: 1143-1149, 1992
 - 16) Suga K, Honma T, Uchisako H, Kuramitsu T, Tanaka N, Ito K, et al: Assessment of $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -HMPAO tumor scintigraphy using VX-2 tumors implanted in a lower limb muscle of rabbits. *Nucl Med Commun* **12**: 611-619, 1991
 - 17) Sugerman HJ, Strash AM, Hirsch JI: Sensitivity of scintigraphy for detection of pulmonary capillary albumin leak in canine oleic acid ARDS. *J Trauma* **21**: 520-525, 1981
 - 18) Dickey BF, Thrall RS, McCormick JR, Ward PA: Oleic-acid-induced lung injury in the rat. Failure of indomethacin treatment depletion to ablate lung injury. *Am J Pathol* **103**: 376-383, 1981
 - 19) Spragg RG, Abrahams JL, Loomis WH: Pulmonary platelet deposition accompanying acute oleic-acid-induced pulmonary injury. *Am Rev Respir Dis* **126**: 553-557, 1982
 - 20) 夏目妙: 実験的肺脂肪塞栓症の病理——中性脂肪または脂肪酸静注を受けたウサギ肺の形態学的変化、特に肺脂肪塞栓症の発生病理に関する考察——. *杏林医会誌* **17**: 515-529, 1986
 - 21) 長澤敏明: 実験的肺脂肪塞栓症の病理学的研究. *岩手医誌* **38**: 175-196, 1986
 - 22) 高橋恒男, 小原東也, 小野恵, 菊池みかる, 柳沢融: $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -HMPAO 肺集積における喫煙の影響. *核医学* **30**: 1231-1234, 1993
 - 23) Suga K, Ariyoshi I, Nishigauchi K, Yoshimizu T, Nakanishi T, Utsumi H, et al: Altered regional clearance of $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -DTPA in radiation pneumonitis. *Nucl Med Commun* **13**: 357-364, 1992
 - 24) Shih WJ, Gruenwald F, Biersack HJ: Tc-99m HMPAO diffuse pulmonary uptake demonstrated in cigarette smokers. *Clin Nucl Med* **16**: 668-672, 1991
 - 25) 川上憲司, 富永滋, 高木寛, 森豊, 後藤英介, 岩村晃, 他: $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -HMPAO エロソールの肺内クリアランス. *核医学* **27**: 451-457, 1990
 - 26) Arnot RN, Takagi H, Huges JMB: Alveolar clearance of aerosolized $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -HMPAO. *Clin Science* **74**: 60-61, 1988
 - 27) Roddie ME, Peters AM, Danpure HJ: Inflammation imaging with $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -HMPAO labeled leukocytes. *Radiology* **166**: 767-772, 1988
 - 28) Lassen NA, Andersen AR, Friberg L: The retention of $(^{99\text{m}}\text{Tc})\text{-d,1-HM-PAO}$ in the human brain after intracarotid bolus injection; A kinetics analysis. *J Cereb Blood Flow Metab* **8**: 13-22, 1988
 - 29) Ecclestone M, Proulx A, Ballinger JR, et al: In vitro comparison of HMPAO and genetic acid for labeling leukocytes with $^{99\text{m}}\text{Tc}$. *Eur J Nucl Med* **16**: 299-302, 1990
 - 30) Mortelmans L, Malbrain S, Stuyck J: In vitro and in vivo evaluation of granulocytes labeling with

- (^{99m}Tc) d,l-HM-PAO. *J Nucl Med* **30**: 2022–2028, 1989
- 31) Orwell ES, Kieessling P, Patteerson R: Interstitial pneumonia from mitomycin. *Ann Intern Med* **89**: 352–355, 1987
- 32) Moseley PL, Shasby DM, Brady M, Hunninghake GW: Lung parenchymal injury induced by bleomycin. *Am Rev Resoir Dis* **130**: 1082–1086, 1984
- 33) Gould VE, Miller J: Sclerosing alveolitis induced by cyclophosphamide: ultrastructural observations on alveolar injury and repair. *Am J Pathol* **81**: 513–530, 1975
- 34) 大和田憲司, 上遠野栄一, 武田寛人, 鉄地川原正顕, 藤田悠治, 宗像志朗: ^{99m}Tc-HMPAO シンチグラフィの心疾患における心筋および肺への集積に関する検討. *核医学* **30**: 960 (abstr), 1993
- 35) Uchisako H: Evaluation of ^{99m}Tc-HMPAO scintigraphy for irradiated lung in rabbits: detection of pulmonary micro-vascular injury. *Nippon Acta Radiol* **53**: 835–846, 1993
- 36) Clancy RM, Leszczynska-Piziak, Abramson SB: Nitric oxide, an endothelial cell relaxation factor, inhibits neutrophil superoxide anion production via a direct action on the NADPH oxidase. *J Clin Invest* **90**: 1116–1121, 1992
- 37) Till GO, Johnson KJ, Kunkel R: Intravascular activation of complement and acute lung injury. *J Clin Invest* **69**: 1126–1135, 1982
- 38) Freeman BA, Young SL, Carpo JD: Liposome-mediated augmentation of superoxide dismutase in endothelial cells prevents oxygen injury. *J Bio Chem* **258**: 12534–12542, 1983
- 39) Braude S, Nolop KB, Hughes JM, Barnes PJ, Roystone D: Comparison of lung vascular and epithelial permeability indices in the adult respiratory syndrome. *Am Rev Respir* **133**: 1002–1005, 1986
- 40) Mason GR, Effros RM, Uszler JM, Mena I: Small solute clearance from the lungs of patients with cardiogenic and noncardiogenic pulmonary edema. *Chest* **88**: 327–334, 1985

Summary

Experimental and Clinical Evaluation of ^{99m}Tc-HMPAO as a Sensitive Marker for Chemical Lung Injury

Kazuyoshi SUGA, Hiromichi UCHISAKO, Kazuya NISHIGAUCHI, Norihiko KUME, Katsuhiko TSUKAMOTO, Hitomi AWAYA and Takashi NAKANISHI

Department of Radiology, Yamaguchi University School of Medicine

To investigate whether ^{99m}Tc-hexamethylpropyleneamine oxime (^{99m}Tc-HMPAO) can be a sensitive marker of lung injury, an animal model of lung injury was designed in the rabbits using the injection of a low dose (0.05 ml/kg) of oleic acid. In the injured rabbit lungs, electron microscope revealed morphologic changes localized in the microvascular endothelium (edematous change), although their chest radiographies and light microscope did not show any significant changes compared to the controls. In these situations, ^{99m}Tc-HMPAO showed a diffusely, high

pulmonary uptake, which occurred rapidly within the first 1 min after the injection.

Clinically, the lungs in the patients who had been administered with cytotoxic anti-cancer drugs showed a significantly higher ^{99m}Tc-HMPAO uptake compared to the controls.

These findings indicate that ^{99m}Tc-HMPAO may have potential as a sensitive marker of chemical lung injury.

Key words: ^{99m}Tc-HMPAO, Diffuse pulmonary uptake, Anti-cancer drugs, Oleic acid.