

《原 著》

Pertechnegas の物理化学的性状と吸入後の肺クリアランス

富永 滋* 島田 孝夫** 川上 憲司*** 吉沢 幸夫****

要旨 Technegas generator を使用し、発生条件の一部を改変し 3% の酸素の混合下で作成した Pertechnegas の物理化学的性状を推定するとともに吸入後の肺クリアランス動態について検討した。

Pertechnegas は生理食塩水によく抽出され、またネズミに静注後の体内分布や Radiochromatography の結果も Pertechnetate ($^{99m}\text{TcO}_4^-$) とよく一致していた。正常人での Pertechnegas の肺クリアランス半減時間 ($T_{1/2}$) も $^{99m}\text{TcO}_4^-$ エロソールの場合と有意差はなかった。

Pertechnegas の肺クリアランスは喫煙者では亢進し、上肺野において下肺野より速い点など DTPA エロソールと類似しているところもあった。今後疾患肺での動態、臨床の有用性について検討を要する。

(核医学 32: 563-567, 1995)

I. はじめに

^{99m}Tc -DTPA エロソール吸入シンチグラフィは近年肺上皮透過性の評価にひろく使用されている¹⁻³⁾。一方、 ^{99m}Tc -Technegas (以下 Technegas) は簡便に換気状態を評価できる超微粒子として開発され、吸入後は肺胞に沈着し移動することはないといわれている⁴⁻⁶⁾。しかし発生条件の一部を改変することにより、肺上皮より速やかにクリアランスされることが明らかになり、 ^{99m}Tc -Pertechnegas^{7,8)} (以下 Pertechnegas), あるいは ^{99m}Tc -Modified Technegas⁹⁾ と呼ばれている。そこで本論文では、いくつかの実験的結果により、Pertechnegas の性状を推定するとともに健常人における肺クリアランス動態を明らかにすることを試みた。

II. 方法および対象

Technegas 発生装置は Technegas generator (Tetley Technology 社/オーストラリア) を用い、装置内の環境を通常の 100% の argon gas から 3% oxygen と 97% argon の混合ガスとし、Technegas 発生と同様の手順で『るつぽ』内に約 296 MBq/0.1 ml のテクネシウム液 ($^{99m}\text{TcO}_4^-$) を注入し生成した。テクネシウム注射液はウルトラテクネカウ (第一ラジオアイソトープ研究所) を使用した。

Pertechnegas の物理化学的性状を知るために、Technegas 発生装置のアウトレットにミリポアフィルタを 2 個直列につなぎ、Pertechnegas を吸引し、フィルタでの捕集率を測定するとともにフィルタを生食にひたし、生食への抽出率を計算した。同様の実験を Technegas についても行った。使用したミリポアフィルタは GTTPO-2500 で、メッシュサイズは 0.2 μm である。

さらに Pertechnegas 生食水をネズミに静注し、15~30 分にわたってシンチカメラで撮像した。そしてこの分布を Pertechnetate ($^{99m}\text{TcO}_4^-$) 生食液静注後の分布と比較した。また Pertechnegas および $^{99m}\text{TcO}_4^-$ をラジオクロマトグラフィにかけ、生食水で展開し、放射能移動を FCR (Fuji Computed

* 順天堂大学浦安病院内科

** 東京慈恵会医科大学第三内科

*** 同 放射線科

**** 同 アイソトープセンター

受付: 7 年 1 月 25 日

最終稿受付: 7 年 4 月 21 日

別刷請求先: 千葉県浦安市富岡 2-1-1 (☎ 279)

順天堂大学浦安病院内科

富 永 滋

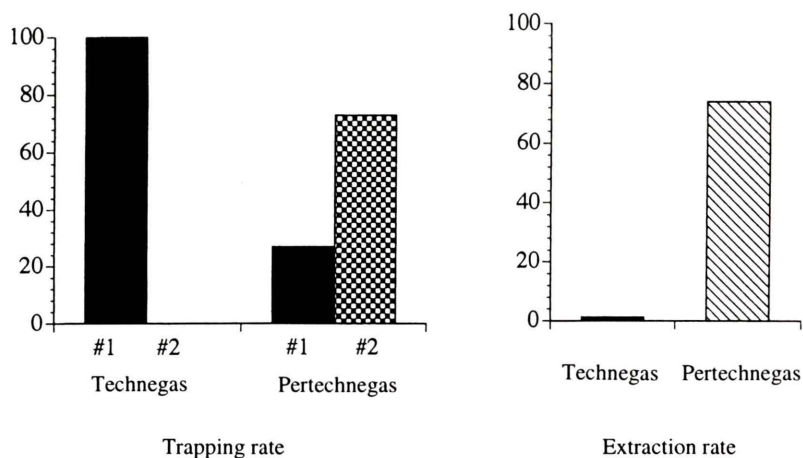


Fig. 1 Trapping rate by two milliporefilters connected in series and extraction rate by phosphate buffered saline (PBS) of technegas and the pertechneegas. Almost 100% of technegas and 23% of the pertechneegas were trapped by first milliporefilter (#1) and 75% of the trapped pertechneegas was extracted by PBS.

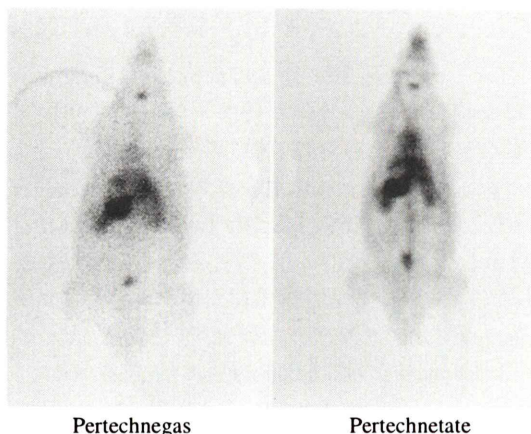


Fig. 2 Whole body images of mouse 30 min after injection of the pertechneegas and the pertechneetate. Distribution of the pertechneegas is identical with that of the pertechneetate.

Radiography)により計測した。健常人における動態については胸部 X 線、スパイログラムとも正常な 10 名 (男性 8 名, 女性 2 名, 喫煙者 6 名, 非喫煙者 4 名) を対象とした。平均年齢は 45.6 ± 11.7 歳で, 喫煙者は検査直前まで 20 本/日を 1 年間以上継続したものを対象とした。Pertechneegas 吸入後, 背面よりシンチカメラ (シーメンス ZLC)

で 30 分間データ収集を行った。検査は座位で行い, Pertechneegas の吸入は安静呼吸下で行った。上, 下肺野および喫煙者, 非喫煙者でのクリアランス半減時間 ($T_{1/2}$) を測定し, $^{99m}\text{Tc-DTPA}$ のクリアランス動態と同様の傾向を示すかどうかを検討した。また, 同一対象の一部に超音波ネブライザーにより発生させた $^{99m}\text{TcO}_4^-$ エロソールを吸入させ, 肺クリアランスを測定し, Pertechneegas のクリアランスと比較した。検定は Student-t を用いた。

III. 結 果

Fig. 1 左に Technegas と Pertechneegas のミリポアフィルタへの捕集率を示し, Fig. 1 右に生理食塩水への抽出率を示した。Technegas は 1 個目のフィルタ (#1) にはほぼ 100% 捕集されたが Pertechneegas は約 23% であった。生理食塩水への抽出率は Technegas では 1% 以下と低く, Pertechneegas では約 75% と高率であった。

Fig. 2 左は Pertechneegas 食塩水をネズミに静注後 30 分のイメージであり, Fig. 2 右は $^{99m}\text{TcO}_4^-$ の静注 15 分後におけるイメージである。いずれも甲状腺が描出され, 左腹部には胃への分布を示す

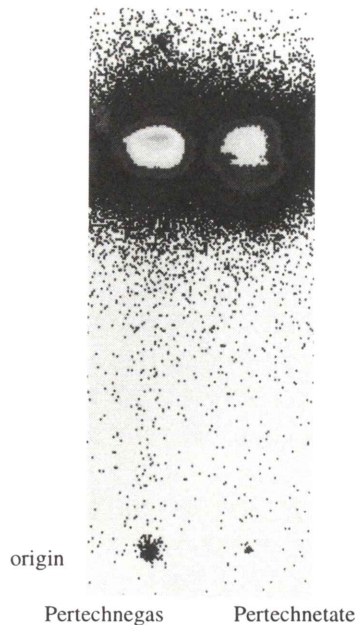


Fig. 3 Radiochromatography of the pertechnegas and the pertechnetate.
Rate of original counts vs. total counts were 0.42% in the pertechnegas and 0.17% in the pertechnetate.

像が認められ、Pertechnegas と $^{99m}\text{TcO}_4^-$ との分布はよく一致した。

Fig. 3 はラジオクロマトグラフィにより Pertechnegas 生食水と TcO_4^- を展開した結果を示している。全体のカウントに対する原点のカウントは Pertechnegas で 0.42%, TcO_4^- で 0.17% であり、きわめて近似的な値を示した。

Fig. 4 に 7 名の健常人の Pertechnegas と超音波ネブライザーより発生させた $^{99m}\text{TcO}_4^-$ エロソールの肺クリアランスを比較した結果を示した。 $T_{1/2}$ は片肺を 1 単位として表示した。 $^{99m}\text{TcO}_4^-$ エロソールの $T_{1/2}$ は、Pertechnegas のそれより平均値において数分遅れる傾向を示したが、有意な差は認めなかった。

Fig. 5 は喫煙者と非喫煙者について Pertechnegas の $T_{1/2}$ を示したものである。同様に片肺を 1 単位として表示した。喫煙者の $T_{1/2}$ は 8.6 ± 1.3 分であり、非喫煙者では 12.8 ± 1.9 分であった。

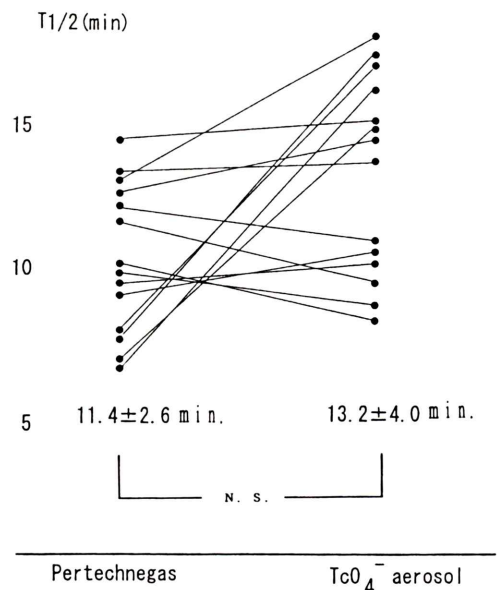


Fig. 4 Comparison of clearance time of the pertechnegas and the pertechnetate (TcO_4^-) aerosol in 7 normal subjects.
There was no significant difference between clearance half time ($T_{1/2}$) of two agents.

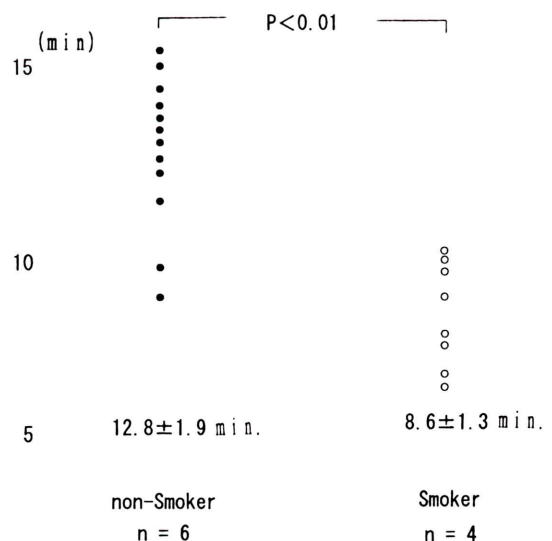


Fig. 5 Comparison of clearance time of the pertechnegas in normal smoker (12 lungs of 6 cases) and non-smoker (8 lungs of 4 cases).
Clearance half time ($T_{1/2}$) in smoker was significantly faster than that in non-smoker ($p < 0.01$).

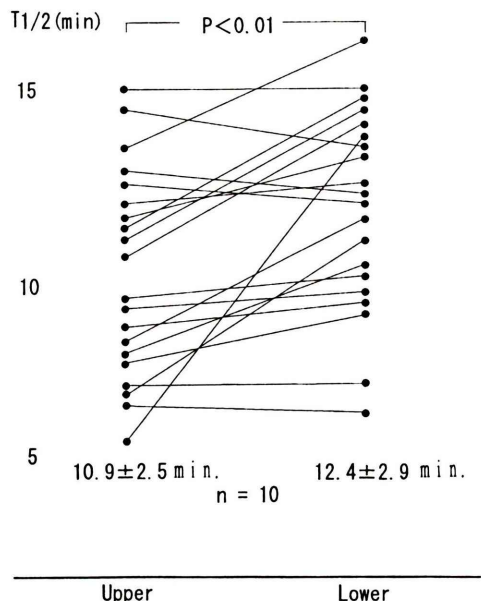


Fig. 6 Comparison of clearance time of pertechnegas in upper and lower lung field in the 20 lungs of 10 cases.

Clearance half time ($T_{1/2}$) in the upper lung field was significantly faster than that in the lower ($p < 0.01$).

喫煙者におけるクリアランスが有意に亢進していた ($p < 0.01$).

Fig. 6 は同一例につき上肺野と下肺野の $T_{1/2}$ を表したものである。上肺野の $T_{1/2}$ は 10.9 ± 2.5 分であり、下肺野の $T_{1/2}$ は 12.4 ± 2.9 分であった。上肺野のクリアランスが下肺野に比較して有意に亢進していた ($p < 0.01$).

IV. 考 案

Tetley 社の開発した Technegas 発生装置は 100% argon 存在下で Pertechnetate を炭素粒子に標識し、平均粒子径約 20~30nm の超微 Pertechnetate を使用し、簡便に換気の評価できる装置として普及しつつある⁴⁻⁶⁾。一方、同じ発生装置を用い 3% の酸素を混入させ発生させたものは、吸入後速やかに肺からクリアランスすることが明らかになり、Pertechnegas^{7,8)} または Modified technegas⁹⁾ と呼ばれている。Pertechnegas はミリボアフィルタに捕

集されにくく、Technegas に比較して粒子性はなく、生理食塩水への抽出の高さは TcO_4^- に関する従来の治験とよく一致する。Pertechnegas を生理食塩水に溶解させネズミに静注した場合の胃や甲状腺への分布動態は Pertechnetate (TcO_4^-) の場合と一致し、また、ラジオクロマトグラフィによる分析の近似的結果からも Pertechnegas は TcO_4^- に近い性状をもつと考えられる。

そこで超音波ネブライザーで発生させた $^{99m}\text{TcO}_4^-$ のエアロソール (平均径約 $2 \mu\text{m}$) を健常人に吸入させ、肺からのクリアランスを測定し、同一人での Pertechnegas の肺クリアランスと比較した結果でも、エアロソールのクリアランスが Pertechnegas に比し若干遅い傾向を示したが、有意差はなかった。粒子径の大きさ、気道沈着の差がクリアランスに多少影響しているかもしれない。 $^{99m}\text{Tc-DTPA}$ エロソールの肺クリアランスの速度と Pertechnegas のそれを比較すると Pertechnegas のクリアランスがかなり早い。一方、上肺野の方が下肺野よりクリアランスが早く、DTPA の場合と同様の傾向を示した。DTPA の場合、座位では胸腔内圧の較差により上肺野の方が肺気量位が高く、肺上皮間隙が拡大しているためにクリアランスが早いと考えられている。喫煙者においてクリアランスが亢進する点についても DTPA の従来の報告と同様であった。今後疾患肺において Pertechnegas がどのような肺クリアランス動態をとるのか、さらに肺上皮透過性の異常など、種々の肺病態の把握に有意義であるか否かなどについて検討し、臨床的有用性を明らかにしたい。

本研究の一部は平成 6 年度文部省科学研究費の援助によるものである。

文 献

- 1) Rinderknecht J, Shapiro L, Krauthammer M, Taplin G, Wasserman K, Uszler J, et al: Accelerated clearance of small solutes from the lung in interstitial lung disease. *Am Rev Respir Dis* **121**: 105, 1980
- 2) 金沢 実, 石坂彰敏, 鈴木幸雄, 横山哲郎: 壁透過性の体外測定. *呼吸と循環* **33**: 615, 1985
- 3) 穴沢予識, 井沢豊春, 手島建夫, 三木 誠, 本宮

- 雅吉: ^{99m}Tc -DTPA エロソールによる肺上皮透過性の研究. 日胸疾会誌 **29**: 1439, 1991
- 4) Burch WN, Sullivan PJ, McLaren CJ: Technegas: a new ventilation agent for lung scanning. Nucl Med Commun **7**: 865, 1986
 - 5) Amis TC, Crawford ABH, Davison A, Engel LA: Distribution of inhaled ^{99m}Tc Technetium labelled ultrafine carbon particle aerosol (Technegas). Eur Respir J **3**: 679, 1990
 - 6) 川上憲司, 島田孝夫, 富永 滋, 森 豊, 後藤英介, 平沢之規: ^{99m}Tc - テクネガスの肺内分布. 日胸疾会誌 **30**: 1781, 1992
 - 7) Scalzetti EM, Grossman ZD, Gagne GM: Experimentally produced pulmonary arterial occlusion in the dog: Identification with pertechnegas inhalation. Radiology **186**: 423, 1993
 - 8) Monaghan P, Murray IPC, Mackey DWJ: An improved radionuclide technique for the detection of altered pulmonary permeability. J Nucl Med **31**: 1945, 1991
 - 9) Bellen JC, Penglis S, Tsoperas C: Radiochemical characterization of Modified Technegas. Nucl Med Biol **20**: 715, 1992

Summary

Physicochemical Characterization and Lung Clearance of Pertechnegas

Shigeru TOMINAGA*, Takao SHIMADA**, Kenji KAWAKAMI***
and Yukio YOSHIZAWA****

**Department of Internal Medicine, Juntendo University Urayasu Hospital*

Third Department of Internal Medicine, ***Department of Radiology, *Radioisotope Center, Jikei University School of Medicine*

Pertechnegas, which is a variant of technegas, is an ultrafine carbon aerosol formed inside a technegas generator in the presence of 3% oxygen and 97% argon.

The easy extractability of the pertechnegas in the phosphate buffered saline (PBS), the distribution seen in rats after intravenous injection of the pertechnegas and the results of the radiochromatography showed that the pertechnegas behaved like pertechnetate (TcO_4^-).

In vivo study, the clearance half time ($T_{1/2}$) of inhaled pertechnegas has shown no significant difference to that of TcO_4^- aerosol in 7 normal subjects.

$T_{1/2}$ of the pertechnegas was considerably faster in comparison with $T_{1/2}$ of DTPA aerosol. However, $T_{1/2}$ of the pertechnegas was more rapid in 6 smokers compared with $T_{1/2}$ in 4 nonsmokers ($p < 0.01$), and was also increased in the upper lung field compared with the lower lung field ($p < 0.01$); these results closely correlate with those obtained with DTPA aerosol. Further study of the clearance of the pertechnegas in pulmonary diseases is required to assess clinical usefulness.

Key words: Technegas, Pertechnegas, Lung epithelial permeability, Radiochromatography.