



Title	テクネガス装置により作成された ^{99m}Tc -DTPA微粒子の評価
Author(s)	土肥, 美智子; 守谷, 悦男; 森, 豊 他
Citation	日本医学放射線学会雑誌. 1996, 56(1), p. 48-52
Version Type	VoR
URL	https://hdl.handle.net/11094/18306
rights	
Note	

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

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

The University of Osaka

テクネガス装置により作成された^{99m}Tc-DTPA微粒子の評価

土肥美智子¹⁾ 守谷 悦男¹⁾
森 豊¹⁾ 川上 憲司¹⁾ 吉沢 幸夫²⁾

1) 東京慈恵会医科大学放射線医学教室 2) 同アイソトープセンター

Characteristics of Radiopharmaceutical Delivered from ^{99m}Tc-DTPA in the Technegas Generator

Michiko Dohi¹⁾, Etsuo Moriya¹⁾, Yutaka Mori¹⁾,
Kenji Kawakami¹⁾ and Yukio Yoshizawa²⁾

^{99m}Tc-DTPA aerosol permeates the alveolar membrane by an intercellular pathway. Measurement of the clearance rate of ^{99m}Tc-DTPA aerosol is useful for assessing injury of the lung epithelium.

Pertechnegas (P-gas) is also used to assess epithelial permeability, but its clearance is too rapid to evaluate lung epithelial permeability. The aims of this study were first to generate ^{99m}Tc-DTPA fine aerosol (D-gas), second to characterize D-gas by radiochromatography and an in vivo study in the rat, and third to investigate the clinical significance of D-gas in comparison with ^{99m}Tc-DTPA aerosol and P-gas. We generated D-gas in a chamber with an atmosphere of 3% oxygen and 97% argon inside the Technegas Generator.

The clearance half-time of D-gas was 19.8 ± 4.0 min in eight normal non-smoker subjects, 12.0 ± 2.8 min in four smoker subjects, and 31 ± 11.2 min in three with idiopathic interstitial pneumonia (IIP).

In radiochromatography, the development of D-gas was the same as that of P-gas and different from that of ^{99m}Tc-DTPA solution.

In the in vivo study using a rat, the distribution of intravenously injected D-gas solution was the same as that of ^{99m}TcO₄⁻, but different from that of ^{99m}Tc-DTPA solution.

These results suggest that ^{99m}Tc-DTPA separates to free ^{99m}TcO₄⁻ in the chamber of the Technegas Generator and that D-gas behaves in the same manner as P-gas.

In conclusion, D-gas has no clinical significance for the assessment of epithelial permeability.

Research Code No. : 722

Key words : ^{99m}Tc-DTPA, ^{99m}Tc-pertechnegas, Technegas Generator, Radiochromatography, Aerosol inhalation scintigraphy

Received Sep. 21, 1994 ; revision accepted Dec. 14, 1994
Department of Radiology, Jikei University, School of Medicine

目 的

肺上皮の損傷を早期に検出する手法として、^{99m}Tc-DTPA エロゾルによる肺上皮透過性の評価が行われている¹⁾。しかし超音波ネブライザーで作成された^{99m}Tc-DTPA エロゾルは径が大きいので、閉塞性病変の強い症例では、中枢気道への沈着が多く末梢肺野まで到達するものが少なく、必ずしも肺上皮透過性の正確な評価ができる検査法とは言えない¹⁾。一方テクネガス発生装置で生成されるテクネガスは、超微粒子として肺胞まで吸入され、その分布はガスに近いので肺換気イメージに用いられている²⁾⁻⁶⁾。さらに同装置内Ar gasに数%のO₂を混入することにより得られるパーテクネガスは、比較的早期に肺より洗い出されるため、肺上皮透過性の評価に利用されている。これらのことをふまえ、今回装置内の“るつぼ”に^{99m}Tc-DTPAを入れ、DTPAエロゾルより細かく、肺上皮透過性の評価が可能な微粒子を作成することを試み、作成された標識化合物の物理・化学的性質について検討するとともに、正常ボランティアおよび同意を得た数人の疾患例に用いて、本製剤の体内動態について検討した。

対象および方法

対象は同意を得た正常ボランティア12例(喫煙者4例、非喫煙者8例)、特発性間質性肺炎(IIP)3例で、正常ボランティア12例のうち3例にはパーテクネガス、^{99m}Tc-DTPAエロゾル吸入検査も同時に施行した。

使用機種はシンチカメラ(ZLC 7500, Siemens製)に低エネルギー汎用コリメータを用い、処理コンピュータとしてシンチパック2400(島津社製)あるいはICON(Siemens社製)を使用した。

^{99m}Tc-DTPA微粒子(今回の研究結果では、微粒子とは言えないが、テクネガス発生装置で生成された製剤を、ネブライザーで生成したエロゾルと区別するため微粒子と呼び、検討した)は、オーストラリアのTETLEY TECHNOLOGIE社製のテクネガス発生装置により作成した。装置にはAr gasに3%のO₂を混入したガスを充填しておき、^{99m}Tc-DTPA生食

液370MBqを“るつぼ”に入れ、この“るつぼ”を、1500℃ 6分間加熱処理後、さらに2500℃15秒間急速加熱し、 ^{99m}Tc -DTPA微粒子を作成した。

被験者は吸入チューブより、座位にてこの微粒子を3-4回の深呼吸によって反復吸入した。なおこの吸入チューブには、呼気中の ^{99m}Tc -DTPA微粒子を除去するフィルタが装着されている。吸入直後から背面より20秒/フレームで15分間にわたって肺イメージを撮像し、同時に上記処理コンピュータにてデータを収集し、肺からのクリアランス半減時間を測定した。正常ボランティア3名については、1週間以内に ^{99m}Tc -DTPAエアロゾルとパーテクネガスによるクリアランス時間も測定した。

ラジオクロマトグラフィでは、テクネガス発生装置で生成された ^{99m}Tc -DTPA微粒子を含むガスを生食水(PBS)10mlに通し、 ^{99m}Tc -DTPA微粒子生食水を得た。この生食水の放射能は約3MBq/mlであった。この2 μl をGelman SciencesのITLC(Instant thin layer chromatography)のせ、PBSで展開した。乾燥像イメージングプレートにより放射能を計測した。テクネガス、パーテクネガスについても同様の操作で展開した。また $^{99m}\text{TcO}_4^-$ 、 ^{99m}Tc -DTPAについても比放射

能をほぼ等しくしてPBSで展開した。さらに、 ^{99m}Tc -DTPA微粒子と ^{99m}Tc -DTPAについては、アセトンによる展開も行った。

動物実験にはウイスター系ラット(400g)を用いた。ラット体内動態については前述の方法によって得られた ^{99m}Tc -DTPA微粒子、パーテクネガス、 ^{99m}Tc -DTPA生食水および $^{99m}\text{TcO}_4^-$ のそれぞれ2mlを静注し、データを経時的に5分間収集し、30分後に静止イメージを撮像した。

検定は少数例であり、正規分布を示さないためScheffe's testで行った。

結 果

Fig.1は正常ボランティア喫煙者例におけるパーテクネガス(Fig.1(A), (B)), ^{99m}Tc -DTPA微粒子(Fig.1, (C), (D)), ^{99m}Tc -DTPAエアロゾル(Fig.1(E), (F))の吸入分布を示す。上段は1分後の、下段は10分後の肺イメージである。 ^{99m}Tc -DTPA微粒子による肺イメージは末梢肺までトレーサーが達しており、ガスに近い挙動をとった。また同時に施行したパーテクネガスの肺イメージは同様に末梢肺までト

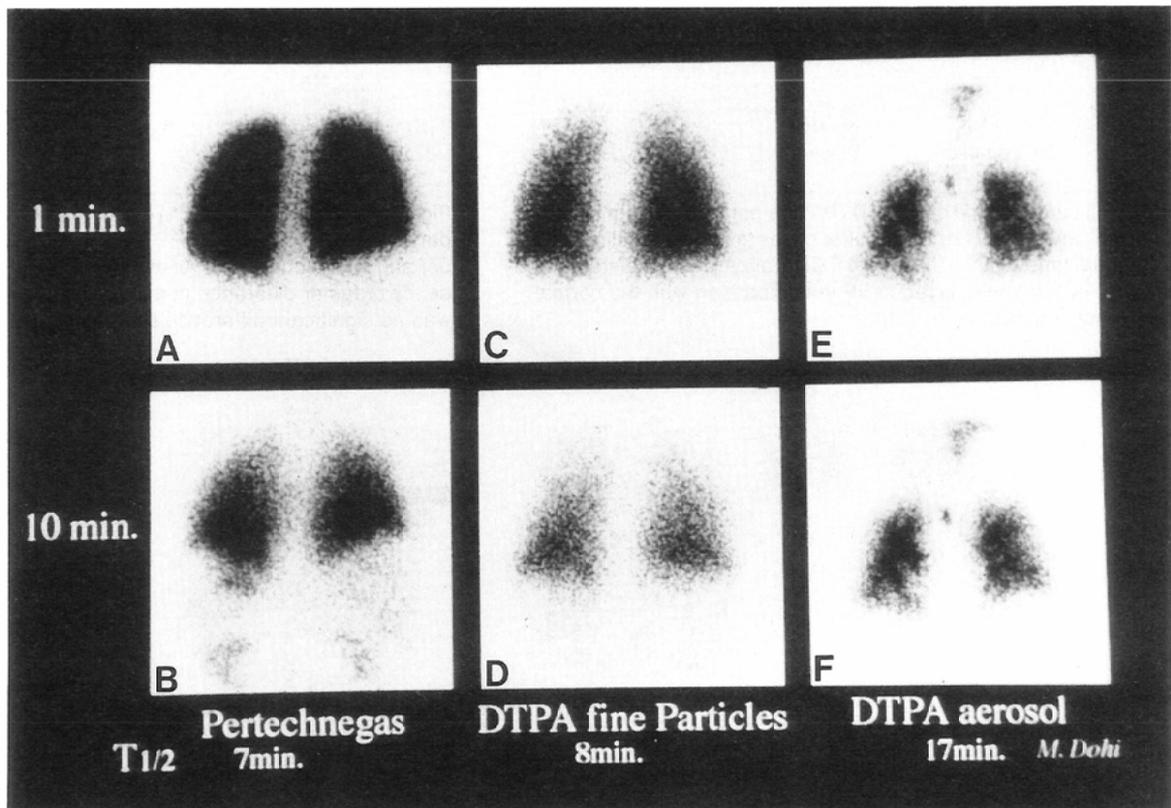


Fig.1 A normal case (smoker). Posterior view

- (A) Ventilation image at one minute after inhalation of ^{99m}Tc -pertechnegas. Tracer distributes to the peripheral lung field.
 (B) Ventilation image at 10 minutes after inhalation of pertechnegas
 (C) Ventilation image at one minute after inhalation of ^{99m}Tc -DTPA fine particles. Distribution of this tracer is same as that of ^{99m}Tc -pertechnegas
 (D) Ventilation image at 10 minutes after inhalation of ^{99m}Tc -DTPA fine particles
 (E) Ventilation image at one minute after inhalation of ^{99m}Tc -DTPA aerosol. Multiple hot spots were seen in the central airway
 (F) Ventilation image at 10 minutes after inhalation of ^{99m}Tc -DTPA aerosol. Clearance half time(T1/2) of three agents was 7.8 and 12 min respectively

レーザーが達していたが、^{99m}Tc-DTPAエロゾルによるものはcentral depositを形成しており、末梢肺までレーザーが十分に達していなかった。またそれぞれのクリアランス半減時間はパーテクネガスで7分、^{99m}Tc-DTPA微粒子で8分、^{99m}Tc-DTPAエロゾルで17分であった。

Fig.2は正常ボランティアとIIP(活動期)例における^{99m}Tc-DTPA微粒子の肺からのクリアランス半減時間を示したものである。正常ボランティアのクリアランス半減時間は非喫煙者で19.8 ± 4.0分、喫煙者で12.0 ± 2.8分であった。IIP例では31 ± 11.2分であった。喫煙者は非喫煙者に比較して、T1/2は延長傾向にあったが、例数が少なく有意差はなかった。IIP例は喫煙者、非喫煙者に比しT1/2は延長していた。さらにFig.3は^{99m}Tc-DTPA微粒子、パーテクネガス、^{99m}Tc-

DTPAエロゾルによる吸入検査を同時に施行した正常ボランティアの上肺と下肺におけるクリアランス半減時間を示したものである。^{99m}Tc-DTPA微粒子のクリアランスはそれぞれ10.9 ± 4.4分と19.5 ± 7.4分、パーテクネガスではそれぞれ9.6 ± 3.7分と11.5 ± 4.1分、^{99m}Tc-DTPAエロゾルではそれぞれ12.4 ± 4.9分と16.5 ± 2.5分であり、有意差は得られなかったが、いずれも下肺で遅延する傾向があった。

ラジオクロマトグラフィでパーテクネガスと^{99m}Tc-DTPA微粒子をPBS展開した結果、両者は同様の展開を示した。^{99m}Tc-DTPA微粒子とDTPA生食水をアセトンで展開した結果、^{99m}Tc-DTPA微粒子はアセトンにより頂点まで展開されたが、DTPA生食水は大部分が原点に残留し、一部遊離した^{99m}TcO₄⁻が^{99m}Tc-DTPA微粒子と同様に展開された(Fig.4)。

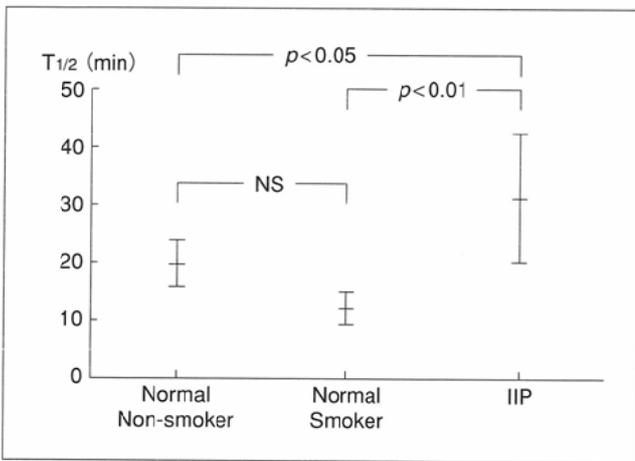


Fig.2 Clearance time of ^{99m}Tc-DTPA fine particles in normal non-smoker cases (left), normal smoker cases (middle) and idiopathic interstitial pneumonia (IIP) (right). Clearance was accelerated in smoker cases and delayed in IIP in comparison with the normal non-smoker subjects.

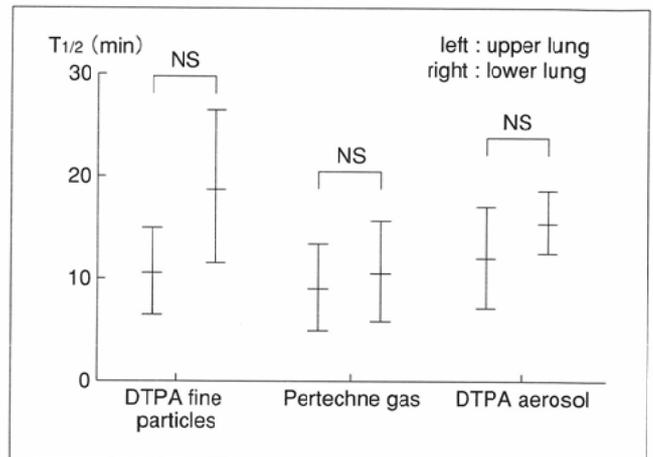


Fig.3 Clearance time of ^{99m}Tc-DTPA fine particles (left), ^{99m}Tc-pertechnegas (center) and ^{99m}Tc-DTPA aerosol (right) in the upper and lower lung fields. All of these three agents showed a tendency of faster clearance in the upper lung field, although there was no significant difference statistically.

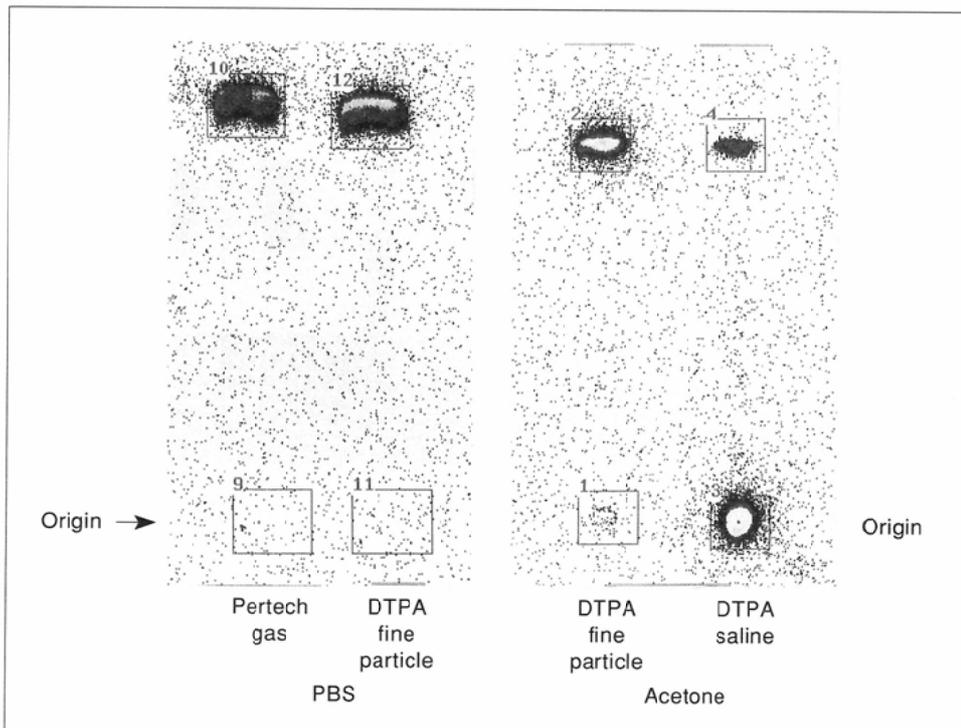
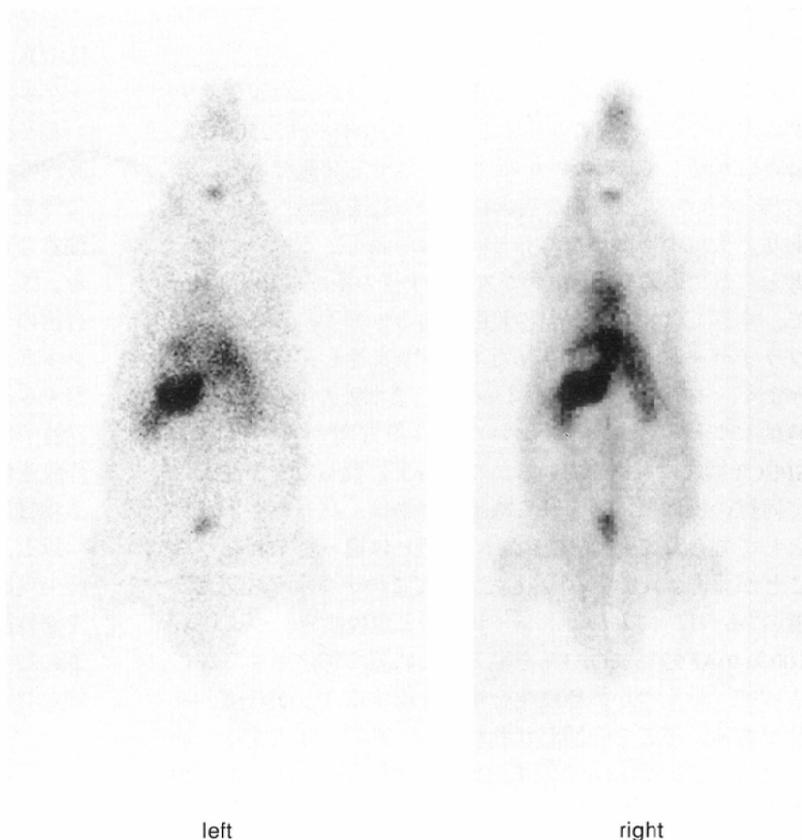


Fig.4 Radiochromatography of ^{99m}Tc-pertechnetate, ^{99m}Tc-DTPA fine particle and ^{99m}Tc-DTPA saline.

Development of ^{99m}Tc-DTPA fine particle by PBS was same as that of ^{99m}Tc-pertechnetate, but development by acetone showed different result between ^{99m}Tc-DTPA fine particle and ^{99m}Tc-DTPA saline.

Fig.5はラットにおける ^{99m}Tc -DTPA微粒子 (Fig.5(right))と $^{99m}\text{TcO}_4^-$ (Fig.5(left))の体内動態像である。両者とも甲状腺、胃、膀胱に集積を認め同様の挙動をとっていた。一方 ^{99m}Tc -DTPA生食水では腎への集積が強く、甲状腺、胃への集積は認めなかった(Fig.6)。またAr 100%下で ^{99m}Tc -DTPAを微粒子化した放射性医薬品は肝網内系に集積を認めた(Fig.7)。



left right
Fig.5 Distribution of ^{99m}Tc -pertechnetate gas (left) and ^{99m}Tc -DTPA fine particles (right) after intravenous injections in rat. Both tracers accumulated in the thyroid gland, stomach and urinary bladder.

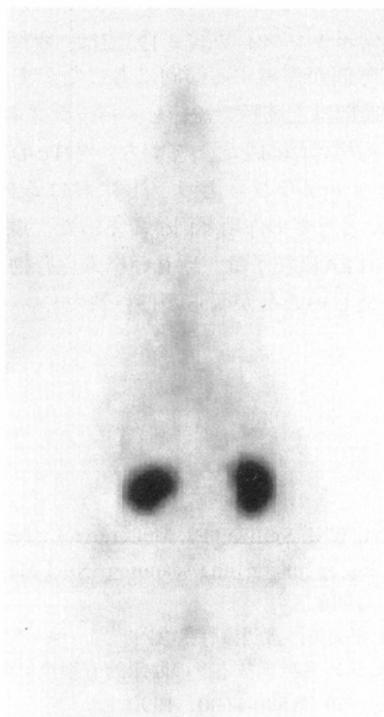


Fig.6 Distribution of intravenously injected ^{99m}Tc -DTPA solution in rat. Prominent accumulations were seen in kidneys.

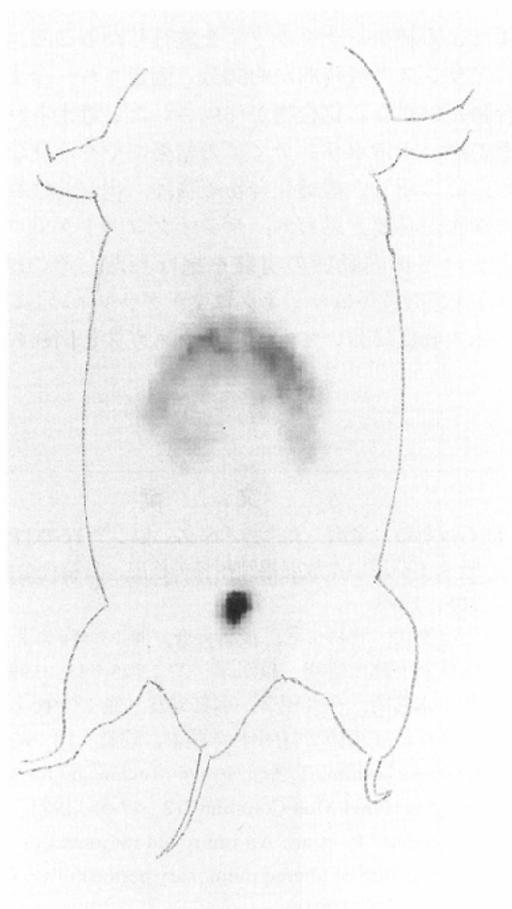


Fig.7 Distribution of ^{99m}Tc -DTPA fine particles atmosphere of in rat. This tracer was generated in a chamber with an atmosphere of 100% argon inside the Technegas Generator. This tracer concentrated in the liver and spleen.

考 察

テクネガス発生装置は、炭素製の“るつぼ”にウルトラテクネカウ溶液を乾燥吸着させてのち、Ar100%下で2500℃に瞬時に加熱して“テクネガス”を発生させる装置である。この“テクネガス”は微細な炭素粒子に^{99m}Tcを標識したものであり、大気中の微小な塵芥と同様の挙動をとるものとして考えられている²⁾。テクネガスの粒子径の多くは20~30nmで、すべては20~200nmの範囲にある^{4), 6), 8)}。このためネブライザーにより生成されたエアロゾルに比し、気道通過性がよく、末梢肺に到達しやすい^{2), 7)}。また吸入後RI分布は経時的にほとんど変化しないため、多方向からの撮像やSPECT撮像にも適している。このAr下に数%のO₂を混入して同様の操作にて得られる標識化合物は、パーテクネガスとして知られており、“テクネガス”とは違った挙動をとることが報告されている⁹⁾。したがってこのテクネガス発生装置の“るつぼ”に入れるトレーサー、と環境設定、つまりAr100%かAr97%にO₂3%を混入した状態で加熱させるかによって、いくつかの標識化合物を作成することが理論上可能である。そこで今回われわれは“るつぼ”に注入するトレーサーとして^{99m}TcO₄⁻と^{99m}Tc-DTPA、環境設定としてAr100%下およびAr97%にO₂3%を混入した場合とで4パターンの超微粒子を考え、末梢肺に到達しやすいといわれるテクネガスと、肺上皮透過性の評価が可能な^{99m}Tc-DTPAエアロゾルの両利点を兼ね備えたガス、^{99m}Tc-DTPA微粒子を作成することを試みた。正常ボランティアでこの新しい標識化合物による肺シンチグラフィを施行したところ、肺からのクリアランス半減時間が約50分と測定され、今までの標識化合物とは異なる化合物が作成されたと考えられた。しかしその後、正常ボランティアの結果にややバラツキが出たため、この新しい標識化合物の物理、化学的性質と体内動態の検討が必要と思われる、ラジオクロマトグラフィとラットにおける体内動態の実験を施行した。その結果、^{99m}Tc-DTPA超微粒子はラジオクロマトグラフィにおいてもラットの体内動態においてもパーテクネガスと同様の挙動をとる

ことが分かった。またパーテクネガスの挙動は^{99m}TcO₄⁻と同様であると報告されており⁹⁾、^{99m}Tc-DTPA超微粒子はパーテクネガスおよび^{99m}TcO₄⁻と同じ性質を有する物質になっていると推測された。つまり^{99m}Tc-DTPA超微粒子は、発生装置内での高温加熱時あるいは“るつぼ”注入後の蒸発固化時に^{99m}TcとDTPAが遊離した状態となり、パーテクネガスの性質を有する放射性医薬品に変化しているものと考えられる。さらにAr100%下で^{99m}Tc-DTPAを微粒子化した標識化合物のラットにおける体内動態について検討した結果、テクネガスと同様の挙動をとっていた。以上この2点から推察すると、Ar100%下で作成された標識化合物はいずれも炭素粒子に^{99m}Tcを標識した物質となり、Ar97%にO₂3%下で作成された標識化合物はいずれも^{99m}TcO₄⁻としての挙動をとる物質になっていたと推測される。

以上、今回末梢肺への到達度が大であるテクネガスと、肺上皮透過性の評価が可能な^{99m}Tc-DTPAエアロゾルの両利点を兼ね備えたガス(^{99m}Tc-DTPA微粒子)を作成したが、作成されたガスの作用は^{99m}TcO₄⁻と同様であり、新しい標識化合物としての臨床的有用性の意義は少ないと思われた。

結 語

今回テクネガス発生装置を利用して、末梢肺に到達しやすいといわれるテクネガスと、肺上皮透過性の評価が可能な^{99m}Tc-DTPAエアロゾルの両利点を兼ね備えたガスである^{99m}Tc-DTPA微粒子を作成し、肺上皮透過性の評価を行った。正常ボランティア(N=12)では、喫煙によりクリアランス半減時間が短縮する傾向にあった。また、上下肺における半減時間は上肺野で短縮し、パーテクネガス、DTPAエアロゾルと同様の傾向をとっていた。^{99m}Tc-DTPA微粒子はラジオクロマトグラフィとラットにおける体内動態において^{99m}TcO₄⁻としての作用と同様であった。以上、今回作成した^{99m}Tc-DTPA微粒子は、新しい標識化合物としての臨床的有用性に乏しいことが明らかにされた。

文 献

- 1) 石坂彰敏, 金沢 実, 鈴木幸男, 他: ^{99m}Tc-DTPAエアロゾル吸入法を用いた放射線肺損傷の検出. 日胸疾会誌 31: 199-205, 1993
- 2) 川上憲司, 岩村 昇, 後藤英介, 他: ^{99m}Tcテクネガスの基礎的検討と臨床応用. 核医学 27: 725-733, 1990
- 3) 佐々木義明, 今井照彦, 春日宏友, 他: ^{99m}Tc-pseudo gas (テクネガス)の臨床的有用性の検討. 呼吸 10: 821-829, 1991
- 4) Isawa T, Teshima T, Anazawa Y: Technetium gas for inhalation lung imaging. Nucl Med Commun 12: 47-55, 1991
- 5) Monaghan P, et al: An improved radionuclide technique for the detection of altered pulmonary permeability. J Nucl Med 32: 1945-1949, 1991
- 6) Burch WM, Sullivan PJ, McLaren CJ: Technetium gas-a new ventilation agent for lung scanning. Nucl Med Commun 7: 865-871, 1986
- 7) 井上登美夫, 渡辺直行, 織内 昇, 他: ^{99m}Tc-テクネガスによる肺シンチグラフィの臨床的有用性に関する検討. 日医放会誌 50: 1590-1600, 1990
- 8) 川上憲司, 島田孝夫, 富永 滋, 他: ^{99m}Tc-テクネガスの肺内分布; 放射性不活性ガスとの比較検討. 日胸疾会誌 30: 1781-1786, 1992
- 9) Bellen JC, Penglis S, Tsopelas C: Radiochemical characterization of modified Technetium gas. Nucl Med Biol 20: 715-717, 1993