

総 説

2-deoxy-2-[¹⁸F]fluoro-D-glucose を用いた吸入剤の評価方法の検討と ウサギによる肺透過性ならびに粘液輸送能の同時評価

小嶋 文良

Evaluation of Inhalable Fraction in the Inhalation Preparations and Simultaneous Measurement of Pulmonary Epithelial Permeability and Mucociliary Clearance in Rabbits Utilizing 2-Deoxy-2-[¹⁸F]fluoro-D-glucose

Fumiyoshi OJIMA

(Received November 20, 2016)

1. はじめに

陽電子放出核種である ¹⁸F で標識した 2-deoxy-2-[¹⁸F]fluoro-D-glucose (¹⁸FDG) を使用した Positron Emission Tomography (PET) による画像診断は核医学会によるガイドラインも作成され、各種がんの診断のみならず、てんかんや心疾患の診断に利用されてきている。¹⁴⁾ PET による測定には通常 ¹⁸FDG 注射液が用いられており、静脈注射後の体内の集積ならびに経時変化を PET で測定している。¹⁸FDG を用いた吸器疾患に関する評価はやはりブドウ糖代謝測定、および肺がん診断への応用が行われている。^{5,6)} 筆者らは、¹⁸FDG の新たな投与経路として経気道的に吸入することによる新たな評価の可能性について検討を行っており、ここではその検討によって得られた結果について述べる。

呼吸器に関する核医学的検査法としては ^{99m}Tc を用いた検査が一般的であり、^{99m}Tc を標識したトレーサーをネブライザーで吸入後、体内の放射能分布やその経時変化を測定することによって、非侵襲的に粘液輸送能、および肺の血管透過性の評価が行われている。^{7,9)} これはヒト血清アルブミンのように、粘膜から吸収されない高分子に ^{99m}Tc を結合させてトレーサーとして用い、吸入後の肺よりの消失速度を求めて粘液輸送能を評価、さらに triamine pentaacetic acid (DTPA) 等の低分子の物質に ^{99m}Tc を結合させたトレーサーを用いて肺粘膜からの吸収の評価が行われている。¹⁰⁻¹³⁾ 高分子のトレーサーでは粘液輸送能のみを評価することが可能であるが、低分子のトレーサーでは、肺からの消失は粘液輸送能による消失と、粘膜か

らの吸収による消失の合計を測定していることになり、1回の検査では肺からの消失全体における両者の割合を正確に求めることができないためである。ヒトでの肺の透過性と粘液輸送能の評価は、同一対象者に別の日にあらためて測定する試みが行われている。⁹⁾ しかし、動物実験においては、トレーサーの吸入、加湿、加温した空気を供給する必要があるため気管を切開し、カニューレーションを行う必要があり、別の日に同一個体で測定することは困難である。^{14,15)} 動物実験においても、粘液輸送能と肺吸収が同一個体で同時に評価することが可能であれば、対象となる動物数が半減できるだけでなく、被曝、汚染といった放射性同位体を使用する際の危険性も軽減できる。本法で用いたポジトロンカメラ (PT-931/04) は、1回の断層撮影で 37 mm の厚みの放射能分布を測定することが可能であり、連続的に測定することによって、中動物であれば3次元的に肺全体の ¹⁸FDG が測定可能である。この特性を利用し、筆者らはウサギに ¹⁸FDG を吸入させ、胸部の放射能の変動を3次元的に解析することによって、粘液輸送と肺吸収による肺全体からの消失を測定し、さらに、rectilinear scan より得られた全身像より肺吸収による消失を測定することによって、同一個体において肺粘膜からの吸収と粘液輸送能を同時に評価する試みを行っており、ここではその成果について述べる。

気管支喘息や近年話題になっている肺気腫等の呼吸器疾患治療に使用されている吸入剤は、目的とする気道に直接投与でき、経口投与に比較して

少量の薬剤を局所へ投与することが可能である。そのため全身性の副作用が少なく、より高い治療効果を期待することができる優れた製剤として汎用されている。医薬品として使用されている吸入剤にはネブライザーを用いる吸入液、定量噴霧式吸入剤、粉末吸入剤等があり、製剤化における主薬の粒子径は数 μm 単位で測定が行われている。しかし、実際にヒトが吸入する際には薬剤の微粒子同士の凝集が起きることもあり、吸入剤の開発や製剤の試験法として、吸入剤に含まれる吸入可能な粒子の割合 (inhalable fraction, IF) を求める飛散性試験が必要である。その目的で、twin impinger 法, multistage liquid impinger 法, Kirck lung などの試験方法が報告されている。¹⁶⁾ これらの装置はそれぞれ 50% effective cut off diameter (ECD50), massmedian aerodynamic diameter (MMAD) が測定されており、この数値によって各ステージまで飛散する粒子の粒子径の評価がなされている。しかし、実際にヒトが吸入した際の吸入割合と各ステージの飛散割合の関係についてはこれまで検討されておらず、IF として着目すべきステージは不明である。筆者らは新たに ^{18}F FDG の粉末吸入剤を開発し、健常人ならびに慢性閉塞性肺疾患 (COPD) 患者における吸入後の肺の分布について測定を行った。 ^{18}F FDG 粉末吸入剤の調製時には、製剤試験として multistage liquid impinger (MLI) を用いて飛散性試験を行っており、健常人ならびに COPD 患者における吸入割合と MLI の各ステージへの飛散割合との相関について調べ、in vitro における試験において評価すべきステージについての検討から、吸入剤の in vitro の試験から吸入割合を推定する手段について検討を行っており、その成果について述べる。

2. ウサギによる肺の粘液輸送能と肺透過性の同時評価の試み

気道内に吸入した異物の除去は、生体防御の上で重要な機能である。分子量の大きな粒子は、主に気道表面の繊毛の働きによる粘液輸送系によって消失し、低分子の物質は粘液輸送系による消失と肺からの吸収による体内循環への二つの消失が知られている。¹⁷⁾ 筆者らは、PET によって立体的に断層撮影が可能であることを利用して、ウサギにネブライザーで ^{18}F FDG 液を吸入させ、その後の肺からの消失を径時的に測定することによって、ウサギの粘液輸送と肺吸収によるクリアランスの同時評価を試みた。^{18,19)}

ウサギを麻酔後、r 型のカニューレを気管に挿入し、25度の角度で背位に固定することで粘液が逆流すること防ぎ、ネブライザーで ^{18}F FDG 液を吸入させ経時的に PET による測定を行った (Fig. 1)。始めに、PET による全身の rectilinear scan 画像において、気管カニューレ、気管および肺を含む部分に region of interest (ROI) を設定 (ROI 1) し (Fig. 2)、全身に設定した ROI 2 との比をとり、その経時変化を求めた。気道内において粘液輸送能によって粘液と一緒に運ばれた ^{18}F FDG は気管カニューレを通して気道粘液回収用の試験管に回収される。すなわち粘液輸送能によって運ばれた ^{18}F FDG は、ROI 1 の中を移動するが、ROI 1 の外には出ない。そのため、ROI 1 よりの消失は、肺より循環への吸収によるものであり、その消失速度は肺からの吸収速度 (K_{pLung}) を表すと考えられる (Figs. 2, 3)。この検討で使用した PET (PT-931/04) は1回の断層撮影で同時に7枚の断層像を得ることが可能であり、合計で47 mmの厚みの放射能分布を測定することができる。そのため、

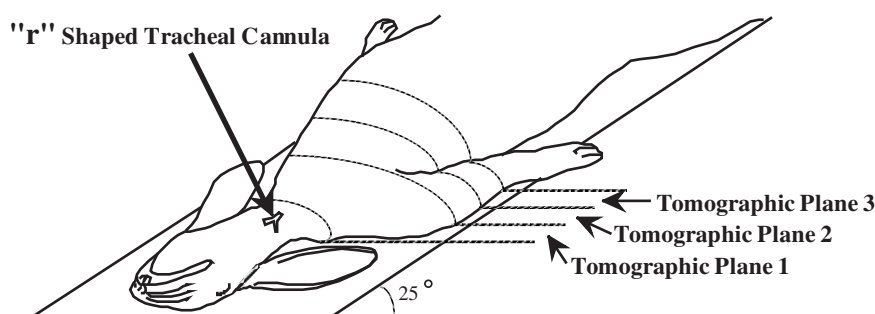


Fig. 1. The rabbit was restrained in a supine position with its head downwards on a 25°-inclined board to avoid the respiratory tract fluids being retained in the airway. The trachea, main bronchi and lungs were completely included in 3 consecutive tomographic scans. (Ojima F, et al, Ann. Nucl. Med., 12, 231-235, 1998, Ref. 18)

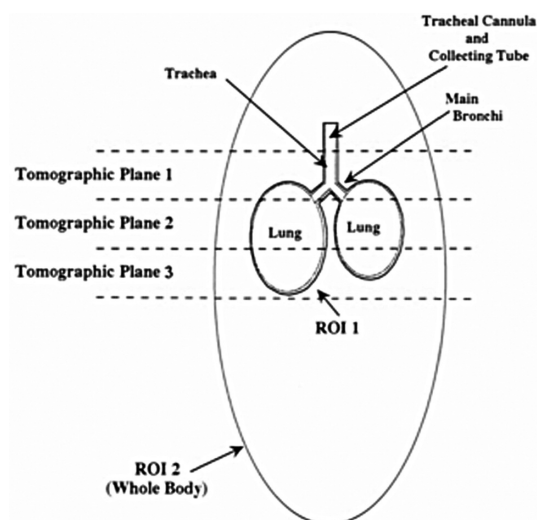


Fig. 2. Region of interesting (ROI) 1 set in the rectilinear scan. The radioactivity transported by mucociliary clearance remained in the ROI 1. The elimination of the radioactivity from ROI 1 indicated the clearance by permeation through the pulmonary epithelial surface. (Ojima F, et al, Ann. Nucl. Med., 12, 231 – 235, 1998, Ref. 18)

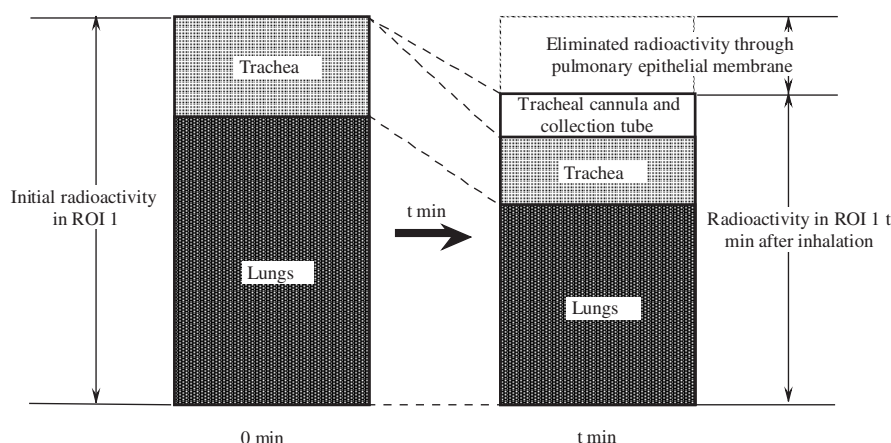


Fig. 3. ROI 1 in the whole body rectilinear scan included the collection tube for respiratory tract fluid, tracheal cannula, trachea and lungs. ¹⁸FDG transported by the mucociliary clearance could not escape from the ROI 1. Elimination rate of radioactivity from ROI 1 meant the pulmonary epithelial permeability rate. The radioactivity in the trachea and lung could be measured with three-dimensional positron emission tomography (PET). (Ojima F, et al, J. Appl. Therap. Res., 4, 11 – 20, 2003, Ref. 19)

ウサギでは3回の断層撮影によって気管および肺における¹⁸FDGの分布を全て測定できるため、気管と肺全体の¹⁸FDG分布の経時変化を測定することが可能であり、断層像における肺からの¹⁸FDGの消失速度(K_{eLung})は、肺からの吸収による消失と、粘液輸送能による消失の合計を表すと考えられる。そのため、断層撮影によって得られた肺全体の消失速度 K_{eLung} より、rectilinear scanによって求めた肺吸収速度 K_{pLung} を差し引き、肺の粘液輸送による消失速度(K_{mLung})を求めた。

Rectilinear scanのROI 1の経時変化をFig. 4に、

断層像における気管の¹⁸FDGの経時変化をFig. 5に、肺全体の経時変化をFig. 6にそれぞれ示した。また、 K_{eLung} および K_{pLung} 、ならびにその差 K_{mLung} をTable 1に示した。Rectilinear scanによって得られた K_{pLung} の平均値は 0.0012 min^{-1} であり、相関係数は $0.912-0.920$ であった。また、肺の断層像より得られた肺全体の消失速度 K_{eLung} の平均値は 0.0024 min^{-1} で、そのときの相関係数は $0.824-0.913$ であり、また、 K_{mLung} の平均値は 0.0009 min^{-1} であった(Table 1)。

吸入から4時間後まで測定した断層撮影より得ら

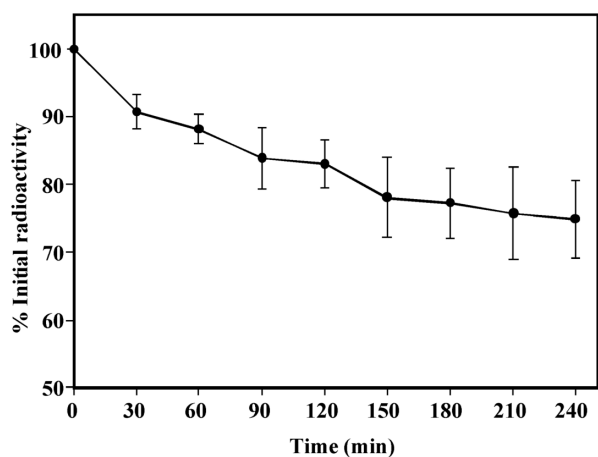


Fig. 4. Retention ratio of the radioactivity in time in the ROI 1 in the rectilinear scan in normal rabbits. These decline rates meant the clearance of lung epithelial permeability into the circulation. Data represent mean \pm S.D. (n=3) (Ojima F, et al, J. Appl. Therap. Res., 4, 11–20, 2003, Ref. 19, partially modified)

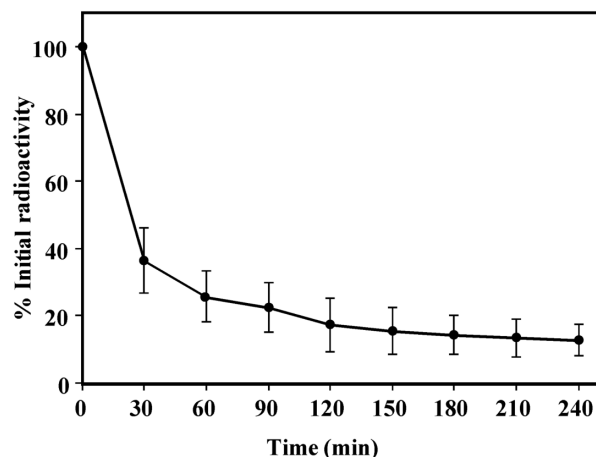


Fig. 5. Retention ratio of initial radioactivity of ^{18}F FDG in time in the trachea obtained from tomographic scan in normal rabbits. ^{18}F FDG was transported mainly by mucociliary clearance. Data represent mean \pm S.D. (n=3) (Ojima F, et al, J. Appl. Therap. Res., 4, 11–20, 2003, Ref. 19, partially modified)

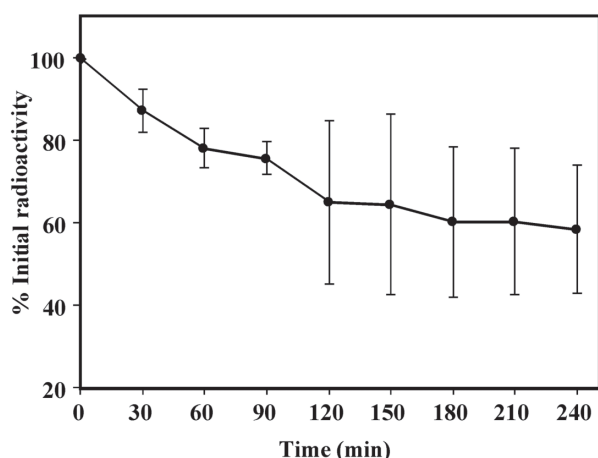


Fig. 6. Retention ratio of initial radioactivity of ^{18}F FDG in the lungs measured within tomographic scan. These clearance rates include elimination of both pulmonary epithelial permeation and the mucociliary clearance of the lungs in normal rabbits. Data represent mean \pm S.D. (n=3) (Ojima F, et al, J. Appl. Therap. Res., 4, 11–20, 2003, Ref. 19, partially modified)

れた肺全体の消失速度 K_{eLung} および rectilinear scan より求めた肺吸収速度 K_{pLung} は、それぞれ平均で 0.0012 min^{-1} および 0.0024 min^{-1} であり、また、相関係数はそれぞれ $0.912-0.920$ および $0.824-0.913$ という比較的良好な値が得られた。粘液輸送速度と考えられる両者の差の K_{mLung} は 0.0009 min^{-1} であった。肺透過性に関しては分子量、脂溶性と水溶性の違いなどに影響を受ける。^{20,21)} これまで、 ^{18}F FDG もしくはグルコースの肺粘膜の透過性については検討されていないため、本検討で得られた

Table 1. Elimination rate constants calculated with the declining rate of radioactivity in the tomographic scan and rectilinear scan after inhalation of ^{18}F FDG in the normal rabbits.

	K_{pLung}	K_{eLung}	K_{mLung}	K_{mTrach}
	0.0012	0.0024	0.0009	0.0317
	(0.0003)	(0.0016)	(0.0009)	(0.0137)
r^2	0.912–0.920		0.824–0.913	

PET scan was performed every 30 min to 240 min after ^{18}F FDG inhalation. K_{pLung} : lung permeability rate constant, K_{eLung} : total lung elimination rate constant, K_{mLung} : mucociliary clearance rate constant in the lung, K_{mTrach} : mucociliary clearance rate constant in the trachea. Data are mean (S.D.). (min^{-1} , n=3) (Ojima F, et al, J. Appl. Therap. Res., 4, 11–20, 2003, Ref. 19)

肺吸収速度が妥当な結果であるかは不明である。なお、水溶性であり、しかも ^{18}F FDG の分子量に比較的近い cyanocobalamine による評価では 0.0013 min^{-1} と本研究で得られた結果に近い数値が報告されている²²⁾ が、 ^{18}F FDG とは細胞膜の通過機構が異なり、直接比較するわけにはいかない。他に動物による粘液輸送能の核医学的な評価法としては、Schlesinger らが ^{99m}Tc 標識 ferric oxide をトレーサーとして検討し、正常ウサギと病態モデルとの消失割合の比として求めているが消失速度として

は報告していない。²³⁻²⁵⁾ そのため本検討結果と直接比較できるデータは報告されておらず、今回の結果の妥当性について更なる検討が必要である。また、本法はウサギのような小動物では立体的に測定できる PET の特性を利用したものであるが、¹⁸FDG 等の PET 用のトレーサーは生体内での集積や代謝を経時的に評価する目的で開発されており、PET 用として活性のないトレーサーは実用化されておらず、本法で粘液輸送能や肺透過性の評価を行う上で生理活性のないトレーサーの開発が今後の課題である。

3. 吸入剤の吸入可能な粒子割合の in vitro による評価方法

吸入剤の開発ならびに製剤の品質管理には in vitro における飛散性試験を行い、製剤に含まれる吸入可能な粒子の割合 (inhalable fraction, IF) を求める必要があり、これまでにいくつかの評価法が開発されている。¹⁶⁾ しかし、これらの試験は in vitro において各ステージに飛散した粒子の粒子径を測定しているが、実際にヒトにおける実際の吸入割合との相関を調べているわけではない。筆者らは ¹⁸FDG 粉末吸入剤を開発し、²⁶⁾ 健康人および COPD 患者での吸入後の分布や揭示変化を求めている。^{27,28)} その試験の際には ¹⁸FDG の製剤試験として調製ごとに MLI での評価を行っており、その飛散性試験結果と吸入直後の rectilinear scan より求めた吸入割合を比較し、IF として評価できるステージについて検討を行っている。²⁹⁾

飛散性の評価に用いた MLI (Fig. 7) 測定条件は吸入器を Throat 部に装着し、60 L/min の速度で 5

秒間吸引として、吸引終了後、吸入器、throat 部、各ステージおよびフィルターに沈着した ¹⁸FDG を回収し、それぞれのステージの飛散割合を求めた。また、吸入直後に口腔内洗浄液ならびに吸入器への残存放射能とカプセルへの充填量から総吸入量を求めた。さらに、吸入直後の rectilinear scan の画像における左右の肺と咽頭部、縦隔部、上部消化管への分布割合から肺への沈着量を求め、ヒトにおける吸入割合とした。

吸入直後の健康人と COPD 患者の正面からの rectilinear scan の画像を Fig. 8 に示した。吸入直後の ¹⁸FDG の分布は、健康人では末梢を含めた肺

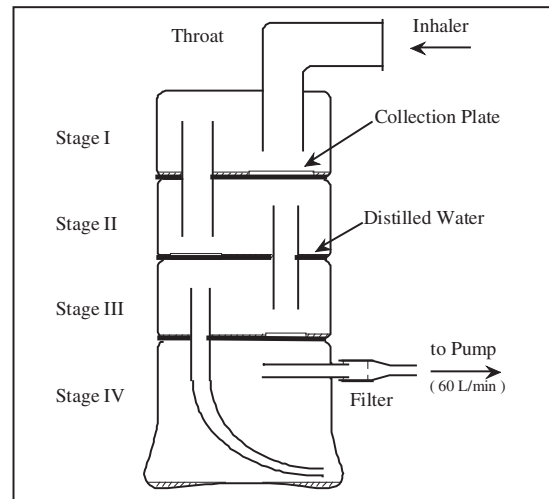
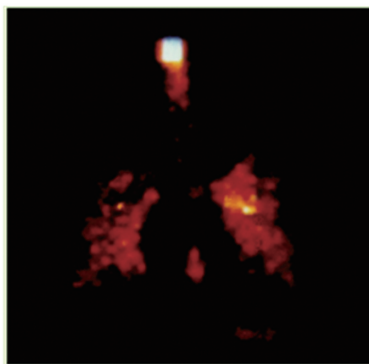
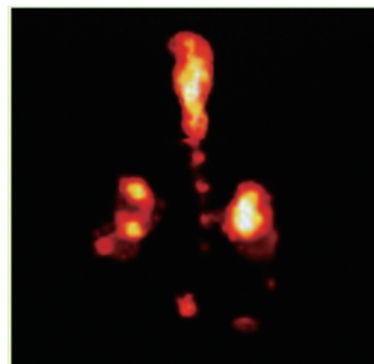


Fig. 7. Diagram showing multistage liquid impinge (MLI). Effective cut-off diameter for 50% collection efficacy of throat, stages I, II, III, IV and the filter were 27.7, 21.2, 7.1, 5.2, 3.3 and 1.9 μ m, respectively at the flow rate of 60 L/min. (Ojima F, J. Appl. Therap. Res., 2, 213-219, 1999, Ref. 29)



Normal Healthy Subject



Patient with COPD

Fig. 8. Rectilinear anteroposterior scan of a normal healthy subject (left) and the patient with COPD (right) just after bolus inhalation of ¹⁸FDG dry powder aerosol. (left: Ojima F, et al, Ann. Nuc. Med., 3, 143-147, 1989, Ref. 26 & right: Ojima F, J. Appl. Therap. Res., 2, 213-219, 1999, Ref. 29)

Table 2. Distribution ratio of the inhaler, both lungs, mediastinum and oropharynx just after inhalation of ^{18}F FDG dry powder aerosol.

Subjects	Inhaler + Capsule	Both Lungs	Mediastinum	Oropharynx
Normals (n=5)	26.7 (10.6)	19.8 (2.7)	4.5 (2.5)	49.0 (12.3)
Patients (n=9)	30.9 (9.6)	16.0 (4.1)	6.2 (3.6)	46.8 (10.2)

Distribution ratios were obtained from rectilinear scan just after bolus inhalation of ^{18}F FDG dry powder aerosol. The distribution ratio of the oropharynx was a sum of those in the oral cavity, stomach and the water washing of the oral cavity. Data represent mean (S.D.). (Ojima F, J. Appl. Therap. Res., 2, 213-219, 1999, Ref. 29)

Table 3. Cumulative distribution ratio (%) in the MLI dispersion analysis in eight experiments.

Stage	Inhaler + Capsule	Throat ~ Filter	Stage I ~ Filter	Stage II ~ Filter	Stage III ~ Filter	Stage IV ~ Filter
Distribution ratio (%)	21.1 (3.0)	78.9 (3.0)	66.4 (3.6)	32.8 (2.7)	19.3 (1.9)	8.5 (1.0)

Dispersion analysis of MLI was performed at flow rate of 60L/min for 5sec. Radioactivity in each stage was counted with an auto well gamma counter. Data represent mean (S.D.). (n=8) (Ojima F, J. Appl. Therap. Res., 2, 213-219, 1999, Ref. 29)

Table 4. Coefficient of the correlation between the cumulative distribution ratio in the multistage liquid impinger and inhalation ratio in the lungs in normal subjects and patients with COPD.

Cumulative Stages	Normal Subjects (n=5)	Patients (n=9)	Total (n=14)
Stage I ~ Filter	0.193	0.344	0.335
Stage II ~ Filter	0.678	0.673	0.654
Stage III ~ Filter	0.559	0.563	0.556
Stage IV ~ Filter	0.050	0.714	0.457

(Ojima F, J. Appl. Therap. Res., 2, 213-219, 1999, Ref. 29)

全体に比較的均等に分布しているのに対し、COPD患者では中心部に多く、末梢に少ないなど分布は不均一であった。また、吸入直後の肺の分布より得られた吸入割合は、健常人では平均で19.8% (15.4-24.8%)、COPD患者では、平均で16.0% (7.3-21.3%)であり、両者の間で有意な差は認められなかった (Table 2)。

MLIによる飛散性試験の結果を Table 3 に示した。また、吸入割合と MLI の各ステージまでの飛散割合の合計の相関係数を Table 4 に示した。ヒトにおける吸入割合に近い値であるのは、MLI のステージ III からフィルターまでの合計 (19.3%) であったが、相関係数が最も良かったのは、ステージ II からフィルターまでの飛散割合の合計であり、これは健常人、患者、両者を合わせた場合でも同様であった。

吸入剤の開発や品質管理に必要な飛散性試験に用いる試験法は、基本的には、吸入器を接続する

アダプターといくつかのステージを有しており、一定の速度で吸引した場合の各ステージまで到達する微粒子の粒子径が測定されている。³⁰⁻³⁵⁾ 近年ではヒトの吸入速度の変化を測定し、コンピュータ制御によって、より実際の吸入パターンに近づけた試験法も行われている。³⁶⁾ しかし、 $10\mu\text{m}$ 以下の粒子であれば吸入可能^{37,38)}とされているが、ヒトが実際に吸入した場合の沈着部位と粒子径の関係についてはこれまで検討されていない。そのため、飛散性試験において、試験装置のどのステージまでの飛散割合に着目すれば、ヒトにおける吸入割合を反映するかはこれまで不明であった。本検討において、吸入剤の飛散性を調べる *in vitro* の試験で最も注目すべきステージが確認された意義は大きく、吸入剤の開発段階、品質試験、ならびに同一薬剤を含む吸入剤の比較試験等に利用できると思われる。なお、ステージ II からフィルターまでの飛散割合の合計とヒトの吸入割合が最

も相関しているとはいうものの、物理的、化学的分析等から見れば満足できる相関係数ではない。しかし、吸入剤は手技によって吸入量が異なり、同じように吸入したとしても全ての人が常に同じ量を吸入できるとは限らない製剤である。通常、吸入量は吸入速度に大きく依存しており、練習しても毎回吸入速度を一定にすることは困難であることが大きな要因である。そのため、物理的、化学的な定量で求めるような検量線の相関係数は望めるものではない。しかし、MLIのステージII以降へ飛散した粒子が多い製剤ほど実際のヒトでの吸入量が多いことは容易に推定される。これは、吸入剤の試作の段階でヒトでの吸入量をその都度調べる必要がなくなることを意味しており、開発速度が速まるだけでなく、ルーチンで行われる吸入剤の製造工程における品質管理試験にも適応できると考えられる。

4. おわりに

PETがある程度の厚みのある断層撮影が可能であることを使用し、ウサギを用いたネブライザーによる¹⁸FDGの吸入後の揭示変化を測定することにより、気道の粘液輸送能と肺からの吸収の同時評価を試みたところ、両者を同時に評価することが可能であると考えられる結果が得られた。さらに、¹⁸Fの半減期は2時間弱と短く、試験の翌日には放射能の影響ない程度まで減衰しており、回収した粘液の分析や肺の病理組織の観察を行うことも可能である。低分子物質の肺吸収は分子量や脂溶性、水溶性の違いで速度が変わり、ウサギにおけるブドウ糖の肺吸収を測定した報告がないため、本研究で得られた結果が妥当かどうか、また、本法が病態の解析、薬効の評価等に应用できるかを明確にするためには正常と病体モデルの比較などのさらなる検討が必要である。

吸入剤は開発や製造工程では主薬粒子径の厳密な管理が行われているが、微粒子になれば凝集や吸湿が起きやすく、主薬の粒子径のみの測定ではヒトにおける吸入割合を推定できない危険性があり、吸入剤の開発やその製剤試験では、本来はヒトにおける吸入量を求める必要があるが、製剤設計の段階や製剤試験において毎回標識した製剤を使いヒトで吸入を行うことは非現実的である。そのため、*in vitro*における飛散性試験が開発されており各ステージのECD50やMMADが測定されて

る¹⁶⁾が、ヒトにおける実際の吸入割合との比較はこれまで行われておらず、どのステージまでの飛散割合を参照すればよいか不明であった。本検討では¹⁸FDG粉末吸入剤の調製ごとに実施しているMLIの試験結果と実際の吸入割合との相関について検討しており、ヒトにおける吸入割合と比較的よく相関していたのはMLIのステージIIからフィルターまでの飛散割合の合計であることが判明し、実際の吸入割合を推定するのに着目すべきステージを示すことができた。これは、今後の吸入剤の開発や製剤試験、比較試験において有用であり、製剤試験としてのみならず同一薬剤の吸入剤の比較試験等にも応用が可能と考えられる。なお、*in vitro*におけるこれらの飛散性試験は、あくまで吸引速度を一定にした吸入剤の品質試験や同一薬剤の製剤を比較する試験^{39,40)}には使用できるが、ヒトにおいて最適な吸入速度を検討する手段としては使用できない⁴¹⁾ことは注意しなければならない。さらに、¹⁸FDG粉末吸入剤によるヒトでの検討では、吸入直後の分布、その後の肺内動態、ならびに血中放射能に関して健常人ならびにCOPD患者の比較を行っている。^{27,28)}吸入直後の¹⁸FDGの分布を調べた、*rectilinear scan*ではCOPD患者では中心部に沈着が多いことが判明している。また、断層撮影像においては、健常人では肺抹消部位の分布が均等であるのに対し、COPD患者においては不均等な分布が認められた²⁸⁾。慢性気管支炎や肺気腫を含むCOPDはその名が示すように、気道に気流を制限する閉塞部位が存在することが特徴であり、これは肺の閉塞部位の描写が可能であること、すなわち、断層撮影像においてCOPDの病変部位の特定できる可能性を示唆していると考えられる。

謝辞 これらの研究に当たり、終始ご鞭撻ならびにご指導を賜りました、元東北大学サイクロトロンラジオアイソトープセンター教授井戸達雄先生に謹んで深謝致します。実験に際し、適切なお助言いただきました新潟大学教授高橋俊博先生、大阪大学大学教授畑澤順先生、元東北大学医学部教授佐々木英忠先生ならびに矢内勝博士、東北大学サイクロトロンアイソトープセンター特任教授伊藤正敏先生、ウサギを使った実験に使用する気管カニューレの提供ならびにアドバイスをいただいた崇城大学特任教授宮田健先生、元熊本大学教

授高濱和夫先生，熊本大学教授甲斐広文先生に感謝申し上げますとともに，東北大学サイクロトロンラジオアイソトープセンターの共同研究者の方々に御礼申し上げます。

REFERENCES

- 1) FDG PET, PET/CT 診療ガイドライン，日本核医学会編 (2014).
- 2) Fukuda H., *J. Tohoku Pharmaceu. Univ.*, **62**, 13–24 (2015).
- 3) Czernin J., Phelps M. E., *Ann. Rev. Med.*, **53**, 89–112 (2002).
- 4) Nabi H. A., Zubeldia J. M., *J. Nuc. Med. Technol.*, **30**, 3–9 (2002).
- 5) Hughes J. M., Rhodes C. G., Brudin L. H., Valind S. O., Pantin C., *Eur. J. Nucl. Med.*, **13**, s37–s41 (1987).
- 6) Miller R. F., O'Doherty M. J., *Eur. J. Nucl. Med.*, **19**, 355–368 (1992).
- 7) Isawa T., Teshima T., Hirano T., Ebina A., Motomiya M., Konno K., *J. Nucl. Med.*, **25**, 447–454 (1984).
- 8) Rees P. J., Shelton D., Chan T. B., *Thorax*, **40**, 603–606 (1985).
- 9) Kennedy S. M., Elwood R. K., Wiggs B. J., Paré P. D., Hogg J. C., *Am. Rev. Respir. Dis.*, **129**, 143–148 (1984).
- 10) Wilkey D. D., Lee P. S., Hass F. J., Gerrity T. R., Yeates D. B., Lourenco R. V., *Arch. Environ. Health*, **35**, 294–303 (1980).
- 11) Bennett W. D., Ilowite J. S., *Am. Rev. Respir. Dis.*, **139**, 1132–1138 (1989).
- 12) Wangenesteen D., Goodman B. E., *Am. Rev. Respir. Dis.*, **127**(Suppl), s40–s44 (1983).
- 13) Schlesinger R. B., Naumann B., Chen L. C., *Health Physics*, **42**, 77–80 (1982).
- 14) Surendrakumar K., Martyn G. P., Hodgers E. C., Jansen M., Blair J. A., *J. Control. Release*, **91**, 385–394 (2003).
- 15) Owens D. R., Zinman B., Bollit G., *Diabet. Med.*, **20**, 886–898 (2003).
- 16) 小嶋文良，仲川義人，吸入剤の評価法，喘息，**12**, 2–7 (1999).
- 17) Staub N. C., *Am. Rev. Respir. Dis.*, **127**, S44–S50 (1983).
- 18) Ojima F., Ido T., Hatazawa J., Itoh M., Shinohara H., Watanuki S., Seo S., Kai H., Takahama K., Ishii T., Nakagawa Y. and Miyata T., *Ann. Nucl. Med.*, **12**, 231–235 (1998).
- 19) Ojima F., Ido T., Hatazawa J., Itoh M., Shinohara H., Watanuki S., Seo S., Kai H., Takahama K., Ishii T., Nakagawa Y. and Miyata T., *J. Appl. Therap. Res.*, **4**, 11–20 (2003).
- 20) Wangensteen D., Goodman B., *Am. Rev. Respir. Dis.*, **127**, S40–S44 (1983).
- 21) Jones G., Royston D., Minty B. D., *Am. Rev. Respir. Dis.*, **127**, S51–S58 (1983).
- 22) Pillay M., Akkermans J. A., Cox PH, *Eur. J. Nucl. Med.*, **13**, 331–334 (1987).
- 23) Schlesinger R. B., Driscoll K. E., *J. Toxicol. Environ. Health*, **20**, 125–134 (1987).
- 24) Schlesinger R. B., *Environ. Res.*, **34**, 268–279 (1984).
- 25) Schlesinger R. B., Chen L.-C., Driscoll K. E., *Toxicology Letters*, **22**, 249–254 (1984).
- 26) Ojima F., Ido T., Takahashi T., Hatazawa J., Ito M., Sasaki H., Yanai M., Aikawa T., Takishima T., Abiko K., Amano M., *Ann. Nuc. Med.*, **3**, 143–147 (1989).
- 27) Hatazawa J., Yanai M., Ito M., Ido T., Ojima F., Takahashi T., Amano M., *J. Comput. Assist. Tomogr.*, **14**, 175–181 (1990).
- 28) Yanai M., Hatazawa J., Ojima F., Sasaki H., Itoh M., Ido T., *Eurp. Respir. J.*, **11**, 1342–1348 (1998).
- 29) Ojima F., Ido T., Hatazawa J., Yanai M., Itoh M., Takahashi T., Aikawa T., Sasaki S., Takishima T., Watanuki S., Seo S., Abiko K., Amano M., Nakagawa Y., *J. Appl. Therap. Res.*, **2**, 213–219 (1999).
- 30) Ilowite J. S., Bennett W. D., Sheetz M. S., Groth M. L., Nierman D. M., *Am. Rev. Respir. Dis.*, **139**, 1139–1143 (1989).
- 31) Ugur Ö., Caner B., Balbay M. D., Ozen H. A., Remzi D., Ulutuncel N., Bekdik C., *Eur. J. Nucl. Med.*, **20**, 114–118 (1993).
- 32) Nilsson K., John J., Lachmann B., Robertson B., Wollmer P., *Acta Anaesthesiol. Scand.*, **41**, 297–303 (1997).
- 33) May K. R., *Bacteriological Reviews*, **30**, 559–570 (1966).
- 34) Padfield J. M., Winterborn I. K., Pover G. M., *J. Pharmacy Pharmacol.*, **35**(Suppl), 10 (1983).
- 35) Hallworth G. W., Westmoreland D. G., *J. Pharmacy Pharmacol.*, **39**, 966–972 (1987).

- 36) Bisgaard H., Klug B., Sumbly B. S., Burnell P. K., *Eur. Respir. J.*, **11**, 1111–1115 (1998).
- 37) Landahl H. D., *Bul. Math. Biophys.*, **12**, 43–56 (1950).
- 38) 可部順三郎, *治療*, **64**, 35–40 (1982).
- 39) Ojima F., Toyoguchi T., Shoji T., Nakagawa Y., *Jpa. J. Allergol.*, **44**, 586–592 (1995).
- 40) Ojima F., Shoji T., Nakagawa Y., *Jpa. J. Allergol.*, **47**, 19–25 (1998).
- 41) Ojima F., Ebihara M., Nakagawa Y., *J. Appl. Therap. Res.*, **2**, 195–203 (1999).