

《原 著》

I-123 IMP 肺集積に関する気管支肺胞洗浄による検討

板坂美代子* 池田 英樹* 八 鋳 直* 加藤 修一*
高橋 敬治* 安井 昭二*

要旨 肺疾患患者10名(肺線維症 4 名, 肺癌 2 名, その他 4 名)を対象に, I-123 IMP の集積部位および肺内動態について検討した. 対象患者に 1.5 mCi の I-123 IMP を静注し, 約 40 分後に気管支肺胞洗浄を施行した. 同時に静脈血を採血した. 気管支肺胞洗浄液 (BAL-T)・洗浄液の上清 (BAL-F)・血清 (B-S) の I-123 IMP の放射活性をウェル型シンチレーション・カウンターにて測定した. 洗浄液の細胞成分 (BAL-C) の放射活性は BAL-T と BAL-F の差より求めた. BAL-T/B-S は平均 6.86, BAL-F/B-S は 4.26, BAL-C/B-S は 2.71 となった.

静注された I-123 IMP は, 肺毛細管内皮細胞に取り込まれた後, 肺胞腔に能動輸送され, さらに肺胞腔内細胞に高率に取り込まれていると考えられた. 疾患肺における I-123 IMP の肺野からの消失の遅延には, 肺毛細管内皮の取り込み機能だけでなく, 肺胞腔への移動と蓄積も関与していると考えられた.

I. はじめに

N-isopropyl-p-iodoamphetamine (I-123 IMP) は脳血流分布測定のために開発された放射性アミンである¹⁾. I-123 IMP は, 肺循環の first pass で 96% が肺毛細管内皮細胞に取り込まれると報告されている²⁾. 肺毛細管内皮細胞に取り込まれた I-123 IMP は, 肺野での放射活性の推移をみると, 最初の 2~3 分間に急速に減衰し, その後はゆっくりとした減衰を示す³⁾. このように高率に肺に取り込まれる性質を利用して, 近年, I-123 IMP を各種肺疾患の診断に応用しようとする研究が試みられ始めている⁴⁻⁹⁾.

これまでわれわれは, 健常者・気管支喘息・肺線維症・アレルギー性肺臓炎・サルコイドーシス(肺野型)患者において I-123 IMP の肺からの排泄を調べ, 疾患肺では I-123 IMP の肺からの排泄が遅延することを報告してきた⁷⁻⁹⁾が, 疾患肺に

おいて I-123 IMP の排泄が遅れる理由は, 未だ不明である.

しかし, 肺線維症・アレルギー性肺臓炎・サルコイドーシス(肺野型)患者では, 胸部 X 線写真で肺野に浸潤影がみられ, 多数の細胞の浸潤が考えられる. そこで, われわれは, 肺への浸潤細胞の影響に着目し, I-123 IMP の肺内での集積部位および肺内動態について検討した.

II. 対象および方法

対象は, 診断のために気管支肺胞洗浄を施行した患者10名である. 男女ともに 5 名ずつで, 51 歳から 78 歳までで, 平均年齢は 63 歳である. 疾患は, 肺線維症 4 名, 肺癌 2 名, シリコーシス・アレルギー性肺臓炎・PIE 症候群・サルコイドーシス各 1 名である. なお, 病変は, 肺線維症 4 名およびシリコーシス・アレルギー性肺臓炎患者では, 全肺野に分布していた. 肺癌の 2 名はいずれも右上葉の弧立性病変であり, PIE 症候群では左下葉に病変が認められた. サルコイドーシスは, 両側肺門部リンパ節腫脹のみで, 肺野には異常陰影は見られなかった.

これらの患者に 1.5 mCi の I-123 IMP を肘静

* 山形大学医学部第一内科

受付: 63 年 8 月 3 日

最終稿受付: 63 年 10 月 17 日

別刷請求先: 山形市飯田西 2-2-2 (☎ 990-23)

山形大学医学部第一内科

板 坂 美代子

脈より静注し、30～50分後に気管支肺胞洗浄を施行した。気管支肺胞洗浄は通常の手技¹⁰⁾に従い、右中葉または左舌葉にて、生理食塩水 50 ml/注入・回収を3回繰り返した。肺癌患者では、病変と反対側、すなわち胸部 X 線所見で正常な部位にて施行した。気管支肺胞洗浄終了と同時に静脈血を採血した。

回収した気管支肺胞洗浄液の一部を 3,000 回転で 5 分間遠心し、その上清を採取した。

気管支肺胞洗浄液 (BAL-T)・洗浄液の上清 (BAL-F)・血清 (B-S) の I-123 IMP の放射活性を、ウェル型シンチレーション・カウンター (ダイナボット RI 研究所製 MINI Well 301 型) にて測定した。気管支肺胞洗浄液の細胞成分 (BAL-C) の放射活性は、BAL-T と BAL-F の差より求めた。

洗浄液中の細胞数は、洗浄液を 0.16% トリパンプルーにて染色し、顕微鏡下で細胞数を測定・算出した。また、メイ・ギムザ染色にて細胞分析を行った。

さらに、2 例において、気管支肺胞洗浄液を 1,500 回転で 5 分間遠心した後、上清を吸引し、沈渣に培養液を加え、細胞を 1×10^6 個/ml、 1×10^5 個/ml、 1×10^4 個/ml ずつ含む溶液を作製し、その放射活性を測定した。

III. 結 果

Table 1 に、BAL-T、BAL-F、BAL-C それぞれの放射活性の B-S の放射活性との比、および洗浄液中の細胞数を示す。BAL-T/B-S は、最小値 2.91、最大値 11.91 で、平均 6.86 であった。BAL-F/B-S では、1.32 から 8.31 に分布し、平均 4.26 となった。BAL-C/B-S では、0.63 から 4.23 で、平均 2.71 であった。

気管支肺胞洗浄は、合計 150 ml の生理食塩水を注入し、平均回収率は 47.4% であった。一例において、激しい咳が出現したため、注入回数を 2 回までとした (Table 1 の症例 10)。気管支肺胞洗浄液中の細胞数は、 15×10^4 /ml から 87×10^4 /ml に分布し、平均は 44×10^4 /ml であった。

Figure 1 に、BAL-C と BAL-F の放射活性の比

(縦軸)と、洗浄液中の細胞数 (横軸) の関係を示す。相関係数は 0.81 で、正の相関を示した ($p < 0.01$)。すなわち、洗浄液中の細胞数の増加に比例し、洗浄液の細胞成分での放射活性も増加していることが認められた。

Figure 2 は、単位細胞あたりの BAL-C/B-S (縦軸)と、洗浄液中の細胞数 (横軸) との関係を示したものである。相関係数は -0.67 となり、負の相関を示した ($p < 0.05$)。すなわち、洗浄液中の細胞数が増加すると、洗浄液の細胞成分の単位細胞あたりの I-123 IMP の取り込みは減少した。

Table 2 に、洗浄液中細胞の濃度を変えた溶液の I-123 IMP の放射活性を示す。細胞濃度と I-123 IMP の放射活性は比例していた。

Table 1 Radioactivity ratio in the BAL and cell number

Subject	Radioactivity ratio			Cell number ($\times 10^4$ /ml)
	BAL-T/ B-S	BAL-F/ B-S	BAL-C/ B-S	
1	6.98	4.46	2.52	24
2	9.64	5.41	4.23	55
3	6.12	2.58	3.59	87
4	11.91	8.31	3.60	15
5	9.28	6.34	2.94	16
6	8.91	5.02	3.89	36
7	3.96	2.28	1.68	41
8	3.17	2.54	0.63	18
9	5.67	4.31	2.42	75
10	2.91	1.32	1.59	75
Mean	6.86	4.26	2.71	44

BAL-T: total BAL liquid

BAL-F: fluid component of BAL

BAL-C=BAL-T-BAL-F

B-S: serum

Table 2 Radioactivity and BAL cell number

Cell number	Radioactivity (count/ml/min)	
	A	B
10^6 /ml	27,844	56,078
10^5 /ml	2,816	4,252
10^4 /ml	nm	466

nm: not measured

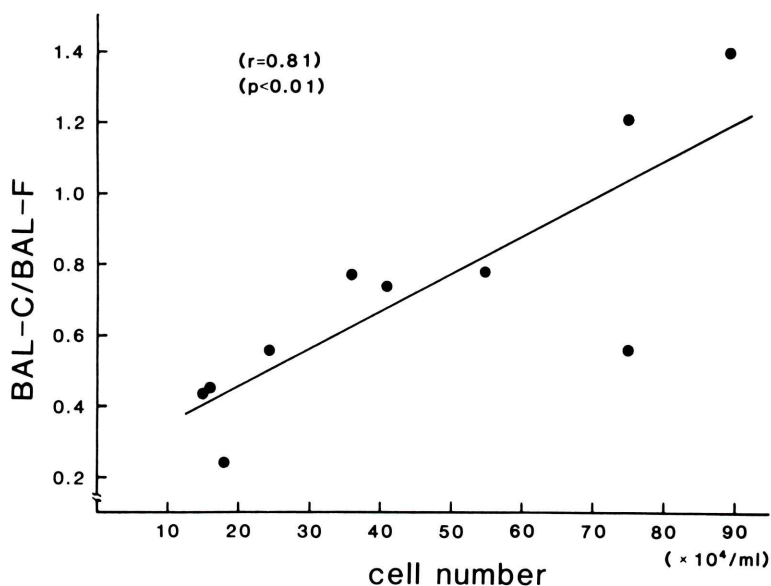


Fig. 1 The relation between the BAL cell number per 1 ml of BAL liquid volume and the (BAL-C/BAL-F) ratio. Least square method was used for the statistical analysis.

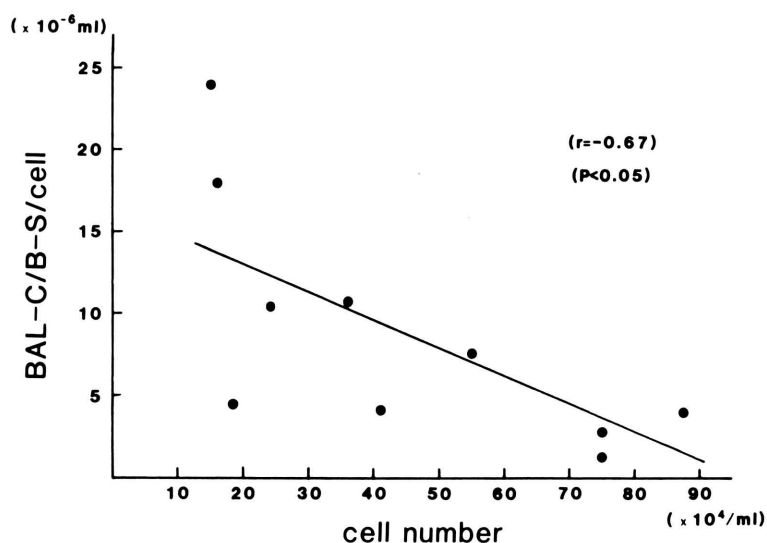


Fig. 2 The relation between the BAL cell number per 1 ml of BAL liquid volume and the (BAL-C/B-S) ratio per BAL cell. Least square method was used for the statistical analysis.

IV. 考 案

従来、肺内での I-123 IMP の動態に関しては、肺毛細管内皮細胞の機能だけが注目されていた^{4,5)}。しかしわれわれは、I-123 IMP の毛細管内皮から血流への再放出が拡散によるものであるならば、肺胞腔側への拡散もあり得ると考えた。これまでわれわれが I-123 IMP の排泄が遅れることを報告してきた疾患、すなわち、肺線維症・アレルギー性肺臓炎・サルコイドーシス(肺野型)では、胸部 X 線写真で肺野に浸潤影が見られ、多数の細胞の浸潤が考えられる。われわれは、肺胞腔へ拡散した I-123 IMP が肺に浸潤した細胞に取り込まれ、これが、疾患肺において I-123 IMP の肺野からの消失が遅延する理由となっている、と予想していた^{7,8)}。

今回の検討から、I-123 IMP が比較的短時間に肺胞腔に移動し、さらに肺胞腔内細胞に取り込まれていることが判明した。BAL-F では血清の 4.26 倍の放射活性がみられたが、気管支肺胞洗浄に際しては洗浄液注入による希釈があるため、実際に肺胞壁表面に存在する I-123 IMP 濃度はさらに濃いものと考えられる。これだけの濃度勾配を生じるには、血管内皮から肺胞腔内に能動輸送されることが必要と考えられる。また、BAL-C の体積はきわめて少ないため、体積あたりの I-123 IMP の放射活性は、血清の 50~100 倍に達していると思われる。すなわち、静注された I-123 IMP は、肺毛細管内皮細胞に取り込まれた後、肺胞腔に能動輸送され、さらに肺胞腔内細胞に高率に取り込まれている、と考えられる。

Table 2 に示すごとく、気管支肺胞洗浄液中の細胞の濃度と I-123 IMP の放射活性が比例すること、および、Fig. 1 に示すごとく、BAL-T 中の BAL-C の占める割合と細胞数も比例することから、I-123 IMP は洗浄液中の細胞に取り込まれていると考えられる。

なお、気管支肺胞洗浄液の細胞分画は、症例により異なっていた。BAL-C の放射活性と細胞分画との相関について検討したが、有意な相関は認

められなかった。すなわち、洗浄液中の細胞の種類による I-123 IMP の取り込みの差異はないものと思われた。

肺は種々のアミン類を代謝している¹¹⁾ことから、肺胞腔内に存在する放射活性が I-123 IMP の代謝物である疑いもある。しかし、体内の I-123 IMP の代謝に関する報告では、静注後 2 時間で 20% が I-123-p-iodoamphetamine (I-123 PIA) に変換され、残りは I-123 IMP のままである¹²⁾。したがって、今回の検討で測定した放射活性は、遊離した I-123 ではなく、I-123 IMP および I-123 PIA によるものと考えられる。

血管内から肺胞腔細胞に到達するまでには、毛細管内皮細胞での取り込み・肺胞腔への輸送・肺胞腔細胞での取り込みの 3 つの過程を経る。疾患肺では、この 3 つの過程のいずれかが、障害あるいは亢進している可能性がある。

気管支肺胞洗浄時の洗浄液による希釈度の差から、単位体積あたりの洗浄液に含まれる細胞数は変化するが、細胞内の放射活性は変化しないと考えると、BAL-C/B-S/cell は、細胞 1 個あたりの I-123 IMP の血清との濃度比となる。Fig. 2 に示す結果は、細胞数の増加に伴い濃度比が小さくなることを示している。すなわち、疾患肺で肺胞腔への細胞浸潤が強くなると、肺胞腔細胞への I-123 IMP の連送の過程に障害が生じていると考えられる。前述のいずれの過程が主因となっているかは、今回の検討では不明であり、今後の研究を要するところである。

また、今回の検討では、気管支喘息患者は対象としていない。気管支喘息患者では、胸部 X 線写真で肺野には浸潤影が見られないため、I-123 IMP の肺からの排泄が遅延する理由として、肺に浸潤した細胞による取り込み以外の原因も考慮しなければならない。気管支喘息患者では、 α 受容体の増加と β 受容体の減少が報告されている¹³⁾ことから、アミン受容体の変化が I-123 IMP の肺からの排泄の遅延に関与していることも考えられる。気管支喘息患者において I-123 IMP の肺からの排泄が遅延する理由の解明には、今後さらに研

究を必要とする。

今回の検討から、I-123 IMP が能動的に肺胞腔へ輸送され、肺実質細胞に高率に取り込まれていることが判明した。I-123 IMP の肺内動態の解析により、肺毛細管内皮細胞機能のみならず、肺胞上皮および肺胞腔細胞の疾患状態における機能異常を、非侵襲的に計測できる可能性が考えられた。

謝辞：稿を終えるにあたり、ご協力いただいた山形大学医学部放射線科駒谷昭夫氏・高橋和榮氏に深く感謝いたします。

文 献

- 1) Winchell HS, Horst WD, Braun L, et al: N-isopropyl-I-123-p-iodoamphetamine: Single-pass brain uptake and washout; binding to brain synaptosomes; and localization in dog and monkey brain. *J Nucl Med* **21**: 947-952, 1980
- 2) Rahimian J, Glass EC, Touya JJ, et al: Measurement of metabolic extraction of tracers in the lung using a multiple indicator dilution technique. *J Nucl Med* **25**: 31-37, 1984
- 3) Touya JJ, Rahimian J, Grubbs HF, et al: A non-invasive procedure for in vivo assay of a lung amine endothelial receptor. *J Nucl Med* **26**: 1302-1307, 1985
- 4) Van zandwijk N, Zwijnenburg A, Hoefnagel CA, et al: N-isopropyl-p[¹²³I]iodoamphetamine, a new agent for lung imaging studies. *Thorax* **41**: 801-803, 1986
- 5) Mena I, Thompson C, Mason G, et al: Lung first-pass extraction of N-isopropyl-[¹²³I]p-amphetamine in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Clin Nucl Med* **9**: 35, 1984 (abstr)
- 6) Akber SF: A noninvasive assessment of pharmacological interaction of amines in the lung. *Nucl Med Commun* **8**: 889-893, 1987
- 7) Ikeda H, Itasaka M, Komatsu M, et al: Simultaneous detection of pulmonary blood flow and amine kinetics by I-123 IMP. *Am Rev Respir Dis* **137**: 162 (suppl), 1988 (abstr)
- 8) Ikeda H, Komatsu M, Sato S, et al: Interstitial lung disease show abnormal I-123 IMP kinetics. *Am Rev Respir Dis* **137**: 454 (suppl), 1988 (abstr)
- 9) Komatsu M, Ikeda H, Sato S, et al: Detection of abnormal amine kinetics in bronchial asthma by I-123 IMP. *Am Rev Respir Dis* **137**: 30 (suppl), 1988 (abstr)
- 10) Reynolds HY, Hewball HH: Analysis of proteins and respiratory cells obtained from human lungs by bronchial lavage. *J Lab Clin Med* **84**: 559-573 1974
- 11) Gillis CN, Pitt BR: The fate of circulating amines within the pulmonary circulation. *Ann Rev Physiol* **44**: 269-281, 1982
- 12) Baldwin RM, Wu JL: In vivo chemistry of iofetamine HCL iodine-123 (IMP). *J Nucl Med* **29**: 122-124, 1988
- 13) Barnes PJ, Doller CT, Macdermott J: Increased pulmonary α -adrenergic and reduced β -adrenergic receptors in experimental asthma. *Nature* **285**: 569-571, 1980

Summary

The Study of the Lung Accumulation of I-123 IMP by the Broncho-alveolar Lavage

Miyoko ITASAKA, Hideki IKEDA, Naoshi YAKUWA,
Shuichi KATO, Keiji TAKAHASHI and Shoji YASUI

The First Department of Internal Medicine, Yamagata University School of Medicine

We studied the accumulated portion and the movement of I-123 IMP in the lung. Ten subjects were studied. They were four patients with fibrosing lung disease, two with lung cancer, and four with other lung disease. They underwent the broncho-alveolar lavage (BAL) for the diagnosis of their disease. 1.5 mCi of I-123 IMP was injected into the ante-cubital vein. The BAL examination was carried out about 40 minutes after the injection of I-123 IMP. The subjects' blood was sampled at the same time. The total BAL liquid (BAL-T) was divided into the fluid component (BAL-F) and the cell component (BAL-C) by centrifugation. The radioactivities in BAL-T, BAL-F, BAL-C, and

serum (B-S) were measured by the well-counter. The average of BAL-T/B-S, BAL-F/B-S and BAL-C/B-S were 6.86, 4.26 and 2.71 respectively.

It was confirmed that I-123 IMP was transported from the pulmonary capillary to the alveolar space and was taken up by the alveolar cells. It was considered that the analysis of the I-123 IMP release from the lung showed not only the endothelial cell uptake function but also the interstitial and material cells' amine transport and uptake function.

Key words: N-isopropyl-p-iodoamphetamine (I-123 IMP), Broncho-alveolar lavage (BAL), Lung, Non-respiratory lung function.