

《原 著》

N-isopropyl-p-iodoamphetamine の肝集積に関する実験的研究

小須田 茂* 河原 俊司** 石橋 章彦** 田村 宏平**
久保 敦司*** 橋本 省三***

要旨 N-isopropyl-p-iodoamphetamine の肝集積機序を解明する目的で、Wister 系雄性ラット 5 匹を用いて、 ^{123}I -IMP 門脈投与による肝動態検査と同系ラット 2 匹を用いて ^{125}I -IMP による肝マイクロオートラジオグラフィを施行した。

^{123}I -IMP 門脈投与により、 ^{123}I -IMP は肝内に高率に摂取され、洗い出しも比較的速やかであった（静注後 10 分の肺/肝カウント比 0.12, 0.15）。塩酸ケタミン 5 mg, 8 mg 負荷により ^{123}I -IMP 肝集積は低下し、静注直後より肺描出がみられた（静注後 10 分の肺/肝カウント比 0.20）。肝マイクロオートラジオグラフィの検討では、黒化度は中心静脈および洞様血管内に認められ、肝実質細胞内には認められなかった。

以上の結果から、肝内中心静脈の内皮細胞内の非特異的アミン受容体の存在が示唆されたが、未だ実験動物数が少なく、今後の研究がまたれる。

I. はじめに

脳血流 スキャン剤である N-isopropyl-p- ^{123}I iodoamphetamine (^{123}I -IMP) は肺、肝に高率に集積することが知られている^{1,2)}。最近では新しい肝スキャン製剤としての可能性も報告^{3,4)}されている。しかし、肝内集積機序については不明である。

今回、われわれは ^{125}I -IMP を用いて、ウィスターラットの肝マイクロオートラジオグラフィを中心とした動物実験を行い、IMP の肝集積機序に関していくつかの知見を得たので報告する。

II. 方 法

1) ^{123}I -IMP 門脈投与による肝動態検査

実験動物として Wister 系雄性ラット 10 週齢 5

匹を用いた。ネンブタール約 0.4 ml を腹腔内投与して麻酔し、開腹にて門脈を露出し、21 G の翼状針を刺入した。

Table 1 に示すごとく、それぞれのラットに $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MAA または ^{123}I -IMP 投与による肝スキャンを行った。うち 2 匹に塩酸ケタミン（ケタラル）負荷による ^{123}I -IMP スキャンを施行した。いずれも投与量は 18.5 MBq (500 μCi) とし、静注と同時に 1 フレーム 5 秒にて 10 分間、コンピュータに入力した。その後、20 分像を撮像した。なお、塩酸ケタミンは 5 mg または 8 mg を ^{123}I -IMP 投与 10 分前に門脈内に緩徐に投与した。

2) ^{125}I -IMP による肝セミマイクロおよびマイクロオートラジオグラフィ

実験動物として Wister 系雄性ラット 8 週齢 2 匹を用いた。Table 2 にその概要を示す。

マイクロオートラジオグラフィは肝を液体窒素で急速に凍結させた後、アプレトン法に従って薄切切片を作製し、凍結下で富士原子核乾板 EM TYPE G OS 15 上に伸展し、凍結下で露出した（露出時間 2 か月）。その後写真処理し染色をした後、マウントし顕微鏡写真 ($\times 800$) を撮影した。また、同時に薄切切片を別に作製し、凍結下で X

* 都立駒込病院放射線診療科

** 国立大蔵病院放射線科

*** 慶應義塾大学医学部放射線科

受付：元年 11 月 24 日

最終稿受付：2 年 3 月 22 日

別刷請求先：東京都文京区本駒込 3-18-22 (☎ 113)

都立駒込病院放射線診療科

小須田 茂

線フィルムと密着，露出させ，セミマイクロオートラジオグラフを作製した（露出時間3週間）。なお， ^{125}I -IMP の比放射能は 37 MBq/mg でラット1匹あたりの投与量は 30.8 kBq/g とした。

III. 結 果

1) ^{125}I -IMP 門脈投与による肝動態検査

Figure 1 および Fig. 2 に ^{125}I -IMP 門脈内投与による RI アンギオグラフィと時間放射能曲線を

示す。塩酸ケタミンを負荷しなかった場合，肝の描出のみで肺の描出は認められなかったのに対し，塩酸ケタミン負荷の場合は ^{125}I -IMP 投与後 20 秒ですでに肺描出が認められ，肝の時間放射能曲線は明らかに下降を示し，肝のそれはわずかであるが上昇を示した。

Table 3 に $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MAA, ^{125}I -IMP 各群の肺／肝カウント比を示す。いずれも10分値，20分値にほとんど差は認められなかったが，塩酸ケタミン負

Table 1 Experimental study plan on liver uptake of ^{125}I -IMP and $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MAA

	Material	Injection site	Radionuclide	Injected dose
Exp. 1	one normal rat	portal vein	$^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MAA	18.5 MBq
Exp. 2	two normal rats	portal vein	^{125}I -IMP	18.5 MBq
Exp. 3	one rat with addition of 5 mg ketamine hydrochloride	portal vein	^{125}I -IMP	18.5 MBq
	one rat with addition of 8 mg ketamine hydrochloride	portal vein	^{125}I -IMP	18.5 MBq

Table 2 Semimicro and microautoradiographies study plan on ^{125}I -IMP liver uptake

	Material	Injection site	Expired time after injection	Explored organ
Exp. 1	normal rat	tail vein	10 min	liver
Exp. 2	normal rat	portal vein	10 min	liver

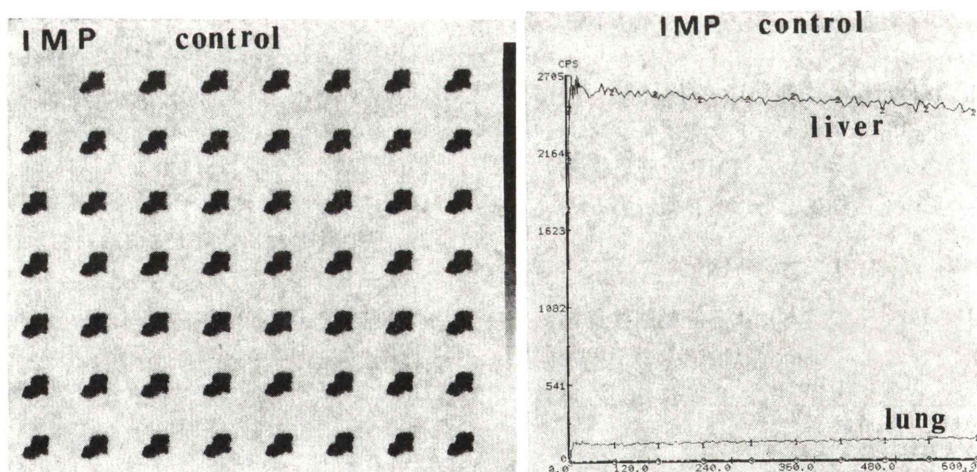


Fig. 1 RN-angiography of the chest and upper abdomen of Wistar rat given 18.5 MBq of ^{125}I -IMP as intra-portal bolus (Left). The RN-angiography (5 sec per frame) shows diffuse, intense liver uptake of ^{125}I -IMP and no visualization of the lung. The time-activity curve over the liver shows prominent retention of ^{125}I -IMP in the liver (Right).

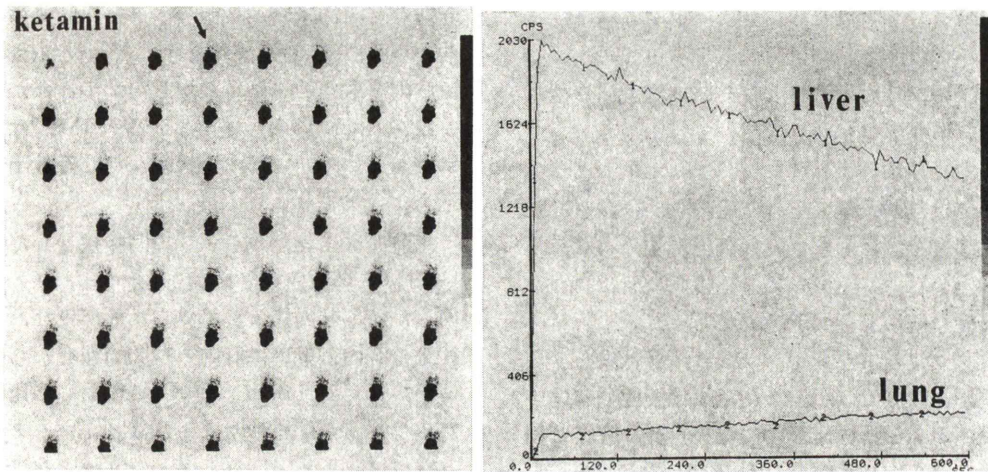


Fig. 2 RN-angiography with the same method as Fig. 1 after an administration of 8 mg of ketamine chloride (Left). Note rapid pulmonary uptake of radiotracer. The time-activity curve shows that ketamine chloride results in lower retention of ^{123}I -IMP in the liver (Right).

Table 3 The lung/liver uptake ratio at 10 and 20 min after the intra-portal administration of ^{123}I -IMP

Post-intra portal injection	MAA	Lung/Liver ratio IMP			
		Control-1	Control-2	Addition of Ketamin	
				5 mg	8 mg
10 min	0.026	0.12	0.15	0.20	0.20
20 min	0.027	0.14	0.16	0.22	0.23

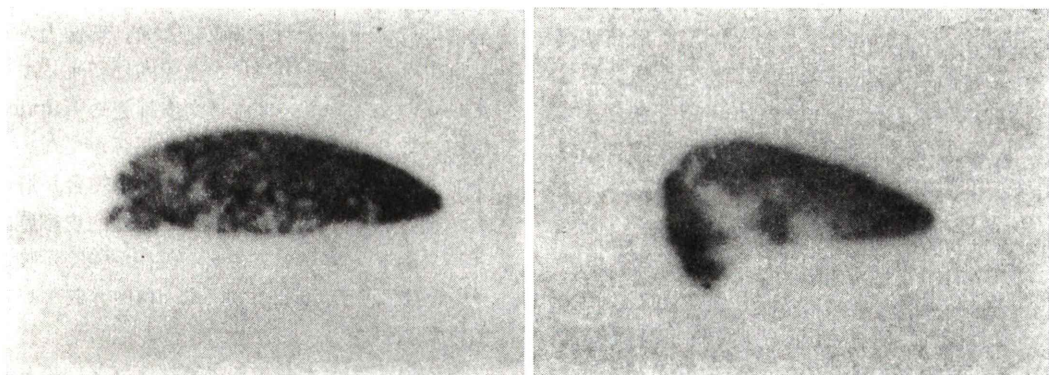


Fig. 3 Semi-microautoradiogram of the Wister rat liver by ^{125}I -IMP. Ten minute images after the intra-tail (Left) and intra-portal (Right) injections show increased grain intensity in the entire liver.

荷ラットでは肺/肝カウント比, 0.20~0.23 を示し, 塩酸ケタミン負荷なし (0.12~0.16) に比較し高値を示した。

2) ^{125}I -IMP による肝セミマイクロおよびマイクロオートグラフィ

門脈内投与10分後の肝セミマイクロオートグラフは尾静脈投与10分後のそれに比較し, きわめて強い黒化濃度を記録した。肝内黒化濃度分布はいずれも均一ではなく, 概して肝葉腹側表面で高く, 背側表面で低かった (Fig. 3)。

肝マイクロオートラジオグラフは尾静脈投与ラット, 門脈内投与ラットともに, 黒化濃度分布は中心静脈内および洞様血管内に認められ, 肝実質細胞内には認められなかった (Fig. 4)。

IV. 考 察

脳血流 スキャン剤として開発された ^{123}I -IMP は新しい肺代謝スキャン剤として注目を集めている一方, 肝スキャン製剤の可能性も示唆されている。周藤ら³⁾ は ^{123}I -IMP が肝細胞癌に集積した症例を報告し, ^{123}I -IMP による肝シンチグラムの有用性を示唆した。また, ^{123}I -IMP 直腸投与により, 門脈・肝動態機能検査の有用性も指摘されている⁴⁾。肝集積の程度は ^{123}I -IMP の脳内再分布にも影響することも報告されている⁵⁾。以上の経緯から, IMP の肝集積機序につき基礎的検討を行うことは有意義と考えられる。

Rahimian, Touya ら^{6,7)} は ^{123}I -IMP 肝集積機序として肺毛細血管内皮細胞内に存在する非特異的アミンレセプター (binding site) の存在を示唆したが, 肝集積機序については今までに報告がみられず, 不明である。

^{123}I -IMP の肝への集積は高く, 静注後15分で投与量の7~15%, 1時間では15~22%である²⁾。肝への集積は主に肺からの洗い出しに由来し, 一部は脳からの洗い出しも関与し, 肝はIMPの貯留臓器的な役割を果たしていると考えられる⁵⁾。

今回のわれわれの検討では, 門脈内に直接投与された ^{123}I -IMP はほとんど全量が肝に捕捉された。しかし, $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MAA と異なり, 肝に捕捉さ

れた ^{123}I -IMP は徐々に洗い出され, 10分後には肝内の時間的減衰から概算すると, 肝集積のうち, 約10~13%が肺に集積を示した。投与後20分では肺内摂取はわずかに増加したにすぎなかった。したがって, 肝内に集積した ^{123}I -IMP は比較的早期かつ速やかに肝内で代謝ないし再放出されると考えられる。

塩酸ケタミンをあらかじめ門脈投与した群では, ^{123}I -IMP 門脈内投与直後から, シンチグラム上明らかに, 肺内摂取が認められた。また, 投与後10分の肝内摂取率は肝内の時間的減衰から概算すると, 16.7%と塩酸ケタミン負荷なしと比較し, 高率であった。塩酸ケタミンはイミプラミン, プロプラノロールと同様, アルカリ性脂溶性アミンであり, 体重600mgのラットに対して塩酸ケタミン5gはヒトでの極量をはるかに超えている。

以上の結果をまとめると, ^{123}I -IMP 門脈投与により, ^{123}I -IMP は肝内に高率に摂取され, 洗い出しも比較的速やかで, 塩酸ケタミン負荷により, ^{123}I -IMP 肝集積が抑制されることになり, Rahimian⁶⁾ や Slosman ら⁸⁾ の肺での実験結果ときわめて類似した結果となる。このことは ^{123}I -IMP 肝集積は, 飽和状態を有する, 特殊な生理化学的結合が肝内に存在することを示唆している。

肝マイクロオートラジオグラフィの検討では, 黒化度は中心静脈内および洞様血管内に認められ, 肝実質細胞内には認められなかった。今回用いた放射性同位元素は ^{125}I であるため, 解像力が十分良好ではなく, ^{125}I -IMP が血管内に留まっているだけなのか, あるいは血管内皮細胞や Kupffer 細胞内に取り込まれているのかは明らかでない。しかし, 前述したごとく, 生理化学的結合が肝内にも示唆されたことを考慮すると血管内皮細胞内に非特異的アミンレセプターの存在が強く示唆され, ^{125}I -IMP がそのレセプターに trap されている可能性が高い。

今回のマイクロオートラジオグラフィは投与後10分の画像であり, それ以後のIMPの肝内分布は明らかでない。 ^{123}I -IMP は脳, 肺, 肝で種々の代謝産物に変換されることが報告^{9,10)} されている。

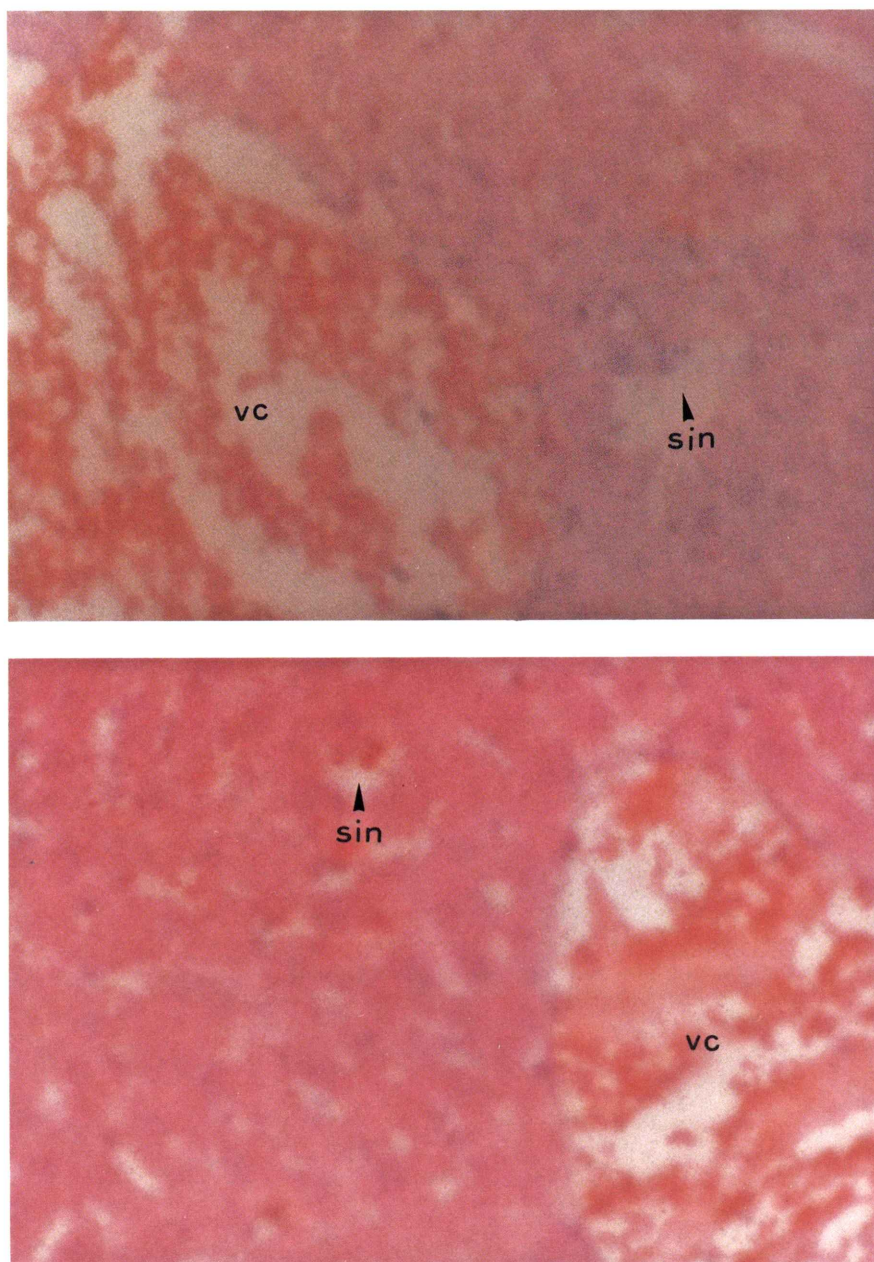


Fig. 4 Microautoradiography of the Wister rat liver by ^{125}I -IMP. Ten minute images after the intra-tail (Upper) and intra-portal (Lower) injections show increased grain intensity in the central vein and sinusoids, not in the liver parenchymal cell.

投与後2時間で、ラット脳内のIMPの20%がp-iodoamphetamineに変換されることから⁹⁾、投与後2時間以降の肝マイクロオートラジオグラフィでは黒化濃度分布が異なる可能性があり、興味をもたれる。しかし、尾静脈投与と門脈投与とでは黒化度に差は認められたが、黒化濃度分布にはほとんど差を認めなかった。IMP代謝産物の同定とその肝内分布について、さらに今後の研究が待たれる。

なお、今回の研究では、実験動物数が少なかったこと、負荷試験は塩酸ケタミンのみでしか行っていないこともあり、今後さらに研究を積み重ねて行きたい。

謝辞：本研究の遂行にあたり、¹²⁵I-IMPを供給していただいた日本メジフィジックス株式会社およびマイクロオートラジオグラフィに協力していただいた生体科学研究所(所長：重松昭世博士)に深謝申し上げます。

文 献

- 1) Holman BL, Zimmerman RE, Schapiro JR, et al: Biodistribution and dosimetry of N-isopropyl-p-(¹²³I)iodoamphetamine in the primate. *J Nucl Med* **24**: 922-931, 1983
- 2) Winchell HS, Baldwin RM, Lin TH: Development of I-123-labeled amines for brain studies: Localization of I-123 iodophenylalkyl amines in rat brain. *J Nucl Med* **21**: 940-946, 1980
- 3) 周藤裕治, 石井 靖, 野口正人, 他: ¹²³I-IMPによる肝シンチグラムの試み. *核医学* **25**: 455-458, 1988
- 4) 柏木 徹, 東 正祥, 井川 宣, 他: ¹²³I-iodoamphetamineを用いた経直腸門脈シンチグラフィによる portosystemic shunt の診断. *核医学* **24**: 1663-1669, 1987
- 5) 佐藤始広, 武田 徹, 外山比南子, 他: N-isopropyl-p-[¹²³I]iodoamphetamineの脳集積と全身動態との関連. *核医学* **26**: 581-589, 1989
- 6) 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
- 7) Touya JJ, Rahimian J, Brubbs DE, et al: A non-invasive procedure for in vivo assay of a lung amine endothelial receptor. *J Nucl Med* **26**: 1302-1307, 1985
- 8) Slosman DO, Brill AB, Polla BS, et al: Evaluation of (Iodine-125)N,N,N'-trimethyl-N'-(2-hydroxy-3-methyl-5-iodobenzyl)-1,3-propanediamine lung uptake using an isolated-perfused lung model. *J Nucl Med* **28**: 203-208, 1987
- 9) Baldwin RM, Wu JL: In vivo chemistry of iofetamine HCl Iodine-123 (IMP). *J Nucl Med* **29**: 122-124, 1988
- 10) Holman BL, Hill TC, Magistretti PL: Brain imaging with emission computed tomography and radio-labeled amines. *Invest Radiol* **17**: 206-215, 1982

Summary

Experimental Study on Liver Accumulation of N-Isopropyl-p-Iodoamphetamine

Shigeru KOSUDA*, Shunji KAWAHARA**, Akihiko ISHIBASHI**,
Kohei TAMURA**, Atsushi KUBO*** and Shozo HASHIMOTO***

**Department of Radiology, Tokyo Metropolitan Komagome Hospital*

***Department of Radiology, Okura National Hospital*

****Department of Radiology, School of Medicine, Keio University*

In order to clarify the mechanism of N-isopropyl-p-iodoamphetamine (IMP) liver accumulation, liver dynamic study by the portal injection of ^{123}I -IMP and liver microautoradiography by ^{125}I -IMP were performed using 5, 2 male rats, respectively.

The initial uptake of ^{123}I -IMP in the liver was very high and thereafter ^{123}I -IMP showed relatively rapid wash-out (count ratio of lung to liver at 10 min after the injection was 0.12, 0.15). On the other hand, the addition of 5 mg, 8 mg ketamine hydrochloride decreased the initial ^{123}I -IMP liver uptake and its lung accumulation was noted

immediately after the injection (count ratio of lung to liver at 10 min was 0.20). Microautoradiography of the liver using ^{125}I -IMP showed grain density in the central vein and sinusoids, but not in the liver parenchymal cell.

These results suggest that non-specific amine receptor (binding site) may exist in the endothelial cell in the central vein, although the number of experimental rats in this series was small for conclusion.

Key words: Microautoradiography, ^{125}I -IMP, ^{123}I -IMP, Liver scanning, Portal vein.