

《原 著》

気管支喘息における ^{123}I -IMP の肺集積

— 初期取り込みと排泄遅延 —

池田 英樹* 小松 幹雄* 清野 秀一* 高橋 敬治*
 安井 昭二* 鞠子美代子**

要旨 ^{123}I -IMP は初回肺循環で肺毛細血管内皮に高率に取り込まれ、その後緩徐に再放出される。今回、肺毛細血管内皮細胞への初回循環での取り込みと ^{123}I -IMP の排泄遅延を対比し、排泄遅延の因子を検討した。対象とした気管支喘息患者では胸部 X 線写真で異常は見られなかったが、正常群に比し排泄遅延が見られた。また疾患群で初期取り込みが不均一となる傾向があり、肺毛細血管内皮細胞の取り込み能の変化の存在が考えられた。しかし初回循環での取り込みと排泄遅延との間に相関関係は見られず、肺毛細血管内皮細胞の取り込み能の変化のみでは排泄遅延を説明しえなかった。

I. はじめに

N-isopropyl-p-[^{123}I]iodoamphetamine(^{123}I -IMP) は初回肺循環で肺に高率に取り込まれ、再び循環血中に放出されることが知られている¹⁻³⁾。近年この ^{123}I -IMP が高率に肺に集積する性質に注目し、肺疾患の診断への応用が試みられ始めている⁴⁻¹³⁾。Amphetamine (AMP) および IMP の肺への取り込み機序に関する報告¹⁴⁻¹⁷⁾ から、肺内のアミン結合部位^{4,18)}あるいはアミン代謝が ^{123}I -IMP の肺への取り込みに関係していると推察される。ところが AMP, IMP の肺内動態^{14,17)} および代謝¹⁹⁾の詳細な検討は少なく、人疾患肺での排泄遅延あるいは異常集積の機序および組織学的な集積部位²⁰⁾の検討は推測の域を脱していない。

今回、われわれは静注直後の肺への取り込みと排泄遅延との関連の有無を解析し、排泄遅延が肺

毛細血管内皮細胞の取り込み能の変化のみで説明しうるか検討した。

II. 対 象

対象は健常非喫煙男子 5 名と気管支喘息患者 44 名(男性 29 名, 女性 15 名)とした。全例胸部 X 線写真撮影を行い異常陰影のないことを確認した。測定に先立ち検査の目的および内容について説明し了解を得た。

III. 方 法

被検者を仰臥位にして ^{123}I -IMP (0.225 mg, 55.5 MBq (1.5 mCi)) を急速静注し、肺野での放射活性を 3 frame/min, 32×32 matrix size で 30 分間データ採取した。その後 185 MBq (5 mCi) の $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MAA を静注して肺血流分布を測定した。この $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MAA イメージの pixel の最高カウント値の 30% 以上のカウントを有する pixel の部位を関心領域 (ROI) とした。

静注後初期の肺野への ^{123}I -IMP 集積の分布を肺血流分布で正規化して、単位血流あたりの ^{123}I -IMP の取り込み (IMP/Tc 比) を各 pixel 毎に算出した。各 pixel の IMP/Tc 比は次式により算出した。なお ^{123}I -IMP の画像は全肺野でのカウントが

* 山形大学医学部内科学第一講座

** 同 臨床検査医学講座

受付: 2 年 3 月 2 日

最終稿受付: 2 年 5 月 2 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

池田 英 樹

Table 1 Distribution of T 1/2 value

T 1/2 (min)	20-	25-	30-	35-	40-	45-	50-	55-	60-	65-	70-
normal (n=5)	6	31	34	20	7	3					
patient (n=44)	3	13	19	18	14	10	7	5	6	2	8

T 1/2 value is divided at every 5 min, and the number indicates the percentage of pixel in each range of half time.

(n): the number of subjects

Table 2 Correlation between T 1/2 and IMP/Tc ratio

patient	r	patient	r
1	0.02	23	0.21
2	0.02	24	0.21
3	0.03	25	0.22
4	0.06	26	0.22
5	0.07	27	0.23
6	0.07	28	0.25
7	0.07	29	0.25
8	0.09	30	0.27
9	0.10	31	0.29
10	0.10	32	0.30
11	0.10	33	0.30
12	0.11	34	0.30
13	0.14	35	0.30
14	0.14	36	0.31
15	0.14	37	0.31
16	0.14	38	0.36
17	0.15	39	0.36
18	0.15	40	0.40*
19	0.16	41	0.44*
20	0.18	42	0.46**
21	0.18	43	0.46**
22	0.19	44	0.47**

r: correlation coefficient

*p<0.05 **p<0.01

関係数を示した。危険率5%以内で相関の見られた症例は44例中5例のみであった。さらにその相関係数も最高でr=0.47と低い値であった。IMP/Tc比の分散(S.D.)は健常群で5.1-12.2(平均9.2)疾患群で6.7-22.8(平均10.1)と疾患群で不均一となる傾向が見られた。

V. 考 案

近年 ¹²³I-IMP の肺集積に注目し各種疾患での動態を観測した報告が多数見られる。われわれも肺線維症で X 線所見と洗いだしの遅延に相関の見られることを報告した^{21,22)}。また静注した ¹²³I-

IMP が短時間で肺胸腔に移動し肺泡マクロファージに高率に吸着することを見いだした²⁰⁾。従来の多くの報告は肺毛細血管内皮の取り込み機能の亢進が異常集積の原因と推察していた。しかし肺内での ¹²³I-IMP の動態にはアミン代謝酵素の分布や内皮以外の細胞の機能にも注目する必要があると考えられる。また洗いだしの遅延(T 1/2値の増加)が肺毛細血管内皮以外の間質および肺胸腔への ¹²³I-IMP の移行²⁰⁾によるものか、あるいは肺毛細血管内皮への貯留の亢進によるものかも未だ明かではない。今回は ¹²³I-IMP の肺集積の第一段階の肺毛細血管内皮の機能について検討した。今回の投与量(0.225 mg, 60-30 μg/kg)では Touya らの報告⁴⁾から毛細血管内皮への取り込みが飽和状態に達するとは考えられない。また今回のデータ収集は各フレームを20秒間の記録から作成している為、第2フレームには取り込み相と放出相が含まれている。そこで肺毛細血管内皮の取り込み機能が亢進しているならば放出された ¹²³I-IMP が近傍の内皮細胞へ再吸収され、放射活性が高値となると考えられる。また肺毛細血管からの放出速度の減少によっても放射活性の増加が生じうる。すなわち初期画像は肺毛細血管内皮機能に強く依存していると考えられた。そこで毛細血管内皮の取り込み能が変化しているのならば単位血流あたりの ¹²³I-IMP の初期取り込み画像に差異のあることを予想し本検討を行った。今回 ^{99m}Tc-MAA の分布が肺血流量分布を表していると思われ、単位血流当りの ¹²³I-IMP の取り込み(IMP/Tc比)を測定した。また対象に胸部 X 線写真で異常陰影の見られない気管支喘息患者を使用し、T 1/2 の変化に影響を及ぼす因子を減らした。正常者において IMP/Tc 比を見ると、縦隔・胸

Table 3 ^{123}I IMP in peripheral blood

Subject	Artery	Vein
1	6,518	6,119
2	4,500	4,107
3	4,684	4,332
Mean	5,234	4,853

Each number indicates the ^{123}I activity (cpm/ml) in each total blood sample.

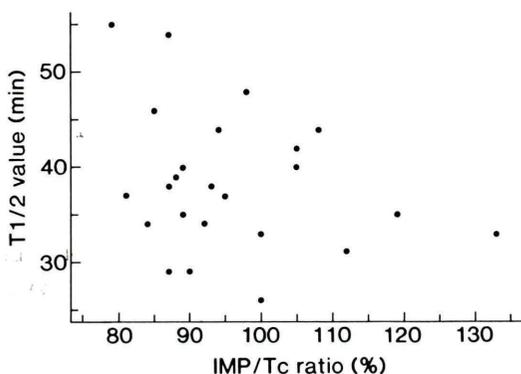


Fig. 3 Correlation between the T 1/2 and the IMP/Tc ratio in a patient.

壁辺縁・横隔膜近傍で IMP/Tc 比が高くでた。これは肺を通過した⁴⁾, ^{123}I -IMP が他の血流の多い臓器に分布したためと考えられた。また人で肘動脈血と肘静脈血の ^{123}I -IMP 濃度を比較すると Table 3 に示すように静脈血で 7.3% 低くなり、僅かながら末梢組織への ^{123}I -IMP の取り込みが認められた。そこで今回の目的である T 1/2 値と IMP/Tc 比の対比は ^{123}I -IMP の他臓器への取り込みの影響の少ないと考えられる胸壁および縦隔の近辺を除いた右中上肺野にて行った (Fig. 3)。

今回は ^{123}I -IMP の肺内動態測定後に $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MAA を静注して血流分布を測定したため、両アイソトープ間の干渉が問題となる。しかしシンチレーションカメラの peak および window をそれぞれのエネルギーレベルに設定することにより、実際には ^{123}I -IMP の散乱線のみが問題となった。そこで ^{123}I -IMP の画像を $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MAA 用の peak および window で実測したところ、解析対象部位では $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MAA の画像に 1.6-2.5% の影響を与

えるのみであった。したがって、IMP/Tc 比と T 1/2 値の相関への影響は無視できると考えた。

IMP/Tc 比は疾患群では標準偏差 (SD) が正常群より大きい症例があり、肺内の部位により ^{123}I -IMP の取り込みに差異のあることが考えられた。 ^{123}I -IMP の洗いだしが遅延している事実を含めて気管支喘息患者における肺内アミン動態あるいは代謝変化の存在が考えられた。しかし IMP/Tc 比と ^{123}I -IMP の肺野からの消失速度 (T 1/2 値) を比較したところきわめて低い相関関係であり、洗いだしの遅延は肺毛細血管内皮細胞の取り込み能の変化のみでは説明され得ないと考えられた。

アンフェタミンが mono-amine oxidase の A-type (MAO-A) の阻害作用があり²³⁾, 人の線維芽細胞が MAO-A を多く持つ²⁴⁾ ことが知られている。またブレオマイシン投与による線維芽細胞の刺激により MAO-A 活性の増加²⁵⁾ が報告されている。さらにオートラジオグラフィで肺胞間質細胞に ^{123}I -IMP が再分布することが確認されている²⁶⁾。これらの報告を考慮に入れると, ^{123}I -IMP の集積の機序および部位の検討には肺毛細血管内皮からの放出過程のみならず ^{123}I -IMP と結合する酵素あるいは細胞の分布の検討も必要と考えられる。今後の検討で疾患肺における ^{123}I -IMP の肺集積の機序および部位を明かにしたい。

謝辞 稿を終えるにあたり、データ収集に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, 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
- 2) Winchell HS, Horst WD, Braun L, et al: N-isopropyl-[^{123}I]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
- 3) Holman BL, Lee RGL, Hill TC, et al: A comparison of two cerebral perfusion tracers, N-isopropyl I-123 p-iodoamphetamine and I-123

- HIPDM in the human. *J Nucl Med* **25**: 25–30, 1984
- 4) Touya JJ, Rahimian J, Grubbs DE, Corbus HF, Bennet LR: A noninvasive procedure for in vivo assay of lung amine endothelial receptor. *J Nucl Med* **26**: 1302–1307, 1985
 - 5) Van Zandwijk N, Zwijnenburg A, Hoefnagel CA, Marcuse HR: N-isopropyl-p- ^{123}I iodoamphetamine, a new agent for lung imaging studie. *Thorax* **41**: 801–803, 1986
 - 6) Ikeda H, Komatsu M, Sato S, Takahashi K, Yasui S: Interstitial lung disease show abnormal I-123 IMP kinetics. *Am Rev Respir Dis* **137**: 162 (suppl), 1988 (abstr)
 - 7) 伊藤健吾, 池田 充, 牧野直樹, 他: I-123 IMP の肺集積を利用した肺シンチグラフィの試み. *核医学* **25**: 77–82, 1988
 - 8) 中條政敬, 島田受理夫, 下園美千子, 他: 限局性肺疾患における経時的 ^{123}I -IMP 肺イメージングの検討. *核医学* **25**: 441–450, 1988
 - 9) 菅 一能, 松本常雄, 中西 敬, 他: ^{123}I -IMP 肺シンチグラフィにおける異常集積機序の臨床的検討. *核医学* **25**: 625, 632, 1988
 - 10) 小須田茂, 河原俊司, 石橋章彦, 他: N-isopropyl-p- ^{123}I iodoamphetamine による肺動態シンチグラフィの因子分析. *核医学* **26**: 271–278, 1989
 - 11) 末松 徹, 檜林 勇, 高田佳木, 他: 肺癌および炎症性肺疾患における ^{123}I -IMP 肺シンチグラフィ delayed 像の検討. *核医学* **26**: 45–53, 1989
 - 12) 謝花正信: ^{123}I -IMP の肺集積の検討. *核医学* **26**: 515–522, 1989
 - 13) Ikeda H, Mariko M, Komatsu M, Takahashi K, Yasui S, Takahashi K: Prolonged ^{123}I -IMP retention in pulmonary disease. *Eur J Nucl Med* **15**: 646–648, 1989
 - 14) Orton TC, Anderson MW, Pickett RD, Eling TE, Fouts JR: Xenobiotic accumulation and metabolism by isolated perfused rabbit lungs. *J Pharmacol Exp Ther* **186**: 482–497, 1973
 - 15) Anderson MW, Orton TC, Pickett RD, Eling TE: Accumulation of amines in the isolated perfused rabbit lung *J Pharmacol Exp Ther* **189**: 456–466, 1974
 - 16) Gillis CN, Pitt BR: The fate of circulating amines within the pulmonary circulation. *Ann Rev Physiol* **44**: 269–281, 1982
 - 17) Moretti JL, Holman BL, Delmon L, et al: Effect of antidepressant and narcoleptic drugs on N-isopropyl-p-iodoamphetamine biodistribution in animals. *J Nucl Med* **28**: 354–359, 1987
 - 18) Baldwin RM, Wu J: In vivo chemistry of iophetamine HCL iodine-123 (IMP). *J Nucl Med* **29**: 122–124, 1988
 - 19) 坂坂美代子, 池田英樹, 高橋敬治, 他: I-123 IMP 肺集積に関する気管支肺胞洗滌による検討. *核医学* **26**: 189–194, 1989
 - 20) 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
 - 21) 池田英樹, 鞠子美代子, 高橋敬治: I-123 IMP の肺集積. *呼吸* **8**: 1165–1169, 1989
 - 22) 池田英樹, 清野秀一, 鞠子美代子, 他: ^{123}I -IMP 肺内動態の解析および肺疾患診断への応用. *臨床放射線* **35**: 243–247, 1990
 - 23) Mantle TJ, Tipton KF, Garrett NJ: Inhibition of monoamine oxidase by amphetamine and related compounds. *Biochem Pharmac* **25**: 2073–2077, 1976
 - 24) Roth JR, Breakefield XO, Castiglione CM: Monoamine oxidase and catechol-o-methyltransferase activities in cultured human skin fibroblasts. *Life Sci* **19**: 1705–1710, 1976
 - 25) Hayes B, Counts DF, Kelly J, Clarke DE: A study of amine oxidases in bleomycin-induced pulmonary fibrosis. *Biochem Pharmac* **32**: 2347–2350, 1983
 - 26) 小須田茂, 河原俊司, 石橋章彦, 他: N-isopropyl-p-iodoamphetamine の肺集積に関する実験的研究. *核医学* **27**: 149–153, 1990

Summary

^{123}I -IMP Accumulation in the Lung with Bronchial Asthma —Early Uptake and Delayed Washout—

Hideki IKEDA*, Mikio KOMATSU*, Shuichi SEINO*, Keiji TAKAHASHI*,
Shoji YASUI* and Miyoko MARIKO**

**The First Department of Internal Medicine and **The Department of Laboratory Medicine,
Yamagata University School of Medicine*

^{123}I -IMP is taken up by the pulmonary capillary endothelial cells during the first pass through the lung, and is slowly released from them. To look up the factors which influence on the prolonged ^{123}I -IMP retention in the diseased lung, we examined the correlation between the ^{123}I -IMP uptake during the first pass and the ^{123}I -IMP retention. Patients with bronchial asthma had no abnormal finding in the chest X-ray photograph. However ^{123}I -IMP release from their lungs was delayed. Some patients show a tendency that

^{123}I -IMP uptake during the first pass was uneven, which suggested the change in amine uptake function of endothelial cells. However their correlation coefficients between the uptake during the first pass and the prolonged retention were very small. It was considered that the prolonged ^{123}I -IMP retention in the diseased lung was not explained only by the change in uptake function of pulmonary capillary endothelial cell.

Key words: ^{123}I -IMP, bronchial asthma, pulmonary capillary endothelial cell.