

## 《原 著》

<sup>123</sup>I-IMP 肺クリアランスの喫煙による影響

加藤 邦彦\* 高橋 恒男\*

**要旨** IMP は活性アミンの 1 つであり肺で代謝を受けるが、肺病変によりその代謝過程に異常をおこすと考えられる。今回、われわれは健康な非喫煙者 5 名と喫煙者 9 名を対象に <sup>123</sup>I-IMP 肺シンチグラフィを行い、<sup>123</sup>I-IMP の肺内動態を比較検討した。<sup>123</sup>I-IMP 111 MBq (3 mCi) を肘静脈から急速静注し、1 frame/min で 60 分間のデータ収集を行い各 pixel ごとの時間放射能曲線を  $C(t) = A_1 e^{-k_1 t} + A_2 e^{-k_2 t}$  の 2 コンパートメントモデルにて解析した。その結果、喫煙者では非喫煙者に比して有意に <sup>123</sup>I-IMP の肺からの洗い出しの遅延を認め、また洗い出し率と 1 日の喫煙本数との間に良好な負の相関がみられ喫煙による急性肺障害が示唆された。<sup>123</sup>I-IMP 肺シンチグラフィは、喫煙による肺障害を非侵襲的に早期に見つける可能性があると思われた。

## I. はじめに

*N-isopropyl-p-I-123-iodoamphetamine (*<sup>123</sup>I-IMP)

 は、脳血流測定用に開発された放射性薬剤であるが、初回循環で肺に高率に取り込まれることが知られている<sup>1)</sup>。IMP は脂溶性の活性アミンであり主に肺で代謝を受けるが<sup>2)</sup>、肺組織に何らかの病変が存在するとその代謝過程に異変を来すと考えられ、これまで種々の肺疾患について <sup>123</sup>I-IMP 肺シンチグラフィが臨床応用され、その有用性が報告されている。一方、喫煙の肺に与える影響もこれまで種々の方面から検討がなされており<sup>3~5)</sup>、その呼吸器障害の機序についても解明されつつある。今回、われわれは <sup>123</sup>I-IMP 肺血流シンチグラフィにより、喫煙が肺のアミン代謝に与える影響を 2 コンパートメントモデルにて解析し、いくつかの知見を得たので報告する。

## II. 対象および方法

対象は肺疾患を有しない非喫煙男子 5 名（平均年齢  $23.8 \pm 5.5$  歳）と、喫煙男子 9 名（平均年齢  $34.4 \pm 6.9$  歳、平均喫煙期間  $13.1 \pm 4.9$  年）である。対象者はすべて自覚症状なく、既往歴に特記事項をみず、理学的所見、胸部 X 線像、肺機能検査値は正常であった。また、検査にあたり喫煙者は検査前 12 時間以上の禁煙を指示した。

方法は被検者を背臥位にして 15 分以上の安静後、<sup>123</sup>I-IMP 111 MBq (3 mCi) を肘静脈より急速静注し、胸部背面に設置したガンマカメラ (HITACHI-GAMMA-VIEW-H) およびこれとオンラインされたデータ処理装置 (Informatik SIMIS-3) にて、 $64 \times 64$  matrix size で 1 分間に 1 frame の割合で 60 分間のデータ収集を行った。肺への初期分布画像から両肺野全体の閑心領域 (ROI) を設定し <sup>123</sup>I-IMP の肺洗い出し曲線を得た。ROI 内の総カウント数の時間放射能曲線を  $C(t) = A_1 e^{-k_1 t} + A_2 e^{-k_2 t}$  から成る 2 コンパートメントの式に近似し、5 分までの fast phase と 10 分以降の slow phase にて解析した (Fig. 1)。fast phase と slow phase の各 phase における洗い出し率を  $k_1, k_2$  (1/minute) とし、また各 phase に

\* 岩手医科大学放射線科

受付：2年1月8日

最終稿受付：2年5月30日

別刷請求先：岩手県盛岡市内丸 19-1 (〒020)

岩手医科大学放射線科

加藤 邦彦

おける肺への分布量を  $A_1, A_2$  (count) として定量化を試みた。さらに、functional image として各 pixel 每に  $k_1, k_2$  および  $A_1, A_2$  の値を求め、それそれをカラースケールで表し肺野における分布を示した。

### III. 結 果

非喫煙例における 1 分毎の sequential image は両側肺野からの速やかな洗い出しを示し (Fig. 2), 喫煙例においては洗い出しの遅延が示された (Fig. 3)。

非喫煙群における  $A_1$  は  $20,800 \pm 5,590$ ,  $A_2$  は  $71,100 \pm 19,400$ ,  $k_1$  は  $0.168 \pm 0.0193$ ,  $k_2$  は  $0.0109 \pm 0.00102$  であった。これに対し喫煙群では  $A_1$  は  $8,560 \pm 3,690$ ,  $A_2$  は  $78,600 \pm 17,200$ ,  $k_1$  は  $0.168 \pm 0.0552$ ,  $k_2$  は  $0.00874 \pm 0.00214$  で, fast phase の肺洗い出し率  $k_1$  は非喫煙群との間に有意差はみられなかったが, slow phase の肺洗い出し率  $k_2$  について非喫煙群との間に有意差を認めた (Fig. 4)。また喫煙群では、一日の喫煙本数と  $k_1, k_2$  との間にそれぞれ  $r = -0.70$  ( $p < 0.01$ ),  $-0.81$  ( $p < 0.01$ ) と良好な負の相関がみられた (Fig. 5)。また  $A_1$  との間にも  $r = -0.72$  ( $p < 0.01$ ) と良好な負の相関がみられ、 $A_2$  とは  $r = 0.60$  ( $p < 0.01$ ) と正の相関がみられた (Fig. 6)。

### IV. 症 例 星 示

症例は27歳男性で、一日の喫煙本数が60本の高度な喫煙例であったが、諸肺機能検査値は全て正常であった。sequential image では両側の肺野からの洗い出しの遅延を認めた。洗い出し率  $k_1$  は  $0.0858$ ,  $k_2$  は  $0.00720$  と著しく低下しており、時間放射能曲線を同年齢の典型的な非喫煙例と比べると本症例では著明な洗い出しの遅延が示された (Fig. 7)。functional image では、非喫煙例の  $A_1, A_2$  および  $k_1, k_2$  の分布が両側肺野共に均一であったのに対し (Fig. 8A), 本症例では  $A_1, k_2$  については特に不均一な分布を認めた (Fig. 8B)。

### V. 考 察

$^{123}\text{I-IMP}$  の肺への集積機序および集積部位についてはこれまで種々の検討がなされている。Touya ら<sup>6)</sup> は IMP の肺への集積は肺毛細血管内皮細胞のアミンレセプターを介する active process によるところ、種々の肺疾患における肺毛細血管内皮細胞の障害を  $^{123}\text{I-IMP}$  により評価しようと報告している。一方、末松ら<sup>7)</sup> は放射線肺臓炎で30分後の delayed image にて  $^{123}\text{I-IMP}$  の集積の増加をみた症例を報告し、これら肺毛細血管内皮細胞が障害される病態において  $^{123}\text{I-IMP}$  の集積の増加した機序として、間質や肺胞腔への移行の可能性があるとしている。

IMP の代謝は主に mixed function oxydase (MFO) system によると考えられており、この経路は肺毛細血管内皮細胞のほか、肺胞マクロファージ、肺胞上皮細胞にも存在するとされている<sup>2)</sup>。ゆえに、これらの細胞が障害を受けることにより、アミン類を含めた活性物質の代謝が阻害されると考えられる。一方、喫煙の影響として、組織学的に早期に肺毛細血管透過性の亢進が起こり、基底膜を越えて肺胞隔内へ血漿の浸出がみられ炎症細胞の増殖が起こるとされ<sup>8,9)</sup>、さらに喫煙者において気管支肺胞洗浄液中に肺胞マクロファージが増加していたとの報告もあることから<sup>4,10)</sup>  $^{123}\text{I-IMP}$  が病巣部にてアミンレセプターのみならず間質や肺胞腔内にも集積する可能性がある。これらの考えに基づいて、われわれは  $^{123}\text{I-IMP}$  の肺からの洗い出し過程を fast phase および slow phase の 2 コンパートメントモデルにて解析した。静注された IMP は 5 分までには約 90% が肺へ集積する<sup>11)</sup> ことから時間放射能曲線における fast phase での急激な変化は主に肺血流を反映し、また以後の slow phase での変化は間質および肺胞腔への集積と洗い出しを示すと考えられる。slow phase での洗い出し率  $k_2$  は非喫煙者と喫煙者との間に有意差がみられたことから、喫煙者においては slow phase における肺からの  $^{123}\text{I-IMP}$  の洗い出しが遅れていると考えられる。

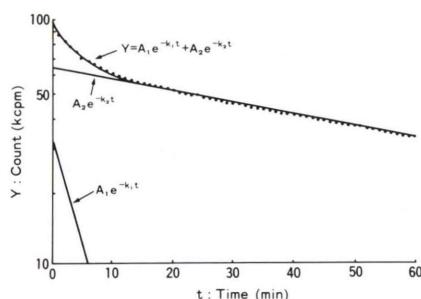


Fig. 1 Time-activity curve obtained over both lung fields in a non-smoker. The experimental time-activity curve is adequately described by two exponential compartments.

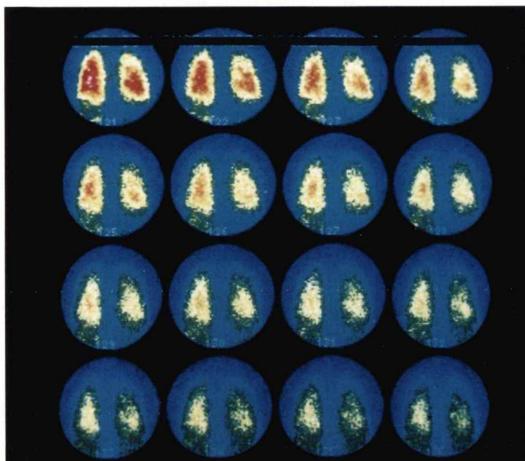


Fig. 2 <sup>123</sup>I-IMP sequential image of the lung obtained in a non-smoker.

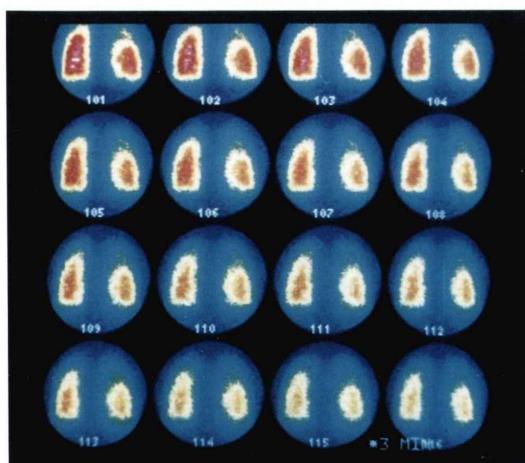


Fig. 3 <sup>123</sup>I-IMP sequential image of the lung obtained in a smoker.

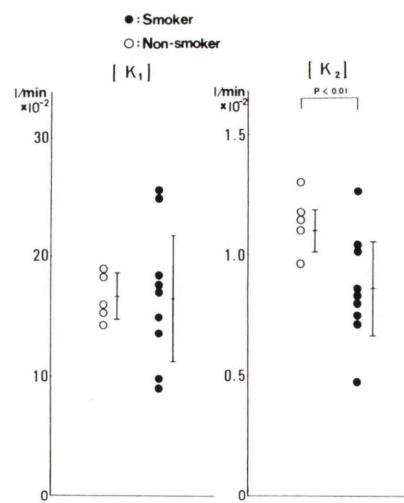


Fig. 4 The comparison of  $k_1$  and  $k_2$  between smokers and non-smokers.

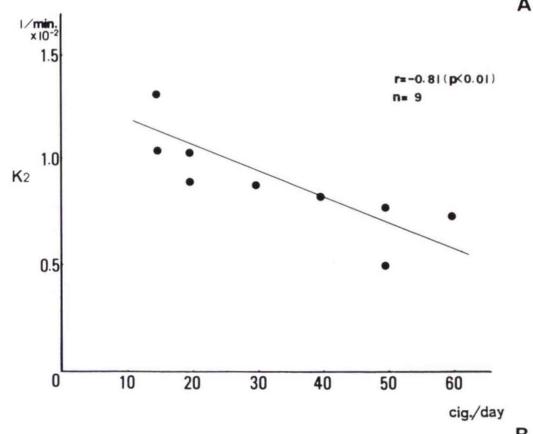
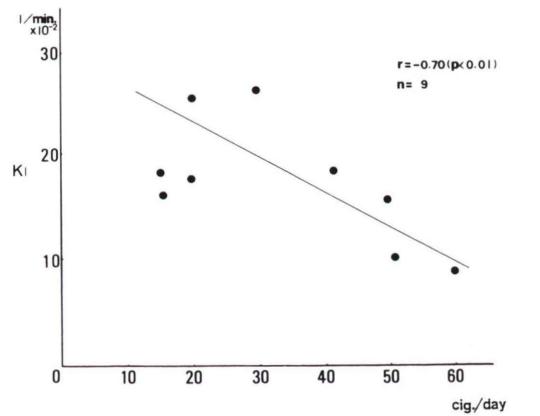


Fig. 5 Relationship between  $k_1$  and the number of cigarettes per day (A), and  $k_2$  and the number of cigarettes per day (B).

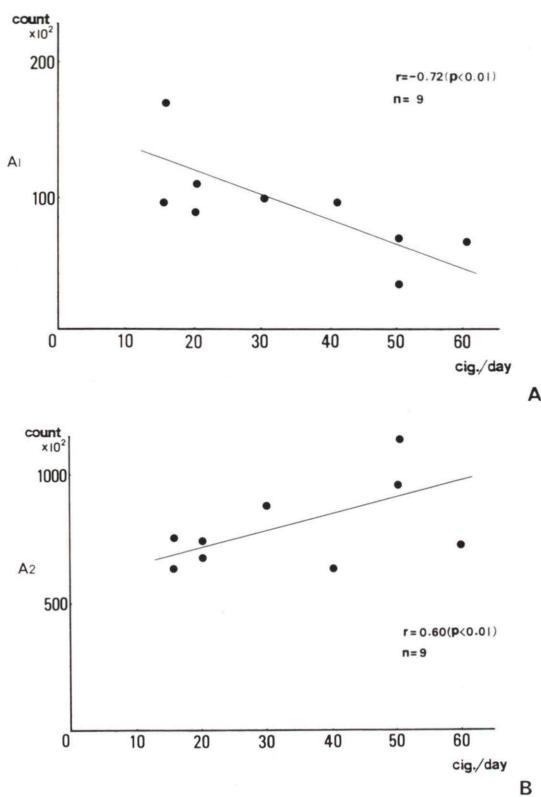


Fig. 6 Relationship between A<sub>1</sub> and the number of cigarettes per day (A), and A<sub>2</sub> and the number of cigarettes per day (B).

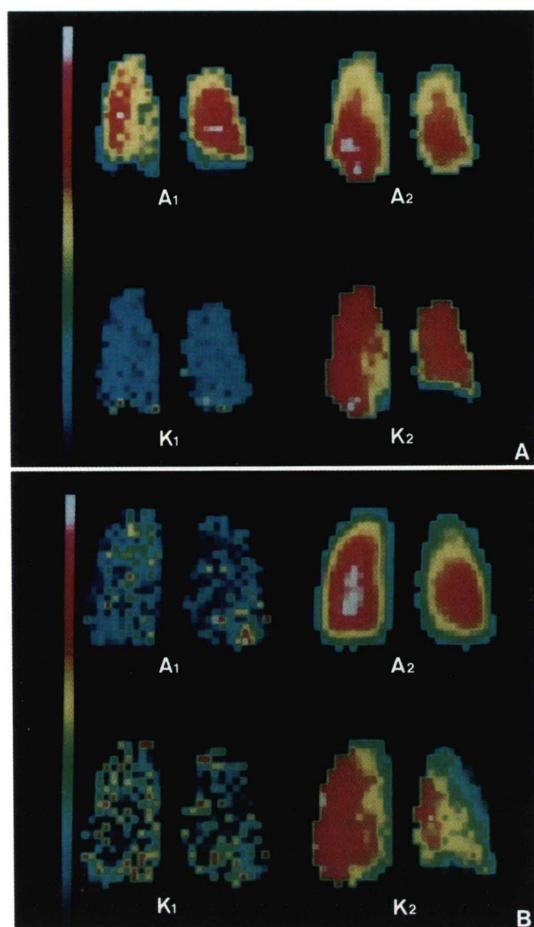


Fig. 8 <sup>123</sup>I-IMP functional images of the lung obtained in a non-smoker (A) and a smoker (B).

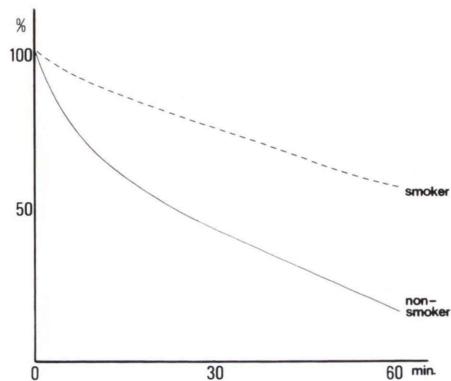


Fig. 7 Time-activity curves obtained in a non-smoker (solid line) and a smoker (dotted line).

また、functional image により喫煙者における洗い出しの障害部位を視覚的に評価したところ、非喫煙者では両側肺とともに均一な分布をみたが、喫煙者では洗い出しの低下部位がびまん性に不規則に分布していた。喫煙肺の組織的な所見として、Niewoehner ら<sup>3)</sup>は呼吸細気管支から肺胞の部位に慢性閉塞性肺疾患の初期変化と思われるマクロファージの集積を含めた、浮腫、線維化などの病変がびまん性に不規則に分布してみられたと報告していることから functional image はこれらの早期の肺障害の分布を表していると考えられる。

Auerbach ら<sup>12)</sup>も喫煙者には肺胞壁の破壊像、

線維化、細動脈の肥厚などの変化が見られたとし、さらにこれらの変化の程度は一日の喫煙本数の増加とともに高度になることを示した。われわれは一日の喫煙本数を喫煙による早期の肺障害の重要な発症因子としたところ、喫煙者における1日の喫煙本数と  $k_1$ ,  $k_2$  および  $A_1$ ,  $A_2$  との間に有意な相関が得られた。このことから、<sup>123</sup>I-IMP 肺クリアランスは胸部単純 X 線や X 線 CT よりも早期に喫煙による肺障害の程度を評価する指標となりうると思われる。

一方、松瀬ら<sup>5)</sup> は喫煙中止者では <sup>123</sup>I-IMP の肺内動態が非喫煙者と有意差はなかったとし、また Tashkin ら<sup>13)</sup> は早期に喫煙を中止することにより自覚症状、呼吸機能検査値は可逆的に改善されると報告していることから、ある喫煙期間内であれば喫煙による肺障害は可逆性であることが示唆されるので、今後一時喫煙者の症例についても <sup>123</sup>I-IMP 肺クリアランスの検討を行う予定である。

## VI. まとめ

- 1) 喫煙者における <sup>123</sup>I-IMP 肺シンチグラフィでの洗い出し曲線を 2 コンパートメントモデルにて解析した。
- 2) 喫煙者において、slow phase での肺からの洗い出しが有意に遅れて見られ、fast phase と slow phase の各時相の洗い出し率は一日の喫煙本数との間に良好な負の相関がみられた。
- 3) <sup>123</sup>I-IMP 肺クリアランスにより、喫煙による肺障害を非侵襲的に早期に見つけ得る可能性が示唆された。

## 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) Moretti JL, Holman BL, Delmon L, et al: Effect of antidepressant and narcoleptic drugs on N-Isopropyl p-Iodoamphetamine bio-distribution in animals. *J Nucl Med* **28**: 354-359, 1987
- 3) Niewoehner DE, Kleinerman J, Rice DB: Pathologic changes in the peripheral airways of young cigarette smokers. *N Engl J Med* **291**: 755-758, 1974
- 4) Hoidal JR, Niewoehner DE: Lung phagocyte recruitment and metabolic alterations induced by cigarette smoke in humans and in hamsters. *Am Rev Respir Dis* **126**: 548-552, 1982
- 5) 松瀬 健, 福地義之助, 石田嘉義, 他: N-Isopropyl I-123 p-Iodoamphetamine (I-123 IMP) の肺内動態の検討。——喫煙の早期時相に及ぼす影響について——。日胸疾会誌 **26**: 653-656, 1988
- 6) Touya JJ, Rahimian J, Grubbs DE, et al: Assay of a lung amine endothelial receptor. *J Nucl Med* **26**: 1302-1307, 1985
- 7) 末松 健, 楠林 勇, 高田佳木, 他: 肺癌および炎症性肺疾患における <sup>123</sup>I-IMP 肺シンチグラフィ delayed 像の検討。核医学 **26**: 45-52, 1989
- 8) Ludwig PW, Schwartz BA, Hoidal JR: Cigarette smoking causes accumulation of polymorphonuclear leukocyte in alveolar septum. *Am Rev Respir Dis* **131**: 828-830, 1985
- 9) Hulbert WM, McLean T, Hogg JC, et al: The effect of acute airway inflammation on bronchial reactivity in guinea pigs. *Am Rev Respir Dis* **132**: 7-11, 1985
- 10) Harris JO, Swenson EW, Johnson JE: Human alveolar macrophages: comparison of phagocytic ability, glucose utilization, and ultrastructure in smokers and nonsmokers. *J Clin Invest* **49**: 2086-2096, 1970
- 11) Zandwijk NV, Zwijnenburg A, Hoefnagel CA, et al: N-isopropyl-p[<sup>123</sup>I]iodocamphetamine, a new agent for lung imaging studies. *Thorax* **41**: 801-803, 1986
- 12) Auerbach O, Garfinkel L, Hammond EC, et al: Relation of smoking and age to findings in lung parenchyma: A microscopic study. *Chest* **65**: 29-35, 1974
- 13) Tashkin DP, Clark VA, Coulson AH, et al: The UCLA population of chronic obstructive respiratory disease. *Am Rev Respir Dis* **130**: 707-715, 1984

## Summary

### Effects of Cigarette Smoking on I-123 IMP Clearance from the Lung

Kunihiko KATOH and Tsuneo TAKAHASHI

*Department of Radiology, Iwate Medical University*

N-isopropyl-p-I-123-iodoamphetamine (I-123 IMP), originally developed as a brain scanning agent, is also taken up by the lung. To evaluate the cigarette smoking on the uptake of IMP by the lung, we studied I-123 IMP clearance from the lung on 14 volunteers; 5 non-smokers and 9 smokers.

After the injection of 111 MBq (3 mCi) of I-123 IMP into the medial cubital vein, the time-activity curve for 60 minutes and the regional activity using 1 frame per minute and a  $64 \times 64$  matrix was obtained. I-123 IMP clearance curve was described as fol-

lows:  $C(t) = A_1 e^{-k_1 t} + A_2 e^{-k_2 t}$  ( $A_1, A_2$ : intercepts, and  $k_1, k_2$ : slopes of the exponential components). I-123 IMP clearance was delayed in smokers, and  $k_2$  was smaller in smokers. Also a significant correlations between  $k_1, k_2$ , and the number of cigarettes smoked per day were found.

In conclusion, this study suggests that the delayed clearance and retention of I-123 IMP in the lung indicate the lung metabolic disorders due to cigarette smoking.

**Key words:**  $^{123}\text{I}$ -IMP, cigarette smoking, lung metabolic disorder.