

《原 著》

 ^{123}I -IMP を用いた肺吸入シンチグラフィの試み

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 肺胞上皮を経細胞性移行する脂溶性物質 ^{123}I -IMP を用いて、エロゾール吸入シンチグラフィを9症例に施行した。健康人4例の検討では下肺野が最もクリアランスが速く、以下、中、上肺野の順であった。ほぼ同時期に施行した $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -DTPA によるエロゾール吸入スキャンでは1 compartment の指数関数で近似できたのに対し、 ^{123}I -IMP は2相性の曲線を示し、2 compartment で比較的良好に近似できた。

$^{99\text{m}}\text{Tc}$ -DTPA では健康群 ($n=4$) より肺疾患群 (拘束性障害, $n=4$) で k 値は高値を示した ($1.48 \pm 0.41 \times 10^{-4}$ vs $2.18 \pm 0.30 \times 10^{-4}$) のに対し、 ^{123}I -IMP ではその逆で、肺疾患群で低値を示し ($1.52 \pm 0.45 \times 10^{-3}$ vs $6.79 \pm 0.55 \times 10^{-3}$)、その差は $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -DTPA より大きかった。

I. はじめに

N-isopropyl-p-[^{123}I]iodoamphetamine(^{123}I -IMP) は肺の代謝機能を把握できる可能性をもつ、新しい肺スキャン製剤と考えられている¹⁾。 ^{123}I -IMP を静注した場合、 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MAA スキャンと類似した肺イメージが得られるが、各種疾患病態により $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MAA と異なった肺内動態分布を示す²⁻⁵⁾。 ^{123}I -IMP は肺毛細血管内皮細胞の非特異的アミンレセプターに結合することが示唆されている⁶⁾、静注された ^{123}I -IMP の一部は肺毛細血管より肺胞内に移行することを裏づける結果も報告されている^{7,8)}。脂溶性物質である ^{123}I -IMP は肺胞一毛細血管関門を通過しうる物質と考えられ、新しい試みとして ^{123}I -IMP エロゾールスキャンを経験し、いくつかの知見を得たので報告する。

II. 対象および方法

対象は肺機能検査正常で喫煙歴を有しない健康ボランティア4例(全例男性、平均年齢 34.8 ± 7.0 歳) および喫煙係数 1,100 を有するボランティア(76歳、男性)、肺疾患例として、ブレオマイシン肺臓炎合併と思われる肛門癌肺転移的(58歳、女性)、肺大細胞癌による癌性リンパ管症例(52歳、女性)、気管支炎を繰り返し、肺機能検査で拘束性と閉塞性の混合型障害を示した2例(74, 84歳、女性)の合計9例である。

脂溶性である ^{123}I -IMP と水溶性である $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -DTPA の肺内クリアランスを比較するため、 ^{123}I -IMP と $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -DTPA の両検査を全症例に対して施行した。始めに $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -DTPA を、次に1週間以内に ^{123}I -IMP を用いた肺吸入シンチを施行した。Fig. 1 に示す如く、DeVilbiss 超音波ネブライザー発生装置にて ^{123}I -IMP または $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -DTPA の放射性エロゾールを発生させ、座位にて3分間、安静呼吸にて反復吸入させた。両検査には同じ呼吸をするよう指導した。装置に注入した放射能は ^{123}I -IMP が約 150 MBq (4.05 mCi)、 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -DTPA が約 750 MBq (20.3 mCi) である。吸入終了後、

* 都立駒込病院放射線診療科

** 国立大蔵病院放射線科

*** 慶応大学医学部放射線科

受付: 2年11月13日

最終稿受付: 3年1月7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

直ちに患者を仰臥位とし、前胸部にシンチカメラを指向し、1フレーム1分にて60フレーム、60分間、64×64のマトリックスサイズでコンピュータにデータ入力した。なお、注入した ^{123}I -IMPの放射能が低いため、リザーバとマウスピースを連結する導管は20cmのものを両検査に用いた。

肺からのRIクリアランスを定量的に評価するため、肺野の時間放射能曲線を指数関数に近似し、そのk値をクリアランスの指標とした。健常ボランティア4例に対しては、全肺野のほか、右側全肺野をほぼ3等分した関心領域を設定し、上、中、下肺野の時間放射能曲線を求め、そのk値を比較することにより、各肺野におけるクリアランスを比較した。なお、関心領域設定にあたり、肺門部高集積例がみられたこと、粘液線毛輸送機構の影響をうけることにより肺門部は除外した。

また、得られたダイナミックデータにフィルター処理を行った後、DiPaolaら⁹⁾のalgorithmに従い、全視野を8×8のDixelに画像を圧縮し、因子分析を行った。使用したDixel数は8で、2因子分析とした。

使用した装置は東芝製 GCA-401 シンチカメラ

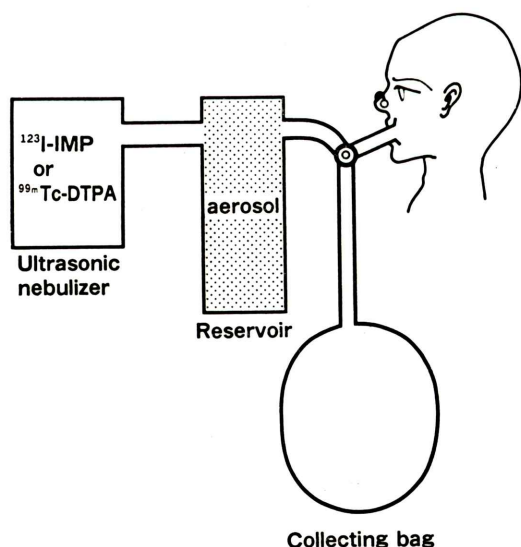


Fig. 1 Diagram of our radioaerosol administration system that can be constructed from commercially available parts.

および GMS 55U ミニコンピュータである。エネルギーピークは ^{123}I -IMP に対して 159 KeV, $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -DTPA に対して 140 KeV, ウィンドウ幅はいずれも $\pm 20\%$ とした。コリメータは ^{123}I -IMP に対して中エネルギー用平行多孔を、 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -DTPA に対して高分解能低エネルギー平行多孔コリメータを用いた。

III. 結 果

Figure 2 に健常ボランティアにおける $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -DTPA および ^{123}I -IMP の右肺、左肺、肝の時間放射能曲線を示す。肺の時間放射能曲線はいずれも時間の経過とともに下降を示したが、曲線を指数関数で近似した場合、いずれの症例においても $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -DTPA では1コンパートメントで、 ^{123}I -IMP では2コンパートメントで良好に近似できた。このため、 ^{123}I -IMP のk値はファーストコンパートメントのk値を用いて比較した。肝の時間放射能曲線は $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -DTPA では、ほぼバックグラウンドを反映しているのに対し、 ^{123}I -IMP では時間の経過とともに徐々に上昇した。

健常ボランティア例の因子分析結果を Fig. 3 に示す。 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -DTPA は Factor 1 では全肺野の肺胞上皮クリアランスを、Factor 2 では主気管支周辺の粘液線毛輸送動態を示すと思われる画像を得た。一方、 ^{123}I -IMP は Factor 1 では主として肝成分を、Factor 2 では全肺野成分を分離抽出しえた。Factor 2 の因子曲線では2相性がより明らかである。

健常ボランティア4例の上、中、下肺野のk値の分布は上肺野 1.08 ± 0.04 , 中肺野 1.48 ± 0.72 , 下肺野 1.99 ± 0.65 であり、下肺野が最も高値を示し、以下、中、上肺野の順であった (Fig. 4)。

健常者4例、肺疾患群4例の $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -DTPA, ^{123}I -IMP 吸入スキャンにおける右全肺のk値の分布を Fig. 5 に示す。 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -DTPA では健常者より肺疾患群で高値を示した (健常者群の平均 $1.48 \pm 0.41 \times 10^{-4}$, 肺疾患群の平均 $2.18 \pm 0.30 \times 10^{-4}$)。一方、 ^{123}I -IMP では、その逆で、肺疾患群で低値を示した (健常者群の平均 $1.52 \pm 0.45 \times$

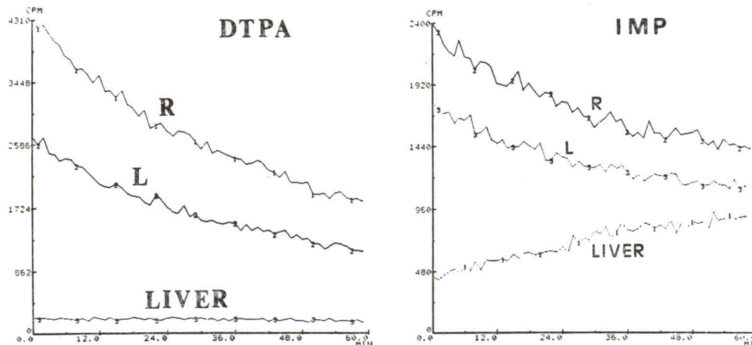


Fig. 2 (Left) $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -DTPA time-activity curves for the right and left lungs and liver of a normal volunteer. The pulmonary curves were able to be fitted into exponential one-compartment, by least-squares fit technique. (Right) ^{123}I -IMP time-activity curve for each one of the same volunteer. The pulmonary curves were able to be better fitted into two-compartment, fast and slow compartments. The hepatic curve is gradually rising during 60 minutes.

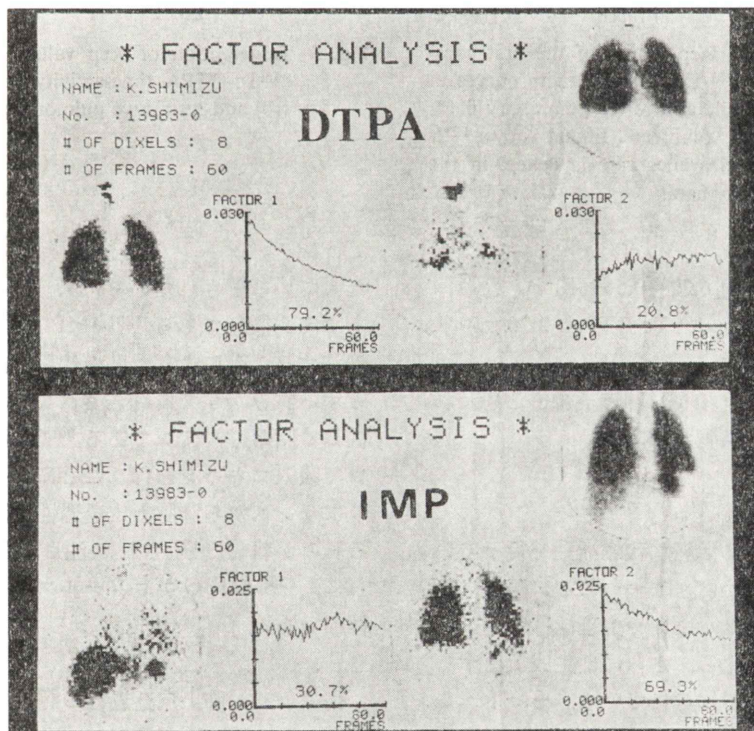


Fig. 3 Factor analysis of $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -DTPA and ^{123}I -IMP studies in the same volunteer. It is noted that Factor 1 of the ^{123}I -IMP study shows definite liver accumulation of ^{123}I -IMP, unlike the $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -DTPA study.

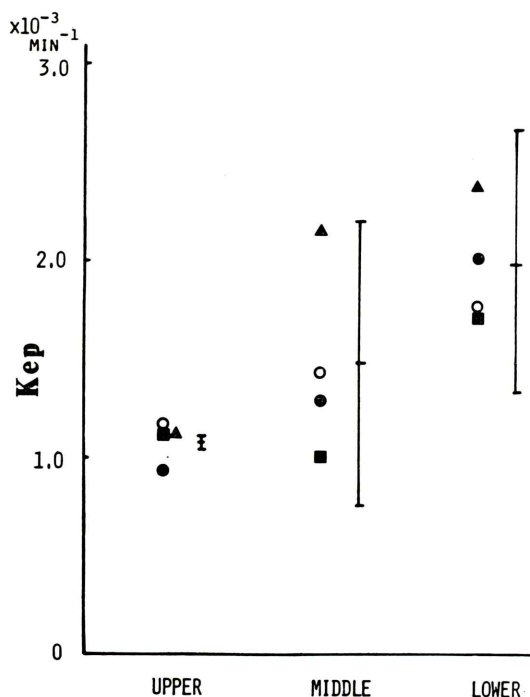


Fig. 4 Distribution of K_{ep} values of the first compartments of ^{123}I -IMP time-activity curves in the upper, middle and lower pulmonary fields of four normal volunteers. Figure shows ^{123}I -IMP alveolar clearance rate is fastest in the lower pulmonary field.

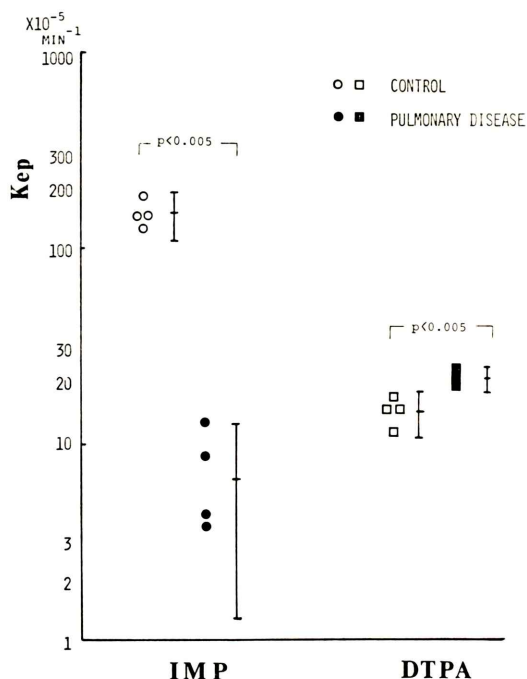


Fig. 5 Distribution of K_{ep} values of ^{123}I -IMP and $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -DTPA time-activity curves in the control and restrictive pulmonary disease groups.

10^{-3} , 肺疾患群の平均 $6.79 \pm 0.55 \times 10^{-5}$). なお, 喫煙者 1 例の k 値は $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -DTPA 2.20×10^{-4} , ^{123}I -IMP 1.45×10^{-3} であった.

Figure 6 にプレオマイシン肺臓炎合併と思われる肛門癌肺転移例を供覧する.

IV. 考 察

肺はガス交換の他に活発な代謝活動を行っていることが近年, 明らかにされつつある. 蛋白, 脂質代謝のみならず, ホルモンや生理活性物質を活性化あるいは不活性化し, さらには生成放出する機能をもち有することが知られている. セロトニンは肺循環 1 回通過により, ほとんど血中より消失する. ヒスタミンは肺内貯蔵より血中へ放出される. これには肺毛細管内皮細胞が重要な役割をは

たしているとされている^{1,10}.

アミン製剤である ^{123}I -IMP や ^{123}I -HIPDM を静注することにより, 肺の代謝機能を評価しようとする試みがすでに報告されている^{1,11}. また, 同じく脂溶性アミンである $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -HM-PAO を用いて吸入スキャンを行うことにより, その肺内クリアランスから肺胞上皮透過性を評価しようとする試みが報告^{12,13} され, 注目を集めている. さらに, ^{123}I -MIBG エロゾールスキャンは肺の交感神経分布のイメージングとして有用であるという¹⁴.

従来より, 肺上皮透過性の評価としては水溶性物質である $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -DTPA を用いて行なわれてきた. 間質性肺炎を始めとする各種肺疾患への応用が報告され, その早期診断に $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -DTPA エ

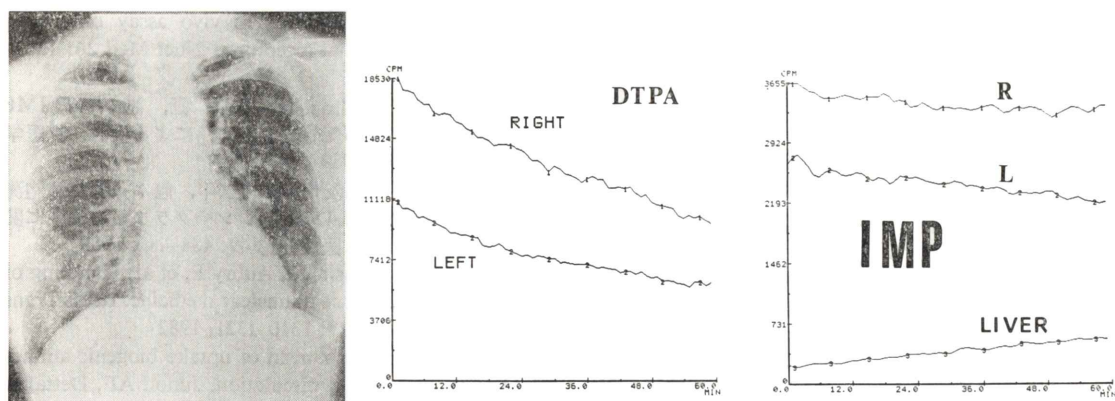


Fig. 6 A 58-year-old female with pulmonary metastasis from anal cancer (squamous cell carcinoma). She received chemotherapy combined with bleomycin and mitomycin C, with a total dose of 120 mg and 30 mg, respectively. Pulmonary function test showed restrictive ventilation impairment (%DLco; 60%, %VC; 71%, FEV 1.0%; 82%). Chest X-ray film discloses multiple coin lesions and strand-like shadows in both pulmonary fields. $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -DTPA time-activity curves of the lung show rapid clearance of radiotracer from the lung. On the other hand, ^{123}I -IMP time-activity curves of the lung clearly show prolonged clearance of radiotracer from the lung.

ロゾールスキャンは有用とされている^{15,16}。Junod¹⁰によると ^{123}I -IMP は分子量 339 の脂溶性物質であり、水溶性物質である $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -DTPA が傍細胞性 (paracellular または intercellular) に肺胞上皮を移行するのに対し、 ^{123}I -IMP は経細胞性 (intracellular) に肺胞上皮を移行する点が大きく異なる。

今回のわれわれの検討では ^{123}I -IMP は速やかに肺より血中に移行した。それは肝の描出でも明らかであった。すでにわれわれは、静注した ^{123}I -IMP の一部は肺毛細血管→内皮細胞→間質→肺胞上皮→肺胞腔内への移行することを示唆する結果を報告⁸⁾したが、今回の結果から逆方向の移行、すなわち、肺胞腔→肺胞上皮細胞→間質→内皮細胞→肺毛細血管の経路が示唆された。ただ、静注した ^{123}I -IMP は肺毛細血管内皮細胞にトラップされ、そこでの代謝が肺からのクリアランスを支配していると考えられるのに対し、吸入した場合の血中への移行を決定するのは肺上皮であると言われている¹⁷⁾。この際、内皮細胞がどの程度関与

しているのか、 ^{123}I -IMP の代謝産物との関連もあり、興味あるところである。

今回の時間放射能曲線の検討では、 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -DTPA が一相性のパターンを示したのに対し、 ^{123}I -IMP は二相性のパターンを示した。始めの約 30 分 (第 1 相) までは比較的速い相であり、残り 30 分 (第 2 相) では遅い相であった。このことは 30 分以内の時間放射能曲線から肺の半減時間を算出するのは得策でないかもしれない。なぜ 2 相性を示したかは今回の検討では明らかでないが、血中に移行した $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -DTPA は腎より速やかに排泄されるのに対し、 ^{123}I -IMP は肝、脳に分布後、再び肺に再分布すると考えられる。関心領域設定の際、肺門部は除外したが、粘液線毛輸送機構、気管支粘膜より血中への移行¹⁸⁾、肺胞マクロファージによる貪食など⁷⁾の関与も考えられる。

健常者において、上、中、下肺野で ^{123}I -IMP クリアランスに差がみられた。これは坐位にて反復安静呼吸を行ったため、重力沈降により下肺野ほど ^{123}I -IMP が多く分布したためと思われる。

間質性肺炎や喫煙などでは肺胞上皮間の tight junction が障害され、 $^{99m}\text{Tc-DTPA}$ の透過性が亢進するとされている¹⁵⁾ が、 $^{123}\text{I-IMP}$ では、川上ら¹³⁾ の $^{99m}\text{Tc-HM-PAO}$ に関する報告と同様、経細胞性に移行するため、障害された上皮細胞を反映し、逆に透過性遅延がおこることになる。今回の症例は間質性肺炎の典型例ではなく、また、症例数も少なかったため、十分な結論は得られないが、 $^{99m}\text{Tc-HM-PAO}$ 同様、肺胞上皮の障害を $^{99m}\text{Tc-DTPA}$ と異なった面から評価することが可能と考えられた。しかも、健常群と疾患群における差は $^{99m}\text{Tc-DTPA}$ よりも大きく、間質性肺疾患を中心に、その早期発見に有用な検査法となりうる可能性もある。しかし、喫煙者 1 例は $^{123}\text{I-IMP}$ にて異常を示さなかった。今後、さらに症例を重ねて検討を要する課題と考えられる。

本研究は The 37th Annual Meeting of Society of Nuclear Medicine (1989, St. Louis) において発表した。

文 献

- 1) Touya JJ, Rahimian J, Corbus HF, et al: The lung as a metabolic organ. *Semin Nucl Med* 4: 296-305, 1986
- 2) 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
- 3) 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: 271-277, 1989
- 4) 末松 徹, 榊林 勇, 高田佳木, 他: 肺癌および炎症性肺疾患における $^{123}\text{I-IMP}$ 肺シンチグラフィ delayed 像の検討. *核医学* 26: 45-53, 1989
- 5) 中條政敏, 中別府良昭, 岩下慎二, 他: 肺癌性浸潤影と非癌性肺浸潤影の $^{123}\text{I-IMP}$ 肺シンチグラフィによる鑑別. *日本医放会誌* 50: 164-171, 1990
- 6) Touya JJ, Rahimian J, Corbus HF, et al: A non-invasive procedure for in vivo assay of a lung amine endothelial receptor. *J Nucl Med* 26: 1302-1307, 1985
- 7) 坂坂美代子, 池田英樹, 八畝 直, 他: I-123 IMP 肺集積に関する気管支肺胞洗浄による検討. *核医学* 26: 189-193, 1989
- 8) 小須田茂, 河原俊司, 田村宏平, 他: 気管支肺胞洗浄液による $^{123}\text{I-IMP}$ 肺シンチグラフィの機序に関する検討. *日本医放会誌* 49: 484-486, 1989
- 9) Di Paola R, Basin JP, Aubry F, et al: Handling of dynamic sequence in nuclear medicine. *IEEE Trans Nucl Med NS-29*: 1310-1321, 1982
- 10) Junod AF: Mechanism of uptake biogenic amines in the pulmonary circulation. Junod AF, Dettaller R, eds, *Lung metabolism*. Academic press, London, 1975, p. 387
- 11) Shih WJ, Coupal JJ, Dillon ML, et al: Application of I-123 HIPDM as a lung imaging agent. *Eur J Nucl Med* 14: 21-23, 1988
- 12) Arnot RN, Takagi H, Hughes JMB, et al: Alveolar clearance of aerosolized $^{99m}\text{Tc-HMPAO}$. *Clin Sci* 74: 60-61, 1988
- 13) 川上憲司, 富永 滋, 高木 寛, 他: $^{99m}\text{Tc-HMPAO}$ エロソールの肺内クリアランス. *核医学* 27: 451-457, 1990
- 14) Henze E, Wieshammer S, Keck F, et al: Dynamic lung scanning using I-123 MIBG aerosol for the selective evaluation of the sympathoadrenal system of the lungs. *J Nucl Med* 31: 772, 1990
- 15) Dusser DJ, Minty BD, Collignon MA, et al: Regional respiratory clearance of aerosolized $^{99m}\text{Tc-DTPA}$: posture and smoking effects. *J Appl Physiol* 60: 2000-2006, 1986
- 16) 石坂彰敏, 金沢 実, 黒田道郎, 他: 気管支肺胞上皮からのクリアランス. *気管支学* 7: 459-465, 1985
- 17) Staub NC: Pulmonary edema. *Physiol Rev* 54: 678-811, 1974
- 18) Bennett WD, Ilowite JS: Dual pathway clearance of $^{99m}\text{Tc-DTPA}$ from the bronchial mucosa. *Am Rev Respir Dis* 139: 1132-1138, 1989

Summary

Pulmonary Inhalation Scintigraphy Using N-isopropyl-p- [¹²³I]iodoamphetamine (¹²³I-IMP) Aerosol

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

**Department of Radiology, Tokyo Metropolitan Komagome Hospital*

***Department of Radiology, Ohkura National Hospital*

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

N-isopropyl-p-[¹²³I]iodoamphetamine (¹²³I-IMP) is lipophilic substance and permeates through the alveolar epithelium via intracellular transport, whereas ^{99m}Tc-DTPA is water-soluble substance and permeates through the alveolar epithelium via paracellular transport.

We performed inhalation lung imaging using ¹²³I-IMP and ^{99m}Tc-DTPA in order to assess alveolar epithelial permeability in 4 patients with restrictive ventilatory impairment, and 5 volunteers including one smoker.

The time-activity (T/A) curves of ¹²³I-IMP were well fitted into two compartments, first and slow, by least-squares fit technique, in contrast to ^{99m}Tc-

DTPA fitted well with one compartment. In 4 normal volunteers, the T/A curves of the lower pulmonary fields declined faster than those of other pulmonary fields. In ^{99m}Tc-DTPA studies, the Kep values of patients with restrictive ventilatory impairment (n=4) were higher than those of normal volunteers (n=4) ($2.14 \pm 0.30 \times 10^{-4}$ vs $1.48 \pm 0.41 \times 10^{-4}$, $p < 0.005$). On the other hand, in ¹²³I-IMP studies, the Kep values of the patients were much lower than those of normal volunteers ($6.79 \pm 0.55 \times 10^{-5}$ vs $1.52 \pm 0.45 \times 10^{-3}$, $p < 0.005$).

Key words: ¹²³I-IMP, ^{99m}Tc-DTPA, Aerosol scan, Restrictive ventilatory impairment.