



Title	131I標識 Macroaggregated Albumin (MAA) による肺疾患診断の基礎的研究
Author(s)	前山, 周一
Citation	日本医学放射線学会雑誌. 1966, 25(10), p. 1123-1134
Version Type	VoR
URL	https://hdl.handle.net/11094/19761
rights	
Note	

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

Osaka University

特別掲載

¹³¹I 標識 Macroaggregated Albumin (MAA)

による肺疾患診断の基礎的研究

久留米大学医学部放射線医学教室（主任：尾関己一郎教授）

前 山 周 一

(昭和40年12月8日受付)

Fundamental Studies on the Diagnosis of Lung-Diseases By Means of
¹³¹I-Macroaggregated Albumin (MAA)

By

Shuichi Maeyama

Department of Radiology, Kurume University School of Medicine.

(Director: Prof. Miichiro Ozeki)

Presently, lung scanning with ¹³¹I-MAA (Macroaggregated Albumin) is being attempted as a diagnostic measure for lung diseases.

In this study, with a view to diagnosing pulmonary embolism, tumor and other diseases by lung scanning, embolism was produced in the pulmonary arteriole with intravenous injection of 20 to 100 micron particles of ¹³¹I-MAA. After injection of ¹³¹I-MAA into the auricular vein of adult rabbits, its distribution in the lung with regard to time was examined by means of profile scanning. For the identification of ¹³¹I-MAA, microautoradiographs were taken by a stripping method.

It was found that ¹³¹I-MAA gathered in the lung immediately after injection and was discharged from the lung during 6 hours at the rate of 3% an hour. MAA-embolism observed in the pulmonary arteriole proved to be an incomplete one. The discharge of MAA occurred so rapidly that about 70% of the injected amount was eliminated from the system in 24 hours. No antigenicity was detected.

This method can also be employed for the function test of pulmonary circulation.

緒 言

肺疾患の診断には古来聽診器による聽診打診が行なわれ、レ線の発見以後その臨床診断法は急速な発展を遂げ、各種撮影法及び造影法の研究が進むにつれて診断能も著しく向上し、最近ではレ線診断の最も信頼度の高い検査部位の1つとなつてゐる。しかしレ線写真フィルムには肺野に異常病変が出現して始めてその陰影を記録できるもので、早期の肺塞栓などではその発見は遅れ勝ちである。この点を補う方法としてラジオアイソotopeを用いた肺シンチグラフィーが考えられた。

核医学の発展は第二次世界大戦後ラジオアイソ

トプーブが容易に生産されるのを契機として目覚ましいものがあり、各種疾患の診断及び治療に使用され大いに貢献している。肺疾患における臨床診断法もこれにともない大きな変化がみられ、その方法も数を増し技術的にも複雑となり、新らしいラジオアイソotope核種の開発、メディカルエレクトロニクスの研究により更に多くの診断法が生れると推測される。

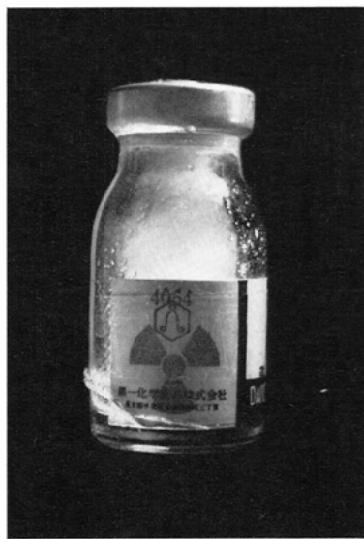
Scintiscan を行つて診断に役立てようとする試みは過去10年間に急速に発達し、¹³¹I を用いた甲状腺シンチグラムに始まり ¹³¹I ローズベンガルによる肝、⁸⁵Sr による骨腫瘍、¹³¹I-DIF、¹³¹I-Human

Serum Albumin による脳腫瘍スキャニング、其の他脾臓、腎臓、肺臓と多種多様の発展を遂げてきている。

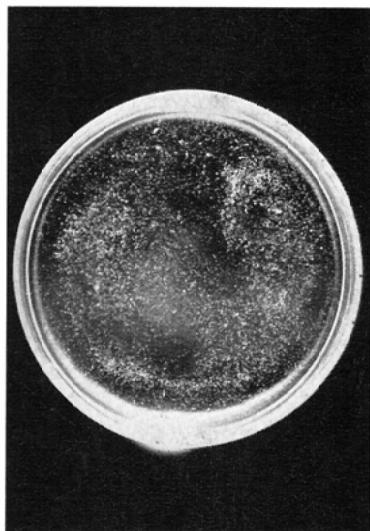
肺スキャニングが最初に試みられたのは1963年Taplin¹⁵⁾らによる凝集コロイド様放射性アルブミンを用いての犬の肺スキャニングである、同年Ariel¹⁾らは⁹⁰Yのmicrospheresを兎に静注して肺スキャニングを行つてある。1964年Quinn¹⁰⁾らは¹³¹I-MAA (Macroaggregated Albumin)にて肺梗塞の診断を行い、Wagner²⁰⁾、飯尾らも別個に肺シンチグラムの有用性を明らかにしている。この検査法の原理は¹³¹I-MAAの粒子が肺毛細管の直径より大きいためにすべて塞栓を起し、各粒子の直径の大きさでそれぞれの肺動脈に選択的に捕捉されるという考えによるものである。即ち肘静脈より注入された粗凝集アルブミンは心臓に送り込まれ、肺動脈より気管支周囲の毛細管に塞栓をきたし、それ以遠の血流中には出現しないと推測されるからである。

1941年Neurathらは蛋白質溶液を加熱するとコロイド様凝固がみられることを知り、1949年Jolyらは温度、pH、塩分の含有量などにより凝固したコロイド粒子の直径及び凝固される量が左

右されることを報告している。Biozzi、Benacerraf、Halpern³⁾らは血清を加熱して分離したアルブミンとグロブリンの複合体が細網内皮系の細胞に貪食されるということを発見し、これに¹³¹Iを標識して細網内皮系(RES)での血液クリアランスを計測している。統いてBenacerraf²⁾らは¹³¹I標識人血清アルブミンの加熱凝集粒子がReticuloendothelial cellに貪食されることを実証し(1956)、飯尾⁷⁾らはRESでの¹³¹I-MAAの貪食容量について犬及びヒトについて実験を行い報告している。我が国においては¹³¹I-MAAを用いて肺スキャニングを行い肺局所循環血流量を定量的に測定する試みについての飯尾³¹⁾の報告以来、各方面にて応用されている。我が教室においても教室獨特のMultiscintigram system²⁸⁾²⁹⁾による肺スキャニングを行い、その臨床応用について、尾関²⁹⁾³⁰⁾らが数次に亘り報告している。しかし実際の肺内での分布、特に血管内での状態及び代謝、消長については解明されていない点が多いので、動物実験にてこれらの疑点の解明を試みた。成熟家兎を用い¹³¹I-MAAを注入して肺内でのconcentrationをprofile scanningにて経時的に観察し、組織標本を作製し、主に microautoradiographyにより肺



A) A pint bottle of ¹³¹I-MAA.



B) Macroaggregated albumin is distinctly visible to the naked eye, as white particles of 20-100 microns in diameter.

Fig. 1

組織内における分布状態を検討し、いささか知見を得たのでここに報告する。

実験

実験Ⅰ Profile scanning による ^{131}I -MAA の家兎体内分布の経時的観察。

成熟家兎に ^{131}I -MAA を投与して、その体内における動的な分布状況を経時的に観察するために profile scanning 法を応用した。

実験方法

私の用いた ^{131}I -MAA は第一化学薬品のものである(Fig. 1). この製法の概略は高比放射能(1.0 mc/mg以上)の ^{131}I 標識人血清アルブミンの1%溶液を酢酸衝液でpH 5.5に無菌的に調整し、100°Cの湯浴中で1分間100回振盪しつつ20分加熱すればMAAの白色沈澱を生ずる。上清中に微かに含まれている遊離ヨードはpH 5.5の緩衝液で洗滌して除いてある。この方法によれば粒子の大きさの均一な凝集アルブミンが得られ、毛細管を通過するような微小なもののが含有量を最小にすることができると云う。

この ^{131}I -MAA の 50 μc をとり、これに pH 5.5 に調整された滅菌酢酸緩衝液 4~5 ml を加えて稀釀する。注射器内にて稀釀された ^{131}I -MAA 粒子が均一に混和されるようよく振盪し、素早く成熟家兎(体重約 3 kg)の耳静脈より注入した。尙 ^{131}I -MAA が体内で代謝される際に遊離すると推定される ^{131}I に対して甲状腺をプロックしておく必要があると考え、ルゴール氏液約 0.5 ml を

CONNEXION IN THE PROFILE SCANNING

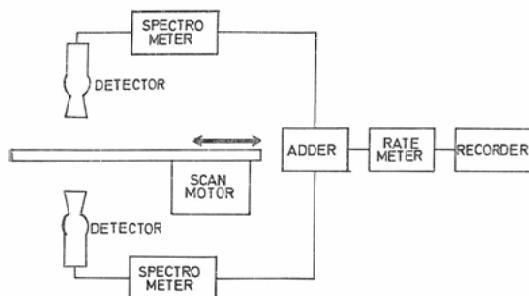


Fig. 2 Block diagram of the profile scanning.

As a detector a crystal of $2''\phi \times 2''$ is used and a collimator has an oblong opening of $11 \times 1\text{ cm}$.

経口的に ^{131}I -MAA 注射 2 時間前に投与した。

Profilescanning²⁸⁾ は Fig. 2 の Blockdiagram に示すような装置を使用して行つた。即ち scanning は被検体を載せた Bed が固定した detector に示よて一定速度で一方向に直線運動をすることにより profile scan を行う方式であつて、 scanning bed の上下に対称的に $2''\phi \times 2''$ の crystal を有する detector を装備する。その 2 個の detector の出力はそれぞれ専用の spectrometer に送られ、各々の trigger 出力は adder において上下両 detector の和として、或いは単獨に取出せることができるようになっている。adder の出力は電子管式の recorder により記録するが、 recorder の chart speed は scanning speed と整数比を保つてそれぞれ可変することができる。scanning speed は 32, 16, 8, 4 cm/min., chart speed は 1, 2, 4, 8, 16 cm/min. をそれぞれ選擇して使用できる。collimator は $11 \times 1\text{ cm}$ の長方形の開口部を有するものを使用し、長径が scan 方向と直角をなす位置に装置した。家兎は背臥位に固定

^{131}I -MAA PROFILE SCANNING (RABBIT)

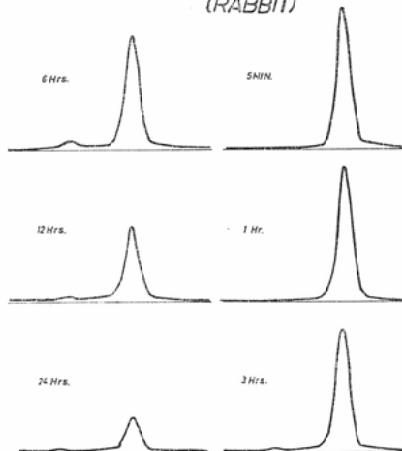


Fig. 3 The results of measurement made at intervals by profile scanning in rabbits. From upper right: after 5 min., 1 hr., 3 hrs., 6 hrs., 12 hrs., and 24 hrs.. In each curve, the scanning was commenced from right, and the first peak rising rapidly corresponds to the chest and the next small peak seen after 3 hrs., 6 hrs., and 12 hrs. to the abdomen.

して collimator の clearance を約 5 cm とし、頭部より体軸に沿つて scan した。scan speed は 4 sm/min. を使用し recorder の chart speed は 1 cm/min. とした。従つて 1 回の scan に約 15 分程度の時間を要し、注射後 5 分、30 分、1 時間、2, 3, 4, 5, 6, 12, 24 時間にについてそれぞれ scan した。

実験結果

profile scan の結果は Fig. 3 に示す通りである。注射 5 分後より 2 時間までは胸部に相当する範囲に顕著な peak を示し、その他の部分では ^{131}I の分布は殆んど認められなかつた。3 時間後では ^{131}I の肺への concentration を示す peak は僅かに低下して一部肺外へ流出したことを見し、下腹部にはゆるやかな拠物線様曲線が現れた。6 時間後では肺の部分の peak は更に下がり、 ^{131}I が肺から速やかに排泄されることを示した。これに反して下腹部の腎、膀胱附近では 3 時間後のものより一段と高いはつきりした曲線となり、胸部にあつた ^{131}I が移動していることが明らかとなつた。3 時間後では ^{131}I の肺への concentration を示す peak は僅かに低下して一部肺外へ流出したことを示し、下腹部にはゆるやかな拠物線様曲線が現れた。6 時間後では肺の部分の peak は更に下がり、 ^{131}I が肺から速やかに排泄されることを示した。これに反して下腹部の腎、膀胱附近では 3 時間後のものより一段と高いはつきりした曲線となり、胸部にあつた ^{131}I が移動していることが明らかとなつた。この時期までの胸部における concentration の減少は毎時約 3 % であることが、これらのカーブから算出される。12 時間後では胸部の ^{131}I concentration は急に下がり、上昇並びに下降曲線の角度もゆるやかになつた。又下腹部にあつた僅かなふくらみもやゝ減少したが、これはこの間に認められた排尿のためである。この尿を count したところ放射能の存在を検出できた。24 時間後では胸部の activity を示す曲線は非常に低くなり、profile curve から推定すれば注入量の約 30 % に過ぎず、代謝時間の速いことを示し、下腹部ではほとんど ^{131}I の貯留はみられなかつた。この ^{131}I -MAA 家兎体内代謝を RISA の場

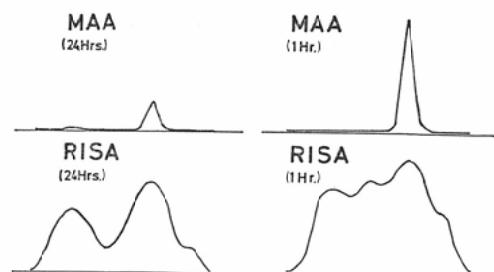


Fig. 4 The difference of the excretion time of ^{131}I -MAA and RISA depicted by profile scanning after 1 hour and 24 hours. When ^{131}I -MAA and RISA were injected into animals. After 1 hour MAA was seen only in the chest, while RISA was detected to be taken up into the whole body. In 24 hrs. ^{131}I -MAA was excreted by about 70%, whereas RISA showed only a decrease of about 20%. The amount of injection of ^{131}I -MAA was 50 μc , and that of RISA 150 μc .

合と比較して検討するために、RISA を用いて同一の条件で scanning を行つた。

RISA の場合は Fig. 4 のように代謝速度は遅く 24 時間後で注入量の約 80 % が残留し、しかも注射後 1 時間目からすでに上腹部に concentration を表わす peak が現れ、 ^{131}I -MAA との分布及び代謝時間の経過の差異をはつきりと示した。

実験 II. 家兎肺内における MAA の組織学的観察

次に肺に集中した MAA の分布状態及び塞栓形成情況を知るために組織標本を作製した。先ず注入した ^{131}I -MAA であることを明らかにするために注入前のその粒子を、アルブミンに親和性を有する色素で染色し注射した。又 RI の特性を生かして、その存在部位を明らかにするために microautoradiography を行つた。

A) MAA 染色による実験

実験方法

^{131}I -MAA としての有効期限をはるかに過ぎ放射能を殆んど失つた MAA 粒子を試験管に移し、これに 0.1 % BPB (Brom Phenol Blue) アルコール溶液を数滴加えてよく攪拌し、30 分室温に放置する。MAA 粒子は濃紺に染色され試験管底部に沈澱を生ずる。pH 5.5 に調整された酢酸緩衝液に

て7～8回洗滌すると紺色に染まつたMAAの粒子が得られる。又 Ponceau R 色素についても0.1%酸性染色液を作製して同様操作を行い真紅のMAA粒子を作つた。それぞれの色に染められた粒子を別々に家兎の耳静脈より注入した。注射終了15分後に3%イソゾール4mlを反対側の耳静脈より徐々に注射して麻酔をかけ、解剖台に背臥位に固定し、頸下部より胸部にかけて体軸方向に切開し、気管を露出させこれを結紮した。結紮部位より更に下方に気管を剝離して胸廓を開き肺が萎縮せず含気量に富んだままの状態で摘出した。この肺には重りをつけ10%中性ホルマリン液に沈め48時間固定した。各肺葉毎に約5mmの厚さに切出し、充分に水洗した後凍結切片及びパラフィン包埋、HE染色にて鏡検した。

実験結果

注入15分後に屠殺した家兎肺の組織標本を観察すると、まずすべての肺動脈系血管にspasmがみられる。中等大の肺動脈にはしばしば偏在する注入アルブミンと思われるものの塞栓状附着が

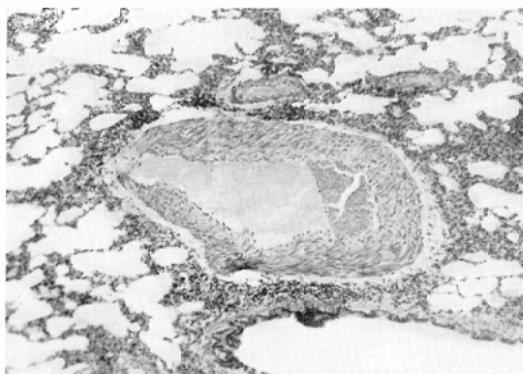


Fig. 5, ^{131}I -MAA stained with BPB in a middle-sized pulmonary artery of the rabbit 15 min. after injection.

Emboliform attachment of ^{131}I -MAA injected is discernible, the embolus is attached partially to the wall of the blood vessel and on another side it is continuous with a clump of erythrocytes.

In the interior of albumin a few wandering leucocytes can be seen, and a few leucocytes are also seen in a row along the border line between the embolus and the erythrocyte clump.

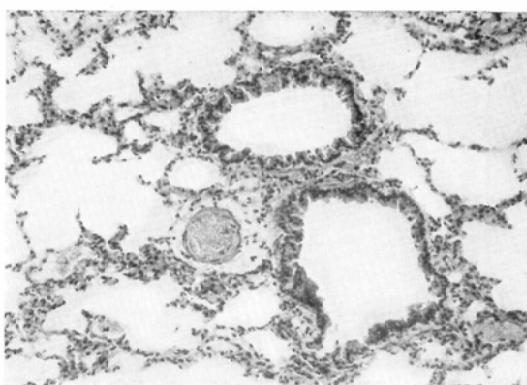


Fig. 6, 15 min. after injection.

In the pulmonary arteriole are present erythrocytes, which suggests stagnation of blood flow.

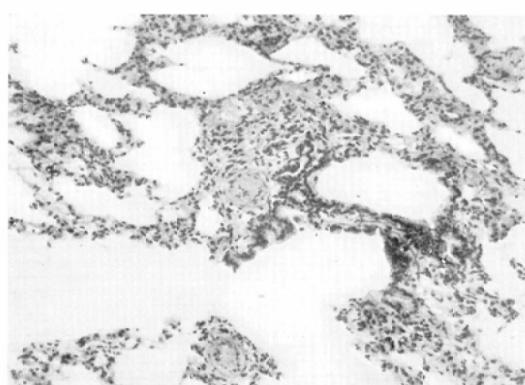


Fig. 7, 15 min. after injection.

In the arteriole erythrocytes and a few leucocytes are observable.

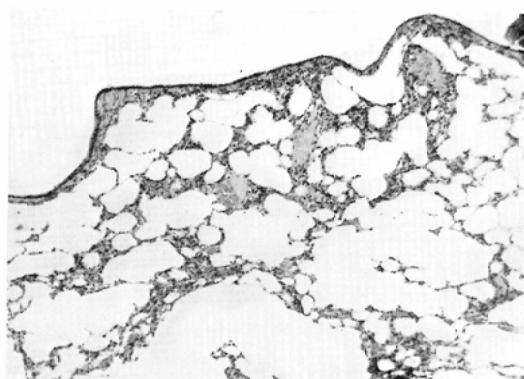


Fig. 8, 15 min. after injection.

Embolism of ^{131}I -MAA in the capillaries of the alveolar wall is slight. Some capillaries are completely filled up, but it is not clear whether they belong to the arterial or the venous system.

みられ、その一部は血管壁に附着し、他方は通常の流血の赤血球塊に接しているがその境界は明瞭で一線を成し、それに沿つて少数の白血球の存在を見るものもあり、又アルブミン塞栓内にも少数の白血球の遊出を認めることがある (Fig. 5)。肺小動脈では血流のうつ滞による血球の充満部、及び中等大動脈のそれに似たアルブミンの半月状塞栓、更にはほとんどが注入したアルブミンと思われる物質で占められている小動脈像などが認められる。注入15分例では、肺胞壁毛細管のアルブミン塞栓は軽度であり、その塞栓は一部のものに完全な塞栓を示しているものもあるが、この毛細管が動脈系のものか静脈系のものは断定出来ない。小動脈における血栓の一つに5~6個の破壊された核を有するものがみられた (Fig. 6, Fig. 7, Fig. 8)。これら標本にみられた血栓形成、血球及び血漿の貯留、肺動脈の spasm は正常家兎肺組織像では認められない所見である。

B) microautoradiography による実験

autoradiography は放射性同位元素の有無やその量、存在する位置を知る方法のうち写真乳剤をその測定具とするもので次の特長がある。

- 1) RI の存在を検出できる検出能力が非常に秀れている。即ちGM計数管では検出不可能な微量の RI でも常に充分に検出可能である。

- 2) 標本に一致した RI の分布図が微細な部分にまではつきりとつかめる。現在では電子顕微鏡用のフィルム乾板もできている。

- 3) 特別な測定装置を必要としない。

- 4) 保存条件がよければ永久に保存出来る。写真と標本とが密着しているので保存し易く散在を防止できる。

以上の理由から autoradiography は医学、植物学、鉱物学、冶金学の面で広く利用されている。1896年 Henri Becquerel が鉱物の autoradiogram を発表して以来、1930年 Bulliard, Grundland らにより ^{32}P による副腎、1940年 Hamilton, Soley らの ^{131}I による甲状腺の autoradiogram が行なわれている。autoradiography には飛跡観測用として作られた原子核乳剤を用いる track autoradiography と乳剤膜中の現像銀粒子の増加を顕微鏡下

に観察して記録する microautoradiography、肉眼でも充分に識別できるような乳剤膜の黒化として記録する macroautoradiography の三つがある。解像力を支配する因子として、まずアイソトープの種類が大いに関係してくる。例えば β 線の energy は ^{131}I では 0.69 Mev., ^{35}S 0.169 Mev., ^{14}C 0,154 Mev., ^{3}H 0.0180 Mev. となるが、energy が大きいほどその飛程は長くなり、黒化の範囲が広くなり解像力が落ちる。又標本切片が厚いと線源が乳剤膜より離れ解像力は低下する。乳剤膜が薄いほど解像力はよくなる。乳剤のハロゲン化銀の粒子が大きくても解像力は低下する。露出時間が長くなつても黒化範囲が拡大して解像力は低下する。現像時間においても同様である。 ^{131}I -MAA 注入標本で microautoradiogram を作製することは、上記の如く ^{131}I の β 線エネルギーが大きいため、解像力の点では劣るが、その存在を示すには充分役立つと考えて本法を実施した。

実験方法

^{131}I -MAA $10\mu\text{c}$ を家兎の耳静脈より注射し、15分後及び6時間後に (i) の実験と同じ方法にて肺を摘出し固定した。切出した組織片を水洗した後、autoknitte (Handix) を使用して迅速標本を作製し、ストリッピング法により microautoradiography を行つた。フィルムは富士オートラジオグラフ乾板 (ストリップ用) EM TYPE ET-2E, 15 microns, SIZE $2.5 \times 7.7\text{cm}$ を使用した。暗室は入口を二重にして暗室内で乾板を放置したままでも外部へ出られるように作つた。光源としては 20W 電球を panchromatic film 用 safe light No. 4 (King) にて蓋つたものを用い、乾板と光源との距離は 1 m 以上離した。バットは内側を黒く塗り、フィルムの所在が判かり易いようにし、この中に 10°C の水を入れ、水中にて乾板よりフィルム膜を剥がし、組織標本に被せた。フィルム膜は厚さ 15μ で非常に薄く水中で剥がす際に指先を軽く当て隅の方より静かに剥離して行く。指先の力加減が強過ぎた場合は破損したり、指先とフィルム膜との間に摩擦静電が起りかぶりを生じる。このかぶりを防止するためにブロームカリを少量加えた。水中で剥がしたフィルム膜は卵白グリセリ

ンで処理した標本に触らないように注意して、剥いた面を組織切片の上に被せる。載物ガラスの裏面に充分に折返しをつけ、乾燥、現像、定着、水洗の際に組織とフィルム膜との間にずれがないようにした。乾燥させる前にフィルムと組織切片とが密着しているか否かを確かめ、気泡、水滴等は除去した。完成した標本は換気扇を働らかしたままの暗室内に放置し、約12時間自然乾燥させて水分を切り、木製標本箱に收め、黒のビニールテープで密封し冷蔵庫内に4日～7日保存した。現像は富士レンドールにて20°C 5分間現像、富士フィックスにて10分間定着、その後3分20°Cの水にて水洗、1%グリセリン溶液に浸して後乾燥した。現像及び定着は標本に被せたフィルム膜が剥げ落ちたり、標本との間にずれを生じないように、一枚づつ注意して行つた。予備的に一般組織標本を作製する際に用いる染色用ガラス壺にて、同時に10枚現像及び定着を行つてみたが、現像むらが多く、しかも標本を立掛け用いるためフィルム膜の脱落やずれを生じるものが多く、一度に同時に行うことは却つて無駄であり、鏡検に供されるものは僅か1～2枚にすぎなかつた。正常家兔の肺組織にも同時に同様操作を加えて対称とした。

実験結果

露出時間4日間のものは黒化度が不足しており、¹³¹Iの存在がはつきりしない部位がみられた。5日間では黒化度も充分となり、フィルムの黒化

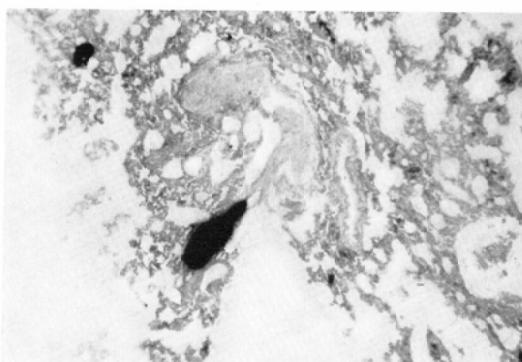


Fig. 9, Microautoradiogram, 15 min. after injection. Elliptic black patches are present circumscribed in the middle-sized artery. Radioactivities seen as elliptic black patches are localized in middle-sized arteries.

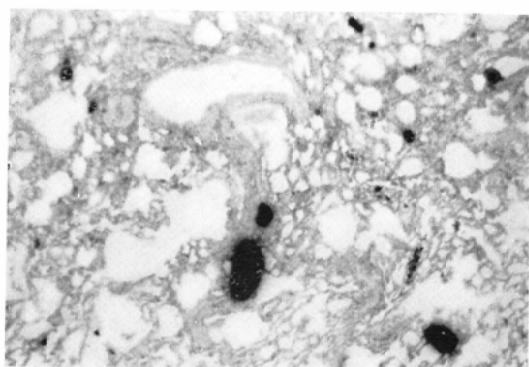


Fig. 10, Microautoradiogram, 15 min. after injection.

In the medium-sized artery as well as in the arteriole black patches indicating the presence of ¹³¹I-MAA are observable.

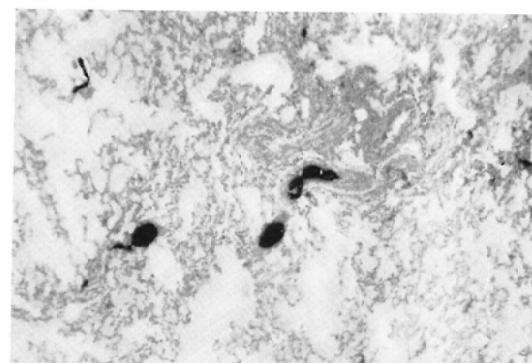


Fig. 11, Microautoradiogram, 15 min. after injection.

In the medium-sized arteries no complete embolism is formed, neither is blood plasma present in all of them.

範囲も適当で¹³¹I-MAAの存在をはつきり示している。Fig. 9, Fig. 10, Fig. 11, Fig. 12 6日間のものは¹³¹Iのβ線エネルギー(0.69Mev.)が大きすぎるため黒化範囲が増加している。7日間になると更に黒化範囲を拡げ、組織器官の識別が困難となつてゐる。私の実験では5日間感光させたものに最も良いautogramを見い出した。

¹³¹I-MAA注入15分後に摘出した肺の組織では、¹³¹I-MAAの塞栓は主として中等大動脈及び細動脈に起つており、その部に限局する円形又は橢円形の黒色斑として見ることが出来る。Fig. 9, Fig. 10, Fig. 11 肺胞壁毛細管における放射性アルブミン塞栓の形態は、前の実験(Fig. 5, Fig. 6, Fig.

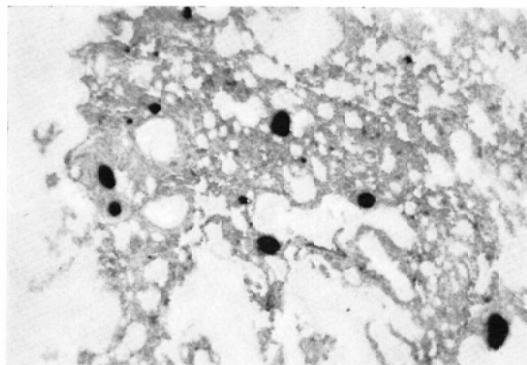


Fig. 12, Microautoradiogram, 15 min. after injection.

In the pulmonary arteriole as well as in the capillary of the alveolar wall are visible black patches suggesting a sparse distribution of ^{131}I -MAA.

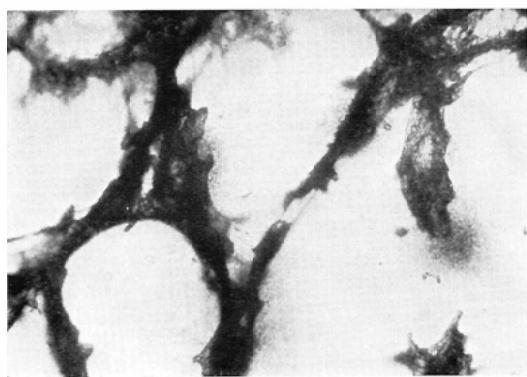


Fig. 13, Microautoradiogram, 6 hrs. after injection.

Radioactive substances flow freely into the capillary of the alveolar wall in such quantities that black-cord-like silver grains are observable.

7, Fig. 8) の中等又は小動脈管腔における塞栓と似て、その小型のもので、標本上の毛細管の一部に該当して、丸い黒色の斑として散見される (Fig. 12).

これに対して注入後 6 時間を経た家兎肺の microautoradiogram では、放射性ヨード含有物は肺胞壁毛細管腔に沿つた細い樹枝状の黒いコードとして認められる (Fig. 13, Fig. 14).

6 時間目の例では黒い銀粒子の沈着が 15 分の例のような点状ではなく、むしろ瀰漫性に認めら

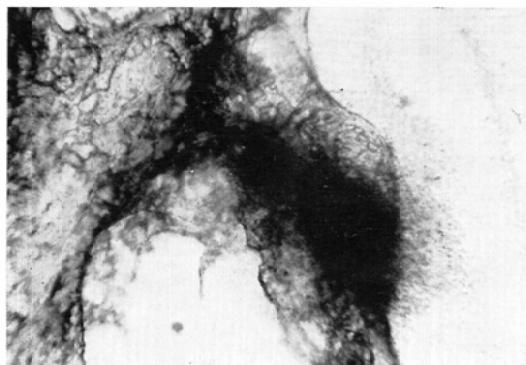


Fig. 14, A part of Fig. 13 enlarged

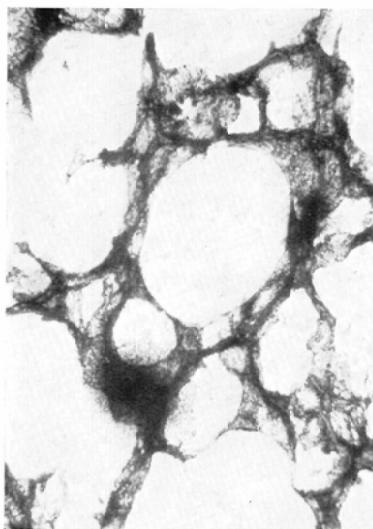


Fig. 15, Microautoradiogram, 6 hrs. after injection.

In the pulmonary artery, instead of spot-like distinct black patches, thickly stained regions are spread diffusely.

れ、中等大動脈内の塞栓は既に存在せず、細動脈塞栓も 15 分例のように境界明瞭な形ではなく、周辺の毛細管内樹枝状銀顆粒と連なつた濃染部として見られるにすぎない (Fig. 15, Fig. 16).

考 按

肺の毛細管の直径はヒトでは $10\sim 12\mu$ で均一であるといわれているが、兎では 10μ 以下である。第一化学より市販されている ^{131}I -MAA の粒子の直径は $20\sim 100\mu$ と記載されているので、静脈内に注入された MAA 粒子は殆んど全部が肺血管に

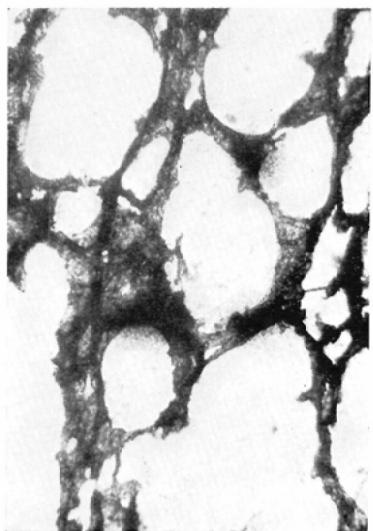


Fig. 16 Microautoradiogram, 6 hrs. after injection.

ひつかかることになる。実際の profile scanningにおいて、肺以外の部位に activity が検出されなかつたということは、粒子はかなりよい均一性があり、少くとも家兎の肺毛細管の直徑以上の粒子のみから構成されていることが証明できる。profile scanning による peak の高さ、即ち胸部における ^{131}I -MAA の concentration は注射直後を最高として、時間の経過につれて漸次減少していく。注射直後から 6 時間目までは 1 時間毎に 3% の concentration の減少がみられ、24時間後には大凡 30% 程度が残留することがわかつた。Wagner²¹⁾によると、 ^{131}I -MAA の代謝については 48 時間で 80% 以上尿中に排泄され、数週間で 100% 体外へ排泄されてしまうと報告している。私の実験でも注入後 3 時間目より下腹部に一致してゆるやかな抛物線を描く曲線が表れ、6 時間目では判然とした peak になっている。これは組織学的検索でも明らかになつたように、肺塞栓を起していた ^{131}I -MAA が何らかの形で分解し、毛細管を通過し、腎並びに膀胱へ移動するものと推測される。上田³²⁾らは ^{131}I -MAA は注入後短時間にて遊離ヨード、AA、ペプチドなどに分解され、AA は肝に摂取された後再び分解されて、速やかに尿中に排泄されると発表している。この肝における

^{131}I -MAA の貪喰作用、容量については Benacerraf²⁾、Wagner¹⁹⁾、飯尾ら⁷⁾により多くの報告がなされているが、この過程は比較的迅速であることを私の実験では示している。 ^{131}I -MAA 代謝と RI SA の代謝とを比較すれば、Fig. 5 の様に RISA では 24 時間に 20% 程度の concentration の減少がみられるに過ぎないが、 ^{131}I -MAA は 70% にも及ぶ。RISA の場合は、排泄時間は遅いにも拘らず、注射後間もなくから胸部及び肝、腎に相当する部位に peak が出現している。このことは血中の RISA の一部は肝に摂取され、ここで処理されて腎を経て体外へ排泄される経緯が一応推測される。一方 ^{131}I -MAA においては、注射後 2 時間までは profile scanning の上では肝、腎の部位における activity は殆んど認めることは出来ない。3 時間後に初めて腎、膀胱部に相当する個所に、極めて僅かに activity が認められるが、RI SA の場合に比較して、その activity の割合は非常に低い。肝については家兎の体内臓器の位置的関係及び scan system の分解能の点から断定は出来ないが、ヒトの場合がそうであるように、肝においては activity は殆どないと推定され、肝での代謝の速やかなことを示している。

次に ^{131}I -MAA の組織内分布及び分解消長過程を見るために行つた組織学的検索においては、microautoradiogram にて、注入直後のものでは中等大動脈及び小動脈に円形又は橢円形の黒色斑とし、その存在は明らかであり、毛細管でも僅かな黒点として注入された ^{131}I -MAA が証明された。これらの点から注入直後からすでに ^{131}I -MAA 粒子は肺葉末端まで広く分布していることが判かる。MAA 染色標本では、更に塞栓状態は詳細に観察され、肺動脈系血管には全体的に spasm が認められ、血流がうつ滞したことを示す血球塊が動脈管腔内に存在している。 ^{131}I -MAA 塞栓は Fig. 5 の如く中等大動脈及び細動脈では不完全栓像を示し、血球塊とは一線を画したようにはつきりとした境界があり、塞栓状附着物の一部並びに境界線附近では白血球の遊出がみられる。毛細管では完全に塞栓した部分も一部にはみられるが、この毛細管が動脈系のものか、静脈系のものかは Van

Gieson 染色を行っていないので断定は出来ない。注入 6 時間後の ^{131}I -MAA の microautoradiogram は中等大動脈には注入した放射性アルブミンの存在を示す黒色斑はなく、唯瀦慢性に拡がつた銀粒子があり、肺胞壁毛細管に沿つた細い樹枝状の黒いコードとして認められた。

扱、 ^{131}I -MAA 肺シンチグラム法の副作用について考察してみると、抗原性について私の予備的に行つた実験では、人血清アルブミンを加熱凝集させた蛋白粒子を異種動物である家兎に静注したところ、ショック症状、アナフィラキシー等の抗原性は全く認められなかつた。飯尾ら⁷⁾⁽²²⁾⁽³³⁾の報告では、precipitin test, passive cutaneus anaphylaxis test (PCA) にて陰性を示し、兎への MAA 使用でも、スキャンニングを行う程度の量では、抗原性は全く認められないと云つている。

次に塞栓による機械的障害については、耳静脈より注入された ^{131}I -MAA が心臓に送られ、肺動脈から更にその分枝へと送り出される際に、異物による塞栓を起すわけであるが、上記の組織学的所見で明らかなように、大きな動脈に完全な塞栓は作らないので呼吸困難、チアノーゼ等の障害がないものと思われる。現在 1 回の人肺スキャニングに要する MAA の総量はほぼ 0.01mg ~ 0.2mg であるが、Wagner²¹⁾らが犬において行つた実験では 80mg/kg でも異常はみられなかつたと報告している。私も体重約 3kg の家兎に総量 1mg の MAA を注入したが全く異常はみられなかつた。更にこの塞栓のその後の消息については、6 時間後の microautoradiogram で肺胞壁毛細管に黒い帶状のコードとしてハロゲン化銀の黒化が認められる。これは ^{131}I -MAA が毛細管内を細くなりながらも、僅かに通過していることを示すもので、肺動脈内の塞栓物質は血流中の蛋白分解酵素により少しづつ分解して小さくなり、肺胞壁毛細管に押し込まれているものと推察される。この様にして比較的早く塞栓は取れるので、これも副作用の少ない原因となつてゐる。前にも述べたように、上田らは注入された ^{131}I -MAA は、AA, ベプチド、遊離ヨードに短時間で分解されると報告しているが、肺内での分解過程は、私の実験では明示

出来なかつた。

しかし実際の組織所見において、肺動脈系血管の spasm, 並びに動脈管腔内に血球塊の存在することは、正常家兎肺の組織標本では見られない事実であり、 ^{131}I -MAA 注入による影響と考えられる。これは抗原性によるものか、又は機械的刺激によるものかは不明であるが、いずれにしても症状として現れる程の障害でないことは上記のことから明らかである。

以上の如く ^{131}I -MAA の副作用は相当大量でも認められないが、尙一層の用心のために ^{131}I -MAA は高比放射能性のものが使用されている、これはアルブミンの総量を少なくし、これによつて抗原性及び機械的障害の予防をより一層完璧にすると共に、心内短絡を通つて脳などに塞栓しても支障のないようにするためである。この短絡については最近では ^{131}I -MAA を脾内に注入して、門脈における肝短絡の診断に逆に応用されている。

尙肺機能検査には ^{131}I -MAA の他に ^{85}Kr , ^{133}Xe 等の放射性稀有ガスが使用されている。上田ら³⁵⁾は放射性稀有ガスを用いる方法は、呼吸の際吸気時には detector に RI が全く検出されない数秒間があることを指摘し、又検査が煩わしく多くの装置を必要とし、放射能検出の条件を変え繰返して測定することが困難なことを述べ、 ^{131}I -MAA による方法が秀れていると云つている。肺血流及び機能診断法としては、実際にレ線診断における肺動脈造影法よりも、技術的に簡単であり、副作用は少く且つ診断能は劣らない。このようなことから ^{131}I -MAA を用いる肺疾患の診断は、胸部レ線診断の弱点を補い、診断能を高める意味で今後ますます発展するものと考える。

結論

^{131}I -MAA による肺シンチグラム法は、肺血流を主体とした肺疾患診断法として広く応用されているが、その肺内における分布、代謝消長については不明の点が多いので、家兎を用いた動物実験にてこれらの点を明らかにせんと試み、次の如き結果を得た。

1) ^{131}I -MAA 静注家兎体内における ^{131}I -MAA の動的分布を profile scanning により観察し

た。注入5分後では胸部に最も多い¹³¹I concentrationのpeakが見られ、他の部位では¹³¹Iのactivityはみられなかつた。3時間後には胸部のpeakは減少し、下腹膀胱部に僅かに¹³¹Iのactivityを検出した。6時間後では、この下腹部のpeakが著明となり¹³¹Iの早い移動を示した。6時間以内では毎時約3%の率で肺外へ搬出され、24時間後には約30%が残存するに過ぎなかつた。RIAに比べて非常に速い排泄時間を示し、且つ肝に永く留まらない特長を持つている。

2) MAA染色標本とmicroautoradiogramによる組織学的所見は次の様である。

注入直後のものでは、中等大及び細動脈に不完全塞栓の像を呈し、血流はそれ程障害されていないことを証明し得た。且つこの塞栓物はmicroautoradiogramにより、¹³¹I-MAAであることが確認された。唯一部の肺胞壁毛細管には完全塞栓の状態を示すものもあつたが、全体の血流を阻害するほどのものではなかつた。

注入6時間後では、中等大及び細動脈に、不完全塞栓物の存在は認めることが出来ず、肺胞壁毛細管内を¹³¹I-MAAが細くなりながら通過している像が認められた。これは¹³¹I-MAAが血流中の蛋白分解酵素により早く分解され、小さくなつて肺外へ搬出されることを示すものである。

3) MAAの抗原性については、私の実験でも他の多くの報告と同様に、ショック症状、アナフィラキシー等の抗原性は認めることは出来なかつた。唯組織所見で肺動脈系血管のspasm及び管腔内血球塊を認めたが、症状として現れるほどの障害ではない。

以上の如く、¹³¹I-MAAの肺塞栓によつて成立する肺シンチグラム法において、¹³¹I-MAAの塞栓は不完全性であり、且つ迅速に体外に搬出される事実により、機械的障害症状を示さないことを明らかにし得たが、¹³¹I-MAAの肺血流内における代謝機構の詳細は今後の問題として残つている。

(稿を終るに臨み終始御指導、御鞭撻並びに御校閲を賜つた恩師尾関己一郎教授に衷心より感謝の意を捧げ、又御指導、御助言を頂いた病理学教室第2講座中島輝之

教授に感謝の意を表する。)

文 献

- 1) Ariel, I.M., and Lear, P.: The Diagnosis of Pulmonary Embolism by Radiating Microspheres Radiology, 82 : 876 (1964).
- 2) Benacerraf, B., Mouton, D., Biozzi, G., Halpern, B., Stiffel, C.: A Study of the Phagocytic Activity of the Reticuloendothelial System Toward Heat Denatured Human Serum Albumin Tagged with I¹³¹ and Application of this Method to Measure Liver Blood Flow. Brit. J. Exptl. Path., 38 : 35 (1957).
- 3) Biozzi, G., Benacerraf, B., Halpern, B.N., Stiffel, C. and Hillemand, G.: Exploration of the Phagocytic Function of the RES with Heat Denatured Human Serum Albumin I¹³¹ and Application to the Measurement of Liver Blood Flow in Normal Man and in Some Pathological Conditions. J. Lab. and Clin. Med. 51 : 230 (1958).
- 4) Boyd, G.A.: Autoradiography in biology and medicine. Academic Press Inc., Publishers, New York, (1955).
- 5) Dwokin, H.J., Hamilton, C., Simeck, C.H., and Beierwaltes, W.H.: Lung Scanning with Colloidal RISA. J. Nuclear Med. 5 : 48 (1964).
- 6) Haynie, T.P., Calhoon, J.H., Nasletti, C.E., Nosal, M.M., and Beierwaltes, W.H.: Visualization of Pulmonary Artery Occlusion by Photoscanning. JAMA. 185 : 306 (1963).
- 7) Iio, M., and Wagner, H.N., Jr.: Studies of the Reticuloendothelial System (RES); I. Measurement of the Phagocytic Capacity of the RES in Man and Dog. J. Clin. Invest. 42 : 417 (1963).
- 8) Kin, Y.S., Lasave, J.W., and Maclean, L.D.: Use of Radiating Microspheres in Treatment of Experimental and Human Malignancy. Surgery, 59 : 220 (1962).
- 9) Pease, D.C.: Histological Technique for Electron Microscopy. Academic Press. New York and London, (1960).
- 10) Quinn, J.L., III, Whitley, J.E., Hudspeth, A.S., and Watts, F.C.: An Approach to the Scanning of Pulmonary Infarcts. J. Nuclear Med. 5 : 1 (1964).
- 11) Quinn, J.L., III, Whitley, J.E., Hudspeth, A.S., and Prichard, R.W.: Early Clinical Application of Lung Scintiscanning. Radiology, 82 : 315 (1964).
- 12) Quinn, J.L., III, and Whitley, J.E.: Lung

- Scintiscanning. Radiology, 83 : 937 (1964).
- 13) Shaldon, S., Chiandussi, L., Guevara, L., Caeser, J., and Sherlock, S.: The Estimation of Hepatic Blood Flow and Intra Hepatic Shunted Blood Flow by Colloidal Heat Denatured Human Serum Albumin, Labeled with I¹³¹. J. Clin. Invest., 40 : 1346 (1961).
 - 14) Taplin, G.V., Griswold, M.L., SAEC, E.K.: Preparation of Colloidal Suspension of Human Serum Albumin I¹³¹ for Estimating Liver Blood Flow and Reticuloendothelial System Functions in Man. USAEC Report UCLA- 881 (1961).
 - 15) Taplin, G.V., Dore, E.K., Johnson, D.E. and Kaplan, H.S.: Colloidal Radioalbumin Aggregates for Organ Scanning. Scientific Exhibit., Tenth Annual Meeting, Society of Nuclear Medicine, June 26-29, Montreal, Canada (1963).
 - 16) Taplin, G.V., Johnson, D.E., Dore, E.K. and Kaplan, H.S.: Suspension of Radioalbumin Aggregates for Photoscanning the Liver, Spleen, Lung and Other Organs. J. Nuclear Med., 5 : 259 (1964).
 - 17) Ueda, H., Kaihara, S., Iio, M.: Unusual Distribution of Pulmonary Blood Flow between the Right and Left Lung in Man., Study and Application of Macroaggregated Albumin (MAA) Labelled with I¹³¹. Jap. Heart J., 6 : 40 (1965).
 - 18) Wagner, H.N. Jr., McAfee, J.G., Mozley, J.M.: Medical Radioisotope Scanning. JAMA., 174 : 162 (1960).
 - 19) Wagner, H.N. Jr., Iio, M., Hornig, R.: Studies of the Reticuloendothelial System (RES): II. Changes in the Phagocytic Capacity of the RES in Patients with Certain Infections. J. Clin. Invest., 42 : 427 (1963).
 - 20) Wagner, H.N. Jr., Sabiston, D.C.Jr., Iio, M., McAfee, J.G., Meyer, J.K., and Langan, J.K.: Regional Pulmonary Blood Flow in Man by Radioisotope Scanning. JAMA., 187 : 601 (1964).
 - 21) Wagner, H.N. Jr.: Radioisotope Methodology in the Study of Respiratory Diseases. Jap. J. Nuclear Med., 2 : 287 (1965).
 - 22) Whitley, E., Quinn, J.L. III., J., Hudspeth, A.S. and Prichard, R.W.: The Scintiscanning of Experimentally Produced Pulmonary Infarcts. Radiology, 82 : 884 (1963).
 - 23) 長谷川賢, 小川弘, 他: 各種サイズの I¹³¹I 標識加熱凝集アルブミンの製法およびその特徴について, 第4回核医学会議, 1964年11月.
 - 24) 福森英雄, 草野治, 赤木弘昭: I¹³¹I 標識アルブミンによる循環血液量, 心搏出量及び放射図の検討, 第24回日本医学放射線学会総会, 1965年4月.
 - 25) 古閑靖夫: Autoradiography 実験技術, 写真と技術, 47 : 1, 1960.
 - 26) 永井輝夫: 甲状腺スキャニング, ホルモンと臨床, 10 : 465, 1962.
 - 27) 永井輝夫: シンチスキャンの基礎と応用, 臨床病理, 11 : 562, 1963.
 - 28) 尾閔己一郎, 放射線同位元素の診断的応用, 日医放会誌22, 449, 1962.
 - 29) Ozeki, M.: The Basis of Multiscintigrams-wyste and its Clinical Application, Kurume medical Journal,
 - 30) 尾閔己一郎, 小樋剛, 古川保音: I¹³¹I-MAA (Macroaggregated Albumin) による多重シンチグラム, 第24回日本医学放射線学会総会, 1965年4月.
 - 31) 重松昭世: Microautoradiography の技術, 医学のあゆみ, 32 : 574, 1960.
 - 32) 上田英雄, 開原成允, 飯尾正宏: MAA I¹³¹I による左右別肺血流量比の測定とその臨床的応用, 第4回核医学会議, 1964年11月.
 - 33) 上田英雄, 開原成允, 飯尾正宏: I¹³¹I 標識Macroaggregated Albumin (MAA) に関する研究(第1報)一局所血流量の肺スキャニングによる定量的測定一, 核医学, 1 : 90, 1964.
 - 34) 上田英雄, 飯尾正宏: ラジオアイソトープによる心肺疾患診断の最近の進歩, 日本胸部臨床, 24 : 82, 1965.
 - 35) 上田英雄, 木谷健一, 山田英夫, 飯尾正宏, 亀田治男: I¹³¹I-MAA (Macroaggregated Albumin) および放射性稀有ガスによる肝短絡診断法, 核医学, 2 : 111, 1965.
 - 36) 上田英雄, 開原成允, 飯尾正宏, 篠野脩一, 村尾誠, 富樫実: I¹³¹I MAA による各種心肺疾患の肺シンチグラム, 一 I¹³¹I 標識 Macroaggregated Albumin (MAA) に関する研究(第3報)一, 最新医学, 20 : 1718 (1965).
 - 37) 山田正和: Radioautography に於ける固定法の検討, 奈良医学雑誌, 11 : 555, 1960.