

血清蛋白結合および薬物代謝による放射性医薬品の体内動態変化
—脳血流診断薬 ^{123}I -IMP の代謝産物の同定法の検討—

川瀬 滋人

要 旨

本研究では、 ^{123}I -*N*-isopropyl-*p*-iodoamphetamine (^{123}I -IMP) の血清蛋白結合性が非常に高いことに着目し、ヒト体内に投与された ^{123}I -IMP の血清蛋白に結合していない遊離成分の経時的血中動態についてはじめて測定し評価した。さらに、 ^{123}I -IMP 遊離率の測定から代謝物量の測定法および血中放射能の補正法を新しく考案した。ヒト体内に投与された ^{123}I -IMP の代謝物の割合は、検査時に採取した血液試料に別途 *in vitro* 下に ^{125}I -IMP を添加し、その ^{125}I の放射能を測定することにより、代謝の影響を受けていない未変化体 IMP の血清蛋白結合を求める方法を採用した。さらに遊離成分中の ^{123}I および ^{125}I の放射能の経時的遊離率の差から IMP 代謝物量の変化・動態を推定した。その結果、血清中の ^{123}I -IMP の遊離率は投与後 1.5 分で約 44%、4.5 分で 54%、9.5 分で 56%であった。一方、採血後に添加したために代謝の影響を受けていない ^{125}I -IMP の遊離率は約 21%と一定であった。これらの結果から血清中の代謝物量は IMP 投与後 1.5 分で約 22%と急激に増加し、その後 4.5 分で 33%と緩やかに増加し、それ以降 9.5 分で 35%とほぼ動的平衡に達した。この代謝物量は以前に報告された結果と比べて同程度であったことから、本法が代謝物測定法としての妥当性を有していると考えられた。また、オクタノール抽出法の併用で脂溶性代謝物と水溶性代謝物の分離の可能性があることも示唆された。

次に脳血流定量時に必須の IMP の代謝物測定法であるオクタノール抽出法に対して、その抽出手技および脂溶性物質の回収率について検討し測定法の再検討を行った。抽出手技については一般的に知られている手技を行えば何ら問題が生じないことがわかった。しかしながらオクタノールによる抽出の IMP の回収率は 94%であり、未変化の脂溶性代謝物であっても回収率は 100%を下回った。したがって、本法による IMP 代謝物の同定にも限界が存在することが確認された。

血清でオクタノール抽出を行った場合には抽出率が 10%程度低下し、マイクロスフェア理論を基にした **Split-Dose** 法での検討では定量値が約 10%上昇した。しかしながら脳血管予備能（血流増加率）の算出には影響せず、従来法での診断精度を保持したままであった。よってこの抽出率の変動は、同一の被検者、同一検査プロトコル、**IMP** 代謝物の経時的変動がない場合において临床上は大きな問題にならないが、より正確な定量値を算出するためには経時的な代謝物測定が必要と思われた。

最後に **IMP** 投与後の採血血清に対する分析法に薄層クロマトグラフィー (**TLC**) 法を加えて、その **IMP** 代謝物測定法としての有効性について検討した。さらに **IMP** 投与後の同時間に採血された同一血清を用いて、前章までに検討したオクタノール抽出法および血清蛋白結合を利用した代謝物測定法を併用し、この 3 法による代謝物測定法としての妥当性の評価を行った。**TLC** 分析では血清のホモジナイズが分析上必要であることが確認された。**TLC** 分析で脂溶性代謝物と水溶性代謝物の同定（定性評価）、存在率（定量評価）を推定し算出することができたが、その精度については展開溶媒による限界が存在した。今後展開溶媒の変更等の改良の必要性が示唆された。しかしながら本章で検討した 3 法を組み合わせることで十分な精度を確保できる可能性も有していることが推察された。また、**TLC** 法は、定量値に異常値が見られた場合、検査後に再検討を加えるには簡便な手法であると考えられた。

以上のように、脳内集積に関与する **IMP** の血中遊離濃度や代謝未変化体の経時的変動を定量評価することは、より正確な脳血流定量値算出にとって重要であることが確認された。また、この代謝産物の動態を同時に把握できる本法は生体内における **IMP** 代謝酵素の機能を評価していることになり、肝臓などの薬物代謝機能診断・病態診断への応用も大いに期待できるものであると考えられた。