

¹³¹I-MAA (Macroaggregated Albumin) および

放射性希有ガスによる肝短絡診断法*

上田英雄 木谷健一 山田英夫 飯尾正宏 亀田治男**

¹³¹I 標識大凝集ヒト血清アルブミン (¹³¹I Macroaggregated Albumin, ¹³¹I-MAA) を脾内に注入し肝、肺への放射能分布をシンテグラムにより追跡することにより、肝疾患患者に現われる門脈側副血行路の存在を診断する新しい方法をえたので報告する。本法によれば短絡のない門脈循環をもつ患者では、放射能は、脾および肝に集まるが、門脈系の側副血行路をもつ肝疾患患者では、肺にも放射能出現を認め、シンテグラムでその輪廓を画くことにより、その存在を確認することができる。

症例の一部に放射性希有ガス (⁸⁵Kr, ¹³³Xe) の生理食塩水溶液を脾内注入し、呼吸および肝への放射能出現時間を比較することにより肝外短絡の診断を行ない、その結果を ¹³¹I-MAA シンテグラム法の成績と比較した。また同時に計測しえた肝の放射能消失曲線から、肝血流量の算定を試みた。食道静脈瘤 X 線所見および希有ガスによる肝外短絡診断の結果は、¹³¹I-MAA シンテグラム法の結果と一致せぬものもあり、¹³¹I-MAA 法がもっとも高い短絡検出率を示した。

これは ¹³¹I-MAA 法が、肝外短絡のみならず、一定以上の直径をもつ、肝内短絡をも同時に診断するためと考えられ、注入直後の肝放射能曲線の変化がそれを裏付けた。また、放射性希有ガス法に比し、検査が簡便で、かつ必要に用じて、放射能検出の条件を変えて、くり返して測定を行ないううため、少量の短絡をも診断しえ、日常検査法として、試みるに価する方法と考えた。

⁸⁵Kr 法による肝血流量は、対照群に比し、肝疾患群で著しい減少を示した。

緒 言

肝疾患患者における肝および門脈循環動態の変化は、

古くから多くの研究者にとって、興味のある研究の対象であり、とくに門脈側副血行路の出現は、肝疾患の予後に、重大な意義をもち、治療上も無視しえない重要な問題である。したがってその診断についても種々な試みがなされており、今日の臨床上の諸知見も、それらの研究の結果に負うことが多い。

われわれは、当初、肺シンテグラムを行なうために開発された、¹³¹I-MAA (¹³¹I Macroaggregated Albumin) の特性を利用し、これを脾内に注入することにより、門脈循環動態の変化を追求しうる可能性に気づき、臨床例に応用した結果、興味ある結果をえ、検査の簡便性から考えて、新しい門脈循環診断法となしうと考えるにいたった。

原 理

この検査法—¹³¹I-MAA 脾内注入門脈循環診断法—の原理は、¹³¹I-MAA がその粒子の大きさから、毛細管を通過するさいに、すべて microemboli を作って、その場に捕捉され毛細管以後の血流中に出現しえない事実に基づいている。すなわち、脾注された ¹³¹I-MAA は脾・門脈系に側副路がない場合は、脾静脈・門脈を経て、肝に至り、肝毛細管に捕捉され肝内に停滞分布する。これに反し、もし門脈系に MAA を通過せしめるに十分な直径を持つ側副路がある場合は、MAA の一部はその側副路を通して、大静脈系にはいり、さらに肺動脈を経て、肺毛細管に達し、そこで捕捉される。¹³¹I-MAA を脾注後、シンテスキャンニングにより、肺への放射能出現を確認しえれば、短絡ありとの診断が可能となる。また肝の放射能と肺のそれとを比較し、肺部の放射能が高度である場合は、肝短絡血流量の増加を意味し、肝短絡血流量の多少を論ずる根拠をうる。

以上の原理に基づいた ¹³¹I-MAA による肝短絡診断法の結果を評価するために、従来行なわれている、食道静脈瘤 X 線検査所見、および一部の患者には Braunwald らの方法に基づいた、⁸⁵Kr 溶液を脾注し、肝外短絡を検出

* 本研究は第12回アメリカ核医学会総会(1965年6月バルハーバー、フロリダ)にて発表した。また本研究の研究費の一部は IAEA 研究契約 270/RB によった。

** H. Ueda (教授), K. Kitani, H. Yamada, M. Iio, H. Kamada: 東京大学上田内科。

Table 1. 対象患者の臨床および検査所見

No.	名前	性	年齢	臨床診断	検査所見				肝 (横指)(横指)	脾 (横指)(横指)	X線 脈管 食道 造影	肝生検所見	腹腔鏡所見		
					Total protein g %	A/G	Icterus index (45min)	BSP % (45min)						ZnTT	Total cholesterol in serum g %
1	T.S.	M	17	hemolytic anemia	7.2	1.7	45	7.5	8	165	1	6	(-)	not carried out	not carried out
2	S.K.	M	20	hemolytic anemia	8.2	1.3	21	5.0	8	85	0	4	(-)	not carried out	not carried out
3	Y.S.	M	32	hemolytic anemia	7.8	1.2	18	2.5	12	132	2.5	3	(-)	not carried out	not carried out
4	T.S.	M	17	hemolytic anemia acute hepatitis	7.6	1.5	175	12.5	11	185	2	4~5	(-)	acute hepatitis	acute hepatitis with splenomegaly
5	T.K.	F	58	chronic hepatitis cholelithiasis	7.0	1.7	45	7.5	8	160	0	0	(-)	chronic hepatitis (moderate)	almost normal liver pericholecystitis
6	T.Y.	F	28	biliary cirrhosis congenital syphilis	7.3	0.6	105	15.0	28	322	2~3	4	(+)	biliary cirrhosis	biliary cirrhosis
7	W.K.	M	42	liver cirrhosis	8.8	0.3	10	12.5	23	140	0	2	(-)	liver cirrhosis	liver cirrhosis
8	Y.M.	M	47	liver cirrhosis hypertension	8.2	0.9	5	12.5	9	235	3~4	0.5	(-)	liver cirrhosis	liver cirrhosis
9	S.M.	M	55	liver cirrhosis hypertension	8.3	0.7	5	7.5	19	200	0	0	(+)	liver cirrhosis	liver cirrhosis with ascites
10	R.Y.	M	56	chronic hepatitis	7.1	1.2	9	27.5	6	208	2	0	(-)	chronic hepatitis	chronic hepatitis
11	S.N.	M	33	chronic hepatitis	7.0	1.7	15	40.0	7	198	1	0	(-)	chronic hepatitis	acute hepatitis
12	S.O.	M	42	liver cirrhosis with splenomegaly	7.3	0.7	20	27.5	19	212	1	2	(-)	liver cirrhosis	liver cirrhosis with splenomegaly
13	S.S.	M	55	liver cirrhosis	6.2	0.5	10	17.5	26	223	2	0	(-)	early cirrhosis	liver cirrhosis peritoneal adhesion
14	M.I.	M	58	liver cirrhosis	7.4	0.5	12	15.0	22	132	2	0	(+)	liver cirrhosis	liver cirrhosis perihepatitis

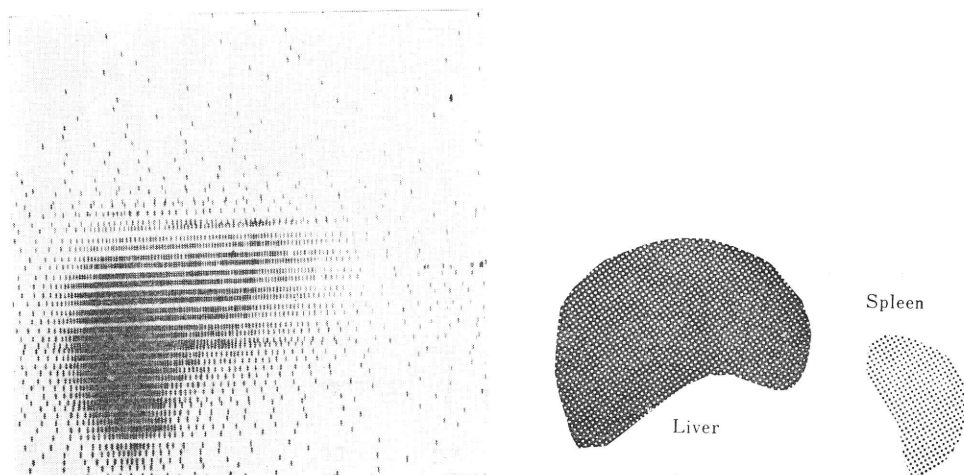


Fig. 1. 慢性肝炎 (R. Y. 56才, ♂)

脾注された ^{131}I -MAAはほとんど肝に集中し、明らかな肝の輪廓を画き、肺部には、放射能の集積をみない。すなわち脾門脈系に側副血行路のないことを示している。

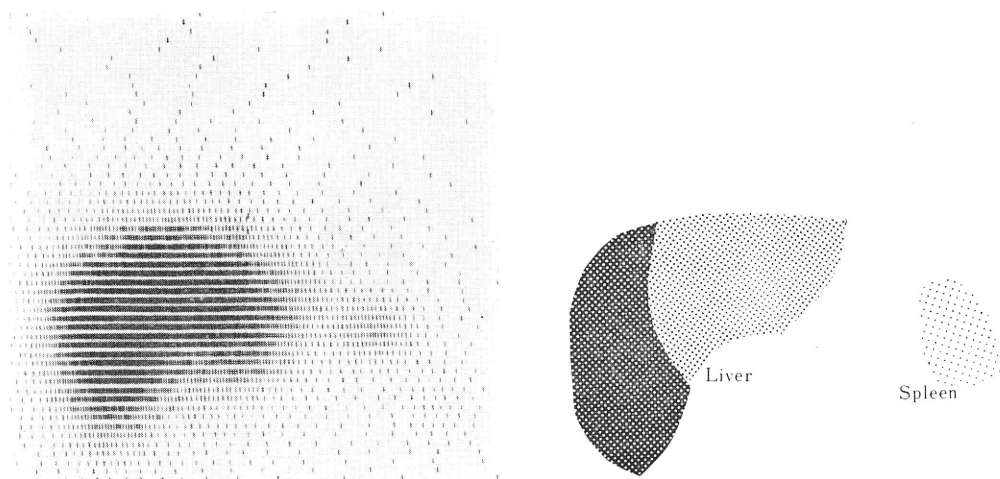


Fig. 2. 慢性肝炎 (S. N. 33才, ♂)

脾注された ^{131}I -MAAは肝に集中し、Fig.1と同様側副血行路のないことを示す。肝内の ^{131}I -MAAは右葉に多く集まっている (Fig.8 参照)。

する方法を試みて、これらの結果を比較し、さらに ^{85}Kr を脾注した患者では、同時に、肝の放射能消失曲線から、一定の仮定のもとに、Kety-Schmidt法²⁾により肝血流量の算出を試みた。

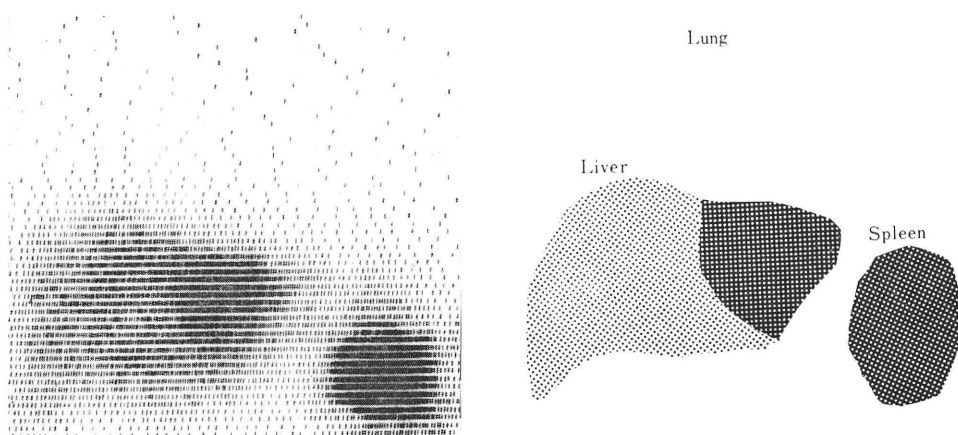
対象および方法

対象とした14例の患者の診断名、臨床検査所見はTable 1に示す。症例4は症例1と同一人であり、脾摘手術準備のため保存血輸血を行なったところ、血清肝炎を

発症した例である。

すべての患者は、すくなくとも、8時間以上の絶食後に検査を行ない、食事摂取による門脈動態の変化の影響を避けた。

^{131}I -MAAシンテグラム検査を行なう前に、No.1からNo.9までの9例の患者には、延11回の放射性希有ガス溶液の脾注を行ない、肝外短絡・肝血流量の測定を行なった。 ^{85}Kr 食塩水溶液は0.5~1.5mlとし、経皮的に脾内に注入し、肝放射能消失曲線を、体外より肝上に指向



*

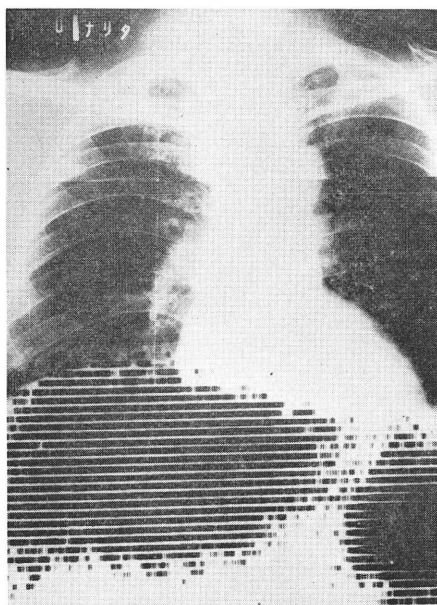


Fig. 3 肝硬変症 (Y. N. 47才, ♂)

脾・肝の他には放射能集積をみず、短絡なしと判定した例、肝内の ^{131}I -MAAは左葉に多く集積していることが注目される。

* フォトスキャンにより肝シンチグラムの位置を示す。

したシンチレーションデテクターにより、1.0秒の time constant で作動するレートメーターを介し記録した。同時に Geiger-Müller counter を患者の口にあて、検査時に呼吸をふきつけさせ、呼吸中への放射能出現時間を記録した。症例7, 8, 9の3例では、注入前 ^{133}Xe 溶液を ^{85}Kr 溶液に混和したものをを用い、両者の r 線の energy peak の差を利用して double isotope technique を用いて、同時に両者の肝クリアランスを記録し、その結果を比較した。

肝上放射能消失曲線は、半対数グラフにプロットし、

$t_{1/2}$ を求め、式(Ⅰ)により消失常数(k)を求め、さらに式(Ⅱ)により肝血流量(HBF)を計算した。

$$k = \frac{0.693}{t_{1/2}} \dots \dots \dots (Ⅰ)$$

$$\text{HBF} = \frac{k \cdot \lambda \times 100}{\rho} \text{ ml/100g 肝重量/min} \dots (Ⅱ)$$

λ はKrまたはXeの肝・血液間の分配係数(partition coefficient)であり、これは症例毎に異なった値が存在するわけであるが、実際の個々の λ の値を知りえないため、Xeに比し比較的変動の少ないKrの肝・血液間分配係数を便宜上一律に1.0と仮定した。 ρ は肝の比重であ

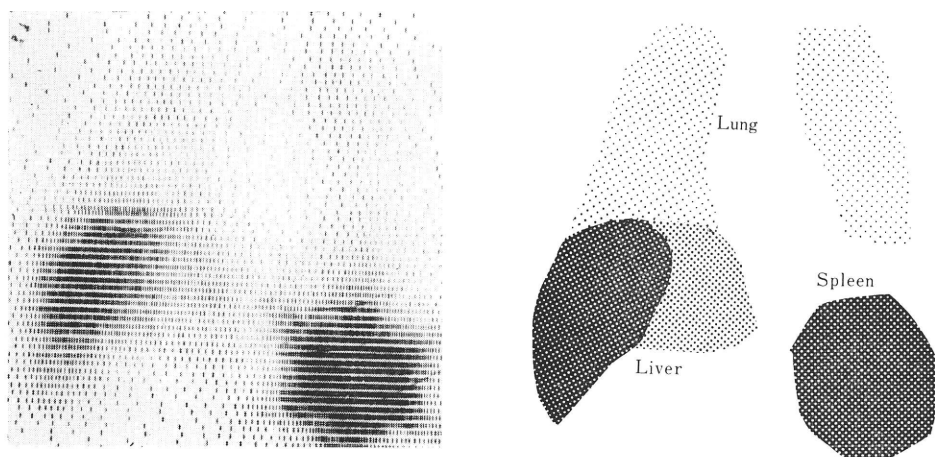


Fig. 4. 肝硬変症 (W. K. 42才, ♂)

X線上食道静脈瘤を証明しえないが、脾注された ^{131}I -MAA の一部は肺に達して捕捉され肺シンテグラムが描き出されており、短絡路の存在を示す。

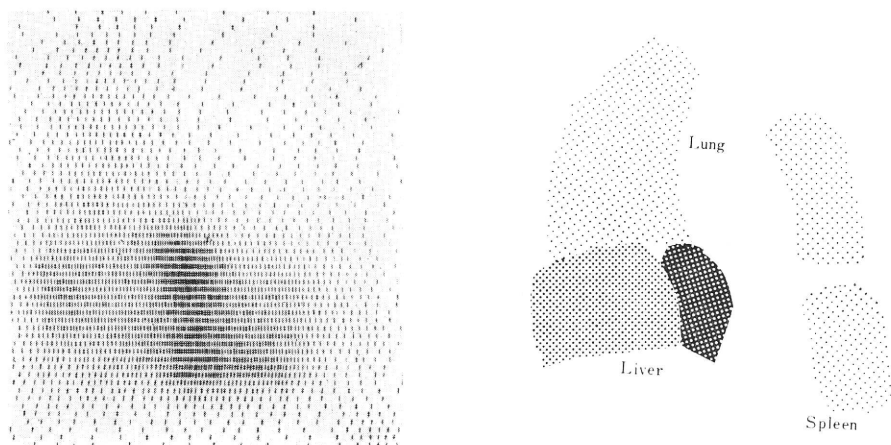


Fig. 5. 肝硬変症 (S. M. 55才, ♂)

著名な食道静脈瘤を示す例で、肺に多量の ^{131}I -MAA 集積を示す。肝内の ^{131}I -MAA の集積は均一でなく左右に多くとくに左葉部で多量の集積を示している (左肺結核のため左肺への MAA 集積が少ない)。

り、一律に1.05と仮定した。

呼吸への放射能出現時間と、肝への放射能出現時間を比較した、Braumwaldらの実験によると放射能が、肝出現に先立ち呼吸に出現する場合、肝外短絡を通過して肺に達したものと考えられ、肝外短絡ありと判定し、肝に出現した放射能の消失が始まったのちに、呼吸に出現する場合、これは正常な肝循環を経て肺に達したものと考え短絡なしと判定しうる。

次に、すべての患者に約 $300\mu\text{c}$ ($0.4\sim 1.0\text{ ml}$) の ^{131}I -MAA を脾内に注入したのち、脾・肝・肺の領域に

わたる広範囲のシンチスキャンニングを行ない、放射能分布を追求した。 ^{131}I -MAA は著者らの吟味した方法により市販化した、第一化学製のものをを用いた。 ^{133}Xe , ^{85}Kr はアメリカ ORINS より入手し、われわれの研究室で高比放射能滅菌生食水としたものを使用した。シンチスキャナーは、島津製 SCC-3 ($3\phi\times 2$ インチクリスタル) 37 hole focusing collimator 焦点距離 10cm のものをを用い、打点式と写真式スキャンを併用した。

シンテグラム上、明らかな肺の輪廓の出現を以って肝短絡ありと判定した。また打点式シンテグラムにおいて

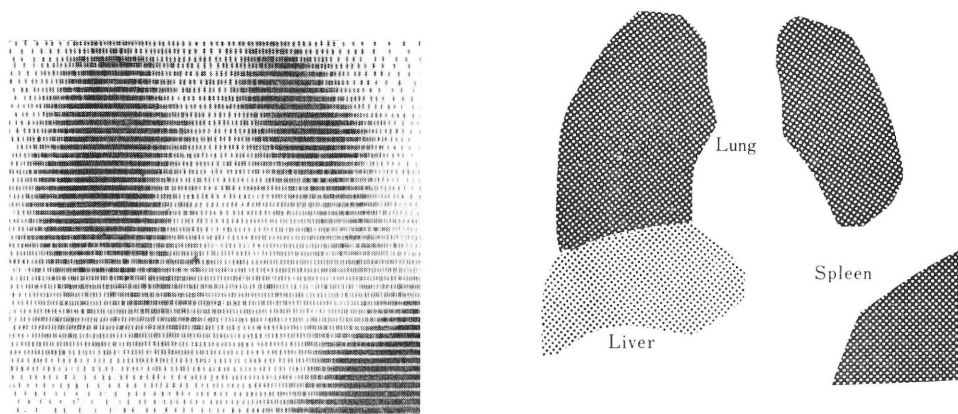


Fig. 6. 肝硬変症 (S. O. 42才, ♂)

薄い肝シンチグラムに比し肺影はきわめて濃く、多量の ^{131}I -MAA が肝毛細管を bypass して肺に到達したことを示す。食道静脈瘤は証明しえないが、短絡血流量は多量であることが推定される (Fig. 10 参照)。

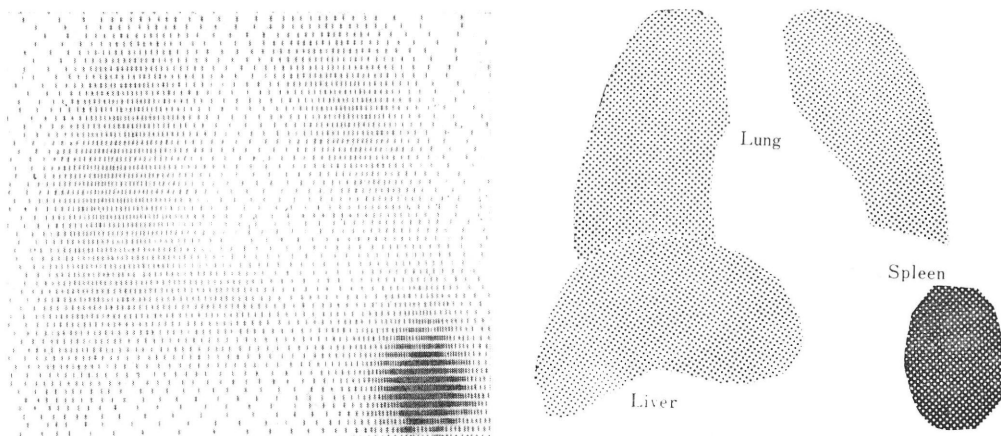


Fig. 7. 肝硬変症 (S. S. 53才, ♂)

高アンモニア血症と、精神混乱をくり返している症例で、肝影とほぼ同程度の明らかな肺影を示し著明な短絡血流の存在が推定される。この症例も食道静脈瘤は証明されない。

肝の放射能に比した肺放射能の大小により、肝短絡血流量の多少を判定する根拠とした。

症例 No. 10, 11, 12, 14, の 4 例では肺および肝上にシンチレーションデテクターをあて、 ^{131}I -MAA 脾内注入直後の放射能曲線を記録後述のように、肝内・外短絡の検討、脾・肺・到達時間の比較を行なった。

結 果

1. シンチグラム所見

症例でえた代表的なシンチグラムを Fig. 1~7 に示す。

溶血性貧血および、急性・慢性肝炎の計 7 例では全例 Fig. 1, 2 に似た脾および肝の輪廓をえたのみで、MAA の肺への出現をみず、短絡なしと診断した。肝硬変症 7 例中 6 例には、種々の程度の肺放射能出現がみられ、側副血行路の存在を示した。

No. 7 は食道静脈瘤も認められず、後述のとおり、 ^{86}Kr 法によっても短絡の存在は、あきからでなかったが、シンチグラム所見では、Fig 4 に示すように薄いながら、明らかな肺輪廓を示しており、短絡の存在を示した。Fig. 6, 7 はいずれも肝影に比し、それと同程度またはそれ以

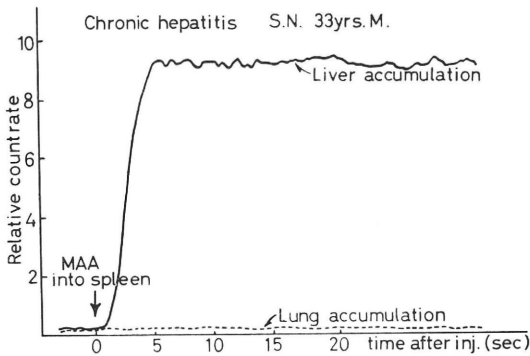
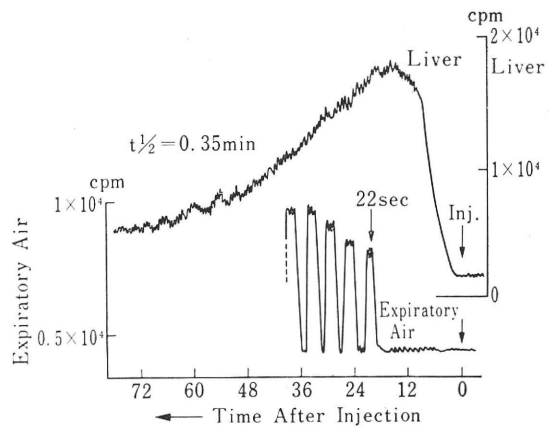


Fig. 8. 肝・肺放射能集積曲線

脾注後急速にプラトーに達する肝集積曲線と、放射能集積を示さぬ肺曲線を示し、肝内外短絡のないことを示す。

Fig. 11. ^{85}Kr -肝消失曲線と呼吸出現図(溶血性貧血)

脾注された ^{85}Kr は急速に肝に集まり、急速に減少していく。呼吸への放射能出現は遅く、 ^{85}Kr は正常肝毛細管を経て、肺に達したものであることが推定される。

上の濃度の肺影を画き、大量の短絡血流を介して、MAAが肺に達したことを示している。

2. 肺・肝 MAA 循環、集積曲線所見

Fig. 8 は、シンテグラム上短絡なしと、診断した肝炎の例で、肝の放射能は、急速に集積したのちプラトーに達し、放射能の肺出現を示さない。これは正常の門脈循環を示す型である。Fig. 9 をみると、肝集積とほとんど同時に肺にも放射能の出現、集積が始まり、脾肺・循環時間が短く、肺への MAA 出現は、肝外短絡によったものと想像される。これに反し Fig. 10 は、肝上の放射能曲線は特異な形を示し、肝に大量の放射能物質 (^{131}I -MAA) が到達し、その一部が急速に、肝を通過して、次に肺に出現した経過が示される。このようにシンテグラム上、同じような肺輪廓を示すもののうちにも、肺到達時間の微妙なおくれと、肝上放射能曲線に差異を示すことがあることがわかる。

3. 希有ガス法による短絡診断法

呼吸への放射能出現と、肝放射能消失曲線を図に示すと Fig. 11, 12, のようになる。Fig. 11 では、急速な肝クリアランスと肝出現にはるかにおくれた放射能呼吸出現を示す。

Fig. 12 では、遅い肝クリアランスと、異常に早い放射能呼吸出現を示し、肝血流量の減少と、肝外短絡の存在を示す。9 例にのべ 11 回行った希有ガスの脾注後、肝放射能は 1~3 秒で始まり、約 5~10 秒後より消失が始まる。呼吸への放射能出現は Table 2 に示すように肝炎および溶血性貧血では、13~22 秒と肝出現はるかに遅

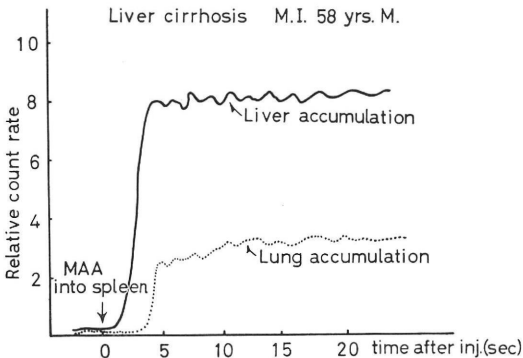


Fig. 9. 肝・肺放射能集積曲線

食道静脈瘤著明な例で肝集積とほぼ同時期に肺部にも放射能集積を示し、短絡路の存在を示す。Fig. 10 と比較すれば、肺部への放射能出現の径路に差のあることが推定される。食道静脈瘤を含む肝外性短絡の存在を示す。

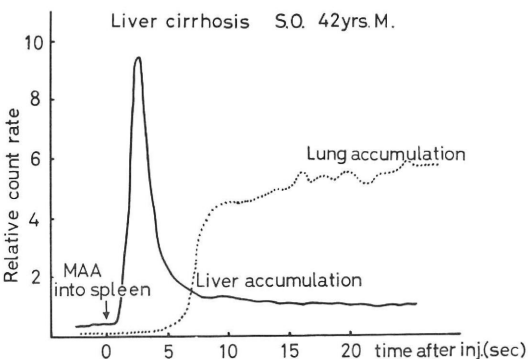


Fig. 10. 肝・肺放射能集積曲線

肝集積曲線は急速に上昇したのち下降し、著明なピークを作りプラトーに達する。このピークにややおくれ肺への放射能出現が起こり、肝内または肝のごく近くに著明な短絡路があって ^{131}I -MAA の肺到達を可能としていると考えられる (Fig. 6 参照)。

Table 2. MAA および希有ガスによる肝短絡, 血流量測定

No.	名前	$t_{1/2}\text{Kr}$ min	$t_{1/2}\text{Xe}$ min	$t_{1/2}\text{Kr}/t_{1/2}\text{Xe}$	Portal systemic shunts		肝血流量 $\text{ml}/100$ g/min
					Gas method (appearance time intoexpiratoryair)	Scan. method	
1	T.S.	0.37			(-) (22sec)	(-)	180.0
2	S.K.	0.36			(-) (18sec)	(-)	184.0
3	Y.S.	0.35			(-) (15sec)	(-)	187.6
4	T.S.	0.76			(-) (15sec)	(-)	86.6
5	T.K.	0.45			(-) (12sec)	(-)	144.6
6	T.Y.	0.67			(+) (2sec)	(+)	98.4
7	W.K.	0.88	0.96	0.96	(±) (3sec)	(+)	75.0
		0.63	0.67	0.93	(±) (2sec)		98.0
8	Y.N.	0.71	0.84	0.845	(-) (13sec)	(-)	93.0
9	J.M.	0.98	0.73	1.34	(+) (3sec)	(+)	67.3
		0.89	0.63	1.39	(+) (2~3sec)		74.2
10	R.Y.					(-)	
11	S.N.					(-)	
12	S.O.					(+)	
13	S.S.					(+)	
14	M.I.					(+)	

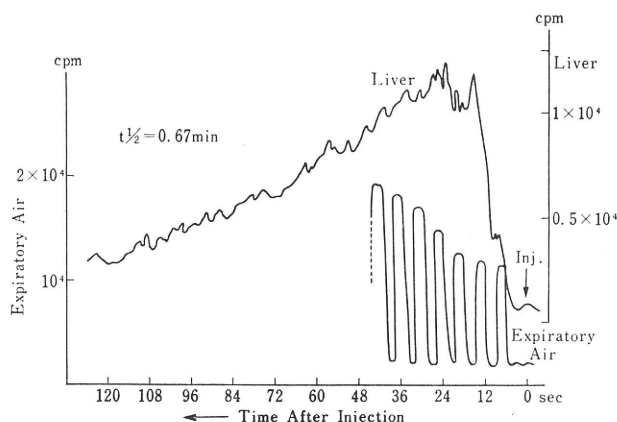


Fig. 12. ^{85}K 肝消失曲線と呼気出現図 (胆汁性肝硬変症)

肝よりの放射能減少はゆるやかで肝への放射能減少が始まる以前に呼気への放射能出現を示し、肝血流量減少および肝外性短絡の存在を示す。

れるのに反し、No. 6, No. 9 では2~3秒と異常に早く、肝外短絡の存在を示した。No. 7 では2回の検査で約3秒後に、軽度の放射能出現を一時的にみだが、back groundとあきらかに区別しえず、判定不能であった。

4. 希有ガス法による肝血流量測定法

Table 2 に短絡判定および ^{85}Kr 肝・血液の分配係数を1.0としたさいの肝血流量を示す。3例の溶血性貧血では平均 $184 \pm 3.6 \text{ ml}/100\text{g}/\text{min}$ であり3例とも近い値を示した。肝疾患患者では、肝硬変症では $67.3 \sim 93 \text{ ml}/100\text{g}/\text{min}$ 、肝炎2例では $86.6, 144.6 \text{ ml}/100\text{g}/\text{min}$ であり、いずれも肝障害の少ない溶血性貧血のそれに比べて、著しい低下を示した。

考 案

門脈循環診断法のうちでも、経皮的脾門脈撮影法³⁾、脾内圧測定法⁴⁾は、長年試みられ、門脈側副血行路、門脈高血圧症など門脈の異常循環動態の診断に、高い臨床的意義をもっている。とくに脾門脈撮影は、門脈側副血行路の存在と、その性状に関し、詳細な知見をもたらしてくれる。しかしその手技は、必ずしも容易でなく、熟練した経験者のチームワークを必要とする。しかも40~50 mlの造影剤の脾内急速注入は、患者に不快な感覚を与え、また脾よりの出血による危険も無視しえず、内科的的日常検査としては行ないがたいうらみがある。したがって脾内注入物質を少量ですまいうるよう、最近では、種々の放射性医薬品の応用が試みられてきた。 ^{131}I ヒト血清アルブミン、 ^{131}I -ヒプランなどを用いた Greenlaw, Schwartz らの isotopic splenoportography⁵⁾ もその1つ

であり、また Sherlock⁶⁾ は、 ^{85}Kr 溶液を脾注し、動脈採血を行なうことにより、porto-pulmonary shunt の血流量の定量を試みている。Greenlaw らの根拠は肝および食道静脈瘤部位への放射能出現時間を比較しており、Sherlock の方法は、肺循環により大部分の ^{85}Kr が体外に排出されることを利用して、肺循環を by-pass する短絡の存在と、その定量を行なったものである。

Long, Braunwald⁷⁾ は実験的 Eck 犬の脾内に ^{85}Kr 溶液を注入した場合は、1~3秒で放射能が呼気中出现するのに対し、正常な肝 sinusoid を経た ^{85}Kr が呼気中出现するには13~20秒を要することを観察しており、われわれが、臨床例に試みた比較吟味の根拠となっている。

われわれが用いた ^{131}I -MAA は元来、シンテグラムを行なうため、肺毛細管により捕捉されることを目的として開発されたものであり、毛細管に到達すると、その大きさの故に毛細管を通過しえず、その場で捕捉される特性をもっている。最初 Taplin⁷⁾ の開発したものは、その直径が $5 \sim 20 \mu$ であり、肺毛細管を通過しうる小凝集アルブミン (著者らが肝シンテグラム、網内系機能検査に用いている ^{131}I -AA により近いもの) を多量に含んでおり、静注された場合、一部が肺毛細管を通過して肝にいたり、その網内系細胞に喰食されて肝に集積し、シンテグラムでは、肺とともに肝が画きだされることは Taplin⁷⁾ 自身が指摘している。別に Wagner, 飯尾⁸⁾ によってアメリカで開発されたものは、その粒状性が理想に近いもの、なお肺毛細管を通過する放射性物質が無視しえない量含まれていることは、Wagner も認めている。わが国で上田, 飯尾, 小川⁹⁾ によって開

発されたものは、いまだで不明であったその粒状性、とくに粒子直径に及ぼす製作条件を十分に吟味して完成されたもので、 ^{131}I -MAA 中に混じっている ^{131}I -AA または遊離ヨウドの量は極く少なく、その粒子は $20\sim 100\mu$ に統一されている。肝および肺の毛細管直径については諸家の報告があり、肺の毛細管直径が $10\sim 12\mu$ で均一である¹⁰⁾のに対し、肝ではその直径にかなりばらつきがあることが知られている。しかし、正常肝毛細管直径で 20μ を越えるものは少なく^{11,12)}、 30μ を越えるものは、無視しうる少数と考えられる。したがってわれわれの使用した ^{131}I -MAA が正常肝毛細管を通過し、しかも肺毛細管により捕捉されるという現象は、理論上無視しうるまれな場合と考えられ、肺に集積した放射能は、異常な側副血行路を通過した ^{131}I -MAA が、肺に集積したことによると考えられる。事実、われわれの試みた症例中、溶血性貧血および肝炎計 7 例では、肺影を画いたものは 1 例もなく、正常の門脈循環では起こりえないことを示している。もちろん MAA は毛細管直径よりかなり大きなものであるから、MAA を通過せしめえない細い側副血行路があったとしたらそれを検出することは不可能であり、したがってこの方法でいう短絡とは、 ^{131}I -MAA の通過を可能とする程度に大きい短絡をいうことになる。食道静脈瘤をその代表的なものとする、いわゆる肝外短絡は、その直径も一般に毛細管径をはるかに越えており ^{131}I -MAA が通過するさい、捕捉することのないことはあきらかである。これに反し、より微細な変化である。肝内短絡を ^{131}I -MAA が通過しうるかは検討を要する問題である。

肝硬変症に現われることが珍しくない、この肝内短絡 (intrahepatic shunt)、この場合はとくに門脈・肝静脈吻合 (portal-hepatic vein anastomosis) に関する知見は、色素、合成樹脂などの肝内血管注入実験などにより最近大きな進歩をみせている。現在その存在を疑うものはないが、短絡血管の直径に関してもいくつかの報告がある。Popper¹³⁾は $10\sim 70\mu$ 、鈴木¹⁴⁾は $8\sim 125\mu$ のものは珍しくないとしてあり、さらに Hales¹⁵⁾らは、肉眼的な巨大な短絡を症例の 8% に観察し、直径 1.0mm に及ぶものも報告しており、鈴木¹⁴⁾も $0.5\sim 1.0\text{mm}$ のものあることを報告している。このように、肝内短絡の中には正常の毛細管の大きさをはるかに越えたものが少なくないことが知られており $20\sim 100\mu$ の分布をもつ ^{131}I -MAA の通過を十分に可能とするものがあることが推定される。

Fig. 8, 9, 10 は、いずれも ^{131}I -MAA 脾注後の肝およ

び肺における放射能変動曲線であるが、短絡なしと診断した Fig. 8 の場合は、肝内に到達した MAA が、急速にその場に集積されて、ただちにプラトールを画き、肺にはまったく放射能の出現がなく、いままでのべてきた本法の原理を裏づけている。これに比して Fig. 10 では、肝にいたった MAA の一部が速やかに肝を通過して肺にいたり、 ^{131}I -MAA の肺集積を示している。Fig. 9 に比べて肺への出現がやや遅いこと、肝上曲線が特異な型を示すことから、この型の曲線を示す場合、肺に出現した ^{131}I -MAA が、肝内を通過し肝内短絡を経たと考えることができる。もちろん、体外測定法では、コリメーターの視野範囲内にある肝表面や、肝のごく近くにある側副血行路 (Sappey の静脈、鎌状じん帯を通るものなど) を通過するものも、同じような肝上放射能曲線を示すものと考えられ単にこれのみで、肝内短絡のみによるとはいえないのであるが、この症例では腹壁静脈の怒張がみられないところから、鎌状じん帯を介する大量の側副血流はないと考えられ、 ^{131}I -MAA の大きさをあわせ考えれば、 ^{131}I -MAA が肝内短絡を通過しうる場合も十分に考えるわけで、少なくとも、このような肝上曲線をえた場合は coronary azygos system 以外に著明な短絡が存在することを意味するわけである。

したがって ^{131}I -MAA が肺に出現した場合、肝外のみならず一定以上の大きさの肝内短絡にもよる場合があると考えた方がよいと思われる。肺シンテグラムの出現が肝内外短絡の表現であると考えれば、静脈瘤 X 線所見、放射性希有ガス法など、単に肝外短絡の指標の結果とは一致せず、 ^{131}I -MAA シンテグラム法が、肝硬変症において高い陽性率を示すことは当然のことと考えられる。

われわれの症例では、溶血性貧血および、急性慢性肝炎の計 7 例では全例に短絡を証明していない。これに反し肝硬変症 7 例中 6 例に短絡を証明し、肝硬変症の血管構造の異常をよく示している。

症例 7 (Fig. 4) では X 線上静脈瘤もみられず、 ^{85}Kr 法によっても明らかに短絡ありとは診断しえなかった。しかし明らかな静脈瘤を示す症例 8 (Fig. 5) と同じ程度の肺輪廓を MAA シンテグラムでえたことは、なんらかの短絡のあることを示している。

No. 12, 13 (Fig. 6, 7) もともに食道静脈瘤のみられない例であるが、MAA 法で肝と同等あるいはそれ以上の濃い肺影を画出し大量の ^{131}I -MAA が、短絡を経て肺に達していることを示す。すなわちこれらの例では、少なくとも脾門脈系の短絡血流量が、静脈瘤の著明な No. 9 (Fig. 5) に比し、はるかに大であることが推定される。

No. 13 (Fig. 7) では高アンモニア血症がみられ、臨床軽い精神障害の episode があり入院した患者であり、短絡血流の多量なことは、臨床上もから推測しうる症例である。

^{131}I -MAA の肝シンテグラムをよく観察すると、一般に肝炎例など血管変化の強くない例では、Fig. 12に示すように正常な肝輪郭を示し、かつ右葉部が濃く出現するのが通常である。これに反し、肝硬変症では、肝輪郭の変化が著しいものがあり、 ^{199}Au コロイドを用いた肝シンテグラムと一致しない。とくに Fig. 3, 5 で示したような例では、 ^{131}I -MAA の肝内分布は肝炎例のように均一ではない。Fig. 3では逆に左葉部に濃い陰影を示し、また、Fig. 5ではMAAは左右に多く分布し、中央部で少なくなっている。この現象は、肝硬変症による門脈血行動態の変化、とくに肝内門脈枝分布変化、短絡の発生、さらに門脈系の脈流の関与などが原因となっているものと思われ、病的な肝血行動態の現われとして、興味ある所見であるが、これらの事実に関しては、別の報告の機会にゆずり、今回は単に事実を指摘するに留める。

単に肝短絡の有無を検するためのみであればスキャナーのないところでも1個のシンテレシヨンドテクターを肺野にあてて、 ^{131}I -MAAを脾注し、その放射能集積を記録すればよいわけであるが、そのさいは肝および脾よりテクターをなるべく遠く離し、十分シールドされたテクターを用い、かつテクターの先をやや頭部の方向に傾けて、肝・脾に集積した放射能の一部を肺に出現したものとして誤って記録することがないように注意が必要である。また肺X線写真で一見正常に近い所見を示す症例でも一側肺の肺動脈系の perfusion がほとんどなく ^{131}I -MAA の集積をみない場合がある¹⁶⁾。また肺結核その他の肺気管支の疾患では局所的に ^{131}I -MAA の集積をみない場合がある。Fig. 5はそのような場合の1例であり、左葉肺尖部の古い結核病巣が、X線上認められ、そのためシンテグラムでは右葉に比し左葉の輪郭が不明瞭となっている。それゆえ、とくに肺疾患の考えられる症例では、この簡便法を行なうときはテクターを当てる位置について注意が必要である。もちろん短絡がある場合、肺シンテグラムで全肺野の放射能分布を追えば、肺のいずれかの部分に放射能分布をみるわけであり、この意味からもシンテグラムで追跡することがのぞましい。

このように従来一般に有効肝血流量の減少、その他の臨床所見から間接的に推定していた肝内外短絡血流量の増加を、肺シンテグラムを行なうことにより証明しうるわけで、肝疾患のさいに試みるにたまる検査法をえたも

のと考えている。

脾内注入の手技は、なればむずかしいものではなくわれわれの経験からは、1.0ml以下の ^{131}I -MAAの脾内注入では患者にほとんど不快な感覚を起こさせない。われわれは外径1mmの針を使用し、一応肝生検の検査基準に従って、適応を定めているが、この程度の細い針を用い、数秒で穿刺を行えば脾出血の危険は、脾門脈撮影に比しはるかに少ないものと考えられ、現在までの経験では、出血による合併症はなく、また検査後、発熱などを起こした例も1例もない。

^{131}I -MAAの毒性、人体内代謝、抗原性などについては、すでに十分な報告があり⁹⁾、300 μc の脾注は、放射能被爆量からみて十分に許容量以内であり、くり返して行なうことも差支えない。

一方短絡検出のために放射性不活性ガス(希有ガス)を用いることは、とくに新しいことではなく、1961年 Scherlock⁶⁾らは porto-pulmonary shunt の定量に ^{85}Kr 溶液を用いている。実験的には Braunwald ら¹⁷⁾が1960年、Eck 犬の脾静脈内に ^{85}Kr 溶液を注入し、肝および呼吸の放射能出現時間を比較し、肝外性短絡の診断の裏づけを行なったのが最初であり、われわれの比較研究の根拠となっている。これらは主に ^{85}Kr の β 線を測定したものであるが、われわれは高比放射能の ^{85}Kr 生理食塩水溶液を使用しうようになったので、体外的に ^{85}Kr の γ 線(0.45%)を測定することにより、同時に肝放射能クリアランスを測定しそれにより短絡の検出のみならず肝血流量を算出しようと試みたものである。

呼吸放射能出現時間は短絡のあるものとなないものとで大きなひらきがあり、それぞれ、Braunwald による犬の実験からえた値に近かったが、No. 7のように少量の短絡血流がある場合、呼吸をテクターに吹きつけるという方法が不完全であり、しかも測定をくり返すことが不可能であるため、現われた低い放射能を記録しえない場合があると考えられる。またさらにMAA脾注後の肝上放射能曲線で示したような、肝内短絡とも思われる短絡路を介した場合のように、通常の肝外短絡によるものよりは、数秒のおくれをみせるものもあり、正常の肝循環を介した場合と区別が困難となる場合も考えられる。しかも呼吸をテクターに吹きつける方法は、呼吸のために放射能を現わさない吸期が入るために、微妙な数秒の差を判定するのはむずかしい。したがって肝短絡のみの診断であれば、 ^{131}I -MAAを使用する方がはるかに測定が確実であり、扱いにくかつ高価な希有ガスを用いる意義は少ないといえる。

組織クリアランス法による臓器局所血流量の測定は、 N_2O 法に始まり ^{23}Na などが早くから応用されていた、不活性ガスは non-barrier 物質といわれ、 ^{23}Na などの欠点を補い、しかも 1 回の循環でほとんどが呼吸中より排出されるため、そのため動脈血中濃度が 0 としえ、理論的にも有利である。このため近年各種臓器血流量の測定に、急速に応用されてきた。人体については脳¹⁷⁾、腎¹⁸⁾、四肢¹⁹⁾、心筋²⁰⁾、たい盤²¹⁾ などの血流量測定が ^{85}Kr または ^{133}Xe を用いて体外法により試みられてきた。この測定法は、113頁Ⅱ式から明らかなように、臓器血液間の分配係数 λ を知る必要がある。 ^{133}Xe の λ については Conn²²⁾ らの実験的研究があり、ヒトに応用したものでは、この値を代用して一律に仮定するか、または λ の変化を無視して 1 と仮定するかによって計算を行なっている。

^{85}Kr と ^{133}Xe とでは Xe の方が約 2 倍の脂溶性をもち、各種臓器血液間の λ は Xe と Kr とでは当然異なっている。イヌにおける肝・血液分配係数は、Conn は Xe で 0.72~0.74 と計算しており、ヒトでもこの値に近いことが予想される。 ^{85}Kr については報告がないが、脂溶性がより小さい点からいって、 Xe の値より常に 1 に近い値をとると考えられ、仮りに 1.0 と仮定することも許されると考えている。しかしこれはあくまで、正常・空腹状態の肝についてであって、各種肝疾患では肝内脂質は大巾に増加し正常で 3~5% のものが 30%²³⁾ をこえる場合もあると報告されている。また閉塞性黄疸、胆汁性肝硬変症など、血液中の脂質が増加する場合も想定される。このような場合は λ の値が、症例により著明な変動を示すことが予想しうる。われわれが行なったように一律に 1.0 と仮定した場合実際にえた計算値は、 λ が 1.0 より大きな症例では過小評価し、 λ が 1.0 より小さなものを過大評価していることは、Ⅱ式から明らかである。

前述のごとく Xe と Kr とでは主にその脂溶性の差から組織、血液の脂質含量の変化による λ の変動の程度が当然異なっており、 Xe は Kr に比べ常に大きな変動をうけているはずである。すなわち、 Kr の λ は Xe の λ に比べ常に 1.0 に近く、同一症例の λ の比が 1.0 に近ければ近いほど Kr 自身の λ も 1.0 に近く、 $\frac{\lambda_{Kr}}{\lambda_{Xe}}$ が 1 より大なるときは λ_{Kr} は 1.0 より大であり、 $\frac{\lambda_{Kr}}{\lambda_{Xe}}$ が 1.0 より小なるときは λ_{Kr} も 1.0 より小なることがわかる。同一症例についてこの $\frac{\lambda_{Kr}}{\lambda_{Xe}}$ がわかれば、実際 Kr の λ を 1.0 とした場合の計算値が、過大評価か過小評価であるかが推定しうる。この機転については、著者の 1 人飯尾ら²⁴⁾が、

実験的に証明している。われわれが 3 例のヒトに対し延 5 回行なった結果からは、ヒトにおいて実際の Kr の λ は症例ごとにかかなり変動することが推定しうる結果をえた。真実の Kr の λ が実際に知りえないという点から、この ^{85}Kr を用いる方法の最大の欠点であり現在ただちに臨床に応用することを妨げている点である。しかしこの方法は、測定時間が数分で反復行ないうること、肝の単位体積当りの分時血流量がえられること、患者の放射能被曝量は、他の放射性同位元素を用いる方法に比しはるかに少なくてすむことなど多くの利点があり、ヒトにおいて十分信頼にたたる肝血流量測定法が確立していない現在、魅力ある方法であることは否定しえない。double isotope 法を用いることは、将来 λ の値をうる上の有力な手がかりとなると考える。

またこの λ の問題のほか、経門脈性の肝クリアランスを以て、全肝血流量を表わすことについての疑問がでてきている。すなわち Rees²⁵⁾ は 1964 年、イヌを用いた実験により、門脈および肝動脈の両方から ^{133}Xe 溶液を別々に注入し、肝血流量を測定したところ、両者の結果が一致せず、経門脈法は、経肝動脈法に比し常に高値を示したという。彼らはこの差の原因を門脈、肝動脈間の機能的分離 (functional separation) によると説明している。その結論はともかく、少なくともイヌでは、注入口が肝動脈か門脈かによって、肝血流量の計算値が異なることは、われわれも観察しており、この点に関して、昔から議論の多く、しかも不明の点が多い、両血管の灌流域と機能の差と関連するものであろうと推察され、なお解明すべき点が多いものと思われる。ヒトについてはまったく文献上に現われていないので、われわれのえた 9 例 11 回の例は分配係数の問題をぬきにしても、真の肝血流量とは異なった意味をもってくる場合も考えられるが、それなりの意義はあるものと考えている。

結 論

^{131}I -MAA を脾内注入したのちシンテグラムにより肝・肺への放射能分布を調べることににより、門脈側副血行路を診断する新しい方法を紹介した。

この方法により、溶血性貧血 3 例、肝炎 4 例では全例短絡なしと診断されたのに反し肝硬変症 7 例中 6 例に側副血行路の存在を診断した。

肺に出現した ^{131}I -MAA は肝外のみならず、肝内短絡をも通過して現われる場合も考えられ、肺シンテグラムの出現は、肝内外短絡の表現と考えた。X 線食道静脈造影所見、 ^{85}Kr による放射性希有ガス脾注による肝外短絡の

診断の結果は、 ^{131}I -MAAの結果と一致せぬ場合もあり、 ^{131}I -MAA法がもっとも高い短絡検出率を示した。 ^{85}Kr 生理食塩水溶液を脾注し、組織クリアランス法により溶血性貧血3例、肝炎2例、肝硬変症4例でのべ11回の肝血流測定を試みた。 Kr の肝・血液分配係数を1.0と仮定すれば、肝血流量は溶血性貧血3例では $184 \pm 3.6 \text{ ml}/100 \text{ g}/\text{min}$ 、肝炎・肝硬変症では $67 \sim 144 \text{ ml}$ と著明な減少を示した。

放射性希有ガス溶液による肝血流測定法の意義とその問題点につきのべた。

文 献

- Long, R. L., Lombardo, C. R. & Braunwald, E.: *Ann. Surg.*, **151**: 146, 1960.
- Kety, S. S. & Schmidt, C. F.: *Am. J. Physiol.*, **143**: 53, 1945.
- Dreyer, B. & Butz-Olsen, O. E.: *Lancet*, 530, 1952.
- Atkinson, M. & Sherlock, S.: *Lancet*, **I**: 1325, 1954.
- Greenlow, R. H. & Schwartz, S. I.: *J. Nucl. Med.*, **2**: 85, 1961.
- Shaldon, S., Caesen, J., Chiandussi, L., Williams, H. S., Sheville, E. & Sherlock, S.: *New Eng. J. Med.*, **265**: 410, 1961.
- Taplin, G. V., Johnson, D. E., Dore, E. K. & Kaplan, H. S.: *J. Nucl. Med.*, **5**: 259, 1964.
- Wagner, H. N., Sabiston, C. D., Iio, M. & McAfee, J. G.: *JAMA*, **187**: 601, 1964.
- 小川弘, 新田一夫, 上田英雄, 飯尾正宏, 開原成允: 日本薬学会雑誌, 印刷中.
- Hayek, H.: *The Human Lung*, Hafner Publ. Comp., 254, 1960.
- Popper, H. & Schafner, E.: *Liver. Structure and Function*, McGraw Hill Comp. 94, 1957.
- Lichtman, S. S.: *Diseases of the liver, gall bladder and bile ducts*, vol. 1, Lea & Febiger, vol. 2: 237, 1953.
- Popper, H., Elias, H. & Petty, D. E.: *Am. J. Clin. Path.*, **22**: 717, 1952.
- 鈴木敏己: 東北医誌, **63**: 701, 1961.
- Hales, M. R., Allan, J. S. & Hall, E. M.: *Am. J. Path.*, **35**: 909, 1959.
- Ueda, H., Kaihara, S. & Iio, M.: *Jap. Heart J.*, **6**: 40, 1965.
- Lassen, N. A., Høedt-Rasmussen, K., Sørensen, S. C., Skinhøj, E., Cronquist, S., Bodforss, B., Eng, E. & Ingvar, D. H.: *Neurology*, **13**: 719, 1963.
- Tuttle, E. P., Foster, R. S. & Sadler, J. H.: *Circulation*, **28**: 819, 1963.
- Holzman, G. B., Wagner, H. N., Iio, M., Rabinowitz, D. & Zierler, K. L.: *Circulation*, **30**: 27, 1964.
- Lassen, N. A.: *Scand. J. Clin. & Lab. Invest.*, **15**: (Suppl. 76) 61, 1963.
- Loss, R. S., Ueda, K., Lichtlen, P. R. & Rees, J. R.: *Circulation Res.* **15**: 28, 1964.
- Conn, H. L.: *J. Appl. Physiol.*, **16**: 1065, 1961.
- Stueck, G. H., Rubin, S. H., Clarke, D. H., Graef, I. & Ralli, E. P.: *Am. J. Med.*, **5**: 188, 1948.
- Iio, M., Wagner, H. N., Ross, R. S., Ueda, K., Lichtlen, P., Jude, J. R., Knickerbocker, C. & Burne, H. R.: *J. Nucl. Med.*, **4**: 213, 1963.
- Rees, J. R., Redding, V. J. & Ashfield, R.: *Lancet*, 562, 1964.

*

*

*

核 医 学 ニ ュ ー ス

○Abbott 賞により第12回アメリカ核医学会に出席中であつた、金沢大学久田欣一講師および、東大上田内科飯尾正宏博士は7月上旬および6月下旬帰国された。

○来る9月東京で国際生理学会が開催されるが、そのさい、核医学の分野でも著明な学者が来日する。 ^{15}O の肺局所機能測定への応用を創始した J. B. West, Brookheaven National Laboratory にあつて whole body counting の研究で有名な Dr. Cohn らである。時間が許せば核医学会での講演も期待されている。

○来年春、原子力産業会議が開催されるが、そのさい、昨年日本核医学会に来日を予定されていたながら実現できなかった Mr. C. C. Harris, Dr. J. Lawrence らの来日 that 実現するかもしれない。

○来年度アメリカ核医学会は1966年6月 Philadelphia において開催される。

○Johns Hopkins Hospital の Dr. H. N. Wagner は1966年2月 I A E A 講習会のため東南アジアへ旅行の途中再度日本へ立ち寄る予定である。