

《原 著》

新しい肝胆道系 Radionuclide ^{99m}Tc -Pyridoxylideneisoleucine の使用経験

堀田とし子* 有水 昇* 川名 正直* 三好 武美*
内山 暁** 大川 治夫***

要旨 小児12例を含む55例に対して ^{99m}Tc -PI による肝胆道シンチグラフィを行った。さらに、computer 処理全身スキャン、経時的採血を加え動態撮像と体内分布の変化などを検討した。

1) A 群：正常 11 例では従来の ^{131}I BSP よりも Contrast の良い画像が得られ、10 分でヘパトグラム、20 分には胆管、総胆管の描出、30 分では胆のう、腸管の描出が鮮明に得られる。収縮剤投与後 30～60 分に撮像を加え、肝胆道系の dynamic full study が短時間に可能である。

2) B 群：胆のう描出あるも異常な 22 例では胆のう描出が 45～60 分と遅れ、収縮剤に対する反応も不十分であり 90～120 分を要する。

3) C 群：胆のう描出のない 18 例では肝への Radionuclide とり込み悪く、総胆管の描出も遅く拡張し、肝濃度の低下も遅延し画像も悪い。この群では尿路系からの RN 排泄が増加する。

4) 正常例 4 例に対し施行した 3～4 回全身連続スキャンの ROI を検討すると、肝胆道系へは全身の 45～55%、膀胱へは 7～11% RN が集積している。

5) 血中濃度の経時的変化：肝機能正常群では 30 分後に 20%、60 分後 10% まで低下するが、転移性肝腫瘍例では 30 分 45%、60 分 35% と高値を示している。

6) 小児例では 24～72 時間を要する ^{131}I BSP に比べて ^{99m}Tc -PI は 24 時間 study で胆道系の情報が得られる。

7) 正常例を含め、静注後 2～5 分の早期に腎影が出るため、障害陰影となりやすい。特に高度な肝障害、乳児肝炎などではほとんどの RN が尿路系から排泄される。

8) 今回の 55 例に関して副作用は全くなく肝・胆道系のスクリーニングの検査として臨床上有用と認められる。

はじめに

肝胆道系のアイソトープ診断に用いられてきた放射性医薬品としては、1955 年 ^{131}I -RB¹⁾ 以来 ^{131}I -BSP^{2),3)} 次いで ^{99m}Tc -Penicillamine⁴⁾ に始まる ^{99m}Tc の化合物があり、さらに ^{123}I -ICG 他

^{123}I 化合物⁵⁾ が試用されている。その後 ^{99m}Tc 化合物も数種⁶⁾⁻¹¹⁾ 加えられているが、肝胆道系への移行速度、化学的安定性、毒性に問題があり、 ^{131}I 化合物では被曝線量が多く、新しい短半減期核種標識剤の開発が待たれていたといえる。今回日本メジフィックスが開発した ^{99m}Tc -Pyridoxylideneisoleucine¹²⁾ を使用する機会を得たので、 ^{131}I -BSP との比較、各種症例についての動態像などから今後に残された問題点を含めて臨床的有用性について検討を加える。

対象および検査方法

1977 年 8 月から 12 月まで千葉大学病院に入院中

* 千葉大学医学部放射線科

** 千葉大学医学部付属病院放射線科

*** 千葉大学医学部小児外科

受付：53 年 1 月 23 日

最終稿受付：53 年 3 月 7 日

別刷請求先：千葉市玄鼻 1-8-1 (☎280)

千葉大学医学部放射線科

堀田 とし子

または通院患者55名(男30名, 女25名), 内小児男7女5計12名である。年齢は生後1ヵ月から78歳に及ぶ。臨床診断は, 肝胆道系以外の疾患, 肝炎, 肝胆道疾患, 先天性胆道系小児疾患である。

使用機器および検査方法: Nuclear Chicago Pho Gamma III, γ -Camera, Parallel-Hole Collimator (4,000 holes), Hitachi Hitac 10 である。 ^{99m}Tc -Pyridoxylideneisoleucine (以下 PI と略す) を小児 1 mCi, 成人 5 mCi 静注し 2, 5, 10, 20, 30, 45, 60 分後に撮像した。胆のう描出例に対しては 30 分または 45 分に収縮剤を投与し, その後 15, 30, 60 分の撮像を加えた。成人 43 例中 22 例には撮像時間と並行して採血を行ない, 23 例に対しては Radionuclide (RN と略) 注入後 Computer に情報を収集した。肝胆のう最大 RN 摂取時間を測定し正常例の平均時間をもとに判定。さらに 4 例の正常例について全身スキャンを 3~4 回施行し体内分布の経時的变化を測定した。

結 果

Table 1 のごとく A, B, C 3 群に分類。A 群は肝機能, 胆のう造影共に正常な 11 例である。

Fig. 1, 48 歳女, 肝胆道正常シンチフォトグラ

Table 1 List of examined cases. A: normal cases, B: abnormal cases, positive image of gall bladder, C: negative image of gall bladder, TC: total body counting

group	male	female	total (child)
A	7 (1)	4 (1)	11 (2)
B	11 (3)	11 (0)	22 (3)
C	11 (3)	7 (4)	18 (7)
T.C.	1 (0)	3 (0)	4 (0)
Total	30 (7)	25 (5)	55 (12)

ムであり, 2 日後に行なった ^{131}I -BSP ($160 \mu\text{Ci}$) との比較をすると, ^{131}I -BSP では 30 分までに胆のう, 総胆管の描出なく, 肝の RN 濃度低下も見られず, 全般に Contrast の悪い画像である。これに比べて ^{99m}Tc -PI では, 静注 10 分ですでに総胆管, 20 分後に腸管へ RN の移行がみられ, 30 分では肝の RN 濃度が低下し, 総胆管, 胆のう像, 腸管への流出などが鮮明に描出されている。

Fig. 2, 64 歳男, 食道癌に対し深部治療施行中であるが, 肝障害は認められない。静注後 5~10 分で肝内の RN 濃度充分であり, 20 分に肝内胆管, 胆のう, 総胆管が描出され, 30 分では胆のう内 RN 濃度高く, ここで収縮剤を投与した。以後 15, 30 分に撮像, 腸管への RN 移行が増加し

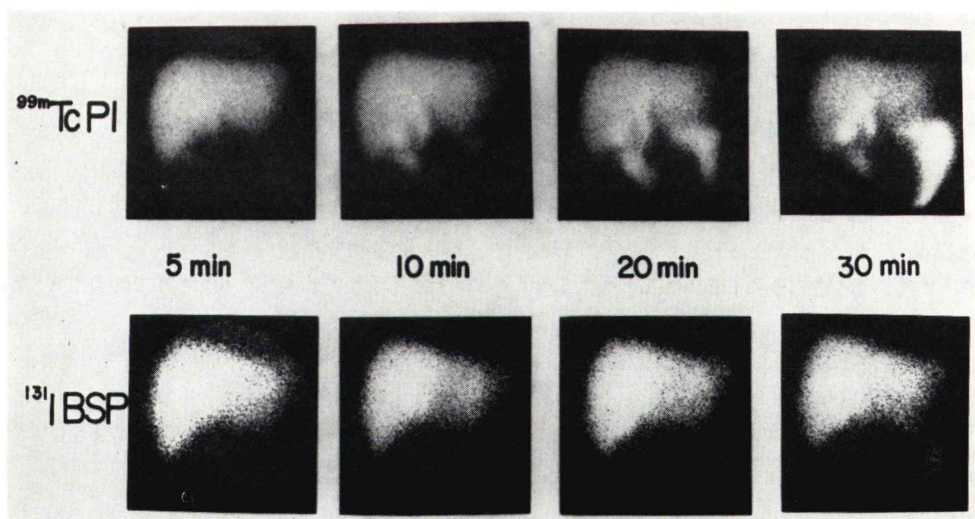


Fig. 1 A normal example of Group A in 48 years old female, Clearer views were demonstrated in ^{99m}Tc -PI scan in comparison to ^{131}I -BSP scan.

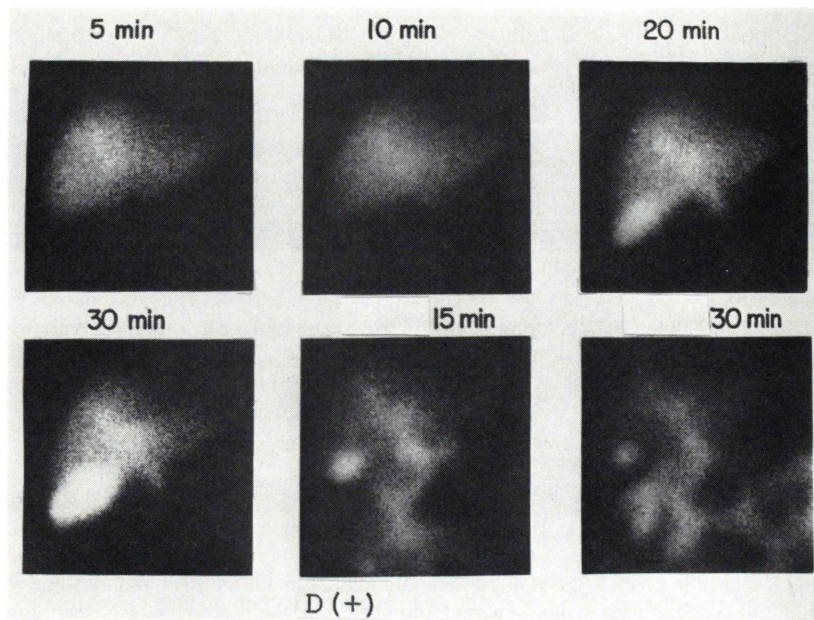


Fig. 2 An example of Group A in 64 years old male, Very good reaction to contractile agent was observed.

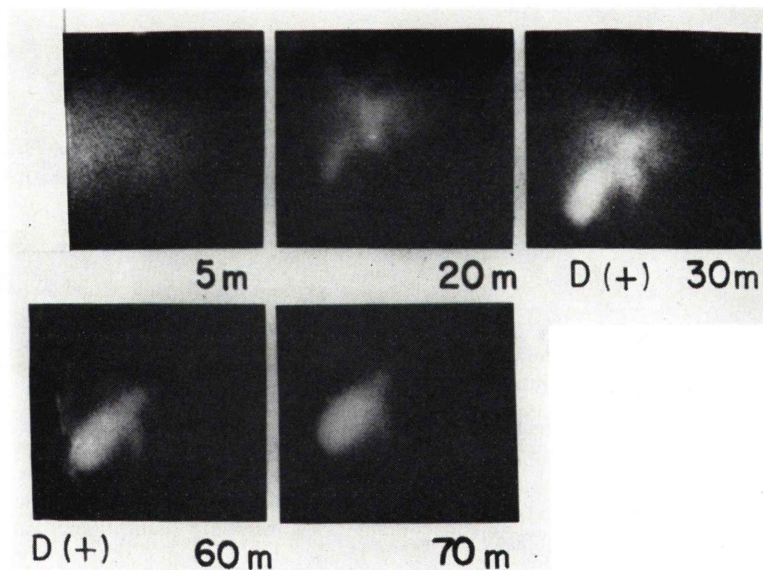


Fig. 3 An example of Group B in 54 years old female with stoneless cholecystopathy, No effect of contractile agent was observed in the giant gall bladder.

胆のうは著明に収縮し球状を呈している。

B 群: 胆のう描出陽性であるが, 描出時間の遅れ, 胆のうの変形, 偏位, 収縮不全などが認めら

れた22症例である。このうち肝機能正常10例, 異常(無黄疸)8例, 不明(小児)3例となっている。

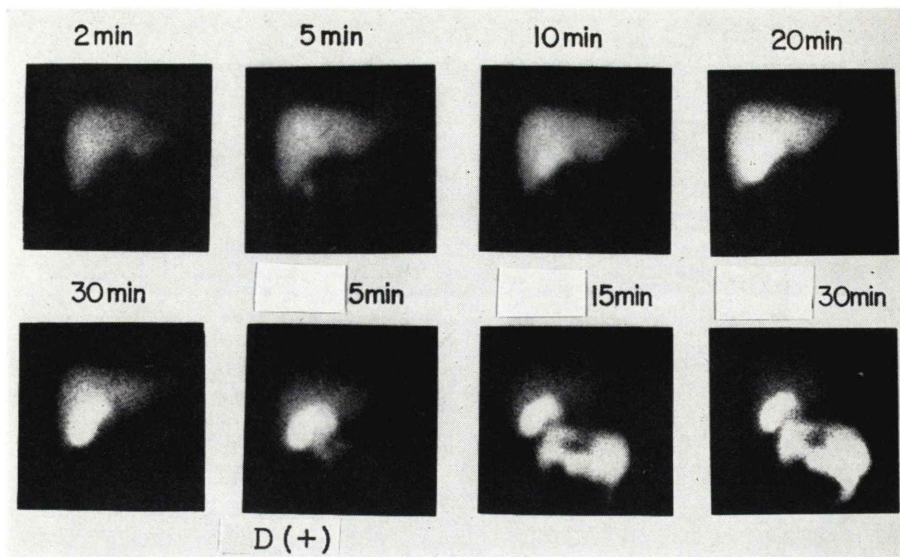


Fig. 4 An example of Group B in 11 years old male, No RN transfer into intestine was observed even in 30 minutes after administration. Sudden flow of RN was shown with an administration of contractile agent.

Fig. 3, 54 歳女, 胆のう炎の疑い. DIC にて巨大胆のうを認め収縮が全くみられない症例である. RN 静注後 2~10 分左右的腎影を認めるが肝へのとり込みは良い肝機能正常例. 20 分後には肝内胆管, 総胆管の他わずかに胆のう像, 30 分にては左右肝内胆管の著明な拡張と巨大な胆のう描出あり. 収縮剤投与後 30, 40 分後肝内 RN 濃度は低下し全く収縮のみられない胆のうが描出され DIC 像と一致している.

Fig. 4, 11 歳男, RN 静注後 2~5 分まで両腎影を認めるが 10 分では消失している. 20 分胆のうの描出あり, 30 分後肝の RN 濃度が低下し, 腫大した胆のうが認められるが腸管への移行は全く認められない. 収縮剤を投与したところ 5 分後に突然腸管への RN の流出あり, 30 分後肝の濃度低下と腸管内 RN の増加を認めるも胆のうは収縮不十分である. 本症例は小児外科にて胆のうジスキネジーと診断されている.

C 群: 胆のう描出のない異常 18 例 (小児 7 例), 肝機能正常 5 例, 異常 13 例である.

Fig. 5, 31 歳女, 肝機能正常, 肝への RN とり

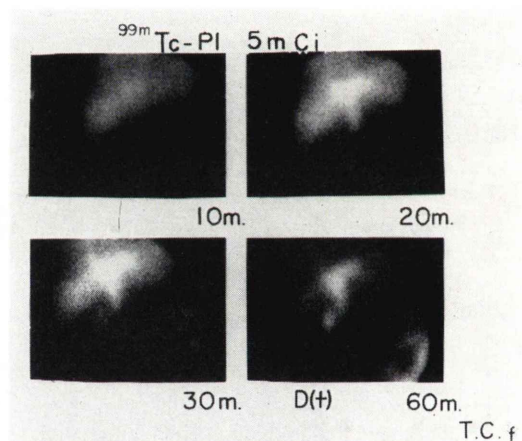


Fig. 5 An example of Group C in 31 years old female, Dilatation of common bile duct was observed without visualization of gall bladder.

込みは 10 分後に最大となり 20 分で描出された肝内胆管, 総胆管は著明に拡張し胆のうは全く描出されていない. Fig. 6 は同症例の PTC 像であり同様に肝管, 総胆管の著しい拡張を認めるが, 悪性像は呈していない. 外科的に無石胆のう症, 濃厚胆汁症と診断され, 洗浄だけで経過良好である.

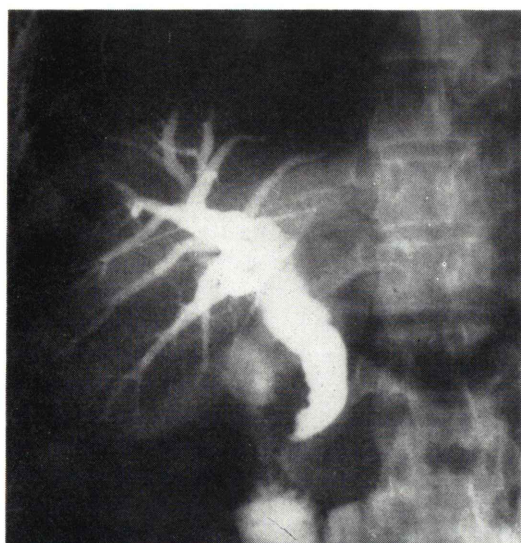


Fig. 6 PTC figure of the case shown in Fig. 5, Dilatation of bilateral hepatic ducts and common bile duct were observed.

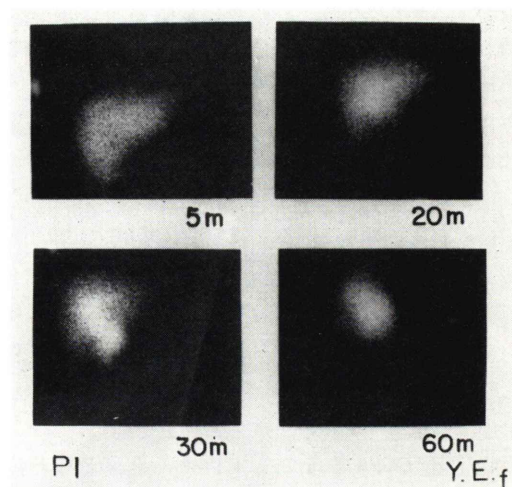


Fig. 7 Congenital choledochal cyst in 1 year old female, Remarkable dilatation of common bile duct was shown, without any flow into intestine. Choledochal cyst was operatively removed.

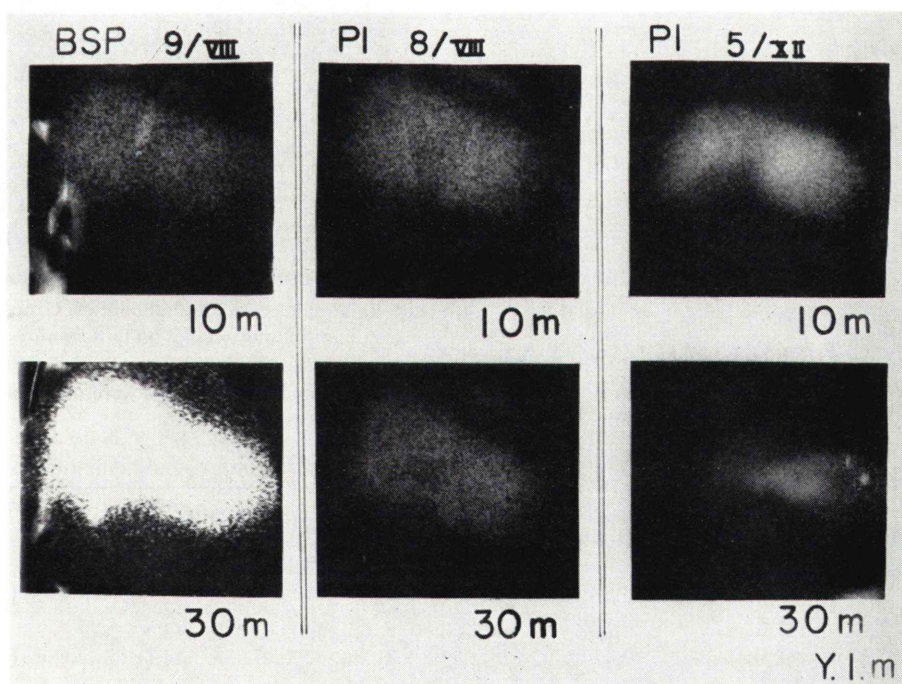


Fig. 8 An example of Group C in 60 years old male with a carcinoma of common bile duct, treated with T-tube drainage. Comparison of pre- and postirradiation scintigrams are shown. Liver uptake was improved with good flow into intestine after radiation therapy.

Fig. 7, 1歳女, 先天性総胆管拡張症を疑われ DIC 断層撮影にて, 総胆管の著明な拡張が認められている. $^{99m}\text{Tc-PI}$ 1.5 mCi 静注後2~5分両腎の描出あり. 肝内胆管および総胆管は20~30分で描出されるも極めて拡張しており特に総胆管は球状を呈し, 腸管への RN 流出はほとんどなく, 本例は小児外科にて, 総胆管嚢腫と診断されている.

Fig. 8 は総胆管癌のため閉塞性黄疸 (総ビリルビン 10.8 mg/dl) を起こしている60歳男の例である. 左右胆管にドレナージ, さらに総胆管癌組織内を貫通して肝内胆管ドレナージ施行後放射線科に転入院. 照射前52年8月に第1回 $^{99m}\text{Tc-PI}$ および $^{131}\text{I-BSP}$ 胆道シンチグラフィ施行. ^{60}Co 4,000 rad. OK 432, BCG, FT₂₀₇ などによる治療後黄疸もとれ, 左側の PTCO を残すのみとなった (他2本は自然に抜けてしまったもの) 52年12月に再検査を行なったものである. 黄疸のあった8月 (第1回) に比べ12月には $^{99m}\text{Tc-PI}$ の肝内へのとり込みも改善され, 肝内胆管へ RN の集積と, わずかながら腸管への移行が認められている.

Table 2 は A 群5例に関する肝胆のう部の $^{99m}\text{Tc-PI}$ 最大摂取時間を測定したものである. 肝は平均11.8分, 胆のう部は平均 27.4 分となり, 正常例の撮像は10~12分にヘパトグラム25~30分に胆のう撮像が得られ, 30分時には収縮剤を経口投与し, その後30分または45分に収縮像を得, 60~75分で肝胆道系の検査ができることが判明した.

Fig. 9 および Table 3 は, A 群4例について行なった60分間3~4回の連続全身スキャンニング

Table 2 Time of maximal $^{99m}\text{Tc-PI}$ uptake in the liver and gall bladder.

1	12	34
2	12	42
3	12	22
4	7	15
5	16	24
M	11.8	27.4

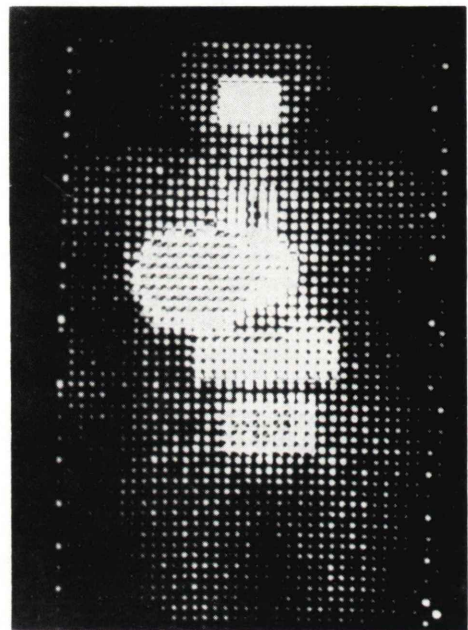


Fig. 9 A 54 years old female of Group A. Four continuous whole body scannings were performed for ROI. Changes of organ distribution in time as in Table 4 were observed.

Table 3 Distribution of $^{99m}\text{Tc-PI}$ in the body at various times after intravenous administration.

min.		head	heart	liver & gall bladder	lower abdomen	urinary bladder
5	Y. Y. (T. I.)	1.80 (3.5)	12.6 (10.5)	45.4 (36.8)	3.0 (5.7)	4.2 (5.0)
25	Y. Y. (T. I.)	1.2 (2.4)	1.8 (2.7)	54.1 (47.3)	2.6 (4.1)	5.5 (9.0)
45	Y. Y. (T. I.)	1.0 (2.0)	1.4 (2.3)	52.3 (50.5)	2.1 (3.7)	7.3 (10.6)
60	Y. Y. (T. I.)	1.0 (2.1)	1.3 (2.1)	54.9 (49.9)	2.0 (3.6)	7.2 (11.6)

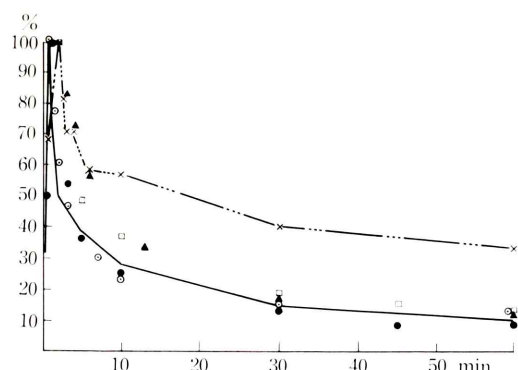


Fig. 10 Changes of ^{99m}Tc -PI blood concentration in the course of time was examined with continuous blood sampling. In 5 cases with normal liver function, the concentration fell to 20% in 30 minutes and 10% in 60 minutes. In a case with disordered liver function, it fell to 45% in 30 minutes and as high as 35% in 60 minutes.

———— Cases of normal liver function
 - - - - - A case of metastatic liver tumors

の情報であり、4例中最大、最小値2例が示されている。本来はカメラによる whole body scintigraphy が最適であるが当院には設備がないため scintiscanning を行なった。肝と胆のう、胆道を分離することができない症例もあり、肝胆道系を一緒にした ROI をとったため経時的体内分布の変化を正確に測定し得たとは言えないが、ある程度の傾向は次のごとく示される。肝胆道十二指腸部へは全身の約 45~55% 膀胱部へは 7~11% ^{99m}Tc -PI の分布が認められる。

Fig. 10 は RN 静注後 3~5 分まで、でき得る限り連続的に 30~60 秒間隔で採血を行ない、血中濃度の経時変化を求めたものである。A 群 3 例および肝機能正常な B 群 2 例は、いずれも静注後 2 分以内に血中濃度が最高となり 30 分後には 20%、60 分で 10% まで低下している。一方転移性肝腫瘍例では 30 分後 40%、60 分後 35% を示し、血中の残存 RN 量が高く、肝細胞機能障害との関係が深いといえる。

考 案

^{99m}Tc -PI はピリドキサルとイソロイシンが形成するシッフ塩基が、塩化第 1 スズの存在下で ^{99m}Tc と極めて安定な錯化合物を作り、肝胆道系へ早期に移行する性質を持っていると報告されている¹²⁾。临床上の利点としては正常群、異常群共に 60~90 分の study で診断に有用な一連の情報を得ることがあげられる。さらに ^{131}I -BSP と比較して画像も鮮明であり、特に 30 分後に肝の RN 濃度が低下しはじめ、この時期に胆のう RN 濃度が最大となり Contrast の良い像を提供する。総ビリルビン 9.0~12.5 mg/dl 以上の高度な黄疸を示す成人例、および乳児肝炎では 60 分時の RN 濃度が低いほか、尿路系排泄が早期に起こり、 ^{131}I -BSP のように 72 時間まで撮像を行なわなくても 24 時間で判定ができることも利点といえる。

^{131}I -BSP と比較し肝の被曝線量は少ないが、尿路系への排泄が早期に起こり、持続する肝障害例では膀胱被曝線量が加藤らの報告 0.01 rad よりは多くなると考えられる。

ヘパトグラム、胆のうシンチグラム、RN の腸管への移行程度、胆のう収縮機能までの動態観察が短時間に得られることは小児の先天性胆道閉塞症を含め利点となっている。

小児の場合撮像時の安静が保ちにくいこと、さらに被曝線量の面からも ^{131}I -BSP に先行してスクリーニングテストとして使用し得る放射性医薬品であるといえる。血中停滞率については ^{131}I -BSP に関する前田らの報告¹³⁾があり、身長、体重から standard を計算したが、尿路系からの排泄、半減期を考慮して 60 分までの頻回採血による経時的血中濃度変化としてとらえた方が今後参考 (A, B, C 各群の比較) になる。今回 55 例すべてに副作用が全く認められず ^{131}I -BSP より優れている。今回の ^{99m}Tc -PI 使用経験から問題点を列挙すると次の 5 点があげられる。

- 1) 静注後 2~5 分の早い時期に正常例でも腎影が出るため右腎が障害陰影となりやすい。
- 2) 特に高度な黄疸例 (12.5 mg/dl 以上) では、

腎、尿管、膀胱が鮮明に描出される。

3) ピンホールコリメーターを今回は使用していないが、胆のう胆石の確認は、中野らの報告¹⁴⁾にもあるごとく困難といえる。

4) 禁食の場合には胆のう描出が主となり、総胆管、腸管へのRN移行を確認する場合には摂食させた方が、よい画像を得るといわれ、診断に際しては検査前の摂食状況を必ずチェックしなければならない。

5) 左胆管の拡張像は判然とするが胆のうに偏位がある場合、腎影と重なる場合、右胆管の読影が困難である。

まとめ

小児12例を含む55例に対して^{99m}Tc-PIを使用して肝胆道系シンチグラム、血中濃度の経時的变化および連続全身スキャンニングによる正常例の体内分布の経時的变化を検討した。肝機能画像の上からA群(正常)11例、胆のう描出あるも異常例B群22例(内肝機能正常10例、異常者8例、不明小児3名)、胆のう描出の得られないC群18例に分類される。A群では10-12分でヘパトグラム、20分にて胆管、総胆管、25-30分で胆のう像が鮮明となり、収縮剤投与後30分で充分な収縮が認められる。

体内分布の経時的变化は、肝胆道系に45~55%のRN集積、膀胱部には60~65分後7.2~11.6%の集積がみられる。

B群では胆のう描出が45~60分と遅延するもの、腸管への移行が遅れるもの、胆のう収縮不全などがみられる。A、B群共に血中のRN濃度は静注後30分で最大値の20%、60分には10%まで低下している。C群18例は5例を除き肝機能障害あり、肝へのRNとり込み悪く、60分血中濃度も35~45%と高値を示す。¹³¹I-BSPと比較して画像も良く被曝線量も低く、検査時間の短縮などを総括すると今後スクリーニングテストとして利用度が高いと期待される。今後に残されている問題点は早期の腎影、胆のう胆石の確認、肝炎(急性、慢性)、肝硬変など内科疾患の場合の画像分析などである。

今回の55例では^{99m}Tc-PIの流出動態についての情報が臨床的には有用ではないかと結論する。

文 献

- 1) Taplin GV, Meredith OM, Kade H, et al: The radioactive (¹³¹I tagged) Rose Bengal uptake excretion test for liver function using gamma-ray scintillation counting techniques. *J Lab Clin Med* **45**: 665-678, 1955
- 2) Tubis M, Nordyke RA, Posnick E, et al: The preparation and use of ¹³¹I-labelled sulfobromophthalein in liver function testing. *J Nucl Med* **2**: 282-288, 1961
- 3) 飯尾正宏, 右田 徹, 井出和子, 他: ¹³¹I-BSPの基礎的検討と臨床的応用. *核医学* **6**: 185-191, 1969
- 4) Klishnamurthy GT, Yubis M, Endow JS, et al: ^{99m}Tc-Penicillamin—a new radiopharmaceutical for cholescintigraphy. *J Nucl Med* **13**: 447, 1972
- 5) Goris ML: ¹²³I-iodobromsulphalein as a liver and biliary scanning agent. *J Nucl Med* **14**: 820-825, 1973
- 6) Dugal P, Eikman EA, Natarajan TK, et al: A quantitative test of gallbladder function. *J Nucl Med* **13**: 428, 1972
- 7) Tonkin AK, DeLand FH: Dihydrothioctic acid: a new polygonal cell imaging agent. *J Nucl Med* **15**: 539, 1974
- 8) Fliegel CP, Dewanjee MK, Holman BL, et al: ^{99m}Tc-tetracycline as a kidney and gallbladder imaging agent. *Radiology* **110**: 407-412, 1974
- 9) Lin TH, Khentigan A, Winchell HS: A ^{99m}Tc-labelled replacement for ¹³¹I-rose bengal in liver and biliary tract studies. *J Nucl Med* **15**: 613-615, 1974
- 10) Baker RJ, Bellen JC, Ronai PM: ^{99m}Tc-pyridoxylideneglutamate: a new hepatobiliary radiopharmaceutical. I Experimental aspects. *J Nucl Med* **16**: 720-727, 1975
- 11) Yokoyama A, Terauchi Y, Horiuchi K, et al: Technetium-99m-Kethoxal-bis(thiosemicarbazone), an Uncharged Complex with a Tetravalent ^{99m}Tc State, and Its Excretion into the Bile. *J Nucl Med* **17**: 816-819, 1976
- 12) Kato M, Hazue M: ^{99m}Tc-(Sn)-Pyridoxylidenevaline and ^{99m}Tc-(Sn)-Pyridoxylideneisoleucine: Potential Radiopharmaceuticals for Hepatobiliary Tract Imaging. *Jap J Nucl Med* **14**: 927-931, 1977
- 13) 前田敏男, 上野恭一, 油野民雄, 他: ¹³¹I-BSP 血中停滞率10分値の臨床的検討. *核医学* **10**: 571-575, 1973
- 14) 中野 哲, 綿引 元, 武田 功他: ^{99m}Tc ビリドキシリデンイソロイシンによる、肝胆道シンチグラフィの臨床的意義. *核医学* **15**: 325-333, 1978

Summary

Studies on ^{99m}Tc -PI (Pyridoxylideneisoleucine) A new Radionuclide of Hepato-Biliary Scintigraphy

Toshiko HOTTA*, Noboru ARIMIZU*, Masanao KAWANA*, Takemi MIYOSHI*
Guio UCHIYAMA* and Haruo OHKAWA**

**Department of Radiology, Faculty of Medicine,*

***Department of Pediatric Surgery, Faculty of Medicine, Chiba University*

Hepato-biliary scintigraphies with ^{99m}Tc -Pyridoxylideneisoleucine were performed to 55 cases, including 12 childhood cases. Computed wholebody scintigraphies and continuous blood sampling were added, for getting dynamic study and organ distribution changes.

1) In Group A of 11 normal cases, images with better contrast were obtained, in comparison to ^{131}I BSP scan. Hepatogram was obtained in 10 minutes, images of common bile ducts in 20 minutes, and clear images of gallbladder and intestine in 30 minutes. Imaging in 30 and 60 minutes after administration of contractile agent were added thereafter. Fulldynamic study was possible in a short time.

2) In Group B of 22 cases, visualization of gallbladder was delayed to 45 or 60 minutes. Reaction to contractile agents was not enough, taking 90 or 120 minutes.

3) In Group C of 18 cases, visualization of gallbladder was not obtained. Hepatic uptake of the radionuclide was poor, visualization of common bile duct delayed with dilatation, and thinning of liver images was slow. In this group of cases, urinary excretion was increased.

4) In the study of 3 or 4 times whole body

continuous scan on 4 normal cases, it was 45 or 55% in hepato-biliary system and 7 or 11% in urinary bladder.

5) Changes of blood concentration in time:

In a group of cases with normal liver function, it was lowered into 20% in 30 minutes and 10% in 60 minutes. In cases with metastatic liver tumors, it was high to be 45% in 30 minutes and 35% in 60 minutes.

6) In pediatric cases, ^{99m}Tc -PI study was possible in 24 hours for getting good information of hepato-biliary system. On the other hand, in ^{131}I -BSP scan it takes 24 or 72 hours.

7) In 2 or 5 minutes, kidney visualization was shown even in normal cases. It could be a disturbing image. Especially in the cases with severe liver malfunction, almost all RN was excreted from urinary system.

8) No side effect was observed in this series of 55 cases. This method using ^{99m}Tc -PI was believed to be a valuable screening test for hepato-biliary system.

Key words: ^{99m}Tc -PI, Scintigraphy, Biliary, Distribution, Dynamics