

《ノート》

肝、胆道系スキャニング剤 ^{99m}Tc -(Sn)-pyridoxylidene isoleucine の臨床的評価

— ^{99m}Tc -pyridoxylidene glutamate との比較検討—

Studies on the Evaluation of the Clinical Usefulness of ^{99m}Tc -(Sn)-Pyridoxylidene Isoleucine as a Cholescintigraphic Agent

小鳥 輝男* 森田 陸司* 佐治 英郎* 藤田 透*
 鳥塚 莞爾* 堀内 和子** 横山 陽** 松山 均***
 村中日出夫***

Teruo ODORI*, Rikushi MORITA*, Hideo SAJI*, Toru FUJITA*, Kanji TORIZUKA*, Kazuko HORIUCHI**, Akira YOKOYAMA**, Hitoshi MATSUYAMA*** and Hideo MURANAKA***

*Department of Radiology and Nuclear Medicine, Kyoto University Hospital, Kyoto, Japan

**Faculty of Pharmaceutical Science, Kyoto University, Kyoto, Japan

***Kyoto Hospital of the Japan Tobacco and Salt Public Cooperation, Kyoto, Japan

I. 緒 言

新らしい肝、胆道スキャニング剤として最近、加藤ら^{1,2)}は ^{99m}Tc -(Sn)-pyridoxylidene isoleucine (^{99m}Tc -PI) を開発し、動物実験において ^{99m}Tc -pyridoxylidene glutamate^{3,4)} (^{99m}Tc -PG) に比し、肝摂取が多く、尿排泄量の少ないことを報告している。今回、著者らは、この ^{99m}Tc -PI と著者の前報⁵⁾で報告したキット標識による ^{99m}Tc -PG との基礎的検討および比較を行ない、さらに各種肝、胆道系疾患における ^{99m}Tc -PI の臨床的有用性について検討したので、これらの成績について報告する。

II. 方法および対象

1. 動物実験

25~30 g の ddY 系マウス尾静脈より ^{99m}Tc -PI、またはキット標識による ^{99m}Tc -PG 0.5 mCi を静注投与 5, 15, 30, 60, 120 分後の各時点で採血後、屠殺し各臓器内の放射能量 (RI 量) の経時的変動を観察した。各屠殺時点に 4 匹ずつを用いて、その平均値を求めた。

2. 臨床実験

健常人 6 例、慢性肝炎 8 例、肝硬変症 6 例、胆石症 12 例、胆道手術後 5 例、腎のう腫 1 例の合計 38 例を対象とした。

食餌摂取 3~4 時間後に被検者の肝臓、心臓および腸管をシンチカメラ (Gamma View, 日立メディコ社製) の検出器視野内に設定した後、肘静脈より ^{99m}Tc -PI 5 mCi/3 ml をボーラスにて注入し、1 分間の露出像を静注後 5 分間隔で 60 分間に

* 京都大学医学部附属病院放射線核医学科

** 京都大学薬学部放射線薬品化学教室

*** 日本専売公社京都病院内科

受付：54年1月24日

最終稿受付：54年3月12日

別刷請求先：京都市左京区聖護院川原町（西606）

京都大学医学部附属病院放射線核医学科

小鳥 輝男

Key words: ^{99m}Tc -PI, cholescintigraphic agent, hepatobiliary tract disease, ^{99m}Tc -PG

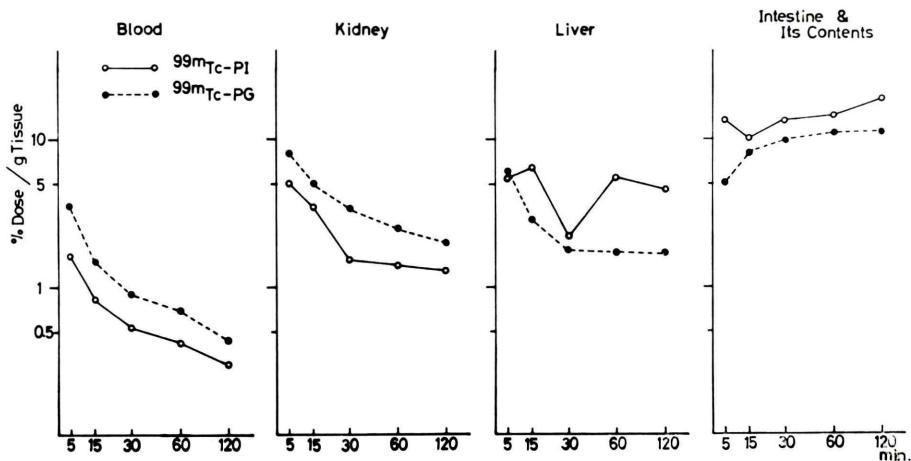


Fig. 1 Tissue distribution study of ^{99m}Tc-PI (○—○) and ^{99m}Tc-PG (●…●) in mice. A fraction of dose per g body weight is expressed as a function of time in min. Uptake of the ^{99m}Tc-PI is higher by the liver, but lower by other tissues than that of the ^{99m}Tc-PG.

わたり撮像した。また15例においては、同時に3分毎のイメージをダイナミック・イメージヤ（日立メディコ社製）を用いてX線フィルムに撮像させ、連続シンチフォトを作成した。肝の摂取が悪い場合、あるいは腸管への排泄像が見られない場合は、明らかな腸系膜の見られるまで、更に3, 6, 12, 24時間後にわたりシンチグラムを撮像した。また同時に、小型データ処理装置（シンチパック200、島津製作所製）にて肝、胆のう、心および腸管部に設けた関心領域（ROI）におけるRI量の経時的变化を検索し、一方では経時的採血による^{99m}Tc-PIの血中濃度曲線の作成、更に採尿によって1時間後の尿中排泄率を測定した。

また、1例の肝内胆管および総胆管結石のため総胆管空腸吻合術を受け、胆汁ドレーンが設けられた症例においては、経時にドレーンより胆汁を採取して胆汁中のRI量変動の測定を行なった。

III. 結 果

1. 動物実験

Fig. 1は^{99m}Tc-PIおよび^{99m}Tc-PGのマウス体内分布の経時的変動を示す。^{99m}Tc-PIの血中濃度および腎への集積は^{99m}Tc-PGのそれより常に

低く、一方、肝、腸管のRI量は逆に^{99m}Tc-PIが高値を示した。

2. 臨床実験

a. 健常人における^{99m}Tc-PIおよび^{99m}Tc-PGの血中濃度曲線および尿中排泄量について

Fig. 2は健常人における^{99m}Tc-PIと^{99m}Tc-PGの血中濃度曲線を示すが、^{99m}Tc-PGは、^{99m}Tc-PIよりも常に高値を示し、60分後までの尿中排

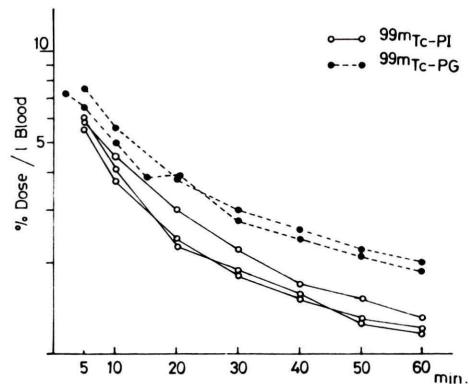


Fig. 2 Blood disappearance curves of ^{99m}Tc-PI (○—○) and ^{99m}Tc-PG (●…●) in normal subjects. The ^{99m}Tc-PI exhibits more rapid clearance than ^{99m}Tc-PG.

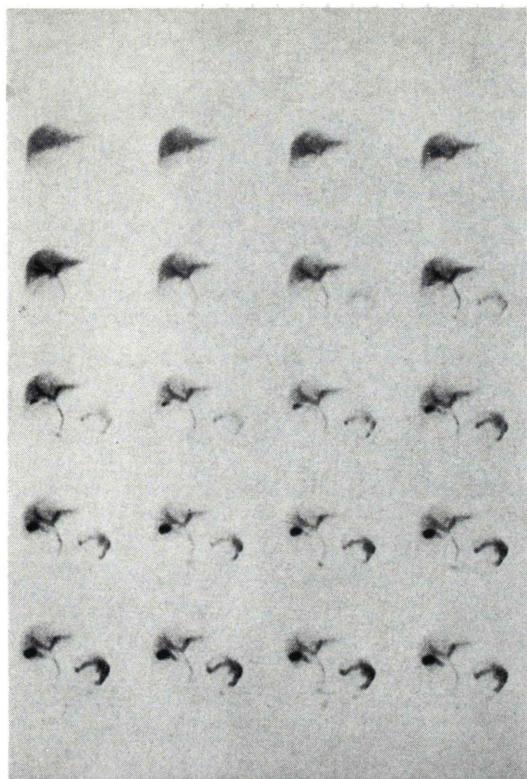


Fig. 3 Sequential cholescintigrams with 99m Tc-PI taken every 3 min. in a normal subject. The liver is clearly visualized within the first 3 min. The intrahepatic bile ducts are visualized at 9 min. and during the course of the study its image become clearer as the radioactivity in the liver diminishes. The gall bladder is delineated at 20 min.

泄量は 99m Tc-PG が 21%⁵⁾, 99m Tc-PI が 10.4% であった。

b. 健常人および各種肝、胆道系疾患患者の 99m Tc-PI によるシンチグラフィ

Fig. 3 は健常人の 3 分毎の連続シンチグラムを示す。肝は最初の 3 分間ですでに描出され、左右の肝内胆管は約 9 分、腸管への排出は約 15 分後に描写されている。胆のうは約 30 分までに充えられている。

Fig. 4 は胆のう炎をともなう胆石症例の成績を示す。肝門部の RI 集積および胆のう管の入口部が造影されるだけで、胆のうの描出は認められな

い。このように、 99m Tc-PI においても、 99m Tc-PG と同様⁵⁾、胆のう炎を伴う症例においては胆のうの描出が見られず、一方炎症をともなわない症例においては、胆のうの造影が不十分かつ遅延するという傾向が見られた。

Fig. 5 は乳癌の腹部および肝門部転移による不完全肝外閉塞症例の連続シンチフォトを示す。 99m Tc-PI の肝摂取はやや不良で、心臓部の RI 貯留像が長く残り、また腎臓が強く描出されている。総胆管は三管合流部で狭窄像を示し、それより近位部は高度の拡張を示している。しかしながら、腸管への排出は比較的順調であり、狭窄部より少し離れて十二指腸下行脚より遠位部は 30 分後より描写されている。

Fig. 6 は慢性肝炎の症例の連続シンチフォトを示す。肝の RI 摂取が低下し、そのため心プールの描出が残存し、肝の変形など、慢性肝炎の特徴が見られる。しかし胆管を通しての RI 排泄は速やかで、腸の係跡が延々と描出されている。

Fig. 7 は肝癌の症例を示す。肝の RI 摂取は低下し、心臓部に長時間の RI 貯留が認められ、左葉の大きな欠損像が特徴的である。総胆管は 12 分後より描出され、所々に狭窄像を有し、また左の肝内胆管は全く描出されていない。

Fig. 8 は先天性総胆管拡張症の肝管空腸吻合術施行 3 週後の連続シンチフォトを示す。肝摂取は良好であり、拡張した肝内胆管が 20 分後より認められる。60 分後では、引き上げられた空腸と胆管との吻合が肝門部付近で鮮明に描出されている。

c. 99m Tc-PI の体内動態解析

Fig. 9-(A) は健常人における 99m Tc-PI の心臓および肝に設けた ROI より得られる計数率の変動および血中濃度の変動を示す。血中濃度は指數関数的減衰を示し、半減期 (T 1/2) それぞれ 5 分、48 分の 2 相に分けられた。肝の RI 摂取排泄曲線は 9 分後に最高値に達し、以後指數関数的に減少し、その減少の速さを表わす消失係数 (K) は 1.73 %/min であった。この肝排泄曲線を外挿したものから、初期の肝摂取曲線を差し引くと、点線で示す如く T1/2 5.2 分の直線が得られ、これは血中濃

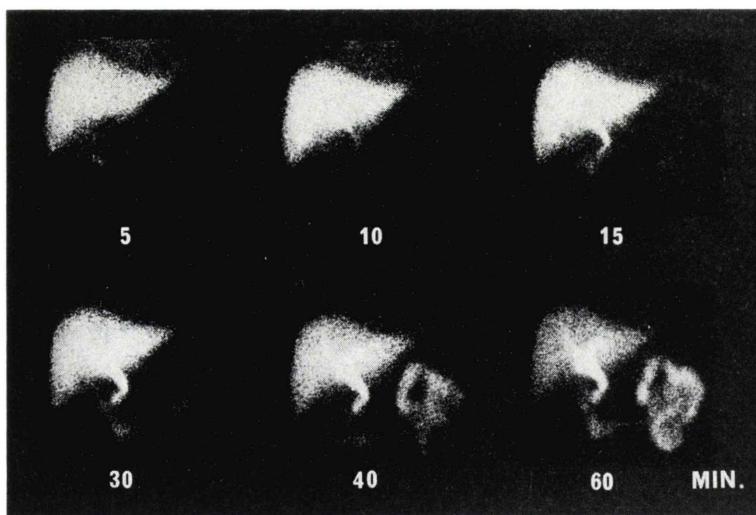


Fig. 4 Cholescintigrams with ^{99m}Tc -PI in a patient with choledolithiasis. The gall bladder is not well visualized in cases associated with cholecystitis.

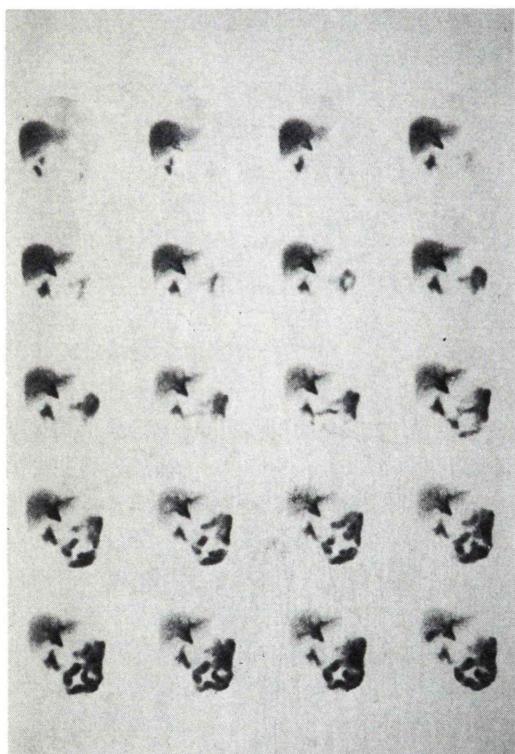


Fig. 5 Sequential cholescintograms in a patient with incomplete extrahepatic biliary obstruction. Increased radioactivity is seen persistently in the region of the heart, and the bilateral renal pelvis are strongly visualized. The dilatation and stenosis of the bile ducts are associated with the intestinal radioactivity.

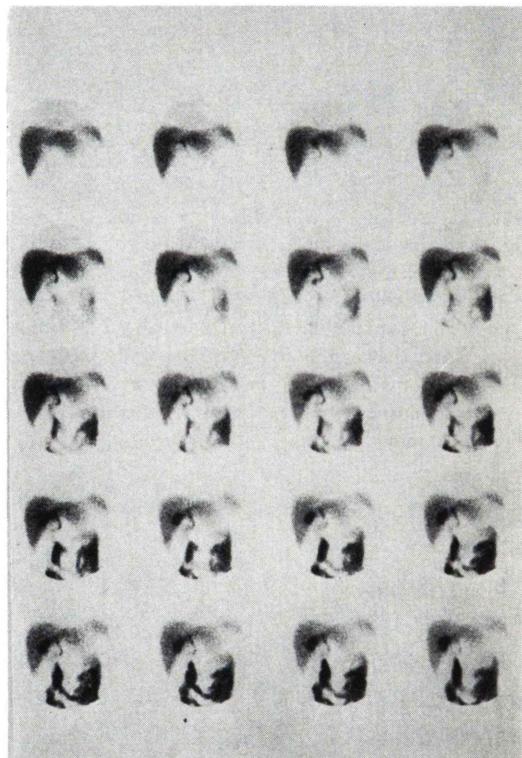


Fig. 6 Sequential cholescintograms with ^{99m}Tc -PI in a patient with chronic hepatitis. The uptake of the ^{99m}Tc -PI by the liver is somewhat reduced and irregular, but the passage of the nuclide is fairly rapid.

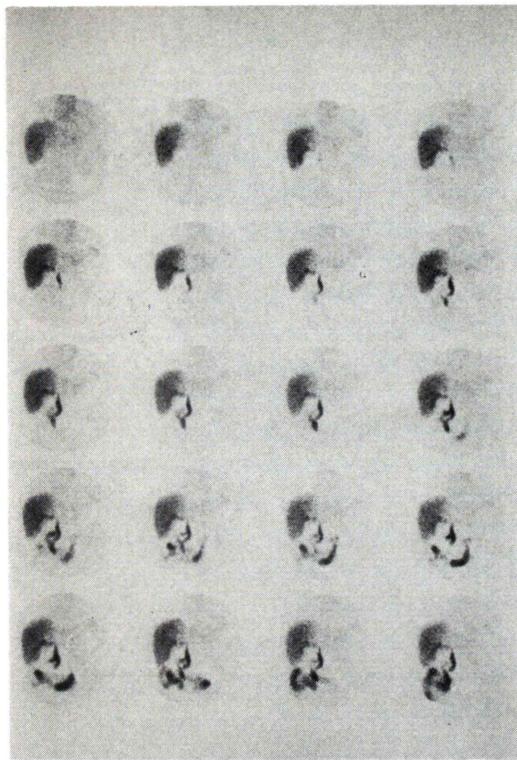


Fig. 7 Sequential cholescintigrams with ^{99m}Tc -PI in a patient with hepatoma. A large filling defect in the left lobe is observed in an early phase. No intrahepatic bile duct in the left lobe are seen during the period of examination.

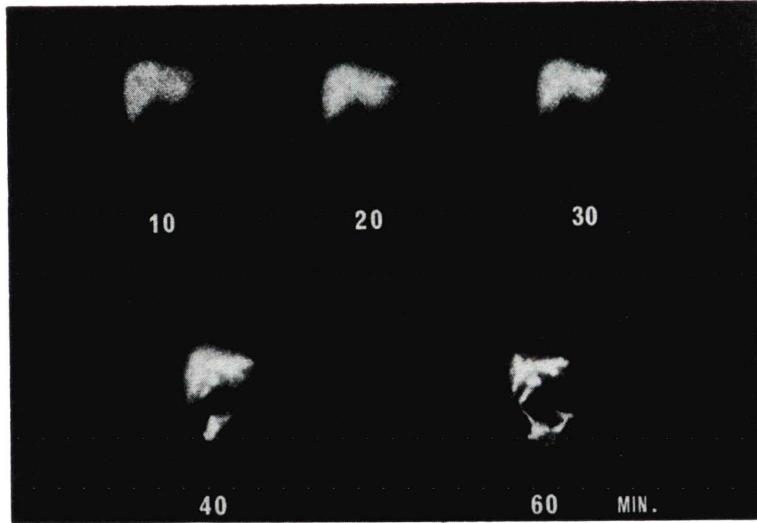


Fig. 8 Cholescintigrams with ^{99m}Tc -PI taken at 3 weeks after jejunostomy. This 6 year old boy undergone resection of a congenital choledochal cyst at his age of 4, had second surgery for cholelithiasis in the remnant of the cyst associated with hepaticojejunostomy. Intrahepatic bile ducts are markedly dilated, but the passage of ^{99m}Tc -PI into the jejunum is rapid.

度曲線の第1相の $T_{1/2}$ 5分とおおむね一致した。

ここに ^{99m}Tc -PG の場合⁵⁾と同様に ^{99m}Tc -PI の血中濃度曲線の第1相を肝への集積、第2相は尿中排泄を示すとみなして、両者のコンパートメントの大きさを0時間値より求めると、それぞれ72%，28%であった。すなわち、静注投与された ^{99m}Tc -PI の72%は肝摂取され、28%は尿中排泄されるものであり、1時間の尿中排泄量の理論計算値12.6%は、実測値10.4%とおおむね一致した。

Fig. 9-(B) は肝硬変者に同様の解析を行なった成績を示す。血中濃度曲線は2つの指數関数の和として表わされ、両者の初期値の全投与量に対する比は、それぞれ41%，59%であった。すなわち、健常者に比して投与 ^{99m}Tc -PI の肝摂取は低下し、尿中排泄率の増加がみられた。60分後の尿中排泄量は23%と計算され、実測値の19%とおおむね一致した。肝排泄曲線の $T_{1/2}$ は95分と延長し、K値は0.729%/minと健常人に比し、著減を示した。

Fig. 10-(A) は63歳の男性で結石のため総胆管空腸吻合術をうけ、胆汁ドレーンが設けられた患者の手術19日後の ^{99m}Tc -PIによるシンチグラムを示す。肝のRI摂取は良好であるが60分を経ても腸係蹄像は認められず、本症例においては、投与さ

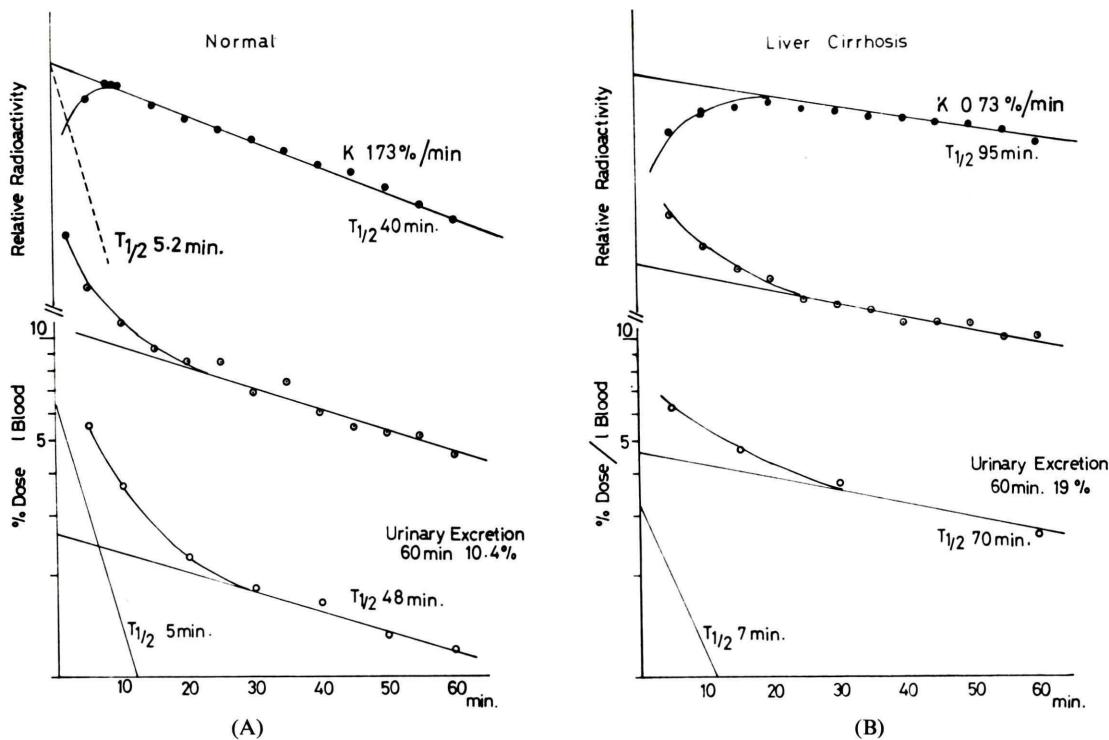


Fig. 9 Changes in radioactivity with time over the liver (●—●) and over the heart (○—○) and in the blood obtained by a serial venous sampling (bottom) in a normal subject (A) and a patient with liver cirrhosis (B). $^{99m}\text{Tc-PI}$ blood clearance exhibits 2 exponential components; fast component corresponding to the liver uptake, and slow component to the urinary excretion. In liver cirrhosis, the excretion rate of $^{99m}\text{Tc-PI}$ is reduced and the urinary excretion increased compared to normal.

れた $^{99m}\text{Tc-PI}$ の大部分がドレーンを通じて体外へ排出されたと考えられる。この症例の $^{99m}\text{Tc-PI}$ の胆汁排泄と血中濃度の変化を Fig. 10-(B) に示す。胆汁中の RI 量は 40~50 分後に最高に達した後はゆるやかに減少し、その $T_{1/2}$ は 55 分であり、この値は肝の体外計測より求められた半減期とよく一致した。両曲線の間には、肝内転送時間を反映して、最高値到達時間に 40~50 分の遅れが見られた。

また体外計測より計算される投与 2 時間後の胆汁中への $^{99m}\text{Tc-PI}$ 排泄率は全投与量の 50% であり、これは、実測値の 54% とおおむね一致した。本成績は $^{99m}\text{Tc-PI}$ は肝に摂取された後は一方的に胆汁中へ排泄され、肝内において、血中への再吸収等の他の経路、空腸吻合術をうけ、胆汁

ドレーンが設けられた患者の手術 19 日後の $^{99m}\text{Tc-PI}$ によるシンチグラムを示す。肝の RI 摂取は良好であるが 60 分を経ても腸系蹄像は認められず、本症例においては、投与された $^{99m}\text{Tc-PI}$ の大部分がドレーンを通じて体外へ排出されたと考えられる。この症例の $^{99m}\text{Tc-PI}$ の胆汁排泄と血中濃度の変化を Fig. 10-(B) に示す。胆汁中の RI 量は 40~50 分後に最高に達した後はゆるやかに減少し、その $T_{1/2}$ は 55 分であり、この値は肝の体外計測より求められた半減期とよく一致した。両曲線の間には、肝内転送時間を反映して、最高値到達時間に 40~50 分の遅れが見られた。

また体外計測より計算される投与 2 時間後の胆汁中への $^{99m}\text{Tc-PI}$ 排泄率は全投与量の 50% であり、これは、実測値の 54% とおおむね一致し

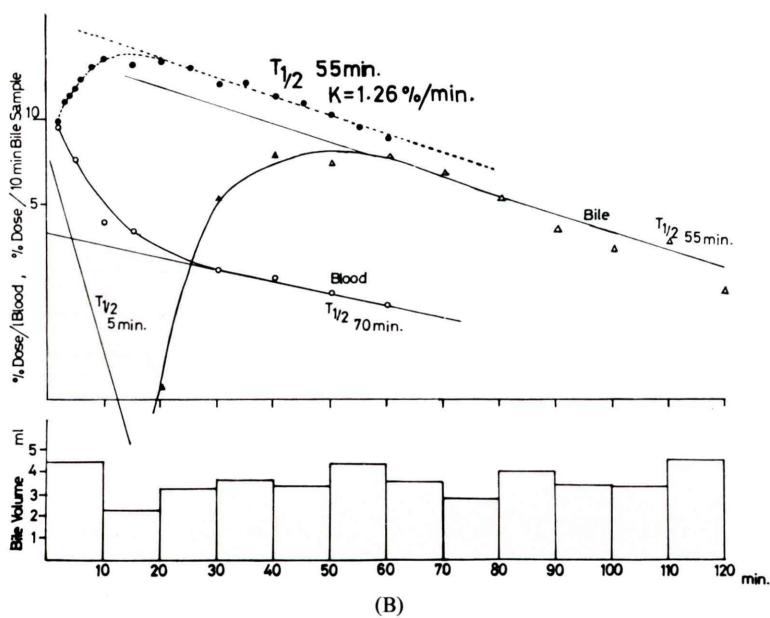
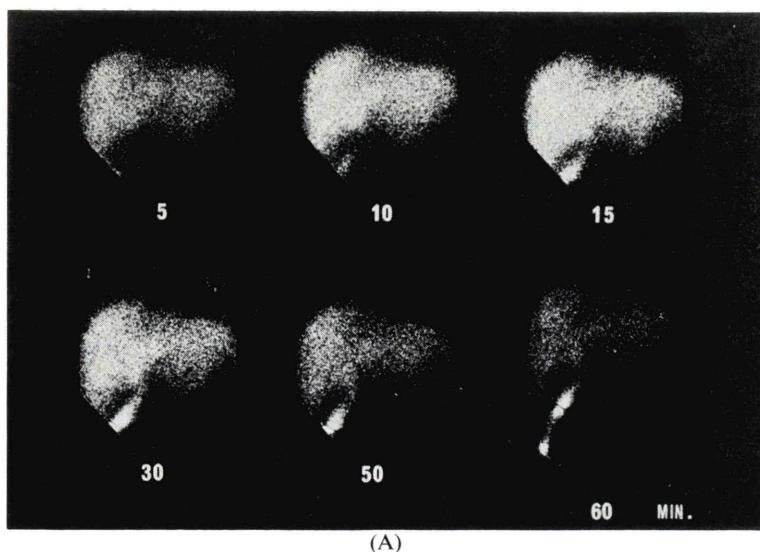


Fig. 10 [A] Cholangioscintigrams with ^{99m}Tc -PI in a 60 y.o. male, 19 days after chedocojejunostomy with bile drainage. The jejunum is not visualized at 60 minutes, indicating the majority of the bile is excreted through the drain.

Fig. 10 [B] Changes in radioactivity with time in the bile ($\Delta-\Delta$), in the blood ($\circ-\circ$) and over the liver ($\bullet-\bullet$). Radioactivity in the bile increases from 20 min. and reaches a peak at 50 min., followed by a gradual fall with a rate constant of 0.0126 which is compatible to the excretion rate of the ^{99m}Tc -PI through the liver. Volume of bile excreted through drain remains constant (3-4 ml/10 min) throughout the examination (bottom).

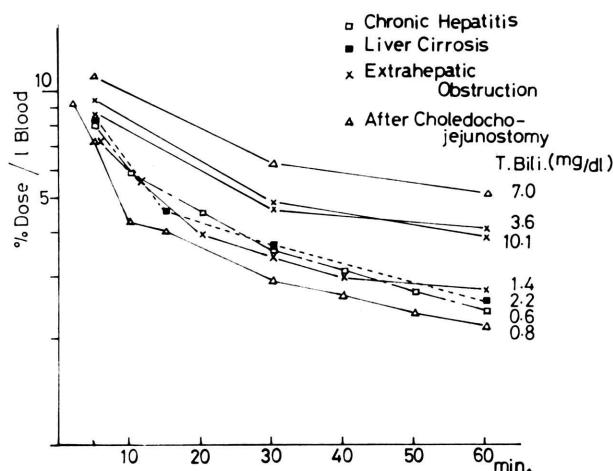


Fig. 11 99m Tc-PI blood disappearance curves in normal subjects (shaded area) and in various diseases with references to the serum bilirubin concentration. No significant correlation is observed between the rate of blood clearance and the bilirubin concentration, although the rate appears to be reduced in the liver diseases.

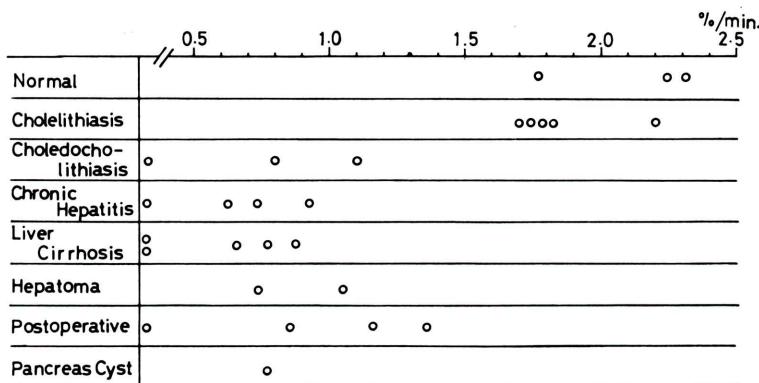


Fig. 12 Distribution of the rate constant (K) of the excretion rate of 99m Tc-PI through the liver in normal subjects and in various liver and biliary duct diseases.

た。本成績は 99m Tc-PI は肝に摂取された後は一方的に胆汁中へ排泄され、肝内において、血中への再吸収等の他の経路が存在しないことを示すものと考えられた。

Fig. 11 は健常人および各種疾患における 99m Tc-PI 投与後の血中 RI 濃度の経時的変動と、その血中ビリルビン値を示す。血中 RI 濃度は肝実質障害例、肝外閉塞例とも健常人より高い値を示したが、各疾患の間には特に有意の差は認められず、また血中ビリルビン値との間にも特に差は認められなかった。

められなかった。

Fig. 12 は各種疾患患者における肝からの排泄曲線から求めた消失係数 K 値の分布を示す。肝実質性障害で明らかな低値が見られる。また Fig. 13, Fig. 14 はそれぞれ K 値と血中総ビリルビン値およびアルカリリフォスファターゼ値との間の関係を示すが、何れにも有意の逆相関が認められる。特にアルカリリフォスファターゼとの間に良い相関が見られ、K 値は肝機能の指標になり得ると考えられる。

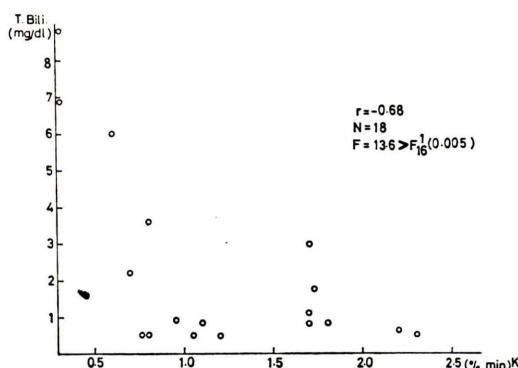


Fig. 13 Correlation between the serum bilirubin concentration and the rate constant K in normal subjects and in patients with liver and biliary tract disorders. Significant inverse correlation is seen between the two.

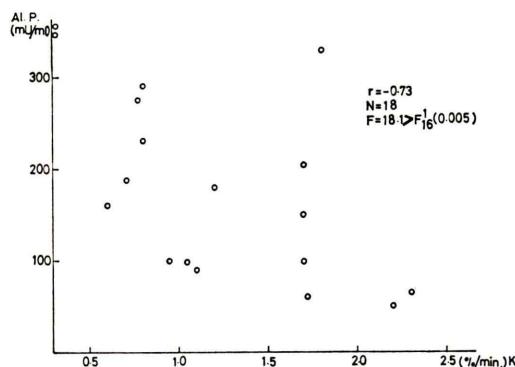


Fig. 14 Correlation between the alkaline phosphatase levels and the rate constant K in normal subjects and in patients with liver and biliary tract disorders. Significant inverse correlation is seen.

IV. 考 案

1. ^{99m}Tc -PI および ^{99m}Tc -PG の生体内動態の比較について

^{99m}Tc -PI は ^{99m}Tc -PG に比して、血中濃度および尿中排泄量は 1/2 以下と低く、肝に対する親和性の高いことが、ヒトおよびマウスで示され、より優れた肝、胆道系スキャニング剤としての特色を備えていると言える。

2. ^{99m}Tc -PI の臨床的有用性について

a. 経時的シンチグラムについて

^{99m}Tc -PI によるシンチグラフィは、 ^{99m}Tc -PG に比べて胆のうの出現時間、腸管の描出時間および程度では差は認められないが、 ^{99m}Tc -PI は腎排泄が少なく肝攝取が多いため、胆道系の描出がより鮮明である利点を有する。さらに、 ^{99m}Tc -PG は血中ビリルビン値が 8 mg/dl 以上となると、肝、胆道系の描出能力を失う⁵⁾のに対して、 ^{99m}Tc -PI は同 10 mg/dl 程度の黄疸でも、24 時間後の腸管流出像により、不完全閉塞を診断し得た症例が存在した⁶⁾。しかしながら、15 mg/dl 程度のさらに高度の黄疸となると、有意の肝攝取像あるいは腸管描出が見られず、黄疸の鑑別診断が困難であった。

b. ^{99m}Tc -PI の各種肝、胆道系疾患患者における体内動態について

健常人の肝の ^{99m}Tc -PI 摂取率 72% は ^{99m}Tc -PG の同値 65% に比し優れる成績であり、また尿中排泄率 28% も ^{99m}Tc -PG の同値 35% に比し優れる成績である。したがって、 ^{99m}Tc -PI は ^{99m}Tc -PG に比し、肝により多く摂取され、尿中排泄の少ないことが示された。

各種肝、胆道系疾患患者における血中濃度曲線の分析では、Fig. 11 に示すとく血中総ビリルビン値の差および各種疾患の差により有意の差が存在せず、血中濃度曲線のみから肝細胞障害の程度、および胆道系の閉塞の程度を推定することは困難と考えられた。この原因としては、Fig. 5 に示すとく、肝外閉塞性疾患では腎盂像が長く存在し、 ^{99m}Tc -PI の腎よりの排泄量の増加が示唆され、また Fig. 9-(B) の肝硬変症の成績に示すとく、肝細胞性疾患では肝摂取の低下にともなって代償的に尿中排泄量の増加することが考えられる。Ryan ら⁷⁾も ^{99m}Tc -HIDA を用いて同様の試みを行なっているが、血中濃度曲線により、軽症および重症黄疸あるいは肝細胞性障害と肝外閉塞性黄疸を鑑別することは困難であったと報告している。

一方、肝摂取排泄曲線より算出される消失係数 K 値は、 ^{99m}Tc -PI の胆道への通過、排泄を表わ

すものであり、健常人は 2.0%/min 前後に分布するのに対し、各種疾患は低値を示し、また K 値と総ビリルビン値、アルカリファスファターゼ値との間には有意の逆相関が認められることから、K 値は肝機能の良い指標になり得ると考えられる。一方、健常人の $^{99m}\text{Tc-PG}$ の K 値は 1.5% 前後であり⁵⁾、 $^{99m}\text{Tc-PI}$ は $^{99m}\text{Tc-PG}$ に比べて肝よりの排泄の速いことが推定された。

以上の諸検討より、 $^{99m}\text{Tc-PI}$ は優れた肝、胆道系スキャニング剤と考えられるが、今後は更に尿中排泄の少ない、肝細胞親和性のより強い放射性医薬品の開発が必要と考えられる⁸⁾。

なお、本研究において、 $^{99m}\text{Tc-PI}$ 投与後、副作用の発現した症例は認められなかった。

V. 総括ならびに結論

各種肝、胆道疾患患者に $^{99m}\text{Tc-pyridoxylidene isoleucine}$ ($^{99m}\text{Tc-PI}$) によるシンチグラフィおよびその体内動態を $^{99m}\text{Tc-PG}$ との関連において検索し、次の結果を得た。

1) 経時的な $^{99m}\text{Tc-PI}$ シンチグラムにより、各種肝、胆道疾患患者の特徴を視覚的にとらえることができた。一方、血中濃度曲線の解析により、各種疾患を鑑別することは困難であった。しかしながら、肝排泄曲線より得られる消失係数は、よく肝機能を反映した。

2) 各種肝、胆道系疾患の $^{99m}\text{Tc-PI}$ シンチグラムにおける胆道、腸管描出の経時的变化の特徴は、 $^{99m}\text{Tc-PG}$ による場合に比して大差は認められなかった。しかしながら、動物実験および臨床成績において、 $^{99m}\text{Tc-PI}$ は $^{99m}\text{Tc-PG}$ に比して肝の RI 摂取が多く、尿中への排泄量が少なく、実際に $^{99m}\text{Tc-PI}$ の方がより鮮明な肝、胆道像が得られた。

3) 以上の結果より、 $^{99m}\text{Tc-PI}$ は臨床上に $^{99m}\text{Tc-PG}$ に優れる肝、胆道スキャニング剤であると考えられる。

$^{99m}\text{Tc-PI}$ の提供をうけた 日本メジフィジックス株式会社に感謝します。

文 献

- Kato M, Hazue M: $^{99m}\text{Tc-(Sn)-pyridoxylidenevaline}$ and $^{99m}\text{Tc-(Sn)-pyridoxylideneisoleucine}$: Potential radiopharmaceuticals for hepatobiliary tract imaging. Jap J Nucl Med **14**: 927-931, 1977
- Kato M, Hazue M: $^{99m}\text{Tc-(Sn)-pyridoxylideneaminoates}$: Preparation and biologic evaluation. J Nucl Med **19**: 397-406, 1978
- Baker RJ, Bellen JC, Ronai PM: Technetium-99m-Pyridoxylidene glutamate: A New Hepatobiliary Radiopharmaceutical. I. Experimental Aspects. J Nucl Med **16**: 720-727, 1975
- Ronai PM, Baker RJ, Bellen JC: Technetium-99m-Pyridoxylidene glutamate: A New Hepatobiliary Radiopharmaceutical. II. Clinical Aspects. J Nucl Med **16**: 728-737, 1975
- 小鳥輝男, 森田陸司, 佐治英郎他: 簡易標識法による肝、胆道系スキャニング剤 $^{99m}\text{Tc-pyridoxylidene glutamate}$ の臨床的評価に関する研究. 核医学, **16**: 707-719, 1979
- 中野哲, 綿引元, 武田功也: ^{99m}Tc ピリドキシリデシイソロイシンによる肝胆道系シンチグラフィーの臨床的意義. 核医学 **15**: 325-333, 1978
- Ryan J, Cooper M, Loberg M, et al: $^{99m}\text{Tc-labeled N-(2, 6 Diethylphenylcarbamoylmethyl) Iminodiacetic Acid}$ ($^{99m}\text{Tc-HIDA}$): A New Radiopharmaceutical for Hepatobiliary Imaging Studies. J Nucl Med **18**: 995-1004, 1977
- Yokoyama A, Saji H, Arano Y, et al: $^{99m}\text{Tc-3, 3'-BIS (N, N-DI (Carboxymethyl)-Aminomethyl)-O-Cresolphthalein}$: $^{99m}\text{Tc-Labeled Compound Structurally Similar to BSP with an Effective}^{99m}\text{Tc Chemical State on a Hepatobiliary Excretion}$. J Nucl Med submitted.