

《原 著》

 $^{99m}\text{Tc-E-HIDA}$ による肝胆道シンチグラフィーおよび機能診断に関する実験的、臨床的研究

檜林 勇* 大塚 信昭* 寺島 秀彰* 横林 常夫*
加地 辰美* 伊藤 安彦*

要旨 動物実験にて $^{99m}\text{Tc-E-HIDA}$ の体内分布を $^{99m}\text{Tc-p-butyl-IDA}$, $^{123}\text{I-RB}$ などの動態と比較検討し、また、臨床例では、閉塞性黄疸および肝障害を含む20例を対象として肝胆道系放射性薬剤としての有用性を検討した。 $^{99m}\text{Tc-E-HIDA}$ 静注1時間後の家兎の組織内分布は胆嚢、腸管内に投与量の約62%が分布し、肝に約2%、腎尿路系への排泄は約9%であった。また、 $^{99m}\text{Tc-E-HIDA}$ の標識率の検討のため、薄層クロマトグラフィーを行ない、フリーの $^{99m}\text{TcO}_4^-$ はほとんど存在しないことを確認した。

臨床例において、 $^{99m}\text{Tc-E-HIDA}$ による経時的肝胆道シンチグラフィーは肝、胆管、胆嚢、腸管を鮮明に描出し、肝摂取のある限り腎への排泄は少なかった。 $^{99m}\text{Tc-E-HIDA}$ の血中停留率、血中クリアランスがある程度病態を反映しており、hepatogram 上の肝排泄率が肝胆道機能をよく現わし得た。

I. 緒 言

肝胆道シンチグラフィー用放射性薬剤として、最近多くの ^{99m}Tc 標識化合物が開発されている。特に $^{99m}\text{Tc-N-[N'-(2,6-dimethylphenyl) carbamoyl methyl] iminodiacetic acid}$ (以下、 $^{99m}\text{Tc-HIDA}$ と略す) と $^{99m}\text{Tc-pyridoxylideneisoleucine}$ (以下、 $^{99m}\text{Tc-PI}$ と略す) が臨床的に導入されて以来、良質な画像と被曝線量の軽減により、 ^{131}I 標識色素剤にかわって、広く用いられるようになった¹⁻⁶⁾。しかしながら、肝胆道機能の解析による病態生理の把握のためには、尿中排泄率がより少なく、高度の過ビリルビン血症でも使用可能な製剤の開発が待たれていた。著者らはすでにこれらの問題点に着目し、サイクロトロン生産の短半減期核種であり、159KeV のエネルギーピークをもつ ^{123}I を rose bengal (以下、RB と略す) に標識して、基礎的検討を行ない、きわめて良好な結果を得て報告

した⁷⁾。

今回、著者らは、Wistow ら⁸⁾ による動物実験で尿中排泄が比較的少ないと報告された $^{99m}\text{Tc-N-(2,6-diethylacetanilide)-iminodiacetic acid}$ (以下、 $^{99m}\text{Tc-E-HIDA}$ と略す) を使用する機会を得たので、動物実験および臨床例により、肝胆道系放射性薬剤としての有用性を検討した。

II. 材料および方法**1. 製品と放射化学的純度の検定**

$^{99m}\text{Tc-E-HIDA}$ は、英国 Radiochemical Centre Amersham 製キット (科研化学提供) を使用して調製した。このキットは 1 vial 中に E-HIDA42.7 mg と塩化第 1 スズ・2 水塩 400 μg が凍結乾燥されている。調整方法は、 $^{99m}\text{TcO}_4^-$ を 3~8ml 注入し、5~10秒間振とうして粉末を溶解させた。

$^{99m}\text{Tc-E-HIDA}$ の標識率は、薄層クロマトグラフィー (Merck Silica-Gel G-60, 厚さ 0.25 mm, 展開浴媒: 生理的食塩水) により検定した。

2. 動物実験

動物は体重 2.5~3.5kg の家兎を用いた。 $^{99m}\text{Tc-E-HIDA}$ 静注後の肝摂取、排泄の観察は、3羽の家兎で体外計測法により、肝右葉上の動態曲線を

* 川崎医科大学放射線科核医学教室

受付: 54年7月20日

最終稿受付: 54年10月30日

別刷請求先: 倉敷市松島 577 (☎ 701-01)

川崎医科大学放射線科核医学教室

檜林 勇

60分間測定して行なった。また、 $^{99m}\text{Tc-E-HIDA}$ 150 μCi 静注1時間後における主な臓器の組織内分布を、家兎4羽を用いて geometry-independent counter により各摘出臓器を投与量と共に測定し、投与放射能の百分率として求めた。同様の実験を CIS-Sorin 製(ミドリ十字提供) $^{99m}\text{Tc-N-(p-butyl-phenyl-carbamoyl-methyl) iminodiacetic acid}$ (以下、 $^{99m}\text{Tc-p-butyl-IDA}$ と略す)についても行ない、すでに報告した $^{99m}\text{Tc-HIDA}$, $^{99m}\text{Tc-PI}$, $^{123}\text{I-RB}$ の data と共に、 $^{99m}\text{Tc-E-HIDA}$ を比較検討した。

3. 臨床的研究

空腹時に $^{99m}\text{Tc-E-HIDA}$ 7~8mCi を被検者に静注し、高分解能平行孔コリメーターを装着したシンチカメラにより、静注直後から 400K counts にて、以後 preset time にて経時的に肝胆道イメージを撮像した。

対象とした症例は川崎医大附属病院で昭和54年2月から同年6月までに肝胆道検査を受けた20例である。年齢は37歳から87歳であり、疾患の内訳は、胆石症6例、胆道癌4例、肝硬変症を含む肝実質障害4例、肝内胆汁うっ滞症2例、膵頭部癌2例、転移性肝癌1例、肝胆道疾患のなかったもの1例である。

血中停滞率の測定は、上記のうち17例について施行した。 $^{99m}\text{Tc-E-HIDA}$ 静注後、5分、10分、20分、30分および60分に1mlずつ採血し、そのうち0.5mlをそれぞれに正確にサンプリングし、投与量を希釈して作製した標準液と共に well type scintillation counter で測定した。なお、血液量は体重(gr)の7.2%とした。

hepatogram はシンチカメラよりの情報を real time で VTR に収録し、肝右葉部に設定した関心領域の撮取、排泄曲線を再生して求めた。

III. 結 果

1. 基礎的研究

1) $^{99m}\text{Tc-E-HIDA}$ の標識率 $^{99m}\text{Tc-E-HIDA}$ の薄層クロマトグラムを $^{99m}\text{TcO}_4^-$ のものと共に Fig. 1 に示した。 $^{99m}\text{Tc-E-HIDA}$ によるピークは Rf 値 0.5 付近にみられ、遊離 $^{99m}\text{Tc-O}_4^-$ の Rf 値 1.0 付近ではほとんど放射能はなく、ほぼ100%に近い標識率と検定した。

2) 家兎における肝摂取、排泄 $^{99m}\text{Tc-E-HIDA}$ の肝摂取、排泄を $^{99m}\text{Tc-HIDA}$, $^{99m}\text{Tc-PI}$, $^{99m}\text{Tc-p-butyl-IDA}$, $^{123}\text{I-RB}$ と比較して Table 1 に示した。すなわち、 $^{99m}\text{Tc-E-HIDA}$ の肝摂取は4'8''

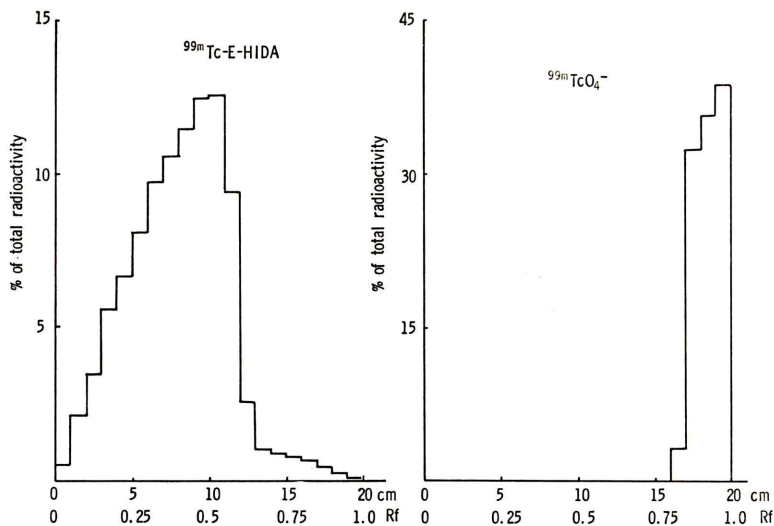


Fig. 1 Distribution of radioactivity on thin layer chromatography with $^{99m}\text{Tc-E-HIDA}$ and $^{99m}\text{TcO}_4^-$

Table 1 Hepatic uptake and excretion of ^{99m}Tc-E-HIDA and ^{99m}Tc-p-butyl-IDA in normal rabbits in comparison with those of ^{99m}Tc-HIDA, ^{99m}Tc-PI and ¹²³I-RB

| | ^{99m} Tc-E-HIDA | ^{99m} Tc-p-butyl-IDA | ^{99m} Tc-HIDA | ^{99m} Tc-PI | ¹²³ I-RB |
|--------------------------|--------------------------|-------------------------------|------------------------|----------------------|---------------------|
| Liver uptake (peak time) | 4' 8" ± 14" | 3' 50" ± 29" | 4' 5" ± 8" | 3' 29" ± 40" | 11' 12" ± 1' 6" |
| Liver excretion (t 1/2) | 12' 12" ± 1' 7" | 26' 28" ± 6' 2" | 6' 29" ± 1' 11" | 7' 28" ± 1' 40" | 28' 42" ± 5' 36" |

Table 2 Biological distribution of ^{99m}Tc-E-HIDA and ^{99m}Tc-p-butyl-IDA in normal rabbits at 1 hour after intravenous administration in comparison with that of ¹²³I-RB

| Organ | Agent | | |
|-----------------|--------------------------|-------------------------------|---------------------|
| | ^{99m} Tc-E-HIDA | ^{99m} Tc-p-butyl-IDA | ¹²³ I-RB |
| Liver | 2.15 ± 0.89% | 10.54 ± 1.24% | 12.78 ± 1.54% |
| Gallbladder | 2.55 ± 1.24% | 2.03 ± 0.11% | 1.59 ± 0.93% |
| Small intestine | 50.93 ± 14.41% | 44.54 ± 10.75% | 56.03 ± 2.13% |
| Large intestine | 8.07 ± 6.58% | 8.78 ± 8.81% | 2.18 ± 3.48% |
| Stomach | 1.46 ± 1.19% | 0.26 ± 0.25% | 1.37 ± 0.63% |
| Spleen | 0.03 ± 0.01% | 0.06 ± 0.03% | 0.04 ± 0.02% |
| Lung | 0.17 ± 0.06% | 0.27 ± 0.05% | 0.27 ± 0.29% |
| Heart | 0.11 ± 0.03% | 0.16 ± 0.06% | 0.11 ± 0.03% |
| Kidneys | 1.77 ± 0.92% | 3.07 ± 0.55% | 1.11 ± 0.15% |
| Urine | 7.38 ± 0.13% | 6.88 ± 2.04% | 0.14 ± 0.09% |
| 1 ml blood | 0.02 ± 0.01% | 0.03 ± 0.02% | 0.02 ± 0.01% |

±14" で最高値に達し、排泄曲線の半減時間は12' 12" ± 1' 7" であり、肝への摂取は他の ^{99m}Tc 標識製剤と大差なく速やかであるが、肝からの排泄は ^{99m}Tc-HIDA, ^{99m}Tc-PI よりも緩徐であり、^{99m}Tc-p-butyl-IDA および ¹²³I-RB よりも速やかであることを示している。

3) 家兎の組織内分布 ^{99m}Tc-E-HIDA 静注 1 時間後における主な臓器の投与量に対する分布率を ^{99m}Tc-p-butyl-IDA および ¹²³I-RB の分布率と比較して Table 2 に示した。すなわち ^{99m}Tc-E-HIDA では、肝 2.15 ± 0.89%、胆嚢 2.55 ± 1.24%、小腸 50.93 ± 14.41%、大腸 8.07 ± 6.58% であり、肝からの排泄は速やかで、胆嚢、腸管内に約62% が分布していた。一方、腎尿路系には、腎 1.77 ± 0.92%、全尿 (含膀胱内) 7.38 ± 0.13% の分布を示した。そのほかの臓器では、心 0.11 ± 0.03%、肺 0.17 ± 0.06%、脾 0.03 ± 0.01%、胃 1.46 ± 1.19%、血液 1 ml / 0.02 ± 0.01% と activity の分布は低かった。この ^{99m}Tc-E-HIDA の組織内分布を、^{99m}Tc-

p-butyl-IDA および ¹²³I-RB と比較すると、肝の残留放射能は ^{99m}Tc-E-HIDA が2.15%、^{99m}Tc-p-butyl-IDA が 10.54%、¹²³I-RB が12.78% であり、肝からの排泄は ^{99m}Tc-E-HIDA が最も速やかであることを示した。一方、腎尿路系をあわせると、^{99m}Tc-E-HIDA 9.15%、^{99m}Tc-p-butyl-IDA 9.95% であり、両者に大差はないが、¹²³I-RB は 1.25% ときわめて少なかった。

2. 臨床的研究

1) 経時的肝胆道シンチグラフィ ^{99m}Tc-E-HIDA による 20 例の経時的肝胆道シンチグラフィの結果を Table 3 に示した。肝内胆管、総胆管、胆嚢の描出能は、^{99m}Tc-PI, ^{99m}Tc-HIDA によるものに比して優るとも劣らず、鮮明であった。腎イメージは、肝摂取のある限り、ほとんどみられない場合が多かった。

Fig. 2 に胆道癌症例の経時的イメージを示した。総胆管狭窄により、拡張した肝内胆管、総胆管が鮮やかに描画されている。このような不完全閉塞

Table 3 The cases and scintigraphic findings with ^{99m}Tc -E-HIDA

| Case | Age | Sex | Diagnosis | S-Bilirubin (mg/dl) | Appearance time (min) | | | Renal Visualization |
|------|-----|-----|--|---------------------|-----------------------|-----------|-----------|---------------------|
| | | | | | Gallbladder | Bile duct | Intestine | |
| 1 | 70 | M | Intrahepatic cholestasis | 19.6 | (-) | (-) | (-) | (##) |
| 2 | 66 | M | Choledochal ca | 14.7 | (-) | (-) | (-) | (##) |
| 3 | 63 | F | Intrahepatic cholestasis | 16.5 | (-) | (-) | (-) | (##) |
| 4 | 53 | M | Normal | 1.0 | 10 | 5 | 20 | (-) |
| 5 | 54 | M | Cholelithiasis | 0.6 | (-) | 10 | 20 | (+) |
| 6 | 50 | M | Chr. hepatitis | 0.6 | 20 | 10 | 20 | (±) |
| 7 | 71 | F | Cholelithiasis | 4.2 | 180 | 180 | 180 | (++) |
| 8 | 69 | M | Cholelithiasis | 2.4 | (-) | 10 | 10 | (-) |
| 9 | 54 | M | Metastatic liver ca | 3.8 | 20 | 20 | 20 | (-) |
| 10 | 87 | F | Disturbance of liver function | 0.5 | 20 | 20 | 60 | (±) |
| 11 | 76 | M | Pancreas ca (PTC drainage) | 3.5 | (-) | 50 | (-) | (+) |
| 12 | 64 | M | Choledochal ca | 7.4 | (-) | (-) | (-) | (##) |
| 13 | 38 | M | Cholelithiasis | 1.2 | (-) | 10 | 10 | (+) |
| 14 | 66 | M | Choledochal ca (T-tube drainage) | 1.6 | (-) | 30 | (-) | (±) |
| 15 | 60 | M | Chr. hepatitis | 0.3 | 40 | 20 | 20 | (±) |
| 16 | 37 | M | Liver cirrhosis | 2.2 | 20 | 20 | 20 | (±) |
| 17 | 80 | F | Choledochal ca | 0.1 | (-) | 10 | 30 | (±) |
| 18 | 40 | M | Post operation of cholelithiasis (T-tube drainage) | 8.8 | (-) | (-) | (-) | (##) |
| 19 | 62 | M | Pancreas ca | 1.0 | 20 | 20 | 60 | (-) |
| 20 | 69 | F | Post operation of cholelithiasis | 0.8 | (-) | 10 | 20 | (±) |

性胆道疾患においても、腎の描出はきわめてわずかであり、胆道、腸管のイメージに差し障りとなることはない。

2) 肝胆道機能検査 ^{99m}Tc -E-HIDA の血中停滞率の経時的変化および hepatogram から求めた肝胆道機能に関する成績を Table 4 に示した。

(1) 血中停滞率と血中クリアランス: 症例を、血清総ビリルビン値が 1 mg/dl 以下を I 群, 1~5 mg/dl を II 群, 7 mg/dl 以上を III 群に分類し、それぞれの血中停滞率の経時的変化を Fig. 3 に示した。図中の各点は平均値である。すなわち、I 群の血中停滞率は、5分 $21.0 \pm 3.5\%$ 、10分 $15.2 \pm 2.8\%$ 、20分 $10.5 \pm 2.4\%$ 、30分 $8.8 \pm 1.9\%$ 、60分 $6.4 \pm 1.6\%$ であり、II 群では、5分 $20.9 \pm 9.0\%$ 、10分 $17.2 \pm 7.8\%$ 、20分 $12.8 \pm 8.3\%$ 、30分 $11.3 \pm 7.6\%$ 、60分 $9.4 \pm 6.4\%$ を示し、III 群では、5分 $32.9 \pm 6.9\%$ 、

10分 $26.1 \pm 6.3\%$ 、20分 $21.6 \pm 4.2\%$ 、30分 $20.1 \pm 3.1\%$ 、60分 $15.3 \pm 2.4\%$ であった。この結果は、血清総ビリルビン値が高いほど血中クリアランスが緩徐であることを示しており、血中停滞率の経時的変化が肝胆道系の病態をよく反映していた。

次に、血中停滞率の5分値と20分値の比を血中停滞値として、血清総ビリルビン値との相関をみると、Fig. 4 に示すごとく相関係数 0.584、危険率 1%以下であり、有意の相関を認めた。

(2) 肝摂取と血清総ビリルビン値: ^{99m}Tc -E-HIDA による hepatogram 上の肝摂取曲線の有無と血清総ビリルビン値を比較すると、Fig. 5 に示すように、血清総ビリルビン値が 5 mg/dl までは 15例中15例の100%に肝摂取がみられたが、7 mg/dl 以上の5例はいずれも肝へ摂取されなかった。

(3) 肝排泄と各種肝胆道疾患: ^{99m}Tc -E-HIDA

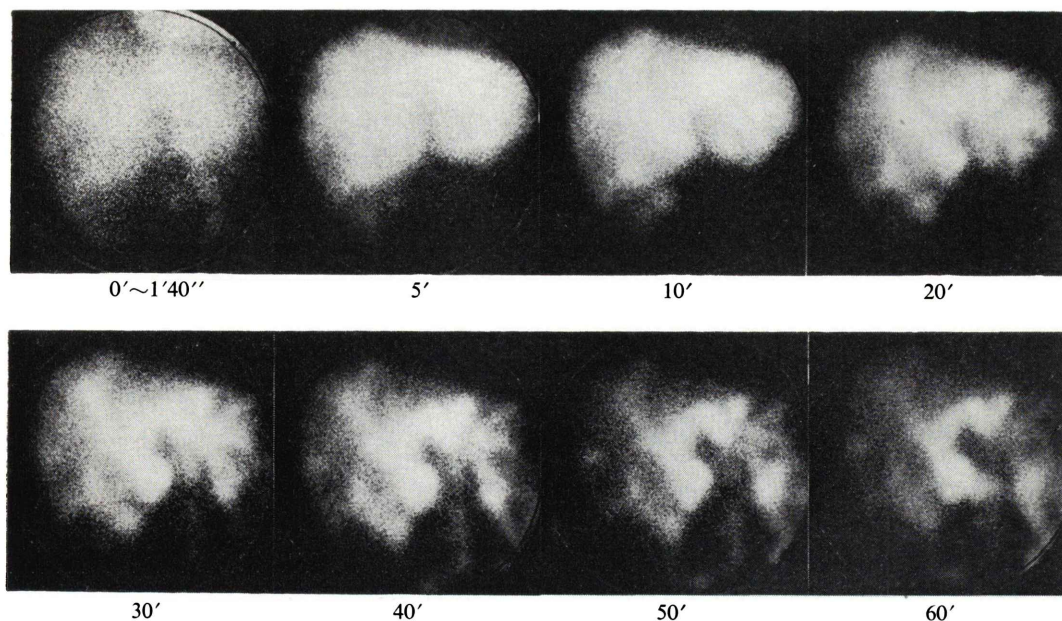


Fig. 2 Serial ^{99m}Tc-E-HIDA images of choledochal carcinoma (Case 17, 80 years old, female).

Table 4 The results from hepatobiliary function test with ^{99m}Tc-E-HIDA

| Case | % blood retention of the injected dose | | | | | | Hepatogram | |
|------|--|------|------|------|------|--------------|---------------------------------|------------------------------|
| | 5' | 10' | 20' | 30' | 60' | 20'/5' × 100 | Liver uptake Peak time (min) | Liver excretion K (%/min) |
| 1 | 37.0 | 31.6 | 24.8 | 23.6 | 17.1 | 67.0 | (-) | (-) |
| 2 | 39.9 | 31.4 | 25.5 | 21.9 | 17.2 | 63.9 | (-) | (-) |
| 3 | 24.4 | 21.4 | 17.5 | 17.1 | 14.4 | 71.7 | (-) | (-) |
| 4 | 21.1 | 14.3 | 9.1 | 7.2 | 5.0 | 43.1 | 13.5 | 3.30 |
| 5 | 22.1 | 17.0 | 12.4 | 9.5 | 6.9 | 56.1 | (-) | (-) |
| 6 | 22.0 | 14.6 | 8.3 | 7.5 | 5.0 | 37.9 | 11.5 | 1.95 |
| 7 | 36.3 | 30.9 | 26.7 | 23.8 | 19.7 | 73.6 | 18 | 1.08 |
| 8 | 13.8 | 12.7 | 4.3 | 3.3 | 2.2 | 31.2 | 10 | 2.81 |
| 9 | 17.4 | 14.3 | 10.7 | 9.3 | 7.4 | 61.5 | 12.5 | 0.89 |
| 10 | — | — | — | — | — | — | 16 | 1.58 |
| 11 | 16.0 | 12.3 | 9.8 | 8.8 | 7.6 | 61.3 | 18 | 1.31 |
| 12 | 30.3 | 20.0 | 18.5 | 17.9 | 12.3 | 61.1 | (-) | (-) |
| 13 | — | — | — | — | — | 38.7 | 13 | 2.39 |
| 14 | — | — | — | — | — | 40.2 | 14.5 | 0.50 |
| 15 | 24.7 | 18.7 | 13.7 | 11.8 | 8.8 | 55.5 | 9.5 | 1.51 |
| 16 | 20.9 | 15.7 | 12.3 | 11.1 | 9.9 | 58.9 | 11.5 | 0.85 |
| 17 | 15.2 | 11.4 | 9.0 | 8.1 | 6.5 | 59.2 | 7 | 2.48 |
| 18 | — | — | — | — | — | — | (-) | (-) |
| 19 | — | — | — | — | — | — | 14 | 2.77 |
| 20 | — | — | — | — | — | 46.5 | 7.1 | 2.67 |

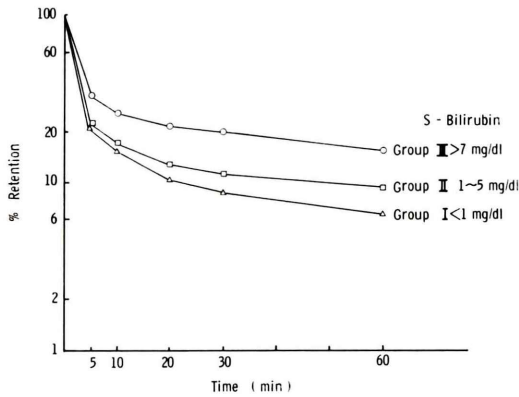


Fig. 3 Blood clearance of $^{99m}\text{Tc-E-HIDA}$ and serum bilirubin level

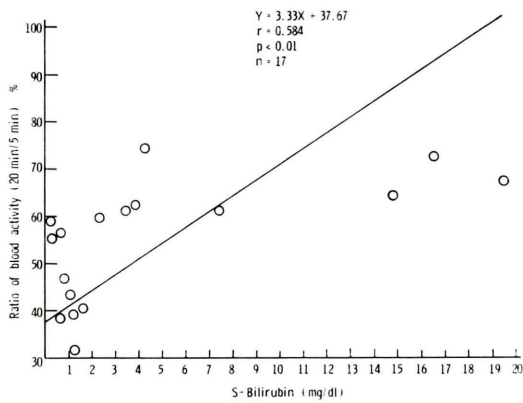


Fig. 4 $^{99m}\text{Tc-E-HIDA}$ blood retention (20 min/5 min) and serum bilirubin level

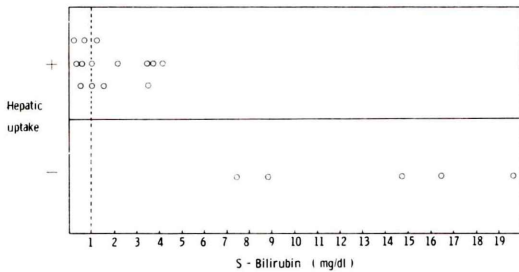


Fig. 5 Hepatic uptake of $^{99m}\text{Tc-E-HIDA}$ on hepatogram and serum bilirubin level

の肝摂取が得られた症例の hepatogram より算出した肝排泄率を各種肝胆道疾患別にみると、Fig. 6 に示すように、正常例では 3.30%/min、不完全閉

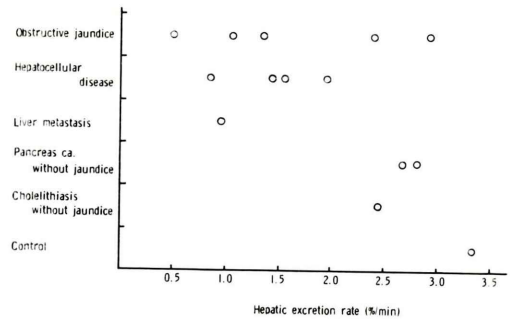


Fig. 6 Distribution of hepatic excretion rate of $^{99m}\text{Tc-E-HIDA}$ in various hepatobiliary disorders

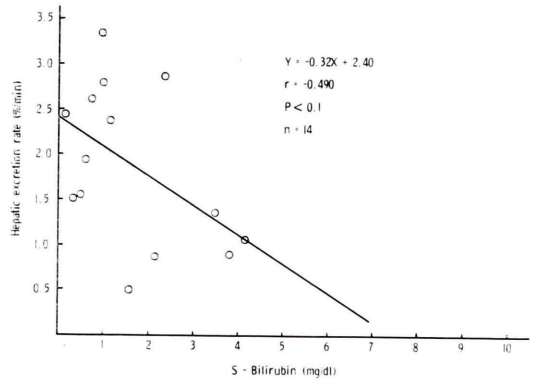


Fig. 7 $^{99m}\text{Tc-E-HIDA}$ liver excretion rate and serum bilirubin level

塞性黄疸0.50~2.81%/min、肝実質障害0.85~1.95%/min、転移性肝癌 0.89%/min、黄疸を伴わない胆石症 2.48%/min、2.67%/min、膵癌 2.77%/minであり、肝排泄率は肝胆道疾患の病態をよく反映していた。肝排泄率と血清総ビリルビン値との関係を Fig. 7 に示したが、相関係数-0.490であった。

IV. 考案

近年、核医学機器の進歩と普及につれて、放射性医薬品も次々と開発され、多くの臓器に ^{99m}Tc 標識化合物が用いられるようになった。従来より核医学検査に対する臨床的要求の高い臓器である肝臓も同様であり、肝シンチグラフィ用製剤は、 ^{198}Au -コロイドから ^{99m}Tc -コロイドに移り、

^{99m}Tc の優れた物理的特性により形態診断に関しては発展をとげた。一方、肝胆道シンチグラフィには、長らく ^{131}I 標識放射性色素が使用され、 ^{99m}Tc 標識製剤の開発が待たれていた。胆道系の画像診断については、X線診断法でかなりの部分が解明できるので、肝シンチグラフィに ^{198}Au -コロイドを使用することにより、算出可能であったび慢性肝疾患の診断にきわめて有用な肝血流指数を ^{99m}Tc 製剤では測定できないにもかかわらず、 ^{99m}Tc 標識化合物の方が臨床的価値が高いのに対して、肝胆道系の核医学検査は機能診断が不可欠であると思われる。従って、 ^{99m}Tc 標識肝胆道系製剤の臨床的意義は、鮮明な画像と被曝線量の軽減という長所ばかりでなく、肝血流、肝細胞、肝内および肝外胆管の病態生理を反映する肝胆道機能の解析が可能でなければならない。著者らは、すでに $^{99m}\text{Tc-HIDA}$ と $^{99m}\text{Tc-PI}$ が $^{131}\text{I-RB}$ に及ばない点は、高い尿中排泄による胆汁中移行率の低さと過ビリルビン血症に対して病態を表わし得ないことであることを明らかにしてきた⁶⁾。今回、著者らは、肝摂取がより高く、尿中排泄が少ないとされている $^{99m}\text{Tc-E-HIDA}$ と $^{99m}\text{Tc-p-butyl-IDA}$ を検討した。正常家兎による実験で、 $^{99m}\text{Tc-E-HIDA}$ と $^{99m}\text{Tc-p-butyl-IDA}$ の肝摂取は、 $^{99m}\text{Tc-HIDA}$ 、 $^{99m}\text{Tc-PI}$ と近似して速やかであるが、肝排泄は ^{99m}Tc 製剤としては緩やかであり、特に、 $^{99m}\text{Tc-p-butyl-IDA}$ は $^{123}\text{I-RB}$ に近い結果となっている。一方、尿中排泄は $^{99m}\text{Tc-HIDA}$ 、 $^{99m}\text{Tc-PI}$ より少ないものの $^{123}\text{I-RB}$ の方がさらに低いことが判明した。 $^{99m}\text{Tc-E-HIDA}$ による臨床例では、腎イメージがほとんど描画されないのは優れた点であり、経時的肝胆道イメージは胆管を鮮明に描出し得た。尿中排泄率がより少なく、胆汁中移行率が高いので、血中停滞率および血中クリアランスの測定が肝胆道機能を反映することが期待された。著者らは、採血法により5分値に対する20分値の比を血清総ビリルビン値、アルカリフォスファターゼ、GPTとの相関関係を調べたがこの中では血清総ビリルビン値と一番高い相関関係を示した。この成績は、最近 Klingens-

mith⁹⁾ が肝移植患者における血中クリアランスを頭部で体外計測法で測定した $^{99m}\text{Tc-diethyl-IDA}$ 血中停滞値と血清総ビリルビン値との相関係数より良好な結果であった。また、血中停滞率の経時的変化を測定すれば、かなりよく肝胆道機能を反映しているように思われた。

hepatogram の解析は肝胆道系の機能診断が可能であるか否かを判定するものであり、 $^{99m}\text{Tc-E-HIDA}$ の hepatogram 上、血清総ビリルビンレベルで 5 mg/dl 程度までは全ての例で肝摂取曲線が得られたことは、尿中排泄が少ないことと共に $^{99m}\text{Tc-E-HIDA}$ がより優れていると考え得る。ただし、血清総ビリルビン値が 7.4 mg/dl 以上では肝摂取が得られず、実際の临床上では、外科的黄疸と内科的黄疸の鑑別、胆道閉塞が完全か不完全か、また乳児肝炎と先天性胆道閉鎖の鑑別のためにはより高度な過ビリルビン血症における診断が要求されることが多い。

Collier¹⁰⁾ らは、乳児肝炎と胆道閉鎖の鑑別のために、 $^{99m}\text{Tc-p-butyl-IDA}$ と $^{131}\text{I-RB}$ を比較検討し、 $^{131}\text{I-RB}$ の方が優れていると発表している。これらの点を考慮に入れるならば、 $^{123}\text{I-RB}$ の使用は大きな意義をもつものと考えられる。Serafini¹¹⁾ はすでに 1975 年に $^{123}\text{I-RB}$ の有用性を発表し、また Hupf¹²⁾ はその kit 化に関する報告を行なっている。 ^{123}I の優れた物理的特性と RB による肝胆道系スキャン剤が最良であることは、著者ら⁷⁾ も基礎的検討を加えて発表した。しかし、未だ臨床的には広く用いられるには至っていない現状であり、今後に期待するところが大きい。

^{99m}Tc 標識製剤としては、現在のところ、 $^{99m}\text{Tc-E-HIDA}$ が $^{99m}\text{Tc-pyridoxylidene-glutamate}$ ($^{99m}\text{Tc-PG}$)、 $^{99m}\text{Tc-HIDA}$ 、 $^{99m}\text{Tc-paraisopropyl iminodiacetic acid}$ ($^{99m}\text{Tc-PIPIDA}$) などよりも優れていると報告され^{8,9,13)}、Nielsen¹⁴⁾ は X線造影法では応用できない高アルカリフォスファターゼ血症、過ビリルビン血症でも $^{99m}\text{Tc-E-HIDA}$ では肝摂取排泄が得られるとしている。著者らの実験的および臨床的検討によっても、 $^{99m}\text{Tc-E-HIDA}$ がより進歩した ^{99m}Tc 標識製剤であると思われる。

Rosenthal ら¹⁵⁾は血清ビリルビンレベルが4mg/dlを越えるものは^{99m}Tc-HIDA よりも^{99m}Tc-p-butyl-IDA を使用しており,^{99m}Tc-E-HIDA と共に,より肝摂取率の高い製剤であると思われる。

なお,^{99m}Tc-E-HIDA 使用による副作用は認めなかった。

V. 結 語

1) ^{99m}Tc-E-HIDA は標識率が高く,遊離の^{99m}TcO₄⁻はほとんど存在しなかった。

2) 家兎による動物実験で,^{99m}Tc-E-HIDA による体内分布と肝摂取,排泄を他の^{99m}Tc 標識製剤,¹²³I-RB と比較検討した結果,尿中排泄率は^{99m}Tc 製剤の中では少なく,肝排泄は^{99m}Tc-HIDA,^{99m}Tc-PI より緩やかで^{99m}Tc-p-butyl-IDA,¹²³I-RB よりも速やかであった。

3) 臨床例の検討では,経時的肝胆道シンチグラフィによる形態診断および血中停滞率,血中クリアランス,hepatogram の解析による機能診断の両方から考察し,その有用性を認め,^{99m}Tc 標識製剤としては,より進歩した肝胆道系薬剤であることが示された。

文 献

- 1) Rosenthal L, Schaffer EA and Pare P: Diagnosis of hepatobiliary disease by ^{99m}Tc-HIDA cholescintigraphy. *Radiology* **126**: 467-474, 1978
- 2) Narabayashi I, Shigemoto H, Ito Y, et al: An evaluation of hepatobiliary scintigraphy with ^{99m}Tc-pyridoxylideneisoleucine. *Radioisotopes* **27**: 153-156, 1978
- 3) Chiotellis E, Sawas-Dimopoulou, Koutoulidis C, et al: ^{99m}Tc-HIDA, a gallbladder imaging agent. *European J Nucl Med* **3**: 41-46, 1978
- 4) 大西隆二, 松本 晃, 戒能康郎, 他: ^{99m}Tc-ピ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. *Radioisotopes* **27**: 326-329, 1978
- 5) 川口新一郎, 飯尾正宏, 山田英夫, 他: ^{99m}Tc 標識の肝胆道系診断薬—^{99m}Tc-HIDA [N-(2,6 dimethyl-phenyl carbamoylmethyl) iminodiacetic acid] の各種肝胆道疾患例での検討, *核医学* **15**: 933-942, 1978
- 6) 橋林 勇, 重本弘定, 伊藤安彦, 他: ^{99m}Tc-PI による肝, 胆道機能検査の基礎的, 臨床的検討—^{99m}Tc-HIDA, ¹³¹I-RB との比較—, *核医学* **16**: 147-157, 1979
- 7) 橋林 勇, 紺野勝信, 伊藤安彦, 他: ¹²³I-rose bengal による肝胆道シンチグラフィに関する基礎的研究. *日本医学放会誌* **39**: 520-527, 1979
- 8) Wistow BG, Subramanian G, Van Heertum RL, et al: An evaluation of ^{99m}Tc-labelled hepatobiliary agents. *J Nucl Med* **18**: 455-461, 1977
- 9) Klingensmith WC, Fritzberg AR, Koep LJ, et al: A clinical comparison of ^{99m}Tc-diethyl-iminodiacetic acid, ^{99m}Tc-pyridoxylidene-glutamate, and ¹³¹I-rose bengal in liver transplant patients. *Radiology* **130**: 435-441, 1979
- 10) Collier BD, Treves S, McAfee J, et al: Simultaneous Tc-99m parabutyl-IDA and I-131 rose bengal examination in jaundiced neonates. *J Nucl Med* **20**: 637, 1979
- 11) Serafini AN, Smoak WM, Hupf HB et al: Iodine-123-rose bengal: an improved hepatobiliary imaging agent. *J Nucl Med* **16**: 629-632, 1975
- 12) Hupf HB, Wanek PM, O'Brien HA, et al.: Rapid radioiodination of rose bengal at room temperature. *J Nucl Med* **19**: 525-529, 1978
- 13) Klingensmith WC, Fritzberg AR, Spitzer V, et al: Clinical comparison of Tc-99m-diethyl-IDA and Tc-99m-PIPIDA for evaluation of the hepatobiliary system. *J Nucl Med* **20**: 686, 1979
- 14) Nielsen SP, Trap-Jensen J, Lindenberg, et al: Hepato-biliary scintigraphy and hepatography with Tc-99m diethyl-acetanilido-iminodiacetate in obstructive jaundice. *J Nucl Med* **19**: 452-457, 1978
- 15) Rosenthal L, Fonseca C, Arzoumanian A, et al: ^{99m}Tc-IDA hepatobiliary imaging following upper abdominal surgery. *Radiology* **130**: 735-739, 1979

Summary

Experimental and Clinical Studies on Hepatobiliary Scintigraphy and Function Test with ^{99m}Tc -E-HIDA

Isamu NARABAYASHI, Nobuaki OTSUKA, Hideaki TERASHIMA,
Tsuneo YOKOBAYASHI, Tatsumi KAJI and Yasuhiko ITO

Division of Nuclear Medicine, Kawasaki Medical School, Kurashiki

In experimental and clinical studies, the usefulness of ^{99m}Tc -E-HIDA has been evaluated for dynamic imaging and function test.

Biological distribution of ^{99m}Tc -E-HIDA in rabbits at 1 hour after the intravenous administration indicated that activity was 62% of the injected dose in the gallbladder and intestine, 2% in the liver, and 9% in the kidneys and urine.

Hepatic uptake and excretion of ^{99m}Tc -E-HIDA were discussed in comparison with those of ^{99m}Tc -p-butyl-IDA, ^{99m}Tc -HIDA, ^{99m}Tc -PI and ^{123}I -RB.

Radiochemical purity was ascertained by thin layer chromatography in saline. Labelling was nearly 100%, namely no unreacted pertechnetate was detected.

In clinical study, the imaging of liver, bile ducts, gallbladder and intestine was satisfactory with

^{99m}Tc -E-HIDA.

There was no or faint renal visualization in cases with hepatic uptake on the hepatogram.

Quantitative analysis of blood retention, blood clearance and hepatogram with ^{99m}Tc -E-HIDA reflected excretory liver function in various hepatobiliary disorders.

We concluded that ^{99m}Tc -E-HIDA has a lower urinary excretion and seems more effective than the other ^{99m}Tc -labels, such as ^{99m}Tc -HIDA and ^{99m}Tc -PI, at higher bilirubin levels.

However, when the level of the bilirubin in blood rises above 7.4 mg/dl, no hepatic uptake of ^{99m}Tc -E-HIDA was obtained with greater renal excretion.

Key words: ^{99m}Tc -E-HIDA, Hepatobiliary scintigraphy, Hepatobiliary function test