

## 《原 著》

 $^{99m}\text{Tc}$ -Diethyl-IDA による肝・胆道系検査

仙田 宏平\*    佐々木常雄\*    三島 厚\*    小林 英敏\*  
 松原 一仁\*    改井 修\*    真下 伸一\*    石口 恒男\*  
 大野 晶子\*    大鹿 智\*    児玉 行弘\*

**要旨** 肝・胆道系検査用の  $^{99m}\text{Tc}$  標識製剤である  $^{99m}\text{Tc}$ -diethyl-acetanilidoiminodiacetate ( $^{99m}\text{Tc}$ -diethyl-IDA) の有用性を評価する目的で、基礎的ならびに臨床的検討を行なった。その結果、以下に述べるごとき成績が得られた。

(1) 本製剤の放射化学的純度および安定性は十分に満足できた。(2) 24 時間尿中排泄率は正常例で  $7.5 \pm 0.9\%$  と算出された。(3) 心ヒストグラム第 2 相の半減時間は正常例で  $24.3 \pm 3.7$  分と算出された。(4) 肝ヒストグラムのピーク時間は、正常例で  $10.3 \pm 1.3$  分となり、正常例、血清ビリルビン値  $1.0 \text{ mg/dl}$  以下および  $1.1 \sim 3.1 \text{ mg/dl}$  の疾患例の 3 症例群の間でよく分離した値を示した。(5) 肝影描出は血清ビリルビン値  $7.4 \text{ mg/dl}$  以下で明瞭に、また  $15.9 \text{ mg/dl}$  でも認められた。上述の成績から、本製剤は、従来の  $^{99m}\text{Tc}$  標識製剤と比べ尿中排泄率が非常に低く、また、肝での摂取、排泄能がやや高いと考察でき、従って肝・胆道系機能を診断する上にも有用であろう。

## I. はじめに

1972 年、Krishnamurthy ら<sup>1)</sup> が肝・胆道系シンチグラフィ用の放射性医薬品として  $^{99m}\text{Tc}$ -penicillamine を開発して以来、本検査用に種々の  $^{99m}\text{Tc}$  標識製剤が報告されてきた<sup>2-4)</sup>。

これらの中で、Wistow ら<sup>5)</sup> はヒヒを用いた研究から  $^{99m}\text{Tc}$ -N- $\alpha$ -(2, 6-diethylacetanilide)-imino-diacetic acid (以下、 $^{99m}\text{Tc}$ -diethyl-IDA) が優れていたと報告している。

そこで、最近キット化された  $^{99m}\text{Tc}$ -diethyl-IDA を入手する機会を得て、本製剤の臨床的有用性につき若干の基礎的および臨床的検討を行なったので、その成績を報告する。

## II. 材料ならびに方法

1.  $^{99m}\text{Tc}$ -diethyl-IDA の調製法および投与方法

科研化学株式会社より提供された市販用のキット「テクネチウム E-HIDA キット」を用いて、所定の調製法に従い、 $^{99m}\text{Tc}$  を one step で diethyl-IDA に標識した。調製した本製剤は、その放射能をデジタルキューリメータ (アロカ製) で計測し、調製後 2 時間以内に成人患者で  $3.0 \sim 9.6 \text{ mCi}$  また小児患者で  $1.6 \sim 3.0 \text{ mCi}$  を静注した。

## 2. 基礎的検討方法

最初に、本製剤の放射化学的純度および安定性を調べる目的で、調製直後および 6 時間後の注射液と静注 1 時間後の患者初回尿とについて、 $85\%$  メタノールを展開溶媒としペーパークロマトグラフィを行なった。展開結果は、細く切ったペーパーの放射能をオートウェルタイプシンチレーションカウンタ (Searle 製, Model 1185) で計測し、展開全放射能を  $100\%$  として記録した。

次に、本製剤の尿中排泄率を調べる目的で、デ

\* 名古屋大学医学部放射線医学教室  
 受付：54 年 9 月 4 日  
 最終稿受付：54 年 10 月 31 日  
 別刷請求先：名古屋市昭和区鶴舞町 67 (☎ 466)  
 名古屋大学医学部放射線科  
 仙田 宏 平

デジタルキューリメータと体外計測用シンチレーションカウンタ (島津製, Model ES-7 および CE-14) を使用し, 希釈して作製した  $20 \mu\text{Ci}$  前後の  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  標準液と静注後24時間蓄尿した患者尿全量のそれぞれの放射能を同一測定条件下で計測した. その際, シンチレーションカウンタの dead time を考慮して, 尿の放射能は計数率が  $3 \times 10^4$  cpm 程度に減衰するのを待って計測し, 半減期補正を加えた.

### 3. 臨床的検討方法

1) 対象 名古屋大学医学部附属病院中央放射線部へ肝・胆道系シンチグラフィを依頼された患者で, 本製剤を用いて検査した32例中, 臨床診断の確定した25症例を対象とした.

その内容は Table 1 に示すごとくで, 全例にて検査日当日または長くとも1週間以内に生化学的

検査が施行されており, また, 腎疾患や心疾患の既往がなかった. これら対象例の内, 肝・胆道系疾患が否定され, 生化学的検査値にも異常のなかった3症例は正常例とした.

2) シンチグラフィの撮像および読影方法 シンチグラフィは, 対象全例で朝食を絶食とし, 本製剤静注後60分まで少なくとも15分間隙で施行し, その後できるだけ高脂肪の昼食を取らせた後30~60分に, さらに適時右側面像をも追加して撮像した. 撮像装置は直径38cmの検出視野をもつシンチカメラ (Searle 製, Pho/Gamma LFOV) を使用し, その検出視野内に心腔から下腹部までができるだけ入るようにしてシンチフォトを撮った. 一方, 対象全例中20例については, 静注後60分間安静に固定し, 通常のシンチフォトとは別に1フレーム15秒~1分間の連続画像を医用コンピュータ

Table 1 Subjects

Case No.	Name	Age, Sex	Clinical Diagnosis	Tot. Bil. (mg/dl)	GOT (K-u)	GPT (K-u)	Al-P (KA-u)
1	R. K.	32, F	Choledochal cyst	0.3	16	16	5.3
2	A. I.	31, M	Postope. cholelith.	0.8	18	20	5.8
3	W. S.	62, M	Cholangioma	1.5	54	38	24.6
4	E. I.	73, M	Postope. cholelith. & Chr. hepatitis	1.5	86	66	11.2
5	T. I.	73, F	Pancreatic cancer	22.9	108	66	48.4
6	Y. O.	47, M	Liver cirrhosis	1.1	73	55	10.3
7	N. S.	52, M	Normal	0.9	17	14	4.7
8	K. F.	73, M	Acute hepatitis	2.0	65	66	14.9
9	K. T.	1, F	Choledochal cyst	7.4	52	54	69.3
10	K. K.	50, F	Normal	0.7	19	15	8.2
11	W. S.	62, M	Cholangioma	1.2	53	39	21.5
12	O. Y.	73, F	Cholangioma	11.2	63	32	12.1
13	T. T.	55, M	Cholelithiasis	0.5	29	40	5.0
14	K. A.	17, F	Choledochal cyst	0.8	16	11	4.6
15	Y. K.	71, M	Cholecystic cancer	29.5	50	45	15.8
16	K. M.	39, M	Fatty liver	0.7	18	34	8.0
17	M. K.	53, F	Acute hepatitis	3.1	40	88	6.4
18	T. I.	57, F	Normal	0.5	23	20	6.2
19	M. T.	1, M	Postope. cong. biliary atresia	0.3	73	71	55.5
20	K. K.	56, M	Chronic hepatitis	1.1	107	91	10.3
21	R. K.	32, F	Postope. choledoch. cyst	0.6	12	10	5.5
22	K. S.	49, F	Choledochal cyst	0.9	28	25	6.7
23	S. S.	70, M	Pancreatic cancer	15.9	99	84	17.8
24	K. M.	63, M	Postope. cholelith.	0.5	13	9	9.3
25	N. A.	40, F	Cholelithiasis	0.5	35	63	9.1

(島津製, シンチパック200) のビデオ装置に収録した。収録画像データは, 検査終了後, 関心領域のヒストグラムに作製するとともに, 15秒~5分間隙のシンチグラムに作製した。

シンチグラムの読影は, 次に述べるような項目について判読した。(1) 心影の描出程度と消失時間, (2) 肝および腎影の出現時間, 描出程度ならびに消失時間, (3) 肝内胆管, 総胆管および胆嚢影の出現時間, 描出程度, 拡張または欠損像の有無ならびに消失時間, (4) 胆嚢影の食事後の収縮程度, (5) 小腸, ことに十二指腸影の出現時間, 描出程度ならびに異常走行像の有無。ただし, 今回は疾患別症例数が少なく, また本製剤の肝・胆道系機能検査上の特徴を研究目的としたため, 上述の読影項目の内, 胆管の拡張や欠損などについては特に触れなかった。

**3) 関心領域ヒストグラムの作製および解析方法** 対象全例中20例について得た静注後60分間の連続画像データを, 医用コンピュータで処理することにより, 心腔, 肝末梢, 胆嚢, 総胆管および小腸の各関心領域の放射能の経時的变化は15秒~1分ごとにプロットしたヒストグラムに作製した。その際, 各関心領域は, 通常小さく設定するよう努めたが, その計数率が低い場合, 他の領域からの影響を十分に除ける範囲でできるだけ大きく設定した。

ヒストグラムの解析は, 次に述べるようなパラメータを算出し, これらを正常例と疾患例との間で比較することによって行なった。(1) 心腔の10分以降の曲線を片対数グラフにプロットして得た半減時間 (以下, 心  $T_{1/2}$  と略す), 同曲線の10分目に対する30分目の波高比 (以下, 心  $H_{30}/H_{10}$  と略す) ならびに30分目に対する60分目の波高比 (以下, 心  $H_{60}/H_{30}$  と略す), (2) 肝の曲線のピーク時間 (以下, 肝  $T_{max}$  と略す), 同曲線のピーク後の半減時間 (以下, 肝  $T_{1/2}$  と略す) ならびに同曲線の10分目に対する30分目および30分目に対する60分目の波高比 (以下, 肝  $H_{30}/H_{10}$  および  $H_{60}/H_{30}$  と略す), (3) 胆嚢ならびに総胆管の曲線のピーク時間。ただし, シンチグラム上胆嚢また

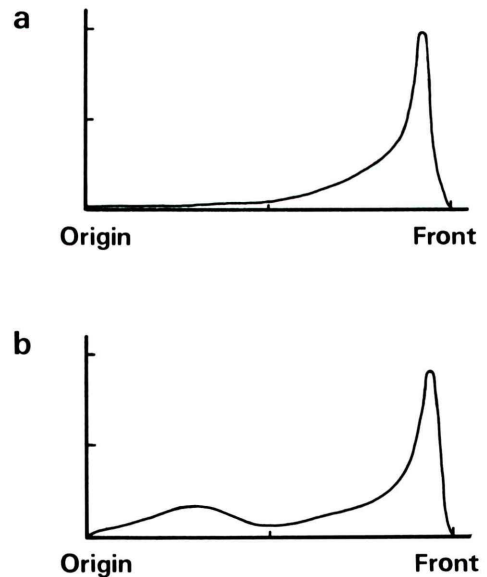
は総胆管影が不明瞭な症例では, これら関心領域のヒストグラムは作製せず, 一方, 腎影の明らかな症例では腎ヒストグラムを作製した。

### III. 結 果

#### 1. 放射化学的純度および安定性

本製剤の調製直後のペーパークロマトグラフィの展開結果は, Fig. 1-a に示すように, やや強い tailing を伴うが, Rf 0.93 付近に単一ピークを示し, 遊離 <sup>99m</sup>TcO<sub>4</sub><sup>-</sup> の存在を示すピーク (Rf 0.65) は認められなかった。また, 調製6時間後のペーパークロマトグラフィも調製直後のそれと同様の展開結果を示した。

他方, 患者尿のペーパークロマトグラフィの展開結果は, Fig. 1-b に示すように, Rf 0.93 付近のピークのほかに Rf 0.35 付近に不純物によるピークを見たが, 遊離 <sup>99m</sup>TcO<sub>4</sub><sup>-</sup> を示唆するピークは認めなかった。この不純物は, 量的に25%程度と算定されたが, 同定できなかった。



**Fig. 1** Paperchromatographic results.  
 (a) The one obtained from the agent immediately after preparation.  
 (b) The one obtained from the urine of patient injected the agent.



## 2. 尿中排泄率

正常3例の24時間尿中排泄率は平均  $7.5 \pm$  標準偏差  $0.9\%$  と算定された. これに対し, 血清総ビリルビン値 (以下, TB と略す) が  $1.0\text{mg/dl}$  以下の疾患4例では  $9.1 \pm 2.1\%$ , また  $1.5 \sim 3.1\text{mg/dl}$  の疾患3例では  $10.7 \pm 1.8\%$ , さらに  $22.3\text{mg/dl}$  の膵癌と  $29.5\text{mg/dl}$  の胆嚢癌ではそれぞれ  $82.0\%$ ,  $72.3\%$  の24時間尿中排泄率が得られた. 正常3例と TB  $1.5 \sim 3.1\text{mg/dl}$  の疾患3例との間で, 24時間尿中排泄率は F 検定により有意 ( $p < 0.05$ ) に前者で小さい値を示した.

## 3. シンチグラム

正常例 (症例10) で得た静注後1分ごとと12分間と5分ごとと60分間のそれぞれ12枚の連続シンチグ

ラムは Fig. 2 に示すごとくであった.

心影は, 正常例を含むすべての例で静注後1分間のシンチグラムに最も濃く描画され, その後徐々に淡くなった. そして, その輪郭は正常例で5分以降にほとんど判読できなかった. また, TB  $3.1\text{mg/dl}$  以下の疾患17例中16例で, 心影は5~45分後までに消失した. これに対し, TB  $1.1\text{mg/dl}$  で血清トランスアミナーゼ値の GOT  $107\text{u}$ , GPT  $91\text{u}$  であった慢性肝炎例では90分以降まで, また, TB  $7.4\text{mg/dl}$  以上の疾患5例では180分以降まで心影の描出が認められた.

肝影は, 正常例を含む22例で静注数分後から徐々に出現し, その描出程度に多少の差を見たが, いずれの例でも明瞭に描出された.

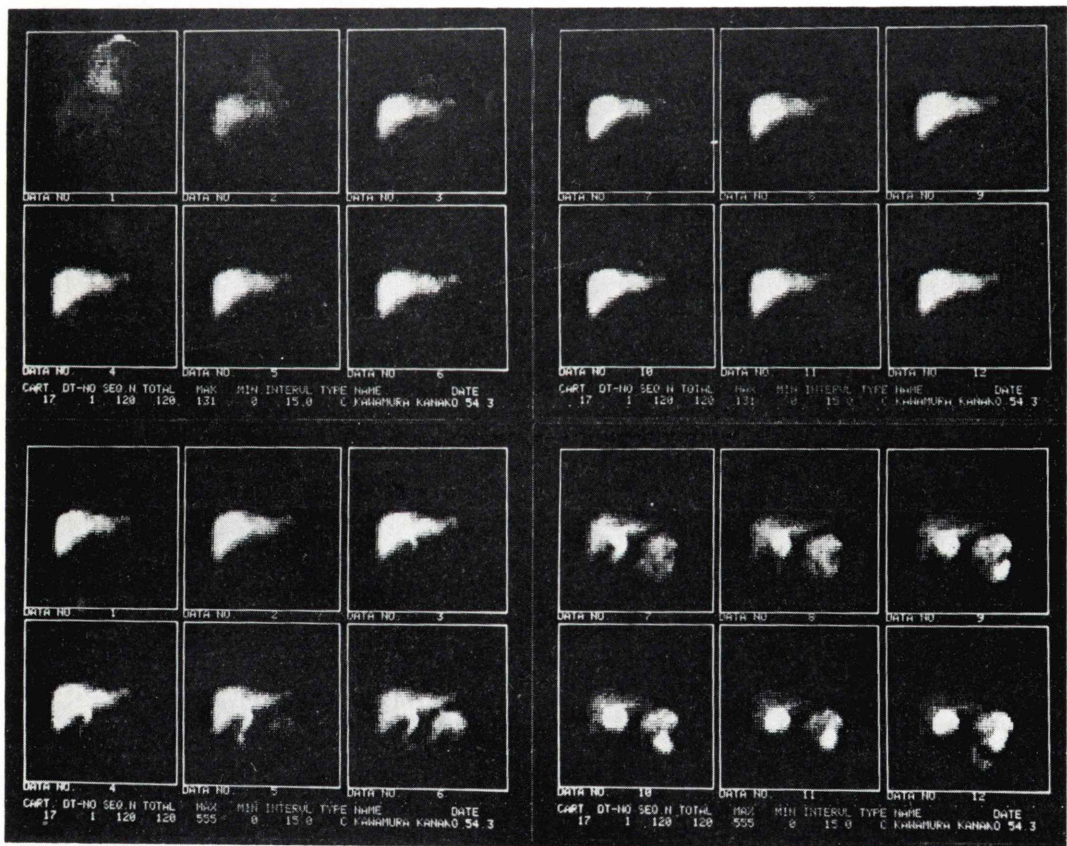


Fig. 2 Computer-processed serial hepatobiliary images in a normal subject (Case 10)

(a) 12 frames at time interval in one min. after injection (upper)

(b) 12 frames at time interval in 5 min. after injection (under)

それらの例の中で、TB が最も高値を示したのは TB 15.9mg/dl の症例23、膵癌例であった (Fig. 3)。これに対し、TB 11.2mg/dl 以上の胆道系の癌3例では、肝影はいつまでも不明瞭であった (Fig. 4)。その後、肝影は、正常例を含む19例で静注後180分ごろまでに消失したが、心影の消失遅延のあった疾患6例では心影と共に180分以降まで認められた。

腎影は、いずれの例でも静注後数分以内にいったん出現したが、正常例ではその描出程度が淡く、5分後にはほとんど消失した。また、疾患22例中16例でも腎影は15分ごろまでに消失した。これに対し、心および肝影の消失遅延があった疾患6例では、60分以降まで腎影が認められた。中でも、TB 11.2mg/dl 以上の疾患4例では、腎影の消失は著しく遅延し、症例23の膵癌を除く3例では高い血中バックグラウンドが継続して描画された。

肝内胆管影は正常例を含む16例で静注後10分ごろから描出され、左右の肝管あるいは左肝管の1次分枝程度が描画された。肝内胆管影の不明瞭な疾患9例中6例は心および肝影の消失遅延例で、残る3例は TB 1.1mg/dl 以下であるが、血清トランスアミナーゼ値やアルカリフォスファターゼ値の高かった慢性肝炎例などであった。他方、肝内胆管影の消失は肝門部の胆管癌2例を除いた14例で総胆管影のそれより明らかに早かった。

総胆管影は、正常例を含む13例で静注後15分ごろから出現し、180分までにほぼ消失した。これに対し、慢性肝炎など7例では、総胆管影の出現および消失時間が遅延した。これら7例の内、症例1の総胆管囊腫例 (Fig. 5) を除けば、いずれの例もその描出程度が淡かった。他方、心および肝影の消失遅延のあった TB 4.8mg/dl 以上の疾患5例では、総胆管影はほとんど描出されなかった。

胆嚢影は、正常例を含む9例で静注後15~30分に描出され始め、60分ごろに最も濃くなり、また、昼食後の180分以降にも濃度の減少はあったが、明瞭に認められた。これに対し、総胆管囊腫3例と急性肝炎1例では、胆嚢影の出現が遅延し、そ

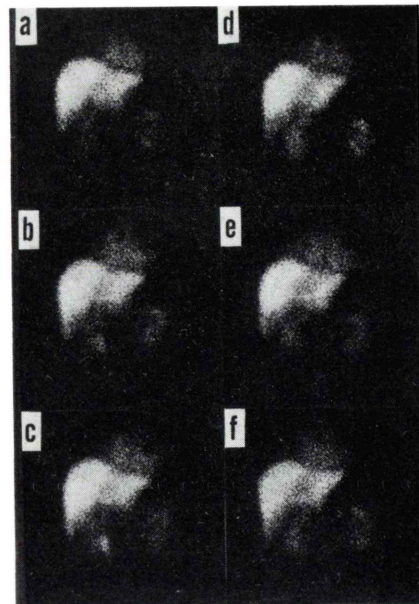


Fig. 3 Serial hepatobiliary scintigrams in a patient with pancreatic cancer (Case 23) (a) 15 min., (b) 30 min., (c) 45 min., (d) 60 min., (e) 180 min., and (f) 300 min. after injection

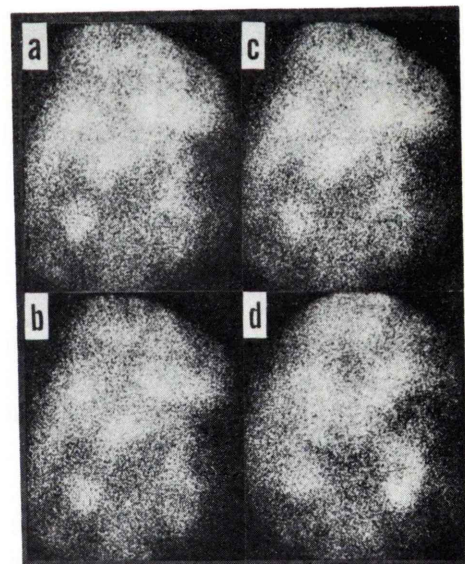
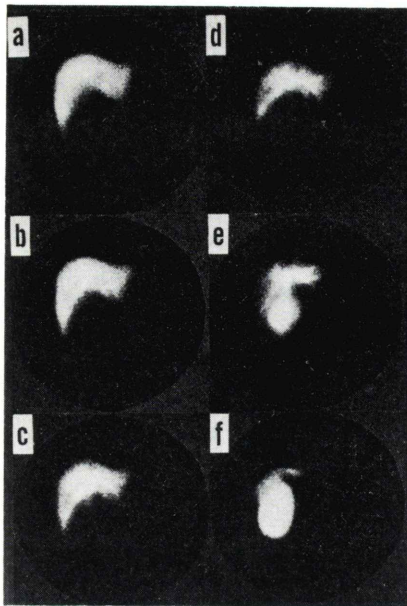


Fig. 4 Serial hepatobiliary scintigrams in a patient with cholecystic cancer (Case 15) (a) 15 min., (b) 30 min., (c) 60 min., and (d) 180 min. after injection



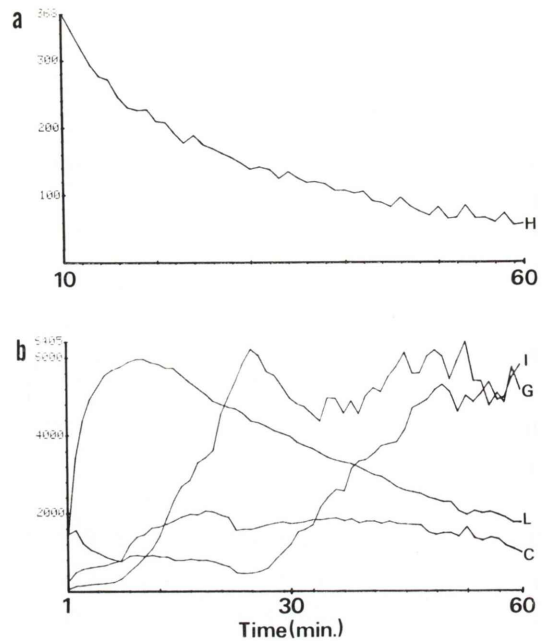


**Fig. 5** Serial hepatobiliary scintigrams in a patient with choledochal cyst (Case 1)  
 (a) 15 min., (b) 30 min., (c) 45 min.,  
 (d) 60 min., (e) 90 min., and (f) 180 min.  
 after injection

の描出程度も淡かった。

また、胆石症 3 例、胆管癌 3 例、胆嚢剔除術後 3 例、膵癌 2 例および胆嚢癌 1 例の計 12 例では、胆嚢影はほとんど描画されなかった。ただし、胆管癌、膵癌および胆嚢癌の各 1 例は、TB が 11.2 mg/dl 以上と高値で、肝影が非常に淡く、また総胆管影が描画されていなかった。

小腸影は正常例を含めた 14 例で静注後 20 分ごろから徐々に出現し、180 分後には肝影と比べてはるかに高い濃度を呈した。これに対し、急性肝炎 2 例と総胆管嚢腫 1 例では、小腸影は 180 分後に高濃度であったが、その出現時間が 45 分前後あるいはそれ以上に遅延した。また、総胆管嚢腫 2 例、胆石 1 例および慢性肝炎 1 例では、小腸影の出現が遅延し、その濃度も淡かった。さらに、TB 11.2 mg/dl 以上の膵癌 2 例、胆管癌 1 例および胆嚢癌 1 例では、小腸影の描画はほとんど認められなかった。



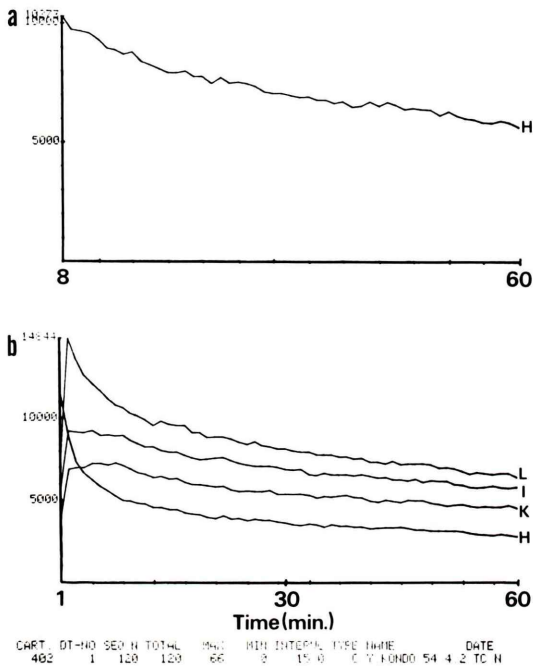
**Fig. 6** Computer-processed histograms of regions of interest in a normal subject (Case 18)  
 (a) Cardiac histogram from 10 to 60 min. after injection  
 (b) Hepatic (L), Choledochal (C), Cholecystic (G), and intestinal (I) histograms during 60 min. after injection

#### 4. ヒストグラム

正常例の関心領域ヒストグラムは、Fig. 6 に示すごとく、肝で 10 分ごろにピークを有する急速な上昇と緩徐な下降を、総胆管で 15 分前後にピークを有する比較的緩やかな上昇および下降を、胆嚢で 45 分前後にピークを有する急速な上昇と非常に緩やかな下降を、また、小腸で 25 分ごろに立ち上がり 60 分まで上昇する波形を呈した。一方、心は約 15 分以降に片対数グラフ上でほぼ直線となるヒストグラムを示した。これに対し、TB 29.5 mg/dl の胆嚢癌例では、肝ヒストグラムがレノグラムの無機能パターンに類似の波形を、また心ヒストグラムが非常に緩やかな下降を呈した (Fig. 7)。一方、本症例では、シンチグラム上総胆管と胆嚢が摘出されなかったため、これら関心領域のヒスト

グラムを作製できなかったが、シンチグラム上比較的明瞭に抽出された腎のヒストグラムは6~7分にピークをもつ緩やかな下降波形を呈した。

正常3例, TB 1.0mg/dl 以下の疾患8例, TB



**Fig. 7** Computer-processed histograms of regions of interest in a patient with pancreatic cancer (Case 15)

- (a) Cardiac histogram from 8 to 60 him. after injection
- (b) Cardiac (H), hepatic (L), intestinal (I), and renal (K) histograms during 60 min. after injection

1.1~3.1mg/dl の疾患6例およびTB 11.2mg/dl 以上の疾患3例の計4群, 20例で求めた心および肝ヒストグラムの各パラメータはTable 2に示すごとくであった. すなわち, 正常例群では, 心  $T_{1/2}$  が平均  $24.3 \pm$  標準偏差3.7分, 心  $H_{30}/H_{10}$  が  $0.47 \pm 0.07$ , 心  $H_{60}/H_{30}$  が  $0.49 \pm 0.10$ , また肝  $T_{max}$  は  $10.3 \pm 1.3$  分, 肝  $T_{1/2}$  は  $25.7 \pm 2.4$  分, 肝  $H_{30}/H_{10}$  は  $0.61 \pm 0.06$ , 肝  $H_{60}/H_{30}$  は  $0.43 \pm 0.09$  の値を示した.

次に, 肝・胆道系疾患における心および肝ヒストグラムの特徴を判定する目的で, それらのパラメータを正常例群とTBの異なる疾患例3群との間で比較し, F検定による有意差の有無を調べた. その結果, 心  $T_{1/2}$  は, 正常例群およびTB 3.1mg/dl 以下の疾患例2群とTB 11.2mg/dl 以上の疾患例群との間で, 前3群が有意 ( $p < 0.01$ ) に小さい値であった. 心  $H_{30}/H_{10}$  も先の心  $T_{1/2}$  と同様の結果であった.

心  $H_{60}/H_{30}$  は, 正常例群とTB 1.1mg/dl 以上の疾患例2群との間ならびにTB 1.0mg/dl 以下の疾患例群とTB 11.2mg/dl 以上の疾患例群との間で, それぞれ前者が有意 ( $p < 0.01$  または  $0.05$ ) に小さい値であった. また, 肝  $T_{max}$  は, TB 11.2mg/dl 以上の疾患例群中TB 15.9mg/dl の膵癌例で12分と算定されたが, 残る2例が明らかなピークを示さなかったため, この疾患例群を除いて比較検定したところ, 他の3群の間にそれぞれ有意 ( $p < 0.05$ ) の差が認められ, 正常例群が最も小さい値を示した. 肝  $T_{1/2}$  は, TB 11.2mg/dl 以上の疾

**Table 2** Values of various parameters obtained from the cardiac and hepatic histograms

Parameters	Normal subjects (3 cases)	Patients with hepatobiliary diseases		
		TB ≤ 1.0 (8 cases)	TB ≤ 1.1, ≤ 3.1 (6 cases)	TB ≥ 11.2 mg/dl (3 cases)
Cardiac $T_{1/2}$ (min.)	$24.3 \pm 3.7$	$31.0 \pm 9.7$	$39.3 \pm 10.3$	$75.7 \pm 7.8$
$H_{30}/H_{10}$	$0.47 \pm 0.07$	$0.57 \pm 0.08$	$0.52 \pm 0.07$	$0.75 \pm 0.01$
$H_{60}/H_{30}$	$0.49 \pm 0.10$	$0.59 \pm 0.10$	$0.66 \pm 0.09$	$0.79 \pm 0.03$
Hepatic $T_{max}$ (min.)	$10.3 \pm 1.3$	$14.4 \pm 2.1$	$26.3 \pm 10.0$	*
$T_{1/2}$ (min.)	$25.7 \pm 2.4$	$24.6 \pm 4.6$	$52.0 \pm 26.7$	*
$H_{30}/H_{10}$	$0.61 \pm 0.06$	$0.77 \pm 0.17$	$1.06 \pm 0.25$	$0.77 \pm 0.09$
$H_{60}/H_{30}$	$0.43 \pm 0.09$	$0.47 \pm 0.08$	$0.65 \pm 0.21$	$0.74 \pm 0.03$

\* not assessable

患例群中 TB 15.9mg/dl の臍癌例で約80分と算出されたが、残る2例はピークを示さなかったため算出できず、また TB 1.1~3.1mg/dl の疾患例群で  $52.0 \pm 26.7$  分とバラツキが大きく、さらに TB 1.0mg/dl 以下の疾患例群で  $24.6 \pm 4.6$  分と正常例群の値より低い平均値であったため、これら4群の間に有意 ( $p < 0.05$ ) の差が認められなかった。

肝 H<sub>30</sub>/H<sub>10</sub> は、正常例群および TB 1.0 mg/dl 以下の疾患例群と TB 1.1~3.1 mg/dl の疾患例群との間で、前2群が有意 ( $p < 0.05$ ) に小さい値を示したが、TB 11.2mg/dl 以上の疾患例群では  $0.77 \pm 0.09$  と TB 1.0mg/dl 以下の疾患例群の値とほとんど差のない矛盾した値を示した。肝 H<sub>60</sub>/H<sub>30</sub> は、正常例群および TB 1.0mg/dl 以下の疾患例群と TB 11.2mg/dl 以上の疾患例群との間で、前2群が有意 ( $p < 0.01$  または  $0.05$ ) に小さい値であった。

総胆管ヒストグラムのピーク時間は、正常例で  $22.7 \pm 7.4$  分、またシンチグラム上総胆管影を認めた疾患9例中、60分以上となった2例を除いた7例で  $45.0 \pm 12.2$  分であった。総胆管のピーク時間が60分以上となったのは、急性肝炎と総胆管囊腫の各1例であった。なお、総胆管のピーク時間は、正常例と上述の疾患7例との間で、前者が有意 ( $p < 0.05$ ) に小さい値を示した。

胆嚢ヒストグラムのピーク時間は、正常例で  $49.3 \pm 3.3$  分、またシンチグラム上胆嚢影を認めた疾患6例でいずれも60分以上となった。

#### 5. 副作用

対象全例において、本製剤静注後発疹や発熱などの副作用を呈した例は認めなかった。

### IV. 考 察

肝・胆道系核医学検査に従来 <sup>131</sup>I-RB<sup>6)</sup> または <sup>131</sup>I-BSP<sup>7)</sup> が繁用されてきたが、最近これらヨード標識色素製剤に代わり種々の <sup>99m</sup>Tc 標識製剤が利用されるようになった。また、それら <sup>99m</sup>Tc 標識製剤の中で、<sup>99m</sup>Tc-HIDA<sup>3)</sup> あるいは <sup>99m</sup>Tc-PI<sup>4)</sup> が今日最も広く利用されている。これら <sup>99m</sup>Tc 標識製剤の有用性は、従来の <sup>131</sup>I 標識色素製剤と比べ、先ず <sup>99m</sup>Tc の物理学的性状からシンチグラム

の画質を向上できると共に、患者への被曝線量を軽減でき、また <sup>99</sup>Mo-<sup>99m</sup>Tc ジェネレータと調製用キットが用意されていれば、必要時にいつでも検査をすることが可能であり、さらにこれら製剤の肝での摂取、排泄が速やかである<sup>8)</sup> ため検査所要時間を短縮できることにある。

しかし、これら <sup>99m</sup>Tc 標識製剤は、<sup>99m</sup>Tc の物理学的半減期が短いことから、外科的黄疸と内科的黄疸との鑑別に必要な長期間の検査<sup>9)</sup> がむずかしい短所がある。それにも増して、これら <sup>99m</sup>Tc 標識製剤は、従来の <sup>131</sup>I 標識色素製剤と比べ、腎からの尿中排泄率が高い<sup>5,8)</sup> ため、その血中停滞率と血液生化学的検査値との相関が低い<sup>8)</sup> など機能検査上の有用性が低い欠点がある。すなわち、檜林ら<sup>8)</sup> の家兎による実験では、<sup>131</sup>I-RB の48時間尿中排泄率が  $4.0 \pm 2.1\%$  であったのに対し、<sup>99m</sup>Tc-HIDA と -PI のそれはそれぞれ  $34.6 \pm 16.9\%$ 、 $33.0 \pm 5.0\%$  と高値であった。一方、Wistowら<sup>5)</sup> のヒヒを用いた実験で、<sup>131</sup>I-RB の3時間尿中排泄率が2%以下であったのに対し、ピリドキサル化合物ではいずれも26~28%と高値であったが、IDA誘導体では5~34%と大きなバラツキを示し、<sup>99m</sup>Tc-diethyl-IDA で5%と最も低い値を得た。われわれの得た本製剤の24時間尿中排泄率は正常例で  $7.5 \pm 0.9\%$  と算出され、<sup>131</sup>I-RB と -BSP でのそれぞれ2%<sup>10)</sup>、5%<sup>11)</sup> と比べれば高値であったが、Wistowら<sup>5)</sup> の成績とはほぼ一致すると思われる低い値であった。また、本製剤の尿中排泄率の低いことはシンチグラム上の腎影の描出程度や消失時間からも確認でき、大西ら<sup>12)</sup> の <sup>99m</sup>Tc-PI の成績で正常例の50%が5分後にも腎影を示したのに対し、われわれの成績では正常例全例で5分後に腎影がほとんど消失していた。従って、本製剤の尿中排泄率は従来の <sup>99m</sup>Tc 標識製剤のそれと比べて明らかに低値であると判断した。

腎影の描出は、患者尿のペーパークロマトグラフィの結果、あるいはシンチグラム上胃の描画が認められなかったことから、本製剤およびその血中化合物の一部がそれらの血中濃度に対応して、腎臓へ排泄されたためと考えられ、<sup>131</sup>I-RB や



-BSP の高ビリルビン血症例にて認められる腎描画<sup>13)</sup>と同じ機序によると理解した。

腎影の描出程度を左右すると思われる血中残留放射能の程度は、シンチグラム上心影の描出程度および消失時間から、また、ヒストグラム上心での半減期間などから判定でき、これら所見の程度と生化学的検査値、ことに TB とは相関する傾向を示した。中でも、心ヒストグラムの  $H_{60}/H_{30}$  は正常例および TB の異なる疾患例計 4 群の間で比較的良好に分離した値を示した。心ヒストグラム第 2 相の半減時間は、齋藤ら<sup>14)</sup>の  $^{99m}\text{Tc-PI}$  の成績によれば正常例で  $59 \pm 15$  分と算出されたのに対し、本製剤の成績では  $24.3 \pm 3.7$  分と前者の値より明らかに低い値となった。従って、本製剤の血中クリアランスは少なくとも  $^{99m}\text{Tc-PI}$  のそれと比べて早いと考えた。

高ビリルビン血症における本製剤の肝影描出能は、Nielsen ら<sup>15)</sup>によれば TB  $9.9\text{mg/dl}$  まで認められたといい、われわれの成績では TB  $7.4\text{mg/dl}$  以下で十分に、また  $15.9\text{mg/dl}$  でも明瞭であった。他の  $^{99m}\text{Tc}$  標識製剤のそれは報告者によって相当バラツキがあるが、 $^{99m}\text{Tc-HIDA}$  で TB  $5\text{mg/dl}$  以下<sup>16)</sup>、また  $^{99m}\text{Tc-PI}$  で  $7.6\text{mg/dl}$  以下<sup>17)</sup>とするのが妥当と思われた。従って、本製剤の肝影描出能は他の  $^{99m}\text{Tc}$  標識製剤のそれと比べて劣ることがないと判断した。

他方、本製剤の肝での摂取、排泄能を表わす肝ヒストグラムのパラメータについては、伊藤<sup>18)</sup>の  $^{99m}\text{Tc-PI}$  の成績によれば正常例の  $T_{\text{max}}$  が  $13.7 \pm 4.4$  分、また齋藤ら<sup>14)</sup>の  $^{99m}\text{Tc-PI}$  の成績では  $T_{\text{max}}$  が  $11 \pm 1$  分、 $T_{1/2}$  が  $40 \pm 11$  分と算出され、いずれのパラメータもわれわれの得た値がやや低値を示す傾向にあった。これらシンチグラムおよびヒストグラムの成績から、本製剤の肝での摂取、排泄能は他の  $^{99m}\text{Tc}$  標識製剤のそれと比べて高いと判断した。他方、本製剤の肝  $T_{\text{max}}$  は正常例、TB  $1.0\text{mg/dl}$  以下および  $1.1 \sim 3.1\text{mg/dl}$  の疾患例の計 3 群間でよく分離した。この成績は 24 時間尿中排泄率の結果を考え合わせると、本製剤が肝・胆道系機能を的確に表わし得ることを示唆してい

ると考える。この点については、症例を重ね更に検討したい。

本製剤による副作用は、Tjen ら<sup>19)</sup>の報告と同様、全く認められなかった。本製剤の毒性は、HIDA にて得られた安全性<sup>20)</sup>からみて、問題ないといわれる<sup>15)</sup>。また、本製剤による患者の被曝線量は  $1\text{mCi}$  当たり全身で  $0.04$ 、肝臓で  $0.05$ 、胆嚢で  $0.29$ 、小腸で  $0.38$ 、大腸で  $0.71 \sim 1.43$ 、また腎で  $0.04\text{rad}$  と推定されている<sup>21)</sup>。これらの値は  $^{131}\text{I-BR}$  の  $1\text{mCi}$  当たりの患者被曝線量<sup>22)</sup>と比べて  $1/10$  程度以下となり、特に問題はないと考えられる。

比較的高い下部消化管の被曝を軽減させるには、検査終了前後に緩下剤を投与するのも一方法と思われる。

## V. 結 論

肝・胆道系シンチグラフィ用製剤の  $^{99m}\text{Tc-diethyl-IDA}$  について基礎的ならびに臨床的にその有用性を検討したところ、以下に述べるごとく結果が得られた。

- 1) 放射化学的純度および安定性は十分に満足できた。
- 2) 24 時間尿中排泄率は、正常例で  $7.5 \pm 0.9\%$  と算出され、TB の上昇に伴ってしだいに増加する傾向が認められた。
- 3) 心ヒストグラム第 2 相の  $T_{1/2}$  は、正常例で  $24.3 \pm 3.7$  分と算出された。また、心  $H_{60}/H_{30}$  は正常例および TB の異なる疾患例計 4 群の間で比較的良好に分離した値を示した。
- 4) 肝ヒストグラムの  $T_{\text{max}}$  は、正常例で  $10.3 \pm 1.3$  分と算出され、正常例、TB  $1.0\text{mg/dl}$  以下および TB  $1.1 \sim 3.1\text{mg/dl}$  の疾患例の計 3 症例群の間でよく分離した値を示した。
- 5) 肝影描出能は TB  $7.4\text{mg/dl}$  で明瞭に、また  $15.9\text{mg/dl}$  でも十分に認められた。

上述の結果から、本製剤は、従来の  $^{99m}\text{Tc}$  標識製剤と比較し、尿中排泄率が非常に低く、また肝での摂取、排泄能がやや高いと考察できた。従って本製剤は、従来の  $^{99m}\text{Tc}$  標識製剤と比べ、肝・

胆道系機能をよりの確に診断できると思われた。

稿を終わるに臨み  $^{99m}\text{Tc}$ -diethyl-IDA の調製用キットを提供して頂いた科研化学株式会社に感謝します。また、本研究にご協力下さった橋本幹男技師に深く謝意を表します。

#### 文 献

- 1) Krishnamurthy GT, Tubis M, Endow JS, et al:  $^{99m}\text{Tc}$ -Penicillamine—A new radiopharmaceutical for cholescintigraphy. *J Nucl Med* **13**: 447, 1972 (Abstract)
- 2) Baker RJ, Bellen JC, Ronai PM:  $^{99m}\text{Tc}$ -pyridoxylidene-glutamate: A new rapid cholescintigraphic agent. *J Nucl Med* **15**: 476, 1974 (Abstract)
- 3) Harvey E, Loberg M, Cooper M: Tc-99m-HIDA: A new radiopharmaceutical for hepatobiliary imaging. *J Nucl Med* **16**: 533, 1975 (Abstract)
- 4) Kato M, Hazue M:  $^{99m}\text{Tc}$ -(Sn)-Pyridoxylidenevaline and  $^{99m}\text{Tc}$ -(Sn)-Pyridoxylideneisoleucine: Potential radiopharmaceuticals for hepatobiliary tract imaging. *核医学* **14**: 927-931, 1977
- 5) Wistow BW, Subramanian G, van Heertum RL, et al: An evaluation of  $^{99m}\text{Tc}$ -Labeled hepatobiliary agents. *J Nucl Med* **18**: 455-461, 1977
- 6) Taplin GV, Meredith OM, Kade H: Radioactive ( $^{131}\text{I}$ -tagged) Rose Bengal uptake excretion test for liver function using external gamma-ray scintillation counting techniques. *J Lab Clin Med* **45**: 667-678, 1955
- 7) Tubis M, Nordyke RA, Posnik R: The preparation and use of  $^{131}\text{I}$  labeled sulfobromophthalein in liver function testing. *J Nucl Med* **2**: 282-288, 1961
- 8) 橋本 勇, 重本弘定, 伊藤安彦, 他:  $^{99m}\text{Tc}$ -PI による肝・胆道機能検査の基礎的, 臨床的検討— $^{99m}\text{Tc}$ -HIDA,  $^{131}\text{I}$ -RB との比較—, *核医学* **16**: 147-157, 1979
- 9) Eyer WR, Schuman BM, Du Sault LA, et al: The radioiodinated Rose Bengal liver scan as an aid in the differential diagnosis of jaundice. *Am J Roentgenol* **94**: 469-476, 1965
- 10) Freeman LM, Kay CJ, Derman A: Renal excretion of radioiodinated Rose Bengal abdominal scans. *J Nucl Med* **9**: 227-232, 1968
- 11) Iio M, Yamada H, Kitani K: Nuclear hepatology 第1版, pp. 32-50, 医学書院, 東京, 1973
- 12) 大西隆二, 松本 晃, 戒能康郎, 他:  $^{99m}\text{Tc}$ -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**: 326-333, 1978
- 13) 今枝孟義, 仙田宏平 山田光雄:  $^{131}\text{I}$  標識 BSP による経時的腹部シンチグラフィ—甲状腺, 腎臓および脾臓の描出について ( $^{131}\text{I}$ -RB との比較). *臨放* **15**: 808-817, 1970
- 14) 斎藤 宏, 三島 厚, 加藤清和:  $^{99m}\text{Tc}$ 標識 Pyridoxylideneisoleucine (PI) による肝胆道系の機能と形態検査, *核医学* **15**: 1197-1204, 1978
- 15) Nielsen SP, Trap-Jensen J, Lindenberg J, et al: Hepato-biliary scintigraphy and hepatography with Tc-99m Diethyl-acetanilido-iminodiacetate in obstructive jaundice. *J Nucl Med* **19**: 452-457, 1978
- 16) Rosenthal L, Shaffer EA, Lisbona R, et al: Diagnosis of hepatobiliary disease by  $^{99m}\text{Tc}$ -HIDA cholescintigraphy. *Radiology* **126**: 467-474, 1978
- 17) 中野 哲, 綿引 元, 武田 功, 他:  $^{99m}\text{Tc}$  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の臨床的意義. *核医学* **15**: 325-333, 1978
- 18) 伊藤一夫: び慢性肝疾患における  $^{99m}\text{Tc}$ -(Sn)-Pyridoxylideneisoleucine 肝胆道シンチグラフィ, *日本医放会誌* **39**: 132-143, 1979
- 19) Tjen HSLM, Van der Pompe WB, Cox PH, et al: Technitium-99m-labelled diethylacetanilidoiminodiacetate: A new hepatobiliary agent. *Brit J Radiol* **50**: 735-739, 1977
- 20) Ryan J, Cooper M, Loberg M, et al: Technitium-99m-labeled N-(2, 6-Dimethylphenylcarbamoyl-methyl) iminodiacetic acid (Tc-99m HIDA): A new radiopharmaceutical for hepatobiliary imaging studies. *J Nucl Med* **18**: 997-1004, 1977
- 21) The Radiochemical Centre: テクネチウム E-HIDA キット (パンフレット), 1979
- 22) Summary of current radiation dose estimates of humans for I-123, I-124, I-126, I-130, and I-131 as sodium Rose Bengal. MIRD Dose Estimate Reprint No. 7, *J Nucl Med* **16**: 1214-1217, 1975



## Summary

### Clinical Evaluation of $^{99m}\text{Tc}$ -Diethyl-IDA for Hepatobiliary Study

Kohei SENDA, Tsuneo SASAKI, Atsushi MISHIMA, Hidetoshi KOBAYASHI, Kazuhito MATSUBARA, Osamu KAI, Shinichi MASHITA, Tsuneo ISHIGUCHI, Masako OHNO, Satoru OHSHIKA and Yukihiro KODAMA

*Department of Radiology, Nagoya University School of Medicine*

A new  $^{99m}\text{Tc}$ -labeled hepatobiliary agent  $^{99m}\text{Tc}$ -diethyl-acetanilidoiminodiacetate ( $^{99m}\text{Tc}$ -diethyl-IDA) was examined by the basic and clinical procedures in order to evaluate its usefulness.

1) Radiochemical purity and stability of the agent immediately or 6hr after preparation and in the urine of patient with hepatobiliary disease were significantly satisfactory. 2) Cumulative urinary excretion of the agent in the 24hr was estimated to be  $7.5 \pm 0.9\%$  in normal subjects. 3) Half time of the second component of the cardiac histogram was estimated to be  $24.3 \pm 3.7$  min. in normal subjects. 4) Peak time of the hepatic histogram was estimated to be  $10.3 \pm 1.3$  min. in normal subjects and showed significantly separate values between 3 groups of normal subjects, patients with hepato-

biliary disease revealing serum bilirubin levels of less than 1.0 mg/dl and of 1.1 to 3.1 mg/dl. 5) Hepatic image were able to be obtained apparently at serum levels up to 7.4 mg/dl and significantly even at the levels of 15.9 mg/dl.

Consequently the agent was evaluated to be very low in urinary excretion and somewhat high in ability of the hepatic uptake and excretion in comparison with other  $^{99m}\text{Tc}$ -labeled hepatobiliary agents. Then, the agent seems to be useful not only for morphological but also for functional diagnosis of hepatobiliary system.

**Key words:**  $^{99m}\text{Tc}$ -diethyl-IDA, Hepatobiliary study, Scintigraphic and histographic examination, and Urinary excretion