

《原 著》

クエン酸ガリウムシンチグラフィにおける
肝集積の変動の検討

小林 英敏* 田中 孝二* 佐久間貞行**

要旨 過去3年6か月間に2回以上⁶⁷Gaシンチグラフィを施行した113例中に22例の肝不描出例、3例の肝描出増加例を経験した。全例が悪性腫瘍例であった。従来の報告に比較して高頻度であり、とくに悪性リンパ腫症例の41%、肺癌症例の20%に肝不描出例を認めた。原因としては、シンチ1か月以内の抗癌剤投与によるものと考えられるものが多かった。しかし放射線治療のみで治療した4例にも肝不描出を認めた。3例の肝描出増加例は、1例の腎毒性薬剤の使用と全例の抗癌剤の長期の使用があった。肝への集積に変化をきたした症例の予後は悪かった。軽微な肝への集積の変化は、予期されているよりもはるかに高頻度に起きていると推察された。悪性腫瘍の診断に際しては、⁶⁷Gaシンチグラフィは、繰り返し利用するものであり、その診断に際してはシンチ施行前の治療経過を詳細に知っておくことが必要であると考えられた。

I. 緒 言

悪性腫瘍の診断に広く用いられているクエン酸ガリウムシンチグラフィ(Gaシンチ)の集積機序については、トランスフェリンの関与が考えられているが、いまなお不明な点が多い¹⁾。carrier-freeの⁶⁷Gaの生理的集積部位として、涙腺、唾液腺、鼻咽頭、脾、肝臓、骨髄、腸管があげられているが²⁻⁴⁾、悪性腫瘍の診断においては、治療効果の判定のため経過を追って検査することが多く、その際に以前のGaシンチとの比較をすると、いわゆる生理的集積といわれる部位への集積程度が異なり、転移等の異常所見との鑑別に困難を感じることをしばしば経験している。今回われわれは、肝に注目し、集積程度の変化した症例の疾患別の頻度、原因、予後を検討し若干の知見を得たので報告する。

II. 対象ならびに方法

当院において昭和59年6月から昭和62年12月までに、2回以上Gaシンチを施行された113症例を対象とした。男性67例、女性46例で、年齢は26から87歳、平均58歳であった。疾患の内訳は、肺癌30例、悪性リンパ腫22例、泌尿生殖器の悪性腫瘍19例、消化器系悪性腫瘍8例、頭頸部の悪性腫瘍8例、乳癌4例、その他の悪性腫瘍19例で良性疾患は3例であった(Table 1)。

Gaシンチでの肝臓への集積程度の判定は、頭蓋もしくは胸部中央の集積を基準とする定性評価とした。集積程度の変化した例でも、肝転移の疑われる症例は対象から除外した。

撮影は3 mCi (111 MBq)の⁶⁷Ga-citrate(第一ラ

Table 1 Diagnosis of all 113 cases

Diagnosis	No. of patient
lung cancer	30
malignant lymphoma	22
urogenital cancer	19
digestive cancer	8
head and neck cancer	8
breast cancer	4
other malignancies	19
benign disease	3

* 県立多治見病院放射線科

** 名古屋大学医学部放射線医学教室

受付: 63年4月8日

最終稿受付: 63年8月18日

別刷請求先: 岐阜県多治見市前畑町5-161 (☎507)

県立多治見病院放射線科

小林 英 敏

ジオアイソトープ社製)を静注後48時間で行った。検討には、一定速度(32 cm/sec)でスキャンした全身像を用い、全身像の撮れなかった症例は検討から除外し、スポット像は検討に用いなかった。

III. 結 果

⁶⁷Gaの肝臓への集積程度が増加した例は3例、減少した症例は22例で、合計25例(22%)であった。すべて悪性腫瘍症例で良性疾病の症例で肝臓への集積程度の変化した例はなかった。

集積程度の増加した症例は、肺癌1例、喉頭癌2例であった。3例中2例は抗癌剤である5-フルオロウラシル(5-FU)の投与をGaシンチ検査直前まで、6か月以上受けており、他の1例も検査の2か月前まで同剤の投与を受け、かつ検査直前にエンフルランを用いた麻酔(GOE)で手術をされている。3例中2例は6か月以内に死亡した。

集積程度の減少した症例の頻度を疾患別にみると、悪性リンパ腫9例(悪性リンパ腫例の41%)、肺癌6例(肺癌例の20%)、子宮頸癌2例、その

他5例であった(Table 2)。血液生化学的検査では、検査した範囲では特異的なものは発見できなかった。

集積の低下が認められた22例中18例は肝の集積低下が認められる前1か月以内に抗癌剤を投与されていた。肝の集積変化と抗癌剤投与時期および予後との関係をFig. 1に示す。症例番号は、Table 2と同じである。

投与された抗癌剤の内訳は、塩酸ドキソルビン(ADM)15例、硫酸ビンクリスチン(VCR)12例、サイクロフォスファミド(EX)11例、シスプラチン(CDDP)4例、ブレオマイシン(BLM)4例が主なものであった。

悪性リンパ腫症例での肝不描出の頻度が高いことから、肝への集積が変化しなかった悪性リンパ腫13例の治療を比較検討したところ、Gaシンチ

Table 2 Cases with absent liver uptake

Case	Age	Sex	Diagnosis
1	54	F	malignant lymphoma
2	37	M	epipharyngeal cancer
3	64	F	ovarian cancer
4	57	M	bone tumor
5	57	M	lung cancer
6	49	F	cervical cancer
7	49	M	malignant lymphoma
8	70	M	lung cancer
9	41	M	malignant lymphoma
10	50	F	malignant lymphoma
11	61	F	malignant lymphoma
12	75	F	soft tissue sarcoma
13	64	F	malignant lymphoma
14	52	M	lung cancer
15	51	M	lung cancer
16	67	M	renal cancer
17	49	M	lung cancer
18	65	F	malignant lymphoma
19	57	M	malignant lymphoma
20	67	F	cervical cancer
21	58	F	lung cancer
22	61	F	malignant lymphoma

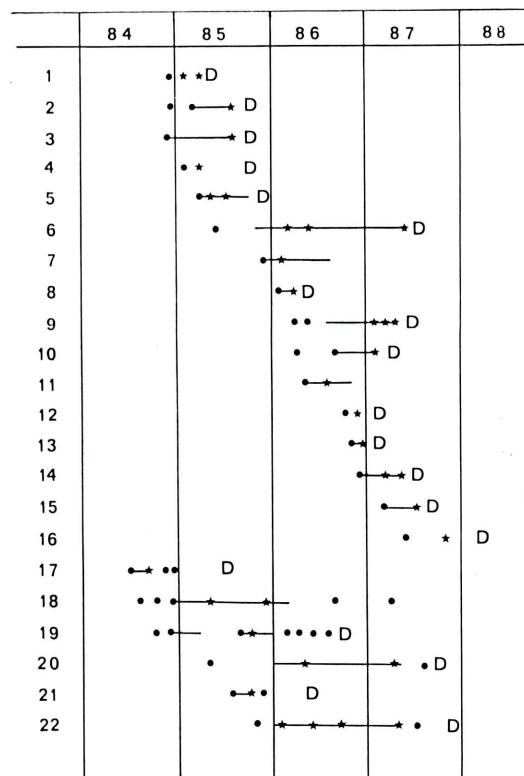


Fig. 1 Change in liver uptake and chemotherapy. ●: normal liver uptake, ★: absent liver uptake, —: chemotherapy, D: dead.

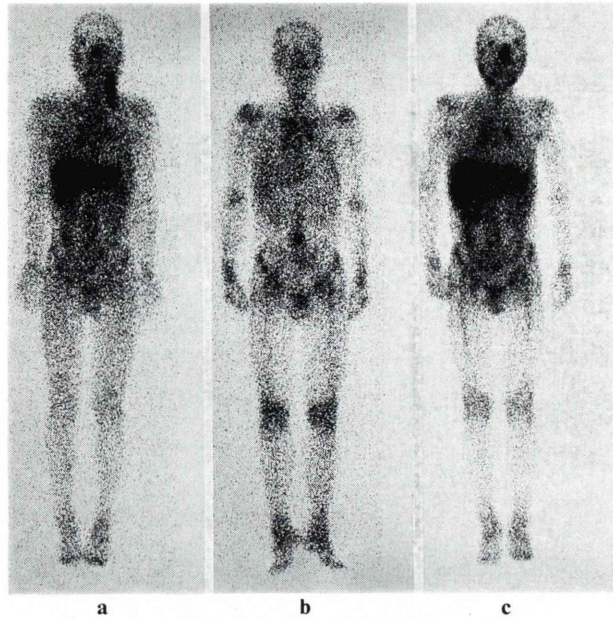


Fig. 2 57 yo. M. Malignant lymphoma.
a: scintigraphy on 1984.9; normal liver uptake
b: scintigraphy on 1985.9; absent liver uptake
c: scintigraphy on 1986.3; normal liver uptake

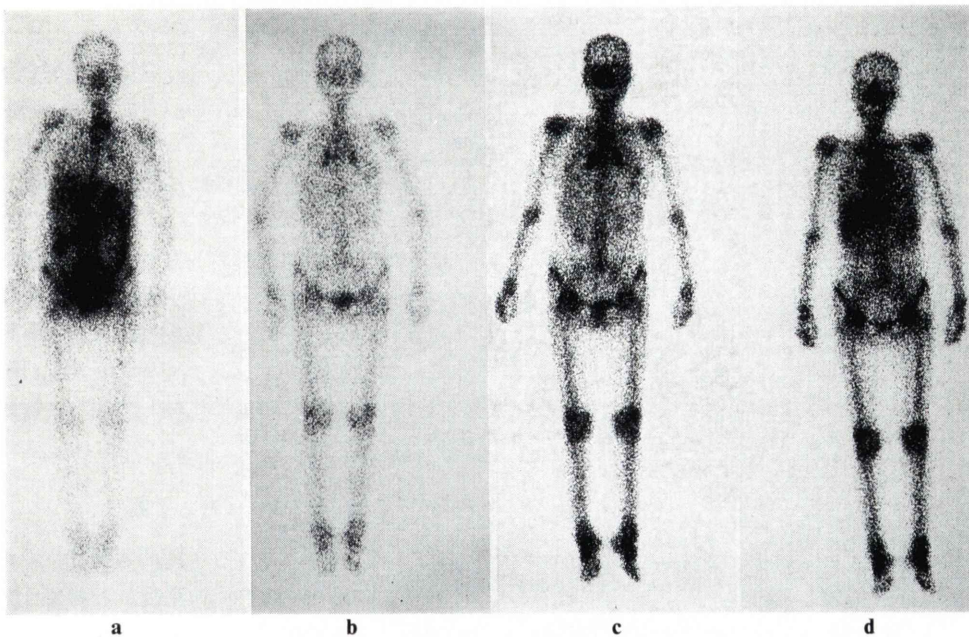


Fig. 3 60 yo. F. Malignant lymphoma.
a: scintigraphy on 1985.10; normal liver uptake
b: scintigraphy on 1986.1; absent liver uptake
c: scintigraphy on 1987.4; absent liver uptake
d: scintigraphy on 1987.6; normal liver uptake

前1か月以内に抗癌剤を投与された例はなく、Ga シンチ前3か月以内に投与された例も3例のみであった。このことから抗癌剤との関連が推察された。

生存者は、集積低下を認めた22例中3例(悪性リンパ腫例, Case 7, 11, 18)で、集積の変わらなかった悪性リンパ腫13例中生存例は9例で、明らかな差を認めた。肝への集積が低下し、追跡 Ga シンチで集積が正常化した例が6例(Case 16 から 22)あったが、肝への集積が正常化した Ga シンチのときにはすべて抗癌剤の投与は終了しており、最後の抗癌剤の投与と Ga シンチとの間隔は、2, 2, 3, 3, 5, 6 か月で平均 3.5 か月であった。また抗癌剤の投与を受けなかった4例(Case 1, 4, 12, 16)を除いた症例での追跡 Ga シンチで肝の集積が低下したまま変わらなかったのは、すべて抗癌剤の投与継続中であり、中止後3か月以上経ってからの Ga シンチで肝の描画されない例は今回検討したなかにはなかった。

代表的な症例を呈示する。

症例 1 57歳(初診時)男性, 悪性リンパ腫例, 病期決定のための Ga シンチ(1984年9月, Fig. 2a)では、肝は頭蓋および胸部中央より集積が高い。放射線治療後の Ga シンチでは肝への集積は、正常であった(1984年12月)。その後 EX, VCR, ADM を用いた化学療法を施行し、軽快したため休薬した。再燃の疑いにて再検した休薬後6か月のときの Ga シンチでは肝への集積は良好であった。EX, VCR, ADM を用いた化学療法を1回施行直後の Ga シンチ(1985年9月, Fig. 2b)では、肝への集積は著明に減少していた。休薬後2か月の Ga シンチ(1986年3月, Fig. 2c)では肝の集積は回復している(Fig. 1, Case 19)。

症例 2 60歳(初診時)女性, 悪性リンパ腫例, 病期決定のための Ga シンチ(1985年10月, Fig. 3a)では、肝は頭蓋および胸部中央より高い集積を認める。VCR を中心とした化学療法を1回施行した直後の Ga シンチ(1986年1月, Fig. 3b)では、肝への集積は低下していた。以後1987年4月まで化学療法を継続した。その間に3回 Ga

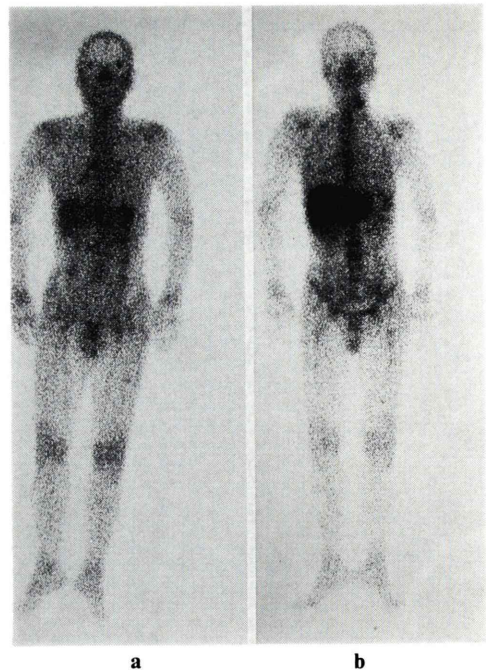


Fig. 4 60 yo. M. Laryngeal cancer. a: scintigraphy on 1987.2; normal liver uptake, b: scintigraphy on 1987.7; increased liver uptake.

シンチを施行したが、肝への集積は低下したままであった(1987年4月, Fig. 3c)。化学療法終了後2か月経過したときの Ga シンチ(1987年6月, Fig. 3d)では、肝の集積はほぼ正常に回復している(Fig. 1, Case 22)。

症例 3 60歳(初診時)男性, 喉頭癌例。治療前の Ga シンチ(1987年2月, Fig. 4a)では、肝への集積は正常である。放射線治療後 uFT を投与された。追跡 Ga シンチ(1987年7月, Fig. 4b)では、肝の集積は頭蓋に比較して明らかに増加している。

IV. 考 案

Ga シンチのいわゆる生理的集積部位への集積程度は、年齢³⁾、および静注後から撮影するまでの時間により変化するといわれている¹⁾。成人においては、静注後24時間までは、肺、軟部組織、および腎が比較的強く描出されるが、静注後48時間では肝、鼻咽腔、縦隔、甲状腺、脾、腰椎が高

く描出されるといわれている。⁶⁷Ga の生物学的半減期は 24 日といわれており⁵⁾、剖検例を用いた臓器単位重量当たりの ⁶⁷Ga 濃度は脾、腎皮質、副腎、骨髄、肝、腎、骨の順に高いと報告されている⁵⁾。

しかし Ga シンチにおいて、肝が描画されないいわゆる肝不描出シンチの報告も数多くなされている⁶⁾。肝不描出の原因としては、1) 病巣と肝との取り込みの競合⁷⁾、2) 抗癌剤の投与⁸⁾、3) トランスフェリンの飽和⁶⁾、4) 肝不全、5) 輸血、6) 多発性肝内病変、7) 胆汁による肝への刺激が報告されているが、多数例の経過をおった検討の報告は調べ得た範囲ではなされていない。

われわれは、2 回以上の Ga シンチを施行した 113 例について検討し、22 例の肝不描出シンチ例を経験した。例数からいって、19.5% に当たり、篠塚らの 3%⁶⁾ に比較してきわめて高かった。とくに悪性リンパ腫症例での頻度は 41% と高かった。これは悪性リンパ腫の診断に Ga シンチが重要で⁹⁾、よく経過を追跡し得たこともあると考えられるが、治療の主体を占めてきている抗癌剤の関与が主たる原因であると考えられた。事実、肝の描出に変化のなかった悪性リンパ腫症例では、抗癌剤を Ga シンチの 1 か月前に投与された例はなく、また、肝不描出シンチを示した例であっても今回検討した肝転移なしと考えられた症例では、抗癌剤の投与を中止することにより、平均 3.5 か月で肝が再び描出されていた。しかし、照射のみで肝不描出シンチを示した例が 4 例あった。これら 4 例はすべて肝不描出シンチ後 3 か月以内に死亡しており、進行した悪性腫瘍例であり、貧血、悪液質などの全身状態も肝の描出に影響を及ぼすと考えられた。この抗癌剤を投与せずに肝の描出が失われた 4 例は 113 例中の約 3% に当たり、篠塚らの報告の頻度に一致しており、これらの例では報告にあるように UIBC の低下が関与していると推察しているが、測定しておらず確かなことは判らない。

予後との関連をみると、生存しているのは悪性リンパ腫 9 例中の 3 例 (生存率 33%) のみであり、

死亡した悪性リンパ腫症例の肝不描出シンチ後の平均余命は約 5 か月であり、生存例は、6、13、23 か月経過している。肝の描出の変わらなかった悪性リンパ腫症例 13 例のうち、死亡したのは 4 例のみで (生存率 69%)、肝不描出例に比して予後は良好であった。照射のみで治療した例が多く、病期に違いがあるかと考え検討したが、肝不描出例の中で 2 例の再燃例のほかは、1 期および 2 期であり差は認めなかった。しかし、臨床上照射のみでの根治は不可能と考えられた症例に、強力にかつ継続して化学療法を加えているので、肝不描出群が予後が不良であったとも考えられた。

悪性リンパ腫以外の他疾患 13 例の肝不描出シンチ例は全例死亡しており、平均余命は約 4 か月であった。

肝描出の増強したのは 3 例のみと少数であり、確定的なことはいえないが、1 例は腎毒性の GOE 麻酔を受けており、⁶⁷Ga の排泄経路は、24 時間までは腎からの排泄が主体とされていること¹⁾ から、腎傷害のために排泄経路が変化したために肝の描出が増強したと考えられる。また全例 5-FU の投与を受けており、CCl₄ にて肝の描出が増強したとの報告と考えあわせると、5-FU の肝障害との関連が推定できる。

Ga シンチは悪性腫瘍の診断に不可欠なものになっている。読影に際しての集積の基準になっているのは肝や縦隔の集積程度である^{10,11)}。今回のわれわれの検討で、同一症例であっても先行する抗癌剤、放射線照射ばかりでなく検査時の全身状態により、肝の集積は従来報告されているよりも頻繁に増減することがわかった。今回の検討は胸部中央と頭蓋を基準とするおおまかなものであり、より微細な変化は強力な骨髄抑制剤を用いなくてもしばしば起きていると推定できる。新しい抗癌剤が開発されると予期できない影響が排泄経路や臓器への集積に影響を与えることが考えられるので、読影や定量評価に際して肝を基準にしたり、全身を基準にすること^{12,13)} には、より慎重に対処することが必要で、客観的な指標¹⁴⁾ を用いるべきであろう。

V. 結 語

経過をおって Ga シンチを施行した 113 例のうち 22 例の肝不描出シンチを経験した。従来の報告に比較してきわめて高頻度であった。肝の不描出には抗癌剤の投与の影響が大きかったが、そればかりでなく肝以外部位への放射線治療や全身状態も関連していた。肝不描出のシンチを示した症例の予後は悪かった。

肝の描出が増強することもあり、読影に際してはシンチ施行時の状態や治療経過につき熟知しておくことが必要と考えられた。

文 献

- 1) 前原康延, 永井輝夫: 最新臨床核医学臨床応用編, 第 1 版, 永井輝夫, 佐々木康人, 朝倉書店, 東京, 1986, pp. 528-532
- 2) Larson SM, Milder MS, Johnston GS: Interpretation of the ^{67}Ga photoscan. *J Nucl Med* **14**: 208-214, 1973
- 3) Handmaker H, O'Mara RE: Gallium imaging in pediatrics. *J Nucl Med* **18**: 1057-1063, 1977
- 4) 町田喜久雄, 大島統男, 多田信平, 他: シンチグラム像よりみた ^{67}Ga の人体正常分布. *Radioisotopes* **22**: 522-524, 1973
- 5) Nelson B, Hayes RL, Edward CL, et al: Distribution of gallium in human tissues after intravenous administration. *J Nucl Med* **13**: 92-100, 1972
- 6) 篠塚 明, 広野良定, 武中泰樹, 他: ^{67}Ga シンチグラフィにおける肝不描出症例についての臨床的検討. *核医学* **23**: 375-387, 1986
- 7) Vakili A, Puri S, Spencer PR: Augmented skeletal accumulation of Ga-67: A variant in children. *Int J Nucl Med Biol* **5**: 249-251, 1978
- 8) Beckerman C, Pavel DG, Bitran J, et al: The effects of inadvertent administration of antineoplastic agents prior to Ga-67 injection. *J Nucl Med* **25**: 430-435, 1984
- 9) 小林英敏, 佐々木常雄, 仙田宏平, 他: ^{67}Ga 全身スキャンによる悪性腫瘍の病巣検出率. *Radioisotopes* **28**: 557-561, 1979
- 10) 藤田 明, 酒井良介, 金子 昇, 他: 間質性肺疾患における ^{67}Ga シンチグラフィの評価. *核医学* **24**: 1313-1320, 1987
- 11) 周藤裕治: ^{67}Ga -citrate の肺門集積の検討. *核医学* **24**: 235-244, 1987
- 12) Watson EE, Cloutier RJ, Gibbs WD: Whole-body retention of ^{67}Ga -citrate. *J Nucl Med* **14**: 840-842, 1973
- 13) 綾部善治, 一矢有一, 和田 誠, 他: 原発性肺癌放射線治療患者におけるガリウムシンチグラフィ. *核医学* **22**: 29-35, 1985
- 14) Grossman LW, Fernandez-Ulloa M, Lukes SJ, et al: Gallium-67 lung uptake: Conjugate-view technique. *Radiology* **157**: 789-793, 1985

Summary

Study on Liver Uptake Change in Serial ^{67}Ga Scintigraphy

Hidetoshi KOBAYASHI*, Kouji Tanaka* and Sadayuki SAKUMA**

*Department of Radiology, Gifu Prefectural Tajimi Hospital

**Department of Radiology, School of Medicine, Nagoya University

During the past 3 years and 6 months, serial ^{67}Ga -citrate scintigraphy have studied in 113 patients. 22 patients of these showed absent liver uptake. All cases had malignant tumors. 41% in malignant lymphoma and 20% in lung cancer showed absent liver uptake scintigraphy in their progress. This ratio is more frequent than reported ratio. There was significant relationship between therapy with antineoplastic agents and absent or increased liver uptake scintigraphy. 4 cases, treated

by irradiation, showed absent liver uptake scintigraphy. In 3 cases, elevated liver uptake, one was administered renaltotoxic agent and all were given 5-FU. Mild change of accumulation in liver may be beyond reported ratio. ^{67}Ga -citrate scintigraphy is repeatedly used in course of malignant patients. We must know given agents and past history of treatment when ^{67}Ga scintigraphy is evaluated.

Key words: ^{67}Ga scintigraphy, Absent liver uptake, Elevated liver uptake, Chemotherapy.