

《原 著》

因子分析を用いた肝胆道シンチグラフィ による肝機能の評価

下村 修* 高橋 睦正* 辻 明德* 高木 善和*
 富口 静二* 古閑 幸則* 古嶋 昭博* 松本 政典*
 原 正史* 広田 嘉久*

要旨 ^{99m}Tc -N-pyridoxyl-5-methyltryptophan (^{99m}Tc -PMT) による肝胆道シンチグラフィに因子分析を応用し、肝実質の機能成分（ヘパトグラム）を求めた。得られたヘパトグラムより peak time と T 1/2 の2つのパラメータを求めたところ、ICG 15分停滯率といずれも良好な正の相関が得られ、健常者→慢性肝炎→代償性肝硬変→非代償性肝硬変の順に遅延し、肝機能の評価法として有用と思われた。従来の ROI 法によるヘパトグラムでは、肝内に大きな占拠性病変（SOL）や肝内胆嚢が存在したり、肝内胆管の拡張がある場合、また肝硬変が著明で肝への RI 集積が不均一な場合などでは、ROI の大きさ、設定位置により波型が変化し再現性に欠け、肝全体としての機能の指標としては問題があるものと思われるが、因子分析によるヘパトグラムの場合には、このような症例でも global な肝機能の評価ができ、臨床的に有用な手段となり得ると思われた。

1. はじめに

肝機能の評価法の1つとして、ICG や BSP などの色素を使った肝摂取排泄機能検査が日常よく行われているが、RI による肝機能検査も以前より多く報告されている^{1-6,9,10}。

肝胆道シンチグラフィに使用される放射性医薬品は肝実質細胞に摂取され、代謝を受け、胆道系へ移行するので、理論的に ICG, BSP と同様、肝摂取排泄機能検査製剤である¹⁾。近年、 ^{99m}Tc -N-pyridoxyl-5-methyltryptophan (^{99m}Tc -PMT) などのような優れた肝胆道シンチ製剤の開発とデータ処理装置の進歩により、RI 動態を的確に把握できるようになり、RI による肝機能検査への期待もいっそう高まっている。

これまで報告されている肝胆道シンチグラフィによる肝動態機能検査法のほとんどは^{1-6,9}、肝内の主に右葉上区域に関心領域 (ROI) を設定し、その time activity curve (以下 TAC と略す) を解析するものであり、その TAC が肝全体としての機能を反映しているとしたものであった。しかし、常にその関心領域が全体肝を反映しているとは限らず、一関心領域で全体肝を代表させるのには多少無理がある。

われわれは、真に全体肝の機能を反映するようなパラメータを肝胆道シンチグラフィに求めるため、心プールシンチグラフィなどの解析に最近用いられている因子分析 (factor analysis) を肝胆道シンチグラフィに応用した。これにより、肝実質全体としての摂取排泄機能曲線（ヘパトグラム）を得、これを解析することにより、慢性肝炎や肝硬変などのびまん性肝疾患について肝機能評価を行い、従来の ROI より求めたヘパトグラムと比較し、有用であるとの結果が得られたので報告する。

* 熊本大学医学部放射線科

受付：63年7月26日

最終稿受付：63年9月26日

別刷請求先：熊本市本荘 1-1-1 (☎ 860)

熊本大学医学部附属病院放射線科

下村 修

II. 対象, 使用機器ならびに方法

1) 対 象

対象は 熊本大学医学部附属病院 RI 検査室にて肝胆道シンチグラフィを行った40例である。症例の内訳は, 肝機能正常ボランティア 6 例, 慢性肝炎 5 例, 代償性肝硬変19例 (ヘパトーマ合併16例), 非代償性肝硬変 10 例 (ヘパトーマ合併 8 例) である。なお, 肝硬変の中で, 腹水, 顕性黄疸, 肝性脳症などがみられるものを非代償性とした。

2) 使用機器

島津製ガンカメラ ZLC/37 および on line で接続されたデータ処理システム SCINTIPAC 2400 を使用した。

3) データ収集方法

$^{99m}\text{Tc-PMT}$ 約 5mCi を肘静脈よりボーラス注入し, 1 フレームあたり 60 秒にて 50 フレームのデータを収集した。なお, 通常の肝胆道シンチグラフィとして 5, 10, 15, 30, 45, 60 分 (必要に応じてさらに 90, 120 分) の serial image も同時に撮像した。

4) 因子分析の方法

得られた原画像には, 肝や胆嚢, 胆管など以外に心臓や腸管, 時には腎や肝内 SOL などの成分も含まれており, これより直接, 因子分析を行い, 目的とする肝実質のみの機能成分を抽出することは困難である。このため, Fig. 1 のごとく前処理を施した。すなわち,

- ① 原画像に含まれる factor 数を減らすため, 肝の輪郭を大まかに囲み肝外の領域の count を 0 とする。
- ② その上で, count 補正を行う。(胆嚢への RI activity が著しく高くなった場合, 因子分析失敗の原因となるので, その補正の意味で行う)
- ③ さらに zooming, 時間的空間的 smoothing を行う。

このようにして得られた処理画像を用いて主に 2 因子分析を行った。

対象臓器が比較的大きい肝であるので, 画像圧

縮は 16×16 ピクセル (一部の症例は 8×8 ピクセル) で十分であり, 解析ピクセル数 32 ピクセル以下とし, 因子分析を行った。これにより主に, 肝実質と胆道系の 2 つの機能成分が抽出され, 肝実質を主成分とする機能成分が, 今回, 目的とするヘパトグラムということになり, これは肝の摂取排泄機能を表しているものと思われる。

5) ヘパトグラムの解析

われわれは, ヘパトグラムの解析に次の 2 つのパラメータを用いた。

PT: ピーク時間 (データ収集開始より最大 count になるまでの時間)

T 1/2: 半減時間 (データ収集開始より排泄相において count が半分になるまでの時間)

III. 検討内容

従来の肝内の関心領域よりヘパトグラムを求める方法を便宜上 ROI 法とし, 因子分析より求める方法を FA 法と以後, 表現することとする。なお, ROI はサイズを 3×3 ピクセルとし, 最も一般的な右葉上区域に設置した。全症例について ROI 法と FA 法にてヘパトグラムを作成し, PT と T 1/2 を求め, 両者の比較および ICG-R15 (15 分停滯率) との相関, 各疾患ごとの PT, T 1/2 の分布について検討した。

IV. 結 果

1. 正常例における因子分析像

正常例 6 例に対し, 2 因子分析を行ったところ, 全例, 肝実質と胆道系の 2 つの因子が明瞭に抽出分離されており, 肝実質を主成分とする機能成分がヘパトグラムということになり, 全例, 2-exponential curve を示した。その 1 例を Fig. 2 に示した。factor 1 は肝実質を表し, factor 2 は胆道系を表しており, それぞれの因子画像および機能成分を示している。

2. 各種肝疾患における FA 法によるヘパトグラムの比較

Figure 3 にその代表例を示したが, このように正常→慢性肝炎→肝硬変と肝障害が進行するにつ

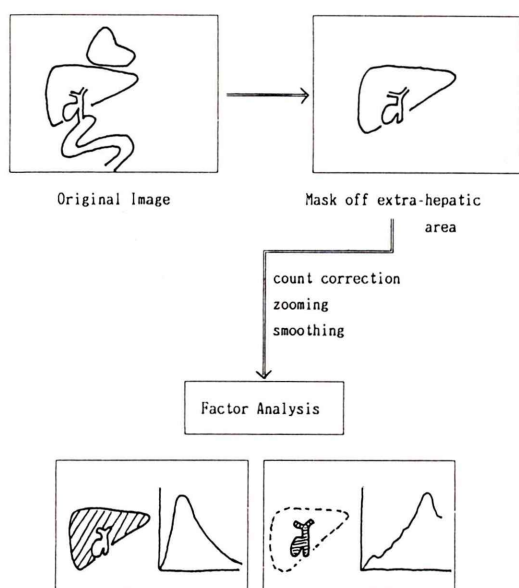
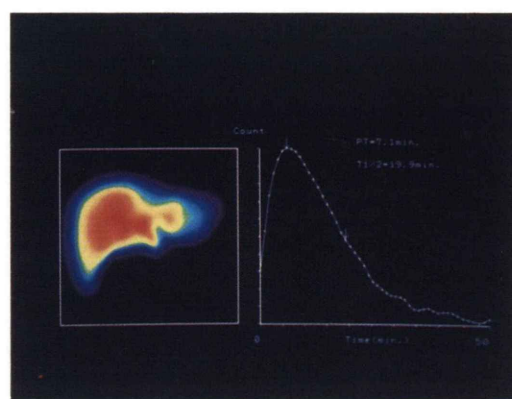
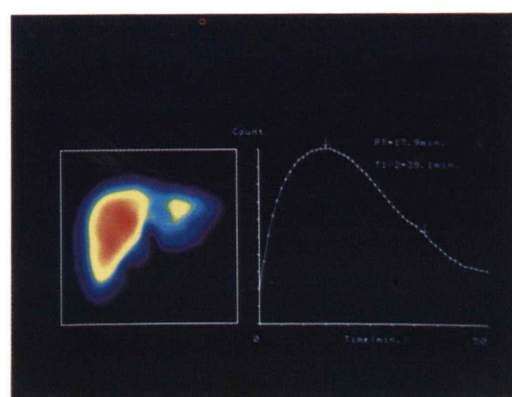


Fig. 1 Factor analysis.



a



b

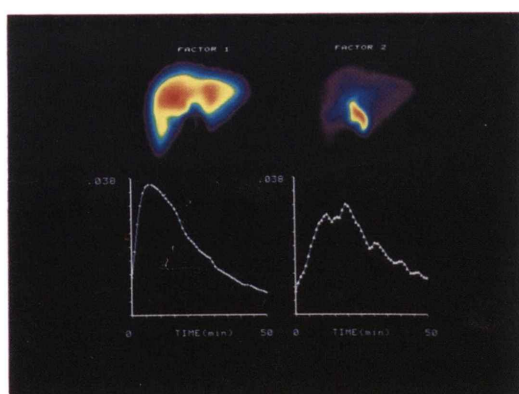
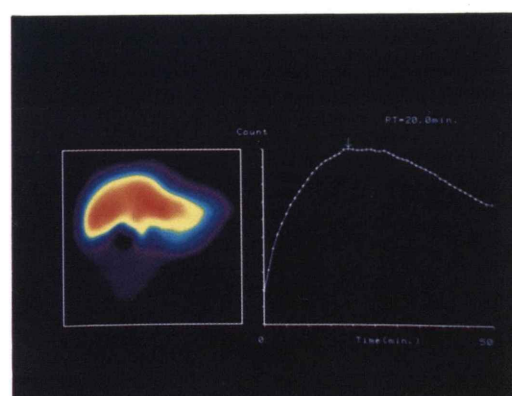


Fig. 2 Factor analysis in a normal volunteer. Factor 1 represents liver parenchyma. Factor 2 represents biliary system.



c

Fig. 3 Representative FA-hepatograms in various liver diseases. a: normal volunteer, b: chronic hepatitis, c: liver cirrhosis.

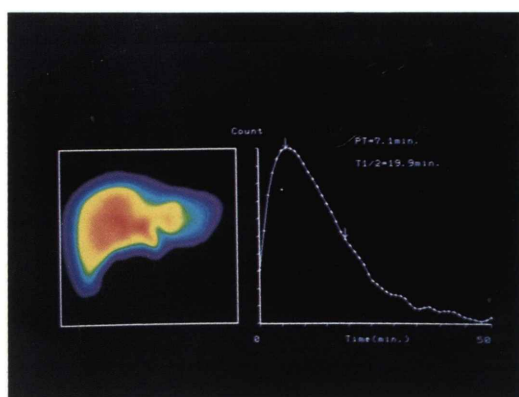
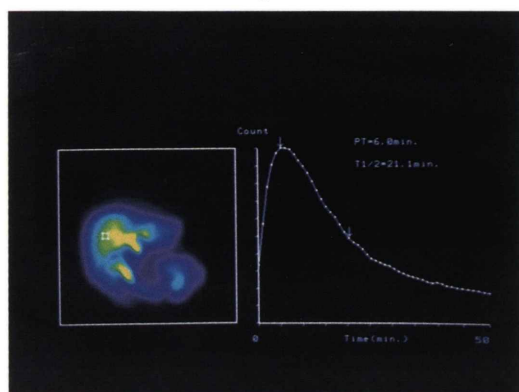
**a****b**

Fig. 4 Hepatogram in a normal volunteer. a: FA method, b: ROI method. In this case, both hepatograms present similar pattern.

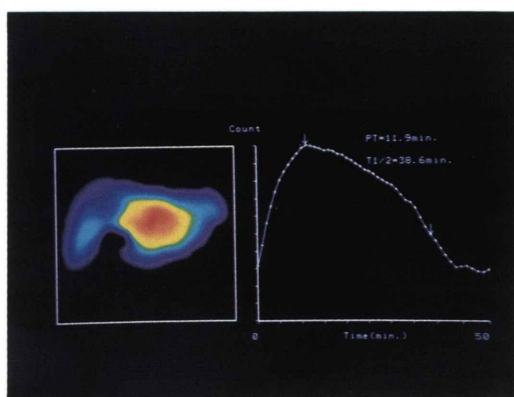
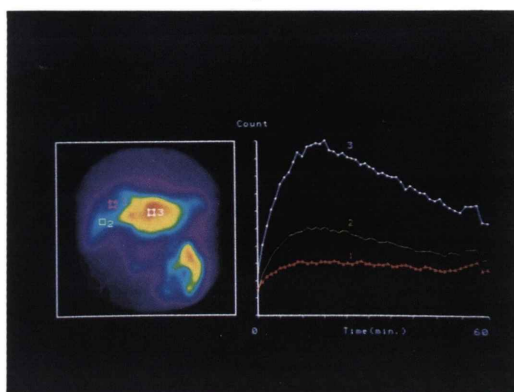
**a****b**

Fig. 5 Hepatogram in H.C.C. with liver cirrhosis. a: FA method, b: ROI method (There are 3 regions of interest). Both hepatograms present different pattern in a and b. Besides, in the ROI method, each hepatogram presents different pattern.

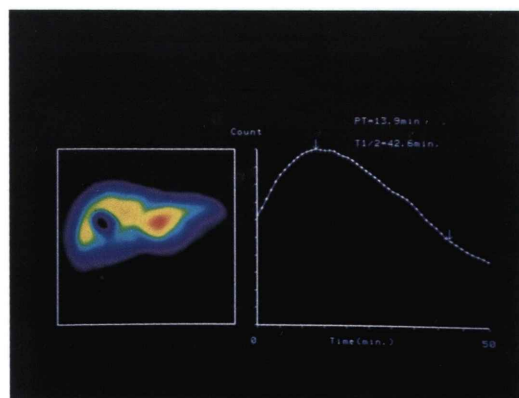
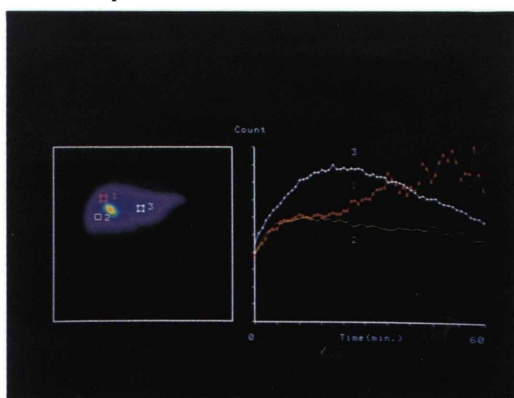
**a****b**

Fig. 6 Hepatogram in liver cirrhosis with intrahepatic gall bladder. a: FA method, b: ROI method. Both hepatograms present different pattern in a and b.

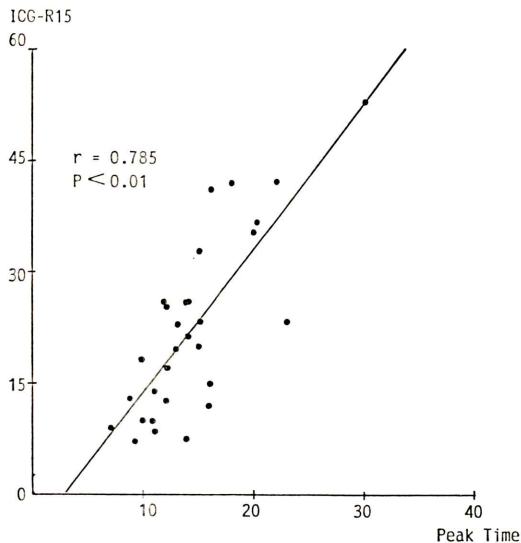


Fig. 7 Correlation of PT with ICG. (FA method)

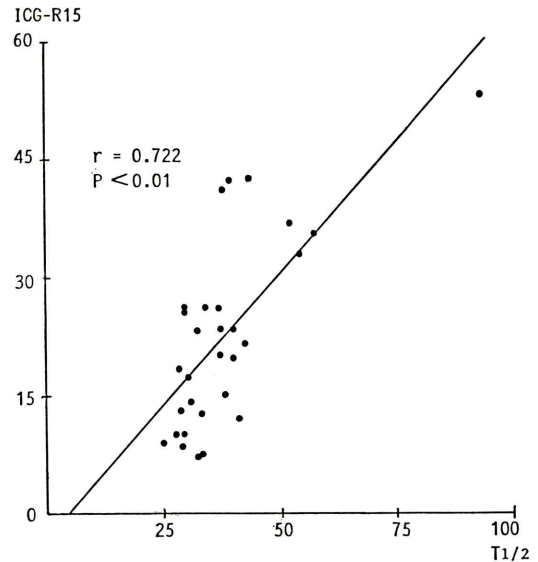


Fig. 9 Correlation of T 1/2 with ICG. (FA method)

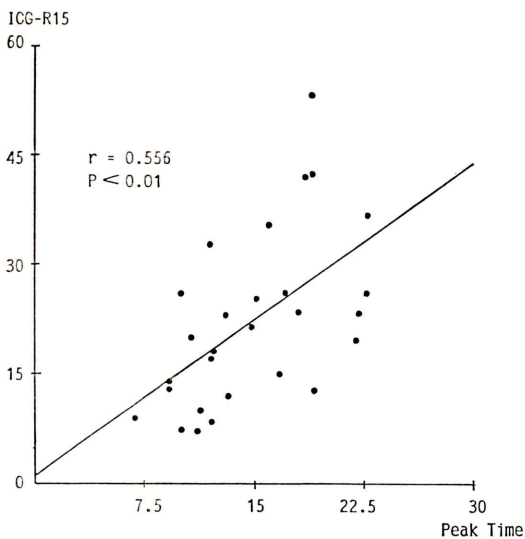


Fig. 8 Correlation of PT with ICG. (ROI method)

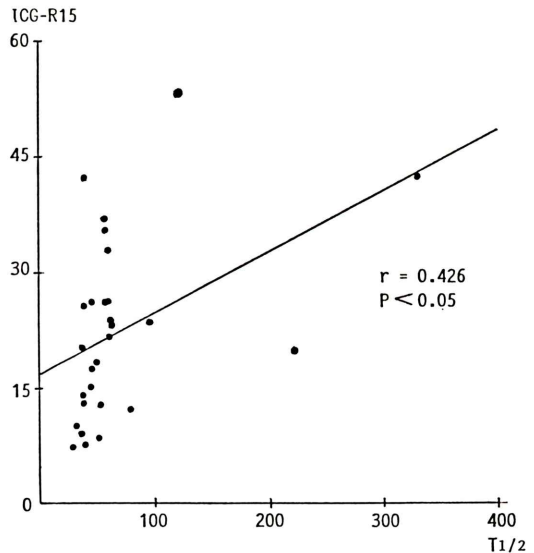


Fig. 10 Correlation of T 1/2 with ICG. (ROI method)

れ、ヘパトグラムはなだらかな波型を呈するようになり、その結果、PT, T 1/2 は遅延した。

3. FA 法と ROI 法のヘパトグラムの比較

両者のヘパトグラムの波型が比較的類似する場合と全く異なる場合があった。すなわち、健常者や比較的肝障害の軽度な症例の場合は、Fig. 4 に示すように両者のヘパトグラムともに 2-exponen-

tial curve を呈し、ほぼ類似した波型であった。

これに対し、Fig. 5 は肝右葉に大きなヘパトーマが存在する症例で、この部位に ROI を設定したのでは全体肝の機能を反映していないのは明らかであり、両者のヘパトグラムに、大きな解離がみられた。また、ROI 法の場合、同一症例でも ROI の大きさ、設定位置によりヘパトグラムが

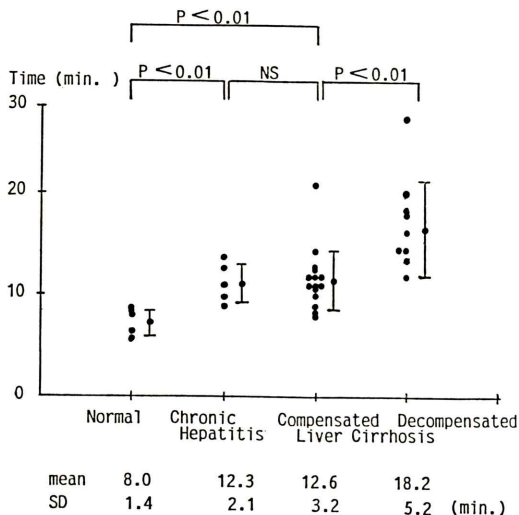


Fig. 11 PT in various liver diseases by FA method.

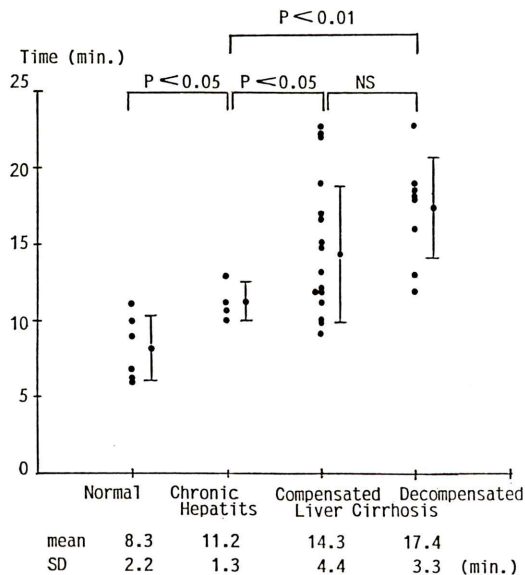


Fig. 12 PT in various liver diseases by ROI method.

大きく変化することがあった (Fig. 5b, 6b). そのため, SOL を避けて ROI を設定すると結果は再現性に欠ける可能性があるものと思われる. 一方, FA 法では, 因子画像をみると肝実質のみの成分が抽出されており, したがってその機能成分は全体肝の機能曲線を表しているものと思われる.

また, Fig. 6 はいわゆる肝内胆嚢の症例であり,

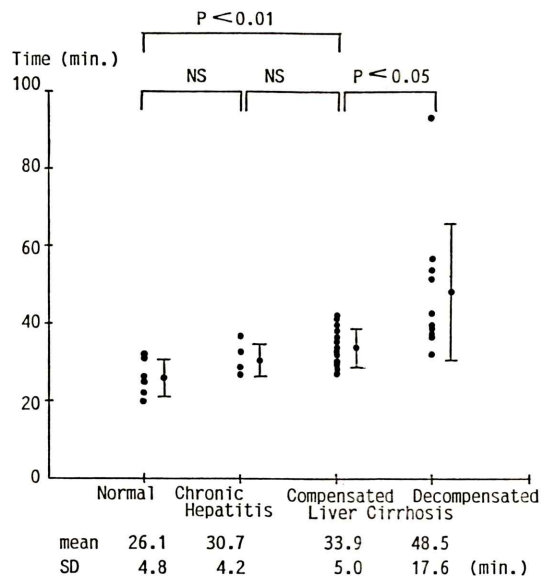


Fig. 13 T 1/2 in various liver diseases by FA method.

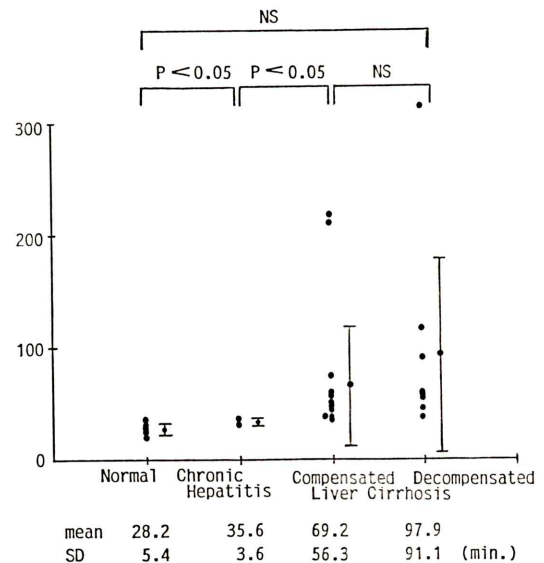


Fig. 14 T 1/2 in various liver diseases by ROI method.

このような場合も右葉に ROI を設定すると胆嚢の RI activity の影響を受けやすく, 波型に乱れを生じやすいものと思われた. 同症例の FA 法では, 肝と胆嚢が明瞭に分離抽出され, 肝実質のみの機能成分が得られている.

このように ROI の近傍に SOL や胆嚢, 胆管などが存在する場合や, 肝硬変が著明で肝への RI

集積が不均一な場合などでは、ROI法とFA法のヘパトグラムに大きな解離がみられた。

4. PT, T 1/2 と ICG-R15 との相関

Figures 7, 8, 9, 10 にその結果を示した。PT との相関は FA 法で $r=0.785$, ROI 法では $r=0.556$ であり, T 1/2 との相関は FA 法では $r=0.722$, ROI 法では $r=0.426$ といずれも FA 法の方が優れていた。

5. 各疾患ごとの PT, T 1/2 の分布

Figures 11, 12 は各疾患ごとの PT の分布をみたものであるが, FA 法, ROI 法いずれも, 健常者→慢性肝炎→代償性肝硬変→非代償性肝硬変の順に遅延する傾向を示した。

Figures 13, 14 は各疾患ごとの T 1/2 の分布をみたものである。FA 法では PT 同様, 肝障害が進むにつれて遅延する傾向を示したが, ROI 法では有意な傾向を示さなかった。

V. 考 察

RI を用いた肝機能検査法が以前より多く報告されており, その使用薬剤, 検査方法は多岐にわたっている。中でも, 肝胆道シンチ製剤は, 肝細胞に摂取され, 代謝を受け, 肝道系の動態ばかりでなく, 肝実質の機能解析にもよく応用されている^{1-6,9-11)}。

近年, RI データ処理装置の開発, 進歩により, RI の体内での動態をより正確に把握できるようになり, また $^{99m}\text{Tc-PMT}$ のような優れた肝胆道シンチ製剤が開発され^{8,10-13)}, より精度の高い RI による肝機能検査ができるようになってきた。しかし, これまで報告されているもののほとんどは^{1-6,9)}, 肝内の主に右葉上区域に ROI を設定し, その TAC を解析するものであり, 常に全体肝としての肝機能を反映しうるかどうかには問題がある。実際, ROI の近傍に SOL や胆嚢, 拡張した胆道が存在する場合や, 肝硬変が著しく, 肝内 RI 集積が不均一な場合などでは, ROI の大きさや設定位置により TAC がかなり変化し, 局所の機能は反映しても肝全体としての機能は反映していないものと思われる。さらに SOL を避けて比

較的正常と思われる領域に ROI を設定した場合, その ROI より求めたヘパトグラムと FA 法より求めたヘパトグラムは類似することもあるが, 再現性に欠けるものと思われる。

そこでわれわれは, 肝全体としての機能を簡便に評価する方法として, 因子分析の肝胆道シンチグラフィへの応用を試みた。核医学領域においては因子分析は初めに心プールシンチで報告され¹³⁻¹⁵⁾, その後, 腎や脳などの種々の RI dynamic study に応用されている。しかし因子分析を肝胆道シンチに応用し¹⁶⁾, これより得られる機能成分を解析する試みはこれまであまり報告されていない。

当初, 原画像より, 直接, 因子分析を行い目的とする肝実質機能成分を抽出しようと試みたが, 原画像内には肝実質, 肝道系のほかに, 心臓, 腸管, 時に肝内 SOL, 腎などの種々の因子が含まれており, 肝実質を全体肝として 1 つの因子として抽出することは困難なことが多かったので, 特に複雑な動態を示す腸管などの因子を排除して因子の数を減らす目的で, 肝の輪郭を大まかに囲み, それより外の領域の count を 0 とし, さらにその処理画像において, 胆嚢への RI 集積があまりに高すぎる場合, 因子分析失敗の原因の 1 つとなるため, count 補正をするなど前処理を施した。その上で, 因子分析を行ったところ, 肝実質系と胆道系の主に 2 つの成分が非常に高い成功率で抽出されるようになった。そこで, 因子画像にて, 肝全体が描出された場合, その機能成分はほぼ肝全体としての機能を表しているものと思われ, これはまさしく, 肝摂取排泄機能曲線(ヘパトグラム)ということになる。この因子分析より求めるヘパトグラムは, これまで報告されている ROI より求めたヘパトグラムと同じく, 健常者の場合, 2-exponential curve で表される¹⁾。すなわち,

$$C(t) = C_0 (e^{-K_{et}t} - e^{-K_{ut}t})$$

C: 計数率, C_0 : K_e に対する 0 時の C, K_e : 肝排泄率, K_u : 肝摂取率

われわれは, ヘパトグラムの解析法として, PT と T 1/2 の 2 つをパラメータとした。研究当初は,

これに加えて、Ku (肝摂取率) と Ke (肝排泄率) も解析の指標としていたが、病的肝においては、必ずしもヘパトグラムが 2-exponential curve を示さず、このような場合、指数関数近似で求める Ku, Ke の値はしばしば不正確な値となり、そのため、この2つのパラメータを採用せず、直接、ヘパトグラムより読み取れる時間成分である PT, T 1/2 のみを採用した。PT は摂取、排泄の両方の影響を受け、T 1/2 は $T 1/2 = \log 2 / Ke$ の関係にあるので、PT, T 1/2 の2つのパラメータのみでも十分、摂取、排泄の機能を評価できるものと思われる。このようにして因子分析より求めた PT, T 1/2 と ICG-R15 との相関をみたところ、いずれも比較的良好な正の相関が得られ、従来の ROI 法よりもよい相関を示した。また、各種びまん性肝疾患における PT, T 1/2 の分布をみても、健常者→慢性肝炎→代償性肝硬変→非代償性肝硬変の順に遅延する傾向がみられ、FA 法が ROI 法より優れているものと思われた。

諸家の報告^{1,3-5,9,10)} に比べ、ROI 法の成績がかなり悪かったのは、検討対象のほとんどにヘパトーマなどの SOL が存在していたことが関係しているものと思われる。健常者や肝内に SOL のない比較的肝障害の軽度な症例の場合は、従来の ROI 法でも十分、肝機能の指標となり得るヘパトグラムを作成できるが、肝右葉に大きな SOL が存在したり、肝内胆管や著明な胆管拡張がある場合、さらに、肝硬変が著明な症例の場合などにおいては、肝内の1つの ROI より求めたヘパトグラムにて全体肝としての機能を評価するのには多少無理があり、このような場合は特に、FA 法によるヘパトグラムが全体肝の評価法として有用となるものと思われる。

なお、ヘパトーマなどの SOL を1つの因子として抽出することは現時点では困難であった。これは、おそらく、これら SOL の RI count が低いために、因子分析の際の寄与率が低いことによるものと思われる。今後、SOL を1つの因子として抽出できるようになれば、その SOL の機能をより正確に評価できるようになり、質的診断、

治療効果の指標などに応用できるようになるかもしれない。

以上、因子分析によるヘパトグラムの有用性について述べたが、この方法は、さらに精度が高くなれば、ICG 検査にとって代わりうるものであると思われ、また、通常の肝胆道シンチグラフィを行った上で、この解析を行うのであるから、肝、胆道系の形態と機能の両面について有用な情報が得られることになり、临床上、きわめて有用な方法であるものと思われる。

VI. 結 論

1) 肝胆道シンチグラフィに因子分析の応用を試み、得られたヘパトグラムより肝機能の評価を試みた。

2) FA 法と ROI 法のヘパトグラムは、健常者の場合、ほぼ同様の波型を呈したが、ROI の近傍に SOL や胆嚢などが存在したり、高度の肝硬変などの場合、両者のヘパトグラムに解離がみられた。

3) ROI 法の場合、ROI の大きさや設定位置などによりヘパトグラムが変化し、再現性に欠けた。

4) FA 法によるヘパトグラムから算出される PT と T 1/2 は ICG-R15 と良好な相関を示し、ROI 法よりもよい相関を示した。

5) PT は FA 法、ROI 法いずれも健常者→慢性肝炎→代償性肝硬変→非代償性肝硬変の順に延長し、T 1/2 も FA 法ではおおむね同様の傾向を示したが、ROI 法では有意な傾向を示さなかった。

6) 現時点での因子分析ではヘパトーマなどの SOL を1つの因子として抽出することは困難であった。

7) 肝胆道シンチグラフィへの因子分析の応用は臨床的にきわめて有用な情報を与えてくれるものと思われる。

文 献

- 1) 柏木 徹, 東 正祥, 松田 裕之, 他: $^{99m}\text{Tc-N-pyridoxyl-5-methyltryptophan}$ 動態曲線の computer

- 解析による肝の機能診断. 肝臓 **25**: 1273-1280, 1984
- 2) Quarfordt SH, Hilderman HL, Valle D, et al: Compartmental analysis of sulfobromophthalein transport in normal patients and patients with hepatic dysfunction. *Gastroenterology* **60**: 246-255, 1971
 - 3) 檜林 勇, 石堂伸夫, 杉村和朗, 他: びまん性肝疾患における ^{99m}Tc -PMT による定量的肝機能解析法. 核医学 **21**: 41-44, 1984
 - 4) 山本 和高, 伊藤 秀臣, 森本 義人, 他: ^{99m}Tc -pyridoxylideneisoleucine による肝胆道機能の定量的評価. 核医学 **18**: 1459-1463, 1981
 - 5) 柏木 徹, 小泉岳男, 木村和文: 曲線回帰による肝 RI 動態曲線のコンピュータ解析. 核医学 **20**: 321-327, 1983
 - 6) 久田欣一, 川西 弘: アイソトープ標識化合物による肝機能検査法. 日本臨床 **19**: 1301-1308, 1961
 - 7) Kato-Azuma M: Tc-99m(Sn)-N-pyridoxylamines: A new series of hepatobiliary imaging agents. *J Nucl Med* **23**: 517-524, 1982
 - 8) Fritzberg AR, Klingensmith WC: Quest for the perfect hepatobiliary radiopharmaceutical. *J Nucl Med* **23**: 543-546, 1982
 - 9) 権 重祿, 中川 毅, 前田寿登, 他: Tc-99m PMT 肝胆道シンチグラフィの deconvolution analysis による検討. 核医学 **24**: 1303-1311, 1987
 - 10) 森本 義人, 朽尾 人司, 山田 明子, 他: ^{99m}Tc -pyridoxyl-5-methyltryptophan による肝, 胆道機能検査法の基礎的および臨床的検討. 核医学 **20**: 1361-1369, 1983
 - 11) 大竹英二, 松井謙吾, 池上 国, 他: 肝・胆道系診断薬 ^{99m}Tc -N-Pyridoxyl-5-methyltryptophan の臨床的検討. 画像診断 **3**: 265-270, 1983
 - 12) 渡辺幸康, 杉本寿美子, 小堀賢一, 他: ^{99m}Tc -N-ピリドキシル-5-メチルトリプトファンによる肝胆道シンチグラフィの検討. 核医学 **19**: 1589-1593, 1982
 - 13) Barber DC: The use of principal components in the quantitative analysis of gamma camera dynamic studies. *Phys Med Biol* **25**: 283-292, 1980
 - 14) Di Paola R, Bazin JP, Aubry F, et al: Handling of dynamic sequences in nuclear medicine. *IEEE Trans Nucl Sci NS-29*: 1310-1321, 1982
 - 15) Bazin JP, Di Paola R: Advances in factor analysis applications in dynamic function studies. In: Raynaud C, ed, *Nuclear medicine and biology*. Paris, Pergamon Press, 1982, pp. 35-38
 - 16) Samal M, Surova H, Karney M, et al: Enhancement of physiological factors in factor analysis of dynamic studies. *Eur J Nucl Med* **12**: 280-283, 1986

Summary

Evaluation of Hepatic Function by Hepatobiliary Scintigraphy Using Factor Analysis

Osamu SHIMOMURA, Mutsumasa TAKAHASHI, Akinori TSUJI,
Yoshikazu TAKAGI, Seiji TOMIGUCHI, Yukinori KOGA, Akihiro KOJIMA,
Masanori MATSUMOTO, Masafumi HARA and Yoshihisa HIROTA

Department of Radiology, Kumamoto University School of Medicine

Factor analysis of hepatobiliary scintigraphy using ^{99m}Tc -N-pyridoxyl-5-methyltryptophan (^{99m}Tc -PMT) was performed, and functional factor of liver parenchyma (FA-hepatogram) was obtained. Two parameters (peak time, T 1/2) were calculated from this hepatogram. A good correlation was obtained between these parameters and ICG-R15; furthermore, these parameters were prolonged in patients with normal volunteers, chronic hepatitis, compensated and decompensated

liver cirrhosis in this order.

Conventional hepatogram by ROI method (ROI-hepatogram) was not suitable for the evaluation of global liver function in condition such as a large intrahepatic mass, intrahepatic gall bladder, dilatation of biliary tree, and severe liver cirrhosis. But, even in such cases, FA-hepatogram was useful for the evaluation of global liver function.

Key words: Factor analysis, Hepatobiliary scintigraphy, ^{99m}Tc -PMT, Hepatogram.