

## 《原 著》

# 慢性肝疾患における肝血流シンチグラフィの意義 —肝組織所見との対比—

竹越 國夫\* 濱戸 光\*\* 遠山 龍彦\* 奥田 治爾\*

中沼 安二\*\*\*

**要旨**  $^{99m}\text{Tc-Sn}$  colloid による Radionuclide angiography を用いて、門脈血成分／肝動脈血成分+門脈血成分比(門脈血成分比)を測定し、慢性肝疾患における臨床的意義を検討した。健康成人および慢性肝疾患における門脈血成分比は、健康成人  $74.5 \pm 7.3\%$  ( $n=8$ )、慢性肝炎  $58.8 \pm 9.2\%$  ( $n=17$ )、肝硬変  $38.7 \pm 18.4\%$  ( $n=23$ ) であり、後者ほど有意に低値であった。アルコール性肝疾患の門脈血成分比は  $52.7 \pm 23.7\%$  とばらつきが大きく、また同疾患では、病初期に門脈血成分比の低い例で 1~2か月後に同値が回復した。さらに肝組織所見との対比上、アルコール性肝疾患の門脈血成分比は、肝線維化および肝細胞腫脹の程度と相關した。以上、本法は非侵襲的かつ簡便に肝血流分析が可能で、慢性肝疾患、特にアルコール性肝疾患の診断・病状経過の把握に有用である。

## I. はじめに

慢性肝疾患における肝血流分析の臨床的意義は診断から治療まで幅広いものがある。その測定方法には、電磁量計やドップラーによる直接測定法と、色素や RI などによる間接測定法があるが、日常臨床の場では、簡単かつ非侵襲的に行える間接測定法がよく用いられる。近年、非観血的に Radionuclide angiography を用いて、肝動脈血成分と門脈血成分の比の測定が行われ<sup>1~6)</sup>、臨床応用されているが、未だ慢性肝疾患における同法の臨床的意義は十分に検討されていない。今回著者は、Fieming ら<sup>4)</sup>の Radionuclide angiography を用いた肝動脈-門脈血成分比測定法を簡略化<sup>7)</sup>し、慢性肝疾患における本法の臨床的意義を肝

組織所見と対比して検討したので報告する。

## II. 対象および方法

**対象** 肝硬変 23 例、慢性肝炎 17 例、アルコール性肝障害 15 例および健康成人 8 例の計 63 例を対象とした。慢性肝炎およびアルコール性肝障害は全例肝生検で確認され、また、肝硬変は腹腔鏡あるいは画像診断により診断された。

**測定原理および方法** 原理は、静脈内に bolus で注入した  $^{99m}\text{Tc-Sn}$  colloid は心・肺を通じて全身に拡散し、初回循環で通過した各臓器の  $^{99m}\text{Tc-Sn}$  colloid はその臓器の動脈血流を反映する。肝・脾を循環する  $^{99m}\text{Tc-Sn}$  colloid については、初回循環のうち 80% 位が網内系細胞に摂取される。一般に門脈血流は腸間膜靜脈と脾靜脈から成るが、本法では脾を経由する colloid は脾の網内系細胞に摂取されるため脾静脈の影響を無視し得る。よって本法による門脈血成分は、心の再循環時、すなわち腸間膜動脈より腸管を経た血流が全て肝内に到達する時点での肝内 colloid より、肝動脈血成分を除したものと判断した。

方法は、早朝空腹とした被検者を背臥位とし、

\* 高岡市民病院内科

\*\* 富山医科薬科大学放射線科

\*\*\* 金沢大学医学部第二病理

受付：63年10月6日

最終稿受付：元年2月10日

別刷請求先：富山県高岡市宝町4-1 (〒933)

高岡市民病院内科

竹 越 國 夫

右外頸静脈より  $^{99m}\text{Tc}$ -Sn colloid 15 mCi を bolus に注入し、胸・腹部に固定したシンチカメラ(島津製 LFOV)からのデータを核医学データ処理装置(島津製シンチパック 70 A)に収集した。関心領域(ROI)を右肺・左心室・右腎および肝右葉に設定し(Fig. 1A), 各領域について1秒ごと60秒間のカウントを求め time activity curve を描いた。なおスムージングは3点加重平均法を用いた。肝血流の分析は Fleming らの方法を簡略化し, Fig. 1B のごとく、腎の time activity curve のピーク時における肝でのカウント A を肝動脈血成

分とし、心の time activity curve の再循環におけるピーク時の肝でのカウント A+P を肝動脈血成分 A と門脈血流成分 P の和とした。門脈血成分比( $Q_p$ )は  $P/(A+P) \times 100\% (1)$  で算出した。以上のデータ処理は全てコンピュータにて行った。なお放射性薬剤が bolus に注入されたか否かは、心の初回循環における time activity curve の鋭さによった。すなわち半値幅が12.5秒以上の症例は bolus 不良例と考え対象より除外した。本法で全症例中、アルコール性肝硬変とアルコール性肝線維症の2例で  $Q_p$  の値が負となったので、それらの症例では  $Q_p=0\%$  とした。またアルコール性肝硬変およびアルコール性肝障害で病初期  $Q_p$  低値例では、1~2か月後の治癒期に再度肝血流シンチグラフィを行った。

**肝組織所見および分類** 慢性肝炎17例を chronic persistent hepatitis (CPH) 3例, chronic active hepatitis (CAH) 6例, CAH に bridging fibrosis 7例, CAH に liver cirrhosis 1例の計4段階に分類した。またアルコール性肝障害15例はアルコール性肝炎2例とアルコール性肝線維症13例であり、以下の肝組織所見8項目の程度分類を行った。すなわち、1) Fibrosis; (+) mild 6例, (++) moderate 7例, (++) with liver cirrhosis 2例, 2) Fatty changes; (-) 10例, (+) 5例, 3) Liver cell swelling; (-) absent 9例, (+) mild 3例, (++) severe 2例, 4) Mallory bodies; (-) 13例, (+) 2例, 5) Giant mitochondria; (-) 12例, (+) 3例, 6) Bile plug; (-) 11例, (+) 4例, 7) Inflammatory change; (-) absent 1例, (+) mild 10例, (++) severe 4例, 8) Cobble stone appearance; (-) absent 6例, (+) mild 7例, (++) severe 1例などである。これら肝組織所見のうち、Liver cell swelling と Cobble stone appearance の程度については、1症例で標本が不備なため判定し得ず対象から除外したため、合計例数が14例となった。なお、アルコール性肝障害の肝生検は入院約1か月後の治癒期に行ったものである。

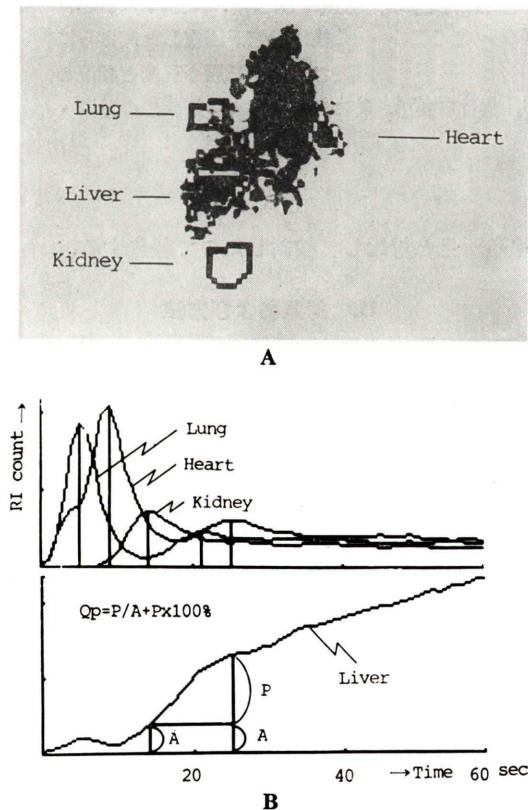


Fig. 1 (A) Anterior view of radionuclide angiography. Regions of interest corresponding to the right lung, left ventricle, right kidney and right lobe of the liver. (B) Time activity curve of the lung, heart, kidney and liver. A: Hepatic arterial blood flow. P: Portal venous blood flow. A+P: Total hepatic blood flow. QP: Portal venous ratio of the total hepatic flow.

### III. 成 績

#### 1. 慢性肝疾患および健康成人の門脈血成分比 (Fig. 2)

門脈血成分比は、肝硬変では  $38.7 \pm 18.4\%$ 、慢性肝炎では  $58.8 \pm 9.7\%$ 、アルコール性肝障害では  $52.7 \pm 23.7\%$  であり、健康成人の  $74.5 \pm 7.3\%$  に比し有意に低値であった。さらに、慢性肝疾患間の門脈血成分比を比較すると、非代償期肝硬変では  $29.3 \pm 19.3\%$ 、代償性肝硬変では  $49.0 \pm 10.4\%$ 、慢性肝炎では  $58.8 \pm 9.7\%$  と後者ほど有意に高値であった。アルコール性肝障害の門脈成分比は  $52.7 \pm 23.7\%$  とばらつきが大きく、非代償期肝硬変の門脈血成分比より有意に高値であったが、代

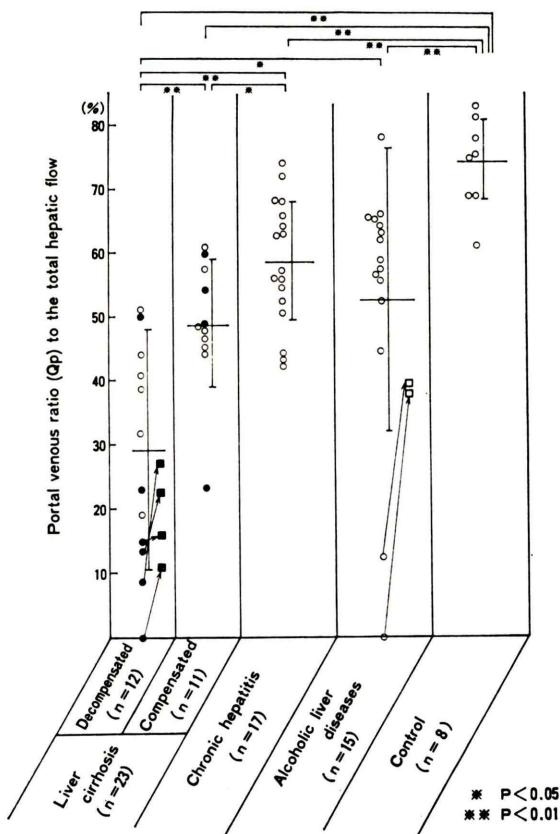
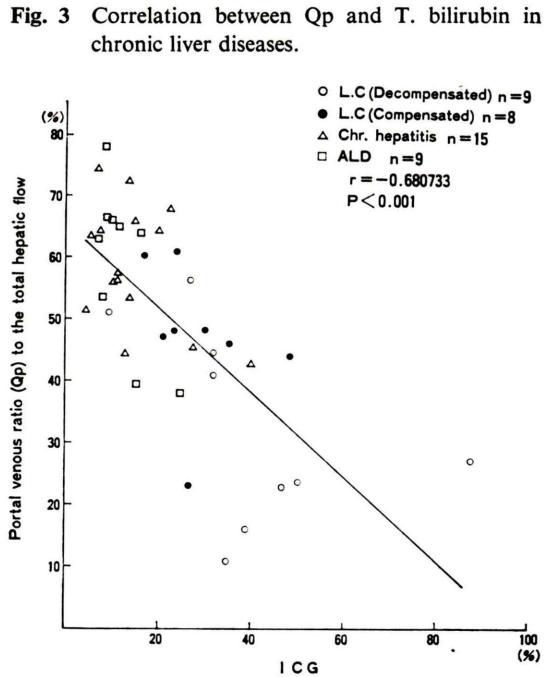
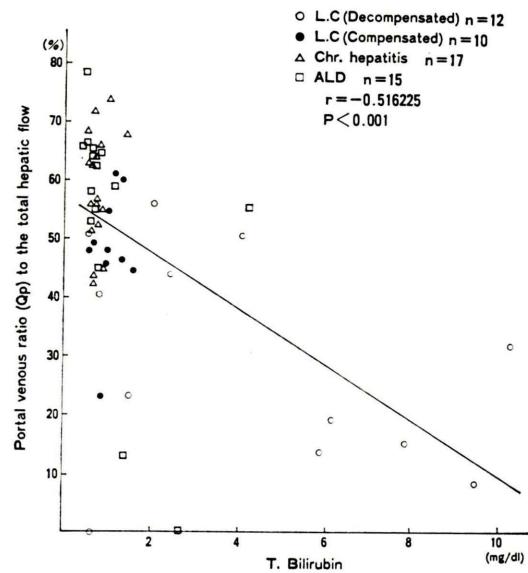


Fig. 2 Qp of control subjects and chronic liver diseases. ●: Alcoholic liver cirrhosis. ■, □: Qp at healing stage.

償期肝硬変および慢性肝炎の門脈血成分比と有意差はなかった。また、アルコール性肝障害では病初期に門脈血成分比の低い例で、1~2か月後に同値が回復した。



## 2. 門脈血成分比と臨床検査所見との相関

門脈血成分比と総ビルビリン値(Fig. 3)およびICG<sub>15</sub>(Fig. 4)との相関は、おのおの  $r = -0.516$  および  $r = -0.681$  と高い負の相関が見られた。門脈血成分比を内視鏡分類に基づく食道静脈瘤の程度別に見ると(Fig. 5)，食道静脈瘤0群では  $57.3 \pm 12.4\%$ ，I群では  $50.9 \pm 12.0\%$ ，II群では  $36.7 \pm 17.3\%$ ，III群では  $36.6 \pm 16.0\%$  であり、II群およびIII群は0群に比し有意に低値であった。

## 3. 門脈血成分比と肝組織所見の対比

慢性肝炎について、門脈血成分比を肝組織上4段階別に見ると、CPHでは  $62.0 \pm 6.8\%$ ，CAHでは  $57.1 \pm 6.0\%$ ，CAH c bridging fibrosisでは  $58.2 \pm 13.9\%$ ，CAH c liver cirrhosisでは  $64.0\%$  であり、4段階別に有意差はなかった。次にアルコール性肝障害について、門脈血成分比を

方法で述べた肝組織所見8項目にわたり程度別に検討すると、hepatic fibrosisとLiver cell swellingの2項目で負の相関関係が見られた。すなわち、アルコール性肝障害では、hepatic fibrosisの程度をFibrosis c lobular disturbance, Fibrosis moderate, およびFibrosis mildの3段階に分類すると、おのおの門脈血成分比は前者ほど低値であり(Fig. 6)，またLiver cell swellingの程度をsevere, mildおよびabsentの3段階に分類すると、おのおの門脈血成分比は前者ほど低値であった(Fig. 7)。以上、アルコール性肝障害における門脈血成分比は、肝組織所見との対比から、慢性所見である肝線維化に加えて、比較的急性所見である肝細胞腫脹の程度を反映していた。

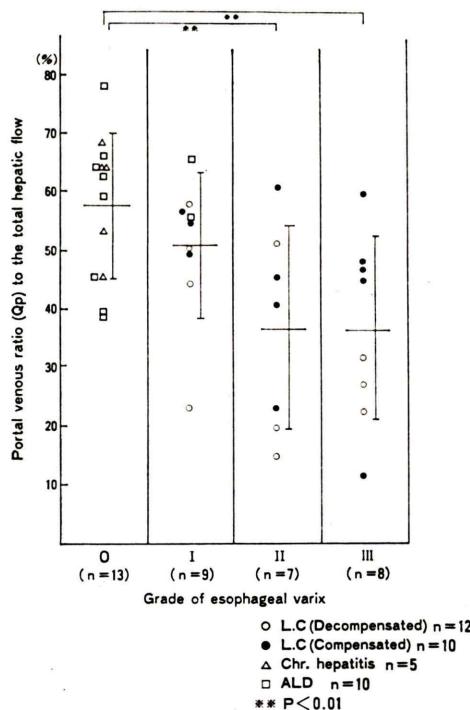


Fig. 5 Correlation between Qp and esophageal varix in chronic liver diseases.

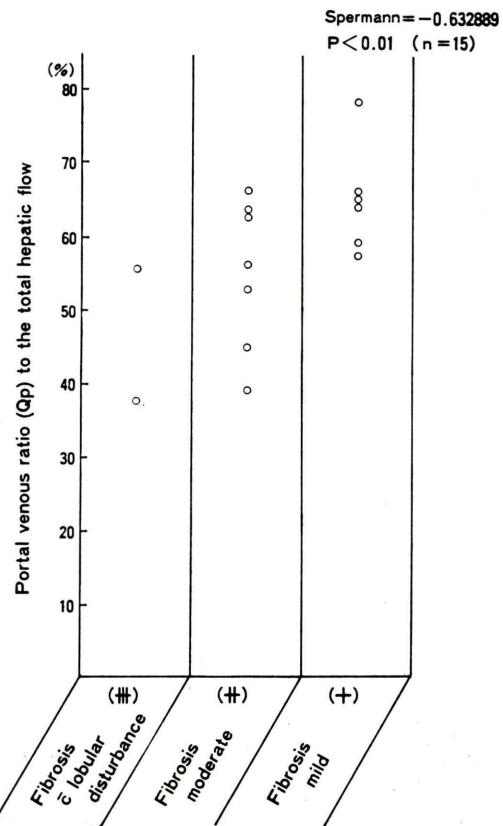


Fig. 6 Correlation between Qp and hepatic fibrosis in alcoholic liver diseases.

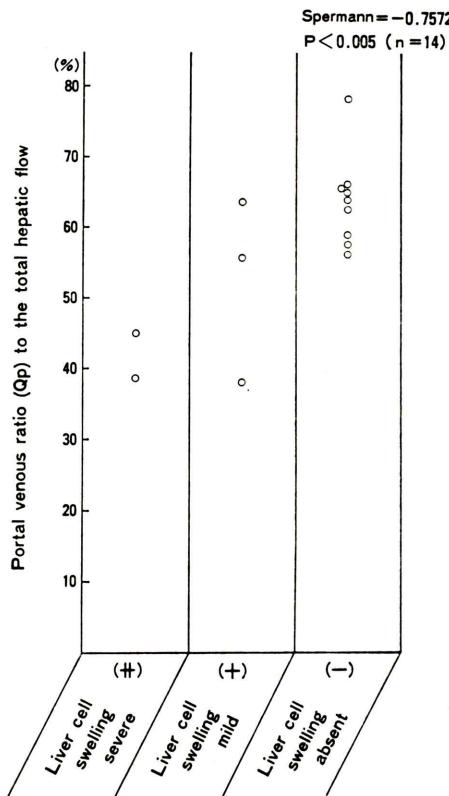


Fig. 7 Correlation between  $Q_p$  and liver cell swelling in alcoholic liver diseases.

#### IV. 考 察

慢性肝疾患における肝血流分析、特に門脈血成分比の測定は、その診断・治療効果の判定・病状経過観察・病態把握などに有用である。近年、非侵襲性で簡便な測定方法である Radionuclide angiography が行われている<sup>1~6)</sup>。使用する放射性薬剤として、初期には  $^{131}\text{I}$ -ヒト血清アルブミン<sup>3)</sup>・ $^{198}\text{Au}$ -colloid<sup>9)</sup>などが用いられていたが、近年は  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -phytate<sup>2,3,5,6)</sup>・ $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -sulfur<sup>1,4)</sup>などが用いられている。門脈血成分比の算出方法は報告者により異なり<sup>1~5)</sup>、うち Fleming ら<sup>4)</sup>は心・脾・左腎における 3 臓器の time activity curve の初回循環および再循環時の肝での放射活性をそれぞれ肝動脈血成分および肝動脈血成分+門脈血成分とした。彼らは、肝動脈血流の終点と門脈血流の初期

点の境界および門脈血流の終点のあいまいさを少なくするため 3 点の平均をとった。しかし、実際には Fleming らの脾・左腎の time activity curve の再循環時のピークは不鮮明であった。

われわれは<sup>7)</sup>、放射性薬剤として、Radionuclide angiography 後に通常の肝シンチも行える  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Sn colloid を用い、また門脈血成分比の算出方法は Fleming らの方法を簡略化した。すなわち肝動脈血成分を右腎の time activity curve のピーク時における肝での count とし、また肝動脈血成分+門脈血成分を心の time activity curve の再循環時におけるピーク時の肝での count とした。本法による健康成人 8 例の門脈血成分比は  $74.5 \pm 7.3\%$  であり、従来より報告<sup>10)</sup>されている門脈血成分比約 74% とほぼ一致する成績であり、本法の正当性が確認された。なお、アルコール性肝硬変とアルコール性肝線維症の 2 症例で肝動脈血流と門脈血流の境に屈曲部が出現し、しかも門脈血流の終点における放射活性は肝動脈血流の終点の放射活性より低値であったため、 $Q_p$  の値が負となった。 $Q_p$  の値が負となる理由として、アルコール性肝疾患では、肝動脈と門脈が短絡し、その結果、門脈血流のうっ滞や逆流が見られることがあり<sup>11)</sup>、また  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Sn colloid が肝を 1 回循環する時に必ずしも 100% 摂取 (extraction efficiency) されるものではなく、特に肝疾患では、extraction efficiency が健康成人と異なり、肝動脈と門脈の間でも異なる<sup>4)</sup>ことなどがあげられる。

慢性肝疾患における門脈成分比について、著者の検討では、慢性肝炎から代償性肝硬変・非代償性肝硬変へと病期が進展するに従い、おのおの  $58.8 \pm 9.2\%$ 、 $49.0 \pm 10.4\%$ 、 $29.3 \pm 19.3\%$  と後者ほど低値であった。さらに門脈成分比と臨床検査所見との相関を見ると、総ビリルビンおよび ICG<sub>15</sub> と高い負の相関があり、また食道静脈瘤の程度別に門脈成分を見ると、食道静脈瘤 II・III 群は 0 群に比し有意に低値であった。これらの結果から、門脈血成分比は慢性肝疾患の肝機能障害および門脈圧亢進をある程度反映するという従来の報告<sup>3,5,6)</sup>を再確認した。

慢性肝疾患のうちアルコール性肝疾患の門脈血成分比は  $52.7 \pm 23.7\%$  とばらつきが大きく、また同疾患では病初期に門脈血成分比の低い例で、1~2か月後に同値が回復した。アルコール性肝疾患におけるこれらの特徴を解決するため、門脈血成分比と肝組織所見を対比すると、門脈血成分比は慢性所見である肝線維化と比較的急性所見である肝細胞腫脹の程度を反映していた。一般に、アルコール性肝炎<sup>12)</sup>またはアルコール性肝線維症<sup>13)</sup>では、肝硬変ほどではないが門脈圧亢進をきたすことがあり、われわれの2症例でも grade 1 の食道静脈瘤が見られた。アルコール性肝障害の肝組織所見のうち肝線維化<sup>13)</sup>および肝細胞腫脹<sup>14,15)</sup>は門脈圧亢進に関連していることから、同疾患における門脈血成分比異常は比較的短期に変化する門脈圧亢進を反映しているものと考えられた。なお本研究では、門脈血成分比と肝生検に基づく組織像との間には約1か月間の時間的ずれがあり、治療前の組織像は治療期のそれよりも、もっと変化が大であるものと思われ、この点も考慮する必要がある。以上、<sup>99m</sup>Tc-Sn colloid の Radionuclide angiography を用いた門脈血成分比の測定は慢性肝疾患、特にアルコール性肝疾患の診断・病状経過の判定などに有用であることも強調したい。

## V. 結 語

慢性肝疾患において<sup>99m</sup>Tc-Sn colloid の Radionuclide angiography を用いた門脈成分／肝動脈血成分+門脈血成分比(門脈血成分比)の測定を行い、以下の結果を得た。

1) 健康成人および慢性肝疾患における門脈血成分比は、健康成人  $74.5 \pm 7.3\%$ 、慢性肝炎  $58.8 \pm 9.2\%$ 、代償性肝硬変  $49.0 \pm 10.4\%$ 、非代償性肝硬変  $29.3 \pm 19.3\%$  であり、後者ほど有意に低値であった。

2) 門脈血成分比と総ビリルビンおよびICG<sub>15</sub>との相関は、おのおの  $r = -0.516$  および  $r = -0.681$  と高い負の相関が見られた。また門脈血成分比を食道静脈瘤の程度別に見ると、II群およびIII群は0群に比し有意に低値であった。

3) アルコール性肝疾患の門脈血成分比は  $52.7 \pm 23.7\%$  とばらつきが大きく、また同疾患では病初期に門脈血成分比の低い例で、1~2か月後に同値が回復した。

4) アルコール性肝疾患において、門脈血成分比と肝組織所見を対比すると、門脈血成分比は肝線維化および肝細胞腫脹の程度と相關した。

## 文 献

- Boyd RO, Stadnik RC, Barnett CA, et al: Quantitative hepatic scintigraphy. Clin Nucl Med 3: 478-484, 1978
- Sarper R, Fajman WA, Ripins EB, et al: A non-invasive method for measuring portal venous/total hepatic blood flow by hepatosplenic radionuclide angiography. Radiology 41: 179-184, 1981
- Biersack HJ, Torres J, Thelen M, et al: Determination of liver and spleen perfusion by quantitative sequential scintigraphy: Results in normal subjects and in patients with portal hypertension. Clin Nucl Med 6: 218-220, 1981
- Fleming JS, Ackery DM, Walmsley BH, et al: Scintigraphic estimation of arterial and portal blood supplies to the liver. J Nucl Med 24: 1108-1113, 1983
- 塩見 進, 篠輪孝美, 黒木哲夫, 他: Radionuclide angiography を用いた肝血流動態測定法の検討. 肝臓 26: 229-235, 1985
- 平田和文, 遠藤 浩, 仁科恭一郎, 他: <sup>99m</sup>Tc-phytate を用いた各種肝疾患における肝血流動態の分析. 肝臓 26: 74-79, 1985
- Seto H, Futatuya R, Kamei T, et al: Quantitative assessment of portal venous flow and splenic reflux ratios by 1st pass hepatic angiography with Tc-99m Sn colloid, using height ratio technique. The 3rd Asia and Oceania congress of nuclear medicine, Seoul, 1984, p. 206
- Mena I, Bennett LR, Kivel R, et al: Determination of cardioportal circulation time by external scintillation counting. Am J Dig Dis 4: 19-28, 1954
- Ueda H, Unuma T, Iio M, et al: Measurement of hepatic arterial and portal blood flow and circulation time via hepatic artery and portal vein with radioisotope. Jpn Heart J 3: 154-166, 1962
- Schenk W, McDonald JC, McDonald K, et al: Direct measurement of hepatic blood flow in surgical patients. Ann Surg 156: 463-471, 1962
- Rector WG Jr, Hoefs JC, Hossack KF, et al: Hepatofugal portal flow in cirrhosis: Observations on hepatic hemodynamics and the nature of the

- arterioportal communications. *Hepatology* **8**: 16-20, 1988
- 12) Reynolds TB, Hidemura R, Michel H, et al: Portal hypertension without cirrhosis in alcoholic liver disease. *Ann Intern Med* **70**: 497-506, 1969
- 13) Krogsgaard K, Gluud C, Henriksen JH, et al: Correlation between liver morphology and haemodynamics on alcoholic liver disease. *Liver* **5**: 173-177, 1985
- 14) Israel Y, Britton RS, Orrego H: Liver cell enlargement induced by chronic alcohol consumption: Studies on its causes and consequences. *Clin Biochem* **15**: 189-192, 1982
- 15) Blendis LM, Orrego H, Crossley IR, et al: The role of hepatocyte enlargement in hepatic pressure in cirrhotic and noncirrhotic alcoholic liver disease. *Hepatology* **2**: 539-546, 1982

### Summary

#### **The Clinical Usefulness of Portal Venous Flow Ratio by Hepatic Angiography with $^{99m}$ Tc-Sn Colloid in Chronic Liver Diseases: A Comparison with Histological Finding**

Kunio TAKEGOSHI\*, Hikaru SETO\*\*, Tastuhiko TOHYAMA\*,  
Kohji OKUDA\* and Yasuni NAKANUMA\*\*\*

\*The Department of Internal Medicine, Takaoka City Hospital, Toyama

\*\*The Department of Radiology, Toyama Medical and Pharmacological University, Toyama

\*\*\*The Second Department of Pathology, Kanazawa University, Ishikawa

The ratio of portal venous to hepatic blood flow was measured in chronic liver diseases by radionuclide angiography with  $^{99m}$ Tc-Sn colloid and its clinical value was discussed. The ratio was proportionally decreased to the progression of the diseases (normal  $74.5 \pm 7.3\%$ , chronic hepatitis  $58.8 \pm 9.2\%$ , compensated liver cirrhosis  $49.0 \pm 10.4\%$ , decompensated liver cirrhosis  $29.3 \pm 19.3\%$ ). In alcoholic liver diseases, the standard deviation of the ratio was large as  $52.7 \pm 23.7\%$ , and the low ratio in the early period of the disease increased

within one or two months as the disease recovered. In comparison with the histological findings of the liver, the ratio in the alcoholic liver diseases was well correlated with the severity of liver fibrosis and liver cell swelling. In conclusion, this noninvasive and simple method is valuable in diagnosing the chronic liver disease, especially alcoholic liver diseases, and also in estimating its clinical course.

**Key words:** Radionuclide angiography, Hepatic scintangiography,  $^{99m}$ Tc-Sn colloid, Alcoholic liver diseases.