

《原 著》

Rutland 法による肝内シャントの測定

権 重禄* 中川 肇** 多上 智康** 前田 寿登****
 北野外紀雄*** 佐久間 肇** 中村 和義**

要旨 $^{99m}\text{Tc-PMT}$ 肝胆道イメージングのデータを Rutland 法により解析し, uptake constant と血中バックグラウンドの割合から肝内シャント率を測定した。さらに血中クリアランス法で求めた有効肝血流量を用いて、シャント量、全肝血流量を求めた。正常例 15 例のシャント率、シャント量、全肝血流量の平均値と標準偏差は、それぞれ、 $18.4 \pm 5.4\%$, $137.8 \pm 49 \text{ ml/min}$, $753 \pm 83.2 \text{ ml/min}$ であった。慢性肝炎 8 例では、それぞれ、 $35.2 \pm 2.6\%$, $276 \pm 55.4 \text{ ml/min}$, $794.1 \pm 119.4 \text{ ml/min}$ であり、肝硬変例 12 例では、それぞれ、 $51.4 \pm 12.6\%$, $353.9 \pm 141.3 \text{ ml/min}$, $685.6 \pm 174.8 \text{ ml/min}$ であって、シャント率、シャント量とともに慢性肝炎、肝硬変群では、正常例に比し、0.1% の危険率で有意に増加し、有効肝血流量は、0.1% の危険率で有意に低下し、全肝血流量には、有意の変動はみられなかった。シャント率と有効肝血流量との間には相関係数 -0.842 の良好な逆相関が認められた。本法は、疾患の鑑別診断、重症度の判定、種々の病態生理の検討に有用と思われる。

I. はじめに

肝血流量の表現には全肝血流量 (THBF) と有効肝血流量 (EHBF) の 2 種類の方法が用いられる。前者は肝動脈、門脈から流入するすべての血流を含み、後者は前者のうち肝細胞あるいは細網内皮系細胞の機能に寄与する血流を示す¹⁾。EHBF が肝機能のよい指標であることはよく知られており、古くから放射性コロイドや色素を用いて測定され広く臨床に応用してきた。最近開発された $^{99m}\text{Tc-(Sn)-N-pyridoxyl-5-methyltryptophan}$ ($^{99m}\text{Tc-PMT}$) は静注投与後急速に肝に集積し、肝外の臓器への集積、尿中排泄率が低いこと^{2,3)} か

ら肝胆道イメージングと併せて EHBF を測定するのに有用である^{4~7)}。

肝障害が進行すると肝内纖維化、肝細胞壊死および機能低下とともに門脈、肝動脈、肝静脈の間に異常吻合が生じ、血中の物質が肝細胞に利用されないで肝を通過し、いわゆる肝内シャント血流が増加することが知られている^{8~10)}。このシャント血流を測定することができると、EHBF と合計することにより THBF を求めることができる。

われわれは先に $^{99m}\text{Tc-PMT}$ 肝胆道イメージデータの deconvolution analysis^{11~14)} により肝内通過時間の測定^{4,5)}、および EHBF の測定⁶⁾を行ったが、その処理上の技術として Rutland 法¹⁴⁾により伝達関数の initial height (入力関数のうち臓器に集積する割合を示す) を求めた。この Rutland 法により、臓器を通過する血中のトレーサを臓器に集積するものと血中バックグラウンドとに分離し、お互いの割合を求めることができる。今回、われわれは $^{99m}\text{Tc-PMT}$ による肝胆道イメージングデータを Rutland 法により解析してシャント血流の割合を求め、血中クリアランスから求めた

* 中国医科大学核医学科

** 三重大学医学部放射線科

*** 三重大学医学部附属病院中央放射線部

**** 藤田学園保健衛生大学衛生学部診療放射線技術科
受付: 2 年 6 月 6 日

最終稿受付: 2 年 9 月 19 日

別刷請求先: 三重県津市江戸橋 2-174 (番号 514)

三重大学医学部放射線科

中 川 肇

EHBFを用いてシャント血流量、THBFを算出して各種肝疾患の診断に応用したので報告する。

II. 対象と方法

肝疾患の既往歴がなく、肝機能に異常を認めない三重大学生および職員の健常者15例、慢性肝炎8例、肝硬変12例、計35例を対象とした。診断は、大部分の症例は腹腔鏡による組織所見から行ったが、一部の症例については、生化学所見、肝シンチグラム、臨床所見から行った。

使用した装置は、東芝製 GCA-401-5型ガンマカメラおよびGMS-90型オンライン核医学データ処理装置である。

方法は、^{99m}Tc-PMT、1-2 mCiを急速静注後1分ごとの経時的イメージデータを64×64マトリックスで、患者の前面から、1時間収集した。その間、経時的に採血して、血中クリアランスから有効肝血流量を測定した。データ解析に用いたRutland法は、(1)式のように経時に肝に流入する血中放射能I(t)のうち、肝に集積する割合をK、肝を通過する割合をFとして、肝に集積する放射能を血中放射能曲線の積分、肝を通過する放射能を血中放射能曲線として、その和をヘパトグラムL(t)として表したものである。ここで、血中放射能曲線として、心領域の時間放射能曲線(T-A曲線)を用いた。この両辺をI(t)で除することにより、(2)式で示される一次関数が得られ、その傾きからuptake constant即ち、有効肝血流量の割合K、切片からシャントの割合Fが求められる。

$$L(t) = K \int_0^t I(t) dt + FI(t) \quad (1)$$

$$\frac{L(t)}{I(t)} = K \frac{\int_0^t I(t) dt}{I(t)} + F \quad (2)$$

L(t) : Hepatogram

I(t) : Blood curve (Cardiac T-A curve)

K : Uptake constant

=EHBF factor

F : Blood background factor

=Shunt factor

さらに、このKとFからシャント率(R)が(3)式により求められ、経時的採血によるクリアランスから求めたEHBFを用いて(4)式によりシャント量を求めた。THBFは、(5)式によりシャント量とEHBFの和から求められた。

$$\text{Shunt rate (R)} = \frac{F}{K+F} \quad (3)$$

$$\text{Shunt amount} = \frac{EHBF \cdot R}{I - R} \quad (\text{ml/min}) \quad (4)$$

$$\text{全肝血流量 (THBF)} = \text{Shunt amount} + \text{有効肝血流量 (EHBF)} \quad (\text{ml/min}) \quad (5)$$

実際の患者測定で得たデータの処理に際しては、Fig. 1に示すように適当な時刻のイメージで、心、肝(胆嚢領域を含まない肝右葉)および腹部バックグラウンドのROIをとり、T-A曲線を作成した。この心領域のT-A曲線を血中放射能曲線I(t)とし、ヘパトグラムとしては、肝領域のT-A曲線から同じ大きさの腹部バックグラウンドROIのT-A曲線を減算した曲線を使用してRutland法による解析に用いた。

III. 結 果

Figure 2に正常例の時間放射能曲線(T-A曲線)を示す。上から順に肝のT-A曲線、心のT-A曲線、バックグラウンドのT-A曲線を示す。

Figure 3は、本例におけるRutland法による直線近似法を示す。y軸上にL(t)/I(t)、x軸上に $\sum_{\tau=1}^t I(\tau)/I(t)$ をとって、順次プロットしたものである。静注後1~2分は、血中でのトレーサーのmixingが不十分なため、心と肝内の放射能濃度が異なり、(1)式および(2)式の関係が成立せず、直線からはずれる傾向があり、全症例とも4分から6分までの値を直線近似した。本例では、ほぼ原点の近くを通り、切片、すなわち、シャント率の割合は低いことを示す。本例のシャント率とシャント量は、それぞれ、11.2%，85 ml/minであった。

Figure 4は、慢性肝炎例を示す。肝のT-A曲線は、緩やかに下降し、バックグラウンドもやや高くなっている。Fig. 5は、Rutland法の直線近

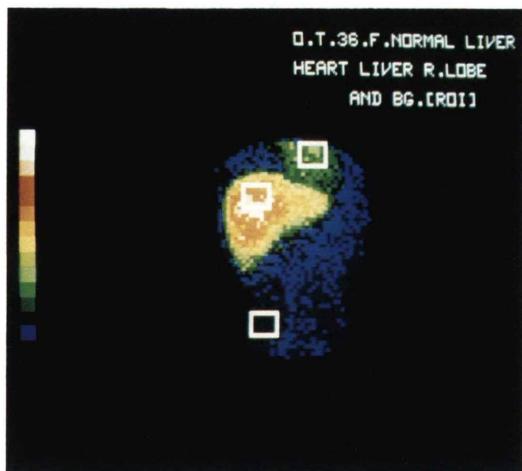


Fig. 1 Region of interest (ROI) selection for time-activity curves over the heart, liver and abdomen (background).

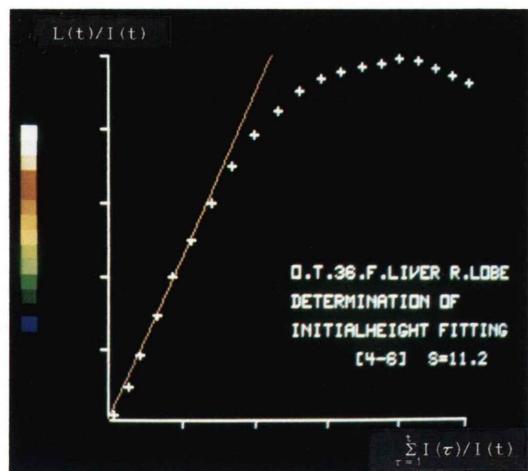


Fig. 3 A diagram for the estimation of the fraction of EHBF (slope) and the shunt flow (intercept) by the Rutland's method (case 1). A straight line was generated by the least square fitting of the points for 4 to 6 min.

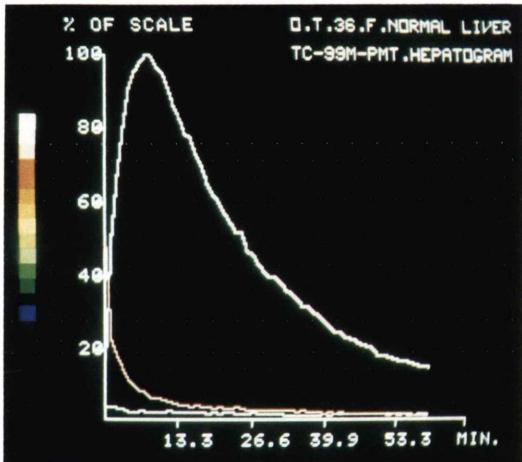


Fig. 2 Time-activity curves for the ROI over the liver, heart and background in a case of normal control (case 1).

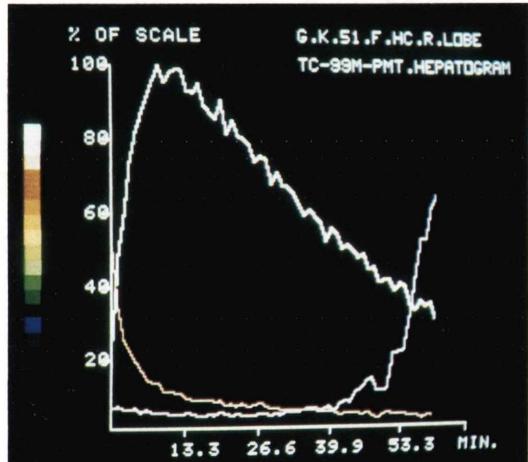


Fig. 4 Time-activity curve for the ROI over the liver, heart and background in a case with chronic hepatitis (case 2).

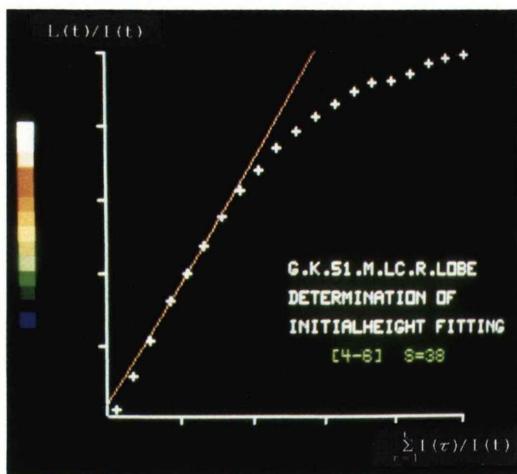


Fig. 5 A diagram for the analysis by the Rutland's method in the case 2. The line shows a slope more depressed and an intercept more increased.

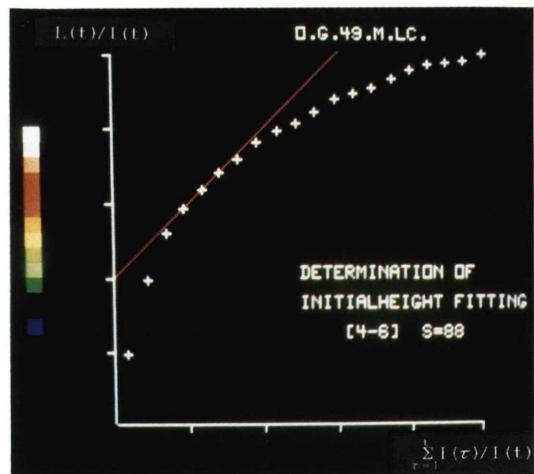


Fig. 7 A diagram for the analysis by the Rutland's method in the case 3. The line shows a slope markedly depressed and an intercept markedly increased.

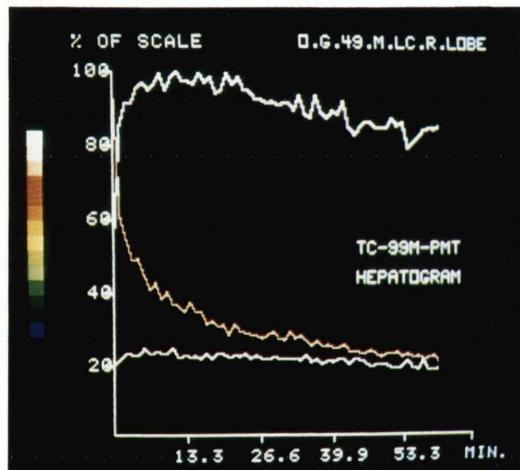


Fig. 6 Time-activity curves over the liver, heart and background in a case with liver cirrhosis (case 3). The background activity is relatively increased.

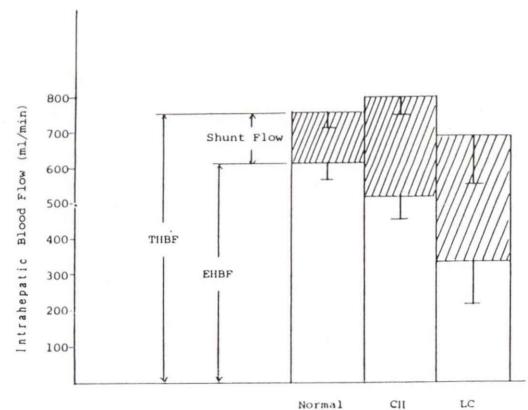


Fig. 8 A schematic representation of the results shown in Table 1. The vertical bars show the standard deviation.

Table 1 Estimates of the shunt, effective and total liver blood flow in various diffuse liver diseases

Diagnosis	No. of cases	Shunt (%)	Shunt (ml/min)	EHBF (ml/min)	THBF (ml/min)
Control	15	18.4± 5.4†	137.8± 49.0	615.2± 59.7	753.0± 83.2
Chronic hepatitis	8	35.2± 2.6***	278.0± 55.4***	517.3± 68.4***	794.1± 119.4
Liver cirrhosis	12	51.4±12.6***	353.9±141.3***	331.6±117.8***	685.6±174.8

† Mean±SD ***p <0.001

似を示す。1, 2, 3 分の値は直線からはずれており、4 分から 7 分までは直線上にのっている。本例は、直線の傾きが比較的低く、切片が大きいので、シャント率はやや高くなる。本例のシャント率とシャント量は、それぞれ、38.6%, 359 ml/min であった。

Figure 6 は、肝硬変例を示す。肝の T-A 曲線は平坦で、バックグラウンドは相対的に高くなっている。Fig. 7 は、Rutland 法の直線近似を示す。1, 2, 3 分は直線から著しくはずれ、4 分から 6 分までを直線近似した。本例は、直線の傾きが低く、切片が大きいのでシャント率は著しく高くなっている。本例のシャント率とシャント量は、それぞれ、88%, 660 ml/min であった。

Table 1 は、健常者 15 例、慢性肝炎 8 例、肝硬変 12 例で求めたシャント率、シャント量、EHBF、THBF の平約値および標準偏差を示す。健常者ではシャント率 18.4±5.4%, シャント量 137.8±49.0 ml/min, EHBF 615.2±59.7 ml/min, THBF 753.0±83.2 ml/min の値を示した。シャント率、シャント量とともに慢性肝炎、肝硬変群では健常者群に比し、0.1% の危険率で有意に増加し、EHBF は、それぞれで、0.1% の危険率で有意に低下し、THBF には有意の変動はみられなかった。

Figure 8 は、以上の成績をグラフに示したものである。健常者群に比し、慢性肝炎、肝硬変と進むにつれて、順次 EHBF は低下し、シャント量は増加し、THBF の変動は少ないことが視覚的に観察される。標準偏差を縦線で示すが肝硬変以外は、比較的変動が少ない分布が示された。

Figure 9 は、シャント率と EHBF との関係を示す。両者間には相関係数 -0.842 の良好な逆相関 (p<0.001) が認められ、EHBF が低下するほど

シャント率が増加することが示された。

Figure 10 は、シャント量と EHBF との相関を示す。両者間には、相関係数 -0.549 の有意の逆相関 (p<0.001) が認められ、EHBF が低下するにつれて、シャント量は増加することが示された。このうち、左下に相関からはずれる 3 例は、EHBF の低下にもかかわらず、シャント量の増加が少ないため、THBF が低下した例と判定される。

Figure 11 には、シャント量と THBF との関係を示す (原点を通る直線の傾きがシャント率を示す) が、直線で境界を示したように健常者群、慢性肝炎、肝硬変が分れて分布し、慢性肝炎のみでは、相関係数 0.958 (p<0.001), 肝硬変のみでは相関係数 0.741 (p<0.001) と良好な正相関を認めた。これは、THBF の増減とともにシャント量も同様に増減し、その比、すなわち、シャント率は各群でほぼ一定であることを示している。ただし、肝硬変の中に一部シャント率が相関から外れて、著しく高い例が認められた。この 2 例は著しい肝萎縮を伴う例であった。

IV. 考 察

Rutland 法は臓器の T-A 曲線 (排泄が始まるまで) を解析し、臓器に流入するトレーサーのうち臓器に集積するもの (一時関数の傾き) と臓器に集積されない臓器内血中バックグラウンド (一次関数の切片) との割合を求める処理法であり、ヘパトグラムの場合、前者が EHBF を反映し、後者がシャント血流量を反映する。この両者の割合が求まると、別に血中クリアランスから求めた EHBF からシャント血流量が求められ、さらに EHBF とシャント血流量の和から THBF が求められる。ここで肝に摂取されない血中バックグラ

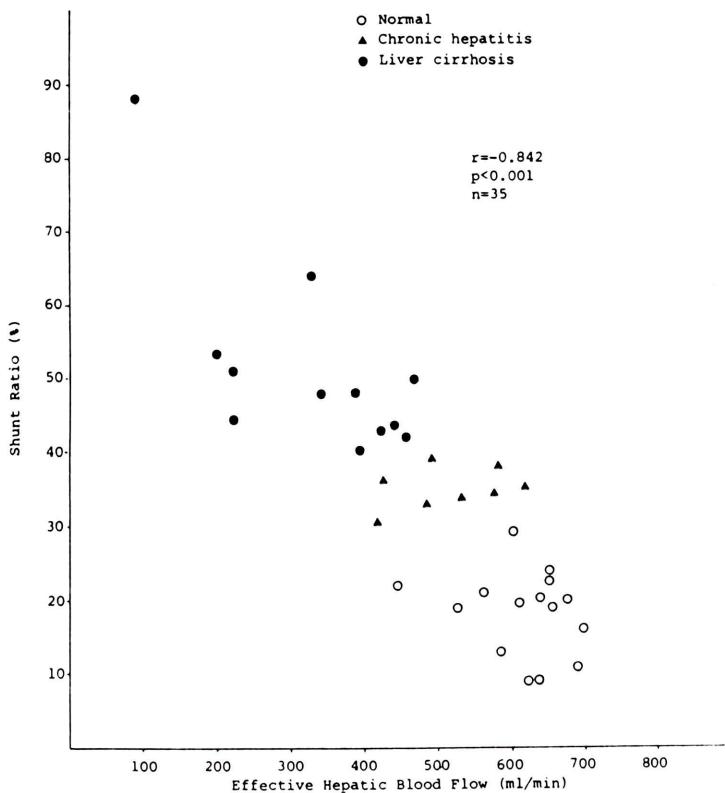


Fig. 9 Relation between the shunt ratio and EHBF measured by the blood clearance method. There was a significant inverse correlation ($p<0.001$).

ウンドには肝内血管の異常吻合によるいわゆるシャント血流と健常人にもみられる肝細胞の摂取に関与しない一部の血流が含まれるが、ここではこの両者を合わせてシャント血流とした。本研究では、この処理法を各種肝実質性疾患に応用しその価値を検討した。

Nakamura らは、galactose を注入後、肝静脈および大腿または上腕動脈から採血して肝内シャント量を求める方法を報告している^{8,9)}。われわれの方法は通常の肝胆道イメージングデータ処理と静脈血採血により、非侵襲的にシャント量が求められる点に価値があると思われる。

本法の技術上の問題点として、肝のT-A曲線から腹部のバックグラウンドを減算したものをヘパトグラムとして処理に用いる必要があった。この減算を行わないと、肝の関心領域(ROI)の大きさ

によりシャント率が変動し、信頼できる値が得られなかった。おそらく肝臓外の組織に沈着して時間的に変動の少ないバックグラウンドが、Rutland 法で求められる切片の値に影響しているものと思われる。このバックグラウンドの減算により、シャント率の平均値は健常者群で 25.6% から 18.4% に減少し、慢性肝炎では 55.6% から 35.2% へ、肝硬変では 70.1% から 51.4% に減少したが、肝障害の著しいほど影響が多い傾向がみられた。

本法による処理技術上の留意点として(2)式で示される一次関数の直線近似に際し、全症例とも 4 分から 6 分までの値を直線近似した。この理由は静注 2~3 分までは血中の RI が混合不十分なため、希釈により入力とした心内 RI 濃度と肝に流入する血管(肝動脈、門脈)内 RI 濃度が異なるため(2)式が成立せず、大部分の症例で直線上に分

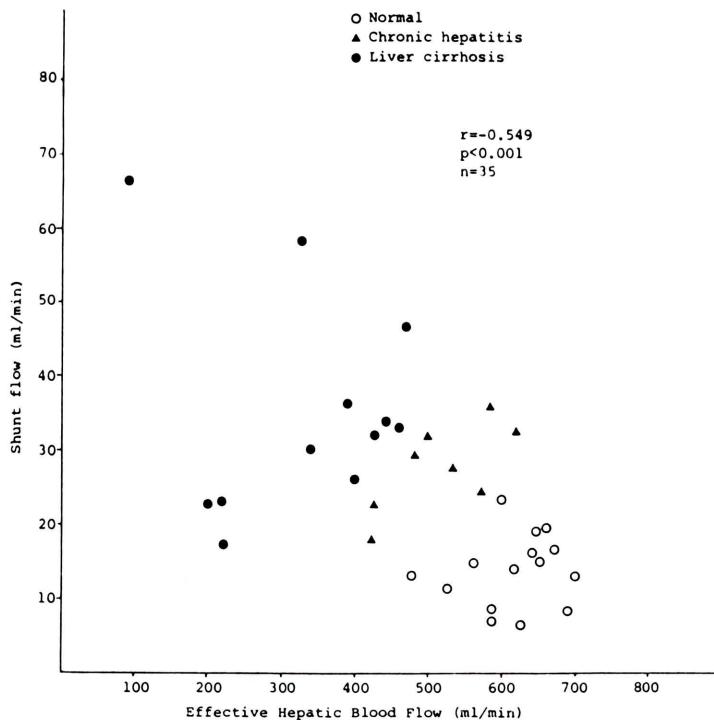


Fig. 10 Relation between the shunt flow and EHBF. A significant inverse correlation was observed ($p < 0.001$).

布せず、直線近似が困難であったためである。4~6分には血中RI濃度がほぼ均一になり、(2)式が成立し、その値は全例とも直線上に分布し、容易に直線近似が可能であった。肝障害により排泄が著しく遅延し、長時間肝内貯留がみられる例では6分以後も暫く直線上に近く分布したが(Fig. 7)、少量でも排泄が始まると直線の下方へ偏位し、この偏位した点を含めて直線近似をすると、勾配決定の誤差となるため4~6分の間の直線近似に固定した(もし、直線上に分布しておれば結果に影響しない。)。

なお、血中クリアランスから求めたEHBFの測定値はトレーサーが尿中に排泄されると過大評価される。しかし、 $^{99m}\text{Tc-PMT}$ の尿中排泄率は低く、60分間の尿中排泄率は健常人で1.86%、びまん性肝疾患例(慢性肝炎、肝硬変)で2.50%と報告³⁾されているのでその影響は誤差の範囲で無視され得ると考えられる。

本研究で測定した健常者群の肝内シャント率は平均18%(3~28%)であったが、この値は中村らが3例の正常例に $^{99m}\text{Tc-PMT}$ を投与して肝静脈から採血して求めたシャント率の平均値に23%ほぼ近い値であった⁷⁾。Nakamuraらがgalactoseを用いて肝静脈から採血して求めたシャント率は健常群で平均14%(8~18%)、慢性肝炎では平均20%(6~29%)、肝硬変では平均35%(23~60%)と報告しており⁹⁾、われわれと同様、肝障害が進行する程シャント率が高くなる結果であるが、全体にわれわれの結果(Table 1)に比して低い値が得られている。この違いの原因は不明であるが、トレーサーの肝細胞への親和性の違いが最も関与していると推察される。

正常、慢性肝炎、肝硬変の各グループの成績を比較した場合、肝障害が進行するにつれてEHBFは低下し、シャント率、シャント量は増加し、THBFは有意の変動を示さなかった(Table 1,

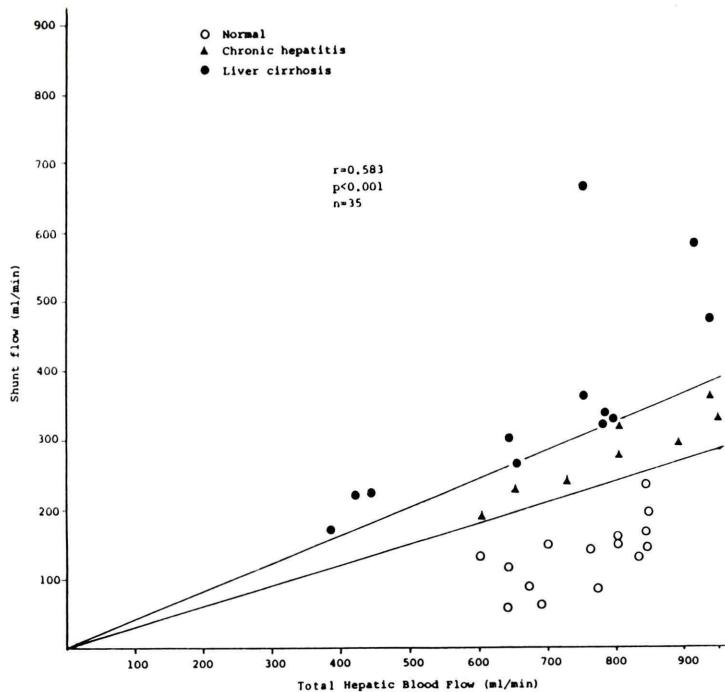


Fig. 11 Relation between the shunt flow and THBF. The cases with liver cirrhosis were divided into three groups (See text).

Fig. 8). EHBF とシャント量との間の相関関係 ($r = -0.842$), EHBF とシャント率との間の相関関係 ($r = -0.549$) も上記の事実を裏付けている。しかし、肝硬変に注目すると大体 3 つのグループに分けられる。6 例は中等度の EHBF の低下 ($409 \pm 43 \text{ ml}/\text{min}$, 平均値 \pm 標準偏差) とシャント率の増加 ($44.3 \pm 2.9\%$) とシャント量の増加 ($319 \pm 34 \text{ ml}/\text{min}$) を伴い, Fig. 11 に示す THBF は正常域に分布した ($72.8 \pm 63 \text{ ml}/\text{min}$)。これらの 6 例は臨床症状と生化学所見から肝機能障害が比較的軽いと思われた。このうち軽度の腹水、黄疸を伴う例が各 1 例、静脈瘤を伴う例が 2 例含まれた。第 2 のグループは EHBF の著しい低下 ($296 \pm 192 \text{ ml}/\text{min}$) に対し、シャント率 ($67.6 \pm 19.2\%$), シャント量 ($571 \pm 95 \text{ ml}/\text{min}$) ともに著しい増加を示す 3 例で、その結果、THBF は正常上限の値を示し ($868 \pm 103 \text{ ml}/\text{min}$), Fig. 11 の右上方に分かれて分布した。このうち 2 例は生化学的にも肝機能が悪く、黄疸も高く著しい肝萎縮と脾腫を認めた。残り 1

例は肝萎縮は軽度であるが多発性肝細胞癌を合併し、そのために肝内シャントが増加したものと思われた。第 3 のグループは EHBF の著しい低下 ($212 \pm 11 \text{ ml}/\text{min}$) にもかかわらずシャント率 ($41.7 \pm 4.9\%$) およびシャント量 ($207 \pm 31 \text{ ml}/\text{min}$) があまり増加しない 3 例で、THBF は低下し ($419 \pm 28 \text{ ml}/\text{min}$), Fig. 10, Fig. 11 の左下に離れて分布する 3 例である。このうち 2 例はいずれも脾腫、腹水または静脈瘤を伴い、血小板数の低下 ($40,000/\text{mm}^3$ 以下) を認めた。したがって、肝実質組織の壊死、纖維化が進行し、門脈圧亢進圧を来し、側副循環ができる肝外シャントが増加するに従って THBF も低下したものと思われる。他の 1 例は肝細胞癌の検索のため lipiodol 動注を受けた症例であり、肝動脈の血流低下を来たしたものと思われた。

本法は日常の肝胆道シンチグラフィに並行して非侵襲的に行い得る検査法であり、肝機能の評価、予後判定、病態生理の把握に有用と思われた。また、肝硬変におけるシャント量、有効肝血流量の

関係に関しては今後さらに詳細な検討が行われることが期待される。

文 献

- 1) Christie JH, Chaudhuri TK: Measurement of hepatic blood flow. *Sem Nucl Med* **2**: 97-107, 1972
- 2) Kato-Azuma M: Tc-99m(Sn)-N-Pyridoxyl-aminates: A New Series of Hepatobiliary Imaging agents. *J Nucl Med* **23**: 517-524, 1982
- 3) 中村和義, 濑口みち子, 中川毅, 他: ^{99m}Tc -N-Pyridoxyl-5-methyltryptophan (^{99m}Tc -PMT) による肝・胆道シンチグラフィの臨床的検討. 基礎と臨床 **17**: 1227-1231 1983
- 4) 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
- 5) 佐久間肇, 中川毅, 前田寿登, 他: single photon emission CT を用いた ^{99m}Tc -PMT 肝胆道シンチグラフィの deconvolution analysis による検討. 核医学 **25**: 1061-1071, 1988
- 6) 佐久間肇, 中川毅, 前田寿登, 他: ^{99m}Tc -PMT SPECT を使用した1回採血による有効肝血流量の測定. 日医放会誌 **49**: 62-65, 1989
- 7) 中村和義: SPECT による全肝及び肝単位体積当たりの有効肝血流量測定. 三重医学 **33**: 235-240, 1989
- 8) Nakamura T, Nakamura S, Tokita K, et al: An approach to measurement of blood flow in intrahepatic shunts in cirrhosis of the liver. *J Lab & Clin Med* **58**: 455-467, 1961
- 9) Nakamura S, Sasaki K, Takezawa Y, et al: Physiologic measurement of intrahepatic shunted blood flow by method of continuous infusion of D-galactose- I^{14}C . *Angiology* **25**: 484-489, 1974
- 10) Alpert LI, Mitra SK: Anatomic and functional circulatory changes in experimental cirrhosis. *Am J Path* **48**: 579-587, 1966
- 11) Diffey BL, Hall FM, Corfield JR: The ^{99m}Tc -DTPA dynamic renal scan with deconvolution analysis. *J Nucl Med* **17**: 352-355, 1976
- 12) 前田寿登, 竹田 寛, 松田 彰, 他: Deconvolution analysis およびその臨床応用について. 映像情報 **11**: 1058-1062, 1979
- 13) Nakagawa T, Maeda H, Terada N, et al: Clinical value of deconvolution analysis in radionuclide renal study. *Radiation Medicine* **7**: 236-242, 1989
- 14) Rutland MD: A single injection technique for subtraction of blood background in ^{131}I -hippuran renograms. *Br J Radiol* **52**: 134-137, 1979

Summary

Measurement of Intrahepatic Shunt Using Rutland Method

Jyuroku GON*, Tsuyoshi NAKAGAWA**, Tomoyasu TAGAMI**, Hisato MAEDA****, Tokio KITANO***, Hajime SAKUMA** and Kazuyoshi NAKAMURA**

*Department of Nuclear Medicine, China Medical University

**Department of Radiology, Mie University School of Medicine

***Radiological Center, Mie University Hospital

****School of Radiological Technology, Fujita Gakuen Health University

Intrahepatic shunt ratio was calculated from the fraction of the uptake constant and the blood background, analyzing the data of ^{99m}Tc -(Sn)-N-pyridoxyl-5-methyltryptophan (^{99m}Tc -PMT) hepatobiliary imaging by Rutland method. Shunt flow and total hepatic blood flow (THBF) were also calculated from the values for the effective hepatic blood flow (EHBF) estimated from the blood clearance technique.

In 15 cases of normal volunteer, the average of the shunt ratio, shunt flow, and THBF were 18.4 ± 5.4 (S.D.)%, 137.8 ± 49 ml/min, and 753 ± 83.2 ml/min, respectively. In 8 cases of chronic hepatitis, the values were 35.2 ± 2.6 %, 276 ± 55.4 ml/min, and 794.1 ± 119.4 ml/min, respectively. In 12 cases of liver cirrhosis, the values were 51.4 ± 12.6 %, 353.9 ± 141.3 ml/min, and 685.6 ± 174.8 ml/min,

respectively. In cases of chronic hepatitis and liver cirrhosis, in comparison with normal cases, the values for the shunt ratio and shunt flow were significantly increased ($p < 0.001$) and those for EHBF were significantly decreased ($p < 0.001$), but those for THBF were not significantly altered. There was a significant inverse correlation between the shunt ratio and EHBF ($r = -0.842$) in all 35 cases.

This method is considered to be useful for differential diagnosis, estimation of the grade of the diseases, and evaluation of pathophysiology of various diffuse liver diseases.

Key words: Hepatic blood flow, Uptake constant, Intrahepatic shunt, ^{99m}Tc -PMT, Hepatobiliary scintigraphy.