

《総説》

肝臓の生理と機能診断

山 本 和 高*

要旨 肝内占拠性病変の診断を目的としたコロイド肝シンチグラフィの臨床的有用性は低下したが、核医学検査は肝腫瘍の性状診断、治療効果の判定などに有用であり、免疫シンチグラフィで転移性肝癌の描出も可能になってきている。 ^{99m}Tc galactosyl serum albumin (GSA) は肝細胞にのみ存在するアシアロ糖タンパク受容体に選択的に結合し、肝機能を定量的に評価することができる新しい放射性医薬品であり、他の画像検査法では診断できない局所的な肝機能異常も評価できる可能性がある。PET ではブドウ糖、アミノ酸など生体の主要な物質と化学的にまったく同一のトレーサを利用でき、しかも分解能の良好な、定量性の高いデータを得られるので、肝臓の真の生理的、生化学的機能を明らかにできると考えられ、今後の研究成果が期待される。

(核医学 31: 521-526, 1994)

はじめに

日本アイソトープ協会の調査によれば、1982年には「肝・胆道」のインビボ核医学検査件数は年間416,000件と推定され、もっとも多い検査項目であったが、1992年には75,800件と激減している。この原因としては、超音波検査やX線CTが肝内腫瘍性病変の診断に利用されるようになり、コロイド肝シンチグラフィの臨床的有用性が相対的に低下したことが考えられる¹⁾。しかし、1992年9月には、新しい放射性医薬品として ^{99m}Tc -DTPA galactosyl serum albuminが発売され、多検出器型ガンマカメラの導入等もあいまって、肝機能の評価に対するインビボ核医学検査の新しい可能性が展開されるようになった。

肝内腫瘍性病変の核医学的診断

核医学検査はその分解能の制約のため、肝内の小さな腫瘍の存在診断には超音波検査やX線CTよりも臨床的有用性が低いが、腫瘍の性状診断や治療効果の予測、判定には有用性が高いと考えられる。

focal nodular hyperplasia (FNH, 限局性結節性過形成), adenomatous hyperplasia (AH, 腺腫様過形成) など Kupffer 細胞を含む良性腫瘍は、コロイド肝シンチグラフィで陽性描画され、肝細胞癌などの悪性腫瘍と鑑別できる。ただし、AHなどは直径1 cm以下の小さなものが多いので、超磁性体酸化鉄コロイドを主成分とするMRI用造影剤の臨床応用が進めば、このような病変の検査にはMRIが利用されるようになると考えられる。

血管腫は頻度が高い肝の良性腫瘍である。超音波検査などで偶然に無症状の小さな血管腫が発見される機会が増加しているが、 ^{99m}Tc -赤血球を用いると陽性描画され簡単に血管腫と診断することができる²⁾。最近の多検出器型ガンマカメラを使用すれば直径1 cm程度の小腫瘍の診断も可能で、X線CT画像との重ね合わせ等により肝腫瘍の性

第33回日本核医学会総会教育講演の内容を総説として編集委員会が投稿をお願いした。

* 福井医科大学放射線科

受付：6年2月25日

別刷請求先：福井県吉田郡松岡町下合月23-3

(☎ 910-11)

福井医科大学放射線科

山 本 和 高

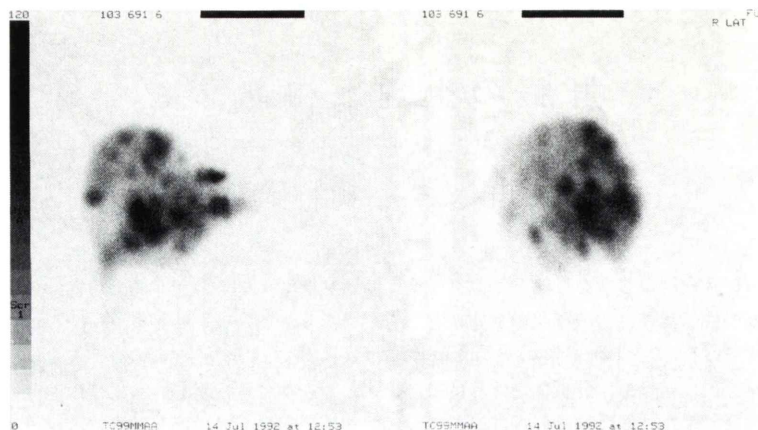


Fig. 1 Metastatic liver tumors are revealed as hot spots by the arterial administration of ^{99m}Tc -MAA.

状診断を有効に行うことができる。

^{99m}Tc -PMT 投与後の遅延像で肝細胞癌が特異的に陽性描画されることはよく知られている³⁾。肝外転移病巣の全身の検索に有用である。 ^{99m}Tc -PMT を取り込まない肝細胞癌の予後は、陽性描画されるものより悪いという報告もあり⁴⁾、 ^{99m}Tc -PMT は肝細胞癌の悪性度の評価にも有望である。

肝臓には非特異的集積が多いため、モノクローナル抗体による肝内病変の診断は容易ではなかったが、特異性の高い新しいモノクローナル抗体の開発、フラグメントの利用、標識法の改良などにより転移性肝癌を hot spot として描出することが可能になってきており⁵⁾、今後の成果が注目される。

望月らは、 ^{201}Tl と ^{99m}Tc -コロイドの二核種同時収集を行い、肝の SPECT 像をサブトラクションすると、活動性の腫瘍組織が描出され、TAE の効果判定、再発の検出等に有用であることを報告している⁶⁾。持続的抗癌剤動注療法では、 ^{99m}Tc -MAA を肝動脈内に留置されたカテーテルから注入することにより、投与される抗癌剤の分布を画像化することができるので、治療効果や副作用などについても予測することができる (Fig. 1)。 ^{90}Y マイクロガラススフェアによる放射能治療が可能になれば⁷⁾、 ^{99m}Tc 等で標識した同じ大きさのマイクロスフェアの分布の事前評価が不可欠になる。

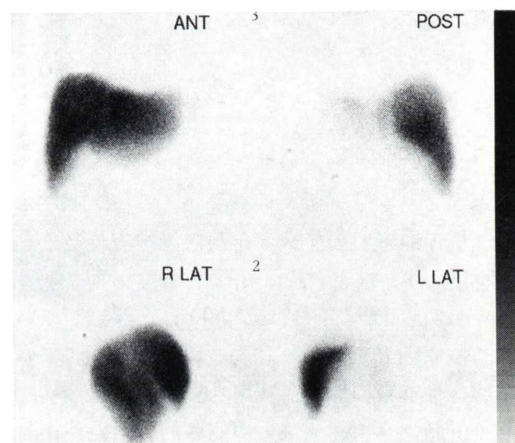


Fig. 2 Planar liver scintigrams with ^{99m}Tc -GSA. Different from radiocolloid imaging, spleen is not shown.

アシアロ糖タンパク受容体を利用した肝機能の核医学的診断

肝細胞膜表面には、ガラクトースが露出したアシアロ糖タンパクと特異的に結合する受容体が存在し、肝障害の程度とアシアロ糖タンパクの取り込み低下が、よく相関することが報告されている^{8,9)}。

Stadalnik らは合成糖タンパク galactosyl neo-glyco albumin (NGA) を ^{99m}Tc で標識した ^{99m}Tc -NGA を用いて臨床結果を報告し¹⁰⁾、日本では、

^{99m}Tc -DTPA-galactosyl serum albumin (^{99m}Tc -GSA) が開発され、1992年9月に医薬品として一般臨床に使用されるようになった。

^{99m}Tc -GSA は、1モルのヒト血清アルブミンに30~40個のガラクトースが結合しており、一方でDTPAを介して ^{99m}Tc とキレート結合している。

^{99m}Tc -GSA による肝機能の定量的解析

^{99m}Tc -GSA は、 ^{99m}Tc -コロイド製剤と異なり肝

実質細胞にしか取り込まれないので、肝硬変でも脾臓や骨髄は描出されない (Fig. 2)。したがって、 ^{99m}Tc -GSA を用いて肝機能を解析するためには、投与直後からの放射能の動態解析が必要となる。 ^{99m}Tc -GSA の生体内での分布は、肝外血液、肝内血液、肝実質細胞の3つが主なコンパートメントであり、これ以外に尿中に排泄された放射能や、肝臓以外の細胞間質などに移行した成分、肝内で代謝され胆道系へ排泄される放射能なども考慮さ

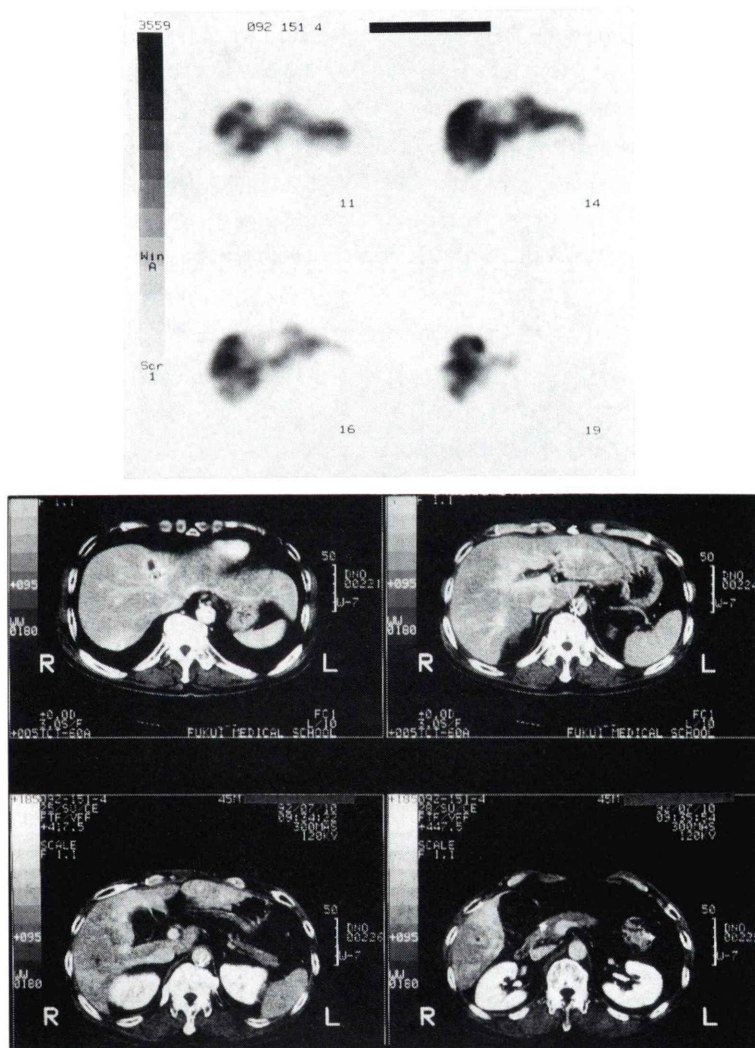


Fig. 3 After the arterial chemo-infusion therapy to metastatic liver cancer, SPECT images of ^{99m}Tc -GSA depict regional defect where abnormal enhancement is observed on X-ray CT.

れる。Vera ら、河らは、心腔内と、肝臓全体の放射能の時間-放射能曲線を利用して、おのおの独自の解析法により有効肝血流量とアシアロ糖タンパク受容体の結合能を分離して定量的に算出し^{11,12)}、工藤らは *in vivo* 検査から算出された受容体量が *in vitro* の結果とよく一致することを報告している¹³⁾。パラメータを増やし過ぎると、解析法が複雑となり、日常の臨床検査には利用しにくくなる。秀毛らは、^{99m}Tc-GSA の体内分布を示すモデルを簡略化して Patlack plot による解析法を報告している¹⁴⁾。臨床試験では HH15 (心臓の 3 分後と 15 分後のカウント比: H15/H3), LHL15 (15 分後における心臓+肝臓に対する肝臓のカウント比: L/(H+L)) が求められ、肝疾患の重症度や ICGR₁₅ などの従来の肝機能検査と有意な相関が認められた¹⁵⁾。小泉らは、LU3 (3~4 分後の肝臓のカウントと投与量の比) や LU15 が ICGR₁₅ などと良好な相関を示したと報告している¹⁶⁾。これらの指標は簡単に算出できる利点があるが、有効肝血流量やアシアロ糖タンパク受容体の絶対値との関係が不明瞭である。^{99m}Tc-GSA が肝機能診断薬剤として臨床的有用性を十分に発揮するためには、定量解析が不可欠であり、どの施設においても簡単に利用でき、得られるパラメータの臨床的意義の明らかな共通の解析プログラムの普及が必要と考えられる。

^{99m}Tc-GSA の肝内分布

Fig. 3 は、結腸癌の肝転移に対して持続的抗癌剤動注療法を行った症例で、^{99m}Tc-GSA を用いた肝 SPECT 像では、X 線 CT で不整な造影域が認められる肝門部に集積低下がみられ、抗癌剤の副作用による局所的な肝機能異常がうかがわれた。SPECT を追加すれば他の肝疾患においても ^{99m}Tc-GSA 分布の局所的な異常が検出される可能性は高い。最近、普及してきた多検出器型ガンマカメラを用いて、ダイナミック SPECT を実施すれば、局所的な肝実質細胞の機能予備量を評価できるようになると期待される。^{99m}Tc-GSA は、新しい放射性診断薬であり、その臨床的有用性

は、まだ十分に解明されているとは言えない。最近、自己免疫性肝炎におけるアシアロ糖タンパク代謝の異常についての報告もあり、今後、適切な肝機能解析プログラムの開発や普及、^{99m}Tc-GSA による基礎的、臨床的研究の成果の積み重ねなどが行われれば、肝機能診断薬剤としての ^{99m}Tc-GSA の臨床的有用性はさらに高くなるものと期待される。

PET の肝臓への応用

¹⁸F-FDG が肝内の悪性腫瘍の検出、治療効果の判定などに有効であることはすでに認められているが¹⁷⁾、肝機能の評価を目的とした PET 研究はまだほとんど報告がない。体内での物質代謝の大部分は肝臓が重要な役割を果たしている。PET を利用すれば ¹¹C-アミノ酸など化学的にはまったく同じ物質の肝内での動態を定量的に評価することができ、真の肝機能診断が行える可能性がある。肝臓は血流も肝動脈と門脈の二重支配を受けており、代謝経路も複雑で、肝機能の定量的診断は容易ではないが、今後の研究の成果が期待される。

文 献

- 1) Hayashi N, Yamamoto K, Tamaki N, Shibata T, Itoh K, Fujisawa I, et al: Metastatic nodules of hepatocellular carcinoma: Detection with angiography, CT and US. *Radiology* **165**: 61-63, 1987
- 2) Kudo M, Ikekubo K, Yamamoto K, Ibuki Y, Hino M, Tomita S, et al: Distinction between hemangioma of the liver and hepatocellular carcinoma: Value of labeled RBC SPECT scanning. *Ame J Rent* **152**: 977-983, 1989
- 3) Hasegawa Y, Nakano S, Ibuka K, Hashizume T, Noguchi A, Sasaki Y, et al: Specific diagnosis of hepatocellular carcinoma by delayed hepatobiliary imaging. *Cancer* **57**: 230-236, 1986
- 4) Hasegawa Y, Nakano S, Hiyama T, Sobue T, Yoshida H, Sasaki Y, et al: Relationship of uptake of technetium-99m(Sn)-N-pyridoxyl-5-methyltriptophan by hepatocellular carcinoma to prognosis. *J Nucl Med* **32**: 228-235, 1991
- 5) Godenberg DM, Wlodkowski TJ, Sharkey RM, Silberstein EB, Serafini AN, Garty II, et al: Colorectal cancer imaging with Iodine-123-labeled CEA monoclonal antibody fragments. *J Nucl Med* **34**: 61-70, 1993

- 6) Mochizuki T, Takechi T, Murase K, Kondoh Y, Hamamoto K: Subtraction for liver tumor imaging using thallium-201, technetium-99m colloid and three head SPECT. *J Nucl Med* **34**: 98p (abst), 1993
- 7) Houle S, Yip TK, Shepherd FA, Rotstein LE, Sniderman KW, Thesis E, et al: Hepatocellular carcinoma: pilot trial of treatment with Y-90 microspheres. *Radiology* **172**: 857-860, 1989
- 8) Morell AG, Gregoriadis G, Scheinberg IH: The role of sialic acid in determining the survival of glycoproteins in the circulation. *J Biol Chem* **246**: 1461-1467, 1971
- 9) Sawamura T, Kawasato S, Shiozaki Y, Sameshima Y, Nakada H, Tashiro Y: Decrease of a hepatic binding protein specific for asialoglycoproteins with accumulation of serum asialoglycoproteins in galactosamine-treated rats. *Gastroenterology* **81**: 527-533, 1981
- 10) Stadalnik RC, Vera DR, Woodle ES, Trudeau WL, Porter BA, Ward RE, et al: Technetium-99m NGA functional hepatic imaging: Preliminary clinical experience. *J Nucl Med* **26**: 1233-1242, 1985
- 11) Vera DR, Stadalnik RC, Trudeau WL, Scheibe PO, Krohn KA: Measurement of receptor concentration and forward-binding rate constant via radiopharmacokinetic modeling of technetium-99m galactosyl neoglycoalbumin. *J Nucl Med* **32**: 1169-1176, 1991
- 12) Sang Kil Ha-Kawa, Tanaka Y: A quantitative model of technetium-99m DTPA galactosyl-HSA for the assessment of hepatic blood flow and hepatic binding receptor. *J Nucl Med* **32**: 2233-2240, 1991
- 13) Kudo M, Vera DR, Trudeau WL, Stadalnik RC: Validation of in vivo receptor measurements via in vitro radioassay: Technetium-99m galactosyl neoglycoalbumin as prototype model. *J Nucl Med* **32**: 1177-1182, 1991
- 14) 秀毛範至, 油野民雄, 中嶋憲一, 横山邦彦, 孫 保福, 松田博史, 他: 肝予備能評価における ^{99m}Tc -GSA 肝シンチグラフィ定量解析法の有用性—— ^{99m}Tc -PMT, ^{99m}Tc -Sn colloid との比較——. *核医学* **29**: 573-584, 1992
- 15) 鳥塚莞爾, 河 相吉, 工藤正俊, 久保田佳嗣, 山本 和高, 伊藤和夫, 他: 新しい肝機能イメージング剤 ^{99m}Tc -GSA の第 3 相臨床試験——多施設による検討——. *核医学* **29**: 159-181, 1992
- 16) Koizumi K, Uchiyama G, Arai T, Ainoda T, Yoda Y: A new liver functional study using Tc-99m DTPA-galactosyl human serum albumin: Evaluation of the validity of several functional parameters. *Ann Nucl Med* **6**: 83-87, 1992
- 17) Nagata Y, Yamamoto K, Hiraoka M, Abe M, Takahashi M, Akuta K, et al: Monitoring liver tumor therapy with [^{18}F]FDG positron emission tomography. *J Comp Assist Tomogr* **14**: 370-374, 1990

Summary

Nuclear Medicine for Evaluation of Liver Functions

Kazutaka YAMAMOTO

Department of Radiology, Fukui Medical School

The clinical usefulness of colloid liver scintigraphy to detect space occupying lesions in the liver has been reduced by X-ray CT and ultrasonography. However, scintigraphic examinations have potentials for characteristic diagnosis of liver tumors, such as ^{99m}Tc RBC SPECT for hepatic hemangioma, ^{99m}Tc PMT for positive imaging of hepatocellular carcinoma and its extrahepatic metastasis, and radioimmunoscintigraphy for metastatic tumors. Moreover, prediction of the prognosis and monitoring therapeutic effect to liver cancer can be made by the use of nuclear medicine techniques.

Recently, ^{99m}Tc galactosyl serum albumin (GSA), a newly developed radiotracer to evaluate hepatocyte function, has become commercially

available. Quantitative parameters of liver functions can be obtained by analysis of time-activity curve in blood and liver after ^{99m}Tc -GSA administration. In several cases, ^{99m}Tc -GSA study showed intrahepatic unevenness of function, which could not be depicted by other imaging examinations.

Positron emission tomography (PET) with ^{18}F -fluoro-2-deoxy glucose (FDG) is useful to detect malignant tumors in the liver. Since PET can provide absolutely quantitative data in better resolution, it is expected that regional true metabolic functions in the liver may be able to be quantitatively evaluated with PET in near future.

Key words: Liver scintigraphy, Liver function, Liver tumor, ^{99m}Tc -GSA, PET.