

《原 著》

99mTc-GSAによる肝機能評価

— Extraction Index を用いての検討 —

橋本 順* 石橋 章彦** 梶谷 敏郎** 栗原 孝至**
 深水 良哉** 北洞 哲治*** 中村佳代子* 久保 敦司*

要旨 99mTc-GSAを用いて肝機能を定量的に評価する際の新しい指標として以下の式で表される Extraction Index (EI₅)を考案した。

$$EI_5 = (L_5 - L_3) / (H_3 + H_5) * P_H / P_L$$

L_n , H_n はそれぞれ静注後 n 分における肝臓 ROI, 心臓 ROI 内の総カウントであり, P_L , P_H は肝臓 ROI, 心臓 ROI 内のピクセル数を表す。

40 例の肝疾患患者に GSA を投与して血液データ (ChE, Alb, ZTT, PT, HPT, TB) と各指標との相関を検討した. LHL₁₅ と Alb 値の相関が高いことを除き, EI₅ と血液データとの相関は, LHL₁₅, HH₁₅ との相関と同等もしくはそれ以上であった。

EI₅ は簡便かつ短時間に算出可能で, 血液データとの相関も良好であり, 実用的新指標となりうるものと考えられる. またピクセル数で補正してあるために局所の肝機能評価を行いうる可能性も示唆される。

(核医学 31: 1093-1100, 1994)

I. はじめに

99mTc-GSA (ガラクトシル人血清アルブミンジエチレントリアミン五酢酸テクネシウム, 以下 GSA と記述) は哺乳類の肝細胞に特異的に存在するアシアロ糖蛋白受容体に親和性を有する肝疾患診断用の放射性医薬品である. アシアロ糖蛋白受容体は肝疾患の際に減少し, その際に血中からのアシアロ糖蛋白のクリアランスが低下し, 血中のアシアロ糖蛋白の濃度が上昇することが知られている¹⁾.

GSA を患者に投与し, 動態イメージングを行

い, 肝集積や血中クリアランスを解析することにより肝臓の予備機能の評価が可能であることが示されてきた. その解析方法にはこれまでにさまざまなものが報告されてきたが^{2~7)}, その簡便さや実用性などの点から最も広く用いられてきたものが LHL₁₅ (Receptor Index) と HH₁₅ (Clearance Index) である. これらの指標は肝予備能を反映するさまざまな血液データとの相関も良好であり, 有用性が実証されてきたが, 投与後 15 分までのデータが必要であることから検査の所要時間がやや長くなる. 今回われわれは LHL₁₅ や HH₁₅ と同様に簡単に算出でき, かつ投与後数分以内のデータのみから求めることができる新指標である Extraction Index を考案したので報告する.

II. 対象と方法

各種肝疾患もしくは肝疾患が疑われる患者 40 名 (男性 22 名, 女性 18 名, 年齢 51.2 ± 10.6 歳) を対象とした. 疾患の内訳は慢性肝炎 26 例, 肝

* 慶應義塾大学医学部放射線科

** 国立大蔵病院放射線科

*** 同 内科

受付: 6年 4月 25 日

最終稿受付: 6年 7月 29 日

別刷請求先: 東京都新宿区信濃町 35 (番 160)

慶應義塾大学医学部放射線科

橋 本 順

硬変3例、急性肝炎6例、閉塞性黄疸3例、脾腫2例である。脾腫2例は血液系の疾患が最も疑われたが肝機能障害を除外する目的で本検査が行われた症例である。GSA 185 MBqを肘静注し、プローナー正面像により1フレーム15秒で18分間のダイナミック収集を行った。使用機種はTOSHIBA GCA-401、データ処理装置はTOSHIBA GMS-55Uである。肝予備能の指標として以下の4種のindexを用いた(Fig. 1)。なお、 L_n 、 H_n はそれぞれ肝臓全体ならびに心臓全体に設けた閑心領域(ROI)内のカウント数、 P_L 、 P_H はそれぞれ肝臓ROI、心臓ROI内のピクセル数を表す。

Receptor Index

$$LHL_{15} = L_{15} / (L_{15} + H_{15})$$

Clearance Index

$$HH_{15} = H_{15} / H_3$$

Extraction Index (non-corrected)

$$ncEI_5 = (L_5 - L_3) / (H_3 + H_5)$$

Extraction Index (corrected)

$$EI_5 = (L_5 - L_3) / (H_3 + H_5) * P_H / P_L$$

これらの指標と採血により得られた血清コレステラーゼ値(ChE)、血清アルブミン値(Alb)、血清ZTT値(ZTT)、プロトロンビン時間(%) (PT)、ヘパプラスチンテスト(%) (HPT)、総ビリルビン値(TB)の値を比較検討した。

III. 結 果

今回用いた4種の指標相互間の相関係数をTable 1に示す。直線回帰ではいずれも $p < 0.001$ の有意な相関が認められた。

各指標と血液検査データとの相関係数をTable 2に示した。ZTTとLHL₁₅の相関のみ $p < 0.01$

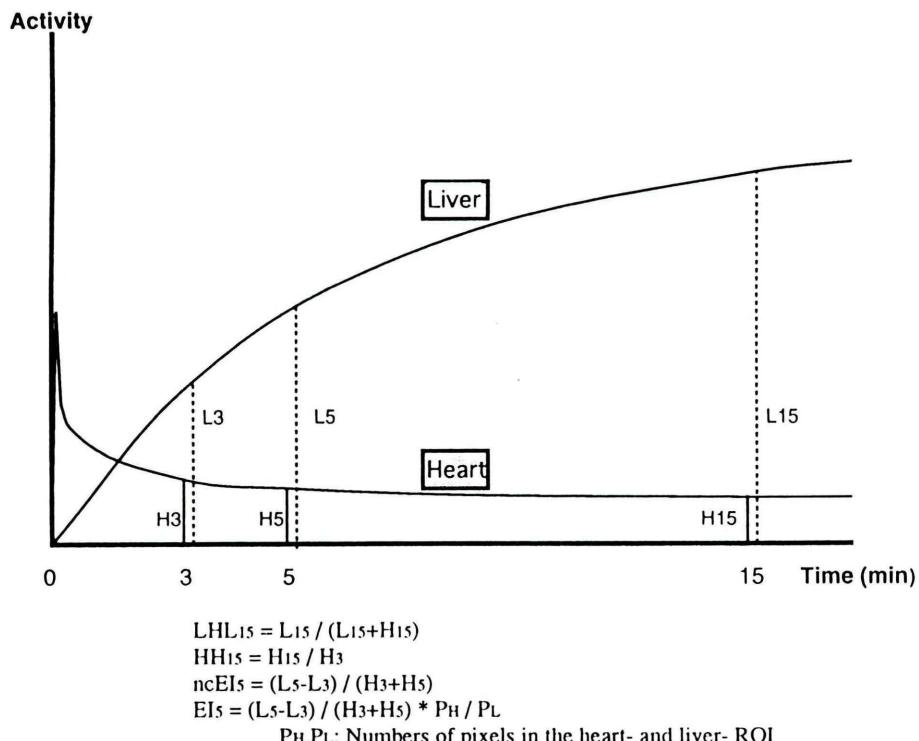


Fig. 1 Time activity curves of the liver- and heart-ROI. Calculations of the indices are demonstrated.

の、そのほかは $p < 0.001$ の有意な相関がみられた。LHL₁₅ と Alb の相関係数が高いことを除き、EI₅ と血液データとの相関係数は他の 3 指標とはほぼ同等もしくはより高値であった。また慢性肝疾患 29 例について、各指標と血液データとの相関を Table 3 に示した。

Fig. 2 に LHL₁₅ と ncEI₅ ならびに LHL₁₅ と EI₅ の関連を示した。ncEI₅, EI₅ に比べて LHL₁₅ は軽症例で数値変化の鈍化が認められた。

LHL₁₅ が 0.85 を超える症例のみについての LHL₁₅ と ncEI₅, LHL₁₅ と EI₅ の散布図を Fig. 3 に示す。

ncEI₅, EI₅ と HH₁₅ の関連を散布図にして Fig. 4 に示した。Extraction Index と HH₁₅ はほぼ直線的な相関を呈した。

Table 1 Correlation coefficients between ^{99m}Tc-GSA indices

	LHL ₁₅	HH ₁₅	ncEI ₅	EI ₅
LHL ₁₅	—	-0.842	0.765	0.829
HH ₁₅	-0.842	—	-0.772	-0.877
ncEI ₅	0.765	-0.772	—	0.854
EI ₅	0.829	-0.877	0.854	—

n=40, p<0.001

IV. 症例呈示

軽度肝障害例 3 例のシンチグラムを Fig. 5 に示す。LHL₁₅ の変化と比べて ncEI₅, EI₅ の変化が大きいことがわかる。

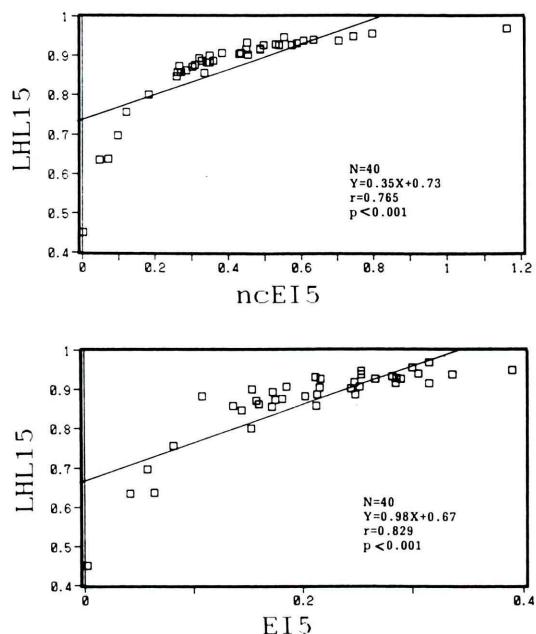


Fig. 2 Correlations between extraction index and LHL₁₅ in all patients studied.

Table 2 Correlation coefficients between ^{99m}Tc-GSA indices and liver functional tests

	ChE (n=38)	Alb (n=40)	ZTT (n=40)	PT (n=38)	HPT (n=30)	TB (n=18)
LHL ₁₅	0.633	0.756	-0.418*	0.718	0.716	-0.724
HH ₁₅	-0.529	-0.576	0.519	-0.722	-0.662	0.699
ncEI ₅	0.650	0.632	-0.580	0.613	0.643	-0.676
EI ₅	0.661	0.623	-0.626	0.748	0.718	-0.715

p<0.001 (except one *: p<0.01)

Table 3 Correlation coefficients between ^{99m}Tc-GSA indices and liver functional tests in patients with chronic liver dysfunction

	ChE (n=29)	Alb (n=29)	ZTT (n=29)	PT (n=27)	HPT (n=23)	TB (n=11)
LHL ₁₅	0.644***	0.709***	-0.538**	0.726***	0.637**	-0.699*
HH ₁₅	-0.512**	-0.464*	0.590***	-0.767***	-0.608**	0.714*
ncEI ₅	0.642***	0.572**	-0.590***	0.602**	0.575**	-0.688*
EI ₅	0.643***	0.532**	-0.600***	0.738***	0.629**	-0.696*

*p<0.05, **p<0.01, ***p<0.001

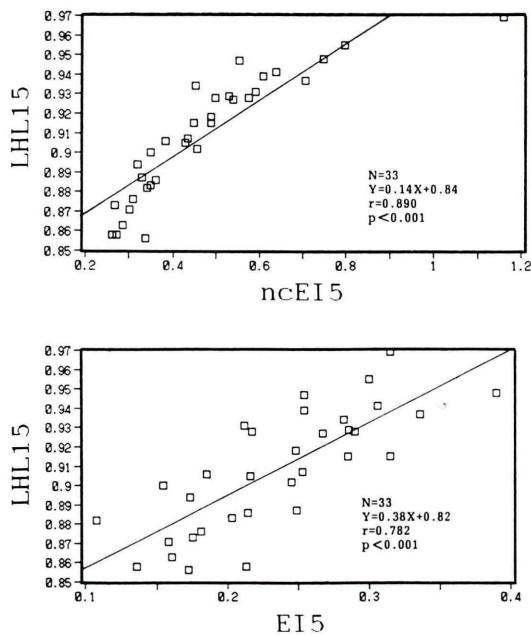


Fig. 3 Correlations between extraction index and LHL₁₅ in patients whose LHL₁₅ values are higher than 0.85.

急性肝炎によりステロイド投与などの治療がなされた症例のシンチグラムを経時に示したものがFig. 6である。PTの改善とともにIndexの値も改善していることがわかる。

V. 考 察

われわれの考案した Extraction Index は算出の際に動静脈血採血や総投与量の測定が不要で、四則計算のみで求るために新たな解析ソフトの導入の必要がない。したがってその簡便さは LHL₁₅, HH₁₅ や LHL/HH と同様である。GSA による定量解析法はこれまでにさまざまなものが報告されているが、上記の特徴を持つものはこれらのほかにはない。

Extraction Index が LHL₁₅ や HH₁₅ と異なる点は、静注後 5 分以内のデータのみから算出可能なことにある。LHL のような算出方法を用いた場合には、静注後早期では血流の影響が強く、15 分程度経過した時点において求めたほうが肝予備

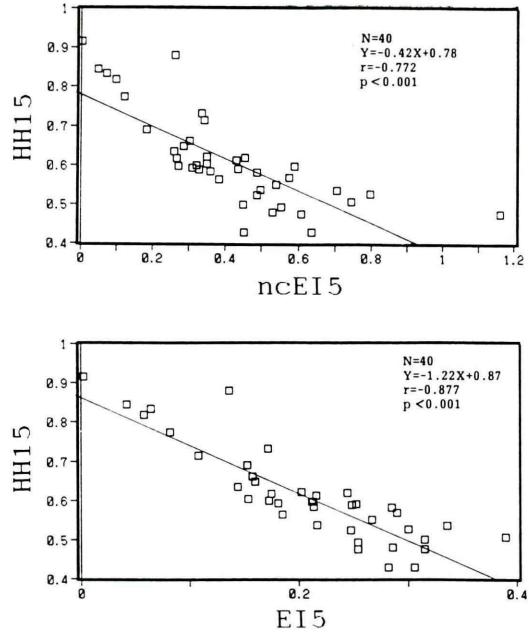
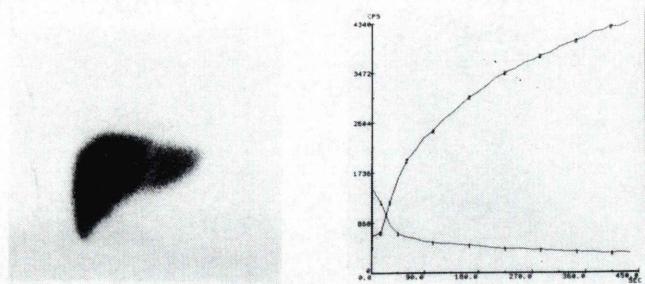


Fig. 4 Correlations between extraction index and HH₁₅.

能を反映した指標が得られると考えられている⁸⁾。血流の影響を分離して評価する方法としてコンパートメントモデルによる解析が報告されているが^{4,6)}、計算が複雑で解析ソフトの新たな導入が必要になる。そこでわれわれは静注後 3-5 分の 2 分間に着目し、この間に肝臓に摂取される GSA の量と相関する値を 2 分間の血中の GSA の量と相関する値で除した Extraction Index を考案した。3-5 分を選んだ理由は、静注後 2 分以内の早期においては投与された GSA の循環血液内での分布が不均等であると考えられるためである。

Extraction Index は臨床使用における簡便さを重視して作成したため、その算出式においては以下に述べるように理論的な厳密性をある程度犠牲にしている。2 分間に肝臓に摂取される GSA 量の指標を L₅-L₃ としたが、肝臓 ROI 内に含まれるバックグラウンドや肝内血液などの非特異的分布における量が 3 分後と 5 分後とで大差なく、減算によりほぼ打ち消されると仮定しており、ま

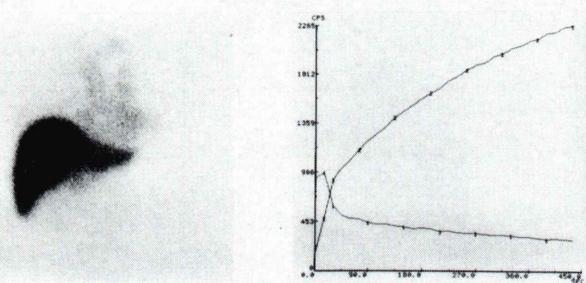
(Case 1)



nc $EI_5 = 0.798$
 $EI_5 = 0.300$

$LHL_{15} = 0.955$
 $HH_{15} = 0.527$

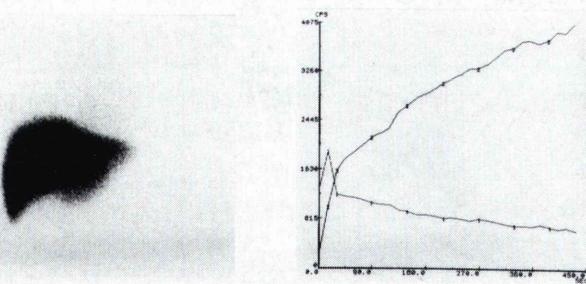
(Case 2)



nc $EI_5 = 0.539$
 $EI_5 = 0.267$

$LHL_{15} = 0.927$
 $HH_{15} = 0.551$

(Case 3)



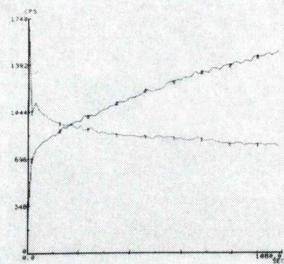
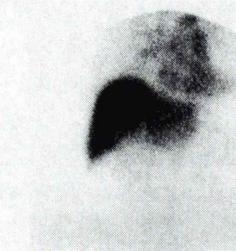
nc $EI_5 = 0.383$
 $EI_5 = 0.185$

$LHL_{15} = 0.906$
 $HH_{15} = 0.563$

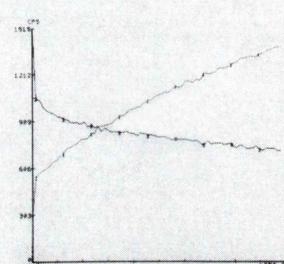
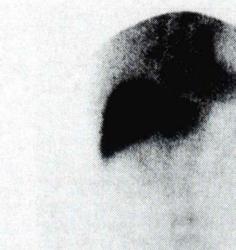
Fig. 5 99mTc-GSA scintigrams and their time activity curves of 3 patients with mild liver dysfunction.

Acute Hepatitis (64 Y/O Female)

< 1993, 9, 16 >

PT 17.4 sec
33 %nc EI₅ = 0.048
EI₅ = 0.042LHL₁₅ = 0.634
HH₁₅ = 0.845

< 1993, 10, 21 >

PT 15.9 sec
41 %nc EI₅ = 0.072
EI₅ = 0.064LHL₁₅ = 0.637
HH₁₅ = 0.833

< 1993, 11, 17 >

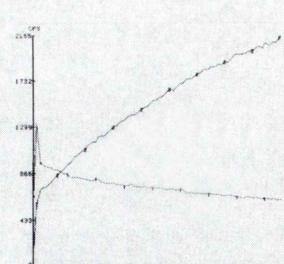
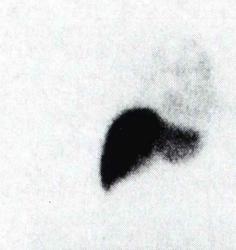
PT 14.7 sec
47 %nc EI₅ = 0.122
EI₅ = 0.082LHL₁₅ = 0.757
HH₁₅ = 0.774

Fig. 6 ^{99m}Tc-GSA scintigrams and their time activity curves of a patient with acute hepatitis.
Scintigraphic studies were performed 3 times,

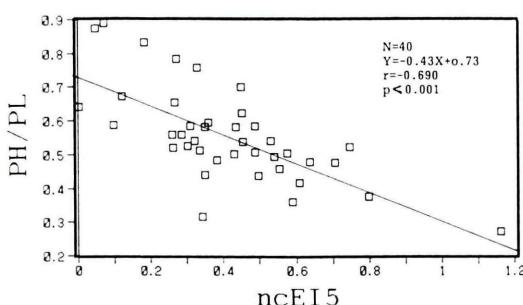


Fig. 7 Correlation between ncEI₅ and PH/PL.

たレセプタに結合した後に解離する GSA の量を新たに結合する量と比べて少ないものとして無視している。血液中の GSA 量の指標として $H_3 + H_5$ を用いたが、これは心臓 ROI の時間放射能曲線 (TAC) を 2 分間の部分においてほぼ直線であるとみなし、TAC の積分値を台形の面積として近似したものである。つまり H_3 を下底、 H_5 を上底としてその和をとった。Fig. 5, 6 に示した実際の心臓 ROI の TAC を見ると、2 分という短時間においてはほぼ直線に近い形状をしており、この台形近似による影響はあまり大きくなないと考える。

El₅ の算出においてはさらにピクセル数による補正を行った。El₅ の算出式を変形すると、 $(L_5 - L_3)/P_L$ を $(H_3 + H_5)/P_H$ で除したものになる。つまり El₅ は心臓 ROI 内の 1 ピクセルの部分における TAC 下の面積に対する肝臓 ROI 内の 1 ピクセルの部分において 2 分間に摂取された GSA の量の割合になる。肝臓 ROI を肝全体ではなく肝内の局所に設けて El₅ を求めると、局所の機能評価の可能性が示唆される。肝シンチグラフィが血液データと異なる点は、機能のみならず形態の評価も可能であることと肝全体の機能のみでなく局所の機能評価が可能なことがある。局所評価は肝切除の術前評価や限局性の脂肪肝の評価に有用かもしれない。

Table 3においてピクセル数補正を行った El₅ と行わない ncEl₅ の各血液データとの相関係数を比較するとピクセル数補正を行った方が相関係数

は高くなる場合が多い。この理由を考察するために、Fig. 7 に P_H/P_L と ncEl₅ との相関を示した。これらが有意な逆相関を呈していることから、肝機能が悪いほど P_H/P_L が高くなることがわかり、この原因としては肝萎縮などが考えられる。ncEl₅ にそれと逆相関を有する P_H/P_L を乗算すると血液データとの相関係数が上がることから、ncEl₅ の変化は血液データの変化に比べて急峻であるために、 P_H/P_L の乗算によってそれが緩和されて血液データとの直線性が高くなるものと考えられる。

前述のように血液データとの直線性や局所機能評価の点からはピクセル数補正是有利と考えられる。ただし Fig. 2 の LHL₁₅ との相関を見ると、ncEl₅ の変化は特に正常・軽症例において El₅ の変化に比べて大きく、また Fig. 3 からピクセル数補正を行うと肝腫大、萎縮の影響が除去されてもしろ LHL₁₅ との対応が低下する。軽症例の分離という観点からはピクセル数補正が必ずしも有利とは言えず、われわれは El₅ の値とともに ncEl₅ の値も併用している。さらに肝臓のピクセル数で補正していないため、ncEl₅ は個体全体としての総肝予備能をより直接反映しているとも考えられ、El₅ とともに ncEl₅ を併用することはこの観点からも意義のあるものと考えられる。

Table 2, 3において、El₅ と各血液データとの相関は良好である。さらに Fig. 2 より El₅, ncEl₅ は LHL₁₅ と比べて軽症例での分離に優れ、また El₅ は静注後 5 分以内のデータのみから算出可能であるため、LHL₁₅ や HH₁₅ に代わる新指標になりうると考えられる。診断精度を血液データとの直線回帰のみで議論することにはやや問題があるが、日常臨床で用いる際には血液データと良好な相関を呈する指標が実用的であると考える。今後症例を重ねて予後などの関係について検討することも必要であろう。

VI. まとめ

Extraction Index は算出が簡単であり、静注後 5 分以内のデータのみで求めることが可能で、血

液データとの相関も良好であり臨床的に有用な指標であるものと考えられる。

文 献

- 1) Sawamura T, Kawasato S, Shiozaki Y: Decrease of a hepatic binding protein specific for asialoglycoproteins with accumulation of serum asialoglycoproteins in galactosamine-treated rats. *Gastroenterology* **81**: 527-533, 1981
- 2) 鳥塚莞爾, 河 相吉, 工藤正俊, 北川真一, 久保田佳嗣, 田中敬正, 他: 新しい肝機能イメージング剤 99m Tc-GSA の第2相臨床試験. 核医学 **29**: 85-95, 1992
- 3) 河 相吉, 小島通真, 田中敬正, 北川真一, 久保田佳嗣, 井上恭一: 曲線回帰法を用いた 99m Tc-DTPA-galactosyl-human serum albumin 血中停滞率による肝機能評価. 肝臓 **32**: 905-911, 1991
- 4) 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
- 5) 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 viability of several functional parameters. *Ann Nucl Med* **6**: 83-87, 1992
- 6) 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
- 7) 河 相吉, 菅 豊, 池田耕士, 永田憲司, 村田貴史, 田中敬正: 99m Tc-galactosyl serum albumin の血中消失補正肝摂取率 LHL/HH の肝機能指標としての有用性. 核医学 **30**: 1333-1339, 1993
- 8) 工藤正俊, 池窪勝治, 藤堂彰男, 三村 純, 岡部純弘, 横田博史, 他: レセプターイメージングによる肝機能評価——臨床的有用性の検討——. 日消誌 **89**: 1349-1359, 1992

Summary

Quantitative Evaluation of Liver Function with 99m Tc-GSA Scintigraphy Using Extraction Index

Jun HASHIMOTO*, Akihiko ISHIBASHI**, Toshiro KAJITANI**,
Takashi KURIHARA**, Yoshiya FUKAMIZU**, Tetsuji KITAHORA***,
Kayoko NAKAMURA* and Atsushi KUBO*

*Department of Radiology, School of Medicine, Keio University

Department of Radiology, *Department of Internal Medicine, National Okura Hospital

Extraction index (EI₅) was introduced to evaluate liver function quantitatively with 99m Tc-GSA (GSA) scintigraphy, and it was compared with conventional indices; receptor index (LHL₁₅) and clearance index (HH₁₅).

EI₅ is expressed as following equation:

$$EI_5 = (L_5 - L_3) / (H_3 + H_5) * PH/PL$$

where L₃, L₅: counts at 3 or 5 minutes after the injection in the liver ROI, respectively, H₃, H₅: counts at 3 or 5 minutes in the heart ROI, respectively; PL, PH: numbers of pixels in the liver- and heart-ROI, respectively.

We performed GSA scintigraphy in 40 patients

with liver dysfunction and calculated values of the indices. Good correlations were observed between EI₅ and liver function tests. Correlation coefficients were almost equal to or higher than those between conventional parameters and liver functional tests.

EI₅ was thought to be a practical index, and it could be calculated in a short time without aid of computer. Evaluation of local liver function may be possible, because EI₅ was corrected with numbers of pixels in the liver- and heart-ROI; which was not considered in the conventional parameters.

Key words: 99m Tc-GSA, Liver scintigraphy, Extraction index,