

《技術報告》

アジアロ糖タンパク受容体肝シンチグラフィによる 肝切除術後の残存肝予備能と肝再生の評価

外山 宏*	伊藤 清信**	小森 義之***	杉岡 篤***
柴田 香織*	駒井 哲之*	藤原 寿照*	石川恵美子*
富田 和美*	藤井 直子*	蓮見 昭武***	江尻 和隆*
前田 寿登*	竹内 昭*	古賀 佑彦*	

要旨 大腸癌からの転移性肝腫瘍4例, 肝細胞癌3例, 胆管細胞癌1例の肝切除術前と, 検査可能な限り術後3回に^{99m}Tc-GSA肝シンチグラフィを行い, 残存肝予備能と肝再生の早期指標としての有用性について検討した. 肝葉切除4例中3例は術前と比べ, 術後HH₁₅は上昇, LHL₁₅は低下し残存肝予備能低下のためと考えられた. また, 部分切除術4症例のうち, 複数の部分切除を施行した肝硬変合併肝細胞癌の1症例に術後一時的なHH₁₅の低下, LHL₁₅の上昇, 転移性肝腫瘍のうち単発性切除の1例, 複数の部分切除の1例に術後HH₁₅の低下, LHL₁₅の上昇を認めた. 術後の肝集積の増加は, 肝細胞数の増加, 肝細胞表面受容体の一時的な増加など何らかの肝再生機転を示唆する所見と推定された. ^{99m}Tc-GSA肝シンチグラフィは, 肝切除術後早期の非侵襲的な残存肝予備能と肝再生の評価法として, 臨床的な有用性が期待された.

(核医学 32: 323-329, 1995)

I. はじめに

^{99m}Tc-DTPA-galactosyl human serum albumin (^{99m}Tc-GSA) は, 肝細胞表面に存在するアジアロ糖蛋白 (asialoglycoprotein: ASGP) 受容体と特異的に結合するリガンドとして開発された¹⁾. その受容体総数は, 理論的に機能している肝細胞の総数に比例しているという考えから, 肝予備能の新しい

指標として提唱されている²⁾. ^{99m}Tc-GSAの肝切除術前後の肝予備能の変化³⁾, 術前肝予備能⁴⁾の検討はあるが, 術後比較的早い時期に経過観察した報告はない.

今回われわれは, 肝切除術前後に^{99m}Tc-GSAで経過観察し, 残存肝予備能と肝再生の早期指標としての有用性について検討した.

II. 対象および方法

対象は, 大腸癌からの転移性肝腫瘍4例, 肝細胞癌3例, 胆管細胞癌1例である. 肝細胞癌3例のうち2例は肝硬変合併例である. 術式は, 肝葉切除4例, 部分切除4例で, 肝葉切除のうち2例は拡大右葉切除, 部分切除のうち2例は複数の部分切除である (Table 1).

方法は, ^{99m}Tc-GSA 185 MBq (5 mCi) (GSA 3 mg 含有) を肘静脈よりボラス静注し, 被験者前面

* 藤田保健衛生大学医学部放射線医学教室

** 北信総合病院放射線科

*** 藤田保健衛生大学医学部消化器外科教室

受付: 6年9月12日

最終稿受付: 7年1月18日

別刷請求先: 愛知県豊明市沓掛町田楽ヶ窪 1-98

☎ 470-11)

藤田保健衛生大学医学部
放射線医学教室

外山 宏

Table 1 Summary of patient populations

Case No.	Age/Sex	Diagnosis	Location	Operation
1	51 M	liver metastasis	S ₈	one partial resection
2	71 F	liver metastasis	S ₈	one partial resection
3	61 M	liver metastases	S ₄ , S ₆ , S ₈	six partial resections
4	53 F	liver metastases	S ₁ , S ₅ , S ₆ , S ₇	extended right lobectomy
5	67 M	H.C.C. + L.C.	S ₄ , S ₅₋₆	two partial resections
6	71 M	H.C.C.	S ₅₋₈	extended right lobectomy
7	59 F	cholangioma	S ₄	right lobectomy
8	54 M	H.C.C. + L.C.	S ₆	right lobectomy

H.C.C.: hepatocellular carcinoma, L.C.: liver cirrhosis

Table 2 Results of the postoperative ^{99m}Tc-GSA studies as compared with the preoperative studies

Case No.	HH ₁₅				LHL ₁₅			
	Pre Ope.	Post Ope. (days)			Pre Ope.	Post Ope. (days)		
		3	10	20		3	10	20
1	0.458	0.418 ↓	0.488 ↑	0.399 ↓	0.982	0.986 ↑	0.980 ↓	0.976 ↓
2	0.369	0.376 ↑	0.426 ↑	0.427 ↑	0.971	0.970 ↓	0.971 →	0.971 →
3	0.438	0.409 ↓	0.419 ↓	—	0.964	0.973 ↑	0.970 ↑	—
4	0.409	—	0.483 ↑	0.479 ↑	0.971	—	0.976 ↑	0.977 ↑
5	<u>0.645</u>	<u>0.620</u> ↓	—	<u>0.700</u> ↑	<u>0.902</u>	0.910 ↑	—	<u>0.886</u> ↓
6	0.458	0.579 ↑	—	—	0.966	0.948 ↓	—	—
7	0.437	<u>0.630</u> ↑	<u>0.633</u> ↑	—	0.967	0.909 ↓	<u>0.908</u> ↓	—
8	<u>0.735</u>	—	—	<u>0.848</u> ↑	<u>0.878</u>	—	—	<u>0.627</u> ↓

Underlined numbers: increased HH₁₅ and decreased LHL₁₅ comparing with mean ± 2 S.D. in normal liver function subjects⁶⁾.

に固定したガンマカメラ (日立製 GAMMAVIEW RC-1C-1635LD) で、1 分毎に 30 分間連続画像を撮像し、同時にコンピュータ (ADAC SYSTEM IV) に 20 秒毎にデータを記録した。得られたデータより、心臓全体と肝臓全体に関心領域を設定し、おのおの時間放射能曲線を作成し、鳥塚ら⁵⁾の方法により、HH₁₅ {3 分後 (H₃) に対する 15 分後 (H₁₅) の心臓のカウンtr比: H₁₅/H₃} (血中消失の指標) および LHL₁₅ {15 分後における [心臓 (H₁₅) + 肝臓 (L₁₅)] に対する肝臓 (L₁₅) のカウンtr比: L₁₅/(H₁₅+L₁₅)} (肝集積の指標) を算出した。

術前評価として、HH₁₅, LHL₁₅ を第 3 相臨床試験で得られた平均値⁶⁾と比較し、± 2 S.D. 以上を呈したものを異常とした。

術後の経過観察として、術前の値と比べて HH₁₅, LHL₁₅ の変化について検討し、HH₁₅ が低

下し、LHL₁₅ が上昇したものを改善、逆に HH₁₅ が上昇、LHL₁₅ が低下したものを増悪と評価した。

検査のプロトコルは、肝切除術前と、術後 3 回 (3 日、10 日、20 日) で、術後は患者の状態が検査可能な限り行った。

III. 結 果

術前、術後の ^{99m}Tc-GSA の結果を Table 2 に示す。

^{99m}Tc-GSA の術前データでは、肝硬変合併肝細胞癌の 2 例 (Case 5, 8) に HH₁₅, LHL₁₅ ともに異常を認めたが、その他の症例は、両パラメータともに正常範囲内であった。

術後の変化を見ると、肝葉切除 4 症例のうち 3 症例 (Case 6-8) は術後 3 日から 20 日の間、術前と比べ HH₁₅ は上昇、LHL₁₅ は低下し増悪した。

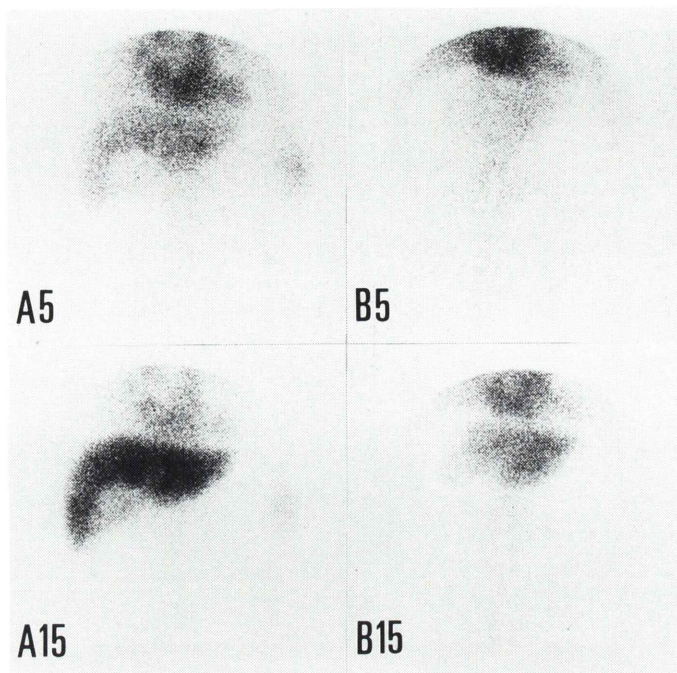


Fig. 1 Case 8: 54-year-old male of hepatocellular carcinoma with liver cirrhosis. ^{99m}Tc -GSA scintigraphy at 5 min (5) and 15 min (15) after injection before (A) and 20 days (B) after right lobectomy. Postoperative images show the increased heart uptake and decreased liver uptake. The patient died 45 days after the operation because of the hepatic failure.

特に、術前データが異常で術後著明に悪化した肝硬変合併肝細胞癌の1例 (Case 8) (Fig. 1) は、術後肝不全で死亡した。残りの1症例 (Case 4) は、術前と比べ術後 20 日まで HH_{15} は上昇したが、 LHL_{15} は逆に上昇した。

部分切除術4症例のうち、術前データが異常で複数の部分切除を施行した肝硬変合併肝細胞癌の1症例 (Case 5) (Fig. 2) は、術後3日に術前と比べ HH_{15} は低下、 LHL_{15} は上昇し一時的に改善したが、術後20日には術前よりも軽度悪化した。1か所の部分切除の1症例 (Case 1) は術後3日まで、複数の部分切除の1症例 (Case 3) は術後10日まで HH_{15} は低下、 LHL_{15} は上昇し術前と比べ軽度改善した。残りの1か所の部分切除の1症例 (Case 2) は術後 LHL_{15} に著変はなかった。

転移性肝腫瘍では術後肝集積が増悪した症例はなかった。

IV. 考 察

肝切除術後の残存肝予備能と肝再生を評価する検査法として、アルブミン、コリンエステラーゼ、凝固因子などの蛋白合成能検査⁷⁾、ICG 試験などの負荷試験⁷⁾とその肝局所の機能的予備力の測定として単位肝容積当たりの R_{max} 測定⁸⁾ がある。前者は新鮮凍結血漿の輸液などによる修復、後者は肝血流による変動、高ビリルビン血症による測定誤差、手技の煩雑さ、負荷試験のため副作用の心配があることなどの問題点があり^{7,9)}、肝切除術後評価の決定的な指標は今のところ存在しない。

内藤らは、血清 ASGP 量測定は、その測定値が患者に投与された血漿製剤や、肝血流、ビリルビンにより影響されず、副作用の心配もないと報告している⁹⁾。 ^{99m}Tc -GSA による測定も、同様の

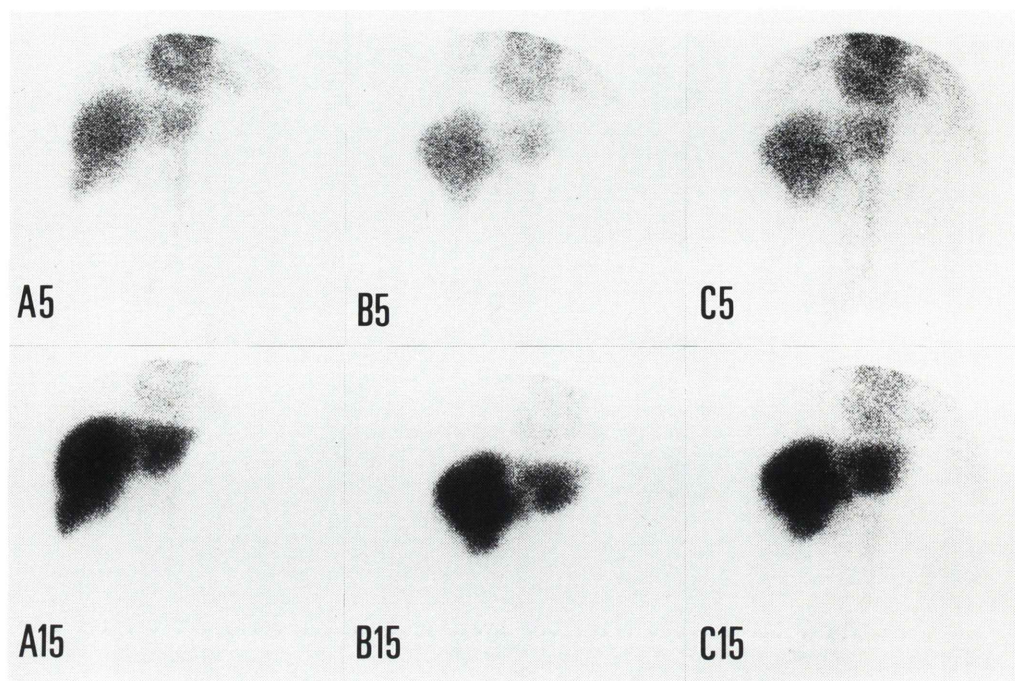


Fig. 2 Case 5: 67-year-old male of hepatocellular carcinoma with liver cirrhosis. ^{99m}Tc -GSA scintigraphy at 5 min (5) and 15 min (15) after injection before (A), 3 days (B) and 20 days (C) after two partial resections (S_4 , S_{5-6}). Postoperative images show the transiently decreased heart uptake and increased liver uptake 3 days after the operation. The patient survived after the operation without hepatic failure.

特徴を有しており^{3,6)}、非侵襲的で、ICG 試験に比べ手技は簡便である。

われわれは、これらの利点に注目して、肝切除術後早期のさまざまな修飾因子の存在する時期に、 ^{99m}Tc -GSA による残存肝予備能と肝再生の評価を試みた。

肝葉切除 3 症例で術後 ^{99m}Tc -GSA の値が増悪したのは、切除体積が多く肝細胞数の減少に伴い残存肝予備能が低下したためと理解される。特に、術後肝不全で死亡した Case 8 は、肝右葉切除以外に、食道、胃静脈瘤の合併に対して、脾摘および胃上部郭清術を施行しており、手術侵襲が過大であったと考えられる。術前データとして、凝固因子、ICG 試験などでは、肝右葉切除に対し、耐術と考えられたが、 ^{99m}Tc -GSA の術前データではかなり悪かった。肝切除量の決定に ^{99m}Tc -GSA が

今後重要な役割を果たすことが期待される。

転移性の症例では全例術前の HH_{15} 、 LHL_{15} は正常で、術後増悪例も見られなかったことは、原発性と比べ、基本的に転移巣以外の肝細胞の予備能は保たれていたためと考えられた。

比較的切除体積が多い複数の部分切除術 2 症例のうち、術前データが異常であった 1 症例は、術後一過性に ^{99m}Tc -GSA の値が改善し、1 症例は術後 20 日まで改善した。工藤ら³⁾は、肝切除術前後の検討で、7 例中 2 例に肝集積が上昇したと報告しているが、比較的肝機能が良好で肝切除体積の少ない症例であった。われわれの症例でも、1 か所の部分切除術を施行した 1 例は術後早期に軽度肝集積が上昇したが、切除体積が多い肝葉切除、複数の部分切除で術後肝集積が上昇した症例の機序を考えると興味深い。

^{99m}Tc-GSA による検査は、従来の核医学検査と異なり比較的少量のリガンドを投与して負荷試験的な意味を持ち¹⁾、functioning hepatocyte mass を評価する検査法である³⁾という特徴がある。飽和量に近いリガンドの条件で、切除体積が多いにもかかわらず、術後むしろ肝集積のデータが改善した症例の機序として、以下のファクターが考えられる。

肝細胞一個あたりの ASGP 受容体数が特異的に増減したという報告はないことから⁹⁾、肝集積 (ASGP 受容体数) の増加は、肝細胞数の増加を示唆する。成熟ラットの部分肝切除モデルでは¹⁰⁾、DNA 合成は部分肝切除後約 24 時間目にピークとなり、さらに約 8 時間後に M 期に入り細胞分裂を開始する。1~2 週間で肝重量が回復すると増殖は停止する。しかし、ヒトの肝切除後の肝再生の終了時期は¹¹⁾、正常肝で 2~3 週から 6~12 か月、肝硬変合併例で 9~15 か月など、もう少し長い。今回の症例で、術後 3 日に肝集積が上昇したのを再生と考えると、時間の経過からやや矛盾するが、形態的に明らかな容積の増大がない時点での、細胞分裂による細胞数の増加としての機能的な再生を反映している可能性はある。

もう一つ考えられるファクターは、リガンドは肝細胞表面の受容体に結合する¹²⁾が、受容体は細胞膜に約 50%、残りは細胞内に存在するという報告がある¹²⁾ことより、一時的な肝細胞表面受容体の相対的な増加を示している可能性である。ASGP 受容体を持ったヘパトーマを用いた検討で、細胞増殖期に細胞表面の受容体が増加していたという報告もある¹²⁾。肝切除術による肝細胞数の減少に伴い、まず、いわゆる up-regulation (上向き調節)¹³⁾によって、リガンドが結合し得る肝細胞表面の受容体が増加するという機序も考えられる。術後 ^{99m}Tc-GSA のデータが一時的に術前データと比べ改善を示した症例 (Case 1, 5) からはこの仮説が示唆される。

受容体とリガンドの親和性は基本的に変化しないと考えられるので、いずれにしても何らかの肝再生機転を示唆する所見と推定される。

TAE 前後の比較でも、TAE 後早期に一過性に肝摂取率が上昇したと報告されており、肝障害に対する修復作用、肝細胞増殖因子 (HGF)¹⁴⁾ による残肝細胞の分裂再生に関連した事象と推定されている^{15,16)}。

今後 HGF¹⁴⁾ の測定、より長期的な CT などによる形態的变化、長期予後も含めて検討する必要がある。

今回用いた定量法は、前面からの一方向のみのカウントから算出する方法であることから、吸収の影響で以下のような問題点がある。右葉切除後の左葉のように、術後ガンマカメラに近くなり、相対的にカウントが上昇したり、後区域の部分切除では、術後カウントの低下として反映されない可能性がある。広範囲の右葉切除で、術後 HH₁₅ と LHL₁₅ が逆相関を示さなかった Case 4 のような場合はその評価に注意が必要と考えられる。ほかに、Case 1, 2 などのように、LHL₁₅ に比べ HH₁₅ の変動が大きい場合は、全身の循環動態の変化、心臓の関心領域の取り方などの誤差要因も考えられる。肝全体の機能の評価する方法であることもあり、術後 LHL₁₅ の上昇した症例も 10% 以下の軽度の変化のみであった。しかし、ASGP 受容体は哺乳動物の肝細胞にしか存在しないことから、リガンドと受容体の分布から、各個人の経時的な変化で HH₁₅ と LHL₁₅ が逆相関を示す場合は、その変化率が小さくても、肝細胞 (受容体) 数の変化として評価可能と考える。上記のような要因で、HH₁₅、LHL₁₅ では評価し得ない症例に関しては、今後、より鋭敏な定量法を開発し、さらに検討する必要があると思われる。

謝辞：検査にご協力いただきました藤田保健衛生大学病院アイソトープ検査室横山喜美江主任および諸氏、データ解析にご助言いただきました日本メジフィジックス株式会社倉見美規氏、大西良浩氏に深謝いたします。

本論文の要旨は、平成 5 年 10 月第 33 回日本核医学会総会 (宮崎)、平成 6 年 10 月第 6 回世界核医学会 (シドニー) で発表した。

文 献

- 1) 鳥塚莞爾, 池窪勝治, 河 相吉, 菅 豊, 田中敬正, 日野 恵, 他: 新しい肝機能イメージング剤 ^{99m}Tc -GSA の第 1 相臨床試験. 核医学 **28**: 1321-1331, 1991
- 2) 工藤正俊, Vera DR, Stadalnik RC, Trudeau WL, 池窪勝治, 藤堂彰男: 慢性肝疾患における肝細胞膜レセプター Hepatic Binding Protein の In Vivo 測定——肝機能予備力の指標としての意義——. 日消誌 **88**: 40-50, 1991
- 3) 工藤正俊, 池窪勝治, 藤堂彰男, 三村 純, 岡部純弘, 樫田博史, 他: レセプターイメージングによる肝機能評価——臨床の有用性の検討——. 日消誌 **89**: 1349-1359, 1992
- 4) Yumoto Y, Umeda M, Ohshima K, Ogawa H, Kurokawa T, Kajitani M, et al: Estimation of remnant liver function before hepatectomy by means of technetium-99m-diethylenetriamine-pentaacetic acid galactosyl human albumin. *Cancer Chemother Pharmacol* **33** (Suppl): S1-S6, 1994
- 5) 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
- 6) 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
- 7) 草野満夫, 村上雅彦, 清水喜徳: 肝再生の評価と血清マーカー. 肝胆膵 **28**: 885-891, 1994
- 8) 野口 孝, 伊藤彰博, 東口高志, 水本龍二: 肝切除後の肝再生——臨床例の検討, 肝再生能の予測と対策——. 肝胆膵 **28**: 873-882, 1994
- 9) 内藤雄二: 慢性肝疾患における高アジアロ糖蛋白血症の成因およびその臨床的意義——生検肝組織を用いたアジアロ糖蛋白質受容体の検索——. 肝胆膵 **28**: 1179-1187, 1987
- 10) 藤原研司, 名越澄子, 平田啓一, 富谷智明: 肝細胞再生の過程. 肝胆膵 **28**: 793-800, 1994
- 11) 宮崎正二郎: 肝切除に伴う肝再生に関する因子の解析——特に肝実質組織との関連について——. 日消外会誌 **26**: 815-823, 1993
- 12) 田代 裕, 沢村隆也, 中田 博, 塩崎安子: 肝のアシアロ糖蛋白質の取り込みとその異常. 代謝 **20**: 153-164, 1983
- 13) 水川公直, 小川紀雄: レセプターの動態からセカンドメッセンジャーの変化まで. *Mebio* **6** (7): 37-45, 1989
- 14) Nakamura T, Nawa K, Ichihara A: Partial purification and characterization of hepatocyte growth factor from serum of hepatectomized rats. *Biochem Biophys Res Commun* **122**: 1450-1459, 1984
- 15) 甲田勝康, 河 相吉, 山野玲子, 村田貴史, 播磨敬三, 田中敬正, 他: アシロシンチおよび門脈血行動態における TAE の影響. 日本医放会誌 **54**: S160, 1994
- 16) 甲田勝康, 河 相吉, 山野玲子, 村田貴史, 播磨敬三, 田中敬正, 他: ^{99m}Tc -galactosyl serum albumin の肝葉別摂取率測定による肝動脈塞栓術後の肝機能変動. 日本医放会誌 **54**: 1427-1429, 1994

Summary

Evaluation of the Residual Functional Reserve and the Early Regeneration after the Hepatic Resection Using Asialoglycoprotein Receptor Imaging Agent

Hiroshi TOYAMA*, Kiyonobu ITO**, Yoshiyuki KOMORI***, Atsushi SUGIOKA***,
 Kaori SHIBATA*, Satoshi KOMAI*, Toshiteru FUJIWARA*, Emiko ISHIKAWA*,
 Kazumi TOMITA*, Naoko FUJII*, Akitake HASUMI***, Kazutaka EJIRI*,
 Hisato MAEDA*, Akira TAKEUCHI* and Sukehiko KOGA*

*Department of Radiology, Fujita Health University

**Department of Radiology, Hokushin General Hospital

***First Department of Surgery, Fujita Health University

^{99m}Tc-DTPA-galactosyl human serum albumin (^{99m}Tc-GSA) is a newly developed liver imaging ligand which specifically binds to asialoglycoprotein receptor on the hepatic cell surface. We investigated whether ^{99m}Tc-GSA scintigraphy was able to be used as indexes for the residual functional reserve and the early regeneration of the hepatocyte after the hepatic resection. Four patients with metastatic liver cancer, 3 patients with hepatocellular carcinoma, and 1 patient with cholangiocellular carcinoma were studied. Basically, each patient was examined 4 times (before, 3, 10, 20 days after the operation). Immediately after i.v. injection of 185 MBq (3 mg) of ^{99m}Tc-GSA, serial images and dynamic data were obtained. Serial changes of HH₁₅, as an index of blood clearance of the tracer calculated from the uptake ratio of heart at 15 minutes to that at 3 minutes, and LHL₁₅, as an index of hepatic accumulation calculated from the uptake ratio of liver to liver plus heart at 15 minutes after the injection were analyzed before and after hepatectomy. Three out of 4 lobectomy patients which showed increased HH₁₅, and decreased LHL₁₅ as compared with

the preoperative data were considered to be decreased residual hepatic functional reserve. The remaining one lobectomy patient showed increased HH₁₅, but increased LHL₁₅ inversely. One patient of two partial resections of hepatocellular carcinoma with liver cirrhosis demonstrated transiently decreased HH₁₅, and increased LHL₁₅. Two patients with metastatic liver cancer (one partial resection, six partial resections) showed decreased HH₁₅, and increased LHL₁₅. Post-operatively increased hepatic accumulation was presumed to be increased functioning hepatocyte or transiently increased asialoglycoprotein receptor on the cell surface by up-regulation. ^{99m}Tc-GSA scintigraphy might be helpful for non-invasive method to detect the residual functional reserve and the early regeneration of the hepatocyte after the hepatic resection.

Key words: Technetium-99m-DTPA-galactosyl human serum albumin (^{99m}Tc-GSA), Asialoglycoprotein receptor imaging, Functional reserve, Regeneration, Hepatic resection.