

## 《原 著》

 $^{99m}\text{Tc}$ -GSA dynamic SPECT による全肝および局所肝機能の評価

藤澤 英文\* 篠塚 明\* 武中 泰樹\*

**要旨** 局所および全肝機能評価のために  $^{99m}\text{Tc}$ -GSA による dynamic SPECT を各種肝疾患患者 58 例、健常志願者 5 例に施行し、その有用性を検討した。解析は SPECT 画像の各マトリックスの時間放射能曲線を最小二乗法近似して肝摂取率 (K 値) を算出し、K 値と各ボクセルの機能的容積との積を肝機能指数とし、肝全体での総和を全肝機能指数とした。全肝機能指数は各種肝機能検査や HH15, LHL15 などと良好な相関を示し、Child-Pugh 肝障害重症度分類の各 stage 間に有意差が得られた。この方法は ROI の設定が不要でほとんど自動的に処理できるので、操作者間でのデータのバラツキがなく客観性に優れている。また、肝機能指数の map を作成することで肝局所機能を三次元的に評価でき、肝切除後の残存肝機能の推定も可能であり、臨床的に有用な方法である。

(核医学 34: 885-899, 1997)

## I. はじめに

$^{99m}\text{Tc}$ -ガラクトシルヒト血清アルブミンジエチレントリアミン五酢酸 ( $^{99m}\text{Tc}$ -GSA) は哺乳類の肝細胞膜表面のみに存在するアシアロ糖タンパク (asialoglycoprotein: 以下 ASGP と略す) 受容体と特異的に結合し、この受容体を介して肝細胞内に取り込まれる。ASGP 受容体は各種肝疾患で減少することが報告されている<sup>1,2)</sup>。ASGP 受容体総量は機能している肝細胞総数に比例すると考えられており、 $^{99m}\text{Tc}$ -GSA を用いた肝シンチグラフィでは肝への集積率や血中消失率を測定することにより機能している肝細胞数を知ることができ、肝予備能の評価が可能である。現在まで様々な解析法が報告されてきたが、その多くは肝全体を対象とした指数であり<sup>3-9,11-15)</sup>、肝局所機能評価に対する

報告は少ない<sup>10,11)</sup>。そこで今回、われわれは局所および全肝機能評価のために、その撮像条件と解析法、およびその有用性について検討したので報告する。

## II. 対象および方法

## 1. 対 象

各種肝疾患 58 例 (男性 40 例、女性 18 例) を対象とした。年齢は 25~83 歳 (平均 59.0 歳) である。疾患の内訳は Table 1 のごとく、急性肝炎 2 例、慢性肝炎 12 例、アルコール性肝障害 2 例、肝硬変 9 例、肝細胞癌 29 例 (肝硬変を有するもの 23 例、慢性肝炎を有するもの 3 例、肝細胞癌のみ 3 例)、その他 4 例である。診断は慢性肝炎 12 例、急性肝炎 1 例、肝硬変 15 例、肝細胞癌 14 例、肝血管腫 1 例で組織診断によりなされ、その他の症例は臨床データ、超音波検査、CT 検査などにより行った。

Child-Pugh の肝障害重症度分類では、stage A が 30 例、stage B が 16 例、stage C が 12 例である。

正常群としては健常志願者 5 例 (全例男性、年

\* 昭和大学医学部放射線科

受付: 9 年 6 月 11 日

最終稿受付: 9 年 8 月 6 日

別刷請求先: 東京都品川区旗の台 1-5-8 (☎ 142)

昭和大学医学部放射線医学教室

藤澤 英文

**Table 1** Patient population studied

Liver disease	No. of patients
Acute hepatitis	2
Chronic hepatitis	12
Alcoholic liver injury	2
Liver cirrhosis	9
Hepatocellular carcinoma	29
with cirrhosis	23
with chronic hepatitis	3
only hepatocellular carcinoma	3
Idiopathic portal hypertension	1
Budd-Chiari syndrome	1
Primary biliary cirrhosis	1
Liver hemangioma	1
Total	58

齢 26～29 歳，平均 27.2 歳)を用いた。

肝細胞癌 2 例，肝血管腫 1 例で肝切除術が施行された。また慢性肝炎の 1 例では肝膿瘍を併発し，肝切除術が施行された。

## 2. 方 法

検査前絶食とした被検者を背臥位にし， $^{99m}\text{Tc}$ -GSA 185 MBq (cold の ASGP 3 mg を含む)を肘静脈より急速注入した。注入開始と同時に対向 2 検出器型シンチカメラ PRISM 2000XP (PICKER 社製)を用い，1 ステップ 6° の円軌道，1 回転 90 秒で 40 回転 (合計 60 分間)の連続 dynamic SPECT 収集を行った。収集マトリックスは  $64 \times 64$  (1 マトリックス =  $1.0 \times 1.0$  cm)，スライス厚は 1.0 cm である。

SPECT 画像処理装置は Odyssey VP (PICKER 社製)を用いた。画像再構成は  $360^\circ$  フィルター逆投影法を用い，前処理フィルターには Butterworth filter (order = 6.5, cutoff = 0.3)，再構成フィルタに Ramp filter (scale = 1.0) を使用し，Chang の 1 次補正法 (吸収係数  $\mu = 0.110 \text{ cm}^{-1}$ ) による吸収補正を行った。その際の体表輪郭の決定は X 線 CT 画像を参考にして行った。得られた SPECT 画像データをネットワーク経由で SNC5100R (島津社製)を介して，SCINTIPAC 2400 (島津社製)へ転送し，自作のプログラム (使用言語: FORTRAN 5) にてデータ解析を行った。

予備実験として肝臓・腎臓ファントム体幹容器

付 (京都科学標本株式会社製，肝容積 1,840 ml) を用い，肝内に 74～185 MBq (1～5 mCi) の 5 段階濃度の  $^{99m}\text{TcO}_4^-$  溶液を注入し，臨床例と同一条件にて 9 分間のデータ収集を行った。その 6 連続画像の平均画像を作成し，算出した肝容積が実測値に最も近くなるような肝辺縁の cutoff 値と各ボクセル容積のカウントによる重みづけの cutoff 値を決定した。なおカウントによる重みづけはボクセルカウントを肝内最高ボクセルカウントで除した値にボクセル容積を掛ける方法で行った。

解析プログラムの処理方法は下記のとおりである。

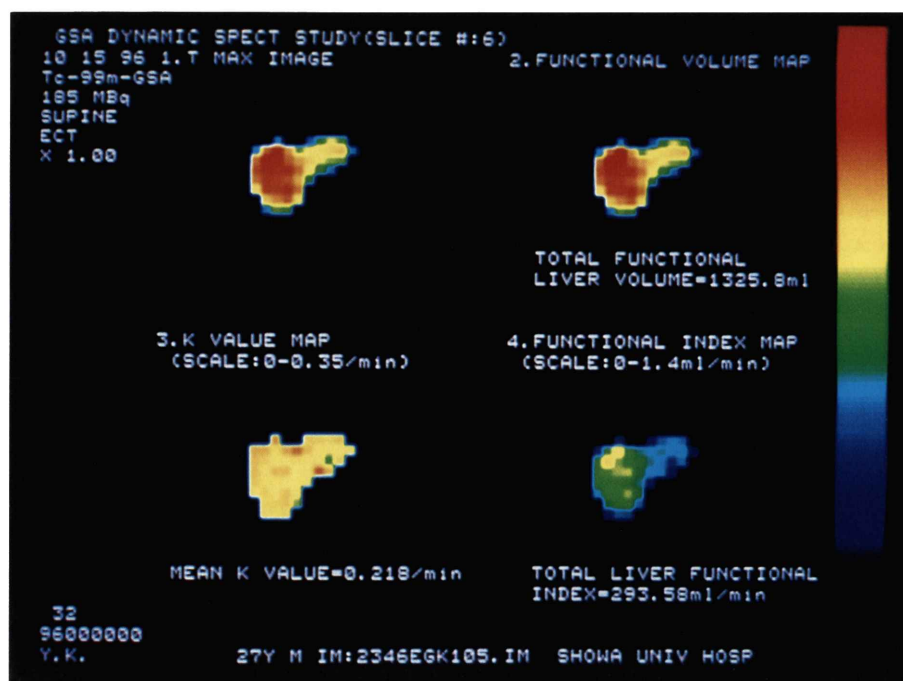
1) 経時的に撮像されて得られた 40 個の肝 SPECT 再構成画像を各スライス毎に時間軸方向の連続画像に並べ換える。なお  $^{99m}\text{Tc}$  の半減期補正は行わなかった。

2) 各スライス毎の画像を  $32 \times 32$  マトリックスに圧縮する。スライス厚は 1.0 cm のままとする。よって 1 ボクセルは  $2 \times 2 \times 1 = 4.0 \text{ cm}^3$  となる。

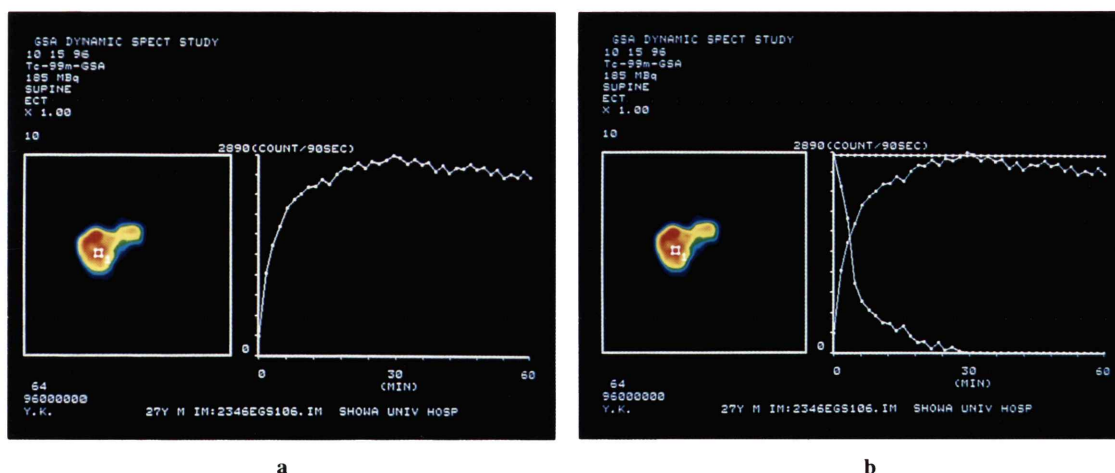
3) 胆嚢が描出される直前の 3 連続画像の平均画像を作成し，Tmax 画像 (Fig. 1 の左上) とする。なお，肝辺縁抽出の cutoff 値はファントム実験から肝全体の最高カウントの 35% とした。

4) ファントム実験の結果から，最高カウントの 90% 以下のボクセルについてはカウントによる重みづけを行い，各ボクセルの機能的容積を算出し，機能的容積 map (Fig. 1 の右上) を作成する。また各ボクセルの機能的容積の総和を求め，全肝機能的容積 (ml) とする。

5) 各ボクセルの time activity curve (TAC) を作成し，それを指数関数  $C(t) = A(1 - e^{-Kt})$  と考える (Fig. 2 の a)。次にプラトー値 (A) から TAC の各点の値を減算したカーブ  $[C'(t) = Ae^{-Kt}]$  を作成し (Fig. 2 の b)，そのカーブを対数変換して一次関数  $[C''(t) = A - Kt]$  とする。静注後 1.5～3.0 分の画像 (2 フレーム目) を起点とし，T1/2 (起点のカウントが半分になる時間) までの直線区間で，最小二乗法により勾配 (肝摂取率: 以下 K 値とする) ( $\text{min}^{-1}$ ) と相関係数 (R) を算出する。もしも胆嚢



**Fig. 1** Functional image map at 6th slice of normal volunteer. left upper: T max image. right upper: functional volume image. left lower: K value map. right lower: functional index map.



**Fig. 2** (a) Time activity curve (TAC) of one pixel in a slice on continuous SPECT image. Initial fast up-slope portion is exactly appeared. (b) Schema of TAC analysis. The TAC is subtracted from plateau value and new TAC is created. The new TAC is converted to logarithmic function and K value is calculated from the downward slope.

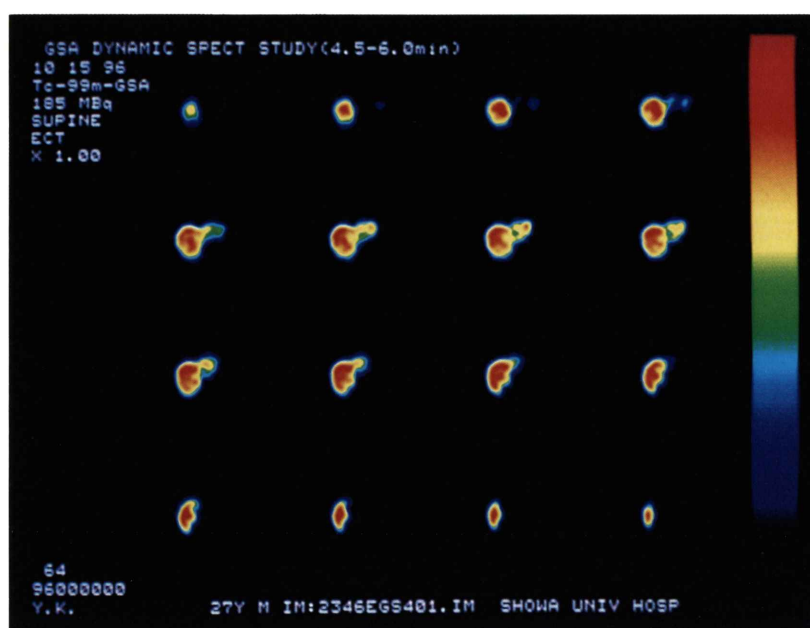


Fig. 3  $^{99m}\text{Tc}$ -GSA dynamic SPECT imaging of the normal volunteer at 4.5–6.0 minutes after injection. Good image quality was acquired.



Fig. 4 Functional image map at 7th slice of patient with liver cirrhosis and hepatocellular carcinoma. left upper: T max image, right upper: functional volume image, left lower: K value map, right lower: functional index map. Mean K value and total liver functional index is obviously lower than that of normal volunteer.



**Table 2** Relationship between TLFI, SK and each parameters of liver function test

Parameter	n	Correlation expression	TLFI	SK
HH15	63	$y = be^{-ax}$	$R = 0.871^*$	$R = 0.864^*$
LHL15	63	$y = be^{ax}$	$R = 0.811^*$	$R = 0.807^*$
LHL/HH	63	$y = ax + b$	$R = 0.874^*$	$R = 0.870^*$
Pugh score	63	$y = bx^{-a}$	$R = 0.698^*$	$R = 0.677^*$
PT	63	$y = be^{ax}$	$R = 0.689^*$	$R = 0.676^*$
HPT	62	$y = ax + b$	$R = 0.749^*$	$R = 0.750^*$
CHE	63	$y = a \log(x) + b$	$R = 0.672^*$	$R = 0.662^*$
Alb	63	$y = ax + b$	$R = 0.723^*$	$R = 0.703^*$
AMN	39	$y = -a \log(x) + b$	$R = 0.701^*$	$R = 0.704^*$
PLT	63	$y = bx^a$	$R = 0.703^*$	$R = 0.676^*$
Fisher ratio	35	$y = a \log(x) + b$	$R = 0.701^*$	$R = 0.700^*$
TBA	46	$y = -a \log(x) + b$	$R = 0.876^*$	$R = 0.865^*$
ICG-R <sub>15</sub>	47	$y = be^{-ax}$	$R = 0.800^*$	$R = 0.787^*$
ICG(k)	37	$y = bx^a$	$R = 0.880^*$	$R = 0.873^*$
BSP-R <sub>45</sub>	27	$y = be^{-ax}$	$R = 0.738^*$	$R = 0.729^*$

TLFI: total liver functional index, SK: sum of K value, PT: prothrombin time, HPT: hepaplastin test, CHE: cholinesterase, Alb: albumin, AMN: ammonia, PLT: platelet, TBA: total bile acid, R: regression coefficient, \*  $p < 0.001$

**Table 3** Relationship between TLFI/BSA, SK/BSA and each parameters of liver function test

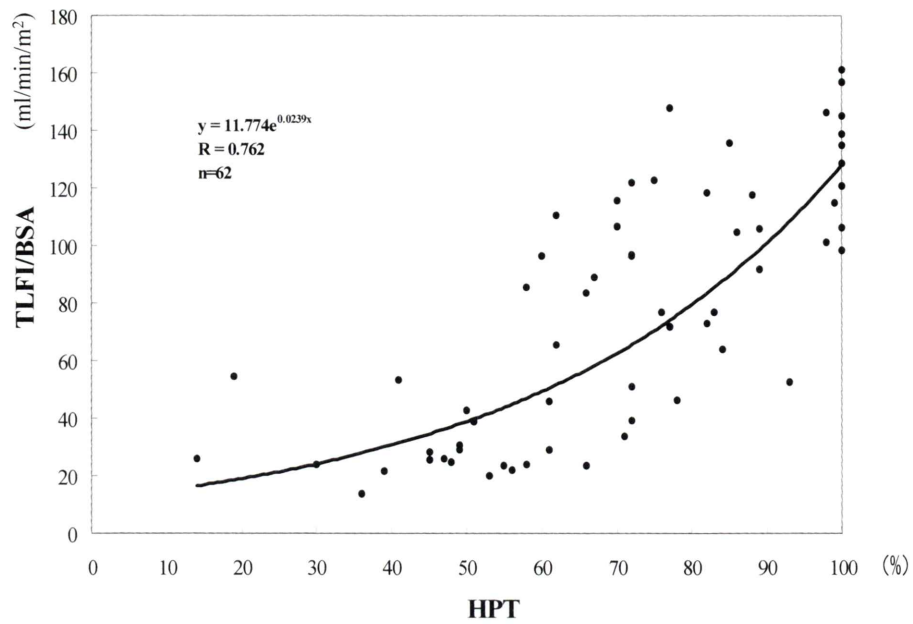
Parameter	n	Correlation expression	TLFI/BSA	SK/BSA
HH15	63	$y = be^{-ax}$	$R = 0.892^*$	$R = 0.886^*$
LHL15	63	$y = be^{ax}$	$R = 0.841^*$	$R = 0.839^*$
LHL/HH	63	$y = ax + b$	$R = 0.889^*$	$R = 0.885^*$
Pugh score	63	$y = bx^{-a}$	$R = 0.720^*$	$R = 0.701^*$
PT	63	$y = be^{ax}$	$R = 0.705^*$	$R = 0.692^*$
HPT	62	$y = be^{ax}$	$R = 0.762^*$	$R = 0.749^*$
CHE	63	$y = a \log(x) + b$	$R = 0.681^*$	$R = 0.667^*$
Alb	63	$y = ax + b$	$R = 0.719^*$	$R = 0.698^*$
AMN	39	$y = bx^{-a}$	$R = 0.713^*$	$R = 0.701^*$
PLT	63	$y = bx^a$	$R = 0.704^*$	$R = 0.721^*$
Fisher ratio	35	$y = bx^a$	$R = 0.672^*$	$R = 0.677^*$
TBA	46	$y = -a \log(x) + b$	$R = 0.888^*$	$R = 0.874^*$
ICG-R <sub>15</sub>	47	$y = be^{-ax}$	$R = 0.839^*$	$R = 0.829^*$
ICG(k)	37	$y = bx^a$	$R = 0.902^*$	$R = 0.895^*$
BSP-R <sub>45</sub>	27	$y = be^{-ax}$	$R = 0.738^*$	$R = 0.768^*$

TLFI: total liver functional index, BSA: body surface area, SK: sum of K value, PT: prothrombin time, HPT: hepaplastin test, CHE: cholinesterase, Alb: albumin, AMN: ammonia, PLT: platelet, TBA: total bile acid, R: regression coefficient, \*  $p < 0.001$

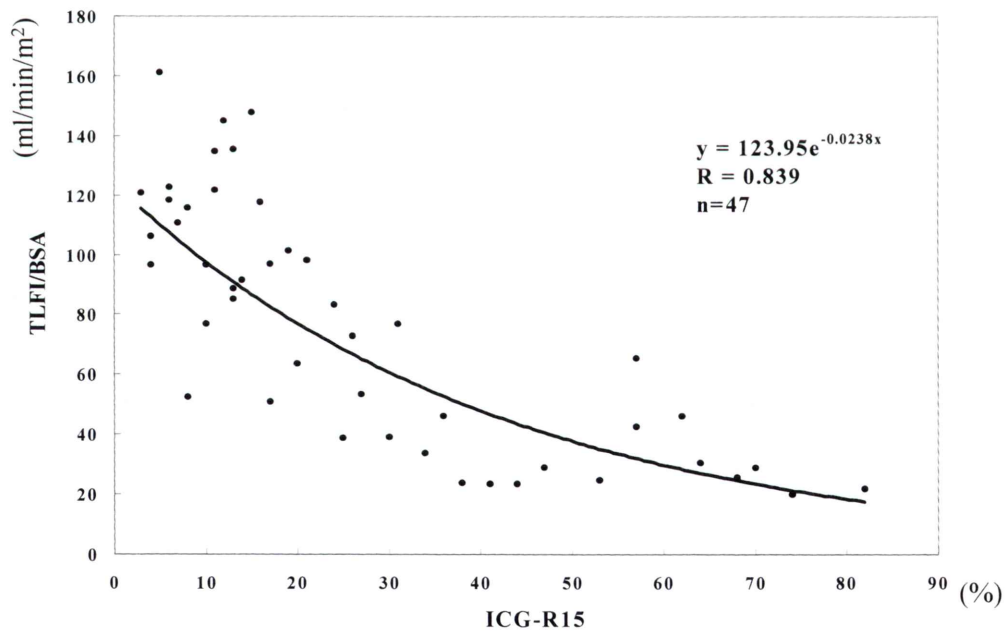
が描出されるフレームよりも後に T1/2 がある場合には、胆嚢が描出される直前のフレームまでの区間で K 値を算出した。

6) 変動が多い TAC では K 値の信頼性が乏しいので、R が 0.900 以下のボクセルを除外した K

値の map (Fig. 1 の左下) を作成する。また肝全体での各ボクセルの K 値の総和を算出し、総 K 値 (sum of K value) ( $\text{min}^{-1}$ ) とし、総 K 値を体表面積 (body surface area: BSA) ( $\text{m}^2$ ) で除した値 ( $\text{min}^{-1} \cdot \text{m}^{-2}$ ) (以下、総 K 値/BSA とする) も算出した。



**Fig. 5** Scatter diagram of total liver functional index/body surface area (TLFI/BSA) and hepaplastin test (HPT). Good correlation is seen.



**Fig. 6** Scatter diagram of total functional liver index/body surface area (TLFI/BSA) and ICG-R<sub>15</sub>. Good correlation is seen.

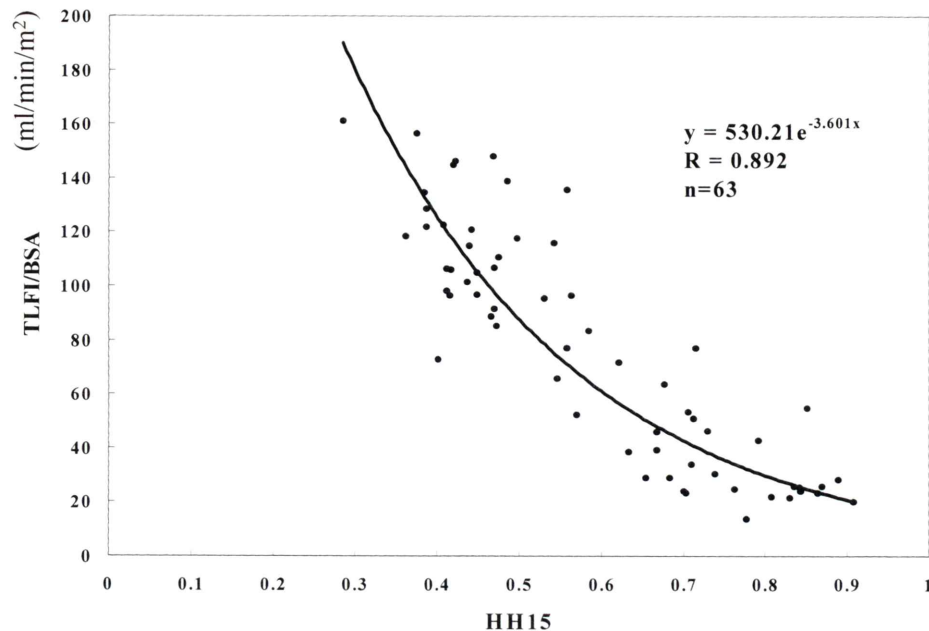


Fig. 7 Scatter diagram of total liver functional index/body surface area (TLFI/BSA) and HH15. Good correlation is seen.

Table 4 Comparison of TLFI and TLFI/BSA in normal volunteer and the each group of Child-Pugh liver dysfunction stage

Child-Pugh stage	n	TLFI (ml/min)	TLFI/BSA (ml/min/m <sup>2</sup> )
normal volunteer	5	244.896 ± 32.218	137.082 ± 16.096
A	30	152.969 ± 55.389	95.579 ± 32.545
B	15	93.186 ± 63.941	59.371 ± 40.652
C	13	55.518 ± 26.203	32.997 ± 15.422

TLFI: total liver functional index, BSA: body surface area

7) 各ボクセルの機能的容積とK値との積 (ml/min) を肝機能指数 (liver functional index) としてその map (Fig. 1 の右下) を作成し、肝全体での機能指数の総和を全肝機能指数 (total liver functional index) (ml/min) とする。全肝機能指数を BSA で除した値 (ml/min/m<sup>2</sup>) (以下、全肝機能指数/BSA とする) も算出した。

なお視覚的に肝機能が評価できるように、K 値と肝機能指数の map は最大値がそれぞれ 0.35/

min, 1.40 ml/min となるような絶対値表示を行った。

全処理に要する演算時間は肝の大きさにより異なるが、平均で約 30 分であった。

得られた総 K 値、総 K 値/BSA、全肝機能指数および全肝機能指数/BSA を全肝機能のパラメータと考え、各種の肝機能検査との相関を検討した。検討した肝機能の指標は Child-Pugh score、プロトロンビン時間 (PT)、ヘパプラスチンテス

ト (HPT), コリンエステラーゼ (CHE), アルブミン (Alb), ICG 15 分停滞率 (ICG-R<sub>15</sub>), ICG 血漿消失率 (ICG k), BSP 45 分停滞率 (BSP-R<sub>45</sub>), アンモニア (AMN), Fisher 比, 総胆汁酸 (TBA), 血小板数 (Plt) である。

また <sup>99m</sup>Tc-GSA の簡易指標として, 従来から利用されている HH15 (3 分後に対する 15 分後の心のカウント比), LHL15 (15 分後における心+肝に対する肝のカウント比), LHL/HH (HH15 に対

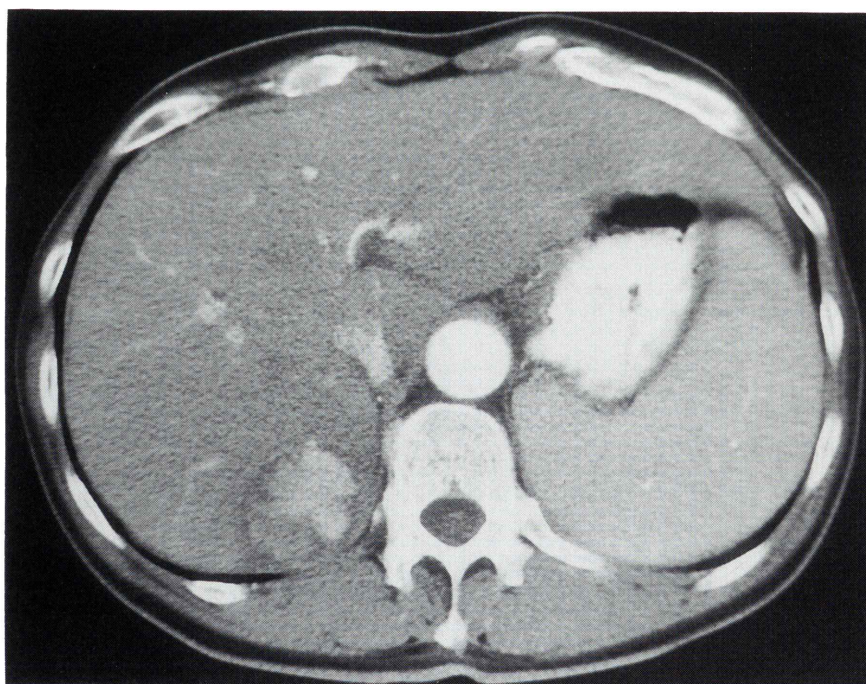
する LHL15 の比) との相関も求めた。HH15, LHL15, LHL/HH は SPECT の raw data の前面像から算出し, 関心領域 (region of interest: 以下 ROI と略す) の設定方法の差による結果の変動をなくすために, 1 人の操作者により行った。

また Child-Pugh の肝障害重症度分類の各 stage 群間における全肝機能指数および全肝機能指数/BSA の有意差を検討した。結果は平均値±標準偏差で表し, t test より有意差検定を行った。

**Table 5** TLFI/BSA of whole liver and predicted residual liver of the cases undergone hepatectomy

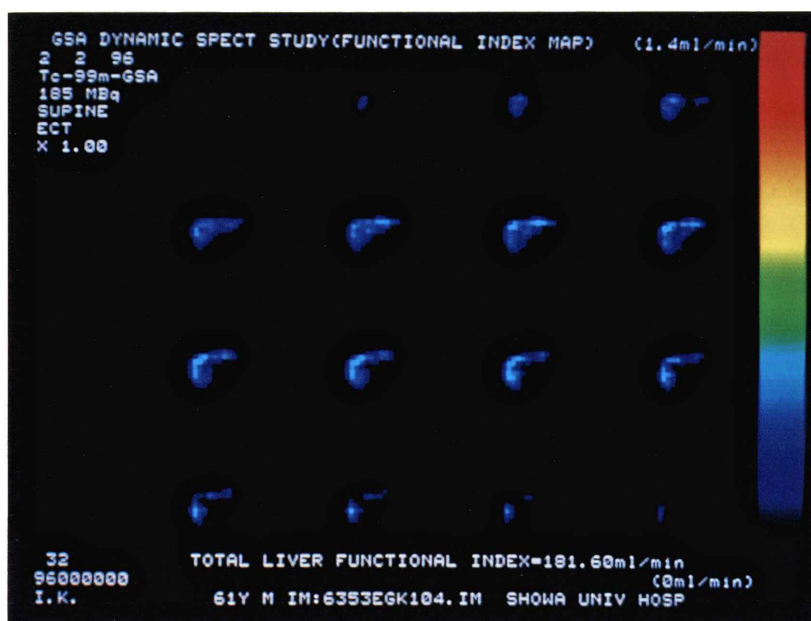
No.	Age	Sex	Diagnosis	Area of resection	TLFI/BSA (ml/min/m <sup>2</sup> )		Post operative course
					whole liver	predicted residual liver	
1.	61	M	HCC, LC	S7	117.54	89.86	good
2.	55	M	HCC, LC	S1	98.54	92.42	good
3.	66	F	Hemangioma	S4,5,6	144.93	94.19	good
4.	49	M	Liver abscess, CH	S5*	83.38	75.86	good

TLFI: total liver functional index, BSA: body surface area, HCC: hepatocellular carcinoma, LC: Liver cirrhosis, CH: chronic hepatitis, \*: partial segmentectomy

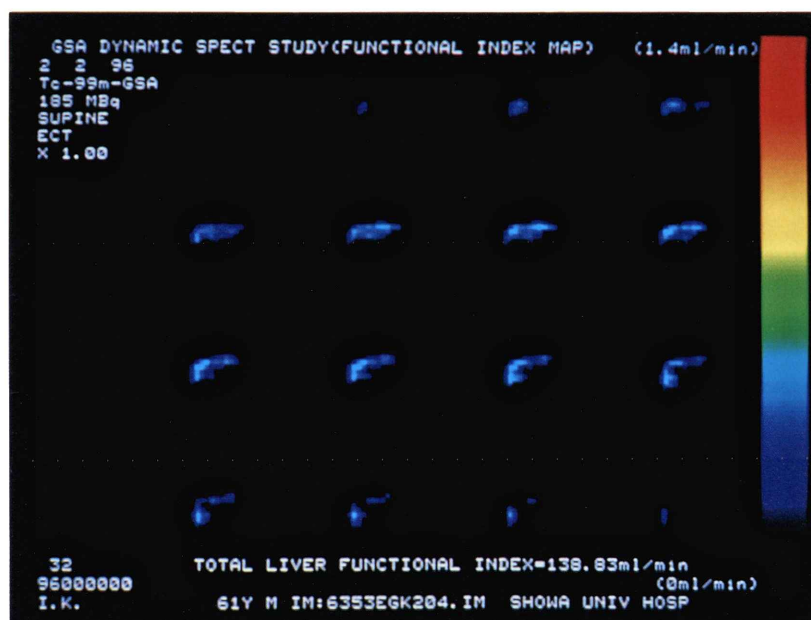


**Fig. 8a**





b



c

Fig. 8 The case undergone hepatectomy of hepatocellular carcinoma with cirrhosis. (a) Enhanced CT showed 5 cm diameter tumor at S7 of the liver. (b) Preoperative liver functional map. (c) Predictive residual liver functional map.

### III. 結 果

Fig. 3 は健常者 (27 歳, 男性) の dynamic SPECT の 4 フレーム目 (4.5~6.0 分) における SPECT 画像である. 1 回転 90 秒の収集でも良好な画像が得られている. Fig. 2 の a は同じ健常者の肝の 1 スライスでの  $32 \times 32$  マトリックスでの 1 ピクセルの TAC である. 90 秒/フレームでの TAC でも最初の立ち上がりの部分が正確に反映され, 摂取率の測定が可能であることがわかる. Fig. 1 は同じ健常者の 6 スライス目における Tmax 画像, 機能的容積の map, K 値の map, 肝機能指数の map である. 全肝機能的容積, 全肝での K 値の平均値, 全肝機能指数がそれぞれの画像の下段に表示されている. K 値はスライス内ではほぼ均一な分布を示している. なお, この症例では肝全体でのボクセル数は 497 で, 各ボクセルの TAC の R は 1 ボクセルを除き 0.900 以上であり, その平均値は 0.996 であった. 対象とした全症例においても, R が 0.900 以下のボクセルは全ボクセルに対して最大でも 2.50% 以下であり, その平均値は 0.83% で, 標準偏差は 0.82% とわずかであった. R が 0.900 以下のボクセルは主に辺縁部にあり, 呼吸性移動により TAC の変動が大きくなったものと思われた. 辺縁部でかつその数も少なかったもので, R が 0.900 以下のボクセルは除外して map を作成し, 全肝機能指数を算出した.

Fig. 4 は Child-Pugh stage B の肝硬変を伴った肝細胞癌の症例 (67 歳, 女性) の 7 スライス目における Tmax 画像, 機能的容積の map, K 値の map, 肝機能指数の map である. 全肝での K 値の平均値は 0.121/min, 全肝機能指数は 115.66 ml/min であり, 健常者よりも明らかに低下している.

総 K 値, 総 K 値/BSA, 全肝機能指数および全肝機能指数/BSA と各種肝機能の指標との相関をそれぞれ Table 2 と Table 3 に示す. いずれのパラメータも良好な相関 ( $p < 0.001$ ) が得られた. 特に肝予備能の指標とされる ICG-R<sub>15</sub>, ICG k とに高い相関が得られ, 蛋白合成能を示す PT, HPT,

CHE, Alb などとも良好な相関が得られた. 一部のパラメータを除き, 総 K 値よりも全肝機能指数の方が高い相関がみられ, いずれも BSA で補正したものの方がより高い相関を示した. 特に全肝機能指数/BSA が Alb, Fisher 比, BSP-R<sub>45</sub> を除いて最も高い相関を示した. またいずれのパラメータも HH15, LHL15, LHL/HH と高い相関が得られた. 全肝機能指数/BSA と HPT, ICG-R<sub>15</sub>, HH15 との相関図をそれぞれ Fig. 5, 6, 7 に示す.

健常群と Child-Pugh の肝障害重症度分類の各 stage 群間の有意差を Table 4 に示す. 全肝機能指数では stage B 群と C 群では有意差はみられなかったが, 全肝機能指数/BSA はいずれの群間においても有意差がみられた.

肝切除が施行された全 4 症例の術前の全肝機能指数と術式から予測した切除部を除いた残存肝での全肝機能指数/BSA の一覧を Table 5 に示す. 切除部を除いた残存肝での全肝機能指数/BSA の最低値は 75.86 ml/min/BSA であった. いずれの症例も術後肝不全の合併なく経過は良好であった. その 1 例を提示する.

症例は Child-Pugh stage A の肝硬変を伴った肝細胞癌の 61 歳の男性である. 造影 CT にて S7 に直径約 5 cm の腫瘍がみられ (Fig. 8 の a), S7 切除が予定された. 術前の肝機能指数 map (Fig. 8 の b) での全肝機能指数は 181.60 ml/min (全肝機能指数/BSA は 117.54 ml/min/m<sup>2</sup>) であり, 切除される S7 を除いた予測残存肝での map (Fig. 8 の c) から求めた全肝機能指数は 138.83 ml/min (全肝機能指数/BSA は 89.86 ml/min/m<sup>2</sup>) であった. 予定どおり S7 切除が施行され, 術後一過性に腹水の貯留がみられたが, その後の経過は良好であった.

### IV. 考 察

<sup>99m</sup>Tc-GSA は ASGP 受容体を介して肝細胞に特異的に取り込まれる肝機能評価に適した製剤であり, それを用いた肝シンチグラフィが各種肝疾患に対して多くの施設で肝機能評価の一検査として広く用いられている. <sup>99m</sup>Tc-GSA の肝への取り込

みの程度は肝予備能を反映するといわれている ICG-R<sub>15</sub> や Child-Turcotte Criteria score (CTC score) と高い相関を有することから、その取り込みの程度から肝予備能が推定できる<sup>12,13)</sup>。肝局所の取り込みも評価できれば術後残存肝機能の予測が可能となり、予測が正確になれば肝切除術前検査としての寄与は高くなると考えられる。

<sup>99m</sup>Tc-GSA による肝機能評価のパラメータとしては、血中消失率の指標となる HH15、肝集積の指標としての LHL15<sup>3)</sup>、この両者を一元化し血中消失補正肝摂取率の指標としての LHL/HH<sup>5)</sup>、LHL15 の欠点を補った LU3、LU15<sup>4)</sup>、静注後 5 分以内のデータのみで算出する Extraction Index<sup>7)</sup>、曲線回帰による肝摂取率算定<sup>13-16)</sup>、コンパートメント解析<sup>8,9)</sup>、Patlak plot 法<sup>6)</sup> などが知られているが、いずれも肝全体での機能評価である。

dynamic SPECT を用いてデータを連続収集することで、肝局所の機能の正確な情報が得られ、それに基づき三次元的な機能 map を作成することで、肝局所機能を視覚的に評価でき、肝切除術前に残存肝機能を推定することも可能となる。

解析法としては肝血流量と ASGP 受容体量 (<sup>99m</sup>Tc-GSA の最大除去率) を分けて評価できる 5 コンパートメントモデル<sup>8,9)</sup> が理想的である。しかしその解法には非線形最小二乗法による膨大な演算処理が必要で、肝全体の解析だけで新型のデータ処理装置を用いても数分を要する。今回の方法は dynamic SPECT であるので、肝全体でのボックス数 (TAC 数) は 300~600 に及び、また使用したデータ処理装置が旧式で演算速度が遅く、メモリーも少ないので、このような複雑な解析を行うことは不可能である。そこで解析法としては、肝胆道シンチグラフィの解析でよく用いられている肝摂取率と肝排泄率だけをパラメータとした単純な 2 コンパートメントモデル<sup>17)</sup> による以下の式を採用した。

$$C(t) = C_0 (e^{-K_{et}t} - e^{-K_{ut}t}) \quad (\text{式 1})$$

Ke: 肝排泄率, Ku: 肝摂取率

C<sub>0</sub>: Ke に対する 0 時のカウント数

この解析法は簡便であるが、動物実験にて Ku 値

は各種の肝機能検査や肝組織の線維化の程度と高い相関がみられ、肝機能を示す良好なパラメータであることが報告されている<sup>11,18)</sup>。

<sup>99m</sup>Tc-GSA は静注後急速に肝に摂取され、肝の TAC は比較的速やかにプラトーに達する。一方、ヒトでは肝からの排泄率は 0.1~0.3%/min 程度とごく低値であるので<sup>15)</sup>、その後の TAC の下降は緩徐である。したがって、TAC がプラトーに達するまでの区間では肝よりの排泄の影響はわずかであり、Ke を 0 と仮定すると式 1 は、

$$C(t) \div C_{\max}(1 - e^{-K_{ut}t}) \quad (\text{式 2})$$

C<sub>max</sub>: プラトー値

と近似できる。

この式 2 では Ke 値が高い症例では Ku 値が過小評価される問題があるが、Ke 値は肝機能と相関するので<sup>11,15)</sup>、肝障害のある症例ではその影響は少ないと思われる。今回は前述したように使用したデータ処理装置の理由から、解析プログラムのアルゴリズムを簡素化して演算時間を短縮するために、この式 2 を用い、さらに作図法に準じた単純な方法で肝摂取率 (Ku: ここでは単に K 値とする) を算出した。

今回の解析法の問題点は重症の肝機能障害例で撮影時間内にプラトー値に達しない場合である。今回の検討例では全肝の TAC が静注 60 分以内にプラトーに達しない症例は 5 例あり、いずれも肝硬変で Child-Pugh stage C であった。5 例とも胆嚢は描出されなかったもので、その場合には 36~38 フレーム (52.5~57.0 分) までの 3 フレームの平均カウント数をプラトー値として K 値を算出したので、その値は真の K 値より過大評価されている。この問題を解決するには撮影時間をさらに長くするのが最良の方法であるが、60 分以上の撮影時間をとることは被検者の肉体的、精神的負担が増すことになり、また検査効率の点からも困難である。非線形最小二乗法を用いて曲線回帰式を解けばプラトー値がなくても K 値を算出できるが、演算時間が長くなる。そこで、現在使用しているデータ処理装置での実際的な対処法としては、以前われわれがプラナー像での解析において



行った修正指数関数を用いてプラトー値を推定する方法<sup>19)</sup>が有用と思われる、現在検討中である。

今回の解析では TAC の変動を少なくすると演算時間を短縮するために、1 ボクセルを  $32 \times 32 \times 64$  マトリックスに圧縮した。そのために 1 ボクセルの容積が  $1.00 \text{ cm}^3$  から  $4.00 \text{ cm}^3$  に増大するが、肝臓のような巨大な臓器においては局所機能を評価するうえで、この程度のボクセル容積でも臨床上是問題にならないと思われる。

$^{99\text{m}}\text{Tc}$ -GSA は肝から胆汁により排泄されるので、胆嚢に集積する。胆嚢が描出されている画像を解析データとして用いると、その画像での最高カウントが胆嚢に存在することがあり、その場合には各ボクセルの機能的容積の正確な算出ができなくなる。このために胆嚢が描出される直前の 3 連続画像の平均画像を作成し、Tmax 画像として、そのデータより各ボクセルの機能的容積を算出した。肝機能が悪く胆嚢が描出されなかった症例や胆嚢摘出後の症例においては 36~38 フレームの平均画像を Tmax 画像とした。K 値の算出は 2 フレーム目を起点として、そのカウントが半分になるまでのフレーム (T1/2) までの区間で行った。もしもその区間内で胆嚢が描出されると、胆嚢が含まれるボクセルでは K 値が不正確になるので、その場合には胆嚢が描出される直前のフレームまでの区間で計算を行うようにした。しかし胆嚢の描出時間は肝機能が良好な症例では早く、重症肝機能障害例では遅延する傾向があるので、今回の検討例では T1/2 のフレームの前に胆嚢が描出された例はみられなかった。

玉井らは  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Sn コロイドを用いて肝前面よりプラナー像での連続データ収集を行い、各ピクセルの機能的容積と摂取率を算出し、肝切除症例において予測される残存部での各ピクセルの機能的容積と摂取率との積の総和から残存肝機能体積率を計算し、それにより切除可能範囲を推定して良好な結果を得ている<sup>20)</sup>。彼らはその後 dynamic SPECT による同様の解析を行い、その有用性についても報告している<sup>21)</sup>。しかし  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Sn コロイドは血流と Kupffer 細胞機能の評価であるので、

$^{99\text{m}}\text{Tc}$ -GSA を用いた方が肝細胞機能をより正確に評価できるものと思われる。そこでわれわれは  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -GSA によるプラナー像での解析にこの方法を応用し、各ピクセルの機能的容積と肝摂取率との積を肝機能指数とし、肝全体での総和を全肝機能とした。そして、その値が各種肝機能検査の指標と良好な相関を示し、局所の肝機能を評価できる有用な方法であることを報告した<sup>22)</sup>。しかしプラナー正面像でのデータであるので、肝のように厚みのある臓器では深部の機能の正確な評価には問題があり、また肝切除の範囲を正確に決めることができない。そこで今回 dynamic SPECT による同様の検討を行った。

その結果、肝局所の容積を加味した全肝機能指数は ICG-R<sub>15</sub> をはじめとする各種の肝機能検査や HH15, LHL15 などと良好な相関が得られており、特に全肝機能指数/BSA は健康群および Child-Pugh の肝障害重症度分類の各 stage 群間に有意差を認めたことから、この解析法は全肝機能の評価する上で信頼に値する方法であると思われる。

なお各ボクセルの K 値の肝全体での総和である総 K 値も各種の肝機能検査と良好な相関を示したが、全肝機能指数より相関はやや低かった。この理由は明らかでない。考えられる可能性としては、ボクセルが  $4.0 \text{ cm}^3$  と大きいので、辺縁部などでボクセル内に肝組織が一部しか含まれていない領域では K 値がその内部の肝細胞数を正確に反映していないことがあげられる。また K 値は血流と受容体との結合能の両方を表すものと思われるが<sup>21)</sup>、血流の方をより強く反映しているための影響も考えられる。各ボクセルの機能的容積は肝内最大カウントで重みづけされたパラメータであるので、相対的ではあるがボクセル内の機能している肝細胞数ある程度反映しているものと思われる。したがって機能的容積と K 値の積である肝機能指数の方が、肝辺縁部において K 値よりも肝機能を反映しているのかもしれない。また BSA で補正した全肝機能指数の方がより高い相関を示したが、これは肝予備能が体格により異なることを示しているのかもしれない。



このように全肝機能指数は全肝機能を良好に表しているが、全肝予備能を評価するだけであるならば HH15 や LHL15 等で充分と思われる。今回の研究目的のひとつは局所肝機能を評価することなので、そのインデックスとして各ボクセルについての肝機能指数を用いて検討した。その結果、肝機能指数の総和である全肝機能指数が肝予備能を表す各種の検査や HH15, LHL15 等と良好な相関を示すことから、各ボクセルの肝機能指数も局所の肝機能を正確に反映していると考えられる。

今回の検討では肝切除を行った症例は4例しかなかったが、全例とも術後の経過は良好であった。4例中で予測残存肝の全肝機能指数の最低値は  $75.86 \text{ ml/min/BSA}$  であった。症例が少ないので信頼性には欠けるが、少なくともこの数値が肝切除可能範囲を決めるひとつの目安になるのではないと思われる。今後症例を増やしてさらに検討していきたい。

この解析法は ROI の設定が不要であり、操作者間による変動がなく、ほとんど自動的な処理により安定した結果が得られるのも特徴である。また投与量の測定も不要で簡便であり、日常臨床において全肝および局所肝機能を評価する実用的で有用な方法と思われる。

## V. 結 語

1.  $^{99m}\text{Tc}$ -GSA 肝 dynamic SPECT の撮像条件と解析法について検討した。
2. 1 回転 90 秒による連続収集にて良好な画像と TAC が得られた。
3. このデータにより作成した肝の各ボクセルの機能的容積と肝摂取率 (K 値) との積である肝機能指数の総和 (全肝機能指数) は、各種の肝機能検査や HH15, LHL15 と良好な相関を示した。
4. 肝機能指数の map を作成することにより、肝局所の機能を三次元的に正確に評価でき、肝切除後の残存肝機能の評価も可能である。
5.  $^{99m}\text{Tc}$ -GSA 肝 dynamic SPECT は全肝および局所肝機能検査の評価に有用である。

本論文の要旨は第 36 回日本核医学会総会、第 56 回日本医学放射線学会総会において発表した。

謝辞：稿を終えるにあたり、ご指導、ご校閲を賜った恩師宗近宏次教授に深謝いたします。また検査にご協力いただいた放射線部 RI 検査室の技師諸氏に感謝いたします。

## 文 献

- 1) Sawamura T, Kawasato S, Hazawa H, Shiozaki Y, Sameshima Y, Tashiro Y: Hyperasialoglycoproteinemia in patients with chronic liver disease and/or liver cell carcinoma. *Gastroenterology* **87**: 1217-1221, 1984
- 2) Sawamura T, Kawashiro S, Tsuda M, Naitoh Y, Shiozaki Y, Sameshima Y: Clinical application of the measurement of serum asialoglycoproteins to estimate residual liver function in patients with chronic liver disease with or without hepatocellular carcinoma. *Gastroenterol Jpn* **20**: 203-208, 1985
- 3) 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  $^{99m}\text{Tc}$ -GSA の第 2 相臨床試験. *核医学* **29**: 85-95, 1992
- 4) 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
- 5) 河 相吉, 菅 豊, 池田耕士, 永田憲司, 村田貴志, 田中敬正:  $^{99m}\text{Tc}$ -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
- 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  $^{99m}\text{Tc}$ -GSA 肝シンチグラフィ定量解析法の有用性—— $^{99m}\text{Tc}$ -PMT,  $^{99m}\text{Tc}$ -Sn colloid との比較——. *核医学* **29**: 573-584, 1992
- 7) 橋本 順, 石橋章彦, 梶谷敏郎, 栗原孝至, 深水良哉, 北洞哲治, 他:  $^{99m}\text{Tc}$ -GSA による肝機能評価——Extraction Index を用いての検討——. *核医学* **31**: 1093-1100, 1994
- 8) Ha-Kawa SK, 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
- 9) 河 相吉, 小島道真, 田中敬正:  $^{99m}\text{Tc}$ -DTPA-galactosyl-human serum albumin のコンパートメントモデル解析. *核医学* **29**: 203-210, 1992
- 10) Imaeda T, Kanematsu M, Asada S, Seki M, Doi H, Saji S: Utility of Tc-99m GSA SPECT imaging in estimation of functional volume of liver segmental in

- health and liver diseases. Clin Nucl Med **20**: 322-328, 1995
- 11) 木内孝明, 川崎幸子, 日野一郎, 児島完治, 大川元臣, 玉井豊理, 他:  $^{99m}\text{Tc}$ -GSA 肝 dynamic SPECT による  $\text{CCl}_4$  肝障害家兎の肝機能評価—— $^{99m}\text{Tc}$ -Sn colloid との比較検討——. 日本医放会誌 **54**: 1018-1029, 1994
  - 12) 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  $^{99m}\text{Tc}$ -GSA の第 3 相臨床試験. 核医学 **29**: 159-181, 1992
  - 13) Kubota Y, Kitagawa S, Inoue K, Ha-Kawa SK, Kojima M, Tanaka Y: Hepatic functional scintigraphic imaging with  $^{99m}\text{Tc}$  galactosyl serum albumin. Hepato-Gastroenterol **40**: 32-36, 1993
  - 14) 柏木 徹, 小泉岳夫, 木村和文: 曲線回帰による肝 RI 動態曲線のコンピュータ解析. 核医学 **20**: 321-327, 1983
  - 15) 福井弘幸, 柏木 徹, 笠原彰紀, 平松直樹, 松永隆, 尾下正秀, 他:  $^{99m}\text{Tc}$ -Galactosyl Human Serum Albumin 肝シンチグラフィを用いた肝機能評価の有用性の検討. 核医学 **28**: 1333-1341, 1991
  - 16) 河 相吉, 小島道真, 菅 豊, 黒川弘晶, 板垣康, 田中敬正: 曲線回帰法による  $^{99m}\text{Tc}$ -DTPA-galactosyl-human serum albumin の血中濃度評価. 核医学 **28**: 425-427, 1991
  - 17) 河 相吉, 羽間 弘, 小島道真, 西山 豊, 中沢 緑, 長谷川武夫, 他: アシアロ糖タンパク—アシアロ糖タンパク受容体系を応用した新しい肝機能検査法の開発——第 2 報 標識ネオ糖タンパクのクリアランス定量性の検討——. 核医学 **23**: 907-916, 1986
  - 18) 羽間 弘, 河 相吉, 久保田佳嗣, 小島道真, 村瀬登志彦, 奥村裕康, 他: アシアロ糖タンパク—アシアロ糖タンパク受容体系を応用した新しい肝機能検査法の開発——第 3 報  $^{99m}\text{Tc}$  標識ネオ糖タンパククリアランス曲線解析による肝機能検査の検討——. 核医学 **23**: 917-926, 1986
  - 19) 藤澤英文, 篠塚 明, 菱田豊彦, 宗近宏次:  $^{99m}\text{Tc}$ -GSA 肝シンチによる肝予備能評価のためのパラメーター『全肝機能指数』の検討——短いデータ収集時間での肝摂取率 (K 値) の算出法について——. 核医学 **32**: 855, 1995
  - 20) 玉井豊理, 日野一郎, 瀬尾裕之, 川瀬良郎, 川崎幸子, 水川帰一郎, 他:  $^{99m}\text{Tc}$ -スズコロイドを用いた残存肝機能測定とその評価. Radioisotope **37**: 558-563, 1988
  - 21) 田邊正忠, 玉井豊理, 日野一郎, 佐藤 功, 児島完治, 大川元臣: dynamic SPECT による残存肝機能測定の有用性について. 岡山医学会雑誌 **101**: 7-12, 1988
  - 22) 武中泰樹, 篠塚 明, 菱田豊彦:  $^{99m}\text{Tc}$ -GSA 肝シンチによる肝予備能評価のための新しいパラメーターの検討. 日本医放会誌 **55** (臨時増刊号): S60, 1995

## Summary

### Study on the Evaluation of Total and Regional Liver Function Using $^{99m}\text{Tc}$ -GSA Dynamic SPECT

Hidefumi FUJISAWA, Akira SHINOZUKA and Hiroki TAKENAKA

*Department of Radiology, Showa University School of Medicine*

To evaluate regional and total liver function,  $^{99m}\text{Tc}$ -GSA dynamic SPECT was studied in 58 patients with various liver disease and 5 normal volunteers. Using dual-head gamma camera, 60 projection data (90 seconds/rotation) were acquired to obtain SPECT imaging. Forty continuous SPECT were obtained for 60 minutes. Time activity curve (TAC) of each voxel was created. The TAC was assumed to be equally the function of  $C(t) = C_{\max}(1 - e^{-kt})$ . The liver uptake rate (K value) was calculated using the least squares method. The product of K value and functional volume of each voxel was defined as liver functional index and the sum of the indices was defined as total liver functional index. The total liver functional index

had good correlation with various liver function test, HH15, LHL15, and the index showed significant difference between each group of Child-Pugh's liver dysfunction stage. Because of unnecessariness of setting up the ROI, this method is simple and the result is no difference among operators. Three-dimensional liver functional index map exactly shows regional liver function. So that, this method seems to be useful for predicting the residual liver function after hepatectomy.

**Key words:**  $^{99m}\text{Tc}$ -GSA, Dynamic SPECT, Total liver function, Regional liver function, Functional map.