

## 《原 著》

## Double injection-single sampling 法による肝門脈系 血漿平均循環時間の測定

川上 憲司\* 勝山 直文\* 望月 幸夫\* 亀田 治男\*\*  
中井 正継\*\*\* 神谷 瞭\*\*\*

**要旨** Double injection-single sampling 法を応用し、肝門脈系血漿平均循環時間 ( $\bar{t}$ ) を測定し、肝神経刺激前後の肝門脈系血漿量の変化についても検討した。

犬を背臥位とし、2本のカテーテルを、門脈肝入口部、肝静脈に固定、それぞれのカテーテルより  $^{99m}\text{Tc}$ -アルブミンをボーラス注入した場合の肝における放射能の変化を、肝上方に設置したガンマカメラで検出、time activity curve を記録し、2本の曲線下の面積の差から平均循環時間を求めた。

5頭の犬における  $\bar{t}$  の平均は 19.5 秒で、従来のサンプリングカテーテル法による結果とほぼ等しかった。本法は、簡便で安定した計算法であり、肝門脈系平均循環時間の測定に有用であると考えられた。

### 緒 言

肝硬変に代表される肝病変時には、門脈圧亢進に伴う側副血行路の成立、およびそれに起因する肝血流短絡など門脈循環動態に異常がおこる。門脈循環動態検索のために、RISA<sup>1)</sup>,  $^{85}\text{Kr}$ <sup>2)</sup>,  $^{133}\text{Xe}$ <sup>3)</sup>などの RI 指示薬を用いた検査が行なわれている。

一方、Larson ら<sup>4)</sup>により提唱された Double injection-single sampling 法による循環時間測定法の理論は、再循環成分が比較的早期に出現する場合においても、その影響を除外することができ、Eichling ら<sup>5)</sup>により、脳血流測定への応用の可能性について検討されているが、肝血流測定の場合にも有用であると考えられる。

今回、われわれは  $^{99m}\text{Tc}$ -アルブミンを用いて Larson らの理論式を応用し、肝門脈系血漿平均循環時間の測定、および肝臓神経刺激前後の肝門

脈系血漿量の変化について測定し、本法による肝血漿平均循環時間測定の妥当性について考察し、応用の可能性を検討した。

### 方 法

雑種成犬 (8~11 kg) 5頭をネンプタール (30 mg/kg) 麻酔下に背臥位とし、腹部を剃毛したのち正中切開により開腹した。実験のレイアウトは Fig. 1 に示すように、腸管膜静脈の小分枝および大腿静脈より盲管多孔カテーテルを挿入、先端をそれぞれ門脈肝入口部、下大静脈肝出口部 (肝静脈) に固定、RI 指示薬注入用とした。一方、肝動脈周囲の肝臓神経を用手剥離し、肝神経刺激用電極を装着した。肝神経最大刺激は 10~20 Hz の矩形波で行なった。

各カテーテルより、RI 指示薬注入後、肝における放射能の変化を肝の上に設置したガンマーカメラで検出、磁気テープに収録したのち、肝に ROI (Region of interest) を設定して、Time-activity curve を記録した。平均循環時間の測定には、下式<sup>4)</sup>を用いた。

$$\bar{t} = \frac{1}{XO - XT} \int_0^{te} (Xl(t) - Xv(t)) dt \quad (1)$$

すなわち、肝門脈系平均循環時間  $\bar{t}$  は、Fig. 2

\*東京慈恵会医科大学放射線科

\*\*東京慈恵会医科大学第 1 内科

\*\*\*東京医科歯科大学医用器材研究所

受付：52年11月18日

最終稿受付：53年9月7日

別刷請求先：東京都港区西新橋 3-25-8 (〒105)

東京慈恵会医科大学放射線医学教室

川上 憲司

に示すように、門脈肝入口部に指示薬を与えた場合に得られる曲線  $Xl(t)$  下の面積から、肝静脈に指示薬を与えた場合の曲線  $Xv(t)$  下の面積を、両曲線が等しく  $XT$  となった時点  $te$  までについて

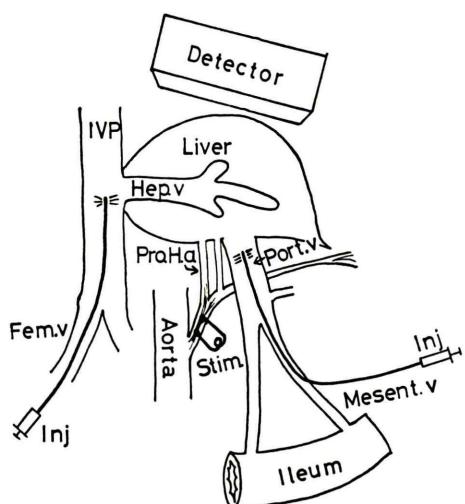


Fig. 1 Experimental layout.

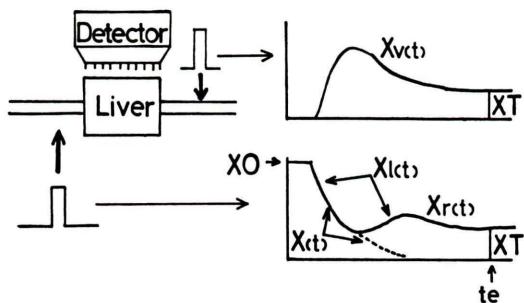


Fig. 2 Schematic diagram of double injection-single sampling method.

Table 1 Mean transit time ( $\bar{t}$ ) of plasma flow in hepatic portal system in 5 dogs.

In the dog No. 5, mean transit time ( $\bar{t}$ ) was measured before and after hepatic nerve stimulation.

Dog	Weight (kg)	Hept. N. Stim.	A. P. (mmHg)	P.V.P. (cmH <sub>2</sub> O)	$\bar{t}$ (sec)
No. 1	11				20.0
No. 2	10		116	16.0	13.6
No. 3	8		120	12.1	15.6
No. 4	11		130	12.8	20.8
No. 5	11	cont. stim. (10 c/s)	108 122	13.7 21.7	27.5 17.1

て引いて得られた値を、 $Xl(t)$  の初期値  $XO$  と終末濃度  $XT$  の差で割ったものとして表わされる。time activity curve,  $Xl(t)$ ,  $Xv(t)$  下の面積の算出、および  $XO$ ,  $XT$  の決定は、記録紙を曲線に沿って切り取って行なうことにより、安定した値が得られた。

## 結果

5頭の犬における測定結果を Table 1 に示す。肝神経刺激前の動脈圧 (AP) は平均 118 mm Hg, 門脈圧 (PVP) は 14.2 cm H<sub>2</sub>O で、ともに正常範囲にあった。これらの状態において、式(1)により求めた肝門脈系血漿平均循環時間 ( $\bar{t}$ ) は、平均  $19.5 \pm 5.3$  秒であった。

5例中1例において肝神経最大刺激を行ったが、肝神経刺激は動脈圧を上昇させ、肝門脈圧を 1.6 倍に上昇せしめた。

Fig. 3 左側は肝神経刺激前の、右側は刺激後の time activity curve を示している。上段は門脈肝入口部に <sup>99m</sup>Tc-アルブミン 1 mCi 注入後の肝における time activity curve  $Xl(t)$  を示す。注入直後の急峻な放射能の上昇は、門脈系洗い出し曲線に起因しており、control と比較して、肝神経刺激後は、それが狭くなっている、平均循環時間  $\bar{t}$  は control 値の 62% に短縮されている。下段は肝静脈に <sup>99m</sup>Tc-アルブミン 1 mCi を注入した場合の肝における time activity curve  $Xv(t)$  であり、循環系を 1 巡して肝に到達した activity を表わしている。

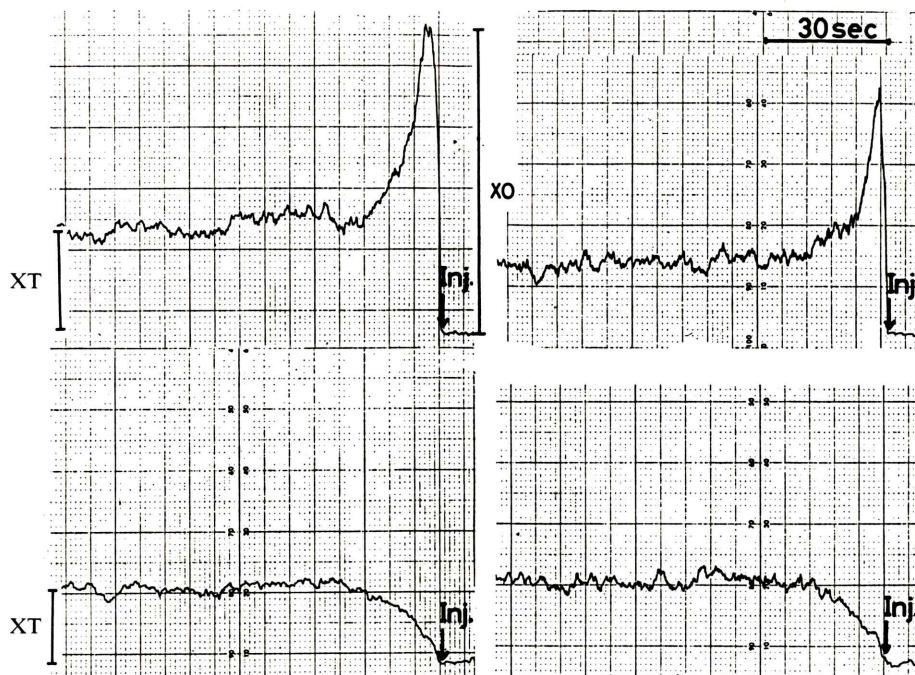


Fig. 3 Time-activity curve on liver before and after hepatic nerve stimulation.

Top: tracing following injection of Tc-99m albumin in portal vein.

Bottom: tracing following injection in hepatic vein.

Mean transit time ( $\bar{t}$ ) was shortened to 62% of control time after stimulation of hepatic nerve.

## 考 察

臓器内血液量は平均循環時間と血流量との積で与えられるが、今回は、平均循環時間の測定について検討した。

平均循環時間  $\bar{t}_l$  は、

$$\bar{t}_l = \frac{1}{XO} \int_0^\infty X(t) dt \quad (2)$$

に示されるように、ある指示薬を臓器の流入口に、充分短い時間内にスパイク状注入を行なった場合に得られる臓器内指示薬の洗い出し曲線  $X(t)$  下の面積を、その最初の値  $XO$  で割ったもので表わされる。ただし、 $X(t)$  は再循環のない場合の曲線である。

再循環成分が比較的早期に出現する肝について、Larson らのモデルによる理論式を利用したのは、

以下のような過程に基づいている。すなわち、肝静脈に指示薬をインパルス状に注入した場合に得られる time activity curve  $Xv(t)$  を肝入口部に注入して得られた curve の再循環成分  $Xr(t)$  との間には、

$$Xr(t) = \int_0^t h_l(\tau) Xv(t-\tau) d\tau \quad (3)$$

の関係がある。 $h_l(\tau)$  は門脈系循環時間分布を示す。

式(3)が成立している場合に、平均循環時間  $\bar{t}_l$  は、

$$\bar{t}_l = \frac{1}{XT} \int_0^{te} (Xv(t) - Xr(t)) dt \quad (4)$$

でも表わすことができる。

一方、 $Xl(t)$ ,  $X(t)$ ,  $Xr(t)$  の間には、

$$Xl(t) = X(t) + Xr(t) \quad (5)$$

の関係があるので、式(2), (4)および(5)から、 $\bar{t}_l$  は

式(1)によっても求めることになる。

肝門脈平均循環時間  $\bar{t}_l$  の測定に本式を用いた場合の利点として、次のようなことが考えられる。

肝静脈流出口に注入し、肝の上で得た time activity curve  $X_v(t)$  は、われわれの経験では Fig. 3 下段に示すように注入直後から出現しており、 $X_l(t)$  の早期の下行脚は純粋に肝の洗い出し曲線  $X(t)$  を表現していないと考えられる。したがって、洗い出し曲線の全経過を知る目的で、 $X_l(t)$  の初期の下行脚を、たとえば指数関数で外挿するような場合には誤差が生ずると考えられるが、本法ではこのことを考慮する必要がない。

今回の実験では、指示薬として  $^{99m}\text{Tc}$ -アルブミンを用いたが、これは血漿と行動をともにするので得られた値は、血漿についてのものである。

Crane<sup>8)</sup>, Cohn<sup>1)</sup> らは、肝静脈にサンプリングカテーテルを挿入して、稀釈曲線を描き、これより赤血球と血漿の門脈平均循環時間を求めているが、血漿の平均循環時間は 20~30 秒であり、赤血球の平均循環時間 15.5~16.4 秒に比して、やや長いことが示されている。これは、血漿の血管外漏出が赤血球に比して早いこと、sinusoidal bed のヘマトクリットが低いことなどによる。今回、われわれは血漿についてのみ検討したが、肝上部で計測した門脈系血漿平均循環時間は 19.5 秒で Crane, Cohn らが、サンプリングカテーテル法で求めた値とほぼ等しい。

一方、Table 1 No. 5 の実験では、肝神経刺激により、 $\bar{t}$  は 27.5 秒より 17.1 秒に減少している。

臓器内血液量は、前述のように平均循環時間と血流量との積で与えられるが、門脈系循環については Burton-Opitz<sup>9)</sup> により指摘されているように、肝神経刺激は門脈血流量をほとんど変化させないので、神経刺激前後の平均循環時間の変化はそのまま血液量変化を表わしていると考えることができる。

今回の実験では、 $^{99m}\text{Tc}$ -アルブミンを用いているので、 $\bar{t}$  の変化は門脈血漿量の変化を反映しているといえる。したがって、本例では肝門脈系血漿量は肝臓神経刺激により control の 62% に減

少したことになり、血漿量の 38% が肝外に排出されたと推定され、Greenway<sup>10)</sup> の得た肝全体についての知見とほぼ同程度であった。

## 結 語

Double injection-single sampling 法による肝血漿平均循環時間の測定の妥当性について考察し、本法に基づいて記録した 2 本の曲線下の面積の差から肝門脈系血漿平均循環時間を測定した。本法による肝門脈系平均循環時間は平均 19.5 秒で、従来のサンプリングカテーテル法による結果とほぼ等しかった。

本法は簡便で安定した計算法であり、肝門脈系平均循環時間の測定に有用であると考えられた。

## 文 献

- 1) Cohn JN, Pinkerton AL: Intrahepatic distribution of hepatic arterial and portal venous flows in the dog. Am J Physiol 216: 285-289, 1969
- 2) Hollenberg M, Dougherty J: Liver blood flow measured by portal venous and hepatic arterial routes with  $^{85}\text{Kr}$ . Am J Physiol 210: 926-932, 1966
- 3) Rees JR, Redding VJ, Ashfield R: Hepatic blood flow measurement with Xe-133—Evidence for separate hepatic-arterial and portal-venous pathways—. Lancet Sept 12: 562-563, 1964
- 4) Larson KB, Snyder DL: Measurement of relative blood flow, transit time distributions and transport-model parameters by residue detection when radioactive tracer recirculates. J Theor Biol 37: 503-529, 1972
- 5) Eichling JO, Raichle ME, Grubb RL, et al: In vivo determination of cerebral blood volume with radioactive oxygen-15 in the monkey. Circ Research 37: 707-714, 1975
- 6) Maseri A: Correction of recirculation in regional blood flow studies by residue detection. J Appl Physiol. 36: 375-378, 1974
- 7) 中井正継: 循環時間分布算出のための Double injection-single sampling 法の原理と平均循環時間算出のための簡便な方法. お茶の水医学雑誌 24: 55-61, 1976
- 8) Crane MG, Holloway JE, Adams R, Woodward IC: The relative mean transit times of red cells and plasma in the portal circulation of the dog. J Nucl Med 4: 296-305, 1963
- 9) Burton-Opitz R: The vascularity of the liver. IV. The magnitude of the portal inflow. Quart J Exptl Physiol. 4: 113, 1911

- 10) Greenway CV, Oshiro G: Comparison on arterial flow, distribution of arterial and portal flows and blood content in the livers of anaesthetized cats and dogs. *J Physiol* **227**: 487-501, 1972

## Summary

### Measurement of Hepatic Plasma volume Using Tc 99m Albumin By Double Injection-single Sampling Method

Kenji KAWAKAMI\*, Naofumi KATSUYAMA\*, Sachio MOCHIZUKI\*,  
Haruo KAMEDA\*\*, Masatsugu NAKAI\*\*\* and Akira KAMIYA\*\*\*

\*Department of radiology, Jikei University School of Medicine, Tokyo, Japan

\*\*Department of Internal Medicine, Jikei University School of Medicine, Japan

\*\*\*Institute for Medical and Dental Engineering, Tokyo Medical and Dental University Tokyo, Japan

In order to measure the hepatic plasma volume, mean transit time of plasma in portal circulation of the liver was measured by the double injection single sampling method. Change of plasma volume in the liver before and after the hepatic nerve stimulation was also assessed.

The mean transit time ( $\bar{t}$ ) was calculated by a equation<sup>4)</sup>

$$\bar{t} = \frac{1}{X_O - X_T} \int_0^{t_e} (X_I(t) - X_v(t)) dt \quad (1)$$

where  $X_O$  is the activity in the organ after the injection, before any indicator is washed out.  $X_T$  is the background activity.  $X_I(t)$  is the activity curve contributing external counts following a bolus injection of the indicator at the inlet to the liver.  $X_v(t)$  is the activity curve recorded by the external counting system following outlet bolus injection.

Five mongrel dogs were kept in a supine posi-

tion. Two catheters were positioned at the inlet of the portal vein to the liver and at the outlet of the hepatic vein. Bolus injection of 1 mCi of Tc 99m albumin was performed firstly at the inlet of the liver, secondly at the outlet. The activity curves were externally monitored with gamma camera positioned over the liver. The data was stored on a magnetic tape and the time activity curves were recorded on the liver.

Mean transit time ( $\bar{t}$ ) in 5 dogs ranged from 13.6 to 27.5 sec, average of 19.5 sec. By hepatic nerve stimulation with 20 c/s the portal pressure elevated 1.6 times compared with control and  $t$  was shortened to 62% of control time.

This method is a relatively simple method to measure  $\bar{t}$ , without effect of the activity due to the reappearance of the indicator washed out from the organ.

**Key words:** hepatic plasma volume, mean transit time, hepatic nerve stimulation.