

《ノート》

Tc-99m-N-(2, 6-diethylacetanilide)-Iminodiacetic Acid (E-HIDA) による肝・胆道イメージング

——基礎的検討および臨床応用——

Clinical Evaluation of Tc-99m-E-HIDA as a Hepatobiliary Imaging Agent

木戸 亮* 福地 稔* 永井 清保*

Akira KIDO*, Minoru FUKUCHI* and Kiyoyasu NAGAI*

*RI Center, Hyogo College of Medicine

I. はじめに

従来、肝・胆道系 imaging 製剤として、肝から特異的に排泄される色素、すなわち rose bengal や bromsulfophthalein (BSP) を、 ^{131}I で標識したものが用いられてきた^{1,2)}。これらの製剤は、長らく臨床的に活用されてきたが、 ^{131}I で標識されている点で、問題もあった。

近年、半減期の短い $^{99\text{m}}\text{Tc}$ で標識した肝・胆道イメージング製剤が相次いで開発されるようになり、その臨床応用成績についても報告されている³⁻¹¹⁾。

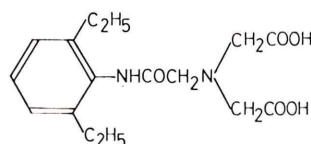
この度、われわれは、最近わが国で入手が可能となった Tc-99m-diethyl-HIDA につき、その基礎的検討を行なうと共に、各種肝・胆道疾患例への応用を試みたので、その成績を報告する。

II. 使用製剤、および装置

1. 使用製剤

検討に供した diethyl-HIDA (以下は E-HIDA と略す) は The Radiochemical Centre 製で、科研

化学より提供をうけた。本製剤は 1 バイアル中に、E-HIDA 42.7 mg と塩化第一錫 0.4 mg を含み、ゼネレーターで溶出した $^{99\text{m}}\text{TcO}_4^-$ 2.5~3.0 mCi/ml を 4 ml 加え標識し、15分間室温に放置した後使用した (Fig. 1)。



N-(2, 6-diethylacetanilide)-iminodiacetic acid.

Fig. 1 Chemical structure of E-HIDA.

2. 装置

機器は、日立ガンマビュー RCW-IC-1906 (日立メディコ社)、ダイナミックイメージャー Ru-DF-5 (日立メディコ社)、および日立核医学データ処理装置 EDR-4200 (日立メディコ社) を使用した。なお、コリメーターは、高分解能 37,000 ホールパラレルコリメーターを用いた。

III. 対象、および方法

1. 基礎的検討

健常人 1 名および胆石症患者 1 例の計 2 名の volunteer を対象として、Tc-99m-E-HIDA を早朝

* 兵庫医科大学病院 RI センター診療部

受付：55 年 1 月 9 日

最終稿受付：55 年 2 月 25 日

別刷請求先：西宮市武庫川町 1-1 (☎663)

兵庫医科大学病院 RI センター診療部

木戸 亮

Key words: Hepatobiliary imaging, E-HIDA, Technetium

空腹時に 4 mCi 静脈内に bolus injection し、以下の検討を行なった。

1) 血中クリアランスの検討

$^{99m}\text{Tc-E-HIDA}$ 4 mCi 投与後、1, 2, 3, 5, 10, 20, 30, 60, 90, および 120 分におおの採血し、血中 clearance curve を求めた。

2) 肝摂取動態の検討

$^{99m}\text{Tc-E-HIDA}$ 4 mCi 投与後、経時的な肝摂取動態を以下の方法で検討した。すなわち、on-line system にて 64×64 の frame mode で 30 秒サンプリングを行ない、160 frame までデータを収録し、このデータを基に ROI を設定し、放射活性の推移を最大値に対する割合 (Ut/Umax ratio-%) として算出し、検討した。

3) 胆のうへの排泄動態の検討

肝摂取動態と同様の方法により、胆のう部での放射活性の推移を Ut/Umax ratio (%) で検討した。

4) 腎への分布および消失動態の検討

肝摂取動態と同様の方法により、腎への放射活性の分布、および消失動態を Ut/Umax ratio (%) で検討した。

5) ダイナミックイメージの検討

健康人及び胆石症 volunteer の、2 分サンプリングで 40 分まで得られたダイナミックイメージについて検討した。

2. 臨床的検討

1) 対 象

昭和 54 年 6 月から 11 月までの間に、兵庫医科大学病院 RI センター診療部に、肝・胆道イメージングの依頼のあった患者のうち、任意に選んだ 21 例を対象とした。これら 21 例の内訳は、男子 13 名、女子 8 名、年齢分布は、生後 1 か月から 80 歳までであった。なお、血清総ビリルビン値の最も高い症例は、16.7mg/dl であった。

2) 方 法

いずれの症例も、早朝空腹時に臥位にて、 $\text{Tc-}^{99m}\text{-E-HIDA}$ を成人で 4 mCi また乳幼児で 1 mCi 静脈内に bolus injection し、基礎的検討における同様の方法で検討を行なった。なお、胆のう描

出の認められない例や腸管排泄の認められない例にあつては、投与後、1, 2, 3, 6, および 24 時間まで追跡検査を施行し、肝・胆道系の異常の有無をみた。

IV. 結 果

1. 基礎的検討

1) 血中クリアランスの検討

$\text{Tc-}^{99m}\text{-E-HIDA}$ の血中クリアランスは、投与後 30 分および 60 分の dose % でみると、健康 volunteer ではそれぞれ 3.3%, 1.2% であり、胆石症 volunteer では 3.1%, 1.6% であった (Fig. 2)。

2) 肝摂取動態の検討

$\text{Tc-}^{99m}\text{-E-HIDA}$ 投与後、健康 volunteer では 14 分で、また胆石症 volunteer では 13 分で肝摂取が極大となることが確かめられた (Fig. 3)。一方、肝からの消失速度は、投与後 40 分の Ut/Umax ratio (%) でみると、健康 volunteer では 54.2%、胆石症 volunteer では 45.2% であった (Fig. 3)。

3) 胆のうへの排泄動態の検討

胆のう部への集積を Ut/Umax ratio (%) でみると、Fig. 3 で示したごとく、健康 volunteer では 12 分から急峻な放射活性の増加が認められ、40 分後も引き続き増加傾向がみられた。これに対し胆石症 volunteer では、やや遅れて 18 分から急峻な増加を示し、32 分で極大に達する成績であった。

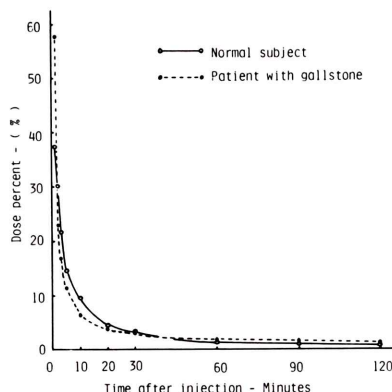


Fig. 2 Blood clearance curves of $\text{Tc-}^{99m}\text{-E-HIDA}$ in two volunteers.

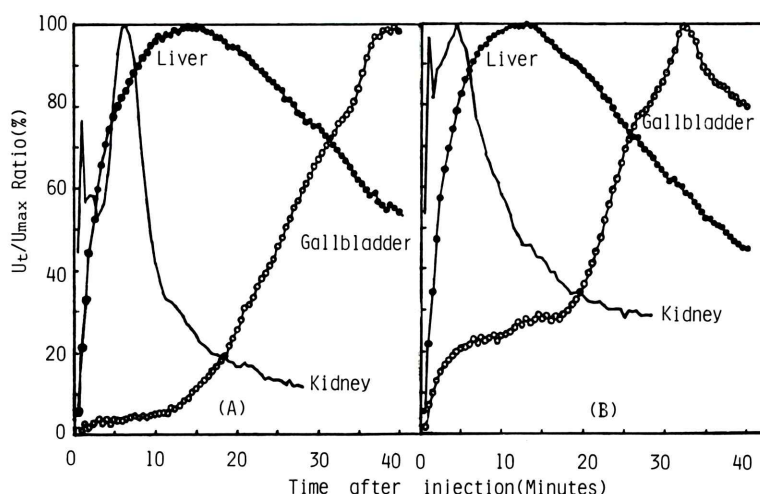


Fig. 3 Time activity curves for U_t/U_{max} ratio of Tc-99m-E-HIDA in normal volunteer (A) and patient with gallstone (B).

4) 腎への分布および消失動態の検討

腎での放射活性の変動を、 U_t/U_{max} ratio (%) でみた成績では、健常 volunteer では6分、胆石症 volunteer では4分30秒で極大となり、前者では16分、後者では12分で50%となる急峻な消失曲線が得られた。

5) ダイナミックイメージの検討

健常 volunteer および胆石症 volunteer でのダイナミックイメージを Fig. 4, 5 で示した。いずれも、肝および胆のうでの time activity curve と一致する成績であったが、腎イメージの描出がわずかながら認められた。

2. 臨床的検討

肝・胆道疾患が疑われる21例への臨床応用の結果を Table 1 で示した。これらの症例の血清総ビリルビン値の分布は0.4 から 16.7 mg/dl であった。21例中5例は腸管への排泄像が認められず、うち1例は臨床的には急性肝炎であり、肝摂取の低下があったため、確診ができなかった。しかし、残る4例については、biliary obstruction であることの診断が可能であった。すなわち、うち1例は手術により congenital biliary atresia が確認され、残る3例も膵癌1例、胆のう癌1例、および

胆道癌1例で、いずれも手術により確認できた。特に胆道癌の1例では、血清総ビリルビン値が11.4 mg/dl と高値であったが、24時間後のイメージで胆のう像の描出を認め、肝・胆道イメージングからは、incomplete biliary obstruction であることが推測された。腸管排泄像を認めた16例の中で、5例は胆のう像の描出が認められず、うち3例は臨床症状からも胆のう症であり、他の2例は胆のう癌と CBA 術後例であった。腸管排泄像および胆のう像共に描出された11例のうち、3例は胆石症であった。

いずれもX線による胆のう造影で胆石の存在が確認されているが、1例は caerulein 投与による胆のう収縮がみられず、また、2例は収縮も良好であった。一方、肝摂取をみると、今回検討した21例中20例で診断に必要な量の肝集積が認められ、胆道および腸管への排泄の有無を診断することが可能であった。しかし、細部についてみると、肝摂取がきわめて良好であった15例は、血清総ビリルビン値が0.4~5.6 mg/dl の範囲を示し、軽度肝摂取低下が認められた5例では、血清総ビリルビン値は7.2~13.3 mg/dl の範囲を示し、診断に必要な十分量の肝摂取の認められなかった1例は、血

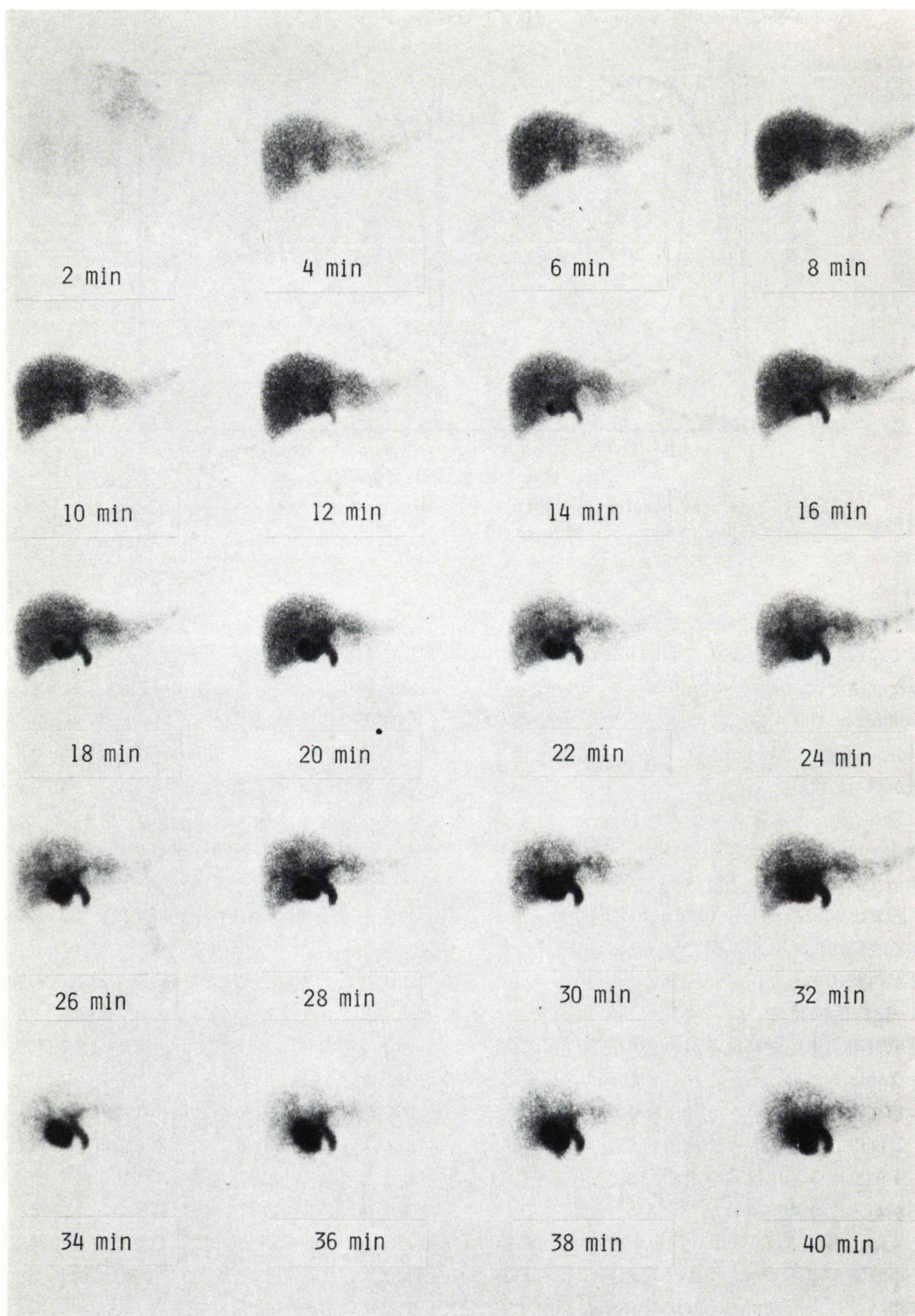


Fig. 4 Dynamic images of hepatobiliary imaging with Tc-99m-E-HIDA in normal subject.

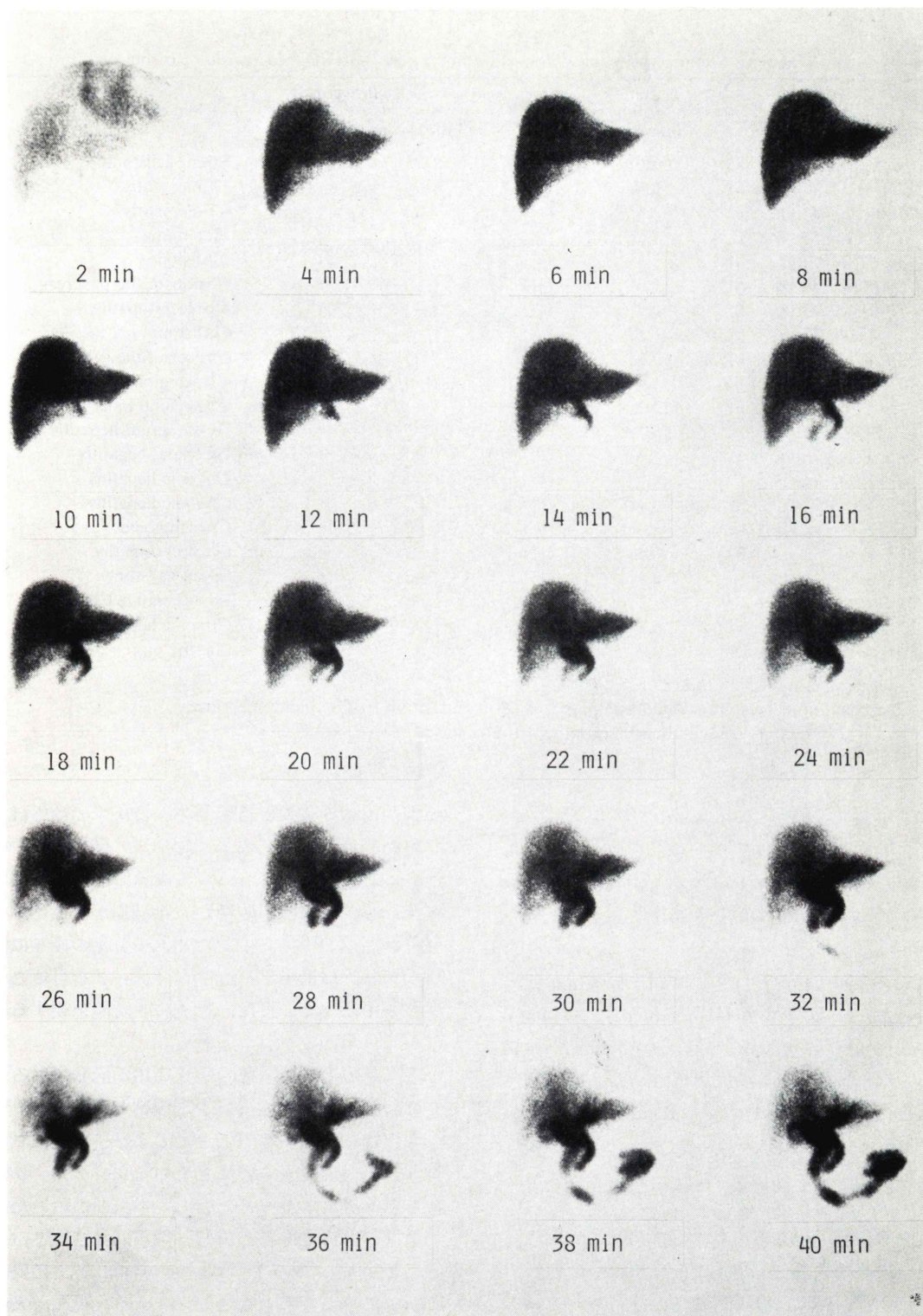


Fig. 5 Dynamic images of hepatobiliary imaging with Tc-99m-E-HIDA in patient of gallstone.

Table 1 Summary of clinical application of Tc-99m-E-HIDA in various patients

Patients	Total bilirubin (mg/dl)	Liver uptake***	Visualization		Final clinical diagnosis
			Gallbladder	Intestine	
1. M F 45 yrs M	1.0	(卅)	(+)	(+)	Silent gallstone
2. M M 71 yrs M	0.6	(卅)	(-)	(+)	Cholecystitis
3. T O 58 yrs F	1.6	(卅)	(+) ^o	(+)	Cholecystitis
4. N D 54 yrs F	1.7	(卅)	(+)	(+)	Hepatoma
5. H O 52 yrs M	5.6	(卅)	(+) ^o #	(+)	Gallstone
6. K S 69 yrs M	12.0	(+)	(-)	(-)	Cancer of the pancreas
7. H M 47 yrs M	0.5	(卅)	(-)	(+)	Cholecystopathy
8. H T 32 yrs M	1.2	(卅)	(-)	(+)	Gallstone
9. K O 80 yrs M	7.6	(+)	(-)	(-)	Cancer of the gallbladder
10. T I 59 yrs F	11.4	(+)	(+) ^o	(-)	Cholangioma
11. Y Y 2 month F*	13.3	(+)	(-)	(-)	Congenital biliary atresia
12. T Y 31 yrs M	16.7	(±)	(-)	(-)	Acute serum hepatitis
13. T I 1 month M	4.6	(卅)	(+) ^o	(+)	Neonatal hepatitis
14. H O 74 yrs F	4.3	(卅)	(+)	(+)	Chronic hepatitis
15. I Y 37 yrs M	0.4	(卅)	(+)	(+)	Chronic hepatitis
16. T O 48 yrs M	2.0	(卅)	(-)	(+)	Cholangioma
17. F T 59 yrs F	0.4	(卅)	(+) ^o	(+)	Cholecystopathy
18. S N 41 yrs F	0.9	(卅)	(+)	(+)	Silent gallstone
19. Y Y 3 month F**	7.2	(+)	(-)	(+)	Postoperative CBA
20. K Y 55 yrs M	1.3	(卅)	(+)	(+)	Chronic hepatitis
21. A K 32 yrs M	0.9	(卅)	(+)	(+)	Gastric ulcer

* Before operation; ** After operation

^o Delayed and decreased gallbladder image; # No contraction by Caerulein injection

*** (卅): Good; (+): Slightly decreased; (-): Decreased; (±): Poor

清総ビリルビン値が 16.7 mg/dl と最も高値であった。Tc-99m-E-HIDA の肝摂取と血清総ビリルビン値との相関をみたところ、両者は相関係数 $r = -0.79$ と負の相関関係を示すことが確かめられた。

なお、今回の検討には 2 例の新生児黄疸が含まれていたが、Tc-99m-E-HIDA により neonatal hepatitis (Fig. 6) と CBA (Fig. 7-a) の鑑別が可能であった。特に CBA の症例については術後に再検査を行ない、腸管への排泄を確認できた (Fig. 7-b)。

V. 考 案

臨床的に肝・胆道系の異常が疑われる症例や、肝・胆道系の異常との鑑別を要する疾患は比較的多い。通常、PTC, ERCP などが施行されているが、患者への負担が少なくないため、より簡単な

検査法の確立が望まれている。核医学的検査は、非侵襲的検査法として、従来より $^{131}\text{I-BSP}^{1)}$ や $^{131}\text{I-rose bengal}^{2)}$ を用い、臨床的には応用されてきた。しかし、使用核種が、半減期が長くエネルギーも高い ^{131}I であったため、十分量の投与に問題があり、満足できる鮮明なイメージを得ることが容易ではなく、また、検査に長時間を要する難点があった。

近年、短半減期核種の臨床応用が活発になるにつれ、肝・胆道イメージング製剤としても、 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 標識化合物が数多く報告されるようになった³⁻¹¹⁾。 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ は、現在広く普及しているシンチカメラに適した α 線エネルギーを有し、半減期が短いため大量投与も可能であるなど、理想的な核種といえる。しかも、 $^{99}\text{Mo-}^{99\text{m}}\text{Tc}$ generator より、必要時に簡単に溶出入手することができる。現在、入手できる $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 標識肝・胆道イメージング製剤の中

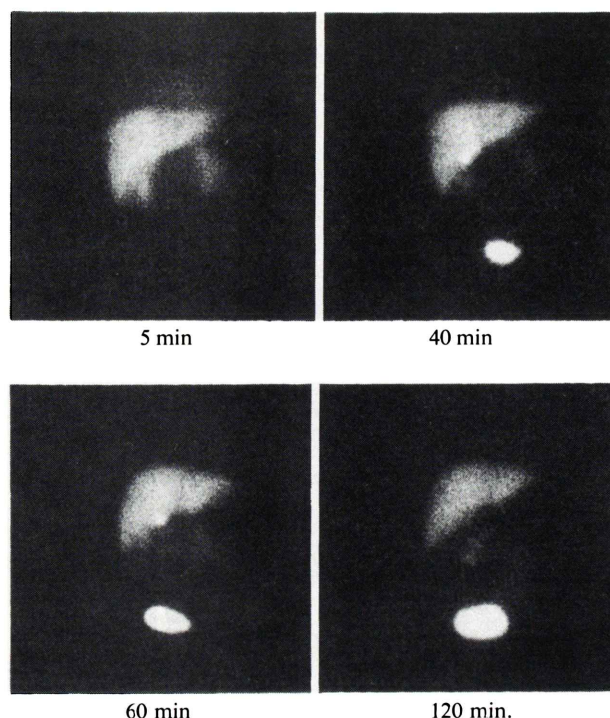


Fig. 6 Hepatobiliary images with Tc-99m-E-HIDA in patient of neonatal hepatitis.

心は、pyridoxylideneamine^{6,10)} と iminoacetic acid^{9,11)} 誘導体であり、今回われわれが検討した E-HIDA は、Fig. 1 で示したごとく、iminoacetic acid 誘導体の 1 種である。健常人および胆石症 volunteer の 2 名における基礎的検討では、血中からの消失も早く、他の同種製剤との間に差異がみられなかった。肝摂取も、投与後 13~14 分でピークとなり、肝からの消失もすみやかであるなど、胆汁への移行が早く、かつ良好であることを示唆している。腎から尿への排泄を認めるが、血中からの消失が早いので、検査施行上問題はないと考えられる。このことは、実際の臨床応用におけるイメージの検討でも裏付けられた。

Tc-99m 標識肝・胆道イメージング製剤の問題点として、血清総ビリルビン値が高値を示す症例の検査に難点があることが指摘されている。今回われわれが検討した症例の血清総ビリルビン値は、

0.4~16.7 mg/dl の範囲にあった。^{99m}Tc-E-HIDA による肝・胆道イメージングと血清総ビリルビン値の関連をみると、血清総ビリルビン値 16.7 mg/dl を示す 1 例では、診断に必要な肝摂取がえられなかったが、他の 20 例では、全例診断は可能で、血清総ビリルビン値 4.6 mg/dl 以下の症例では、特に良好な肝摂取が認められた。

胆のう症では、胆のうの描出が認められない例が多かった。しかし、胆石症でも胆のうの描出が認められる例も予想以上にあり、これらの症例では、胆のう集積経過、胆のう収縮剤 caerulein に対する反応の有無などの観察が、病態把握に有用であった。

胆道閉塞のある高度黄疸例では、全例 24 時間の追跡でも腸管への排泄が認められず、検査上、biliary obstruction と診断し、その後の手術でもその正当性が確認できた。このことから、24 時間

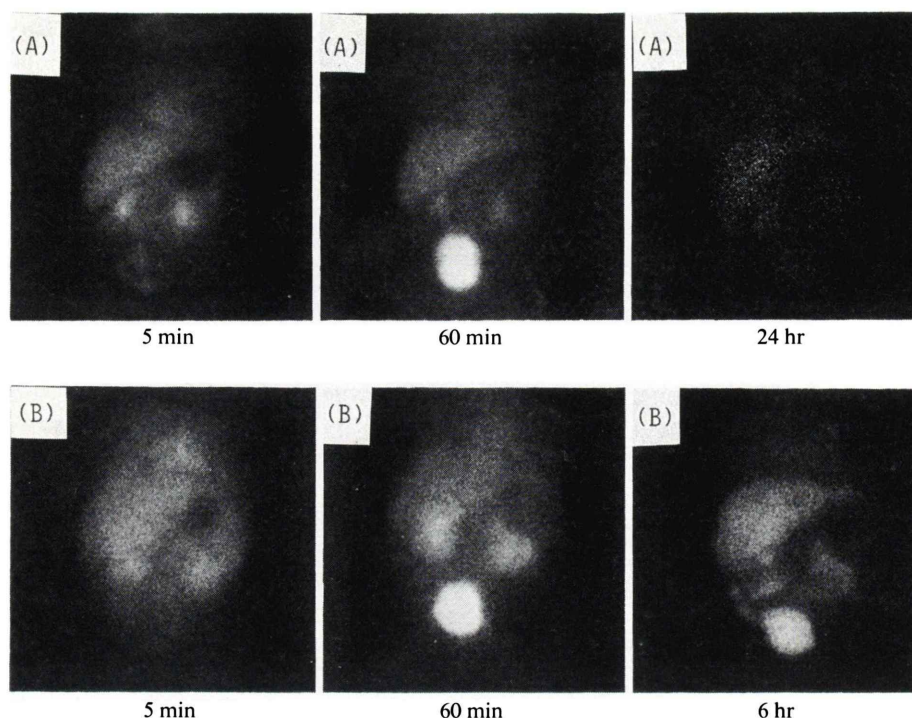


Fig. 7 Hepatobiliary images with Tc-99m-E-HIDA in patient of congenital biliary atresia before (A) and after (B) operation.

後のイメージで、腸管排泄の認められない例では、biliary obstruction の可能性がきわめて強いといえる。さらに、Tc-99m-E-HIDA は、短半減期核種を利用しているため、CBA など乳幼児の胆道異常の確認や、術後の経過観察に反復して利用することも可能であり、また実際の応用でも、有用な情報をうるることが可能であった (Fig. 7-a, -b)。ところが、われわれの症例の血清総ビリルビン値は、neonatal hepatitis が 4.6 mg/dl, CBA が 13.3 mg/dl であり、neonatal hepatitis でも重度なものにあっては、その鑑別は困難となることが十分推測できる。したがって新生児黄疸例では、できるだけ早期に肝・胆道イメージングを施行することにより、その診断上の有用性はさらに高まると考えられる。このような点を考慮するとき、Tc-99m-E-HIDA は、今後臨床的に活用されるものと思

われる。

VI. 結 語

1) Tc-99m-E-HIDA は、自家標識が容易であり、あらかじめ入手しておくことにより、緊急検査も可能である。

2) Tc-99m-E-HIDA の肝摂取速度および肝からの消失はすみやかで、胆のうへの移行も早く良好で、肝・胆道系イメージを得ることが容易である。

3) 臨床的には、胆道閉塞の有無の診断に有用であると共に、胆のう機能の診断が可能である。

4) 肝への摂取量は、血清総ビリルビン値と負の相関を示した。実際の臨床応用では、46 mg/dl 以下では良好な摂取が、13.3 mg/dl までは診断可能な摂取が認められたが、16.7 mg/dl では診断に

必要な肝摂取がえられなかった。

文 献

- 1) Talin GV, Meredith OM Jr, Kade H: The radioactive (^{131}I -tagged) rose bengal uptake—excretion test for liver function using external gamma-ray scintillation counting techniques. *J Lab Clin Med* **45**: 665, 1955
- 2) 飯尾正宏, 石田 徹, 井出和子, 他: ^{131}I -BSP の基礎的検討と臨床応用. *核医学* **6**: 185, 1969
- 3) Krishnamurthy GT, Tubis M, Endow JS, et al: $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -penicillamine—a new radiopharmaceutical for cholescintigraphy. *J Nucl Med* **13**: 447, 1972
- 4) Fliegel CP, Dewanjee MK, Holman BL, et al: $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -tetracyclin as a kidney and gallbladder imaging agent. *Radiology* **110**: 407, 1974
- 5) Dewanjee MK, Fliegel CP, Treeves S, et al: $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -tetracyclines: Preparation and biological evaluation. *J Nucl Med* **15**: 176, 1974
- 6) Baker RJ, Bellen JC, Ronai PM: $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -pyridoxylideneglutamate: a new rapid cholescintigraphic agent. *J Nucl Med* **15**: 476, 1974
- 7) Tonkin AK, DeLand FH: Dihydrothioctin acid; A new polygonal cell imaging agent. *J Nucl Med* **15**: 539, 1974
- 8) Lin TH, Khentigan A, Winchell HS: A $^{99\text{m}}\text{Tc}$ labeled replacement for ^{131}I -rose bengal in liver and biliary tract studies. *J Nucl Med* **15**: 613, 1974
- 9) Harvey E, Loberg M, Cooper M: Tc-99m-HIDA—a new radiopharmaceutical for hepato-biliary imaging. *J Nucl Med* **16**: 533, 1975
- 10) Kato M, Hazue M: Tc-99m (Sn) pyridoxylideneamines: preparation and biologic evaluation. *J Nucl Med* **19**: 397, 1978
- 11) Wistow BW, Subramanian G, Van Heertum RL, et al: An evaluation of $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -labeled hepatobiliary agent. *J Nucl Med* **18**: 488, 1977