

《ノート》

^{99m}Tc 標識の肝・胆道系診断薬,
^{99m}Tc-(p-butyl) IDA の臨床的検討

Clinical Evaluation of ^{99m}Tc-labeled Hepatobiliary
 Scanning Agent, ^{99m}Tc-(p-butyl) IDA

川口新一郎* 飯尾 正宏* 千葉 一夫* 山田 英夫*
 村田 啓* 野口 雅裕* 大竹 英二* 外山比南子*

Shinichiro KAWAGUCHI*, Masahiro IIO*, Kazuo CHIBA*, Hideo YAMADA*,
 Hajime MURATA*, Masahiro NOGUCHI*, Eiji OHTAKE* and Hinako TOYAMA*

*Department of Nuclear Medicine and Radiological Sciences, Tokyo Metropolitan
 Geriatric Hospital, Itabashi, Tokyo, Japan

I. 緒 言

近年, ^{99m}Tc 標識でしかも肝・胆道系への輸送も速やかな肝・胆道系診断薬の開発が進められている. 大別して ^{99m}Tc-pyridoxylidene glutamate (PG)¹⁾ と ^{99m}Tc-N-(2,6 dimethylphenylcarbamoyl-methyl) iminodiacetic acid (HIDA)²⁾ の2系統に分けることができる. 著者らは前者に属する ^{99m}Tc-pyridoxylidene isoleucine (PI)³⁾, 後者に属する ^{99m}Tc-HIDA^{4,5)}, ^{99m}Tc-diethyl IDA (EHIDA)⁶⁾, ^{99m}Tc-paraisopropyl acetanilido IDA (PIPIDA)⁶⁾ の臨床的評価はすでに報告した. 今回は後者に属す ^{99m}Tc-(p-butyl) IDA について臨床的検討を行なったのでその結果を特に HIDA と比較し報告する.

II. 薬剤について

使用した製剤は CIS-Sorin 社の ^{99m}Tc-(p-butyl) IDA であり, ミドリ十字社より提供された. 製

剤は冷蔵庫に保存され, 1 バイアル中に無菌 (p-butyl) IDA 40 mg が凍結乾燥されており, バイアル内は窒素ガスで充填してある. 使用する場合は ^{99m}Tc 注射液 1~4 ml をバイアルに入れ, 数回バイアルを上下に振とう回転させ, 少なくとも10分間放置後, 被検者に使用した. pH は6~7で色調は無色透明である. Fig. 1 に (p-butyl) IDA の化学構造式を HIDA と共に示した. 分子量は HIDA 294, (p-butyl) IDA 322 である.

III. 対象および方法

都養育院付属病院で1979年1月から9月までに

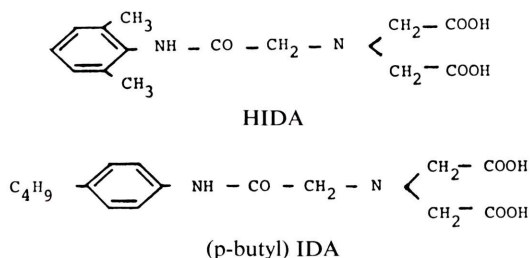


Fig. 1 The chemical structures of HIDA & (p-butyl) IDA.

* 東京都養育院附属病院核医学放射線部

受付: 55年2月12日

最終稿受付: 55年4月3日

別刷請求先: 東京都板橋区栄町 35-2 (☎ 173)

東京都養育院附属病院核医学放射線部

川 口 新一郎

Key words: Hepatobiliary scanning agent, ^{99m}Tc-HIDA, ^{99m}Tc-PG, ^{99m}Tc-(p-butyl) IDA

Table 1 The cases and the results examined by ^{99m}Tc-(p-butyl) IDA

Case	Age/ Sex	Clinical diagnosis	Liver function test			Quality of the image		Organ visualization time			4 min blood clear-		Urinary excre-			Analysis by computer			G.B. con- traction (t1/2) min
			Bil (0.4- 0.9) mg/dl	ALP (13- 50) IU	GOT (0-21) IU	Diet	Kidney	Bile duct	G.B.	min	min	% dose min	RI ance tion (t1/2)	% dose min	tion (t1/2) /day	Peak time	Ku	Ke min ⁻¹	
1.	54/M	Normal	40	8	8	(-)	(good)	(-)	(15-)	(40-)	(20-)	49.8	5.5	10.6				12	
2.	64/M	Normal	0.6	52	8	(-)	(good)	(-)	(20-)	(20-)			8.0	0.6	23	0.1396	0.0142	20	
3.	67/F	Normal				(-)	(good)	(-)	(30-)	(20-)	(90-)	59.3	6.5	4.3	17			20	
4.	71/F	Normal	0.2	36	16	(-)	(good)	(-)	(25-)	(90-)		78.3	5.0	4.8	21				
5.	84/M	Normal	0.9	53	15	(+)	(good)	(-)	(15-)	(25-)	(25-)	57.1	4.5	3.8	19	0.3408	0.0095		
6.	67/M	Liver cirrhosis	0.4	31	16	(-)	(good)	(-)	(25-)	(40-)	(30-)	84.5	9.0	4.6	31	0.1240	0.0067		
7.	51/M	Liver cirrhosis	2.3	78	9	(+)	(good)	(-)	(25-)	(-)	(25-)	50.6	10.0	12.5	45	0.0926	0.0016		
8.	75/F	Liver cirrhosis	2.4	142	77	(-)	(good)	(-)	(50-)	(300-)	(60-)		18.0	19.1					
9.	52/F	Liver cirrhosis	2.6	35	15	(-)	(good)	(-)	(40-)	(-)	(40-)	123.0	23.0	19.9	35	0.1224	0.0013		
10.	70/F	Liver cirrhosis	3.2	27	21	(+)	(good)	(-)	(30-)	(25-)	(40-)			17.9	35	0.1182	0.0019	4	
11.	73/F	Cholelithiasis	52	13		(-)	(good)	(-)	(25-)	(30-)	(40-)		6.0		19	0.1483	0.0123		
12.	70/F	Cholelithiasis		9		(+)	(good)	(-)	(20-)	(20-)	(120-)	71.4	5.0	7.4					
13.	73/M	Cholelithiasis	0.6	20	7	(-)	(good)	(-)	(25-)	(-)	(30-)	59.3	6.5	52.2	19	0.1689	0.0073		
14.	77/M	Cholecystitis	1.4	38	13	(+)	(good)	(-)	(40-)	(-)	(50-)	71.0	8.0	1.8					
15.	64/M	Fatty liver and cholecystectomy	0.9	79	39	(+)	(good)	(-)	(20-)	(-)	(20-)				29	0.2156	0.0028		
16.	81/F	Postcholecystectomy state	1.7	37	15	(+)	(good)	(-)	(20-)	(-)	(25-)	57.1	7.0	9.7	21	0.1482	0.0124		
17.	83/F	Postcholecystectomy state	1.2	104	81	(+)	(good)	(-)	(20-)	(-)	(25-)	64.4	6.0	6.6	19	0.1757	0.0057		
18.	31/F	Dilatation of intra- hepatic bile duct	3.0	71	66	(+)	(good)	(-)	(40-)	(60-)	(60-)	61.6	6.0	5.1	25	0.1505	0.0069		
19.	80/F	Elevated ALP	0.4	269	7	(+)	(good)	(-)	(30-)	(30-)	(100-)		7.5	6.2	29				
20.	83/F	Gallbladder cancer (1st)	0.8	85	52	(+)	(good)	(-)	(25-)	(20-)	(25-)			22.3	25	0.1555	0.0050		
		(2nd)	16.0	306	96	(-)	(fair)	(-)	(-)	(-)	(-)	94.4	33.0	31.9+α	7	1.2200	0.0063		
21.	82/F	Ascites	0.3	25	11	(+)	(good)	(-)	(30-)	(40-)	(50-)	106.0	6.5		21	0.1509	0.0071		

^{99m}Tc-(p-butyl) IDA による肝・胆道スキャンを受けた入院・外来の各種肝・胆道疾患21例 (22回) を研究対象とした。症例の内訳は Table 1 に示した。年齢は31~84歳, 平均69.1歳, 性別は男8名, 女13名である。

被検者には適度な腸管運動を保たせるために検査施行約3時間前に軽く食事を摂らせた。機械は PHO/Gamma V γ カメラ (Searle) を用いた。^{99m}Tc-(p-butyl) IDA は2~4 mCi を使った。撮影はポラロイドフィルムで5分ごとに60分まで, microdot imager system で3分ごとに48分まで行ない, 別に60分間コンピュータにストアした。60分後, 前面および右側面像を六ツ切りフィルムで撮影し, 必要な時はさらに観察を続けた。コンピュータによるヘパトグラムの解析を行ない, ピークタイム, 肝摂取率係数 (Ku) と肝排泄率係数

(Ke) を求めた。血中クリアランスは注入後4~60分の間に数回採血し, その放射能を測定し, 4分時の放射能が半減する時間を $t_{1/2}$ とした。4分時の血中放射能および1日尿中排泄率は注入時別に残しておいた標準液と比較し, 求めた。

IV. 結 果

各症例の検査結果は Table 1 にまとめて示した。

1. 正常例について

Fig. 2 に正常例の ^{99m}Tc-(p-butyl) IDA 連続像を示した。Fig. 3 に84歳高齢男性の静注60分後の前面像を示した。5正常例の画質は良好で, 腎影はまったく出ず, 輸送速度は静注後胆管15~30分, 胆のう20~90分, 腸管20~90分ほどであった。4分時の血中 RI レベルは投量与の $61.1 \pm 10.5\%$ ($n=4$), 血中クリアランスは 5.9 ± 1.2 分 ($n=5$),

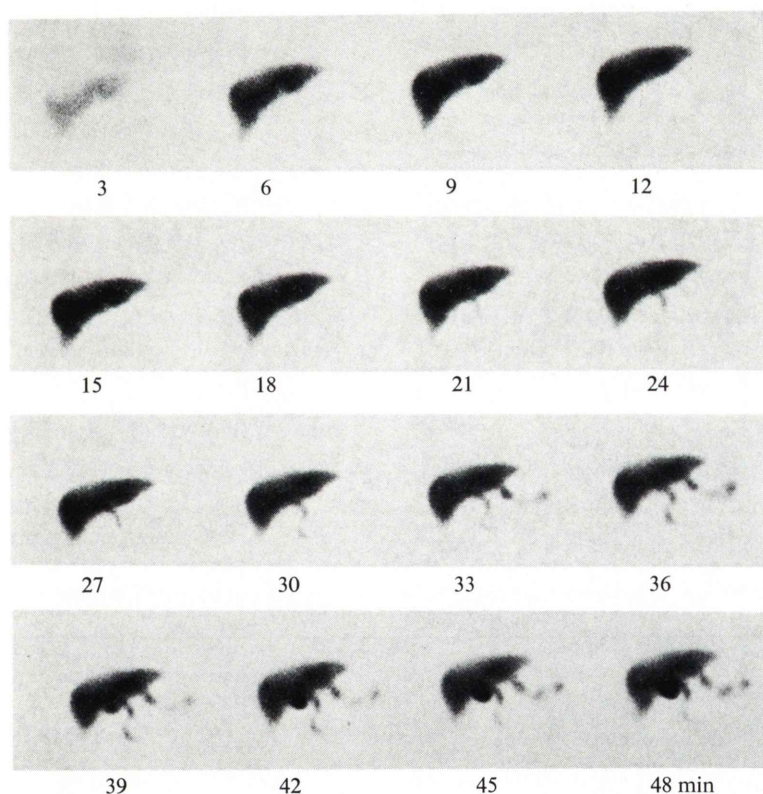


Fig. 2 ^{99m}Tc-(p-butyl) IDA serial scanning of normal case (No. 1 of table 1, 54 years old male, TMGH 783777).

The images showed clear and relatively fast hepatobiliary transport.

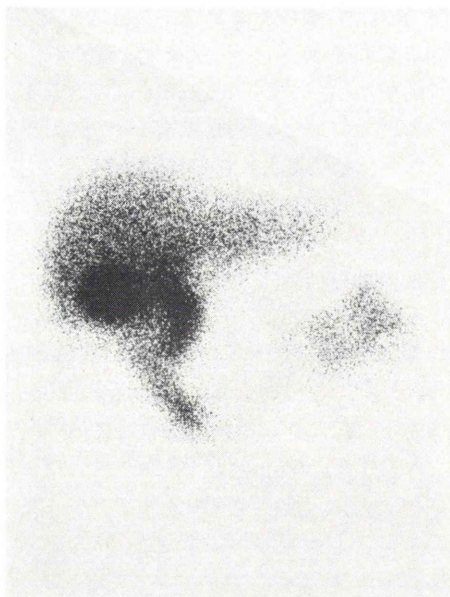


Fig. 3 ^{99m}Tc -(p-butyl) IDA scanning of normal case (No. 5 of table 1, 84 years old male, TMGH 50Y172)

The anterior image was obtained 60 min after injection of ^{99m}Tc -(p-butyl) IDA. Hepatobiliary system and intestine were clearly visualized.

24時間尿中排泄率は投与量の $4.8 \pm 3.2\%$ ($n=5$) であった。コンピュータによるヘパトグラムの解析ではピークタイム 20 ± 2 分 ($n=4$)、 K_u $0.2402 \pm 0.1006 \text{分}^{-1}$ ($n=2$)、 K_e $0.0119 \pm 0.0024 \text{分}^{-1}$ ($n=2$) であった。胆のう収縮は経口的ダイアン顆粒投与後 $t_{1/2}$ (胆のう部の放射能が半減する時間) で 17 ± 4 分 ($n=3$) であった。

Table 2 は正常例に対する (p-butyl) IDA の諸結果を HIDA と比較して示した。両者の最大の

差は輸送速度と尿中排泄率であった。(p-butyl) IDA は HIDA より肝・胆道系への輸送は遅れたが、尿中排泄率は著明に低かった。

2. 各種肝・胆道系疾患例について

症例 6～10の肝硬変 5 例では肝硬変の程度に応じた肝・胆道系像の鮮明さおよび輸送速度が診断された。特にコンピュータ解析によるピークタイムおよび K_e は生化学的肝機能検査とよい相関を示した。1 日尿中排泄率も正常に比し、3～4 倍増加した。

Fig. 4 に胆石症の 2 例、Fig. 5 に先天性胆道拡張症の 1 例、Fig. 6 に高ビリルビン血症例として胆のう癌例を示した。

V. 考 案

1955年に ^{131}I 標識の肝・胆道系スキャン製剤が導入されて以来、今日までに種々の製剤が開発されてきた。最近では1974年の ^{99m}Tc -PG¹⁾、1975年の ^{99m}Tc -HIDA²⁾がその画像の鮮明さおよび輸送速度が速い点で注目され、今日まで繁用されている。同時にそれらの同族体についても検討がなされている⁸⁻¹⁵⁾。PG系とIDA系の2系統の比較ではIDA系がPG系に優るという報告がある^{10,11,15)}。IDA同族体の種々製剤に関する動物や人間を用いた検討では、現在のところ ^{99m}Tc -EHIDAが最良との報告がある^{10,11,13,14)}。著者らも同様の結果をすでに報告した。

(p-butyl) IDA の長所として尿中排泄が少なく、ほとんど肝・胆道系から排泄され、画像が鮮明で、しかも高ビリルビン血症時でも比較的良好に肝・胆

Table 2 Comparisons of hepatobiliary scan of the normal cases between ^{99m}Tc -HIDA & ^{99m}Tc -(p-butyl) IDA.

	Organ visualization				4 min blood RI level (% dose)	Blood clearance (t 1/2) (min)	Urinary excretion /day (% dose)	Peak time on the hepatogram (min)
	Kidney image (%)	Bile duct (min)	Gall bladder (min)	Intestine (min)				
HIDA	80	20-30	15-25	20-30	27.9 ± 3.0 (n=3)	5.9 ± 0.8 (n=5)	17.3 ± 4.1 (n=4)	16 ± 4 (n=4)
(p-butyl) IDA	0	15-30	20-90	20-90	61.1 ± 10.5 (n=4)	5.9 ± 1.2 (n=5)	4.8 ± 3.2 (n=5)	20 ± 2 (n=4)

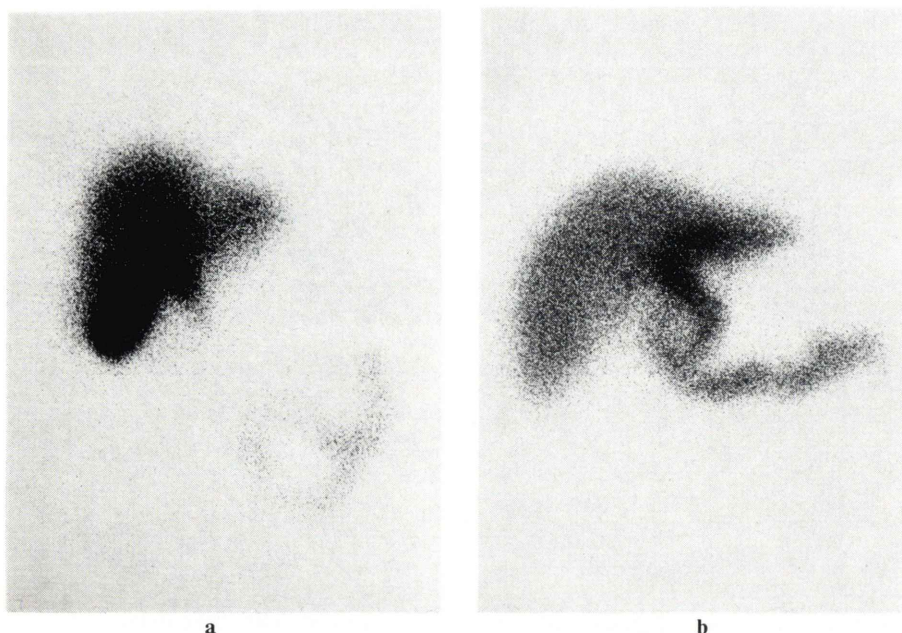


Fig. 4 2 cases of cholelithiasis scanned with ^{99m}Tc -(p-butyl) IDA.

- (1) 73 years old female, No. 11 of table 1, TMGH 791789
A single stone in gallbladder was diagnosed by DIC. She had no symptom at RN scan. Hepatobiliary scan with ^{99m}Tc -(p-butyl) IDA showed gallbladder image suggesting no evidence of acute cholecystitis.
- (2) 73 years old male, No. 13 of table 1, TMGH 791957
Cholelithiasis was diagnosed by echography. He had acute symptoms, fever & right hypochondralgia at RN scan. Hepatobiliary scan with ^{99m}Tc -(p-butyl) IDA showed no gallbladder image suggesting the presence of acute cholecystitis.

道系へ輸送されることが報告されている^{9,13,16}。著者らの結果も同様で (p-butyl) IDA の正常人での1日尿中排泄率は大体投与量の5%以下であり, HIDA に比し著明に少なかった (Table 2)。従来繁用された ^{131}I -BSP (5%)¹⁷ や ^{131}I -rose bengal (2%)¹⁸ の尿中排泄率に近似した。このことは Table 1 に示すごとく、前面からは全例腎影がみられなかったことでも裏づけられよう。高ビリルビン血症に関しては HIDA で 5~8 mg/dl, EHIDA で 10 mg/dl¹⁴ まで輸送可能との報告がある。(p-butyl) IDA でどれ程迄輸送可能かは著者らの経験では胆のう癌による総胆管の完全閉塞例で血清ビリルビン値 16 mg/dl でも肝影は描出された (Fig. 6)。このように 閉塞性黄疸時には 相当高い

血清ビリルビン値でも輸送可能と考えられるが、肝炎による高ビリルビン血症ではそう高値迄は輸送されないと考えられる。

一方, (p-butyl) IDA の短所として肝・胆道系への輸送が速くないことが報告されている^{9,13}。著者らの検討でも同様であった (Table 2)。これは一つには経腎排泄が少ないため肝・胆道系への輸送量が多いことが考えられよう。正常例では60分も観察すれば大半腸管迄描出される (Table 2)。各種疾患例では先ず鮮明な画像を得ることが必須条件であり、次に輸送速度が考慮されるべきであり、複数の IDA 製剤の選択が可能な時には、中等度から高度な黄疸例では (p-butyl) IDA を用いる適応があろう。Wistow ら¹³ も肝機能がよい時ま

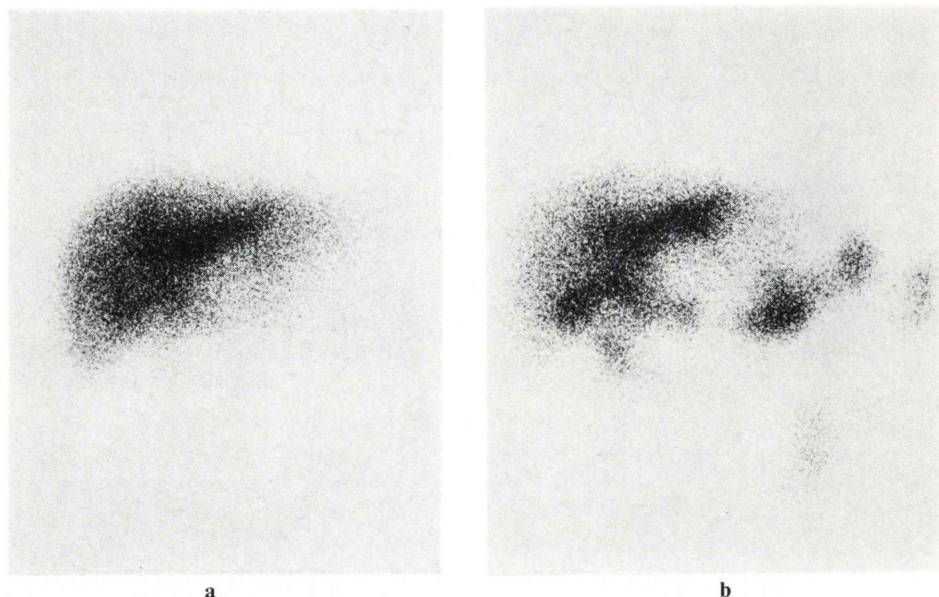


Fig. 5 A case of congenital bile duct dilatation scanned with ^{99m}Tc -(p-butyl) IDA (No. 18 of table 1, 31 years old female, TMGH 792077)

She was already operated at 14 years old.

(1) 60 min, anterior image.

Enlarged left intrahepatic bile duct was diagnosed.

(2) 120 min, anterior image.

Gallbladder was visualized normally. The hepatobiliary transport was diagnosed to have marked delay.

た黄疸がないかあってもわずかな時には EHIDA や diisopropyl IDA を、肝障害がある時また明らかな黄疸がある時は (p-butyl) IDA を使うことを勧め、病態に応じた製剤の使い分けを述べている。

RI 胆道スキャンの利点は Table 1 に示すごとく、定量的診断が可能なことである。肝硬変では画像による輸送速度、コンピュータによるヘパトグラムの解析、尿中排泄率などから、肝硬変による障害度の定量的評価が可能である。胆石症の場合、胆石そのものの検出には RI 法はヨード造影法や超音波診断法に劣る。しかし、急性胆のう炎に対しては98%の正診率で診断可能との報告があり、胆石症例が現在炎症を有すかどうかの診断には有用度が高い。Fig. 4 に著者らの経験例を示した。胆のうの収縮力をみるにも容易に使える。Table 1 の右端に数例の胆のう収縮時間を示した。正常例では平均17分であった。胆のう疾患時の胆

のう収縮力の診断は有用である。また肝・胆道系の術後開存の状態、閉塞性黄疸が完全閉塞かどうか、体質性黄疸の鑑別などに有用である。

肝・胆道系スキャン製剤の化学的特徴を Firnau²⁰⁾ は4項目あげている。(1)分子量が300~1,000の間にある、(2)有機陰イオンである、(3)分子内に2つの環状構造を有す、(4)血清アルブミンと結合する、の4点である。

Subramanian ら⁹⁾ は IDA 族について、製剤の脂肪親和性 (lipophilicity) が増すと胆汁内排泄も増すと述べている。Burno ら²¹⁾ は IDA 同族体での胆汁内排泄率は分子量との正の相関を示し、正味の荷電の強さと負の相関を示すと述べている。Wistow ら¹⁰⁾ は分子内の親水性基と脂肪親和性基との位置関係について、両者が近くにあるほど胆汁内排泄は減少すると述べている。また、製剤の蛋白との強い結合は製剤が腎臓の糸球体から濾過

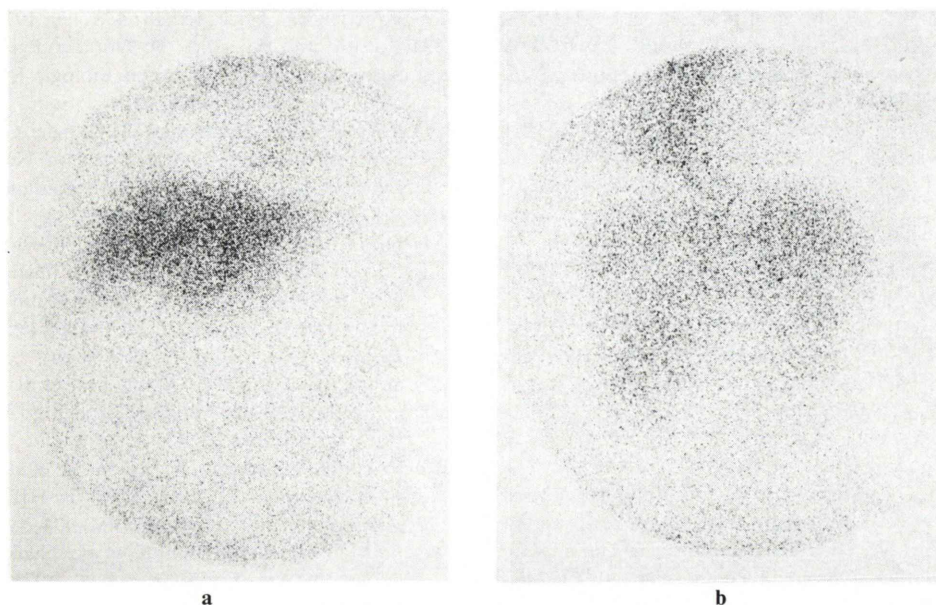


Fig. 6 A case of obstructive jaundice scanned with ^{99m}Tc -(p-butyl) IDA (No. 20 of table 1, 83 years old female, TMGH 773714).

She had hyperbilirubinemia of 16 mg/dl at RN scan.

(1) 60 min, anterior image

Liver contour was surrounded by halo sign suggesting the presence of ascites. Gallbladder was not visualized. Cardiac pool image was also seen.

(2) 60 min, posterior image

Both kidneys were clearly visualized in this view. Later, gallbladder cancer with 4100 ml bloody ascites was confirmed by autopsy.

されるのを防ぎ、製剤の sinusoid そして肝細胞への輸送を助け、その後製剤は肝細胞から毛細胆管へと能動輸送される。製剤は肝細胞を通過する際、抱合されないし、また ^{99m}Tc とのキレート化の際、二量体として存在すると述べている。今回みられた臨床上的 HIDA と (p-butyl) IDA との差は上述した化学的性質の諸差に基づくと考えられる。

IV. 結 語

肝・胆道系スキャン製剤 ^{99m}Tc -HIDA の同族体、 ^{99m}Tc -(p-butyl) IDA の臨床応用を試みた。(p-butyl) IDA は HIDA に比べ、尿中排泄率が著明に少なかった。そのため製剤の肝・胆道系への輸送量は多く、画質も優れていた。血清ビリルビン値 16 mg/dl の閉塞性黄疸例でも肝影が得られ

た。このように従来の IDA 族に比し (p-butyl) IDA は高ビリルビン血症例に適応が考えられた。反面、(p-butyl) IDA は肝・胆道系への輸送速度が HIDA に比べ、やや遅れた。各種肝・胆道系疾患例に対する (p-butyl) IDA の利用はそれぞれの障害の程度を定量的に評価できる点で臨床上有用であった。

なお、本論文の要旨の一部は、第19回日本核医学総会(1979年、東京)において発表した。

文 献

- 1) Baker RJ, Bellen JC, Ronai PM, et al: ^{99m}Tc -pyridoxylidene glutamate: A New Rapid Cholescintigraphic Agent. J Nucl Med **15**: 476, 1974
- 2) Harvey E, Loberg M and Cooper M: Tc- 99m HIDA: A New Radiopharmaceutical for Hepatobiliary imaging. J Nucl Med **16**: 533, 1975

- 3) 川口新一郎, 飯尾正宏, 山田英夫, 他: ^{99m}Tc 標識の肝・胆道系診断薬—— $^{99m}\text{Tc}(\text{Sn})\text{-PI}$ [$^{99m}\text{Tc}(\text{Sn})\text{-pyridoxylidene isoleucine}$] の臨床的検討, 核医学 **15**: 1125–1134, 1978
- 4) 川口新一郎, 飯尾正宏, 山田英夫, 他: ^{99m}Tc 標識の肝・胆道系診断薬—— $^{99m}\text{Tc}\text{-HIDA}$ [$\text{N}-(2,6\text{-dimethyl-phenylcarbamylmethyl})\text{iminodiacetic acid}$] の各種肝・胆道疾患例での検討, 核医学 **15**: 933–942, 1978
- 5) 川口新一郎, 飯尾正宏, 山田英夫, 他: ^{99m}Tc 標識の新しい肝・胆道系診断薬, $^{99m}\text{Tc}\text{-HIDA}$ 及び $^{99m}\text{Tc}(\text{Sn})\text{-PI}$ の比較検討(特に体質性黄疸の鑑別診断上の有用性について), 肝臓 **19**: 1141–1152, 1978
- 6) 川口新一郎, 飯尾正宏, 山田英夫, 他: 肝・胆道系診断薬, $^{99m}\text{Tc}\text{-diethyl IDE (EHIDA)}$ と $^{99m}\text{Tc}\text{-paraisoprophyl acetanilids IDA (PIPIDA)}$ の臨床的検討, 核医学 **17**: 863–869, 1980
- 7) Taplin GV, Meredith OM and Kade H: Radioactive (^{131}I -tagged) Rose Bengal Uptake Excretion Test for Liver Function Using External Gamma-ray Scintillation Counting Techniques. *J Lab Clin Med* **45**: 665–678, 1955
- 8) Loberg MD, Cooper M, Harvey E, et al: Development of New Radiopharmaceuticals Based on N-Substitution of Iminodiacetic Acid. *J Nucl Med* **17**: 633–638, 1976
- 9) Subramanian G, McAfee JG, Henderson RW, et al: The influence of structural changes on biodistribution of Tc-99m labeled N-substituted IDA derivatives. *J Nucl Med* **18**: 624, 1977
- 10) Wistow BW, Subramanian G, Heertum RLV, et al: An Evaluation of ^{99m}Tc -Labeled Hepatobiliary Agents. *J Nucl Med* **18**: 455–461, 1977
- 11) Ronai PM: Hepatobiliary Radiopharmaceuticals: Defining their Clinical Role Will Be a Galling Experience. *J Nucl Med* **18**: 488–490, 1977
- 12) Kato M and Hazue M: Tc-99m (Sn) Pyridoxylideneamines: Preparation and Biologic Evaluation. *J Nucl Med* **19**: 397–406, 1978
- 13) Wistow BW, Subramanian G, Gangne GM, et al: Experimental and Clinical Trials of New ^{99m}Tc -Labeled Hepatobiliary Agents. *Radiology* **128**: 793–794, 1978
- 14) Nielsen SP, Trap-Jensen J, Lindenberg J, et al: Hepato-Biliary Scintigraphy and Hepatography with Tc-99m Diethyl-Acetanilido-Iminodiacetate in Obstructive Jaundice. *J Nucl Med* **19**: 452–457, 1978
- 15) Smith RB, Coupal J, Deland FH, et al: Pharmacokinetics of Hepatobiliary Imaging Agents in Rats. *J Nucl Med* **20**: 45–49, 1979
- 16) Rosenthal L, Shaffer EA, Lisbona R, et al: Diagnosis of Hepatobiliary Disease by $^{99m}\text{Tc}\text{-HIDA}$ Cholescintigraphy. *Radiology* **126**: 467–474, 1978
- 17) Iio M, Yamada H, Kitani K, et al: Nuclear Hepatology, 第1版, 医学書院(株), 東京, 1973, p 49
- 18) Freeman LM, Kay CJ, Derman A: Renal Excretion of Radioiodinated Rose Bengal Abdominal Scans. *J Nucl Med* **9**: 227–232, 1968
- 19) Weissmann HS, Frank MS, Bernstein LH, et al: Rapid and Accurate Diagnosis of Acute Cholecystitis with $^{99m}\text{Tc}\text{-HIDA}$ Cholescintigraphy. *A J R* **132**: 523–528, 1979
- 20) Firna G: Why Do Tc-99m Chelates Work for Cholescintigraphy. *Eur J Nucl Med* **1**: 137–139, 1976
- 21) Burns D, Marzilli L, Sowa D, et al: Relationship between Molecular structure and biliary excretion of technitium-99m HIDA analogs. *J Nucl Med* **18**: 624, 1977