

《ノート》

肝・胆道イメージング製剤としての^{99m}Tc-(p-butyl)IDAの基礎的ならびに臨床的検討

Fundamental and Clinical Evaluation of Tc-99m-(p-butyl) IDA
for Hepatobiliary Scintigraphy

福地 稔* 木戸 亮* 立花 敬三* 森田 俊孝*
兵頭 加代* 尾上 公一* 浜田 一男* 前田 善裕*
永井 清保*

Minoru FUKUCHI*, Akira KIDO*, Keizo TACHIBANA*, Toshitaka MORITA*,
Kayo HYODO*, Koichi ONUUE*, Kazuo HAMADA*, Yoshihiro MAEDA*
and Kiyoyasu NAGAI*

*Division of Nuclear Medicine, RI Center, Hyogo College of Medicine

I. はじめに

肝・胆道系の核医学的検査には、従来、放射性色素である¹³¹I-Rose bengal¹⁾ や、¹³¹I-BSP²⁾ が応用されてきた。これらの製剤は臨床的には有用であるが、¹³¹I で標識されているため、難点も多かった。

近年、短半減期核種の臨床応用が活発となるにつれ、肝・胆道イメージング製剤として、^{99m}Tc標識製剤が注目されるようになった。現在、わが国でも、いくつかの製剤が入手可能となり、肝・胆道イメージングに応用されつつある。

今回、われわれは、^{99m}Tc-N-(P-butylphenylcarbamoylmethyl) diacetic acid(以下 IDA と略す)に関し、基礎的検討、他の製剤との比較、および実際の臨床応用などの成績から、本製剤の臨床的評価を行なった。

* 兵庫医科大学病院 RI センター診療部

受付：55年3月26日

最終稿受付：55年4月19日

別刷請求先：西宮市武庫川町1-1 (番663)

兵庫医科大学病院 RI センター診療部

福地 稔

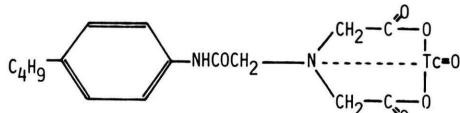
II. 使用製剤、および装置

1. 使用製剤

検討には、(P-butyl) IDA(ミドリ十字)を用い、^{99m}Tc ゼネレーター(ダイナボット RI 研究所)にて溶出した^{99m}TcO₄⁻を用い、説明書に準じ標識し、使用した(Fig. 1)。他の製剤との比較には、N-(2, 6-dimethyl-phenylcarbamoylmethyl)-iminodiacetic acid(以下 HIDA と略す)(ミドリ十字)を同様の手技にて標識したもの、および Tc-99m-(Sn)-pyridoxylideneisoleucine(以下 PI と略す)(日本メジフィジック社)を使用した。

2. 装置

機器は、日立ガンマビューア RCW-IC-1906(日立



Tc-99m-IDA : Tc-99m-N-(p-Butylphenylcarbamoylmethyl)-iminodiacetic acid

Fig. 1 Structure of Tc-99m-IDA.

Key words: Tc-99m-(p-butyl)IDA, Hepatobiliary imaging

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)を用い, 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使用した.

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 を対象に, ^{99m}Tc -IDA, ^{99m}Tc -PI, ^{99m}Tc -HIDA を 2週間の間隔で, 早朝空腹時におのおの 4 mCi 静脈内に bolus injection し, 以下の検討を行なった.

1) 標識率の検討 ^{99m}Tc -IDA の標識率をメチルエチルケトンを展開液とし, ペーパークロマトグラフィーで標識後 10分, 60分および 180分の試料について検討した.

2) 血中クリアランスの検討 ^{99m}Tc -IDA 4 mCi 投与後, 1, 3, 5, 10, 20, 30, 40, 60, 120, および 180 分におのおの採血, 血中クリアランスを求めた.

3) 肝摂取動態の検討 ^{99m}Tc -IDA, 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, このデータを基に ROI 設定し, 放射活性の推移を最大値に対する割合 (U_t/U_{\max}) として算出し比較検討した.

4) 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比較検討した.

5) 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, および消失動態を検討した.

6) ダイナミックイメージの検討 健常人 volunteer および胆石症 volunteer において, 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も比較検討した.

2. 臨床的検討

1) 対象 昭和 54 年 1 月から 8 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 20 例を対象とした. これら症例の内訳は, 男性 15 例, 女性 5 例で, 年齢分布は生後 2 か月から 81 歳までであった. また, 血中総ビリルビン値の最も高い症例は 31.0 mg/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, ^{99m}Tc -IDA, 成人 4 mCi, 乳幼児 1 mCi を静脈内へ bolus injection, 基礎的検討におけると同様の方法でデーターを収録し, 肝・胆のう部, 腎・および心での放射活性の推移をみると共に, 肝および心に ROI を設定し, 30 秒サンプリングで 40 分までのデータを基に, 投与後 10 分での肝/心比を求めた. 一方, ダイナミックイメージについても検討を行ない, 肝・胆道系の異常の有無をみた. なお, 投与後 40 分までの追跡で腸管への排泄が認められない症例では, さらに 60 分, 6 時間, 24 時間, および 30 時間まで断続的に追跡した.

IV. 結 果

1. 基礎的検討

1) 標識率の検討 ^{99m}Tc -IDA の標識率は, 標識後 10 分で 98.6%, 60 分で 98.0%, 180 分で 97.5% の成績が得られ, いずれも 95% 以上の標識率であった.

2) 血中クリアランスの検討 ^{99m}Tc -IDA の血中クリアランスは, 投与後 30 分の dose % でみると, 健常 volunteer では 7.5%, 胆石症 volunteer で 9.0% であった (Fig. 2). 同一例における ^{99m}Tc -PI の成績は, 健常 volunteer で 10.0%, 胆石症 volunteer で 10.3%, また ^{99m}Tc -HIDA は, 前者で 8.0%, 後者で 6.4% であった.

3) 肝摂取動態の検討 ^{99m}Tc -IDA は, 投与後健常 volunteer で 17 分, また胆石症 volunteer で 18 分で肝摂取が極大となることが確かめられた (Fig. 3, 4). これに対し, 同一例における ^{99m}Tc -PI の成績では, 前者で 12 分, 後者で 9 分であり, 一方, ^{99m}Tc -HIDA では前者で 14 分 30 秒, 後者で 14 分との成績が得られた (Fig. 3, 4).

一方, 肝からの消失速度を投与後 40 分の U_t/U_{\max}

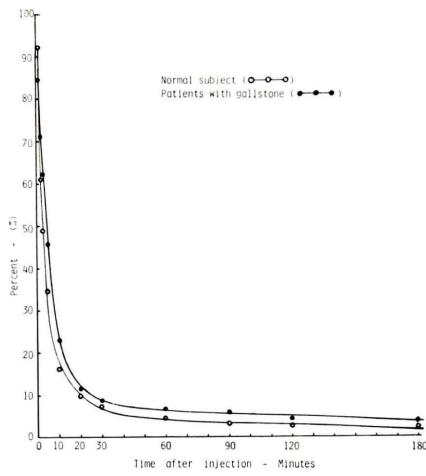


Fig. 2 Blood clearance curves of Tc-99m-(p-butyl)IDA in two volunteers.

U_{\max} ratio (%) でみると、健常 volunteer では IDA が 81.3%, PI が 62.0%, HIDA が 72.0% で、胆石症 volunteer では IDA 84.9%, PI 54.8%, HIDA 60.1% となることが確かめられた (Fig. 3, 4).

4) 胆のうへの排泄動態の検討 ^{99m}Tc-IDA 投与後の胆のう部へ集積を U_t/U_{\max} ratio (%) でみると、Fig. 3, 4 で示したごとく、健常 volunteer では、13分から急峻な放射活性の増加が認められ、34分で極大に達することが認められ、胆石症 volunteer では、15分から段階的に増加し、39分で初めて極大に達することが確かめられた。これに対し、同一例における^{99m}Tc-PI の成績は、前者では 14 分から増加を示し 39 分で極大となり、また後

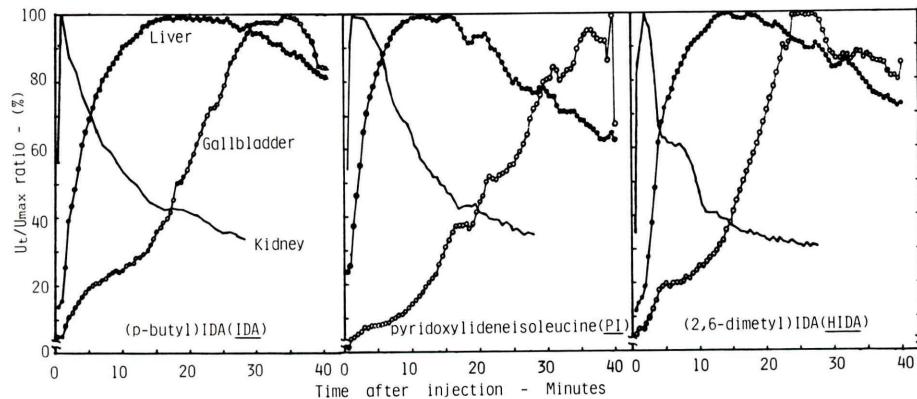


Fig. 3 Time activity curves for U_t/U_{\max} ratio (%) of Tc-99m-IDA, PI and HIDA in normal volunteer.

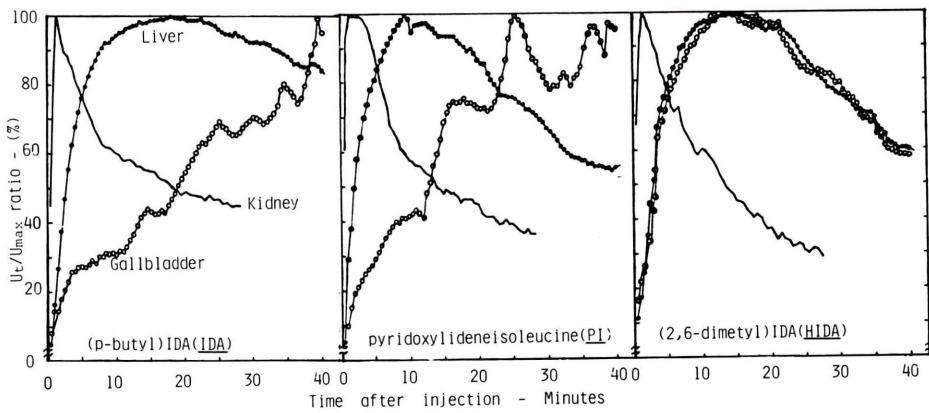


Fig. 4 Time activity curves for U_t/U_{\max} ratio (%) of Tc-99m-IDA, PI and HIDA in patient with gallstone.

者では15分から段階的に増加し、25分で極大となることが確かめられた。一方、^{99m}Tc-HIDAでは、前者は10分から急峻な増加を示し、24分で極大と

なることが確かめられたが、胆石症 volunteerでは、胆のう部での独自の放射活性の変動は認められず、結局 U_t/U_{\max} ratio (%) は、肝摂取動態を

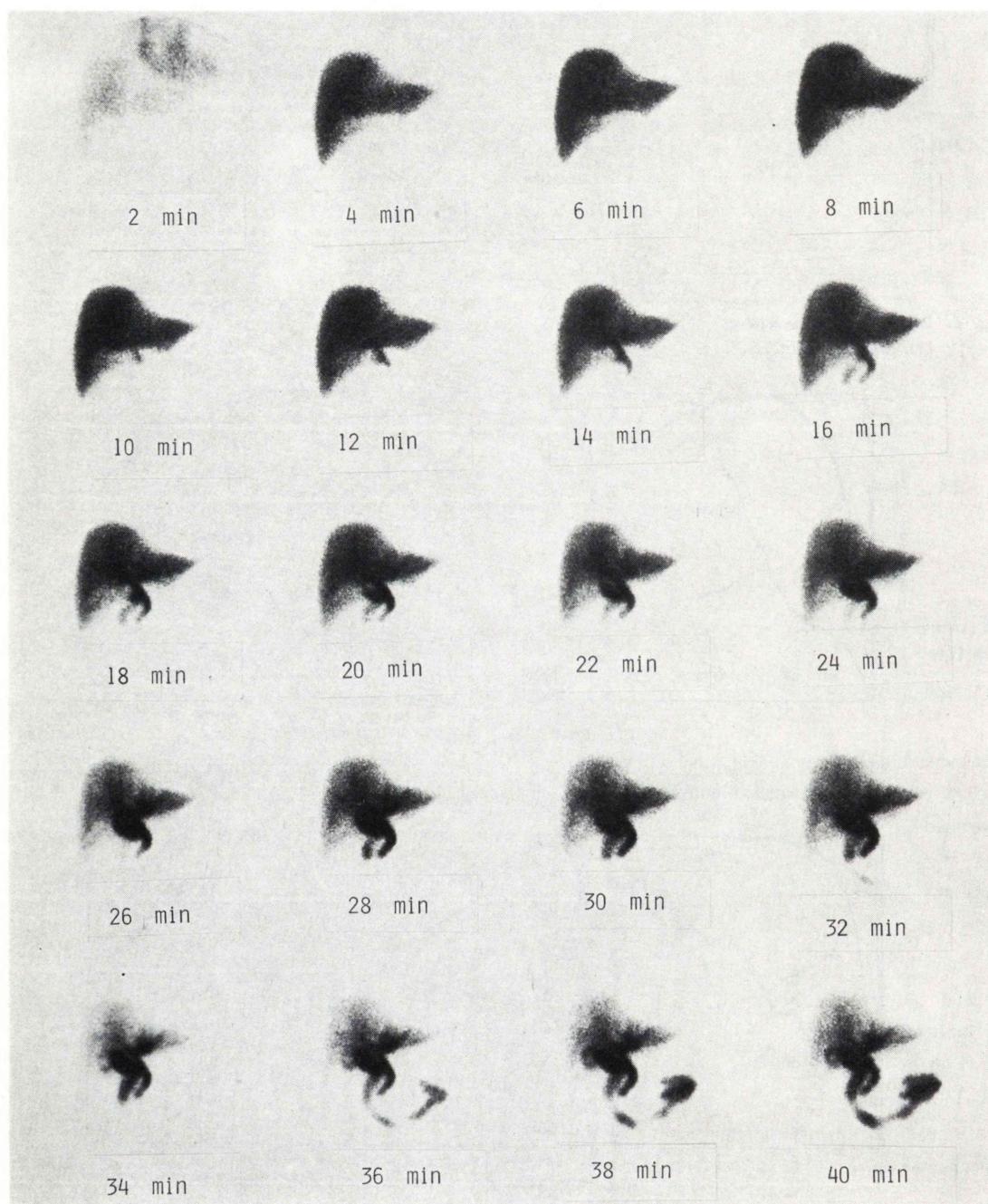


Fig. 5 Dynamic images of hepatobiliary imaging with Tc-99m-IDA in normal volunteer.

反映する結果が得られたにとどまった。

5) 腎への分布および消失動態の検討 ^{99m}Tc -IDA 投与後の腎での射放活性の変動を U_t/U_{\max}

ratio (%) でみた成績を Fig. 3, 4 で示した。Fig. でも明らかなごとく、IDA では、健常 volunteer および胆石症 volunteer 共に 1 分後には極大に達

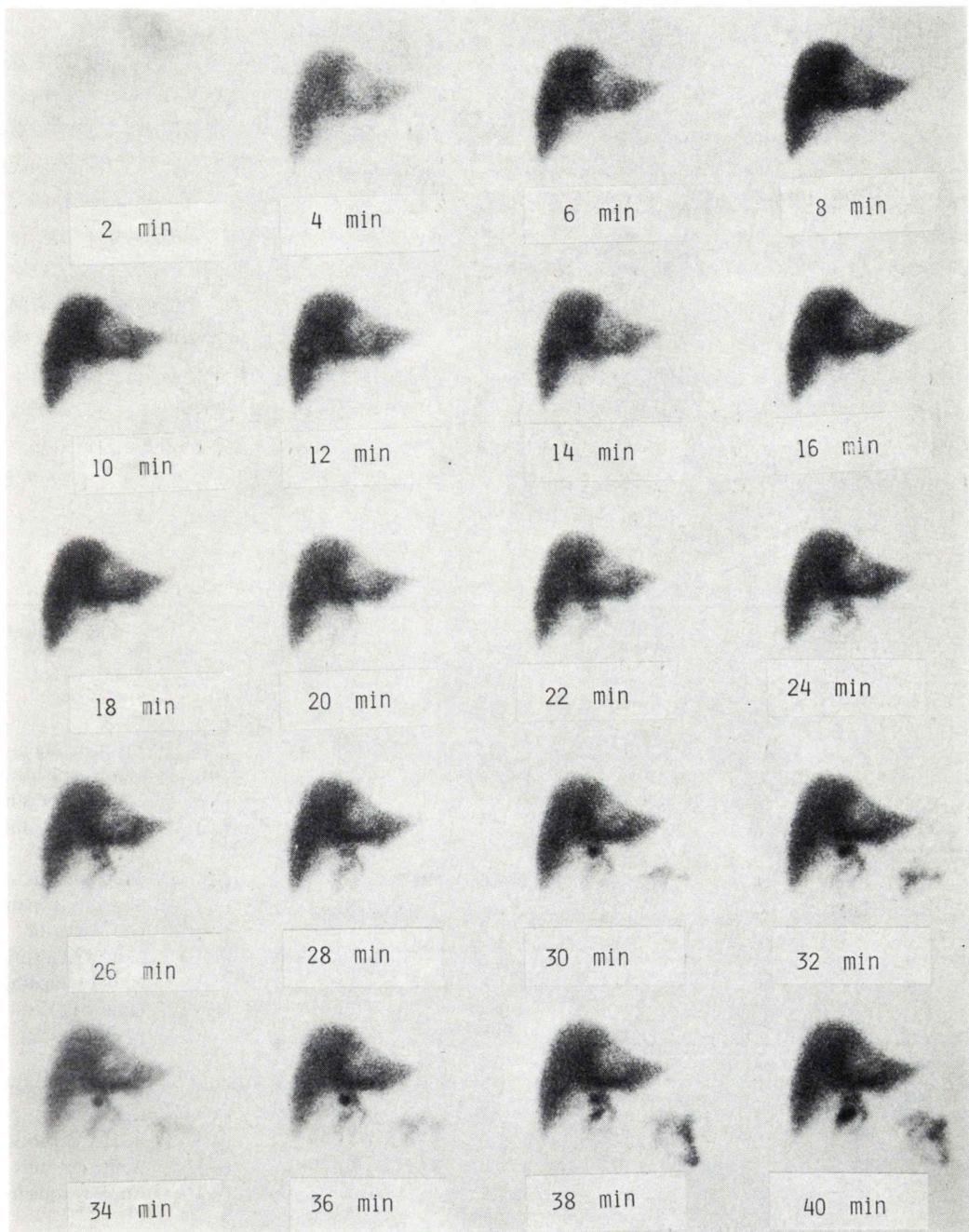


Fig. 6 Dynamic images of hepatobiliary imaging with Tc-99m -IDA in patient of gallstone.

し、投与後前者で12分、後者で18分で50%となる急峻な消失曲線が得られた。これに対し、同一例におけるPIの成績は、両volunteer共に1分30秒で極大となり、投与後5分まで90%以上を示し、以後14分で50%に達する曲線が得られた。一方、HIDAでは、健常volunteerで投与後2分で極大に達し、途中段階的に減少しつつ、9分30秒で50%となる曲線が得られ、胆石症volunteerでは投与後1分30秒で極大に達し、前者と同様の傾向を示しつつ、13分で50%となる曲線が得られた。

6) ダイナミックイメージの検討 健常volunteerおよび胆石症volunteerの^{99m}Tc-IDA投与後のダイナミックイメージを、Fig. 5, 6で示した。同一例で同様にして得られたPIおよびHIDAのダイナミックイメージと比較した。その結果、肝摂取および胆のう部への排泄は、いずれもおのおのtime activity curveとよく一致するものであった。しかし、腎イメージの描出では、最も特徴

的な差異が認められた。すなわち、PIでは両者において腎イメージが明瞭に描出され、HIDAではごく痕跡的に、またIDAでは全く腎イメージの描出は認められなかった。

2. 臨床的検討

種々の程度の黄疸を主訴とする20例の患者への臨床応用を行なった結果をTable 1で一括した。これらの症例は、いずれも臨床的に肝・胆道系の異常が疑われた症例であったが、今回の検査の結果から、20例中16例で腸管への排泄が確認でき、4例で投与後30時間までの追跡から閉塞の存在が示唆された。これら4例については、他の検査所見および手術所見から、2例が先天性胆道閉塞、1例が膵癌であることが確かめられたが、残る1例は胆汁性肝硬変の症例であり、肝・胆道イメージングでは区別できなかった。一方、4例の新生児黄疸の症例では、2例が先天性胆道閉塞、2例が乳児肝炎であることが鑑別できた(Fig. 7, 8)が、乳児肝炎の2例の血中総ビリルビン値は、10.8

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

Patients	Total bilirubin (mg/dl)	Liver uptake of Tc-99m-IDA*	Visualization		Final clinical diagnosis
			Gallbladder	Intestinal	
1. TI, 81 yrs, M.	12.0	0.9	(-)	(+)	Gallstone
2. TK, 2 month, M.	12.9	2.1	(-)	(-)	CBA
3. AA, 58 yrs, F.	0.9	5.8	(+)	(+)	Liver carcinoma
4. TY, 2 month, M.	10.8	2.1	(-)	(+)	Neonatal hepatitis
5. MF, 2 month, M.	6.4	2.1	(-)	(+)	Neonatal hepatitis
6. HM, 50 yrs, M.	0.5	9.9	(+)	(+)	Cholecystopathy
7. YF, 53 yrs, M.	0.6	13.6	(+)	(+)	Chr. hepatitis
8. KT, 71 yrs, M.	0.3	15.6	(+)	(+)	Chr. hepatitis
9. KI, 43 yrs, M.	13.9	3.1	(+)	(+)	Subacute hepatitis
10. SN, 39 yrs, M.	0.7	7.8	(+)	(+)	Chr. hepatitis
11. AK, 31 yrs, M.	0.9	11.2	(+)	(+)	Chr. pancreatitis
12. KH, 43 yrs, M.	0.4	11.6	(+)**	(+)	Cholecystopathy
13. YI, 65 yrs, F.	0.7	2.8	(-)	(+)	Gallstone
14. RH, 60 yrs, F.	1.4	2.4	(+)	(+)	Liver cirrhosis
15. YN, 3 month, M.	11.8	1.1	(-)	(-)	CBA
16. KH, 58 yrs, M.	31.0	1.3	(-)	(-)	Pancreas cancer
17. MF, 45 yrs, M.	1.0	9.3	(+)**	(+)	Gallstone
18. YZ, 38 yrs, F.	25.6	1.0	(-)	(-)	Biliary cirrhosis
19. KF, 32 yrs, F.	4.4	6.4	(+)	(+)	Acute hepatitis
20. KK, 30 yrs, M.	0.5	7.5	(+)**	(+)	Cholecystopathy

* Calculated by Liver/Heart Ratio at 10 min after injection in ROI

** Delayed and decreased gallbladder image

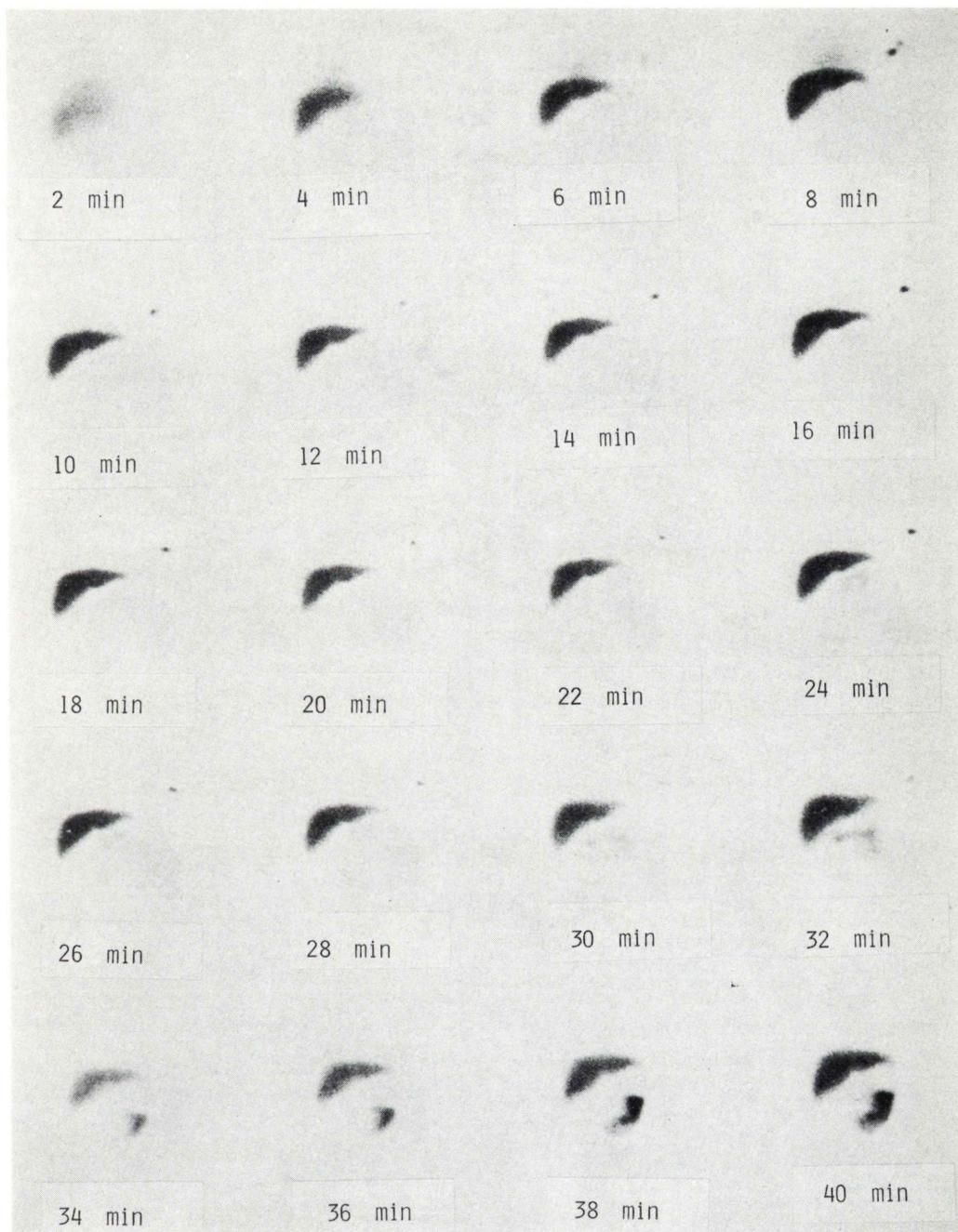


Fig. 7 Dynamic image of hepatobiliary imaging with Tc-99m-IDA in patient with neonatal hepatitis.

mg/dl と 6.4 mg/dl であった。一方、腸管への排泄が確認できた16例中 4 例では、胆のう描出が認められず、胆のう機能の診断が可能であった。

V. 考 案

臨床的には、肝・胆道系の異常が疑われる症例

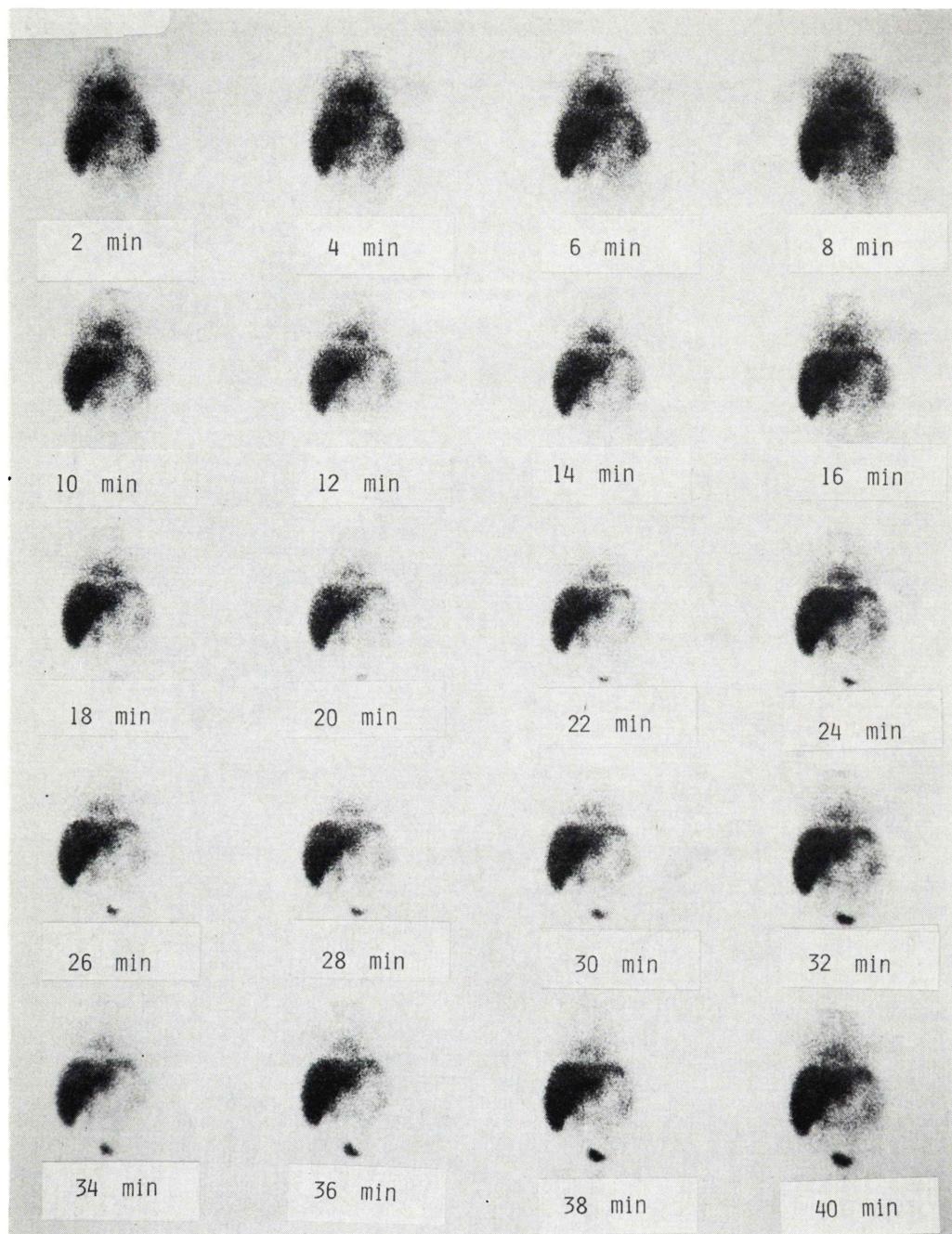


Fig. 8 Dynamic image of hepatobiliary imaging with Tc-99m-IDA in patient with congenital biliary atresia.

や、肝・胆道系の異常との鑑別を要する疾患は比較的多い。従来、この分野の核医学的検査には、 ^{131}I で標識された BSP²⁾ や Rose bengal¹⁾ の色素

系製剤が利用されてきた。これらの製剤は、臨床的には有用であった。しかし、半減期が長く、エネルギーも高いなどの理由から、十分量の投与が

不可能で、満足できる鮮明なイメージを得ることに難点があった。従って、さらに手技が煩雑な糞便中への排泄率を求め、合わせた最終診断をせざるを得ない症例も決して少なくなかった。

近年、短半減期核種の臨床応用が活発となるにつれ、肝・胆道イメージング製剤としても、^{99m}Tc 標識化合物が数多く報告されるようになった^{3~7)}。^{99m}Tc は、現在広く普及しているシンチカメラに適したエネルギーを有し、半減期が短いため大量投与が可能であるなど、鮮明なイメージをうることができる。^{99m}Tc 識標識化合物の中心は、pyridoxylideneaminate^{3,4)}と、iminoacetic acid 誘導体^{5,8)}である。今回、われわれが検討した IDA は、iminoacetic acid 誘導体の一種で、Fig. 1 で示したごとき構造となっている。健常人および胆石症 volunteer の 2 名における検討では、pyridoxylideneaminate である PI や、別の iminoacetic acid 誘導体である HIDA と同様、肝・胆道系の検査に有用であることが確かめられた。細部についてみると、肝摂取や肝からの消失速度は PI が最も早く、次いで HIDA、IDA の順であった。また、胆のう部の描出は、PI が最も早く、IDA と HIDA はほぼ同様の成績であった。しかし、これらの差異は、臨床検査上問題となるほどの差とはいえず、結論的には、PI や HIDA 同様、肝・胆道系の病態把握に有用であった。しかし、IDA に関し最も特徴的なことは、腎における放射活性で、PI と HIDA、とりわけ PI で停留傾向が認められたのに対し、IDA は急速に消失開始が認められた。これは、イメージの比較で特に顕著で、PI では明瞭な、また、HIDA では痕跡的な腎イメージの描出が認められたが、IDA では全く認められなかった。このことは、本製剤の臨床応用上の大いな特徴であること考えられる。一方、^{99m}Tc 標識化合物の難点として、¹³¹I-BSP や ¹³¹I-Rose bengal に比べ血中ビリルビン値が高値となると良好な肝摂取が認められないことが指摘されている。その点に関しては、われわれの症例の血中総ビリルビン値の最高は 31 mg/dl であったが、十分病態の把握が可能な量の肝摂取が認められた。すな

わち、Tc-99m-IDA 投与後10分での肝/心比でみると、われわれの成績では 1.0 以上あれば十分肝・胆道系の病態把握が可能であった。今回、検討した 20 例の肝/心比は、1 例で 0.9 を示した以外は総ての症例で 1.0 以上であった。

以上の検討成績から、最近入手が可能となった^{99m}Tc-(P-butyl)IDA は、pyridoxylideneaminate や他の iminoacetic acid 誘導体に比べ、種々の特徴をそなえた製剤であり、今後広く臨床的に活用されるとと思われる。しかし、腸管への排泄が認められない症例の中には、胆道閉塞以外に、胆汁性肝硬変のような内科的黄疸も含もまれており、他の検査や所見との総合的判断が常に必要であると考えられる。また今回の検討では 4 例の新生児黄疸の鑑別が容易であったが、血中ビリルビン値が高値を示す、重度の乳児肝炎にあっては、その鑑別は困難を伴うことが十分考えられる。従って、新生児黄疸症例にあっては、できるだけ早い時期にこの様な検査を施行することにより、診断的価値を高めうるものと思われる。

VI. 結　語

1) (P-butyl)IDA は、標識も簡単で、標識率のチェックも、メチルエチルケントを溶媒としてペーパークロマイグラフィーで展開することにより、容易に施行できる。

2) ^{99m}Tc-IDA の肝摂取速度や肝からの消失速度は、PI や HIDA に比べややおとるが、血中ビリルビン値の影響をうけにくく、31 mg/dl の症例でも肝摂取は良好で、診断が可能であった。

3) 腎への排泄停滞が最も少なく、われわれが検討した全例で、腎イメージの描出は認められなかった。

4) 胆道閉塞の有無や胆汁排泄不全の診断はもちろんのこと、胆のう機能の把握にも有用であった。

文　献

- 1) Taplin GV, Meredith OM Jr, Kade H: The radioactive (I-131-tagged) rose bengal uptake—excretion

- test for liver function using external gamma-ray scintillation counting techniques. *J Lab Clin Med* **45**: 665-678, 1955
- 2) 飯尾正宏, 右田徹, 井出和子, 他: ^{131}I -BSP の基礎的検討と臨床応用. 核医学 **6**: 185-191, 1969
- 3) Baker RJ, Bellen JC, Ronai PM: The Tc-99m-pyridoxylidene-glutamate: a new rapid cholescintigraphic agent. I. Experimental aspects. *J Nucl Med* **16**: 720-727, 1975
- 4) Kato M, Hazue M: Tc-99m-(Sn)-pyridoxylidene-amine: preparation and biologic evaluation. *J Nucl Med* **19**: 397-406, 1978
- 5) Harvey E, Loberg M, Cooper M: Tc-99m-HIDA—a new radiopharmaceutical for hepatobiliary imaging. *J Nucl Med* **16**: 533 (suppl), 1975
- 6) Krishnamurthy GT, Tubis M, Endow JS et al: Tc-99m-penicillamine—a new radiopharmaceutical for cholecintigraphy. *J Nucl Med* **13**: 447 (suppl), 1972
- 7) Fliegel CP, Dewanjii MK, Holman LB et al: Tc-99m-tetracycline as a kidney and gallbladder imaging agent. *Radiology* **110**: 407-412, 1974
- 8) Ronai PM: Hepatobiliary radiopharmaceuticals: Defining their clinical role will be a galling experience. *J Nucl Med* **18**: 488-490, 1977