

《原 著》

 ^{99m}Tc -diethyl-IDA による肝機能検査の検討

— 肝摂取率および肝排泄率 —

児玉 行弘*	仙田 宏平*	佐々木常雄*	三島 厚*
松原 一仁*	小林 英敏*	改井 修*	真下 伸一*
石口 恒男*	大鹿 智*	岡江 俊治*	小原 健*
佐久間貞行*			

要旨 肝機能正常 4 例および各種肝胆道疾患 28 例の ^{99m}Tc -diethyl-IDA による肝時間一放射能曲線を作成し、肝摂取率 (**Ku** 値) および肝排泄率 (**Ke** 値) を求めた。次に、これらの値と生化学的肝機能データとの相関を調べ、本製剤による肝時間一放射能曲線の定量的評価について検討した。

正常例群における **Ku** 値および **Ke** 値は、それぞれ、平均が 23.4%/min, 3.3%/min, 標準偏差が 3.4%/min, 0.6%/min であり、従来の製剤から得られた値よりも高値を示した。このことより、本製剤の肝における代謝は非常に速いと推測した。**Ku** 値および **Ke** 値と生化学的肝機能データとの相関を調べたところ、**Ku** 値が **ALP** と、また **Ke** 値が **ALP**、総ビリルビンおよび直接ビリルビンと有意 ($p < 0.01$) に相関することを認めた。従って、肝時間一放射能曲線の定量的評価は、閉塞性肝疾患を中心とした肝機能診断に有用であると考えた。

I. 緒 言

肝胆道検査用放射性医薬品として、1977年 Wistow ら¹⁾が、 ^{99m}Tc -N- α -[2, 6-diethylacetanilide]-iminodiacetic acid (^{99m}Tc -diethyl-IDA) の有用性を発表した。以来、本製剤の臨床的応用についていくつかの検討がなされてきた²⁻⁵⁾が、その多くは画像診断を目的としていた。

そこで、今回本製剤の機能診断への有用性について、肝時間一放射能曲線より算出された肝摂取率 (**Ku** 値) および肝排泄率 (**Ke** 値) を生化学的肝機能データと比較して検討したので報告する。

II. 対象および方法

対象は肝機能正常 4 例および各種肝胆道疾患 28

例である。検査方法は、医用コンピューター (島津社製、シンチパック 200) を有する大視野シンチカメラ (Searle 社製、Pho/Gamma LFOV) を使用し、肝右葉末梢に肝門部などからの影響をできうるかぎり受けたくないような関心領域 (ROI) を設定し、本製剤静注直後から 60 分間の肝時間一放射能曲線を作成した。

肝時間一放射能曲線の解析は、久田ら⁶⁻⁹⁾の方法に基づいて **Ku** 値と **Ke** 値を求め、これらの値と alkaline phosphatase (**ALP**), total bilirubin (**TB**), direct bilirubin (**DB**), lactate dehydrogenase (**LDH**), glutamic oxalacetic transaminase (**GOT**) および glutamic pyruvic transaminase (**GPT**) など血液の生化学的肝機能データとを比較検討した。

III. 結 果

対象 32 例中 7 例は、肝時間一放射能曲線のピークが消失したり (Fig. 8 参照)、また、ピーク時間の著明な延長を示すなどしたため、排泄曲線 (Fig. 6, 7 参照) が得られず、**Ke** 値更には **Ku** 値が算出

* 名古屋大学医学部放射線医学教室

受付: 55 年 7 月 3 日

最終稿受付: 55 年 10 月 14 日

別刷請求先: 名古屋市中区鶴舞町 65 (☎ 466)

名古屋大学医学部放射線医学教室

児 玉 行 弘

できなかった。これらの症例はいずれも膀胱癌、胆嚢癌などの肝胆道系に強い閉塞を来した悪性腫瘍例であり、生化学的肝機能データ上も、ALPあるいは血清ビリルビンの高値を示すなど著しい異常を呈していた。

正常例群の Ku 値と Ke 値は、それぞれ、平均が 23.4%/min, 3.3%/min, 標準偏差が 3.4%/min, 0.6%/min であった。

Ku 値と Ke 値との相関を F 分布により検定したところ、両値の間には有意な相関が得られなかった。その要因として、いずれか一方の値が正常で他の値が低値であった症例が10例あった。すなわち、Ku 値が正常で Ke 値の低下を認めた症例は5例あり、そのうち3例が閉塞性肝疾患で、2例が慢性肝炎であった。また、逆に Ke 値が正常で Ku 値の低下を認めた症例は5例あり、このうち2例が総胆管嚢腫で、肝嚢胞、急性肝炎および胆石症が各1例であった。

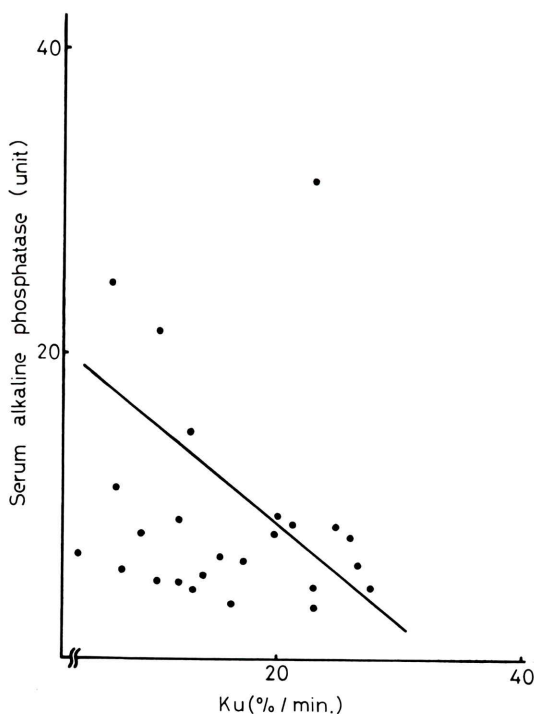


Fig. 1 Correlation between the liver uptake rate (Ku) of ^{99m}Tc -diethyl-IDA and serum alkaline phosphatase (ALP) ($r = -0.52$, $p < 0.01$)

Ku 値および Ke 値と生化学的肝機能データとの間には、Ku 値が ALP と、また、Ke 値が ALP, TB および DB と有意 ($p < 0.01$) に相関することを認めた。Ku 値と ALP は、Fig. 1 に示すごとく相関係数 -0.52 で有意 ($p < 0.01$) に相関した。一方、Ke 値と ALP は、Fig. 2 に示すように $\text{ALP} = 0.78/\text{Ke}^2 + 5.7$ なる曲線の回帰を呈し、また、Fig. 3 のごとく X 軸に $1/\text{Ke}^2$ をとり相関係数を求めたところ、 0.78 となって有意 ($p < 0.01$) な相関を示した。他方、Ke 値と TB および DB とは、直線座標上での相関は弱かったが、Fig. 4, 5 に呈示するように、両対数にて相関を調べたところ、それぞれ相関係数が -0.53 および -0.57 で有意 ($p < 0.01$) な相関を示した。

これに対し、Ku 値と Bilirubin との間、更には、Ku 値あるいは Ke 値と、LDH, GOT, GPT おのおのの間には、有意な相関が認められなかった。

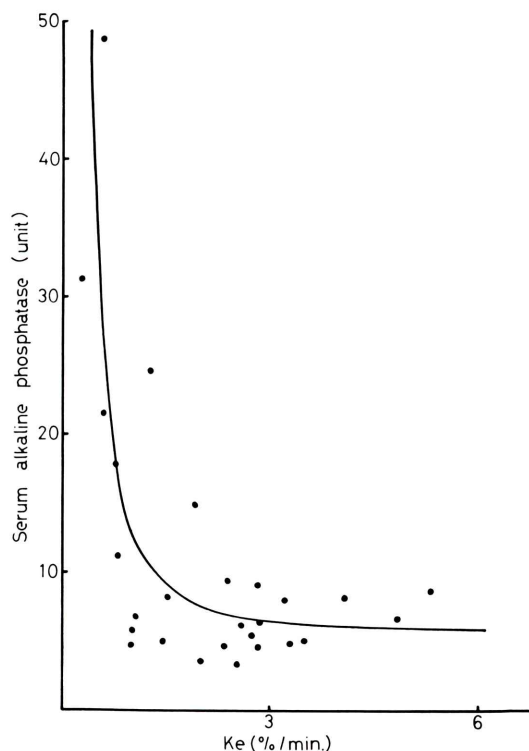


Fig. 2 Correlation between the liver excretion rate (Ke) of ^{99m}Tc -diethyl-IDA and serum alkaline phosphatase (ALP)

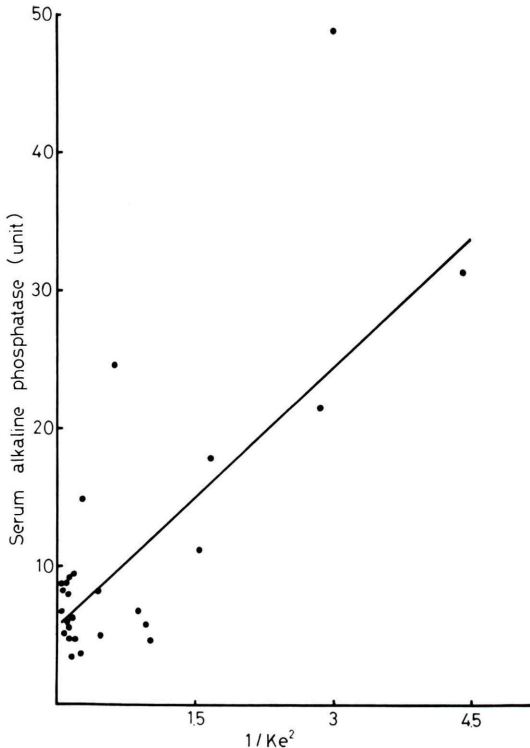


Fig. 3 Correlation between $1/\text{Ke}^2$ and serum alkaline phosphatase (ALP) ($\gamma=0.78$, $p<0.01$)

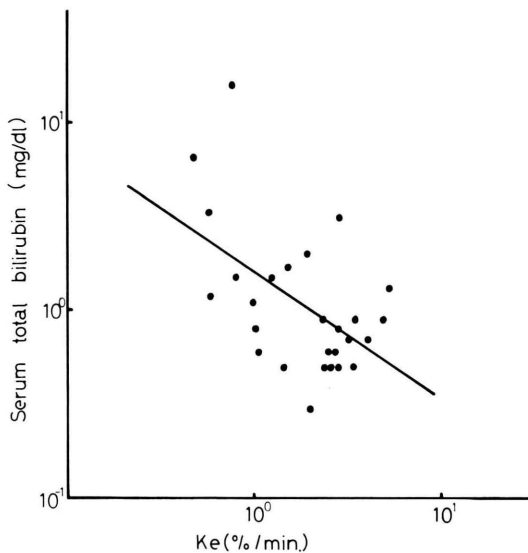


Fig. 4 Correlation between the liver excretion rate (Ke) of ^{99m}Tc -diethyl-IDA and serum total bilirubin (TB) ($\gamma=-0.53$, $p<0.01$)

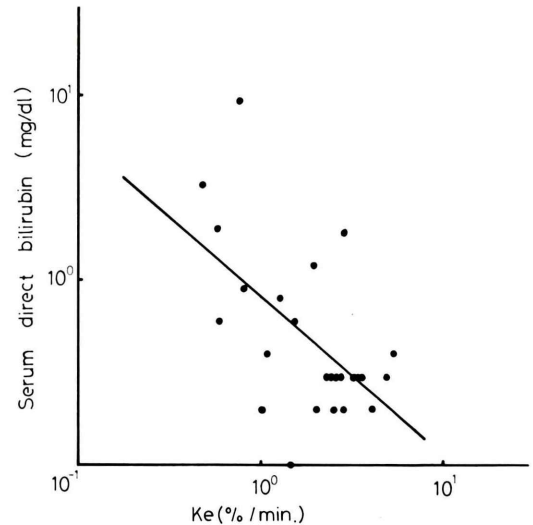


Fig. 5 Correlation between the liver excretion rate (Ke) of ^{99m}Tc -diethyl-IDA and serum direct bilirubin (DB) ($\gamma=-0.57$, $p<0.01$)

また、Ku 値および Ke 値がともに低下したにもかかわらず、生化学的肝機能データには明らかな異常を認めなかった胆石症 2 例と先天性胆道拡張症 1 例があった。

以下、肝時間一放射能曲線の正常例および異常例を供覧する。

(症例 1) H.M. ♂39歳 糖尿病

本症例の肝時間一放射能曲線は、Fig. 6 に示したごとくで、Ku 値が 26.0%/min, Ke 値が 3.22%/min で、いずれの値も正常値を示し、生化学的肝機能データも総べて正常範囲にあった。

(症例 2) W.S. ♂62歳 胆管癌

本症例の肝時間一放射能曲線は、Fig. 7 に示したごとく、Ku 値が 10.4%/min, Ke 値が 0.59%/min といずれも低値を示し、生化学的肝機能データも ALP 21.5 unit (Kind-King 法, 正常値 3.2~10.5 unit), TB 1.2 mg/dl (正常値 0.2~1.0 mg/dl), DB 0.6 mg/dl (正常値 0.2 mg/dl 以下), LDH 380 unit (正常値 130~290 unit), GOT 53 unit (正常値 15~36 unit), GPT 39 unit (正常値 9~31 unit) と総べて異常を呈した。

(症例 3) Y.K. ♂75歳 肝転移を伴った胆嚢癌

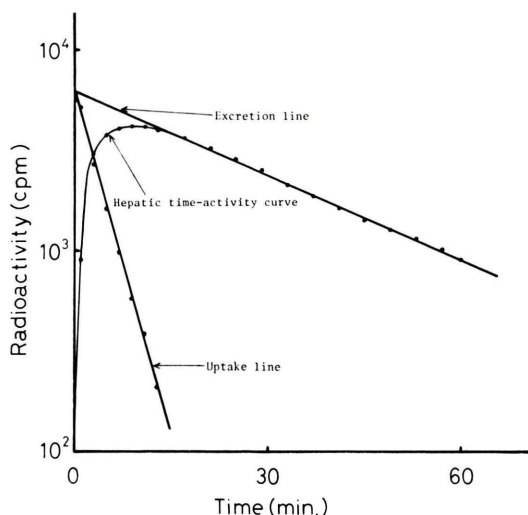


Fig. 6 H. M. ♂ 39 y
Uptake and excretion line obtained from the hepatic time-activity curve in a case of diabetes mellitus (K_u : 26.0%/min., K_e : 3.22%/min.)

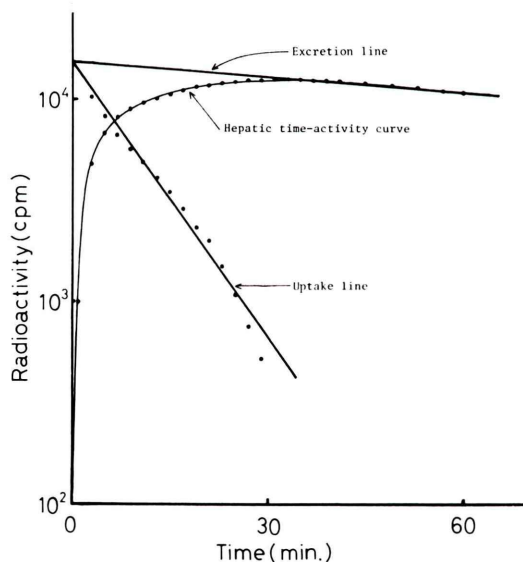


Fig. 7 W. S. ♂ 62 y
Uptake and excretion line obtained from the hepatic time-activity curve in a case of cholangioma (K_u : 10.4%/min., K_e : 0.59%/min.)

本症例の肝時間一放射能曲線を心時間一放射能曲線とともに Fig. 8 に示した。 K_u 値、 K_e 値はいずれも算出できず、生化学的肝機能データも著

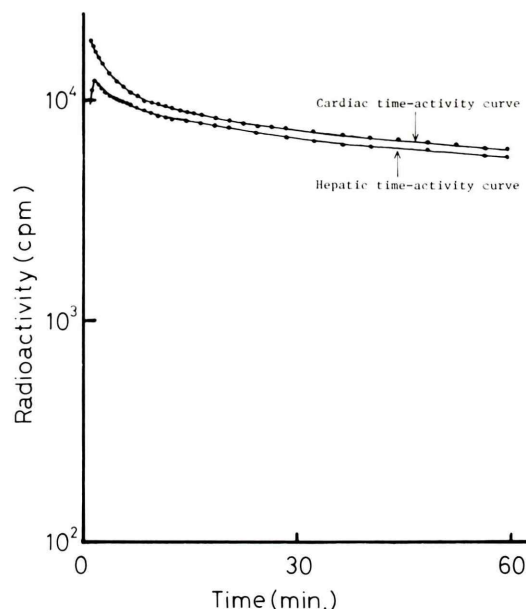


Fig. 8 Y. K. ♂ 75 y
Hepatic and cardiac time-activity curve in a case of gall bladder cancer with liver metastasis

しい異常を呈し、肝はほぼ無機能状態にあると考えた。

IV. 考 察

肝胆道検査用放射性医薬品を用いて得た肝時間一放射能曲線の定量評価は、Lowenstein¹⁰⁾に始まり、本邦においては久田ら⁸⁾の ^{131}I -ローズベンガル (^{131}I -RB) を用いた詳細な報告がある。久田らは、 ^{131}I -RB での K_u 値と K_e 値の正常値が、それぞれ 8.0%/min, 0.5%/min 以上で、平均 10.25%/min, 0.733%/min であると述べている。また、浅原ら¹¹⁾は、 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -HIDA における K_u 値と K_e 値の正常値を、それぞれ 12.7%/min, 1.89%/min であるとしている。これらの報告に対し、今回 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -diethyl-IDA について得た K_u 値および K_e 値の正常値は、それぞれ 23.4%/min, 3.3%/min といずれも高値を示した。このことは、本製剤の血中より肝並びに肝から胆道系への移行速度が、従来の各種製剤に比べて速いことを意味するものと思う。換言すれば、本製剤の肝における代謝が速

やかに行われるものと推測した。

次に、久田ら⁸⁾は、各種肝胆道疾患時における ^{131}I -RBのKu値とKe値を検討し、次のような結果を得ている。すなわち、肝実質障害を主病変とする急性肝炎、肝硬変などで、Ku値は著明な低下を示し、同時にKe値も低下することを指摘している。一方、閉塞性黄疸においては、Ke値は著明な低下をみるものの、Ku値は正常を示すものもあり、低下を示すものもあると述べている。彼らは、Ku値とKe値との相関については言及していないが、上記の報告から推察すれば、両者の間には必ずしも強い相関があるとはかぎらないと思う。今回得た ^{99m}Tc -diethyl-IDAのKu値とKe値との間においても、やはり有意な相関が得られなかったことから、Ku値とKe値との関係は正の相関を示さないと考えた。すなわち、Ku値は主に肝実質障害の程度を、そしてKe値は胆道系の通過障害の程度を反映していると考えられ、各種肝胆道疾患において、両者の障害程度は様々である。よって、閉塞性肝疾患を例にとってみても、理論的に考えると、胆道閉塞直後の初期の段階であれば、Ku値が正常でKe値のみの低下を認めることは当然ありうるわけである。今回の結果においても、Ku値が正常でKe値が低値を示した閉塞性肝疾患3例は、いずれも生化学的肝機能データ上明らかな異常所見は示しておらず、Ku値が正常であったことは、これら症例の肝実質障害性の変化がまだ起こっていないことを示すものと考えた。同じくKe値のみの低下を認めた慢性肝炎2例も、生化学的肝機能データ上やはり明らかな異常所見なく、Ku値が正常であったことは、肝炎が非活動性のものでかつ肝実質障害も極軽微であることを思わせた。

また、Ke値が正常でKu値が低下を示した肝嚢胞、急性肝炎および胆石症の各1例は、いずれもGOT、GPTが共に高く、Ku値の低下はこれら症例の肝実質障害を反映したものと理解された。ところが、同じくKu値のみの低下を認めた総胆管嚢腫2例、更に、Ku値、Ke値共に低下した胆石症2例および先天性胆道拡張症1例は、いず

れも生化学的肝機能データ上明らかな異常所見が認められず、その理由は今後更に症例を重ねて検討したい。

一方、本製剤のKu値およびKe値は、ALPや血清ビリルビンといった胆汁排泄機能を示す生化学的肝機能データとよい相関を呈した。しかし、その相関はKe値の方がKu値よりも強かった。この点に関して、久田ら⁸⁾は、障害発見の精度において、Ku値よりもKe値の方がまさっているようであると述べており、今回の結果は、彼らと同様の結論を得るに至った。他方、Ku値とBilirubin、LDH、GOT、GPT各値との間に有意な相関が認められなかったのは、対象中、急性肝炎や肝硬変などの肝実質障害を基礎に持つ症例が極めて少なかったためではないかと思われる。

さて、Nielsenら²⁾は、ALPおよび血清ビリルビンの上昇とともに、uptake index (本製剤静注5分後における肝臓部の計数率と大動脈部の計数率との比)が減少し、retention index (本製剤静注30分後における肝臓部の計数率と同部位における最大計数率との比)が増加することを報告し、このような定量的排泄性肝機能検査の有用性を示唆した。また、浅原ら¹¹⁾は、 ^{99m}Tc -HIDAにおける研究の中で、Ku値がTB高値域並びにindocyanine green (ICG)値と、またKe値がTB高値域、 γ -glutamyl transpeptidase (γ -GTP)並びにALPと相関することを認め、肝時間一放射能曲線の解析が肝機能の評価できるものであることを述べている。われわれも、今回肝時間一放射能曲線の定量評価が、閉塞性肝疾患を中心とした肝機能診断に有用であることを認めた。また、本製剤は血中クリアランスが速く^{4,5)}、短時間に肝胆道系を通過するため、従来の製剤による検査と比較し短時間で実施できる長所があると思う。

ところで、浅原ら¹¹⁾は、Ku値およびKe値と生化学的肝機能データとの相関を調べた際、X軸に前者を、Y軸に後者を取り、直線回帰で解析している。しかし、今回得た検査結果では、Ke値に対するALPおよび血清ビリルビンとの関係は曲線的な相関が強く、彼らの報告とは一部異なる

結果を得た。このことは、ただ単に使用した製剤の差異によるだけのものなのか今後更に症例を重ねて検討して行きたい。

V. 結 語

肝機能正常4例および各種肝胆道疾患28例の^{99m}Tc-diethyl-IDAによる肝時間一放射能曲線を作成し、Ku値およびKe値を求めた。次に、これら値と生化学的肝機能データとの相関を調べ、本製剤による肝時間一放射能曲線の定量的評価について検討した。

正常例群におけるKu値およびKe値は、それぞれ、平均が23.4%/min, 3.3%/min, 標準偏差が3.4%/min, 0.6%/minであり、従来の製剤から得られた値よりも高値を示した。このことより、本製剤の肝における代謝は非常に速いと推測した。Ku値およびKe値と生化学的肝機能データとの相関を調べたところ、Ku値がALPと、またKe値が、ALP, TBおよびDBと有意($p < 0.01$)に相関することを認めた。従って、肝時間一放射能曲線の定量的評価は、閉塞性肝疾患を中心とした肝機能診断に意義あるものと考ええる。

文 献

- 1) Wistow BW, Subramanian G, Van Heertum RL, et al: An evaluation of ^{99m}Tc-labeled hepatobiliary agents. *J Nucl Med* **18**: 455-461, 1977
- 2) 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
- 3) Pauwels S, Steels M, Piret L, et al: Clinical evaluation of Tc-99m-diethyl-IDA in hepatobiliary disorders. *J Nucl Med* **19**: 783-788, 1978
- 4) Klingensmith III WC, Fritzberg AR, and Koep LJ: Comparison of Tc-99m diethyl-iminodiacetic acid and I-131 rose bengal for hepatobiliary studies in liver-transplant patients: concise communication. *J Nucl Med* **20**: 314-318, 1979
- 5) 仙田宏平, 佐々木常雄, 三島 厚, 他: ^{99m}Tc-diethyl-IDAによる肝胆道系検査. *核医学* **17**: 187-197, 1980
- 6) 久田欣一, 柿下正雄, 川西 弘: ¹³¹I 標識ローズ・ベンガル (¹³¹I-RB) による肝機能検査法. *臨牀放射線* **4**: 618-621, 1959
- 7) 久田欣一, 柿下正雄, 川西 弘: ¹³¹I 標識ローズ・ベンガル (¹³¹I-RB) による肝機能検査法. *臨牀内科小児科* **15**: 801-809, 1960
- 8) 久田欣一, 川西 弘: アイソトープ標識化合物による肝機能検査法——特に¹³¹I 標識ローズ・ベンガルを中心に——. *日本臨床* **19**: 1301-1308, 1961
- 9) 久田欣一: RI 臓器機能検査法 (外部測定法) の定量的評価法の考按. *Radioisotopes* **10**: 334-340, 1961
- 10) Lowenstein JM: Radioactive rose bengal test as a quantitative measure of liver function. *Proc Soc Exper Biol & Med* **93**: 377-378, 1956
- 11) 浅原 朗, 上田英雄, 菱沼三平, 他: ^{99m}Tc-HIDAによる肝胆道シンチグラフィおよび機能診断の検討. *Radioisotopes* **28**: 225-230, 1979

Summary

Study of Liver Function Test with ^{99m}Tc -Diethyl Iminodiacetic Acid —Liver Uptake and Excretion Rate—

Yukihiro KODAMA, Kouhei SENDA, Tsuneo SASAKI, Atsushi MISHIMA,
Kazuhiro MATSUBARA, Hidetoshi KOBAYASHI, Osamu KAI, Shinichi MASHITA,
Tsuneo ISHIGUCHI, Satoru OHSHIKA, Shunji OKAE, Ken OHARA
and Sadayuki SAKUMA

Department of Radiology, Nagoya University School of Medicine

The liver uptake rate (Ku) and excretion rate (Ke) of ^{99m}Tc -diethyl iminodiacetic acid determined from hepatic time-activity curve were studied in 4 cases with normal liver function and 28 cases with various hepatobiliary diseases and were compared with blood chemistry data. Mean Ku and Ke in 4 control subjects were 23.4%/min. and 3.4%/min. respectively. The comparison between Ku or Ke and blood chemistry data revealed significant statistical correlations between Ku and

specific activity of serum alkaline phosphatase and between Ke and total as well as direct bilirubin levels, ($p < 0.01$). It was concluded that this agent was transported through the liver rapidly than other hepatobiliary agents and that it was useful as a quantitative liver function test agent in the obstructive liver diseases.

Key words: ^{99m}Tc -diethyl-IDA, Hepatobiliary study, Hepatic time-activity curve, The liver uptake rate (Ku) and excretion rate (Ke)