

《ノート》

^{99m}Tc-diethyl-IDA による肝胆道スキヤンの臨床的検討Clinical Evaluation of ^{99m}Tc-EIDA Scan for Hepatobiliary Disease

伊藤 和夫* 斎藤知保子** 鎌田 正* 宮本美弥子*
古館 正従*

Kazuo ITOH*, Chihoko SAITO**, Tadashi KAMADA*,
Miyako MIYAMOTO* and Masayori FURUDATE*

*Department of Radiology Hokkaido University Hospital

**Department of Radiology Sapporo General Hospital

I. はじめに

肝胆道スキヤンに使用される ^{99m}Tc 標識放射性医薬品は、Baker ら¹⁾による ^{99m}Tc-pyridoxylidene glutamate (^{99m}Tc-PG) と Loberg ら²⁾による ^{99m}Tc-N-(2, 6 dimethylphenylcarbamoylemethyl)iminodiacetic acid (^{99m}Tc-HIDA) の開発以来、この 2 種類の各誘導体が多数開発されている³⁻⁶⁾。

著者らは、主として ^{99m}Tc-IDA 誘導体としての ^{99m}Tc-HIDA^{7,8)}ならびに ^{99m}Tc-para-butyl-IDA (^{99m}Tc-PIDA) の臨床的評価に関し報告してきた。今回、^{99m}Tc-diethyl-IDA (^{99m}Tc-EIDA) に関してその臨床的評価について検討を加えたので、特にこれまでの ^{99m}Tc-HIDA ならびに ^{99m}Tc-PIDA の経験を踏まえて報告する。

II. 対象ならびに検査方法

対象となった症例は、昭和54年6月から昭和55年10月までに両施設（市立札幌、北大）で施行された ^{99m}Tc-EIDA スキャン全例で、正常人も含め

110 例、118 回のスキャンである。診断は、手術ならびに病理組織所見に基づき、その他臨床経過、レ線学的肝胆道検査法、超音波あるいは CT 検査等を参照した。なお診断未確定の16例 (14.5%) は、逆に ^{99m}Tc-EIDA スキャンよりみた胆道閉塞の有無より分類した (Table 1)。年齢は生後4週の乳児から83歳の老人が含まれていた。

使用した ^{99m}Tc-EIDA は、すでに製品化されている凍結乾燥品バイアル (Amersham Co. England. 科研科学) 中に、当日溶出した ^{99m}Tc 溶液を加え使用説明書に従い調整した。投与量は成人一律 5 mCi とし、乳幼児は体重に応じて減量した。が最低 300 μ Ci を投与した。

スキャン方法は、^{99m}Tc-HIDA や ^{99m}Tc-PIDA の報告に準じ⁷⁻⁹⁾、15分像を 500 K counts にて撮影し、以後90分までは15分像撮影に要した時間 (preset time) にて、正面、右側面2方向像を15分間隔で撮影した。必要に応じ、3～5時間、24時間像も撮影した。

III. 結 果

1) 健康人における ^{99m}Tc-EIDA の体内動態

血液クリアランス (Fig. 1) は、全血液量を体重の 7.7% として、全投与量に対する全血液内停滞

Key words: Hepatobiliary scintigraphy, ^{99m}Tc-Diethyl-IDA, Jaundice

* 北海道大学医学部放射線科

** 市立札幌病院放射線科

受付: 56年1月26日

最終稿受付: 56年4月8日

別刷請求先: 札幌市北区北15条西7丁目 (☎ 063)

北海道大学医学部放射線科

伊藤 和 夫

Table 1 Clinical diagnosis in cases on ^{99m}Tc -EIDA scan

Clinical Diagnosis	No. of Cases
Parenchymal Diseases of the Liver	29
acute hepatitis	7
chronic hepatitis	9
liver cirrhosis	5
congestive liver disease	2
drug induced hepatitis	3
idiopathic ICG dysfunction	1
neonatal hepatitis	2
Diseases of the Biliary Tracts	46
cholelithiasis with or without cholecystitis	16
choledocholithiasis with cholelithiasis	6
phrygian cap of gallbladder	1
cancer of gallbladder	2
congenital choledocal dilatation	2
congenital biliary atresia	3
choledocal stenosis after cholecystectomy	1
biliary reconstruction	8
pancreas tumor	7
Other's Liver Diseases	9
hepatocellular carcinoma	4
metastatic carcinoma*1	2
polycystic liver	2
intrahepatic cholelithiasis with cirrhosis (segmental hyperplasia)	1
No Hepatobiliary Disease	10
deformed filling of gallbladder	2
postcholecystectomy	3
No disease	5
Not Confirmed	16
obstructive jaundice	3
abnormal liver function test	13
Total	110 (118)*2

*1: one of esophagus ca, the other of choledocal ca

*2: total number of scans in parenthesis

率として算出した。 ^{99m}Tc -EIDA は ^{99m}Tc -HIDA と似た血液消失動態を示し、消失速度は三者中最も速やかであった。

尿中排泄率 (Table 2) は 2 時間までの全投与量に対する全尿中排泄率として算出した。 ^{99m}Tc -HIDA, ^{99m}Tc -EIDA, ^{99m}Tc -PIDA の順に少なく、それぞれ 15.2%, 13.0%, 4.5% であった。

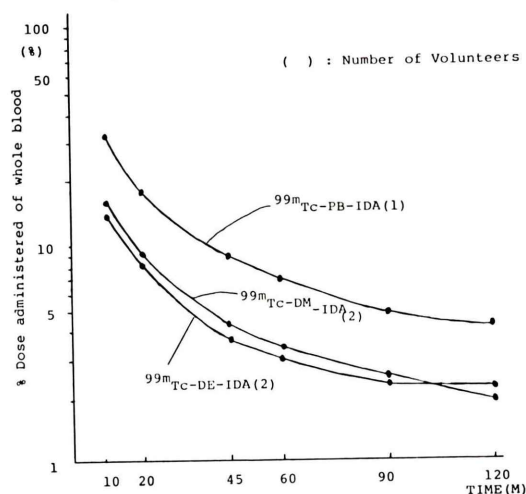
データ処理装置 (SCINTIPAC 1200 SYSTEM) を用いた肝集積排泄曲線、血液消失曲線ならびに胆嚢出現時間等の解析を Table 3 に示した。 ^{99m}Tc -

EIDA の集積のピーク時間は、11.0~13.0 分で、肝排泄の半減期 ($T_{1/2}$) も 27.3~44.3 と短く、 ^{99m}Tc -EIDA の速かな肝集積と肝実質通過時間の短いことが示された。胆嚢への排泄は 8.2~10.2 分であった。

経時的イメージ (Fig. 2) は、前述した解析結果に一致し、 ^{99m}Tc -EIDA は胆道系への移行が速やかで、90分像では、大部分の RI が上部消化管に排泄されている。

2) 臨床例の検討

胆嚢描出は、正常人では全例30分以内に胆嚢が描出されていた。またび慢性肝疾患群では、食事摂取の 2 症例を除くと、25例中22例 (88%) に胆嚢描出が45分までに示されていた。一方、胆道系疾患群では、36例中24例 (66.7%) が胆嚢描出を示さず、また遅延型胆嚢描出 (60分以降) を含めると36例中28例 (77.8%) であった (Table 4)。

**Fig. 1** Blood clearance curve of ^{99m}Tc -IDA derivatives in normal persons.**Table 2** Cumulative excretion ratio of each ^{99m}Tc -IDA derivatives into the urine by two hours after the injection in normal persons

^{99m}Tc -EIDA (2)	^{99m}Tc -HIDA (2)	^{99m}Tc -PIDA (1)
13.0% (10.6-15.3)	15.2% (14.4-15.4)	4.5%

() : Number of persons

Table 3 Corretation on several patameters of ^{99m}Tc-IDA derivatives in in-vivo dynamic analysis

	Half Time of Blood Clearance Whole Blood* ¹	Half Time of Clearance Computer* ²	Half Time of Hepatogram* ³ Upslope	Half Time of Hepatogram* ³ Downslope	Peak Time of Hepatogram	Appearance Time To Gall Bladder
^{99m} Tc-EIDA (2)* ⁴	12.0–13.0* ⁵	13.17–14.00	2.33–2.36	27.32–44.26	11.5–13.0	8.2–10.2
^{99m} Tc-HIDA (1)	12.0	19.47	4.15	53.12	20.5	10.0
^{99m} Tc-PIDA (1)	12.0	15.92	3.57	84.82	16.5	13.2

*¹: measured by blood clearance curve of whole blood between 10–30 minutes

*²: analysed by time-activity curve without background subtraction obtained by computer between 5–20 minutes

*³: analysed by time-activity curve without background subtraction of the hepatic parenchyma obtained by the computer between peak time to 20 or 30 minutes after the injection

*⁴: The number in parenthesis indicates the volunteers studied.

*⁵: All of values indicates minutes after the administration

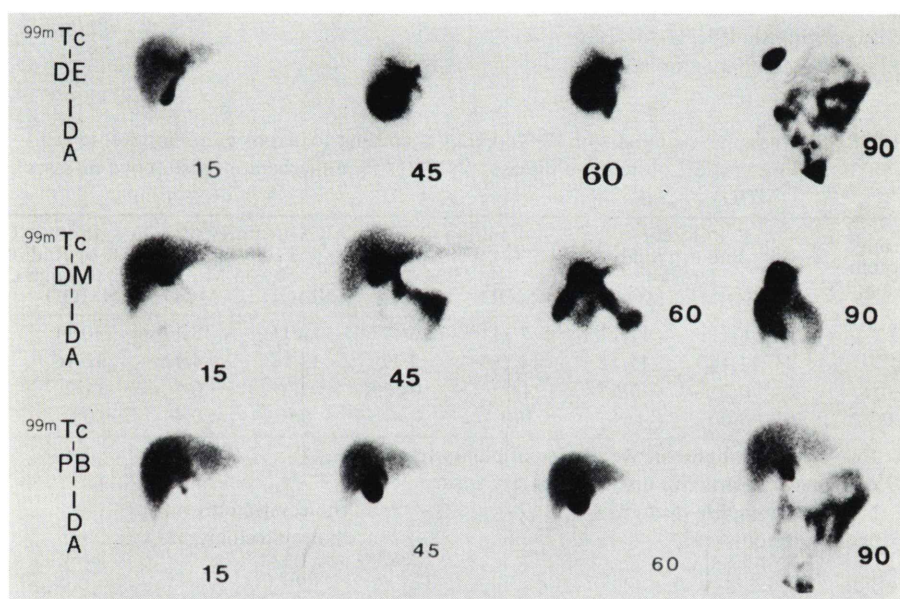


Fig. 2 Sequential images with ^{99m}Tc-diethyl-IDA (upper column), ^{99m}Tc-dimethyl-IDA (middle column) and ^{99m}Tc-parabutyl-IDA (lower column). ^{99m}Tc-DE-IDA scan shows the most prompt excretion of radiotracer to the biliary trees and the upper G. I. tract.

さらに正常群とび慢性肝疾患群を含めた非閉塞群 (NMOD) と胆道系疾患群を含む閉塞群 (MOD) 群の 2 群について黄疸レベルによる肝胆道スキヤンパターンの分布について検討して (Table 5). NMOD 群では黄疸例と非黄疸例で所見に差を見

い出すことは難しいが、MOD 群では黄疸例と非黄疸例で明らかに黄疸レベルによる相異が示された。MOD の黄疸例では胆嚢描出、上部消化管排泄が遅れたりあるいは描出がみられなくなり、また胆道系の通過が延長し明瞭な胆道描出が90分以

Table 4 Analysis of the gallbladder filling on ^{99m}Tc -EIDA scan in clinically confirmed cases without cholecystectomy

	No. of cases	Filling Time of Gallbladder (G.B.)					No.
		$\leq 15\text{M}$	$<15-30\text{M}\leq$	$<30-45\text{M}\leq$	$<45-60\text{M}\leq$	$<60\text{M}$	
Parenchymal Group	27	13	6	3	0	2*1	3*2
No Disease	7	5	2	0	0	0	0
Biliary Group	36	2	4	2	0	4	24
cholelithiasis with/without cholecystitis	16	2	2	2	—	1	9
choledocholithiasis	6	—	—	—	—	1	5
phrygian cap	1	—	—	—	—	1	—
CCD*3	1	—	—	—	—	—	1
CBA*4	3	—	—	—	—	—	3
cancer of G.B.	2	—	—	—	—	—	2
pancreas tumor	7	—	2	—	—	1	4
Total	70	20	12	5	0	6	27

*1: No fast=1, Drug Induced Hepatitis=1

*2: No fast=1, Infantile Hepatitis=2

*3: congenital choledocal dilatation

*4: congenital biliary atresia

Table 5 Scintigraphic patterns with ^{99m}Tc -EIDA according to serum bilirubin level in non-mechanical obstructive diseases (NMOD) and mechanical obstructive diseases (MOD)

Serum Bilirubin level (mg/dl)	Good Parenchymal Uptake		Filling of Gallbladder by 45 M		Gut Entry of Radiotracer by 45 M		Prompt Transit of Radiotracer through C.B.D.	
	NMOD*1	MOD*2	NMOD	MOD	NMOD	MOD	NMOD	MOD
≤ 1.0	8/11	17/17	7/11*3	6/17*4	10/11	13/17	10/11	12/17
$<1.0-5.0<$	11/16	11/12	14/16*5	2/12	13/16	4/12	12/16	0/12
$\leq 5.0-10.0<$	0/2	0/5	1/2	0/5*6	1/2	0/5	1/2	0/5
≥ 10.0	0/0	0/4	0/0	0/4	0/0	0/4	0/0	0/4

*1: Non mechanical obstructive disease of biliary tracts

*2: mechanical obstructive disease of biliary tracts

*3: No fast=2, cholecystectomy=2

*4: cholecystectomy=1

*5: cholecystectomy=1

*6: cholecystectomy=1

降も観察される傾向が示された。

Table. 5 の黄疸39例の NMOD と MOD の診断率に関して検討した。胆嚢描出がなく、またあっても90分以降の総胆管や肝内胆管の描出が明瞭(不完全胆道閉塞)、あるいは消化管像が全く描出されない例(完全胆道閉塞)を MOD としそれ以外は NMOD とした。NMOD と MOD に各1例ずつの誤診例が観察され、95%の診断率であった。NMOD の1例は、24時間後も肝実質影と腎臓のみが描出され、先天性胆道閉鎖症 (Fig. 3) と

同じ所見を示した乳児肝炎 (Bil; 8.6 mg/dl) であった。MOD の1例は、胆嚢、淡い総胆管、消化管排泄像が観察され、NMOD と診断した。結果は不完全閉塞型の膵頭部癌 (Bil; 9.1 mg/dl) であった。

術後症例の8例は、胆嚢、胆道悪性腫瘍6例と先天性胆道閉塞ならびに先天性胆道拡張症各1例に対して胆道再建術を施行した症例であった。(Fig. 5a, 5b),

その他肝内占拠性病変の鑑別の一助として胆嚢位置の確認等に利用されていたが、肝細胞癌1例

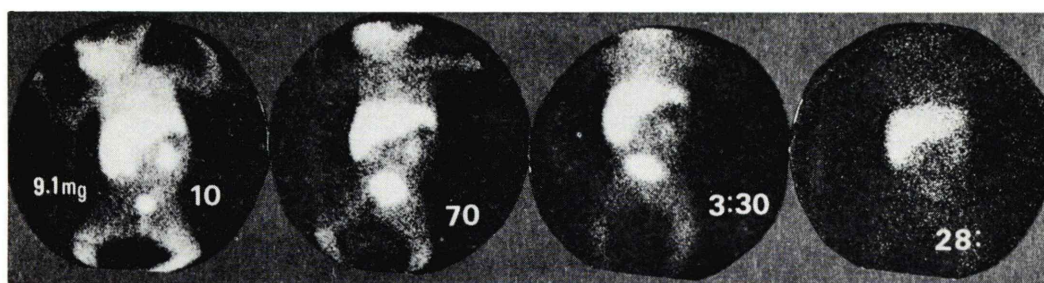


Fig. 3 Typical sequential scintigraphic patterns in congenital choledocal atresia.

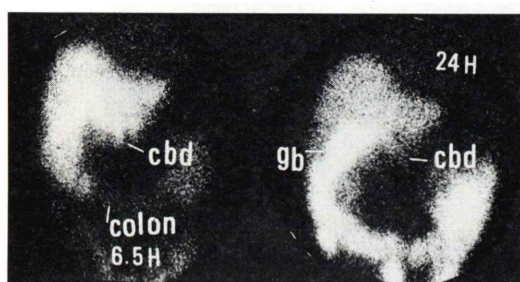


Fig. 4 Incomplete obstruction caused by the cancer of the head of the pancreas. This study was preoperatively appreciated as the non-mechanical obstructive biliary disease mainly due to the visualization of the gallbladder (gb) and the colon at 24 hour-post injection, in spite of the faint demonstration of the common bile duct (cbd).

に ^{99m}Tc -EIDA 摂取像が観察された (Fig. 6).

IV. 考 案

Loberg ら²⁾ による ^{99m}Tc -HIDA の開発は、その後の ^{99m}Tc -IDA 誘導体の合成を促し^{3,4)}、様々なこれら誘導体の臨床応用を可能にした。著者らも ^{99m}Tc -HIDA^{7,8)} と ^{99m}Tc -PIDA⁹⁾ について臨床的観点より報告してきた。 ^{99m}Tc -HIDA は血液消失、胆汁移行は比較的良好であるが、尿中排泄される割合が多く、この傾向は特に黄疸レベルにより一層影響を受け、Rosenthal¹¹⁾ らの報告でも血清ビリ値 5 mg/dl 以下の症例でないことと確実な鑑別診断はむずかしいとされている。反面、 ^{99m}Tc -PIDA は尿中排泄される割合が少なく、黄疸レベルによる影響も比較的少ないが、胆汁排泄される

割合が少なく、また肝実質通過時間が比較的長いために、胆道系の描出に問題があり、検査終了までに時間を要する傾向があった。

今回検討した ^{99m}Tc -EIDA は、血液消失、肝実質の通過が速みやかなため、胆汁移行率が高く、胆管の描出がすぐれていた。したがって、黄疸レベル 10 mg/dl 以上の閉塞性黄疸例でも、胆管閉塞部が示され 15 mg/dl 以下の黄疸例39例中 37 例 (95%) に黄疸成因の鑑別が可能であった。このことは、ある黄疸の範囲内であれば、 ^{99m}Tc -EIDA は、 ^{99m}Tc -HIDA よりも適応範囲が広くなり、また、 ^{99m}Tc -PIDA よりも胆管閉塞部位の描出という点で改善されたことを示唆している。

肝胆道スキャンによる肝胆道疾患の鑑別という点をそのスキャンパターンより分析した場合、胆嚢描出の有無、総胆管内通過、あるいは上部消化管描出は、閉塞性と非閉塞性を鑑別する重要な所見であった。特に黄疸群では差が示された。しかし、その原疾患の診断という点では問題があり、胆嚢描出異常は胆嚢炎兼胆石症例 16 例中 10 例 (62.5%) で、またび慢性肝疾患群では、急性肝炎から肝硬変症にいたる症例に明らかな差を見出すことは出来なかった。び慢性肝疾患においては、 ^{99m}Tc -IDA は黄疸レベルと血液消失速度間に相関¹²⁾を認められるが、肝細胞の状態とは無関係な動態を示すために肝機能の定量的評価は難しいとされている¹³⁾。したがって、体質性黄疸¹⁷⁾の鑑別という点では適応が考えられても、単なるび慢性肝疾患の定量的評価という点では適応は乏しい。なお、胆嚢非描出は、胆道疾患の存在を示唆する

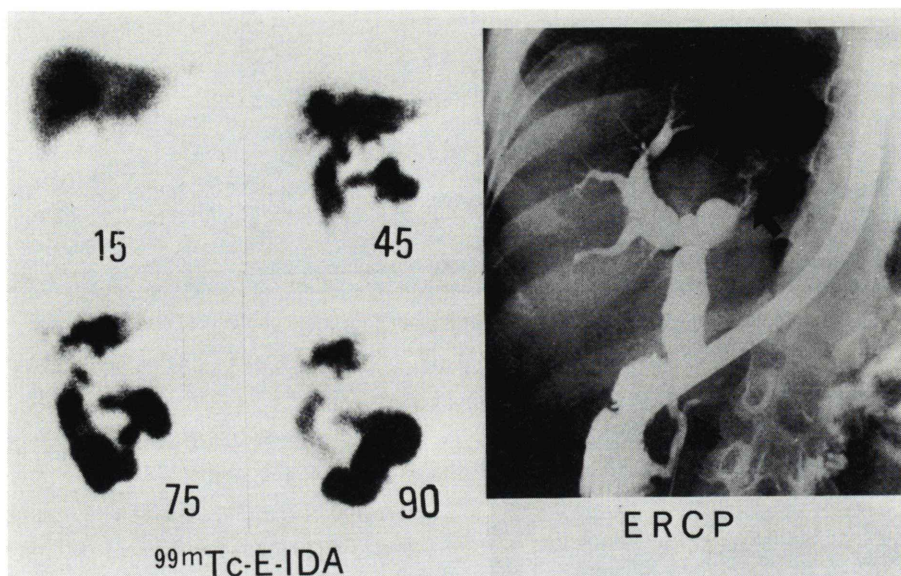


Fig. 5a Sequential images with ^{99m}Tc -EIDA and endoscopic retrograde cholangiogram (ERCP) in congenital choledocal dilatation. This young female was operated on cholecystectomy and papilloplasty before these study. ERCP demonstrates the dilatation of the common bile duct and the right intrahepatic biliary tree as well as the intrahepatic cholelithiasis (↖) and the abnormal entrance of the pancreatic duct (↗).

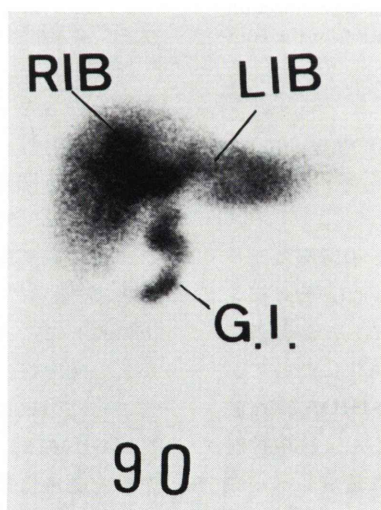


Fig. 5b Postoperative scan in Fig-6A. Note the no radioactive stasis in the left intrahepatic duct (LIB) and the prominent stasis of the radiotracer in the dilated right intrahepatic duct (RIB) as well as persistent visualization of the hepatic parenchyma.

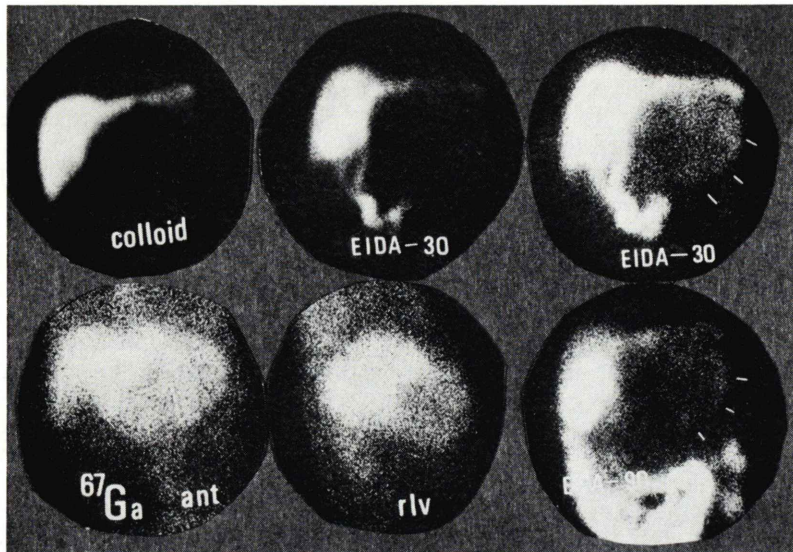


Fig. 6 Combined nuclear images in hepatocellular carcinoma. ^{99m}Tc -EIDA and ^{67}Ga are taken up in the area of the inferior aspect of the left lobe of the liver.

重要な所見である。特に急性胆嚢炎は超音波検査よりもすぐれていたという報告がなされている¹⁴⁾。著者らの今回の検討には、急性、慢性両疾患が含まれているため、その診断率が低下したものと考られる。

^{99m}Tc -HIDA, ^{99m}Tc -PIDA, ^{99m}Tc -EIDA以外に ^{99m}Tc -PIPIDA^{15,16)}の報告もあるがその臨床的評価は ^{99m}Tc -EIDA と変りないと報告されている。これら ^{99m}Tc -IDA 誘導体による肝胆道スキンの適応は、黄疸レベルによる選択が報告されているが^{4,9)}、高度黄疸例においては、超音波、CT スキャン等により適応が広がりまた疾患の鑑別に関してもすぐれた点を多々経験してきた。また、高度黄疸例においては、診断までに症例によっては時間を要し、 ^{99m}Tc 短半減期核種としての物理特性が生かされなくなる傾向がある。したがって、肝胆道スキンの一般的な適応は、短時間でより確実な臨床情報が得やすい比較的黄疸の低い症例が最も妥当と考えられた。 ^{99m}Tc -EIDA は、被検査者の拘束時間が短くて診断に必要な情報を得ることができる点で、これまでの ^{99m}Tc -IDA 誘導体のなかでは最も臨床使用に適した薬理学的性質

を有していると思われる。

V. 結 語

^{99m}Tc -EIDA の生体内動態ならびに110例118回のスキニングについて検討し以下の結果を得た。

1) ^{99m}Tc -EIDA は、 ^{99m}Tc -HIDA や ^{99m}Tc -PIDA に比較して血液クリアランスが速かで、胆汁への移行も速く、肝排泄の T 1/2 は 27.3~44.3 分であった。

2) ^{99m}Tc -EIDA の 2 時間までの尿中排泄率は約13%であった。

3) 黄疸レベル 15 mg/dl 以下の 39 例中 37 例 (95%) で閉塞性・非閉塞性黄疸の鑑別が可能であった。

4) ^{99m}Tc -EIDA は検査時間が短く、臨床使用に適した薬理学的特性を有していた。

本論文をまとめるに際し、市立札幌病院内科、外科ならびに北海道大学医学部附属病院第一外科の諸先生に御助力をいただきましたことを心より感謝致します。

なお、本論文の要旨は、第20回日本核医学会（於前橋、昭和55年11月）にて発表した。

文 献

- 1) Baker RJ, Bellen JC, Ronai PM: Technetium-99m-phridoxylideneglutamate: A new hepatobiliary radiopharmaceutical. I. Experimental aspects. *J Nucl Med* **16**: 720-727, 1975
- 2) 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
- 3) Wistow BE, Subramanian G, Van Heertum RL, et al: An evaluation of ^{99m}Tc-labeled hepatobiliary agents. *J Nucl Med* **18**: 455-461, 1977
- 4) Wistow BW, Subramanian G, Gagne GM, et al: Experimental and clinical trials of new ^{99m}Tc-labeled hepatobiliary agents. *Radiology* **128**: 793-794, 1978
- 5) Kato M, Hazue M: ^{99m}Tc-(Sn)-pyridoxylidene-aminates; Preparation and biologic evaluation. *J Nucl Med* **19**: 397-406, 1978
- 6) Fotopoulos A, Chiotelis E, Koutoulidis C, et al: Evaluation of Tc-99m Pyridoxal-Phenylamine as a Hepatobiliary agent. Part 1. Experimental studies. *J Nucl Med* **18**: 1189-1193, 1977
- 7) 伊藤和夫, 古館正徳, 南須原浩一, 他: 新しい肝胆道シンチグラフィの臨床的検討——^{99m}Tc 標識 dimethyliminodiacetic acid (^{99m}Tc-HIDA), 核医学 **15**: 679-688, 1978
- 8) 伊藤和夫, 南須原浩一, 小柴隆蔵, 他: 肝・胆道シンチグラフィの画像情報からみた疾患別検討. 核医学 **16**: 1379-1394, 1979
- 9) 伊藤和夫, 斎藤知保子, 古館正徳: 新しい肝胆道スキャン用剤, ^{99m}Tc 標識 para-butyl-IDA の使用経験. 核医学 **17**: 971-980, 1980
- 10) 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
- 11) Rosenthal L, Shaffer EA, Lisbona R et al: Diagnosis of hepatobiliary disease by ^{99m}Tc-HIDA cholescintigraphy. *Radiology* **126**: 467-474, 1978
- 12) Klingensmith WC, Fritzberg AR, Zerbe GO et al: Relative role of Tc-99m-diethyl-IDA and Tc-99m-sulfur colloid in the evaluation of liver function. *Clin Nucl Med* **5**: 341-346, 1980
- 13) Harvey E., Loberg M., Ryan J. et al: Hepatic clearance mechanism of Tc-99m-HIDA and its effect on quantitation of hepatobiliary function; concise communication. *J Nucl Med* **20**: 310-313, 1979
- 14) Sziabick RE, Catto JA, Finkennett D. et al: Hepatobiliary scanning in the diagnosis of acute cholecystitis. *Arch Surg* **115**: 540-544, 1980
- 15) 川口新一郎, 飯尾正宏, 千葉一夫, 他: 肝・胆道系診断薬, ^{99m}Tc-diethyl IDA (EHIDA) と paraiso-prophl acetanilido IDA (PIPIDA) の臨床的検討. 核医学 **17**(7): 863-869, 1980
- 16) Hernandez M et Resenthal L: A cross-over study comparing the kinetics of Tc-99m-labeled diethyl and diisopropyl-IDA. *Clin Nucl Med* **5**(8): 352-358, 1980
- 17) 上田英雄, 浅原 朗, 菱沼三平, 他: ^{99m}Tc-HIDA および ^{99m}Tc-PI による体質性黄疸と ICG 排泄異常症の肝・胆道経時的 Scintigraphy. 肝臓 **20**: 795-805, 1979