

《研究速報》

びまん性肝疾患における Tc-99m N-pyridoxyl-5-methyltryptophan (Tc-99m PMT) による定量的肝胆道機能解析法

榎林 勇* 石堂 伸夫* 杉村 和朗* 鍋嶋 康司*
松尾 導昌* 木村 修治* 梶田 明義**

I. 緒 言

テクネチウム-N-ピリドキシル-5-メチルトリプトファン (以下 ^{99m}Tc-PMT と略す) の肝摂取, 移送, 排泄についての動的情報を数学的手段の導入とコンピュータの導入により, 体内動態モデルを設定して定量的に肝胆道機能解析法を試みた。

II. 方 法

^{99m}Tc-PMT 3.75 mCi 静注後, シンチカメラ画像を核医学データ処理装置東芝 GMS 80-A へ入力した。測定は10秒ごと60分間である。

コンパートメントモデルは Fig. 1 に示すごとく, 軟部組織, 心, 肝, 肝内胆管に設定してそれぞれの放射能計数率 (C₁, C₂, C₃, C₄) と分布容積 (V₁, V₂, V₃, V₄) を考慮した理論式を構成した。この線量, 時間, 関数の一般式を数学的に解いた。心臓と肝に関心領域 (ROI と略す) を設定し, それらの時間放射能曲線を得た。これらの曲線からパラメータを算出するコンピュータ処理には富士通 FACOMMI70 を用いた。

心臓部消失曲線は静注後15秒間ずらせることにより血液コンパートメントの曲線と一致すると考えて, モデルのパラメータの一部をコンピュータにより曲線回帰的に求めた。

肝の時間放射能曲線はこのモデルの血液, 肝,

胆管コンパートメントの和と考えて, モデルの残りの各パラメータを同時にグリッド法¹⁾により算出した。

対象は正常2例, 慢性肝炎1例, 肝硬変症2例の計5例である。

III. 結 果

われわれの設定したコンパートメントモデルより成立する微分方程式は

$$C_1'(t) = K_{01}C_2(t) - K_{02}C_1(t) \dots\dots\dots (1)$$

$$C_2'(t) = K_{02}C_1(t) - (K_{C1} + K_1 + K_1')C_2(t) \dots\dots\dots (2)$$

$$C_3'(t) = K_1C_2(t) - K_2C_3(t) \dots\dots\dots (3)$$

$$C_4'(t) = K_2C_3(t) - K_3C_4(t) \dots\dots\dots (4)$$

であり, 境界値条件として, 時刻0において ^{99m}Tc-PMT の投与量 D が血液コンパートメントにのみあり, その他は0とした。

$$C_1(0) = 0, C_2(0) = D, C_3(0) = 0, C_4(0) = 0$$

これを解くと,

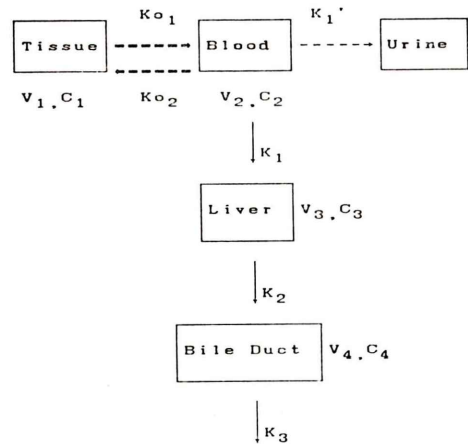


Fig. 1 Compartmental model for ^{99m}Tc-PMT transport.

* 神戸大学医学部放射線医学教室
** 大阪府立成人病センター放射線科
受付: 58年10月5日
最終稿受付: 58年10月5日
別刷請求先: 神戸市中央区楠町7-5-2 (☎650)
神戸大学医学部放射線医学教室
榎林 勇

$$C_2(t) = \frac{D}{V_2} \left\{ \frac{K_{O_2} - \lambda_1}{\lambda_2 - \lambda_1} e^{-\lambda_1 t} + \frac{K_{O_2} - \lambda_2}{\lambda_1 - \lambda_2} e^{-\lambda_2 t} \right\} \dots\dots\dots (2')$$

$$C_3(t) = \frac{D}{V_3} \left\{ \frac{K_1(K_{O_2} - \lambda_1)}{(\lambda_2 - \lambda_1)(K_2 - \lambda_1)} e^{-\lambda_1 t} + \frac{K_1(K_{O_2} - \lambda_2)}{(\lambda_1 - \lambda_2)(K_2 - \lambda_2)} e^{-\lambda_2 t} + \frac{K_1(K_{O_2} - K_2)}{(K_2 - \lambda_1)(K_2 - \lambda_2)} e^{-K_2 t} \right\} \dots\dots\dots (3')$$

$$C_4(t) = \frac{D}{V_4} \left\{ \frac{(K_{O_2} - \lambda_1)K_1 K_2}{(\lambda_2 - \lambda_1)(K_2 - \lambda_1)(K_3 - \lambda_1)} e^{-\lambda_1 t} + \frac{K_1 K_2 (K_{O_2} - \lambda_2)}{(\lambda_1 - \lambda_2)(K_2 - \lambda_2)(K_3 - \lambda_2)} e^{-\lambda_2 t} \right. \\ \left. + \frac{K_1 K_2 (K_{O_2} - K_2)}{(\lambda_1 - K_2)(\lambda_2 - K_2)(K_3 - K_2)} e^{-K_2 t} + \frac{K_1 K_2 (K_{O_2} - K_3)}{(\lambda_1 - K_3)(\lambda_2 - K_3)(K_2 - K_3)} e^{-K_3 t} \right\} \dots\dots\dots (4')$$

のような解が得られた。すなわち、それぞれの放射能計数率の経時的变化と分布容積を考慮した理論式であり、心臓部消失曲線は、2相性の指数関数の和で表わされ、肝摂取排泄曲線は、3相性の指数関数の和で示された。

そこで、心臓部消失曲線は、

$$C_2(t) = \alpha_1 e^{-\lambda_1 t} + \alpha_2 e^{-\lambda_2 t} + C_{10} \dots\dots\dots (5)$$

と単調な減少関数となり、 C_{10} はバックグラウンド値である。

心臓部消失曲線が実測上もこれらのパラメータで表わされるとすれば、モデルのパラメータは、

$$K_{O_2} = \frac{\lambda_1(\alpha_1/\alpha_2) + \lambda_2}{\alpha_1/\alpha_2 + 1} \dots\dots\dots (6)$$

$$D = \frac{\alpha_1(\lambda_1 - \lambda_2)}{K_{O_2} - \lambda_2} \dots\dots\dots (7)$$

$$K_1 + K_1' = \lambda_1 \lambda_2 / K_{O_2} \dots\dots\dots (8)$$

$$K_{O_1} = (\lambda_1 + \lambda_2) - (K_{O_2} + K_1) \dots\dots\dots (9)$$

の式で求められ得る。したがって実測パラメータ

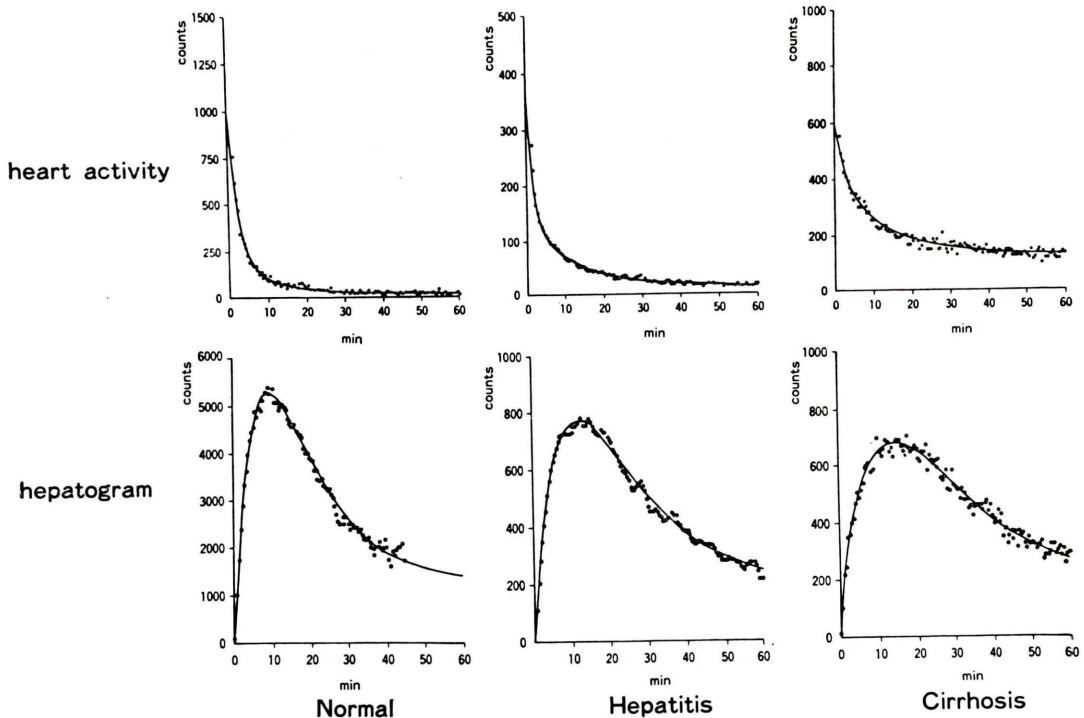


Fig. 2 Time activity curves of heart and liver obtained following i.v. injection of Tc-99m PMT in normal subject, chronic hepatitis and liver cirrhosis. Symbols are observed data. Lines are calculated from summed exponentials using parameters in Figure 3.

	k_1+k_1'	k_{01}	k_{02}	k_2	k_3	D/V_2	D/V_3	D/V_4
Normal	0.097	0.051	0.396	0.160	0.002	980.2	0.182×10^5	0.117×10^4
	0.071	0.056	0.271	0.197	0.370	1035	0.168×10^5	0.988×10^3
Chronic hepatitis	0.113	0.139	0.393	0.102	0.508×10^{-2}	0.327×10^3	0.216×10^4	0.248×10^3
Liver cirrhosis	0.053	0.050	0.161	0.531×10^{-1}	0.96×10^{-4}	0.473×10^3	0.517×10^4	0.966×10^3
	0.107	0.113	0.349	0.763×10^{-1}	0.93×10^{-2}	0.123×10^4	0.153×10^4	0.227×10^3

D : Dose, V_i : Volume of *i*th compartment

Fig. 3 Parameters estimated by fitting time activity data into the equation.

を実測曲線からコンピュータにより曲線回帰的に求めればこれらのものを算出し得る。

理論式のそのほかのパラメータは、肝の実測曲線と理論式からの曲線を比較しつつ、グリッド法によりコンピュータで2曲線の残差が可及的に少なくなるようにして求めた。このようにして算出した理論式パラメータが作る曲線を、症例の実測曲線と比較して Fig. 2 に示した。実線が理論式からのもので点が測定曲線である。正常、慢性肝炎、肝硬変症の各症例とも心臓部消失曲線、肝摂取排泄曲線が良好な適合を示している。

各パラメータの値を症例別に Fig. 3 に示した。現在のところ、症例数が少なく症例別の傾向しか述べ得ないが、慢性肝炎、肝硬変症は K_2 すなわち肝排泄係数の低下傾向がみられた。肝の分布容積 V_3 については正常に比し慢性肝炎、肝硬変症では D/V_3 の低下すなわち V_3 の増大傾向がみられた。そのほかの移行係数、分布容積については今回の症例では特に差異がみられなかった。

IV. 考 察

肝胆道シンチグラフィ用薬剤によるヘパトグラムの解析は $^{131}\text{I-RB}$ によりカイネティックモデルの設定で移行率の算出が試みられてきた²⁻⁴⁾。従来の $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 標識製剤は尿中排泄が多いことと高ビリルビン血症では肝摂取がないことより機能検査剤としては適切ではなく⁵⁾、筆者は $^{123}\text{I-RB}$ を作成したこともあった⁶⁾。しかし、 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 製剤も漸次改良され、カイネティックスタディにも使用

されるようになってきた⁷⁾。特に今回使用した $^{99\text{m}}\text{Tc-PMT}$ は血中消失が速く、尿中排泄が少なく、高ビリルビン血症でも肝摂取曲線が得られた⁸⁾。また高度肝障害例でもピーク時間があまり遅延しなかったので、60分間程度が限度の検査時間内において $^{131}\text{I-RB}$ では実際上測定できない肝排泄曲線を得ることができた。 $^{99\text{m}}\text{Tc-PMT}$ のコンパートメント理論式に分布容積の概念を導入したが、最近の薬動力学では薬物の体内分布を考えるうえで、この量を考慮しないで血中濃度から薬物を評価できないといわれている⁹⁾。すなわち、分布容積は血中濃度と体内量の関係のために導入された比例定数であり容量の単位をもっている。ただこれは理論上のモデルと仮定のうえで成り立つ量であるので、真の容積ではなくみかけ上の容積である。肝疾患例では肝分布容積の増大傾向がみられたが、肝の線維化と有効肝血流量の変化からは真の肝容積はむしろ縮小している場合も考えられるので、今後症例を重ねて生理学的、解剖学的に対応する肝容積について検討せねばならない。われわれは、これらのパラメータが肝の病態生理を反映して、特にびまん性肝疾患の診断に寄与することを期待している。

現状ではパラメータを求める探索法がグリッド法のため時間がかかることと、 $^{99\text{m}}\text{Tc-PMT}$ の尿中排泄は70分値で2-5%であり統計上疾患別有意差はないものの⁸⁾、本法をより正確にするため排泄速度の測定をすることが望ましいと考えている。

V. 結 語

びまん性肝疾患の病態の把握を目的として^{99m}Tc-PMTによる定量的肝胆道機能解析法を軟部組織, 心, 肝, 肝内胆管にコンパートメントモデルを設定して検討した。

それぞれの移行率および分布容積をパラメータとしたこのコンパートメントモデルは測定曲線と優れた適合性を示し, 本法が^{99m}Tc-PMTのよい体内動態モデルであることを示した。

今後症例を重ねて本法で得られたパラメータの臨床的意義を検討する予定である。

謝辞: 本研究にご協力を戴いた塩野義製薬株式会社解析センター上坂浩之氏に感謝します。

文 献

- 1) 渡部 力, 名取 亮, 小国 力: 数値解析とフォートラン. 第3版, 丸善社, 東京, 1983, p. 633-635.
- 2) 吉利 和, 荒木嘉隆, 加嶋政昭, 他: 放射性ヨウ素標識 Rose Bengal の Kinetics: 3 compartment system analysis からみた肝循環, 肝細胞機能の問題と肝部

体表曲線の解析. 肝臓 5: 37-43, 1963

- 3) 松本 晃: 放射性色素 (¹³¹I-Rose Bengal) による肝病態生理の解析に関する研究: Digital Simulation 法による ¹³¹I-RB ヘパトグラムの解析. 日本医放会誌 36: 506-519, 1976
- 4) Galli G, Troncone L, Focacci C, et al: Functional study with ¹³¹I-Rose Bengal in chronic active hepatitis and non-active cirrhosis using a three-compartment model. Eur J Nucl Med 6: 103-105, 1981
- 5) 榎林 勇, 重本弘定, 伊藤安彦, 他: ^{99m}Tc-PI による肝・胆道機能検査の基礎的・臨床的検討: ^{99m}Tc-HIDA, ¹³¹I-RB との比較. 核医学 16: 147-157, 1979
- 6) 榎林 勇, 紺野勝信, 伊藤安彦, 他: ¹²⁵I-rose bengal による肝胆道シンチグラフィに関する基礎的研究. 日本医放会誌 39: 520-527, 1979
- 7) Erjavec M, Pahor S, Poreko DB, et al: Estimation of ^{99m}Tc-Diethyl-IDA liver clearance. Eur J Nucl Med 7: 216-221, 1982
- 8) 杉村和朗, 榎林 勇, 鍋嶋康司, 他: ^{99m}Tc-pyridoxyl-5-methyltryptophan による肝胆道シンチグラフィおよび機能診断の検討. 日本医放会誌 43: 1205-1213, 1983
- 9) 高田寛治: 臨床薬物動態学. 薬業事報社, 東京, p.2, 1982

Summary

Quantitative Analysis by Digital Computer of Tc-99m PMT Hepatogram in Diffuse Parenchymal Liver Diseases

Isamu NARABAYASHI*, Nobuo ISHIDO*, Kazuro SUGIMURA*, Koji NABESHIMA*, Michimasa MATSUI*, Shuji KIMURA* and Akiyoshi KAJITA**

* Department of Radiology, Kobe University School of Medicine, Kobe

** Department of Radiology, The Center for Adult Diseases, Osaka

Tc-99m PMT hepatograms were analyzed to provide information about the liver and bile duct. Calculations were based on a 4 compartmental model and included corrections for blood, tissue liver and bile backgrounds. The time-activity curves for Tc-99m PMT in the cardiac region were described as the sum of 2 exponential functions, while curves for the hepatic region were described as the sum of 3 exponential components. The measured hepatograms were compared with simulated hepatograms and good agreement between the two curves showed that the compartment

model adequately described the blood and bile activities in vivo.

Prior to the development of this compartmental model, no useful kinetic model had been found which could satisfactorily explain the time-activity curves. Experience in human studies proves this method to be accurate in determining the rate constants for hepatobiliary transport of Tc-99m PMT.

Key words: kinetic study, Tc-99m PMT, diffuse parenchymal liver disease.