

《原 著》

⁶⁷Ga シンチグラフィにおける肝不描出症例についての臨床的検討

篠塚 明* 広野 良定* 武中 泰樹* 神垣 郁夫*
伊藤 真一* 菊田 豊彦*

要旨 過去3年10か月間に3,129件の⁶⁷Gaシンチグラフィを施行し95件(86症例)に肝不描出例を経験した。そのうち検査当日に血液検査を施行し得た77件(74症例)について肝不描出の原因を検討した。疾患別では悪性腫瘍が58例と大部分を占め、次いで肝硬変が10例みられた。60件(57症例)までがUIBCが著明に低下しており、血清トランスフェリンの飽和状態による⁶⁷Gaの血中クリアランスの亢進による肝臓への取り込み低下が肝不描出の主要原因と考えられた。悪性腫瘍や肝硬変ではUIBCが著明に低下していることが多いので肝不描出が起こりやすく、強力な抗腫瘍剤投与はUIBCの低下をさらに助長すると思われる。UIBC低下のない例では12件(12例)に腫瘍への著明な異常集積がみられ、それによる肝臓への取り込み不足が肝不描出の原因と考えられた。しかし残りの6件(6例)についてはUIBCの低下も著明な異常集積もなく、肝不描出の原因は不明であった。

I. はじめに

⁶⁷Ga-citrateは腫瘍や炎症巣によく集積するので⁶⁷Gaシンチグラフィとして広く腫瘍や膿瘍の検索に用いられている。またcarrier-freeの⁶⁷Gaは生理的に肝臓、骨、腸管、鼻咽頭、唾液腺、涙腺、乳腺などに集積するが、⁶⁷Gaシンチグラフィ上では一般に肝臓と骨が最も強く描出される^{1~3)}。しかしまれに⁶⁷Gaシンチグラフィにおいて肝臓がほとんど、または全く描出されない症例を経験することがある^{4~11)}。

われわれはそのような症例を多数経験し、そのうちの77件(74症例)では血液所見や肝シンチグラフィ所見を得ることができた。今回これらの検討の結果、⁶⁷Gaの肝臓への集積低下の原因について興味ある知見が得られたので報告する。

* 昭和大学医学部放射線医学教室

受付：60年7月30日

最終稿受付：61年1月20日

別刷請求先：東京都品川区旗の台1-5-8（番号142）

昭和大学医学部放射線医学教室
篠 塚 明

II. 対象と方法

昭和55年8月より昭和59年6月までの3年10か月の間に3,129件の⁶⁷Gaシンチグラフィを施行し、そのうち95件(86症例)において肝臓がほとんど、または全く描出されなかった。このうち⁶⁷Gaシンチグラフィの検査当日に採血を行い血液検査所見の得られた77件(74症例)を検討の対象とした。このうち3回とも続けて肝臓が描出されなかった症例が1例、2回続けて描出されなかった症例が1例あり、いずれも悪性腫瘍の症例であった。

症例の内わけは男58例、女16例であり、年齢は28歳より80歳までで、平均年齢は 60.5 ± 12.1 歳であった。疾患別にみるとTable 1のごとく悪性腫瘍が58例(61件)と大部分(78.4%)を占め、そのうちでは肺癌が11例と最も多く、次いで原発性肝癌、悪性リンパ腫、白血病、胃癌、食道癌の順であった。その他の疾患では肝硬変が10例と残りの半数以上を占め、悪性腫瘍でも12例に肝硬変の合併がみられた。

⁶⁷Ga シンチグラフィは悪性腫瘍患者に施行することが多い、そのために悪性腫瘍の頻度が高かったことも考えられる。しかし、3,129件のうち、手術、生検、剖検や各種検査により診断の確定した2,764件中で悪性腫瘍は1,672件(60.5%)であり、肝不描出群77件中の61件(79.2%)に比べると有意($p < 0.001$)に低く、やはり肝不描出群には悪性腫瘍が多いという傾向がみられた。

⁶⁷Ga シンチグラフィは ⁶⁷Ga-citrate 3 mCi (111 MBq)を静注し、48時間、または72時間後に中エネルギー用平行コリメータを装着した東芝 GCA 401型シンチカメラにて撮影した。撮影条件は、エネルギー設定は 93 KeV と 185 KeV の 2 ピーク、ウインドウ幅 25% で、全身像はスキャン速度 60 cm/min で、スポット像は胸部は 200 K カウントで撮影し、他の部位はそれと同じプリセットタイムで撮影した。

肝臓が描出されていないかどうかの判定は全身前面像にて行い、肝臓への集積が肺野とほぼ同程度のものを(-)例、肺野よりもやや多い程度のものを(±)例とし、その2つを肝不描出例とした(Fig. 1)。なお肺野全体にびまん性に異常集積があるために肝臓がよく描出されない症例は除外した。

肝シンチグラフィは ^{99m}Tc-Sn-colloid 10 mCi (370 MBq)を静注し20分後より低エネルギー用平行コリメータを装着した東芝 GCA 401型シンチカメラにて前面、背面、右前斜位 30°、右前斜

位 60°、右側面、左側面の6方向より撮影した。撮影条件はエネルギー設定 140 KeV、ウインドウ幅 20% で、ドットデンシティ 3 K カウント/cm² の条件で前面像を撮影し、他の方向はそれと同じプリセットタイムで撮影した。

血液検査は ⁶⁷Ga シンチグラフィの施行当日に採血を行い、一般血液検査(赤血球数、血色素量、ヘマトクリット値、白血球数、血小板数)、血液生化学検査(肝、腎機能検査)、血清鉄、血清総鉄結合能(total iron-binding capacity: 以下 TIBC と略す)、血清銅およびフェリチンを測定した。そして TIBC から血清鉄を引いて不飽和鉄結合能(unsaturated iron-binding capacity: 以下 UIBC と略す)を求めた。結果は平均値±標準偏差で表わした。

また、この3,129件のうちで逆に肝臓が強く描出されている例を対照群として at random に32例選び、やはり検査当日に採血して同様の測定を行った。そして肝不描出群と描出群(対照群)につ

Table 1 Diagnosis of 74 patients

Diagnosis	No. of patients (%)
Malignant tumor	58 (78.4)
lung carcinoma	11
hepatoma	8
malignant lymphoma	6
leukemia	5
gastric carcinoma	5
esophageal carcinoma	4
other tumors	19
Liver cirrhosis	10 (13.4)
Chronic hepatitis	3 (4.1)
Chronic renal failure	3 (4.1)
Total	74 (100.0)

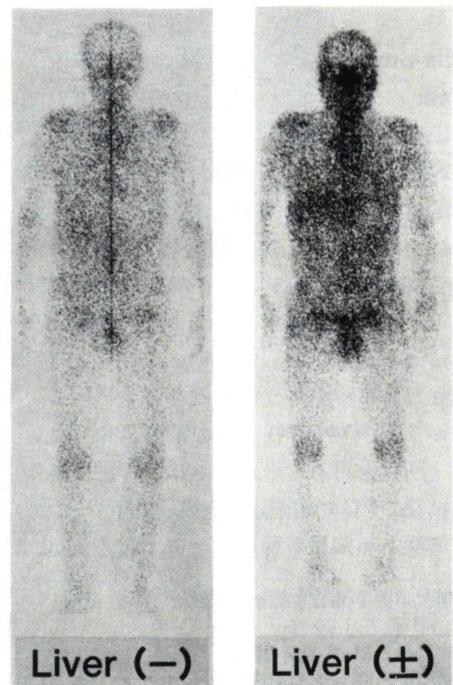


Fig. 1 A case with absent liver uptake (left) and a case with faint liver uptake (right).

いてその血液所見や肝シンチグラフィ所見の比較検討を行い肝不描出との関連性について検討した。また肝不描出群の ⁶⁷Ga シンチグラフィ所見についても検討を行った。

III. 結 果

1. 一般血液検査所見

肝不描出群77件の結果は赤血球数 (362.9 ± 77.5) $\times 10^4/\text{mm}^3$, 血色素量 $11.7 \pm 2.1 \text{ g/dl}$, ヘマトクリット値 $35.2 \pm 6.7\%$ であり軽度の貧血傾向がみられた。しかし血色素量が 10 g/dl 以下の高度の貧血を示したのは16例のみであり、また対照群の赤血球数 (392.1 ± 87.6) $\times 10^4/\text{mm}^3$, 血色素量 $11.5 \pm 2.9 \text{ g/dl}$, ヘマトクリット $34.8 \pm 5.9\%$ との有意差もみられなかった。白血球数は $5,667.7 \pm 2,546.3/\text{mm}^3$ とほとんどの例で正常であり、対照群の $6,514.8 \pm 2,995.3/\text{mm}^3$ との有意差もみられなかった。血小板数は $(19.0 \pm 13.8) \times 10^4/\text{mm}^3$ で半数以上は正常であり、対照群の $(24.0 \pm 18.7) \times 10^4/\text{mm}^3$ との有意差もみられなかった。

このように高度の異常を示した例は少なく、正常の例も多く、また対照群との有意差もなく、一般血液検査所見と肝不描出との関連性は見いだせなかった。

2. 血液生化学検査所見

肝機能検査のうち GPT, alkaline phosphatase (ALP), γ -globulin の値を Fig. 2 に示す。肝細胞障害の指標である GPT は $28.6 \pm 27.2 \text{ IU/l}$ で49件は正常範囲内にあり、対照群の $25.1 \pm 23.6 \text{ IU/l}$ との有意差もみられなかった。胆道系酵素の ALP は $5.8 \pm 12.1 \text{ B.L.U}$ とやや高値を示したが、48件は正常範囲内にあり、対照群の $2.6 \pm 3.2 \text{ B.L.U}$ との有意差もみられなかった。なお 70 B.L.U 以上の著明な高値を示した2件はいずれも広範な骨転移のある症例である。間葉系反応を示す γ -globulin は $21.9 \pm 9.2\%$ とやや高値を示したが、35件は正常範囲内にあり、これも対照群の $18.6 \pm 11.4\%$ との有意差はみられなかった。

他の肝機能検査も同様であり、約半数は肝機能は正常であり、また異常例でも高度の障害を示し

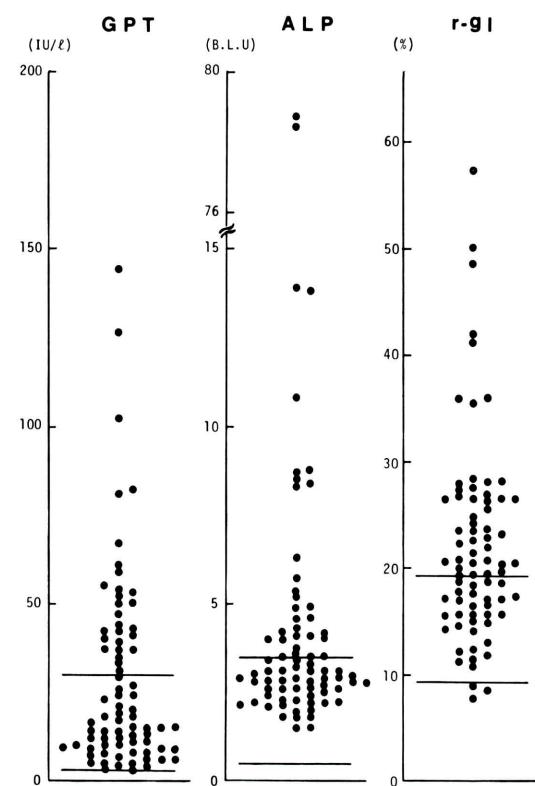


Fig. 2 Distribution of GPT, alkaline phosphatase (ALP) and γ -globulin (r-globulin) of cases with absent or faint liver uptake of Ga-67. The normal value is in the range enclosed by two straight lines.

たものは少なく、対照群との有意差もみられなかった。このように肝機能障害と肝不描出との関連性は見いだせなかった。

腎機能検査では BUN は $22.7 \pm 16.5 \text{ mg/dl}$ で47件は正常範囲内にあり、対照群の $18.7 \pm 12.5 \text{ mg/dl}$ との有意差もみられなかった。またクレアチニンも $1.3 \pm 1.2 \text{ mg/dl}$ で64件までが正常範囲内にあり、対照群の $1.1 \pm 0.4 \text{ mg/dl}$ との有意差もみられなかった。このように腎機能障害と肝不描出との関連性も見いだせなかった。

3. 肝シンチグラフィ所見

77件(74症例)のうち48件(47症例)は ⁶⁷Ga シンチグラフィとほぼ同時期に肝シンチグラフィが施行されており、その結果を Table 2 に示す。肝臓の腫大や萎縮、脾腫などの形態的变化や脾臓や

Table 2 Findings of liver scintigraphy

Size		Liver RI distribution	SOL*	Spleen**			Bone marrow RI uptake				
				Splenomegaly	RI uptake						
Normal	16	homogeneous	12	(-)	40	(-)	18	normal	15	(-)	26
Swelling	28	inhomogeneous (+)	14	solitary	7	(+)	8	increased (+)	8	(+)	6
Atrophy	4	inhomogeneous (++)	22	multiple	1	(++)	12	increased (++)	18	(++)	9

(+: mild, ++: moderate, +++: marked)

* space occupying lesion ** One patient is already removed spleen

Table 3 Diagnosis by liver scintigraphy

Diagnosis	No. of cases (%)
Normal	12 (25.0)
Diffuse liver disease	19 (39.6)
Liver cirrhosis	9 (18.8)
Hepatoma with cirrhosis	7 (14.5)
Liver metastasis	1 (2.1)
Total	48 (100.0)

骨髄への RI 集積増加を示すものが60%以上みられた。上記の所見より行ったシンチグラフィ診断では、Table 3のごとく、びまん性肝疾患が19件(39.6%)と最も多く、肝硬変、肝硬変を合併した原発性肝癌、転移性肝癌と合わせると75%が異常を示した。

一方、対照群では25例に肝シンチグラフィが施行されており、その診断は正常型14例、びまん性肝疾患8例、肝硬変3例であり、11例(44%)が異常を示した。肝機能検査に比べて肝不描出群は異常例が多かったが、これは肝シンチグラフィ施行例に肝機能障害を有する症例が多かったためと思われる。しかし25%は正常型であり、対照群にもかなりの異常例があることより、肝シンチグラフィ所見と肝不描出との関連性は見いだせなかった。

4. 血清鉄、TIBC、UIBC、血清銅所見

Figure 3に示すごとく血清鉄は $168.8 \pm 71.9 \mu\text{g/dl}$ で65件(62症例)と84.4%までが正常か増加を示した。TIBCは $225.0 \pm 57.6 \mu\text{g/dl}$ で64件(61症例)と83.1%までが低下を示した。その結果、UIBCは $56.2 \pm 75.4 \mu\text{g/dl}$ となり68件(65症例)と88.3%までが低下を示した。特に11件(11症例)はTIBC

が血清鉄よりも低く、UIBCはマイナスの値を示した。したがって、鉄飽和係数 iron saturation index (血清鉄/TIBC × 100、以下 ISI と略す)は60件(57症例)までが60%以上の高値を示した。

UIBCとISIの分布をみると、UIBCが著明な低値でISIが高値を示す群と、両者とがほぼ正常である群の2群に分かれることに気づく。そこでISIを60%を境にして2群に分けると、60%以上の群(60件)では血清鉄 $197.5 \pm 49.1 \mu\text{g/dl}$ 、TIBC $218.9 \pm 47.9 \mu\text{g/dl}$ 、UIBC $21.4 \pm 27.2 \mu\text{g/dl}$ 、ISI $90.6 \pm 12.2\%$ となり、血清鉄は正常かやや増加しているが、TIBCが低下しているためにUIBCが著明に低下し、トランスフェリンがほぼ鉄により飽和状態にあることがわかる。一方、60%以下の群(17件)では血清鉄 $67.7 \pm 42.4 \mu\text{g/dl}$ 、TIBC $246.8 \pm 79.4 \mu\text{g/dl}$ 、UIBC $179.1 \pm 61.1 \mu\text{g/dl}$ 、ISI $26.5 \pm 12.6\%$ となり、TIBCはやや低下しているが血清鉄も低下しているために、UIBCは正常か軽度低下するのみで、ISIは正常であった。

一方、肝臓が強く描出されている対照群の結果はFig. 4に示すごとく、血清鉄 $60.8 \pm 31.3 \mu\text{g/dl}$ 、TIBC $314.0 \pm 95.1 \mu\text{g/dl}$ 、UIBC $252.6 \pm 104.0 \mu\text{g/dl}$ 、ISI $29.3 \pm 11.8\%$ であった。すなわち血清鉄は全例が正常か低下を示し、UIBCは24例までが正常か増加を示し、低下例でも著明な低下を示した例はなく、ISIは全例が正常か低下を示した。このように肝不描出群とは反対の結果が得られ、両群間には血清鉄、TIBC、UIBC、ISIのいずれについても明らかな有意差($p < 0.001$)がみられた。

UIBCが著明に低下しているにもかかわらず、

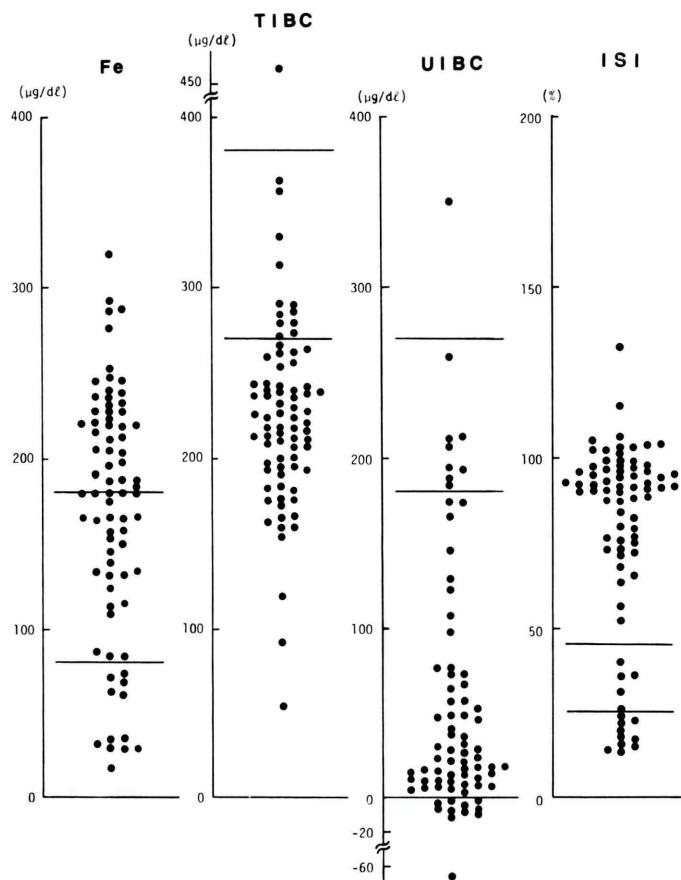


Fig. 3 Distribution of serum iron (Fe), TIBC, UIBC and iron saturation index (ISI) of cases with absent or faint liver uptake of Ga-67. The normal value is in the range enclosed by two straight lines.

肝臓が強く描出されている症例が存在するかどうかについては、肝臓が強く描出された全ての症例について採血を行っていないので不明である。そういう可能性も否定はできないが、少なくとも検討した32例中には1例もみられなかった。

なお、血清鉄は $123.4 \pm 44.4 \mu\text{g}/\text{dl}$ で56件(54症例)までが正常範囲内にあり、対照群の $127.0 \pm 58.5 \mu\text{g}/\text{dl}$ との有意差もなく、肝不描出との関連性は見いだせなかった。

5. 血清フェリチン所見

以上のごとく鉄代謝と肝不描出との間の強い関連性が示唆されたので、次に貯蔵鉄の指標である

フェリチンについて検討した。フェリチンを測定できたのは62件(59症例)である。その結果は Fig. 5 に示すごとく $720.8 \pm 648.2 \text{ ng}/\text{dl}$ であり、47件(75.8%)に増加がみられた。特に ISI が60%以上の群48件(45症例)では $838.4 \pm 676.5 \text{ ng}/\text{dl}$ さらに高値を示し、41件までが高値を示し、 $500 \text{ ng}/\text{dl}$ 以上の著明な高値を示したもののが30件みられた。

一方、対照群は $45.6 \pm 52.3 \text{ ng}/\text{dl}$ であり、両群間には明らかな有意差($p < 0.001$)がみられた。

6. ⁶⁷Ga シンチグラフィ所見

ISI 値により肝不描出例は 60% 以上の著明な上昇群と、60% 以下の正常または低下群の 2 群に分

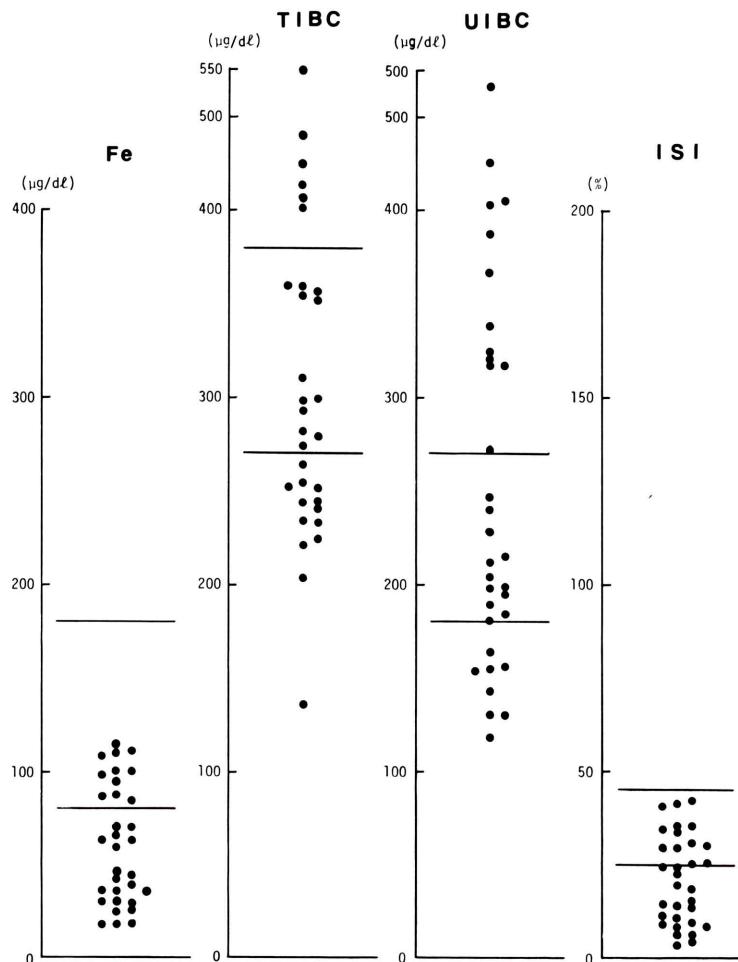


Fig. 4 Distribution of serum iron (Fe), TIBC, UIBC and iron saturation index (ISI) of cases with marked liver uptake of Ga-67. The normal value is in the range enclosed by two straight lines.

けられるので、この2群に分けて⁶⁷Gaシンチグラフィの所見を検討した。その結果はTable 4に示すごとくである。肝臓の描出度に関してはISIが正常または低下群ではわずかに描出されているものが多く、上昇群では全く描出されていない例が多かった。

異常集積の有無についてはISIが正常または低下群では11件(67.4%)までに著明な異常集積がみられたが、上昇群では17件(28.3%)と少なかった。しかしISI上昇群には慢性肝炎や肝硬変などの悪

性腫瘍以外の疾患も多く含まれているので、その違いについての比較は困難と思われる。

また、腎臓の描出についてはISI上昇群では30件(50.0%)でわずかに、またははっきりと描出されたが、正常または低下群では1例も全く描出されなかった。

骨の描出についてもISI上昇群では37件(61.7%)で比較的明瞭に描出されたが、正常または低下群では明瞭に描出されたのは6件(35.3%)と少なかった。なお、ISIが正常または低下群で骨が強く

Table 4 Findings of Ga-67 scintigraphy of the 2 groups with absent or faint liver uptake classified according to iron saturation index (ISI)

ISI (%) (n)	Liver uptake	Abnormal accumulation	Kidney uptake	Bone uptake				
≥ 60 (60)	(-)	35	(-) (+)	24 3	(-) (+)	30 17	(-) (+)	19 4
	(\pm)	25	(++) (++)	16 17	(++) (++)	7 6	(++) (++)	25 12
	< 60 (17)	(-)	(-) (+)	4 1	(-) (+)	17 0	(-) (+)	11 0
		(\pm)	(++) (++)	11 11	(++) (++)	0 0	(++) (++)	4 2*

(-: no uptake, \pm : faint uptake, +: mild uptake, ++: moderate uptake, +++: marked uptake)

* All 2 cases had diffuse bone metastasis

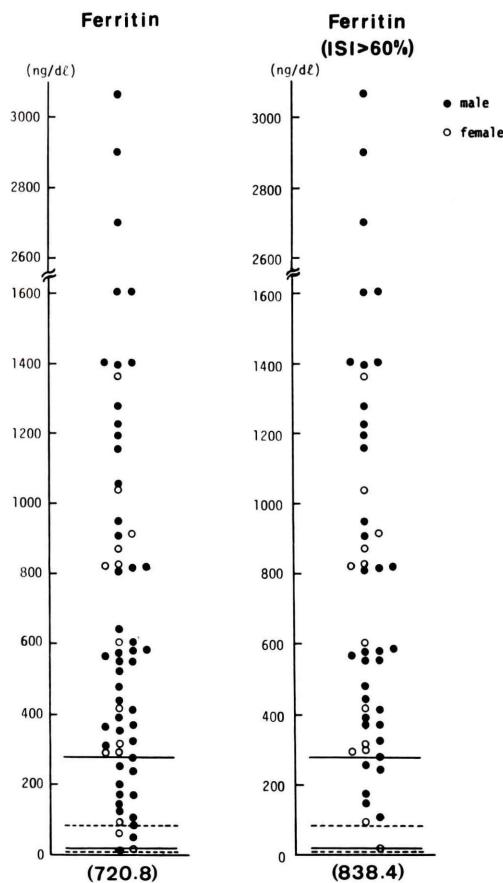


Fig. 5 Distribution of serum ferritin of cases with absent or faint liver uptake of Ga-67. The bottom figures are mean values. The male and female normal values are in the range enclosed by two straight and dotted lines, respectively.

描出された 2 件 (2 例) はいずれも広範な骨転移のある例である。

次に、ISI 上昇群について肝臓が全く描出されていない群と、わずかに描出されている群に分けて、UIBC 値と ISI 値を比較検討した。その結果は Table 5 に示すごとく、平均値でみると全く描出されていない群の方がわずかに描出されている群よりも UIBC は低値を、ISI は高値を示したが、統計学的には明らかな有意差はみられなかった。

IV. 症 例

次に代表的な症例をいくつか提示する。

症例 1 63歳男性 肺癌(燕麦細胞癌)

81年10月22日の 67Ga シンチグラフィでは肝臓ははっきりと描出されていた。その日の血液所見は血清鉄 49 $\mu\text{g}/\text{dl}$, TIBC 317 $\mu\text{g}/\text{dl}$, UIBC 268 $\mu\text{g}/\text{dl}$, ISI 15.5% であった。その後ビンクリスチン 2 mg 1 回, アドリアマイシン 40 mg 2 回の強力な抗腫瘍剤投与を行ったところ、12月 7 日の検査で

Table 5 Comparison of UIBC and iron saturation index (ISI) of the cases with absent and faint liver uptake of Ga-67 whose ISI is greater than or equal to 60%

Liver uptake	n	UIBC ($\mu\text{g}/\text{dl}$)	ISI (%)
(-)	35	17.1 \pm 22.8*	92.4 \pm 9.0**
(\pm)	25	27.4 \pm 31.5*	88.0 \pm 15.3**

(-: no uptake, \pm : faint uptake)

* , ** $0.1 < p < 0.2$

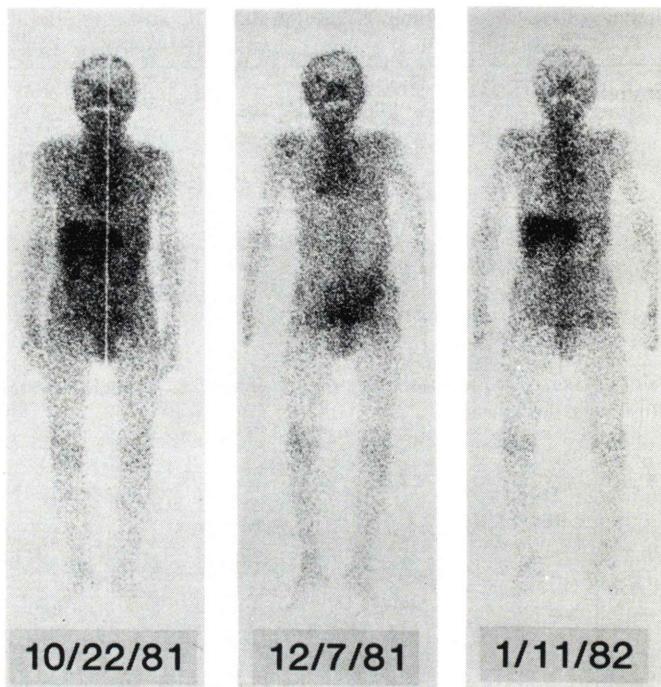


Fig. 6 Case 1. A 63-year-old man with oat cell carcinoma of the right lung. The initial Ga-67 scintigraphy on Oct. 22, 1981, (left) shows distinct liver uptake. The second scintigraphy on Dec. 7, 1981, (middle) following strong treatment with anti-neoplastic agents shows absent liver uptake. The third scintigraphy on Jan. 11, 1982, (right) shows distinct liver uptake again.

は肝臓は全く描出されなくなった。その日の血液検査では血清鉄 $216 \mu\text{g/dl}$, TIBC $223 \mu\text{g/dl}$, UIBC $7 \mu\text{g/dl}$, ISI 96.9%であり、血清トランスフェリンは飽和状態に近くなっていた。ところが、約1か月後の82年1月11日の検査では肝臓は再びはっきりと描出されていた。その日の血液検査では血清鉄 $82 \mu\text{g/dl}$, TIBC $246 \mu\text{g/dl}$, UIBC $164 \mu\text{g/dl}$, ISI 33.3%となり、トランスフェリンの飽和状態は消失していた(Fig. 6)。

症例2 73歳男性 原発性肝癌 肺転移

約1か月前の ^{67}Ga シンチグラフィでは肝臓ははっきりと描出されていたが、その日の血液所見は不明である。その後アドリアマイシン 40 mg 1回、カルボコン 6 mg 2回の抗腫瘍剤投与を行ったところ肝臓は全く描出されなくなった。しかし、原発巣と右下肺野の転移巣には著明な異常集積がみられ

られ、バックグラウンドが少ないために画像は非常に鮮明になっている。その日の血液所見は血清鉄 $219 \mu\text{g/dl}$, TIBC $239 \mu\text{g/dl}$, UIBC $20 \mu\text{g/dl}$, ISI 91.6%でトランスフェリンはやはり飽和状態に近くなっていた(Fig. 7)。

症例3 68歳男性 肺癌(燕麦細胞癌)

右肺門部の原発巣、右傍気管リンパ節と右鎖骨上窩リンパ節への転移巣および右下肺野の肺炎部に著明な異常集積がみられたが肝臓は全く描出されなかった。その日の血液所見は血清鉄 $29 \mu\text{g/dl}$, TIBC $174 \mu\text{g/dl}$, UIBC $145 \mu\text{g/dl}$, ISI 16.7%で、症例1, 2と異なり血清トランスフェリンは飽和状態になっていたなかった(Fig. 8)。

症例4 68歳男性 肝硬変

肝シンチグラフィでは肝臓への集積はほとんどみられず巨大な脾臓と骨髄に強い集積がみられ、

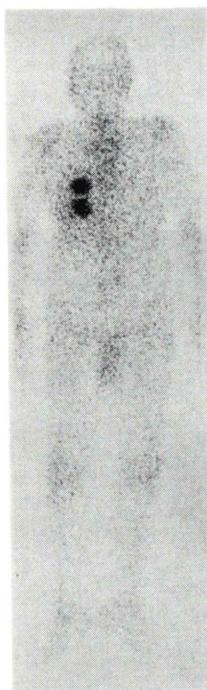


Fig. 7 Case 2. A 73-year-old man with hepatoma and metastasis to the right lung. Ga-67 scintigraphy shows absent liver uptake and marked abnormal accumulation in the primary liver tumor and the right lung metastatic tumor. Note clear image with decreased background suitable for detecting abnormal accumulation.

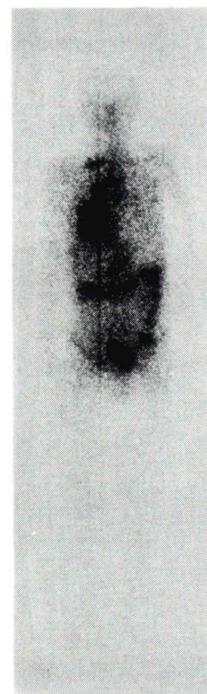


Fig. 8 Case 3. A 68-year-old man with oat cell carcinoma of the right lung. Ga-67 scintigraphy shows absent liver uptake and marked abnormal accumulation in the right hilar tumor, right paratracheal and supraclavicular lymph node metastases and pneumonia of the right lower lung field.

肝網内系機能不全の状態であり高度の肝硬変と考えられた。しかし、5日前に施行した⁶⁷Gaシンチグラフィでは肝臓への強い集積がみられていた。その日の血液所見は血清鉄18 μg/dl, TIBC 136 μg/dl, UIBC 118 μg/dl, ISI 13.2%であった(Fig. 9)。

V. 考 察

⁶⁷Gaシンチグラフィは通常⁶⁷Ga-citrateを静注後48ないしは72時間で撮影するが、この時には一般に肝臓が最も強く描出される^{1~3)}。人体に投与された⁶⁷Gaは投与24時間以後では肝臓、脾臓、腎皮質、骨、骨髄などに多く集積するが、臓器単位重量当たりでは肝臓よりも脾臓、腎皮質や骨髄の方が集積が多い¹²⁾。しかし容積的には肝臓が最

も大きいために、画像上では最も強く描出されるのである。

しかし、時に⁶⁷Gaシンチグラフィにおいて肝臓がほとんど、または全く描出されない症例を経験することがあるが、決して多いものではない。われわれも3,129件中、95件(86症例)とわずか3.0%に経験したにすぎない。

肝不描出の原因としては、(1)⁶⁷Gaの腫瘍や炎症部と肝臓との取り込みの競合による肝臓への取り込みの不足⁴⁾、(2)⁶⁷Gaシンチグラフィ施行直前の抗腫瘍剤の投与¹³⁾、(3) 血清鉄の上昇によるトランسفエリンの飽和状態⁴⁾、(4) 肝不全⁴⁾、(5) 頻回の輸血⁹⁾、(6) 多発性肝嚢胞や⁶⁷Gaの集積しない多発性肝内占拠性病変¹¹⁾、(7) 胆汁漏出によ

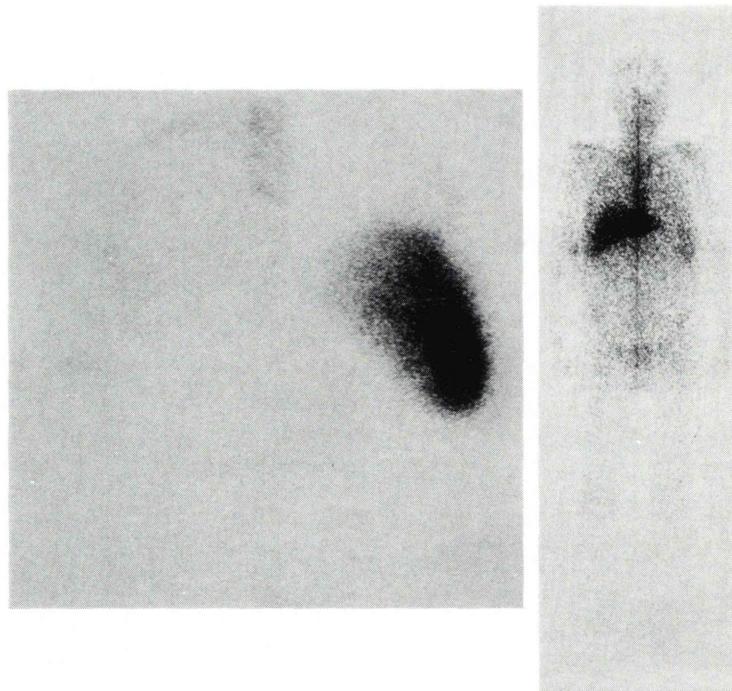


Fig. 9 Case 4. A 68-year-old man with liver cirrhosis. Liver scintigraphy (left) shows absent liver uptake, increased uptake in the bone marrow and markedly increased uptake in the huge spleen. Ga-67 scintigraphy (right) 5 days before the liver scintigraphy, however, shows distinct liver uptake.

る肝臓刺激¹⁰⁾などが考えられている。しかし以前の報告は、1例報告が多くても数例についての報告であり、われわれの調べ得た範囲では、これほど多数の症例を集めて検討した報告はない。

われわれの症例では血清鉄は正常の例が多かった。しかしTIBCが低下しているためにUIBCが著明に低下し ISI の著明な上昇、いいかえれば血清トランスフェリンが飽和状態に近い例が60件と77.9%を占め、血清トランスフェリンの飽和状態が肝不描出の主要原因と考えられた。このことは症例1のように肝不描出時にはUIBCの著明な低下がみられ、肝臓が再び描出された時にはUIBCが上昇していることが証明できた症例がこの例以外にも7例あること、さらに逆に肝臓が強く描出された症例ではUIBCは正常か上昇しているものが多く、ISIは全例が正常か低下を示していることにより一層裏づけられると思われる。

次に、UIBCの低下がなく ISI が正常または低下している群では17件中、11件と64.7%に症例3のような腫瘍への著明な異常集積がみられており、それによる肝臓への⁶⁷Gaの取り込み不足のために肝臓がはっきり描出されなくなったものと考えられる。実際、このような例では肝臓はわずかに描出されている場合が多い。

しかし他の6件(6例)についてはUIBCの低下も著明な異常集積もなく、また肝内の多発性占拠性病変もみられなかった。さらに1例は肝硬変であるが肝不全の状態ではなく、他の5例は肝機能障害ではなく、また全例とも強力な抗腫瘍剤の投与は行われていなかった。このようにこの6例については肝不描出の原因は不明であった。

UIBCの低下、いいかえれば血清トランスフェリンの飽和状態により肝臓が描出されなくなる機序としては以下のことが考えられる。carrier-free

の ^{67}Ga は血中に入ると主にトランスフェリンと結合して組織に運ばれ細胞内に取り込まれる。しかし ^{67}Ga とトランスフェリンの結合力は鉄とトランスフェリンとの結合力よりも弱い。そのためトランスフェリンがすでに鉄により飽和されいると、あとから投与された ^{67}Ga はトランスフェリンと結合できず、多くが free の形で腎臓から排泄されてしまうために、肝臓への取り込みは低下してはっきり描出されなくなるものと考えられる¹⁴⁾。動物実験では全身照射により UIBC を低下させると ^{67}Ga の肝臓への取り込みが低下し¹⁵⁾、逆に鉄欠乏状態にして UIBC を上昇させると取り込みが増加することが知られている¹⁶⁾。われわれの症例では、UIBC の著明な低下群では体内に残留する ^{67}Ga が少ないために、検査時にカウント数が少なく、撮影に時間のかかる例が多くいた。 ^{67}Ga を投与した後、鉄剤を投与して UIBC を低下させると、 ^{67}Ga の血中クリアランスが亢進することは臨床例において示されている¹⁷⁾。また肝不描出例では腎臓が描出されることが多いといわれているが⁴⁾、その原因是 ^{67}Ga の血中クリアランスの亢進のためと考えられる。われわれの症例でも ISI 上昇群では半数に腎臓の描出がみられているが、ISI が正常または低下群では全く描出されていなかった。また ISI 上昇群では 61.7% に比較的強い骨への取り込みがみられているが、動物実験では UIBC を低下させると骨への取り込みが増加することが知られている¹⁸⁾。

肝不描出例は進行した悪性腫瘍例が多く、また抗腫瘍剤投与との関連性が深いという報告⁷⁾があるが、われわれの例でも悪性腫瘍が 78.4% と大部分を占めた。悪性腫瘍患者では腫瘍組織への鉄の累積、組織よりの鉄動員障害や出血による組織鉄の減少などの結果、血清鉄は低下するが、TIBC も低下するために、UIBC も低下している場合が多く¹⁹⁾、肝不描出になりやすい状態にあると考えられる。そこに強力な抗腫瘍剤を投与すると、骨髄抑制が起こり骨髄への鉄の取り込みが低下し、血清鉄が上昇するために、UIBC が著明に低下して肝不描出が起こるものと考えられる。われわれの悪

性腫瘍例でも調査し得た範囲でも、25 例は ^{67}Ga シンチグラフィの施行直前まで抗腫瘍剤の投与が行われており、そのうちの 18 例はビンクリスチン、アドリアマイシン、ACNU などの強力な骨髄抑制作用をもつ薬剤の投与例であった。しかし悪性腫瘍例でも抗腫瘍剤投与が全く行われていない例もかなりあり、抗腫瘍剤投与が肝不描出の必須条件ではない。すなわち、抗腫瘍剤投与はこれにより UIBC の低下を惹き起こすという間接的な原因と考えられる。メソトレキセートを投与して UIBC を低下させると、 ^{67}Ga の肝臓への取り込みが低下することが動物実験において報告されている¹⁸⁾。

肝不描出例のうち ISI 上昇群では血清フェリチンの上昇している例が多かった。しかしフェリチンの上昇は悪性腫瘍自身よりのフェリチンの産生や腫瘍による実質臓器の圧迫破壊や合併する炎症による組織内フェリチンの血中への逸脱によっても起こるので、これが必ずしも貯蔵鉄の過剰状態を表わすとはいえない²⁰⁾。また UIBC は著明に低下していてもフェリチンは正常な例もみられており、貯蔵鉄が過剰状態になくても一過性に血清鉄が過剰状態になっただけでも肝不描出は起きると考えられる。以上のことよりフェリチンの上昇が肝不描出の必須条件とは考えにくい。

われわれの例では悪性腫瘍に次いで慢性肝炎や肝硬変というびまん性肝疾患が多くみられた。これらの疾患では肝臓でのトランスフェリンの生成障害により TIBC は低下するが、血清鉄は正常または上昇する場合が多いために UIBC は著明に低下することが多く²¹⁾、このために肝不描出が起こりやすいものと考えられる。また急性肝炎では、肝細胞の大量破壊により一過性に肝細胞内の貯蔵鉄が血中に逸脱して、血清鉄が上昇して UIBC が著明に低下するので¹⁹⁾、この時に ^{67}Ga シンチグラフィを施行すれば、肝不描出がみられると思われる。しかし急性肝炎で ^{67}Ga シンチグラフィを施行することは少ないのでわれわれは経験したことはない。このように肝障害は確かに肝不描出の原因となるが、これも抗腫瘍剤投与の場合と同様に、その結果として起こる UIBC の著明な低下が直接の

原因であり、肝障害は間接的な原因と考えられる。事実、肝障害が高度であっても UIBC の低下がなければ肝不描出は起きないようである。たとえば、症例4のような、肝シンチグラフィで ^{99m}Tc -コロイドの取り込みがほとんどみられないような高度の肝硬変でも、UIBC の著明な低下がないので、 ^{67}Ga シンチグラフィでは肝臓は強く描出されている。

また肝不描出の原因として頻回の輸血があげられているが、これも、このために貯蔵鉄が増加してヘモシデローシスの状態となり、血清鉄が上昇して UIBC が著明に低下するのが直接の原因と考えられる。ヘモクロマトーシスでも、当然、肝不描出が起こると思われる、事実そういう報告がある^{8,14)}。

以上のように肝不描出の原因としてはいくつもの原因があげられてはいるが、結局のところ UIBC の著明な低下による血清トランスフェリンの飽和状態と、腫瘍や炎症部への著明な取り込みによる肝臓への取り込みの不足の2つの原因に大別できると思われる。しかし前にも述べたように、この2つの原因では説明のつかない例も6例みられており他の未知の原因も考えられる。ただ UIBC の値は1日、2日でも大きく変動する場合があるので、この6例も ^{67}Ga を静注した日には UIBC が著明に低下していたが、検査日には何らかの原因で UIBC が上昇したという可能性も否定はできない。

鉄剤を投与して UIBC を低下させると、 ^{67}Ga の腫瘍への取り込みは変化しないかやや低下するが、血中や正常組織からの ^{67}Ga の排泄は促進され、しかもこちらの方が著明なので、結果として腫瘍/血液比は上昇する^{22,23)}。臨床的にも腫瘍検出能の向上の目的で鉄剤の投与が行われており^{17,24)}、また同様の目的で、血中に残存する ^{67}Ga を減少させるために鉄キレート剤である Deferoxamine の投与が行われている²⁵⁾。肝不描出例では偶然にこのような状態が起こっているわけで、症例2をみてもわかるように、血中バックグラウンドが減少し正常組織への取り込みが少ないと腫瘍が非常に明瞭に描出されている。鉄剤や Deferoxamine の投与では肝不描出にはならないようで、またこれほどバックグラウンドの減少したきれいな画像に

はなっていないようである。よって、もしも患者に大きな負荷をかけずに肝不描出の状態を作り出すことができれば、腫瘍検出能の大きな向上につながるであろう。

VI. 結論

^{67}Ga シンチグラフィで肝不描出の77件(74症例)を検討し以下の結論を得た。

1. 疾患別では悪性腫瘍が58例と大部分を占め、次いで肝硬変や慢性肝炎というびまん性肝疾患が多くかった。
2. 貧血や肝機能障害との関連性はみられなかった。
3. 60件までは UIBC が著明に低下し血清トランスフェリンが飽和状態に近く、UIBC の低下のない例のうちでは12件に著明な異常集積がみられた。
4. よって、血清トランスフェリンの飽和状態による、 ^{67}Ga の血中クリアランスの亢進による肝臓への取り込み低下が、肝不描出の主要原因と考えられ、この準備状態として悪性腫瘍や肝障害があり、これを助長するものとして抗腫瘍剤投与があげられる。

5. 次に、腫瘍や炎症部への ^{67}Ga の著明な取り込みによる肝臓への取り込みの不足が第2の原因と考えられたが、残りの6件については原因は不明であった。

6. UIBC 低下群では血中バックグラウンドが少なく腫瘍の描出が明瞭であり、もしもこのような状態を人为的に作り出せれば、腫瘍検出能の向上につながるものと思われる。

本論文の一部は第21回日本核医学会総会、第41回日本医学放射線学会総会および第22回日本核医学会総会において発表した。

文献

- 1) Small RC, Bennett R: Normal ^{67}Ga scan. J Nucl Med **12**: 394, 1971
- 2) Edwards CL, Hayes RL, Nelson B: The "normal" ^{67}Ga scan. J Nucl Med **13**: 428-429, 1972

- 3) Larson SM, Milder MS, Johnston GS: Interpretation of the ^{67}Ga photoscan. *J Nucl Med* **14**: 208–214, 1973
- 4) Larson SM, Hoffer PB: Normal Pattern of Localization in Gallium-67 Imaging, Hoffer PB, Bekerman C, Henkin RE. eds. John Wiley & Sons, New York, 1978, pp. 30–31
- 5) Vakili A, Puri S, Spencer PR: Augmented skeletal accumulation of Ga-67: A variant in children. *Int J Nucl Med Biol* **5**: 249–251, 1978
- 6) Gates GF: The gallium “bone scan” in acute leukemia. *J Nucl Med* **20**: 854–856, 1979
- 7) 中島哲夫, 角文明, 砂倉瑞良, 他: ^{67}Ga シンチグラフィにおける肝集積減少 (absent liver uptake) 症例の臨床的検討. 日本医学会誌 **40**: (臨時増刊号) 81, 1980
- 8) 伊藤芳宏, 森田陸司: ヘモクロマトーシスのガリウムシンチ3症例の検討とその理論的考察. 核医学 **18**: 1072, 1981
- 9) Engelstad B, Luk SS, Hattner RS: Altered ^{67}Ga citrate distribution in patients with multiple red blood cell transfusions. *Am J Roentgenol* **139**: 755–759, 1982
- 10) Rao H, Slavin JD: Unusual distribution of radio-colloid and radiogallium in a case of bile leakage from a t-tube. *Clin Nucl Med* **8**: 554, 1983
- 11) Roswig DM, Spencer RP: Decreased hepatic concentration of radiogallium- ^{67}Ga . *Semin Nucl Med* **14**: 57–58, 1984
- 12) Nelson B, Hayes RL, Edwards CL, et al: Distribution of gallium in human tissues after intravenous administration. *J Nucl Med* **13**: 92–100, 1972
- 13) Bekerman C, Pavel DG, Bitran J, et al: The effects of inadvertent administration of antineoplastic agents prior to Ga-67 injection: Concise communication. *J Nucl Med* **25**: 430–435, 1984
- 14) Hoffer PB: Mechanisms of Localization in Gallium-67 Imaging, Hoffer PB, Bekerman C, Henkin RE. eds. John Wiley & Sons, New York, 1978, pp. 4–5
- 15) Bradley WP, Alderson PO, Eckelman WC, et al: Decreased tumor uptake of gallium-67 in animals after whole-body irradiation. *J Nucl Med* **19**: 204–209, 1978
- 16) Bradley WP, Alderson PO, Weiss JF: Effect of iron deficiency on the biodistribution and tumor uptake of Ga-67 citrate in animals: Concise communication. *J Nucl Med* **20**: 243–247, 1979
- 17) Sephton R, Martin JJ: Modification of distribution of gallium 67 in man by administration of iron. *Br J Radiol* **53**: 572–575, 1980
- 18) Chilton HM, Witcofski RL, Watson Jr NE, et al: Alteration of gallium-67 distribution in tumor-bearing mice following treatment with methotrexate: Concise communication. *J Nucl Med* **22**: 1064–1068, 1981
- 19) 刈米重夫: 鉄および鉄結合能. 日本臨床 **38**: 737–747, 1980
- 20) 漆崎一朗, 新津洋一郎: 腫瘍とフェリチン. 癌と化学療法 **7**: 1505–1519, 1980
- 21) 刈米重夫: UIBC と TIBC. 日本臨床 **40**: (秋季臨時増刊号) 406–410, 1982
- 22) Larson SM, Rasey JS, Grunbaum Z, et al: Pharmacologic Enhancement of gallium-67 tumor-to-blood ratios for EMT-6 sarcoma (BALB/c mice). *Radiology* **130**: 241–244, 1979
- 23) Hammeersley PAG, Taylor DM: The effect of the administration of iron on gallium 67 citrate uptake in tumours. *Br J Radiol* **53**: 563–571, 1980
- 24) Smith FW, Dendy PP, Pocklington T, et al: A preliminary investigation of ^{67}Ga citrate distribution in hyperferraemic patients. *Eur J Nucl Med* **5**: 327–332, 1980
- 25) Koizumi K, Tonami N, Hisada K: Deferoxamine mesylate enhancement of ^{67}Ga tumor-to-blood ratios and tumor imaging. *Eur J Nucl Med* **7**: 229–233, 1982

Summary

Study on Absent Liver Uptake in ^{67}Ga Scintigraphy

Akira SHINOTSKA, Yoshisada HIRONO, Hiroki TAKENAKA, Ikuo KAMIGAKI,
Shinichi ITO and Toyohiko HISHIDA

Department of Radiology, School of Medicine, Showa University, Tokyo, Japan

During the past 3 years and 10 months, we have performed 3,129 studies of ^{67}Ga scintigraphy and 95 studies (86 cases) of these showed absent liver uptake. We investigated the cause of absent liver uptake in 77 studies (74 cases) of these 95 whose laboratory data were obtained on the day of the examination.

Fifty-eight cases had malignant tumors and 10 cases had liver cirrhosis. There was no correlation between liver dysfunction and absent liver uptake. In 60 studies (57 cases), serum unsaturated iron-binding capacity (UIBC) was markedly decreased. This suggested that saturation of serum transferrin by iron was a main cause of absent liver uptake and

it induced to enhance blood clearance of ^{67}Ga and to decrease liver uptake of ^{67}Ga . In general, many cases with malignant tumor and liver cirrhosis show decreased UIBC. And the strong treatment with anti-neoplastic agents further makes to decrease UIBC.

In 12 studies (12 cases) with normal UIBC, it was suggested that marked abnormal accumulation in the tumor brought about lack of liver uptake of ^{67}Ga . In remnant 6 studies (6 cases) with normal UIBC and no abnormal accumulation, however, the cause of absent liver uptake could not be found.

Key words: ^{67}Ga scintigraphy, Absent liver uptake, Serum iron, TIBC, UIBC.