

## 《ノート》

## $^{99m}$ Tc-GSAによる慢性肝疾患と肝動脈塞栓術 前後の肝機能評価

Assessment of Liver Function Using  $^{99m}$ Tc-GSA in Patients with Chronic Liver Disease and/or Hepatocellular Carcinoma before and after Transcatheter Arterial Embolization

小須田 茂\* 塩山 靖和\* 鈴木 謙三\* 林 星舟\*\*  
田中 慧\*\*

Shigeru KOSUDA\*, Yasukazu SHIOYAMA\*, Kenzou SUZUKI\*,  
Seisyu HAYASHI\*\* and Satoshi TANAKA\*\*

*\*Department of Radiology, \*\*Division of Hepatology, Tokyo Metropolitan Komagome Hospital*

### I. はじめに

新しい肝シンチグラフィ製剤である  $^{99m}$ Tc-DTPA-galactosyl human serum albumin ( $^{99m}$ Tc-GSA) はヒト血清アルブミンにガラクトースをジエチレントリアミン五酢酸(DTPA)を介して30~40個結合させた糖タンパクであるが、肝細胞表面に存在する受容体と特異的に結合する<sup>1~4)</sup>。このため、 $^{99m}$ Tc-GSAは従来の網内系貪食能を利用した肝シンチグラフィ製剤と異なった肝機能の情報が提供されると期待される。今回、われわれは、日本メジフィジックス社から既調製 $^{99m}$ Tc-GSA注射液の提供を受け、慢性肝疾患患者と肝動脈塞栓術(transcatheter arterial embolization:TAE)前後の肝細胞癌(hepatocellular carcinoma:HCC)患者において、いくつかの知見を得たので報告する。

\* 都立駒込病院放射線科

\*\* 同 肝臓内科

受付: 3年8月30日

最終稿受付: 3年10月9日

別刷請求先: 東京都文京区本駒込3-18-22(郵113)

都立駒込病院放射線科

小須田 茂

### II. 対象および方法

対象は全例慢性肝疾患例で、代償性肝硬変10例(うちHCC合併6例)、非代償性肝硬変2例(うちHCC合併1例)、慢性活動性肝炎1例(HCC合併)、特発性門脈圧亢進症1例(HCC合併なし)で合計14例(22検査)である。性別は男性8例、女性6例、年齢は33~76歳(平均61.1歳)であった。

方法は朝食禁とした患者に $^{99m}$ Tc-GSA 185 MBq(5mCi)(1ml: GSAとして3mg含有)を生理的食塩水を用いて静脈内にボーラス注入した。TAE施行例のうち、5例においてはTAE前後に本検査を行った。すなわち、TAE前、ならびにTAE後肝機能悪化時期4~7日目、あるいは肝機能回復期2~4週目に2ないし3回目の検査を行った。なお、塞栓にはゼラチンスポンジ細片と水溶性造影剤との混和液およびリピオドール2~5ml、アドリアマイシン(ADM)20~34mg、マイトマイシンC(MMC)4~14mgを用いた。

**Key words:** Chronic liver disease, Liver scintigraphy, Hepatocellular carcinoma, Transcatheter arterial embolization,  $^{99m}$ Tc-galactosyl serum albumin.

データ収集は心および肝が視野内に入るよう検出器を胸腹部前面に指向させ、 $^{99m}\text{Tc}$ -GSA 投与直後から20分まで1フレーム1分の間隔でデータ収集した。投与後5, 10, 15, 20分後に同一プリセットタイムにて肝シンチグラム像を撮像した。得られたデータをもとに、心全体および肝全体における時間放射能曲線を作成し、肝機能の指標としてLHL15を、血中からの消失指標としてHH15を算出した。すなわち、静注15分後に肝および心の単位時間あたりのカウント数をそれぞれL15およびH15, 3分後の心の単位時間あたりのカウント数をH3としたとき、 $\text{LHL15} = \text{L15}/(\text{L15} + \text{H15})$ ,  $\text{HH15} = \text{H15}/\text{H3}$ で算出した指標である。

肝機能障害の重症度を、日本肝癌研究会の臨床病期の判定基準に従って、軽症、中等症、重症の3段階に分類し、HH15およびLHL15と対比した。また、判定基準の各項目に1点から3点を与えた、全5項目の得点を合計して重症度スコアを求め、HH15およびLHL15と対比した。さらに、求めたHH15, LHL15と既存の肝機能検査値との相関性を検討した。

TAE 施行例については、HH15とLHL15のTAE前後の変化およびTAE後の経時的变化を検討した。

ほぼ同時期に施行された $^{99m}\text{Tc}$ -フチン酸による肝シンチグラムと画像上の差異を比較した。2回以上検査を行った症例では enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) 法により抗GSA抗体価を測定した。

なお、本検査実施に際し、患者本人により文書による同意を得た。

### III. 結 果

コンピュータトラブルにより1検査はHH15, LHL15の値が得られなかつた。HH15およびLHL15が得られた14症例(21検査)について、両者の関係をFig. 1に示す。肝への集積が高いほどLHL15は高値を、HH15は低値を示し、両者には有意な相関が得られた( $r=0.682$ ,  $p<0.001$ )。

肝機能障害の重症度とHH15, LHL15の分布を

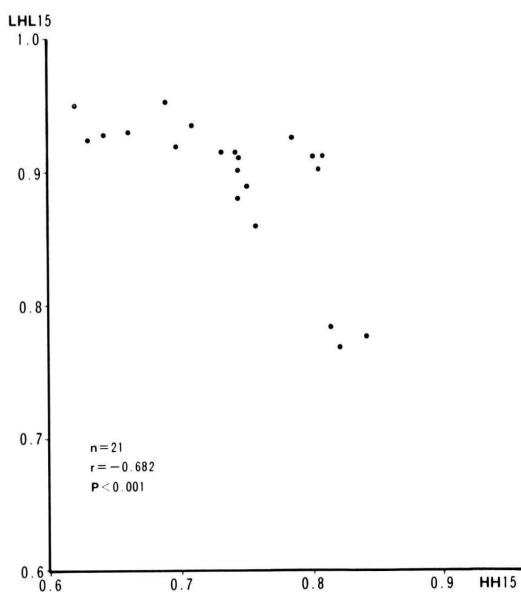
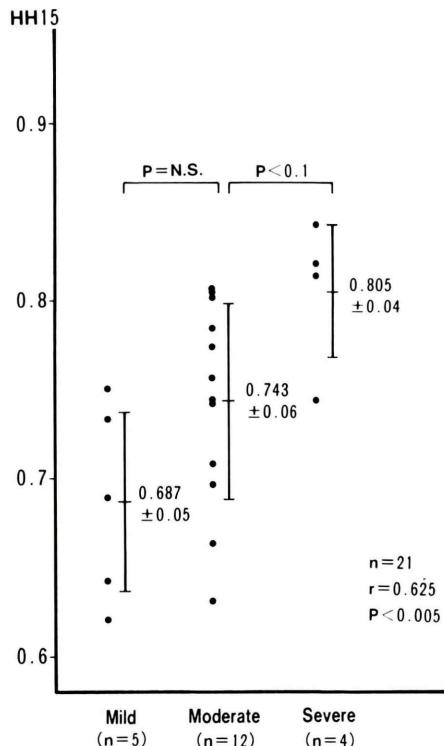
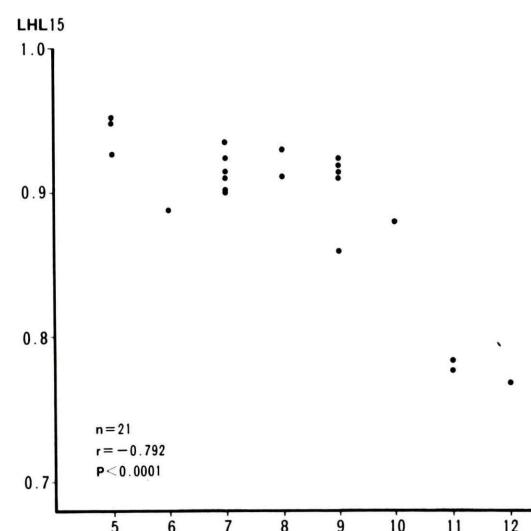
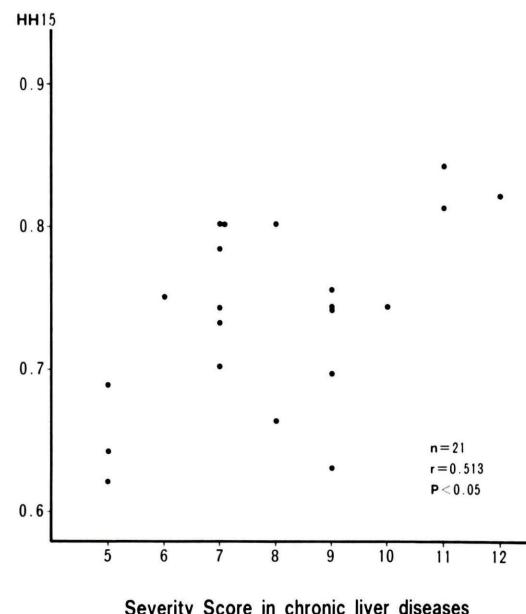
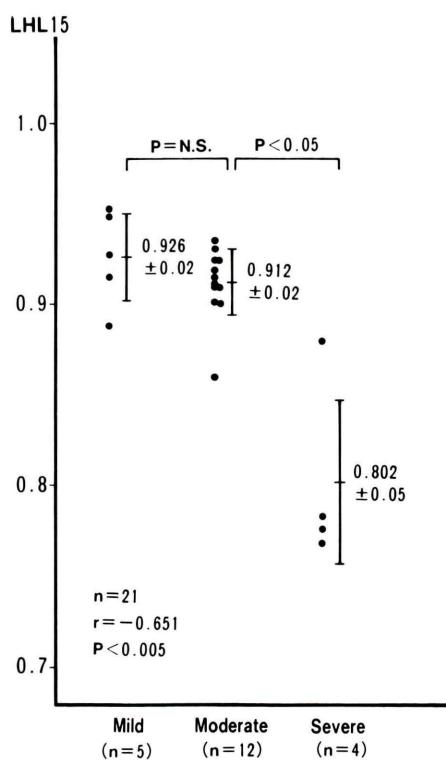


Fig. 1 Correlation between HH15 and LHL15.



Severity in chronic liver diseases  
Fig. 2 HH15 by severities of chronic liver diseases.



**Fig. 5 Correlation between LHL15 and severity score.**

Figs. 2, 3 に示す。HH15, LHL15 両者で中等症群と重症群において差がみられたが、(危険率： $p < 0.05$ ,  $p < 0.1$ ) 軽症群と中等症群間では大きな重なり合いがみられた。

重症度スコアと HH15, LHL15 の分布に関しては、10点以下と11点以上で明らかな検定差がみられた。とくに、LHL15 ではその差異が明らかであった(Figs. 4, 5)。

HH15, LHL15 と各種肝機能検査値との相関を Table 1 に示す。このうち、HH15, LHL15 は ICGR<sub>15</sub> とプロトロンビン時間に良好な相関が得られ、HH15 より LHL15 の方が良好な相関係数を示した。とくに、LHL15 と ICGR<sub>15</sub> は最も良好な相関係数が得られた ( $r = -0.849$ ,  $p < 0.0001$ )。

TAE 前後の HH15, LHL15 の経時的变化を Figs. 6, 7 に示す。GOT, GPT が急激に高値を呈

した TAE 施行後 3~7 日目に、HH15 が低下した症例が 3 例、上昇した症例が 1 例みられた。一方、LHL15 は大きな変化を示さなかった。

ほぼ同時期に施行された <sup>99m</sup>Tc-フチニ酸による

**Table 1** Correlation between GSA-indices and liver function tests

	ICGR <sub>15</sub>	Alb	Bil	PT	TTT
HH15	n=21 r=0.536 p<0.01	n=21 r=-0.058 p=N.S.	n=21 r=0.177 p=N.S.	n=21 r=-0.452 p<0.05	n=21 r=0.121 p=N.S.
	n=21 r=-0.849 p<0.0001	n=21 r=0.331 p<0.1	n=21 r=-0.539 p<0.01	n=21 r=0.615 p<0.01	n=21 r=-0.456 p<0.05
LHL15	n=21 r=-0.849 p<0.0001	n=21 r=0.331 p<0.1	n=21 r=-0.539 p<0.01	n=21 r=0.615 p<0.01	n=21 r=-0.456 p<0.05

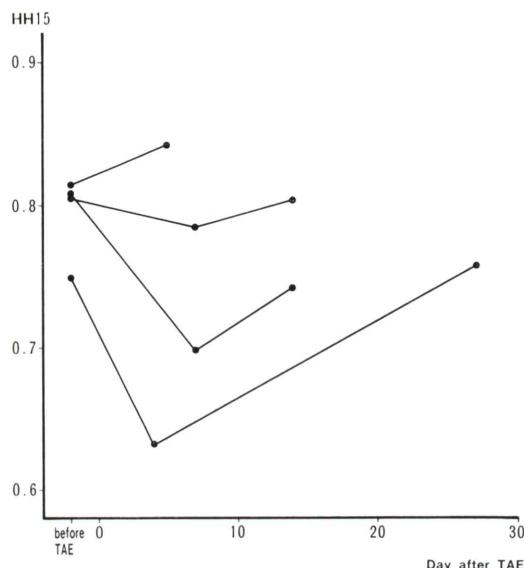


Fig. 6 Changes in HH15 before and after transcatheter arterial embolization (TAE).

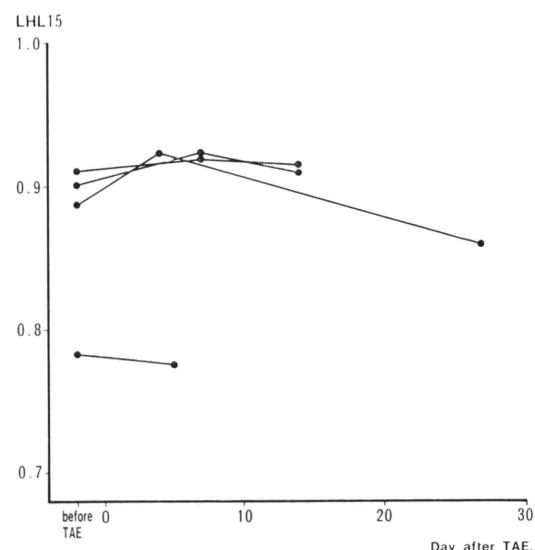


Fig. 7 Changes in LHL15 before and after trans-catheter arterial embolization (TAE).

肝シンチグラムは12例に得られたが、<sup>99m</sup>Tc-フチン酸と<sup>99m</sup>Tc-GSAによる肝シンチグラムの間に画像上の乖離は1例もみられず、前面上の比較では一致した画像が得られた。

14例(22検査)全例において、副作用は全くみられず、本剤に起因すると考えられる臨床検査値異常も認められなかった。また、抗GSA抗体の産生は1例も認められなかった(OD値0.2以下)。

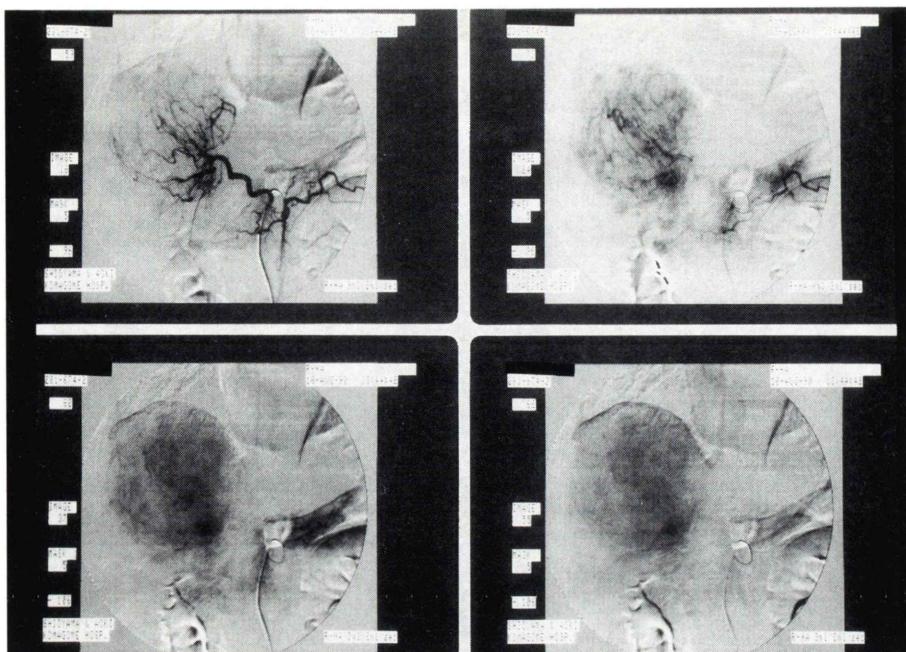
#### IV. 症 例

62歳、男性、活動性慢性肝炎、肝細胞癌合併、TAE施行例。

平成2年5月より右季肋部に肝を触知、同年7月、当院受診し、腹部超音波検査およびCT施行。



Fig. 8 Hepatic X-ray CT scan in the patient with chronic active hepatitis and hepatocellular carcinoma. Large tumors were confirmed in right posterior segment (110 mm×90 mm) and left lateral segment (60 mm×50 mm).



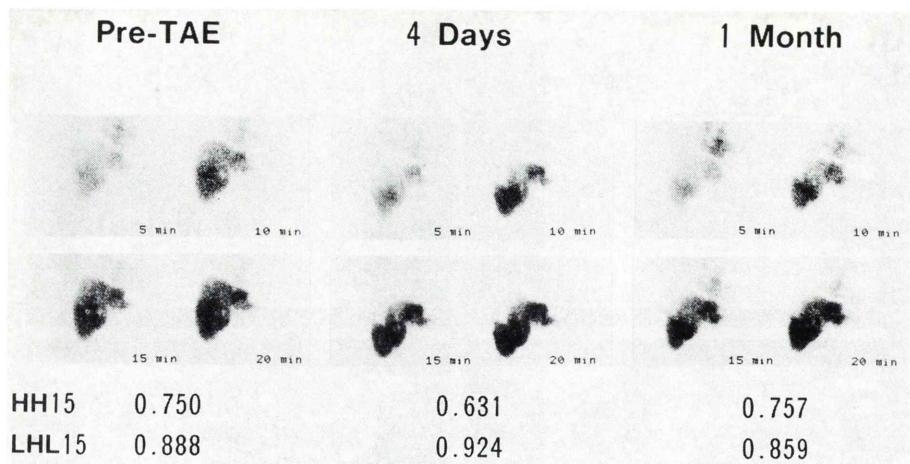
**Fig. 9** Hepatic angiography in the same patient as Fig. 8. Large tumors with hypervascularity of tumor vessels and daughter nodules ( $\phi$ : 1 cm) were confirmed in right posterior and left lateral segment.

**Table 2** Laboratory tests before and after transcatheter arterial embolization (TAE)

	Before TAE	After TAE			
		1 day	4 days	11 days	1 month
RBC	( $10^4/\text{mm}^3$ )	373	396	350	298
WBC	( $1/\text{mm}^3$ )	4,100	6,900	4,400	3,800
Plat	( $10^4/\text{mm}^3$ )	8.7	7.5	5.6	8.4
Alb	(g/dL)	3.7	3.7	3.1	2.7
GOT	(IU/l)	98	1,037	973	217
GPT	(IU/l)	121	912	1,853	266
LDH	(IU/l)	194	1,480	974	297
Al-P	(IU/l)	252	—	458	308
Bil	(mg/dL)	0.4	1.0	2.8	1.0
TTT	(U)	22.5	—	14.4	—
PT	(%)	97	—	60	—
ICGR <sub>15</sub>	(%)	23	—	—	—

右葉後区域、左葉外側区域にそれぞれ、 $110 \times 90$ ,  $60 \times 50$  mm の大きな腫瘍を認めた (Fig. 8)。さらに、S<sub>4</sub>, S<sub>6</sub> にも径 20 mm, 10 mm の娘結節がみられた。血管造影では右葉後区域、左葉外側区域に著明な腫瘍血管の増生を伴う大きな腫瘍と、径 1

cm 前後の娘結節が多数認められた (Fig. 9)。右葉の腫瘍は右横隔膜下動脈からも栄養されていた。腹腔鏡施行し、腹腔鏡下肝生検にて活動性慢性肝炎に合併した肝細胞癌肝内転移と診断された。Table 2 に各種肝機能検査値の経時的推移を示す。



**Fig. 10** The liver scintigrams before and after TAE in the same patient as Figs. 8 and 9. Each image was taken at 5, 10, 20, and 30 min after injection of  $^{99m}\text{Tc}$ -GSA.

TAE 施行の際、右肝動脈よりリビオドール 2 mL、スポンゼル細片、ADM 15 mg、MMC 5 mg を、左肝動脈より同製剤、同量を、右横隔膜下動脈よりスポンゼル細片、ADM 4 mg、MMC 2 mg を注入した。TAE 施行後、翌日より約 4 日間、血清酵素 GOT, GPT, LDH の著明な増加を認めた。蛋白合成能も徐々に低下し、アルブミンは 3.7 より 4 日目 3.1, 1か月後 2.5 g/dL と低下した。プロトロンビン時間は 97% より 4 日目 60% に低下した。

$^{99m}\text{Tc}$ -GSA スキャンにおいては、初回投与時と 2 回目施行時(4 日後)を比較した場合、HH15 は低下し、LHL15 は上昇を示し、肝機能検査値と HH15, LHL15 は必ずしも相関しなかった(Fig. 10)。

#### V. 考 察

今回、日本メジフィジックス社により開発された新しい肝スキャン製剤である  $^{99m}\text{Tc}$ -GSA はレセプター結合性放射性薬剤であり、従来の Kupffer 細胞の貪飢能を利用したコロイド製剤とは検査の原理が大きく異なる。 $^{99m}\text{Tc}$ -GSA は肝細胞膜表面に存在するレセプターである Hepatic binding protein (HBP) に特異的に結合する<sup>1~4)</sup>。

この HBP は肝細胞の種々の障害により減少し<sup>5)</sup>、その結果、 $^{99m}\text{Tc}$ -GSA を含め、結合できない脱シアル化された糖タンパク(asialoglycoprotein)は血中に停滞すると考えられている<sup>6)</sup>。したがって、 $^{99m}\text{Tc}$ -GSA による肝スキャンはレセプター量を反映した肝実質細胞の機能総量を測定しうると考えられ、全く新しい肝機能予備能の指標となると予想される<sup>2~4, 7~9)</sup>。

$^{99m}\text{Tc}$ -GSA の動態は、投与後早期には肝血流の影響を受け、ある程度の時間を経る時にレセプター総量によって規定されると考えられる。今回取り上げた指標 HH15 および LHL15 は、投与後 15 分における肝集積および血中残存量から計算されるものであり、肝機能障害の重症度が軽症である時、この時間での肝集積がすでにプラトーに近いことも考え併せると、これらの指標は、肝血流よりもレセプター総量を反映するものと考えられる。

今回の検討では血中クリアランスの指標である HH15 と肝集積の指標である LHL15 は比較的良好な相関を示し ( $r = -0.682$ )、いずれも肝機能障害の重症度分類および重症度スコアと相関がみられた。また、各種肝機能検査値との対比検討では血清アルブミン、ビリルビン値、チモール混濁試

験(TTT)との相関は低かったものの、ICG 15分停滞率とプロトロンビン時間とは比較的良好な相関が得られた。とくに、LHL15はICGR<sub>15</sub>と最もよく相関( $r=-0.849$ ,  $p<0.0001$ )したことから、<sup>99m</sup>Tc-GSAは工藤、河らの報告<sup>2,3,7~9)</sup>のごとく、慢性肝疾患の肝機能予備力を評価しうると考えられた。今回の検討では症例数も少なく、肝細胞機能を最もよく反映するとされる ICG 最大除去率(ICGR<sub>max</sub>)やヘパプラスチンテストとの対比検討は行えなかつたが、今後さらなる検討が必要であろう。

肝機能障害の重症度分類、重症度スコア、各種肝機能との対比において、HH15より LHL15の方が相関係数が高く、LHL15の方が良好な指標と思われた。HH15の相関係数が低かった理由として、<sup>99m</sup>Tc-GSAの血中クリアランス指標として心臓のカウント数のみですべてを代表できないこと、心臓の関心領域における大動脈、肺動脈の影響、心臓の位置や大きさなどの解剖学的個人差などが挙げられよう。

肝機能障害の重症度分類では重症群と軽症・中等症群の鑑別は HH15, LHL15により可能と思われたが、軽症群と中等症群の鑑別はやや困難と思われた。この点、Vera ら<sup>10)</sup>は非線型コンパートメントモデルによる解析を行い、患者の予後や既存の肝機能指標と相關する指標を開発している<sup>11)</sup>。このような定量的解析を行えば、より精度の高い肝機能障害の分類が可能となると期待されている。

今回の症例のうち、TAE 前後に<sup>99m</sup>Tc-GSA スキャンのデータが得られたのは 4 例であったが、一定の傾向はみられず、LHL15 はほとんど不变であった。TAE 直後にみられた急激な血清酵素の増加は正常細胞の障害より、むしろ肝細胞癌の障害、壞死を反映していると思われる。<sup>99m</sup>Tc-GSA が肝実質細胞数を反映することを考えると、LHL15 がほとんど不变であったことは、<sup>99m</sup>Tc-GSA スキャンが残存正常肝細胞の肝機能予備力を正しく評価している可能性を示している。しかし、TAE が非癌部肝実質細胞に障害を与えるこ

とも報告されており<sup>12)</sup>、検査日の検討を含めて今後さらに症例を重ねて検討すべき問題である。

## VI. まとめ

<sup>99m</sup>Tc-GSA を用いた肝スキャンによる定量的評価は、慢性肝疾患の肝機能予備能の新しい指標となる可能性が示唆された。

副作用は全例において認められなかった。

## 文 献

- 1) Vera DR, Stadalnik RC, Krohn KA: Technetium-99m Galactosyl-Neoglycoalbumin: preparation and preclinical studies. J Nucl Med **26**: 1157-1161, 1985
- 2) 工藤正俊、藤堂彰男、池窪勝治、他：肝細胞膜レセプター結合性放射性薬剤 <sup>99m</sup>Tc 標識 Galactosyl Neoglycoalbumin による肝機能評価の基礎的検討と臨床応用。核医学 **24**: 1653-1662, 1987
- 3) 工藤正俊、藤堂彰男、池窪勝治、他：肝細胞膜表面 asialoglycoprotein receptor 結合性標識合成糖タンパクによる肝機能予備力診断能の評価。肝臓 **28**: 1277-1286, 1987
- 4) 工藤正俊、藤堂彰男、池窪勝治、他：<sup>99m</sup>Tc 標識合成糖タンパクによる肝細胞膜レセプターのインビボ定量。映像情報 **22**: 450-456, 1990
- 5) Sawamura T, Kawasato S, Shiozaki Y, et al: Decrease of a hepatic binding protein specific for asialoglycoproteins with accumulation of serum asialoglycoproteins in galactoseamine treated rats. Gastroenterology **81**: 527-533, 1981
- 6) Marshall JS, Green AM, Pensky J, et al: Measurement of circulating desialylated glycoproteins and correlation with hepatocellular damage. J Clin Invest **54**: 555-562, 1974
- 7) 久保田佳嗣、小島通真、羽間 弘、他：アシアロ糖タンパク—アシアロ糖タンパク受容体系を応用した新しい肝機能検査法の開発—第1報 <sup>99m</sup>Tc ネオ糖タンパクによる肝イメージングの検討—。核医学 **23**: 889-905, 1986
- 8) 河 相吉、羽間 弘、久保田佳嗣、他：アシアロ糖タンパク—アシアロ糖タンパク受容体系を応用した新しい肝機能検査法の開発—第2報 標識ネオ糖タンパクのクリアランス定量性における検討—。核医学 **23**: 907-916, 1986
- 9) 羽間 弘、河 相吉、久保田佳嗣、他：アシアロ糖タンパク—アシアロ糖タンパク受容体系を応用した新しい肝機能検査法の開発—第3報 <sup>99m</sup>Tc 標識ネオ糖タンパククリアランス曲線解析による肝機能検査法の検討—。核医学 **23**: 917-925, 1986
- 10) Vera DR, Krohn KA, Stadalnik RC, et al: Tc-99m galactosyl-neoglycoalbumin: In vitro characteriza-

- tion of receptor-mediated binding. *J Nucl Med* **25**: 779-787, 1984
- 11) Stadalnik RC, Vera DR, Woodle ES, et al: Technetium-99m NGA functional hepatic imaging: Preliminary clinical experience. *J Nucl Med* **26**: 1233-1242, 1985
- 12) 長谷川正和, 佐古正雄, 広田省三: 肝細胞癌に対する動脈塞栓療法の臨床的研究——各種塞栓剤による治療効果並びに肝予備能に及ぼす影響——. 日本医放会誌 **48**: 328-341, 1988