

《原 著》

^{133}Xe および $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -phytate を用いた抗癌剤 持続動注症例における肝血流動態の評価

中 村 一 彦*

要旨 肝細胞癌 3 例, 術後肝細胞癌再発 1 例, 転移性肝癌 16 例を対象として, 手術時もしくは経皮的に留置された抗癌剤持続動注用皮下リザーバーより, ^{133}Xe 生理食塩液を注入し, 腫瘍部および非腫瘍部における局所肝血流量を測定した. 同時に $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -phytate を静注し, 腫瘍部, 非腫瘍部各部位における肝動脈血流・門脈血流成分比を算出した.

^{133}Xe クリアランス法より求めた局所肝血流量は, 腫瘍部, 非腫瘍部ともに抗癌剤持続動注による治療経過に伴って一定の変化を示さなかった.

$^{99\text{m}}\text{Tc}$ -phytate の時間一放射能曲線より得られた肝動脈血流成分比は, これまでの報告と同様に腫瘍部において有意に高かった.

また, 腫瘍縮小率と腫瘍部肝動脈血流量との間には有意な負の相関がみられ, 抗癌剤持続動注による縮小率の高かった症例では肝動脈血流の減少がみられた.

(核医学 29: 377-383, 1992)

I. はじめに

放射性同位元素を用いた肝循環動態の解析はこれまでに各種の方法が試みられている^{2,4-8)}. 今回, 抗癌剤持続動注症例を対象として ^{133}Xe および $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -phytate を同時に用いることによって, 肝血流量の定量と肝動脈血流・門脈血流成分比の測定を腫瘍部, 非腫瘍部において行った. そして, 腫瘍部肝動脈血流量と抗癌剤の抗腫瘍効果との関係について検討した.

II. 対象および方法

1. 対 象

当科において, 昭和 63 年 7 月より平成 2 年 2 月までの間に ^{133}Xe および $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -phytate による

肝血流分析は 32 症例行っており, このうち, X 線 CT 上最大径が 2 cm 以上の肝腫瘍が認められる 20 例を対象とした. 年齢は, 49~77 歳, 平均 63.7 歳で, 男性 13 例, 女性 7 例である. 20 例の肝腫瘍症例の内訳は, 肝細胞癌 3 例, 術後肝細胞癌 1 例, 転移性肝癌 16 例 (胃癌 4 例, 結腸癌 8 例, 直腸癌 1 例, 胆嚢癌 1 例, 三管合流部胆管癌 1 例, 乳癌 1 例) である. Implantable drug infusion system (以下, リザーバー) の留置方法は, 13 例が手術開腹時に胃・十二指腸動脈より固有肝動脈へカテーテルを挿入, 腹壁皮下にリザーバーが埋没されており, 他の 7 例は左鎖骨下動脈分枝より固有肝動脈へカテーテルを挿入, 左前胸壁皮下にリザーバーが埋め込まれている. 投与された抗癌剤は 5FU および CDDP を主としており, 投与量は, 5FU 250 mg と CDDP 10~20 mg を 1 回投与量としてほぼ週 1 回のリザーバーからの動注が行われている. 肝血流分析の施行された回数は, 4 回 2 例, 3 回 4 例, 2 回 6 例, 残る 8 例は 1 回であり, 複数回行われた症例における検査間隔はほぼ 4 か月である.

* 鳥取大学医学部放射線科

受付: 3 年 8 月 7 日

最終稿受付: 3 年 12 月 27 日

別刷請求先: 米子市西町 36-1 (☎ 683)

鳥取大学医学部放射線科

中 村 一 彦

2. 方 法

ガンマ・カメラは日立製 γ -view T を，データ処理装置は，日立製 HARP system および東芝製 GMS-55U を使用した。

1) ^{133}Xe による局所肝血流量測定

皮下リザーバーより ^{133}Xe 注射液 370 MBq を注入，直後より 64×64 のマトリックスにて 2 秒/フレームで 120 フレームのデータ収集を行った。肝腫瘍部および非腫瘍部におおの関心領域を設定し，各部位での ^{133}Xe の洗い出し曲線を得た (Fig. 1)。Fig. 2 に ^{133}Xe の dynamic image と設定された関心領域および同一症例の肝 CT 像を提示する。なお，腫瘍部，非腫瘍部の関心領域は，各症例とも，2) における設定部位と同一部位になるように可能な限り肝右葉に設定した。得られた計数値を自然対数に変換し，最小二乗法により勾配 k を算出し，この k 値から Lassen ら¹⁾ の式に従って局所肝血流量を得た。

$$\text{局所肝血流量} = 100 \cdot k \cdot \lambda / \rho \text{ (ml/100 g/min)}$$

λ : ^{133}Xe の血液-肝組織分配係数 ($=0.74$)³⁾

ρ : 肝比重 ($=1.02$)³⁾

2) $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -phytate による肝動脈血流・門脈血流成分比

続いて $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -phytate 370 MBq を肘静脈より急速静注し， 64×64 のマトリックスにて 1 秒/フレームで 100 フレームのデータ収集を行った。関心領域を肝，左心室および左腎に設定し，各部位での時間-放射能曲線を得た (Fig. 3)。肝における関心領域は，1) と同様，肝全体，腫瘍部および非腫瘍部に設定した。なお，腫瘍部，非腫瘍部の関心領域は，各症例とも可能な限り大動脈および下大静脈の影響を避けるような肝右葉に設定した。平田ら⁴⁾ の方法の変法により，肝動脈血の流入開始点 (ta) は左心室のピーク点に，門脈血の流入開始点 (tp) は左腎のピーク点に設定し，ta および tp からおおの 5 秒間に増加した総カウント数を，肝動脈血流成分 (A) および門脈血流成分 (P) とし，肝動脈血流成分比は $A/A+P$ ，門脈血流成分比は $P/A+P$ で算出した。

3) 抗癌剤持続動注に伴う腫瘍縮小率の測定

腫瘍縮小率は，各シンチグラフィとほぼ同時期に行われた X 線 CT および治療開始前に行われた X 線 CT の 2 者間の変化から算出した。固形

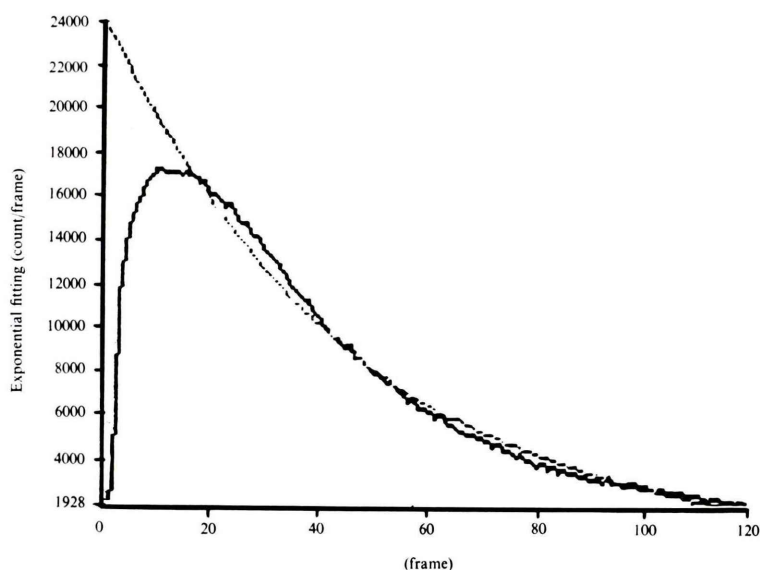


Fig. 1 Washout curve of ^{133}Xe .

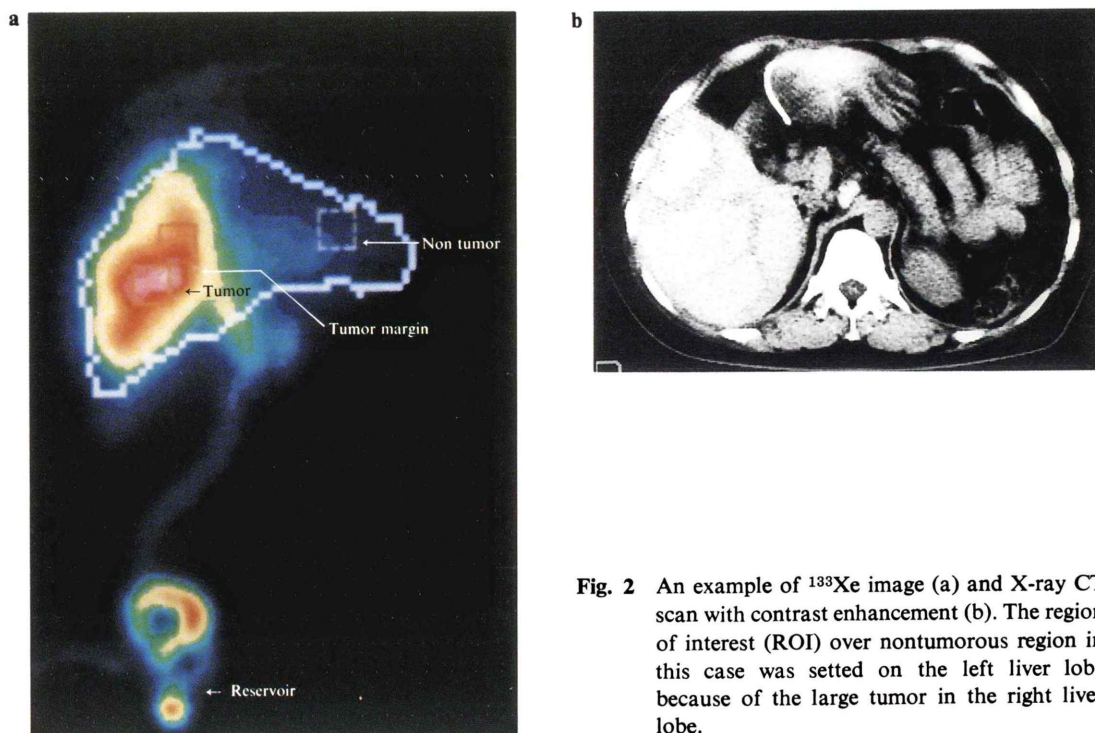


Fig. 2 An example of ^{133}Xe image (a) and X-ray CT scan with contrast enhancement (b). The region of interest (ROI) over nontumorous region in this case was settled on the left liver lobe because of the large tumor in the right liver lobe.

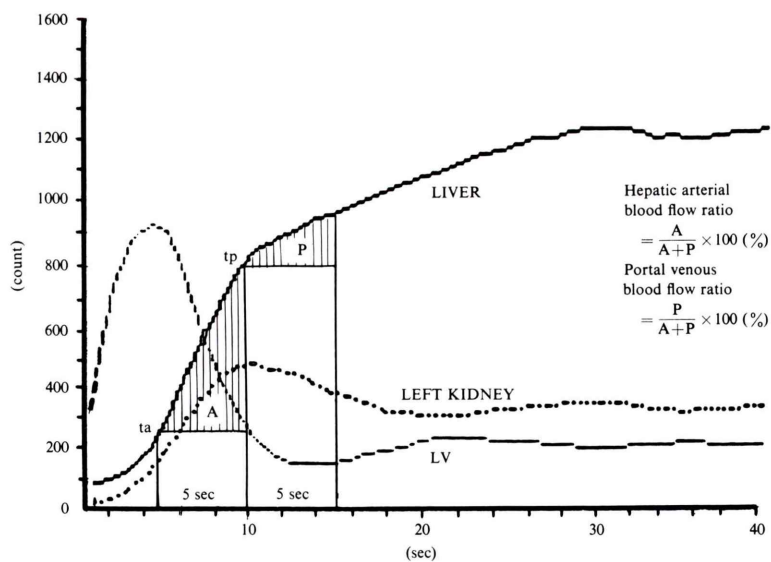


Fig. 3 Time activity curve of $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -phytate and analysis of hepatic blood flow.

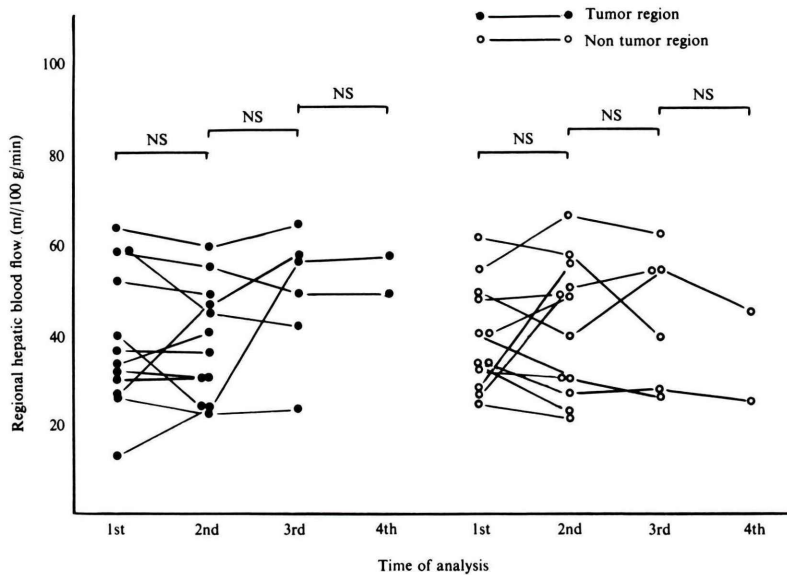


Fig. 4 The changes of the regional hepatic blood flow during continuous hepatic arterial infusion chemotherapy (Two cases were examined four times, four cases were three times and six cases were twice).

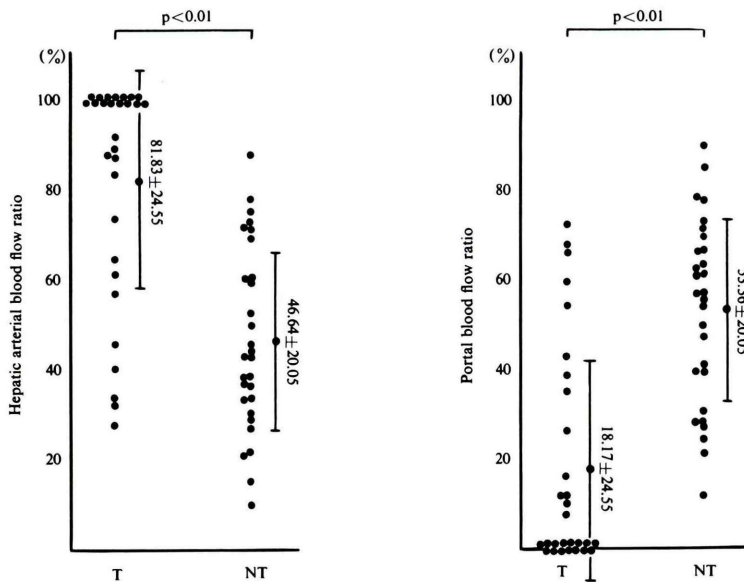


Fig. 5 Comparison between tumor region and nontumor region of the blood flow ratio.

癌化学療法直接効果判定基準に従い、腫瘍面積の計測は、腫瘍長径とそれに直角に交わる最大径の積で行い、縮小率は、 $[(\text{治療前の積} - \text{治療後の積}) / \text{治療前の積}] \times 100\%$ として算出した。なお、治療経過中にある場合は、 $[(\text{前回の積} - \text{今回の積}) / \text{前回の積}] \times 100\%$ で算出した。X線 CT がシンチグラフィとほぼ同時期に行われていない場合は、評価対象より除外した。

さらに、前述した ^{133}Xe クリアランス法により測定された局所肝血流量と、肝動脈血流成分比または門脈血流成分比との積から、肝腫瘍部および非腫瘍部での各肝動脈血流量、門脈血流量を算出し、腫瘍縮小率との相関をみた。

III. 結 果

1. 抗癌剤持続動注に伴う局所肝血流量の変化

肝血流分析を複数回施行した例で、抗癌剤持続動注による変化をみた。局所肝血流量は、腫瘍部、非腫瘍部間での有意な差は認められず、治療経過に伴う変化も一定していなかった (Fig. 4)。

2. 腫瘍部、非腫瘍部間での肝動脈血流成分比および門脈血流成分比の比較

$^{99\text{m}}\text{Tc}$ -phytate の時間-放射能曲線より得られた肝動脈血流成分比および門脈血流成分比を腫瘍部、非腫瘍部間で比較、検討した。腫瘍部肝動脈血流成分比の平均は $81.83 \pm 24.55\%$ と非腫瘍部肝動脈血流成分比の平均 $46.64 \pm 20.05\%$ より有意に高い結果が得られた ($p < 0.01$)。一方、門脈血流成分比は腫瘍部平均 $18.17 \pm 24.55\%$ 、非腫瘍部平均 $53.36 \pm 20.05\%$ と非腫瘍部において有意に高い値を呈した ($p < 0.01$) (Fig. 5)。なお、対象として検討可能であった 29 回の施行回数中 15 回において、腫瘍部での肝動脈血流成分比 100%、門脈血流成分比 0% を呈した。

3. 局所肝血流量と腫瘍縮小率との相関

肝血流分析と X 線 CT がほぼ同時期に行われており、腫瘍部局所肝血流量と腫瘍縮小率との相関をみることできた 19 症例、25 回検査を検討した。検討可能であった 25 回の肝血流分析は、4 回施行した 2 例のうち 1 例の 4 回と他の 1 例の 3

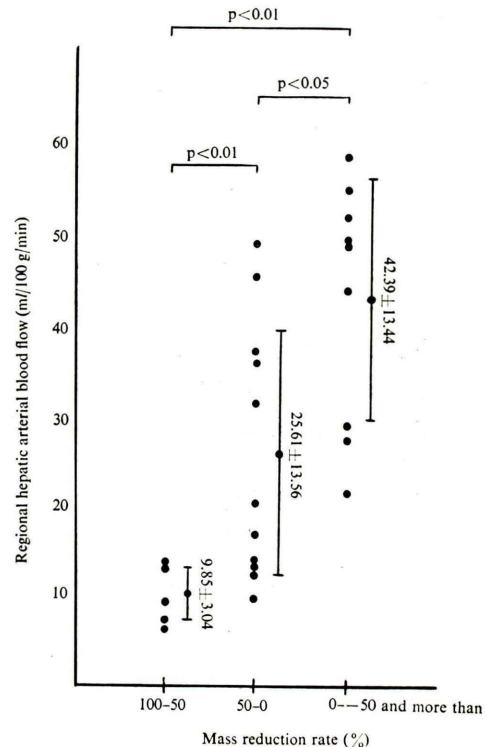


Fig. 6 Correlation between regional hepatic arterial blood flow of tumor region and mass reduction rate.

回、3 回施行した 4 例のうち 2 例の 2 回ずつと残る 2 例の 1 回ずつ、2 回施行した 6 例のうち 1 例の 2 回と 3 例の 1 回ずつおよび 1 回施行例 8 例のうちの 7 例が相当する。腫瘍部局所肝血流量と腫瘍縮小率との関係を検討した結果、両者の間には明らかな相関は得られなかったが、腫瘍部肝動脈血流量と腫瘍縮小率との間には有意な負の相関がみられた。すなわち、縮小率の高い腫瘍ほど、腫瘍部での肝動脈血流量が少なかった (Fig. 6)。なお、Fig. 6 の腫瘍縮小率 0~ -50% 以上に分類される 9 症例には、-50% 以上の縮小率すなわち腫瘍が 2 倍以上に増大した 2 症例も含まれている。

IV. 考 察

放射性希ガスによる局所肝血流量測定は、1964 年に Rees ら⁵⁾ の報告に始まり、わが国では柏木ら²⁾ の報告にみることができる。また、 ^{133}Xe の

肝組織への注入経路も種々の経路が用いられている。肝動脈より直接肝臓に注入された ^{133}Xe はその血液-肝組織分配係数に従って肝組織に拡散し、肝静脈へ流出する。肝組織内において、 ^{133}Xe は肝動脈および門脈双方から流入してくる血流量すなわち類洞への流入血流量に依存して肝組織から washout されると考えられる。したがって、 ^{133}Xe の肝組織での washout を計測すれば肝組織血流量が測定でき、これは、放射性希ガス組織クリアランス法として知られている²⁾。

放射性コロイドを用いた肝血流動態の分析も従来より種々の方法で試みられているが、今回著者は、Sarper ら⁶⁾、平田ら⁴⁾の方法の変法により肝動脈血流・門脈血流成分比の測定を行った。平田らと異なり、著者の症例では肝動脈血の流入開始点 (ta) から門脈血の流入開始点 (tp) までの最短症例が 5 秒であったため、おのおのの開始点より増加した総カウント数は 5 秒間を計測した。

柏木ら²⁾は、前述の ^{133}Xe 組織クリアランス法より得られた ^{133}Xe の洗い出し曲線から肝組織血流量の肝内分布を表示するファンクショナルイメージを得、肝癌例においては、非癌部に比し癌部の血流量が豊富であったと報告している。

著者は、腫瘍部での肝動脈血流に注目し、 $^{99\text{m}}\text{Tc-phytate}$ の時間-放射能曲線より肝動脈血流・門脈血流成分比を算出し、腫瘍部、非腫瘍部間での肝動脈血流成分比を比較したところ、腫瘍部の方が有意に高い結果が得られた。また、門脈血流成分比は非腫瘍部において有意に高かった。なお、対象とした 29 回の血流分析施行回数中 15 回において、腫瘍部での肝動脈血流成分比が 100% であった。

また、腫瘍部における門脈血流成分比は 18% とやや高い結果であったが、設定された関心領域内に僅かに正常肝組織が含まれた症例の結果が反映されているものと考えられた。反対に、非腫瘍部における門脈血流成分比は 53% とやや低い結果が得られたが、その原因として、対象症例は転移性肝癌症例が多く、その多くは多発転移であるために、設定された関心領域内に CT 上でも同定

不可能な微小転移巣が存在し、その血流動態が反映された可能性があること、肝硬変症例が含まれていたことなどが考えられた。

さらに、抗癌剤持続動注による局所肝血流量の変化を検討した結果、腫瘍部肝動脈血流量と腫瘍縮小率との間には負の相関が得られた。これは、縮小率の高い腫瘍では、反復する抗癌剤の動注に伴う血管内皮障害がより高度に生じており、その結果、腫瘍局所血流量減少をきたしたためと推測された。なお、腫瘍縮小率 100% は、腫瘍の消失を意味しているが、この場合の腫瘍部関心領域は、前回での設定領域とほぼ同部位に設定した。

V. 結 語

術後肝細胞癌および転移性肝癌症例を対象として、肝血流動態の解析を ^{133}Xe および $^{99\text{m}}\text{Tc-phytate}$ を用いて評価した。その結果、

1) 抗癌剤持続動注による治療経過に伴う局所肝血流量の変化は一定していなかった。

2) $^{99\text{m}}\text{Tc-phytate}$ 時間-放射能曲線より得られた肝動脈血流・門脈血流成分比の検討では肝腫瘍部の肝動脈血流が増加していた。

3) 腫瘍部局所肝動脈血流量と腫瘍縮小率との間には負の相関が得られた。これは、抗癌剤持続動注による縮小率の高い腫瘍ほど、動注に伴う腫瘍壊死などの腫瘍局所血流量減少をきたす変化がより高度に生じているためと推測され、効果判定への有用性が示唆された。

謝辞：稿を終えるにあたり、ご指導、ご校閲を賜りました恩師太田吉雄教授に深甚なる謝意を表します。直接ご指導をいただきました松江市立病院放射線科謝花正信先生ならびに東京慈恵会医科大学放射線医学教室川上憲司助教授に深い謝意を表します。研究の機会を与えて下さった本学第一外科学教室浜副隆一講師に感謝いたします。また、ご協力いただいた多くの教職員、核医学検査室の方々に感謝いたします。

文 献

- 1) Lassen NA, Munck O: The cerebral blood flow in man determined by the use of radioactive Krypton. *Acta Physiol Scand* 33: 30-49, 1955

- 2) 柏木 徹, 小泉岳夫: 放射性希ガスの肝循環への応用. 肝胆膵 **12**: 701-709, 1986
- 3) Conn HL: Equilibrium distribution of radioxenon in tissue: xenon-hemoglobin association curve. J Appl Physiol **16**: 1065-1070, 1961
- 4) 平田和文, 遠藤 浩, 仁科恭一郎, 他: $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -phytate を用いた各種肝疾患における肝血流動態の分析. 肝臓 **26**: 74-79, 1985
- 5) Rees JR, Redding VJ, Ashfield R: Hepatic blood-flow measurement with xenon 133. Lancet **2**: 562-563, 1964
- 6) Sarper R, Fajman WA, Rypins EB, et al: A non-invasive method for measuring portal venous/total hepatic blood flow by hepatosplenic radionuclide angiography. Radiology **141**: 179-184, 1981
- 7) 浜本 研, 安原美文, 伊東久雄, 他: 放射性コロイドによる肝循環検査. 肝胆膵 **12**: 695-700, 1986
- 8) Flowerdew ADS, McLaren MI, Fleming JS, et al: Liver tumour blood flow and responses to arterial embolization measured by dynamic hepatic scintigraphy. Br J Cancer **55**: 269-273, 1987

Summary

Hepatic Blood Flow in Patients Treated by Continuous Hepatic Artery Infusion Chemotherapy

Kazuhiko NAKAMURA

Department of Radiology, Tottori University School of Medicine

Hepatic blood flow in tumor and nontumor regions was studied in four patients with hepatocellular carcinoma and in 16 patients with metastatic liver tumors. The regional hepatic blood flow was measured with the tissue clearance of ^{133}Xe delivered through the implantable drug infusion system. The regional hepatic arterial/portal blood flow ratio was also measured by means of intravenous injection of $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -stannous phytate. Mean hepatic arterial blood flow ratio of tumor regions was higher than that of nontumor regions ($81.83 \pm 24.55\%$ vs. $46.64 \pm 20.05\%$; $p < 0.01$). This result suggests that hepatic arterial blood flow is increased

in tumor regions of the liver. In tumor regions, the regional blood flow of the hepatic artery was inversely correlated with the mass reduction rate. In the lesions that showed a higher mass reduction rate by the continuous drug infusion treatment, the endothelial damage of the arterial wall and tumor necrosis seem to decrease blood flow. From this study, measurement of regional hepatic blood flow and hepatic arterial/portal blood flow ratio may be useful to evaluate the effectiveness of treatment for hepatic tumors.

Key words: ^{133}Xe , Hepatic hemodynamics, Liver tumor, Implantable drug infusion system.