

《原 著》

原発性胆汁性肝硬変における肝胆道機能

—^{99m}Tc-PMT 肝胆道シンチグラフィによる検討—

今 井 幸 紀*

要旨 原発性胆汁性肝硬変 (PBC) 15 症例に対して ^{99m}Tc-N-pyridoxyl-5-methyltryptophan (^{99m}Tc-PMT) 肝胆道シンチグラフィを施行し、同疾患の肝機能および胆囊機能の変化と組織学的進行度との関連について検討した。stage I では ^{99m}Tc-PMT 肝摂取率および肝排泄率の低下は認めなかった。stage II から IV へと進行するとともに肝摂取率の低下を認め、^{99m}Tc-PMT 肝摂取率の算出は PBC における組織学的進行度の一指標となり得ると考えられた。肝排泄率の変化については stage の進行との関連は乏しかった。PBCにおいては高頻度に胆囊収縮率の低下を認め、また early stage でも胆囊収縮率の低下は認められ、同疾患の病態を考えるうえで興味がもたれた。

(核医学 31: 249-256, 1994)

I. はじめに

原発性胆汁性肝硬変 (以下 PBC) は慢性肝内胆汁うっ滞を特徴とする原因不明の疾患である。本症は中年以後の女性に好発し、患者血清中に抗ミトコンドリア抗体が高頻度に検出される。組織学的には肝内小葉間胆管の慢性非化膿性破壊性胆管炎および小葉間胆管の消失を特徴とする¹⁾。

近年、PBC における胆管障害の免疫学的機序や各種薬剤による治療についての報告は数多くみられるが、本症における機能的な変化についての報告は少ない^{2~4)}。肝胆道シンチグラフィを用いると、核種の肝実質の摂取、排泄機能および胆道系の胆汁排泄機能といった複数の機能を非侵襲的に、イメージングとしてまた定量化して表現できる。Keeffe ら⁵⁾や Aburano ら⁶⁾は ^{99m}Tc-imino-di-acetic acid (IDA) を用いて、PBC 患者のシンチ

グラフィ所見についての検討を行っている。今回著者は PBC 症例に対して ^{99m}Tc-N-pyridoxyl-5-methyltryptophan (^{99m}Tc-PMT) 肝胆道シンチグラフィを施行し、同疾患の肝機能および胆囊機能の変化と組織学的進行度との関連について検討を行った。

II. 対象ならびに方法

対象は PBC 15 症例で、その臨床像を Table 1 に示した。14 例が女性、年齢は 42~70 歳で平均 50 歳、無症候性 PBC が 4 例で症候性は 11 例である。血清抗ミトコンドリア抗体は 14 例で陽性であった。全例において HCV-RNA ないし HCV 抗体(第二世代)は陰性であった。病理組織学的進行度は経皮的針生検により得た肝組織所見より、Ludwig らの分類に従い求め⁷⁾、stage I 3 例、stage II 3 例、stage III 5 例、stage IV 4 例であった。15 例中 3 例に胆囊結石症の合併を認めた。対照として健常人 7 例に対して同様にシンチグラフィを施行した。

方法は、空腹時に ^{99m}Tc-PMT 150 MBq を急速静注し、その直後より角型大視野 ガンマカメラ (SNC 510R) にて 5 分間隔で撮像し、128×128 マ

* 埼玉医科大学第三内科

受付：5年11月16日

最終稿受付：6年1月14日

別刷請求先：埼玉県入間郡毛呂山町毛呂本郷 38

(番 350-04)

埼玉医科大学第三内科

今 井 幸 紀

Table 1 Clinical and laboratory features of patients with primary biliary cirrhosis

Patient No.	Sex/Age (yr)	Symptom	T-Bil (mg/dl)	ALP/γ-GTP (IU/L)	AMA	Pathologic stage	Gall stone	Treatment
1	F/44	S	0.4	361/226	+	I	—	—
2	F/50	S	0.4	877/85	+	I	—	—
3	F/43	A	0.7	190/81	+	I	—	—
4	F/49	S	1.1	1384/532	—	II	+	UDCA
5	F/51	A	0.7	359/173	+	II	—	—
6	F/56	S	0.4	679/141	+	II	+	UDCA
7	F/43	S	13.6	864/216	+	III	+	UDCA
8	F/43	S	10.7	793/253	+	III	—	UDCA
9	M/70	A	0.2	573/191	+	III	—	UDCA
10	F/49	A	1.3	2493/1089	+	III	—	—
11	F/59	S	1.2	1044/342	+	III	—	—
12	F/51	S	0.8	445/128	+	IV	—	UDCA
13	F/45	S	8.5	517/103	+	IV	—	UDCA
14	F/52	S	2.9	694/188	+	IV	—	—
15	F/42	S	1.7	1125/243	+	IV	—	UDCA

S=Symptomatic, A=Asymptomatic, AMA=Antimitochondrial Antibody, UDCA=Ursodeoxycholic acid

トリックスで 20 秒間隔、60 分間データ処理装置(シンチパック 7000)に収録、得られた画像より肝全体、右葉および左葉に閑心領域を設定した。肝全体については胆嚢部分と肝内胆管に重ならないように設定し、右葉および左葉については、それぞれ 64 ピクセルの正方形を閑心領域とした。これらより肝全体、右葉および左葉の時間放射能曲線(ヘパトグラム)を作成し、^{99m}Tc-PMT の肝での摂取排泄について解析した(Fig. 1)。ヘパトグラムの解析は久田らの方法に従い⁸⁾、排泄曲線をコンピュータにて指数関数近似し Ke を求め、さらに排泄曲線とともに曲線の差より得た摂取曲線を指数関数近似し Ku を算出した。摂取率、排泄率は $T_{1/2} = \log 2/K$ よりともに $T_{1/2}$ にて表した。

さらに^{99m}Tc-PMT 静注 60 分後にセオスニン 20 μ g を筋注し、その後 30 分間データ収録を続け、胆嚢部分の放射能値を測定した。胆嚢収縮については Fig. 2 に示すように収縮完了時が明らかな場合には、その時点の放射能値を用い、セオスニン筋注後に放射能値が明らかな低下をみない例では、セオスニン筋注 15 分後の放射能値を用いて胆嚢収縮率を算出した。収縮率は以下の式に従って算出した⁹⁾。

$$\text{胆嚢収縮率} (\%) = (\text{収縮前胆嚢部放射能値} -$$

(収縮後胆嚢部放射能値) / 収縮前胆嚢部放射能値 $\times 100$

平均値はすべて mean \pm SD で表した。有意差の検定は unpaired t-test を用い、危険率 5% 以下を有意とした。

III. 結 果

PBC 各症例、対照例における、肝全体、右葉および左葉の^{99m}Tc-PMT 肝摂取率、排泄率、胆嚢収縮率の結果を Table 2 に示した。また、各 stage ごとの肝全体の肝摂取率、排泄率、胆嚢収縮率の結果を Fig. 3 に示した。

1) ^{99m}Tc-PMT 肝摂取率

各 stage ごとの肝全体の平均肝摂取率は stage I 1.58 ± 0.10 min, stage II 2.04 ± 0.11 min, stage III 2.37 ± 0.11 min, stage IV 3.44 ± 0.21 min であった。stage I では対照例 (1.75 ± 0.24 min) に比して肝摂取率の低下は認めなかった。stage II, stage III, stage IV ではそれぞれ対照に比して有意な肝摂取率の低下を示し ($p < 0.05$, $p < 0.01$, $p < 0.01$)、さらに各 stage 間においても有意差を認め、組織学的進行度と肝摂取率の低下との関連を認めた。

各 stage ごとの右葉、左葉の平均肝摂取率は stage I 1.67 ± 0.07 min, 1.75 ± 0.25 min, stage II

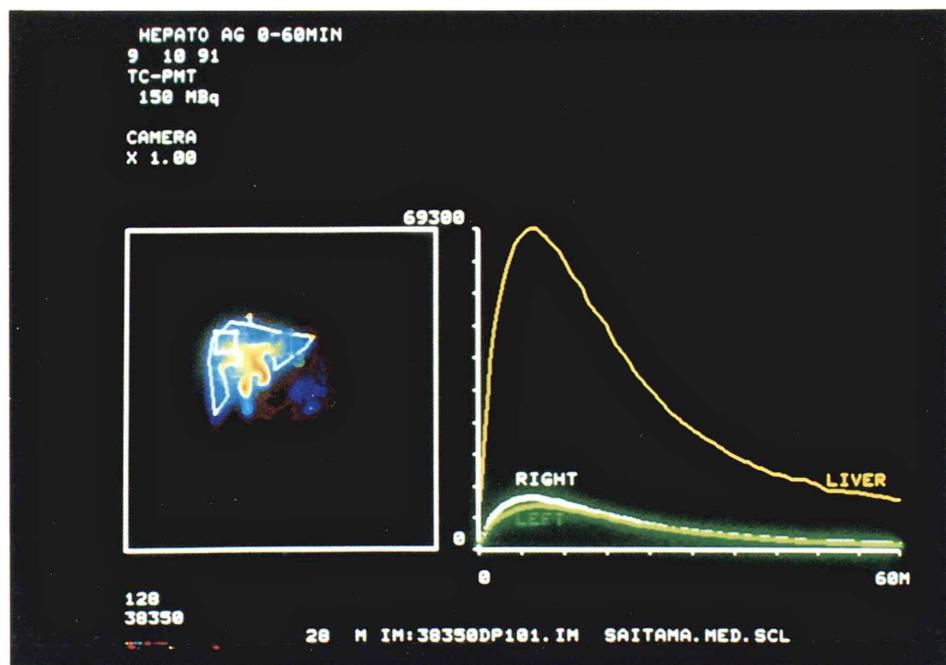


Fig. 1 Regions of interest were set over the liver, right and left hepatic lobes in a normal subject (left figure). The time activity curves over the liver, right and left hepatic lobes of the same case (right figure).

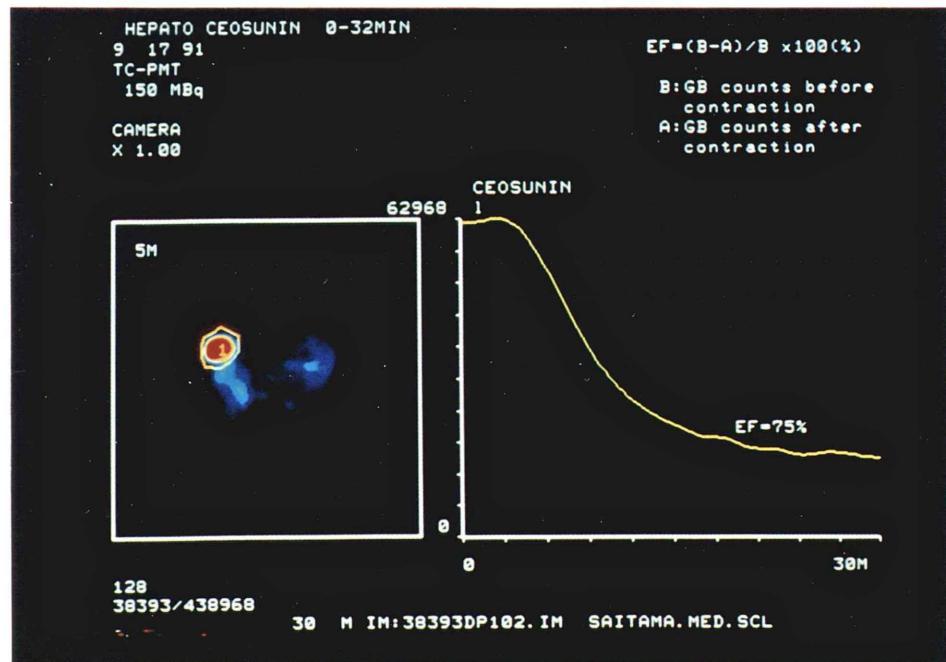


Fig. 2 Selected region of interest (left figure) and the time activity curve (right figure) over the gallbladder in a normal subject.

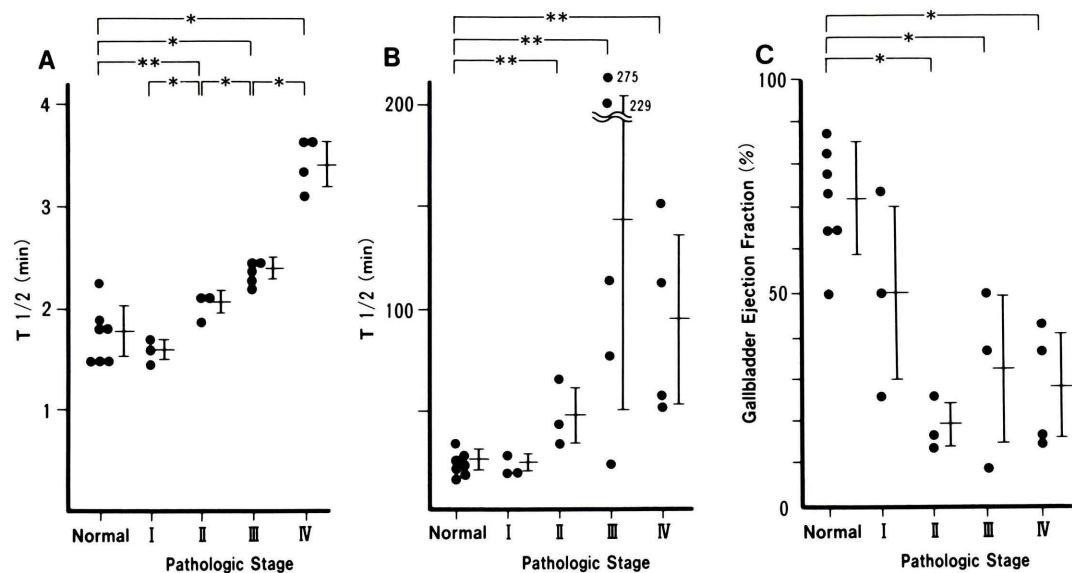


Fig. 3 Hepatic uptake $T_{1/2}$ values (A), hepatic excretion $T_{1/2}$ values (B) and gallbladder ejection fractions (C) in patients with primary biliary cirrhosis and normal subjects. * $p < 0.01$, ** $p < 0.05$

Table 2 Hepatic uptake $T_{1/2}$ values, excretion $T_{1/2}$ values and gallbladder ejection fraction in patients with primary biliary cirrhosis

Patient No.	Pathologic stage	Uptake $T_{1/2}$ values (min)			Excretion $T_{1/2}$ values (min)			Gallbladder ejection fraction (%)
		Liver	Rt. lobe	Lt. lobe	Liver	Rt. lobe	Lt. lobe	
1	I	1.45	1.63	1.57	20.24	19.35	18.94	74
2	I	1.60	1.62	1.58	28.70	28.77	29.73	50
3	I	1.70	1.77	2.10	19.99	20.15	18.77	26
4	II	1.88	1.57	1.92	66.80	68.47	70.22	14
5	II	2.12	2.20	2.45	35.81	36.47	34.56	17
6	II	2.12	1.88	2.07	41.19	39.57	34.41	26
7	III	2.45	2.72	2.30	275.2	302.1	259.0	Nonvisualization
8	III	2.20	1.92	2.50	229.4	237.1	169.2	Nonvisualization
9	III	2.28	1.93	2.22	22.78	22.72	19.31	37
10	III	2.43	2.48	2.23	78.57	99.55	49.91	50
11	III	2.48	2.40	2.92	117.8	115.9	115.7	9
12	IV	3.13	3.67	2.95	52.83	70.67	42.17	43
13	IV	3.65	3.60	3.78	113.3	124.6	91.58	37
14	IV	3.35	3.25	3.38	57.68	72.11	50.91	15
15	IV	3.63	3.80	3.42	153.5	185.8	111.5	17
Control (n=7)		1.75	1.69	2.21	24.32	23.45	22.39	72
(Mean \pm SD)		± 0.24	± 0.23	± 0.31	± 4.79	± 4.72	± 3.98	± 13

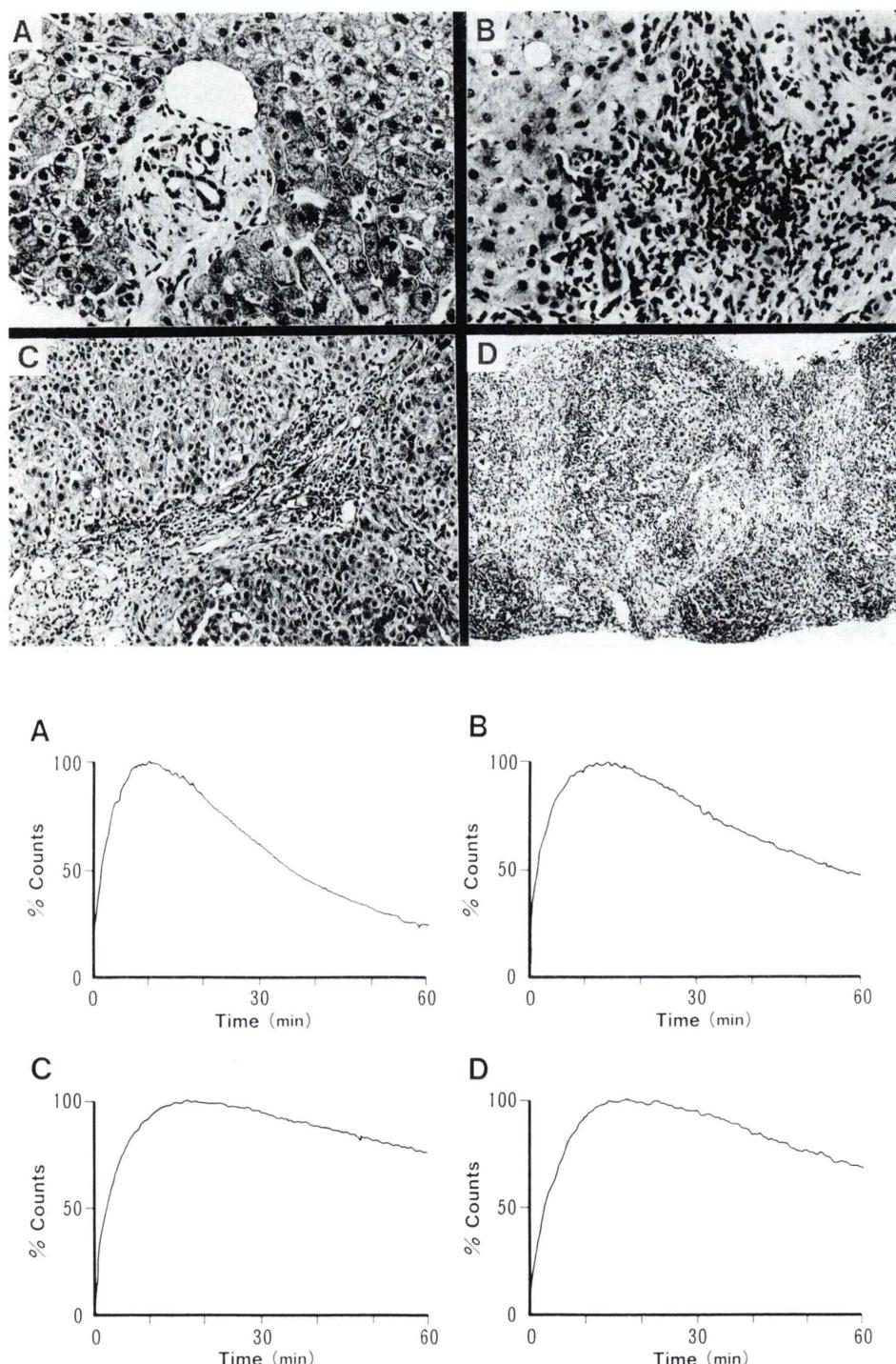


Fig. 4 Histological appearances and time activity curves for the whole liver in stage I (A), stage II (B), stage III (C) and stage IV (D).

1.88 ± 0.26 min, 2.15 ± 0.22 min, stage III 2.29 ± 0.32 min, 2.43 ± 0.26 min, stage IV 3.58 ± 0.20 min, 3.38 ± 0.29 min であった。すべての stage において肝全体、右葉および左葉の平均肝摂取率の間に有意差を認めなかった。

2) 99m Tc-PMT 肝排泄率

各 stage ごとの肝全体の平均肝排泄率は、stage I 22.98 ± 4.05 min, stage II 47.93 ± 13.52 min, stage III 144.75 ± 93.98 min, stage IV 94.33 ± 41.61 min であった。stage I では対照例 (24.32 ± 4.79 min) と同程度に肝排泄率は良好であった。stage II から stage IV では対照例に比して有意な肝排泄率の低下を示した(それぞれ $p < 0.05$)。しかし stage III では肝排泄率が対照例と同程度に良好な例から、著明な低下をきたし stage IV の症例より肝排泄能の悪化した例まで認めた。このように肝排泄率については早期の症例を除くと組織学的進行度との関連は認めなかった。

各 stage ごとの右葉、左葉の平均肝排泄率は stage I 22.76 ± 4.26 min, 22.48 ± 5.13 min, stage II 48.17 ± 14.41 min, 46.40 ± 16.85 min, stage III 155.47 ± 100.48 min, 122.62 ± 85.76 min, stage IV 113.30 ± 47.16 min, 74.04 ± 28.56 min であった。肝排泄率についても、すべての stage において肝全体、右葉および左葉の間には有意差を認めなかった。

3) 胆囊収縮率

胆囊収縮率については、No. 1 の症例が 74%と良好であった以外は収縮率の低下を認めた。PBC 症例全体の平均胆囊収縮率は $32 \pm 18\%$ で、対照例の $72 \pm 13\%$ に比し有意に低下していた ($p < 0.005$)。各 stage ごとの平均胆囊収縮率は stage I $50 \pm 20\%$, stage II $19 \pm 5\%$, stage III $32 \pm 17\%$, stage IV $28 \pm 12\%$ で stage II から stage IV では対照例との間に有意差を認めた(それぞれ $p < 0.01$)。しかし stage の進行と胆囊収縮率の低下の程度との関連は乏しかった。

各 stage の症例の肝組織所見と肝全体の時間放射能曲線を Fig. 4 に示した。

IV. 考 察

PBC は肝内胆管の進行性破壊をみる原因不明の疾患である。慢性非化膿性破壊性胆管炎は早期の PBC で特徴的に認められる所見であり、進行すると肝細胞障害、線維化が進み、胆汁性肝硬変に移行する¹⁰⁾。PBC 症例における病期の分類は病態の重症度、予後の判定や、治療効果の判定に重要な⁷⁾。PBC では比較的早期において胆汁うつ滞が著明となり高度の黄疸をみる症例や¹¹⁾、noncirrhotic stage でも進行性の門脈圧亢進症をきたす例がある¹²⁾。したがって臨床症状、血液生化学所見や各種画像診断等では stage の把握は困難である。現在、臨床にて遭遇する PBC 症例において、その病期を知るには組織生検による病理組織学的検索が唯一の方法である。

肝胆道シンチグラフィを用いると、血中の放射性物質が肝に摂取され、胆汁中に排泄されることを利用し、肝摂取能、肝排泄能、胆道系の排泄機能を非侵襲的に、イメージングとしてまた定量化して表現することが可能となる。肝胆道シンチグラフィの代表的放射性物質として本邦にて広く使用されている 99m Tc-PMT は、肝への摂取から胆道系への排泄がすみやかであり¹³⁾、通常静注 60 分前後に胆囊への集積はピークとなるため肝摂取、排泄機能と胆囊収縮能を連続して評価することが可能である。

Keefe らは 10 例の PBC 症例に対し、 99m Tc-IDA 肝胆道シンチグラフィを施行し、PBC における肝排泄能の低下、胆囊収縮能の低下を報告している⁵⁾。しかし彼らは組織学的進行度との関連については検討しておらず、またこの 10 例には stage IV の症例は含まれていない。Aburano らはやはり 99m Tc-IDA を用いてその image pattern より、PBC の早期 (I, II 期) から III, IV 期への進行の評価が可能としている⁶⁾。しかしこの報告では定量的な解析は行っておらず、また彼らの方法では stage I と stage II の所見には差がなく、また stage III と stage IV の判別すなわち cirrhotic か noncirrhotic かの評価が不可能である。

今回、著者の^{99m}Tc-PMT を用いた肝摂取能、肝排泄能の検討によると、stage の進行に伴い肝摂取能の低下を認め、^{99m}Tc-PMT 肝摂取能の評価は PBC における組織学的進行度の一指標となり得ると思われる。この点については、組織学的進行度を (1) stage I: portal hepatitis, (2) stage II: periportal hepatitis, (3) stage III: bridging necrosis, septal fibrosis, (4) stage IV: cirrhosis とする stage 分類⁷⁾に基づいて判定したため、肝細胞の障害と線維化の程度と^{99m}Tc-PMT 肝摂取能との関連をみたものといえる。これに対して、肝内胆管の障害の程度は stage 分類には加味されておらず¹⁴⁾、したがって^{99m}Tc-PMT 肝排泄能については組織学的進行度との関連が乏しかったと考えられる。

PBC 症例においては高頻度に胆囊収縮率の低下を認めた。さらに stage ごとの検討では early stage においても胆囊収縮率の低下した症例を多くみた。PBC における胆囊収縮能低下の原因としては、本症における肝内胆管の炎症性病変が胆囊壁に波及している可能性、しかも肝組織の線維化の比較的軽い early stage よりこれが始まっている可能性が考えられる。しかし現在 PBC における胆囊病変の詳細については知られておらず、今後 PBC 症例における胆囊の病理組織学的検索が必要と思われる。

またこの胆囊収縮能の低下は、本症において合併頻度が高いとされている胆石形成¹⁵⁾の一因となっている可能性が考えられる。

最後に、本法による^{99m}Tc-PMT 肝代謝能の評価は PBC 症例における組織学的進行度の判定に有用と考えられる。また非侵襲的であり反復して施行可能であることから、PBC 症例の病態の進行の評価や、各種治療法の効果判定に有用であると思われる。

V. 結 語

PBC 15 症例に対して^{99m}Tc-PMT 肝胆道シンチグラフィを施行し、同疾患の肝機能および胆囊機能の変化と組織学的進行度との関連について検

討した。

1) ^{99m}Tc-PMT 肝摂取率による肝機能評価では stage の進行とともに肝摂取率の低下を認め、^{99m}Tc-PMT 肝摂取率の算出は PBC における組織学的進行度の一指標となり得ると思われた。

2) ^{99m}Tc-PMT 肝排泄率については組織学的進行度との関連は乏しかった。これに関しては組織学的進行度の判定に肝内胆管の障害の程度が加味されていない点が影響していると思われた。

3) PBC 症例においては高頻度に胆囊収縮率の低下を認め、PBC の病態を考えるうえで興味がもたれた。

本論文の要旨は、第 35 回日本消化器病学会大会にて発表した。

稿を終えるにあたりご指導、ご校閲を賜った当科伊藤進教授、放射線科宮前達也教授ならびに旭川医科大学放射線科油野民雄教授に深甚なる謝意を表します。さらに種々のご協力をいただいた教室員各位に厚く御礼申し上げます。

文 献

- 1) Sherlock S: Primary biliary cirrhosis, In Schiff L, Schiff ER (eds), Diseases of the liver, 5th ed, Philadelphia, Lippincott, 1982, pp. 979-1002
- 2) Adams DH, Hubscher SG, Shaw J, Johnson GD, Babbs C, Rothlein R, et al: Increased expression of intercellular adhesion molecule 1 on bile ducts in primary biliary cirrhosis and primary sclerosing cholangitis. Hepatology 14: 426-431, 1991
- 3) Poupon R, Chretien Y, Poupon RE, Ballet F, Calmus Y, Darnis F: Is ursodeoxycholic acid an effective treatment for primary biliary cirrhosis? Lancet 1: 834-836, 1987
- 4) Kaplan MM, Alling DW, Zimmerman HJ, Wolfe HJ, Sepersky, RA, Hirsch GS, et al: A prospective trial of colchicine for primary biliary cirrhosis. N Engl J Med 315: 1448-1454, 1986
- 5) Keeffe EB, Lieberman DA, Krishnamurthy S, Krishnamurthy GT, Gilbert SA: Primary biliary cirrhosis: Tc-99m IDA planar and SPECT scanning. Radiology 166: 143-148, 1988
- 6) Aburano T, Yokoyama K, Shuke N, Kinuya S, Takayama T, Tonami N, et al: The role of Tc-99m IDA hepatobiliary and Tc-99m colloid hepatic imaging in primary biliary cirrhosis. Clin Nucl Med 16: 4-9, 1991

- 7) Ludwig J, Dickson ER, McDonald GSA: Staging of chronic nonsuppurative destructive cholangitis (syndrome of primary biliary cirrhosis). *Virchows Arch A Path Anat and Histol* **379**: 103-112, 1978
- 8) 久田欣一, 川西 弘: アイソトープ標識化合物による肝機能検査法—特に¹³¹I標識ローズベンガルを中心とする。日本臨床 **19**: 1301-1308, 1961
- 9) Krishnamurthy GT, Bobba VR, Kingston E: Radionuclide ejection fraction: a technique for quantitative analysis of motor function of the human gallbladder. *Gastroenterology* **80**: 482-490, 1981
- 10) Schaffner F, Popper H: Clinical-pathologic relations in primary biliary cirrhosis, In Popper H, Schaffner F (eds), *Progress in liver diseases*, Vol. 7, New York, Grune & Stratton, 1982, pp. 529-554
- 11) Christensen E, Crowe J, Doniach D, Popper H, Ranek L, Rodes J, et al: Clinical pattern and course of disease in primary biliary cirrhosis based on analysis of 236 patients. *Gastroenterology* **78**: 236-246, 1980
- 12) Kew MC, Varma HA, Dos Santos HA, Scheuer PJ, Sherlock S: Portal hypertension in primary biliary cirrhosis. *Gut* **12**: 830-834, 1971
- 13) Kato M: Tc-99m(Sn)-N-Pyridoxylaminates: a new series of hepatobiliary imaging agents. *J Nucl Med* **23**: 517-524, 1982
- 14) Nakanuma Y, Ohta G: Histometric and serial section observations of the intrahepatic bile ducts in primary biliary cirrhosis. *Gastroenterology* **76**: 1326-1332, 1979
- 15) Summerfield JA, Elias E, Hungerford GD, Nika-pota VLB, Dick R, Sherlock S: The biliary system in primary biliary cirrhosis. A study by endoscopic retrograde cholangiopancreatography. *Gastroenterology* **70**: 240-243, 1976

Summary

Hepatobiliary Functions in Primary Biliary Cirrhosis —Assessment with ^{99m}Tc-PMT Hepatobiliary Scintigraphy—

Yukinori IMAI

Third Department of Internal Medicine, Saitama Medical School

To define a relationship between the changes of hepatic and gallbladder functions and the pathological progression in patients with primary biliary cirrhosis, we studied 15 patients at various pathologic stages with ^{99m}Tc-N-pyridoxyl-5-methyl-tryptophan (PMT) hepatobiliary scintigraphy. In stage I both the hepatic uptake rates and hepatic excretion rates of ^{99m}Tc-PMT were not reduced compared with the normal subjects. According to the progress of the pathologic stage, the hepatic uptake rates of ^{99m}Tc-PMT were decreased. The hepatic excretion rates were reduced in stages II, III and IV, but they were not related to the progression of the pathologic stage. The hepatic uptake

rate is considered to be useful in evaluating the pathological progression in patients with primary biliary cirrhosis. The mean gallbladder ejection fraction in patients with primary biliary cirrhosis ($32 \pm 18\%$) was significantly lower than that of the normal subjects ($72 \pm 13\%$) ($p < 0.005$). The reduction of the gallbladder ejection fraction was not related to the progress of the pathologic stage. Sluggish emptying of gallbladder may suggest the gallbladder wall lesion in this disease.

Key words: Primary biliary cirrhosis, ^{99m}Tc-PMT, Hepatobiliary function, Pathological progression.