

《短 報》

¹¹C-メチオニンを用いたポジトロン CTによる 肝機能評価の試み

榎本 和夫* 松井 芳文* 岡住 慎一* 井奥 昇志*
 浅野 武秀* 磯野 可一* 吉川 京燐** 伊藤 裕**
 今関 恵子*** 吉田 弘*** 宇野 公一*** 有水 昇***

要旨 正常肝 7 例と閉塞性黄疸肝 10 例を対象として ¹¹C-メチオニンを用いたポジトロン CT を行い、肝機能評価の可能性を検討した。針生検によって得た肝組織にトリチウムロイシンを加えて肝蛋白合成率 (HPS) を測定し、differential absorption ratio (DAR) と対比した。正常肝では HPS と DAR はよく相関した。黄疸肝症例の 2 例で HPS が異常高値を示し DAR と解離したが、HPS が異常に低い部位は DAR も異常に低く、極端に肝機能が低下した部位は PET 画像で見分けられた。血漿蛋白分画中の ¹¹C 放射能濃度の上昇率は黄疸肝で高く、黄疸肝では肝蛋白合成能が亢進しているという従来の報告と一致した。本法により、肝機能評価ができる可能性が示唆された。

(核医学 31: 271-275, 1994)

I. はじめに

近年、手術手技、術後管理の向上に伴い、肝臓外科でも拡大手術が行われている。一方、術後肝不全に陥った場合の救命率は未だに低いことから、術前の肝機能評価が重要となる。従来、われわれは ICGR₁₅、ヘパプラスチンテスト等の一般検査に加えて、肝ミクロゾームの機能を表すリドカイン負荷試験¹⁾ および針生検によって得た微量の肝組織を用いて肝蛋白合成率 (HPS)^{2,3)} を測定し、肝切除量を決めてきた。¹¹C-メチオニン (¹¹C-MET) を用いたポジトロン CT (PET) では、肝臓の任意の部位を画像化できるという利点があり、脳では、その集積度は蛋白合成能を表すという報

告がある⁴⁾。一方、メチル基ラベルのメチオニンは、蛋白合成に向かう部分だけでなく、メチル基供与体として働き、その最終産物または中間体が脳に蓄積するため、脳における PET での集積の度合いは両者の総和をみているとの報告もある⁵⁾。そこで今回 ¹¹C-MET による蛋白合成能からみた肝機能評価の可能性について HPS との関連で検討した。

II. 方 法

1. HPS 測定法

詳細はすでに報告してある²⁾が、18 G 生検針で 5~20 mg の肝組織を採取し、これにトリチウムロイシンを加えて蛋白合成率を測定した。

2. PET 検査法

住友重機製小型サイクロトロンと自動合成装置を用いて ¹¹C-MET を合成した。PET 装置は島津製作所製の HEADTOME III である。¹¹C-MET 481~666 MBq (13~18 mCi) 静注後、60 分までに、26 回の動脈血採血 (15 秒 × 9, 30 秒 × 4, 1 分 × 4, 2 分 × 2, 3 分 × 1, 5 分 × 3, 10 分 × 3) を行った。これ

* 千葉大学医学部第二外科

** 同 附属病院放射線部

*** 同 放射線科

受付：5 年 10 月 12 日

最終稿受付：6 年 1 月 7 日

別刷請求先：千葉市中央区亥鼻 1-8-1 (〒260)

千葉大学医学部附属病院第二外科

榎本 和夫

を遠心分離し、血漿¹¹C 放射能濃度を測定した。これとは別に、plasma 0.4 ml に 10% TCA 3.6 ml を加えて遠心分離し、上清と蛋白分画中の¹¹C 放射能濃度を測定した⁶⁾。transmission scan の後に¹¹C-MET 静注と同時に 60 分までに 15 回の emission scan (2 分×5, 5 分×10) を行った。X 線 CT 画像を参考に、PET 画像上で肝の右葉と左葉または各区域に大きな閑心領域を設定し、おのおのの平均カウントを組織¹¹C 放射能濃度とした。評価方法は、60 分画像での DAR⁷⁾ と、血漿蛋白分画中の¹¹C 放射能濃度の 25 分から 60 分までの回帰直線の傾きによった。なお、DAR は複数の画像で同一区域が得られた場合、それらの平均値を用いた。検査の約 6 時間前から絶食とした。

III. 対象

正常肝 7 例と閉塞性黄疸肝 10 例に 12 回の PET 検査を行った。全例事前に検査内容を説明し、文書で承諾を得た。このうち、HPS を行ったのは正常肝 7 例中 4 例と黄疸肝 10 例中 8 例である。また、血漿蛋白分画の¹¹C 放射能濃度測定は、正常肝 7 例中 6 例と黄疸肝 10 例中 8 例に 10 回行った。正常肝は、HBsAg (-) HCVA(-) で、一般肝機能検査が正常範囲にあり、超音波検査または X 線 CT 検査で肝臓に異常を認めず、食事を通常量摂取できる例とした。黄疸肝の T-Bil は 0.5~19.8 mg/dl と様々で、減黄開始から PET 検査までの期間も一定ではない。

IV. 結果

正常肝の DAR は 8.13~14.19 で平均 10.96±1.83 であった。同一症例の HPS は 6.44~22.50 nmol/mg wet wt./10 min. で、両者はよく相関した ($r=0.795$, $p=0.0184$)。黄疸肝の DAR は 3.83~16.04, HPS は 3.10~62.80 であった。黄疸肝の 2 例 (case 11 と 16-②), 6 区域で DAR は正常肝と同等であるにもかかわらず、HPS (正常肝の HPS 10.35±4.61, n=20) が異常高値であったため、全体では両者は相関しなかった (Table 1)。case 9 と case 11 の PET 画像を Fig. 1 に示してあるが、画

Table 1 Results of DAR of ¹¹C-MET-PET and HPS of needle biopsied liver in obstructive jaundice and normal cases

	case	T-Bil mg/dl	DAR		HPS nmol/mg wet wt./10min	
			right lobe	left lobe	right lobe	left lobe
normal liver	1	WNL	12.14	10.56		
	2	WNL	11.80	9.62	8.56	6.44
	3	WNL	14.19	13.17	22.50	19.20
	4	WNL	12.55	13.20	11.50	19.50
	5	WNL	8.21	8.13	9.20	9.50
	6	WNL	9.87	9.18		
	7	WNL	10.47	10.44		
cholestatic liver due to bile duct obstruction	8	0.5	16.04	12.99		
	9	0.5	11.47(p) 3.83(a)	10.16	3.10(a)	6.20
	10	0.5	14.51(p) 13.10(a)	12.32(m) 10.48(l)	20.80(p) 11.90(a)	13.70(m) 19.90(l)
	11	1.2	5.57(p)	8.16(m) 7.45(l)	3.70(p)	40.60(m) 38.0(l)
	12	3.1	9.81	10.38		
	13	3.4	9.46(p)	7.92(l)	9.46(p)	7.92(l)
	14	4.1	11.80	11.04	21.30	10.80
	15	18.3	12.53	11.73	16.53	12.24
	16-①	12.0	9.60(p) 10.53(a)	10.30(m) 9.11(l)		
	16-②	4.3	6.97(p) 7.85(a)	8.66(m) 7.88(l)	58.80(p) 62.80(a)	43.90(m) 37.00(l)
	17-①	19.8	14.85	15.09		
	17-②	2.8	12.92	12.62	17.40	

(p): posterior segment of the liver

(a): anterior segment

(m): medial segment

(l): lateral segment

像上¹¹C の集積がきわめて弱い部位は DAR が異常に低く、同一部位の HPS も異常低値であった。血漿蛋白分画中の¹¹C 放射能濃度は、¹¹C-MET 静注後 15 分~20 分で上昇し始めたが、黄疸肝では正常肝に比べて、その後の上昇率が高い傾向を認めた (Fig. 2)。

V. 考案

¹¹C-MET を用いた PET では、肝臓の任意の部位を画像化できるため、画像上の集積の度合いが蛋白合成能を表せば、分肝機能を評価できることになる。一方、メチオニンの代謝経路として、lipid の合成に向かう部分が無視できないほどある⁸⁾ため、画像上の集積の度合いが必ずしも蛋白合成能を表すとは限らない。そこで、今回は、わ

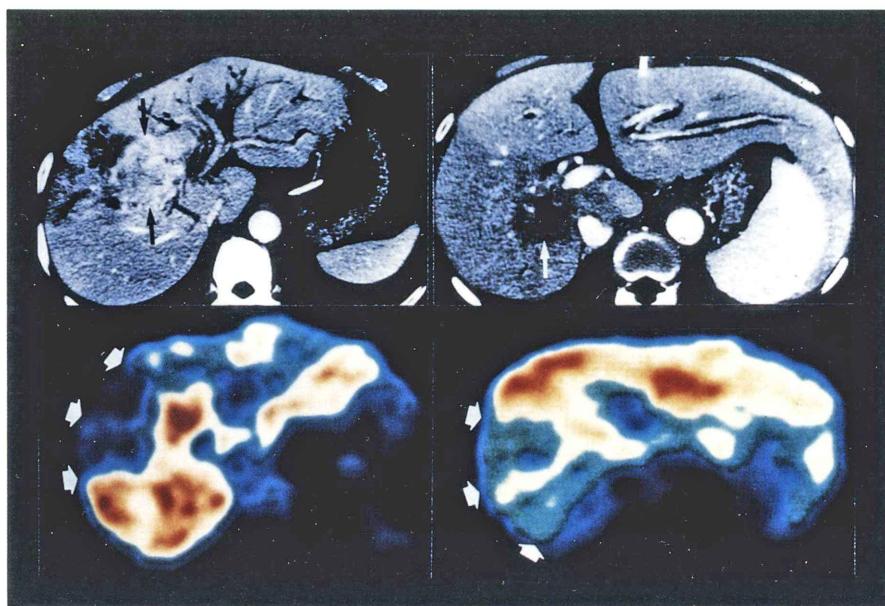


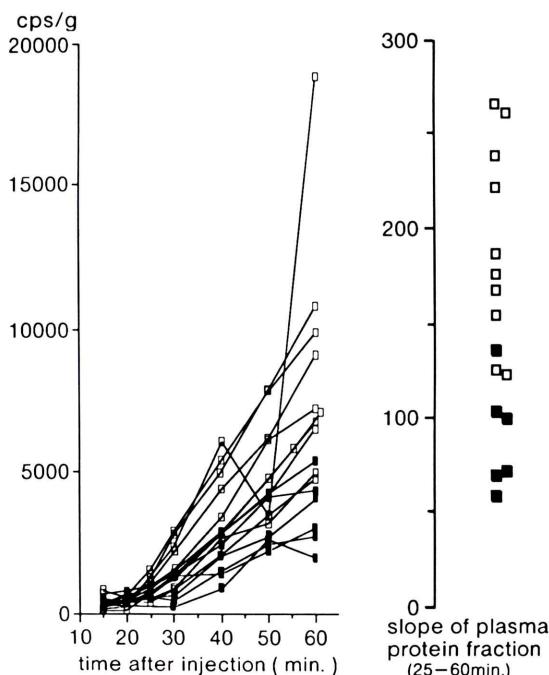
Fig. 1 X-CT and PET images of case 9 (left) and case 11 (right).

left (case 9):

Arrow in X-CT showed mass of cholangio cellular carcinoma (CCC). In PET image, the arrowed anterior segment had very limited accumulation of ¹¹C. HPS was extremely low: 3.10 n mol/mg wet wt./10 min. and also DAR was very low: 3.83.

right (case 11):

Arrow in X-CT showed CCC also. In PET image, the arrowed posterior segment has quite low accumulation. HPS was 3.70 and DAR was 5.57, both of them thoroughly minimum.



われわれが以前から行っている HPS と DAR を対比して検討した。HPS はロイシン、DAR はメチオニンと異なるアミノ酸を用いての比較ではあるが、正常肝では症例数は少ないものの両者はよく相關した ($r=0.795$)。さらに、今回検討した全症例のうち、HPS が異常高値を示した黄疸肝の 6 区域を除いた場合も両者はよく相關することから、ある範囲内では DAR は肝蛋白合成能を反映する可能性が示唆される。また、提示した症例のように、

◀ Fig. 2 Time course of ¹¹C radioactivity in plasma protein fraction. After injection of ¹¹C-MET, minutes by the detectable appearance of ¹¹C in plasma protein in both cholestatic (□) and normal liver (■) groups were compatible, but then after, the increasing rates of radioactivity of jaundice group were higher. (left) The slopes of coefficient curves from the data 25 min. to 60 min. were higher in jaundice groups than in normal cases. (right)

画像上 MET の集積が非常に乏しい部位は HPS も非常に低く、これは個々の肝細胞の機能の低下による、または低集積部には変性、壊死となった肝細胞が混在しているなどのいくつかの要因のためと考えられる。そこで、提示した 2 症例における低集積部の肝を組織学的に検討すると、case 9 では一部に肝細胞の変性を認めるものの約 90% はほぼ正常の形態を保っていたのに対し、case 11 では約 80% の肝細胞が変性していたことから、前者では個々の肝細胞の機能の低下により、また後者では肝細胞の減少によって MET の集積が乏しく、HPS も低値となった可能性があるが、いずれにしても機能的にきわめて悪い領域は、PET 画像で見分けることができると考えられた。このことは、術前に切除予定側の門脈塞栓を行う場合に、塞栓側の肝機能の低下度を客観的に評価し得る可能性を示している。

血漿蛋白分画中の ^{11}C 放射能濃度の推移をみると、黄疸肝では正常肝よりも上昇率が高い例が多くた。しかし、 ^{11}C -MET 静注後、蛋白分画に出現するまでの時間は両者ではほぼ同じであることから、これは ^{11}C -MET の transport の違いというよりむしろ肝蛋白合成能の亢進および血中への分泌速度の亢進のためと考えられる。閉塞性黄疸では、肝蛋白合成能が亢進していることが知られており^{3,9)}、これは黄疸によって障害された肝細胞の修復のため、あるいは黄疸という肝臓に対して加えられた侵襲に対する反応、すなわち急性相蛋白の合成亢進のいずれかと考えられるが、今回の検討では、黄疸例で DAR が正常肝と同じレベルになっても未だ血漿蛋白分画中の ^{11}C 放射能濃度の上昇率が高い例が多かったことから、後者との関連が強い可能性がある。そうであれば、血漿の分析により、肝臓の障害度を予測できることになり、手術時期の決定に有用と考えられる。

今回の検討で最も問題となるのは、HPS が異常高値を示し DAR と解離した例があったことである。これらは、血漿蛋白分画の ^{11}C 放射能濃度の上昇率を加味しても他の症例とは異なっており、現時点では解釈が難しい。閉塞性黄疸のような慢

性障害肝では、肝臓でのロイシンとメチオニンの代謝動態が異なる場合があるためとも考えられ、この点に関しては今後の検討課題である。

文 献

- 1) 貝沼 修、浅野武秀、榎本和夫、久保田亨、磯野可一：塩酸リドカイン代謝産物 monoethylglycine-xylidide 測定による肝機能評価。日消外会誌 24: 2354-2357, 1991
- 2) 後藤剛貞、浅野武秀、森田哲生、磯野可一：針生検採取肝における蛋白合成率の測定。肝臓 28: 1664-1665, 1987
- 3) 中郡聰夫、浅野武秀、後藤剛貞、剣持 敬、磯野可一：針生検による肝蛋白合成率(HPS)測定と肝機能予備力評価への応用。日消誌 88: 1566-1570, 1991
- 4) Bustany P, Henry JF, Sargent T, Zarifian E, Cabanis E, Collard P, Comar D: Local brain protein metabolism in dementia and schizophrenia: In vivo studies with ^{11}C -L-methionine and positron emission tomography, In Heiss WD, Phelps ME (eds), Positron Emission Tomography of the Brain, Berlin - Heidelberg - New York, Springer - Verlag, 1983, pp. 208-211
- 5) Phelps ME, Barrio JR, Huang SC, Keen RE, Chugani H, Mazziotta JC: Measurement of cerebral protein synthesis in man with positron computerized tomography: Model, Assumptions, and preliminary results, In Greitz T, Ingvar DH, Widén L (eds), The Metabolism of the Human Brain Studied with Positron Emission Tomography, New York, Raven Press, 1985, pp. 215-232
- 6) 吉川京燐、吉田 弘、今関恵子、宇野公一、有水昇、岡住慎一、他：L-[methyl- ^{11}C]methionine PET の定量的解析のための実用的な血漿蛋白結合放射能補正法。核医学 30: 914, 1993
- 7) Takahashi H, Yamaguchi K, Wakui A, Maeda S, Yang PK, Ito M, et al: New approach to clinical evaluation of cancer chemotherapy using positron emission tomography with ^{18}FDG (2-Deoxy-2 [^{18}F] Fluoro-D-Glucose). Sci Rep Res Inst Tohoku Univ C-33 (Nosl-4): 38-43, 1986
- 8) Ishiwata K, Vaalburg W, Elsinga PH, Paans AMJ, Woltring MG: Comparison of L-[$\text{l}-^{11}\text{C}$]methionine and L-methyl-[^{11}C]methionine for measuring in vivo protein synthesis rates with PET. J Nucl Med 29: 1419-1427, 1988
- 9) Lundborg H, Hamberger A: Amino acid incorporation into liver proteins during extrahepatic cholestasis in the rat. Europ Surg Res 6: 95-109, 1974

Summary

Evaluation of Clinical Usefulness of ^{11}C -Methionine Positron Emission Tomography (^{11}C -MET-PET) as a Tool for Liver Functional Imaging

Kazuo ENOMOTO*, Yoshifumi MATSUI*, Shinichi OKAZUMI*, Takashi IOKU*,
 Takehide ASANO*, Kaichi ISONO*, Kyosan YOSHIKAWA**,
 Hiroshi ITOH**, Keiko IMAZEKI***, Hiroshi YOSHIDA***,
 Kimiichi UNO*** and Noboru ARIMIZU***

**Second Department of Surgery, **Division of Radiology,
 ***Department of Radiology, Chiba University School of Medicine*

We studied ^{11}C -MET-PET in 17 clinical cases, 10 patients with obstructive jaundice and 7 normal volunteers, and analyzed its efficacy for the evaluation of hepatic functional reserve in major hepatectomy candidates.

Differential absorption ratio (DAR) of ^{11}C was compared to the hepatic protein synthesis rate (HPS), which is measured as the incorporation rate of ^3H -labeled leucine in protein fraction, using needle biopsied liver specimen obtained from each hepatic segment. In the cases of normal liver function, DAR was well correlated with HPS. Also in jaundice cases with two exceptions, low HPS segment was demonstrated as low DAR segment.

Consequently, MET-PET images could clearly provide functional liver imaging. After injection of ^{11}C -MET, the increase in rate of radioactivity of ^{11}C in plasma protein fraction was higher in jaundice cases than in normal volunteers, which is in accord with the results of our former study that cholestatic liver has accelerated protein synthesis rate.

In summary, since ^{11}C -MET-PET could demonstrate liver functional imaging, it might be a possible tool for liver function assessment in major hepatectomy candidates.

Key words: ^{11}C -methionine, Positron emission tomography, Liver functional imaging, Evaluation of the liver function.