

《原 著》

 **$^{99m}\text{Tc}$ -GSA 肝シンチグラフィの視覚的評価**

——読影者間変動，読影者内変動の検討——

河 相吉*	甲田 勝康*	西田 卓郎*	菅 豊*
田中 敬正*	是枝 ちづ**	井上 恭一**	

**要旨**  $^{99m}\text{Tc}$ -GSA 肝シンチグラフィの新しい定義にもとづく視覚的評価の有効性について検討した。対象は各種肝疾患患者 104 例である。3 mg/185 MBq の  $^{99m}\text{Tc}$ -GSA を静注投与し、5 分後の胸腹部前面像を次の定義に従って分類した。すなわち Grade I, 心プール像の描出が弱くその辺縁までは認められないもの；Grade II, 心プール像は辺縁まで認められるが肝よりも明らかに弱いもの；Grade III, 心プール像と肝の集積程度がほぼ同程度であるもの；Grade IV, 心プール像が肝集積より明らかに強いもの、以上の 4 段階である。放射線科医 3 名が、協議することなく別個に 2 回の読影を行い Imaging Grade を算出した。読影者間変動，読影者内変動は  $\kappa$  テストにより検討した。 $\kappa$  値は異なる読影者間での一致性について平均 0.88, 同一読影者における再現性について平均 0.87 ときわめて良好な成績を得た。また LHL<sub>15</sub>, HH<sub>15</sub>, LHL/HH, R<sub>max</sub> などの定量的指標と Imaging Grade は良好な対応を示し、Grade 別の各指標はいずれも有意差を示した。ICG 15 分後血漿停滞率は Grade II 以下と Grade III 以上の間で有意差を示した。シンチ画像をもとにした  $^{99m}\text{Tc}$ -GSA の 4 段階法視覚的 Grade 分類は再現性に優れた簡便な肝機能評価法として有用である。

(核医学 33: 1-7, 1996)

**I. はじめに**

$^{99m}\text{Tc}$  標識ガラクトシル人血清アルブミンジェチレントリアミン五酢酸 ( $^{99m}\text{Tc}$ -GSA) は肝実質細胞に存在するアシアロ糖蛋白受容体 (ASGP) との特異的結合をその集積機序とする。本剤を用いた肝シンチグラフィは肝機能とりわけ肝予備能評価に有用であることが示されている<sup>1-5)</sup>。 $^{99m}\text{Tc}$ -GSA の動態指標としては、専用解析プログラムを用いたコンピュータ演算や何らかのカーブ処理を必要

とする指標<sup>6-8)</sup>, LHL<sub>15</sub>, HH<sub>15</sub><sup>9)</sup>, 両者の比 LHL/HH<sup>10)</sup>, 肝集積率<sup>11)</sup>, Extraction index<sup>12)</sup> のような比較的簡単な方法で算出できる指標を用いて臨床的に良好な成績が得られている。これらの指標は、投与量の計測や心・肝の計数値から算出されるが、同時に得られる心・肝シンチグラムの視覚的評価については現在までのところ、多施設臨床試験での検討<sup>2)</sup>をみるのみである。シンチグラムはカーブ処理やコンピュータ演算を行わずして得られる情報であり、投与後早期の心・肝の描出程度の比較からだけでも肝機能についておおまかな見当づけが可能であることをわれわれは経験している。多施設試験の成績にても肝集積程度が肝機能障害の重症度と強く相関することが示されている。

今回、われわれは  $^{99m}\text{Tc}$ -GSA 検査施行時に得ら

\* 関西医科大学放射線科

\*\* 同 第三内科

受付：7 年 6 月 29 日

最終稿受付：7 年 10 月 17 日

別刷請求先：守口市文園町 10-15 (☎ 570)

関西医科大学放射線科

河 相 吉

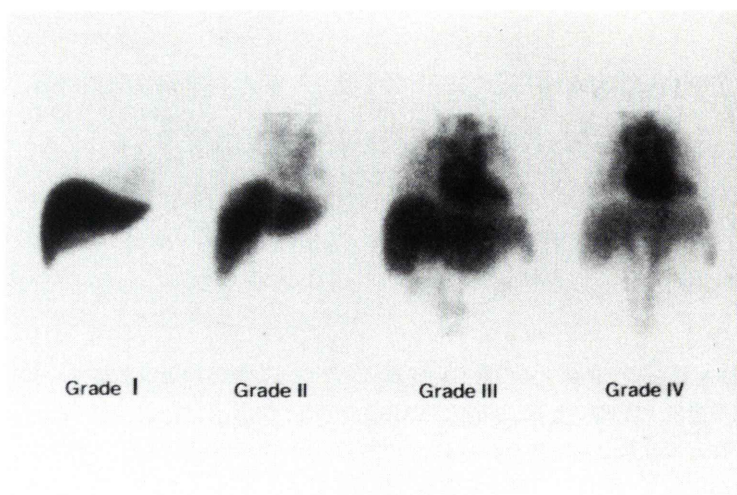


Fig. 1 Representative anterior images in each grade (I to IV) of  $^{99m}\text{Tc}$ -GSA at 5 min after injection.

れる投与5分後の心・肝像について読影者の主観的要因による変動をできるだけ避けた再現性の高い視覚的判定基準を新たに設定した。これにもとづく Grade 分類の、1) 異なる読影者間での一致性、2) 同一読影者における再現性、3)  $^{99m}\text{Tc}$ -GSA の他の定量的指標との関連、4) 一般的な肝機能検査である Indocyanine green (ICG) との比較を行い、その信頼性および有効性について検討したので報告する。

## II. 対象と方法

### 1. 症 例

1992年9月から1994年8月までに関西医科大学病院放射線科で  $^{99m}\text{Tc}$ -GSA 肝シンチグラフィを施行した104例を対象とした。2回以上の検査が施行されていた例では、初回検査のみを対象とした。症例の内訳は、慢性肝炎36例（うち肝細胞癌合併22例）、肝硬変48例（うち肝細胞癌合併42例）、びまん性肝疾患を伴わない肝細胞癌9例、胆管癌2例、転移性肝癌4例、原発性胆汁性肝硬変2例、肝結石症1例であり、2例では肝疾患を認めなかった。男性75例、女性29例、年齢は15-80歳、平均60.0歳であった。

### 2. データ収集

ガンマカメラは低エネルギー用高分解能コリメータを装着した GCA-90B (東芝社製) を用いて撮影した。3 mg/185 MBq の  $^{99m}\text{Tc}$ -GSA を1回静注し、直後から35分間の心・肝部前面像の連続データ収集 (64×64 マトリックス, 10 sec/Frame) を行い2分毎の連続的シンチグラムを作製した。これと同時に並行して、5, 10, 20, 30 分後のシンチグラム (256×256 マトリックス) を各時間を中央時間とする3分間のプリセット時間法にて収集した。

### 3. $^{99m}\text{Tc}$ -GSA クリアランスの視覚的判定

X線フィルム上に撮像した胸腹部前面像について、次の定義にもとづいて視覚的に4段階に分類した。すなわち Grade I, 心プール像の描出が弱くその辺縁までは認められないもの; Grade II, 心プール像は辺縁まで認められるが肝よりも明らかに弱いもの; Grade III, 心プール像と肝の集積程度がほぼ同程度であるもの; Grade IV, 心プール像が肝集積より明らかに強いものである。撮像した4枚のシンチグラムのうち、10分以後では、Grade IV に分類される症例がほとんど見られなくなるため、今回は投与5分後を判定対象として選

**Table 1** Imaging grades and interobserver agreement between three readers

Grade	No. of observers who agreed		
	3	2	None
I	8	0	0
II	43	5	0
III	24	5	0
IV	16	3	0
Total	91 (87.5)	13 (12.5)	0 (0)

Numbers in parentheses are percentages.

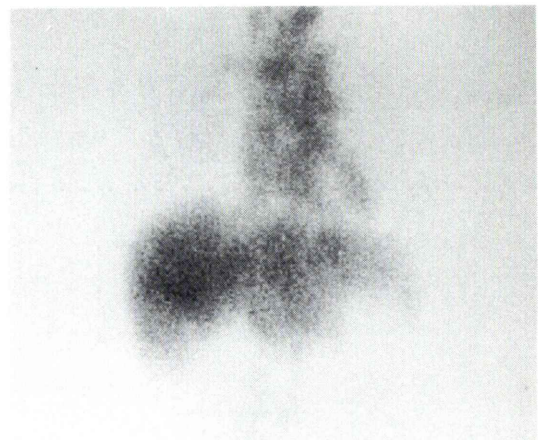
**Table 2**  $\kappa$ -Values and percentage agreement between reader pairs in grading 104  $^{99m}\text{Tc}$ -GSA scintigram

Readers	$\kappa$	(%)
Interobserver agreement		
a and b	0.86	(90)
a and c	0.89	(92)
b and c	0.88	(92)
Intraobserver agreement		
a and a	0.84	(89)
b and b	0.87	(91)
c and c	0.90	(93)

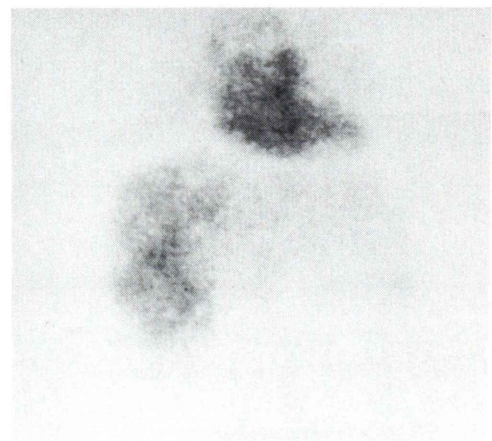
扱した。各 Grade の代表的イメージを Fig. 1 に示す。Grade I と II の判別に必要な心プール像辺縁の決定には、注入直後の初回循環イメージが明瞭に描出されている 0-2 分後像を参考にした。核医学診療に日常的に従事している放射線科医 3 名が retrospective な読影を行った。診療経験年数は A, B, C 各 13, 7, 5 年であり、このうち 2 名 (B と C) は  $^{99m}\text{Tc}$ -GSA に関する診断業務をこれまでに担当したことがなく今回が初めての経験である。読影に際しては  $^{99m}\text{Tc}$ -GSA の定量的指標や診断名などの臨床情報は知らせずに、お互いが協議することなく別個に判定した。異なる読影者間の一致性の検討のために 1 回目の、さらに同一読影者間の再現性の検討のために 3 か月後に 2 回目の読影を行った。

#### 4. パラメータの算定

心および肝全体にそれぞれ関心領域を設定し、時間放射能曲線を作製し、既報のごとく  $\text{LHL}_{15}$ 、



a



b

**Fig. 2** Two discordant cases between three observers in judging imaging grade. (a) Two observer judged this image as grade II and one as grade III. (b) Two observer judged this image as grade III and one as grade IV.

$\text{HH}_{15}^{(9)}$ ,  $\text{LHL}/\text{HH}^{(10)}$ ,  $\text{R}_{\text{max}}^{(8)}$  を算定した。さらに肝機能指標としての有用性を検討するために ICG 15 分後血漿停滞率 ( $\text{ICGR}_{15}$ ) との比較を行った。

#### 5. 統計学的方法

Imaging Grade の読影者間変動および読影者内変動については  $\kappa$  テスト<sup>13)</sup>を用いた。これは対応のある判定が完全に一致した割合が、偶然得られる一致率に比べてどのくらい大きいかを評価する方法である。これによって得られる  $\kappa$  値が 0.81-



Table 3 Imaging grades and results of other GSA indices

Imaging grade	n	Quantitative GSA indices			
		LHL <sub>15</sub>	HH <sub>15</sub>	LHL/HH	R <sub>max</sub>
I	8	0.960±0.011	0.484±0.039	2.00±0.17	0.625±0.118
II	51	0.928±0.025	0.589±0.060	1.60±0.19	0.484±0.137
III	26	0.861±0.045	0.730±0.064	1.20±0.16	0.252±0.096
IV	19	0.759±0.071	0.803±0.049	0.95±0.14	0.141±0.054

(mean±SD)

\*p&lt;0.05, \*\*p&lt;0.01, \*\*\*p&lt;0.0001

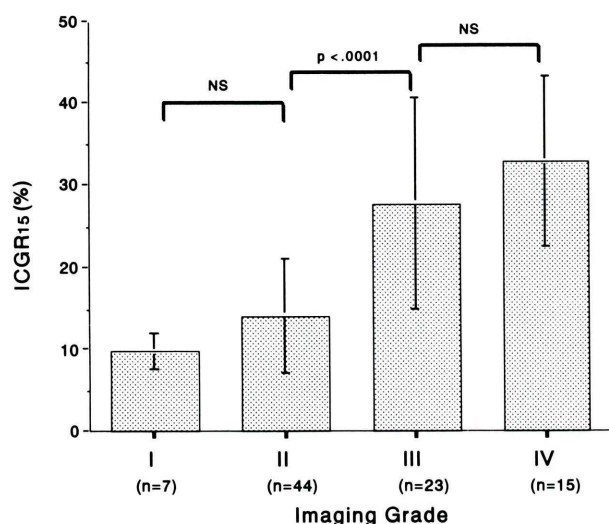


Fig. 3 Comparison of ICG retention rate (%) with imaging grade.

1.00 は excellent, 0.61–0.80 は good, 0.41–0.60 は moderate, 0.21–0.40 は fair, 0.20 以下は poor と意味づけされる<sup>14)</sup>。 <sup>99m</sup>Tc-GSA の他の定量的指標および ICG の結果は平均値±1 SD で示した。群間有意差については分散分析を, post-hoc analysis には Bonferroni/Dunn 法を用い, 危険率 5% 未満を有意とした。

### III. 結 果

#### 1. 読影者間変動, 読影者内変動

Grade 別の初回読影の結果を Table 1 に示す。3 名の読影がすべて一致したのは 91 例 (87.5%), 2 名が一致し他の 1 名が異なる判定を下したのは 13 例 (12.5%) であり 3 名とも異なる判定を下した場

合は 1 例もなかった。判定の不一致は Grade II 以上においてのみであり, Grade I の 8 例では不一致は 1 例もなかった。視覚的判定の読影者間変動, 読影者内変動の結果を Table 2 に示す。3 名の読影者間での 3 通りの κ 値は 0.86 以上, 平均 0.88 と excellent であった。%一致率は, 平均 91% であった。一方, 各読影者の初回と 2 回目の間では κ 値は 0.84 以上, 平均 0.87 と同様に excellent であった。%一致率は平均 91% であった。読影者間で Grade 判定の不一致をみた症例を呈示する。症例 1 は 59 歳男性, 肝硬変合併原発性肝癌の症例で, 2 名が Grade II, 1 名が Grade III (Fig. 2a) とした。症例 2 は 67 歳男性, 肝硬変合併原発性肝癌の症例で 2 名が Grade III, 1 名が Grade IV (Fig. 2b) とする不一致であった。

#### 2. <sup>99m</sup>Tc-GSA の定量的指標との対比

Imaging grade 別にみた <sup>99m</sup>Tc-GSA の他の定量的指標 LHL<sub>15</sub>, HH<sub>15</sub>, LHL/HH, R<sub>max</sub> の 4 指標の平均値はいずれもが Grade の進行に対応してその悪化を示し, Grade I と II, Grade II と III, Grade III と IV のいずれの隣接 2 群間においても有意差をみた (Table 3)。

#### 3. ICG との対比

Imaging grade 別の ICGR<sub>15</sub> は Grade I 9.8±2.3%, Grade II 14.1±7.0%, Grade III 27.9±12.9%, Grade IV 33.0±10.4% であった (Fig. 3)。Grade の進行と対応して ICGR<sub>15</sub> 値の悪化をみた。Grade II と III 間の差は有意 (p<0.001) であった。しかし Grade II 以上はその SD がやや大きい傾向がみられ, Grade I と II および Grade III と IV 間は無意味であった。

#### IV. 考 察

$^{99m}\text{Tc}$ -GSA の評価法はこれまで定量的指標を用いた検討が中心であり、視覚的判定の有効性についてはわずかに第3相臨床試験での検討<sup>2)</sup>をみるのみである。その中で用いられた分類は5段階であり(以下、5段階法)、治験委員の合議により Grade 判定がなされ、その客観性や再現性についての検討はされていない。今回の新たな判定基準に基づく分類(以下、4段階法)について視覚的評価の一致率を評価する  $\kappa$  テストによれば、異なる読影者間の一致性および同一読影者における再現性について最も良好とみなされる成績がいずれの3者間においても得られ、満足すべきものであった。5段階法では心描出をほとんど認めないものを Grade I、心描出が認められるが肝より弱いものを Grade II としているが、両者の区別は明確でなく、主観的判定によるところが大きい。読影者間での変動が懸念される。この点を考慮して、今回の4段階法では注入直後像を参照した上で心プール像がその辺縁まで認められるか否かで Grade I と Grade II を分類する根拠とした。その結果 Table 1 に示すように8例については、読影者3名がいずれも Grade I とし、それ以外の症例の判定でも Grade I とした場合は1例もみられなかった。これは4段階法での Grade I-II 間の分類基準の客観性の高さを示すものといえよう。

心が肝より強い場合を5段階法ではさらに Grade IV と Grade V に分類しているがその区別はやはり明確でない。あいまいなままで分類した場合の信頼性、再現性の低下を避けるために4段階法では肝より心が強い場合をすべて Grade IV に一括した。今回の検討は当施設で期間中経験したすべての症例を対象としているが、Grade IV は19例(18%)とその頻度は比較的低く、ICGR<sub>15</sub> からみてもまた経験的にもほとんどが中等度から高度に進行した肝硬変であり、さらに細分する臨床的必要性は高くないと考える。あえて分類するとすれば、今回の5分後よりさらに後の画像での判定、例えば10分後の心・肝比較を判定基準に追

加する方法も考えられるが、それだけ煩雑となる点は否めず、今回の判定方法には含めなかった。

Imaging Grade 別の  $^{99m}\text{Tc}$ -GSA の定量的指標は各 Grade 間においていずれも有意差をみた。これは分類 Grade 数が4段階と比較的少ないことにも起因しているが、今回の Imaging Grade の判別性の高さを裏づけるものと考えられた。Grade I での ICGR<sub>15</sub>  $9.8 \pm 2.3\%$  はほぼ正常値(10%以下)に相当し、Grade I はほぼ正常とみなせる。HH<sub>15</sub>を文献値<sup>2)</sup>と対比すると Grade II はほぼ慢性肝炎および臨床病期分類での正常から軽症に、Grade III は肝硬変および中等症に、Grade IV は重症に相当し、Imaging Grade を用いた肝機能評価はこれに準じて解釈して良いと思われる。 $^{99m}\text{Tc}$ -GSA の定量的指標に比べて ICGR<sub>15</sub> は Grade II では SD が大きく Grade I との間に有意差をみなかった。ICG と  $^{99m}\text{Tc}$ -GSA が肝機能評価として異なる意義を有することも根底にあるが、Grade II の解釈には注意が必要と考えられる。Grade III-IV 間も有意差がみられなかった。これは高ビリルビン値を呈する非代償性肝硬変例では、ICG は血中のビリルビンと競合するため、一般に検査自体が施行されず、今回の対象例の中でも  $^{99m}\text{Tc}$ -GSA は施行し得ても ICG 検査は施行されていなかった例もあったためと考えられる。

Imaging Grade 分類は連続的な数値指標ではないため、肝動脈塞栓術や肝切除術前後などでの微細な変動の検出には当然ながら限界があり、LHL<sub>15</sub> や HH<sub>15</sub> などの定量的指標に代替できるものではなく、副次的な評価法と考えている。しかしこれらの治療後に Imaging Grade が変化するような大きな変化がみられる場合もわれわれは少なからず経験しており、このような場合は数値の変動よりもむしろシンチグラムの方が感覚的には理解しやすい。また核医学的手法になじみのない検査依頼医や一般臨床医にとっては画像をもとにした Grade 分類は数値指標よりもその把握が容易であり、定量的指標の理解にも側面的に役立つ利点を合わせ持っていると考える。

今回の検討では、 $^{99m}\text{Tc}$ -GSA の読影を初めて

行った者が2名含まれていたが、この2名間においても経験者と同様な  $\kappa$  値が得られた。4段階法の分類基準が明確でありその判定に習熟を必要としないことを示す成績といえよう。

今後、このようにして得られた各 Grade のもつ臨床的意義について、さらに他の肝機能評価法との対比や、切除前評価法としての意義、予後因子としての成績をまじえて検討することが必要であろう。今回の Grade 分類は心・肝の陰影濃度のみを基準にしたものであり、視覚的評価の精度をさらに高めるには、形態的評価や集積の不均一性なども要因として加え応用していくことも考えられる。さらに異なる施設間での有効性の検討も残された課題と考えられる。

## V. 結 論

$^{99m}\text{Tc}$ -GSA 肝シンチグラムの4段階法 Grade 分類は読影者間での変動が少なく、再現性に優れた視覚的判定法である。さらに従来の定量的指標を容易に、感覚的に理解する上でも役立ち、 $^{99m}\text{Tc}$ -GSA の結果を反映する簡便な機能評価法の一つと考えられた。

## 文 献

- 河 相吉, 羽間 弘, 小島通真, 西山 豊, 中沢 緑, 長谷川武生, 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 標準ネオ糖タンパクのクリアランス定量性の検討——. 核医学 **23**: 907-916, 1986
- 鳥塚莞爾, 河 相吉, 工藤正俊, 久保田佳嗣, 山本和高, 伊藤和夫, 他: 新しい肝機能イメージング剤  $^{99m}\text{Tc}$ -GSA の第3相臨床試験——多施設による検討——. 核医学 **29**: 159-181, 1992
- 工藤正俊, 池窪勝治, 篠堂彰男, 三村 純, 岡部純弘, 櫻田博史, 他: レセプターイメージングによる肝機能評価——臨床的有用性の検討——. 日消誌 **89**: 1349-1359, 1992
- 秀毛範至, 油野民雄, 中嶋憲一, 横山邦彦, 孫 保福, 松田博史, 他: 肝予備能評価における  $^{99m}\text{Tc}$ -GSA 肝シンチグラフィ定量解析法の有用性—— $^{99m}\text{Tc}$ -PMT,  $^{99m}\text{Tc}$ -Sn colloid との比較——核医学 **29**: 573-584, 1992
- Kubota Y, Kitagawa S, Inoue K, Ha-kawa SK, Kojima M, Tanaka Y: Hepatic Functional Scintigraphic Imaging with  $^{99m}\text{Tc}$ -Technetium Galactosyl Serum Albumin. Hepato-Gastroenterol **40**: 32-36, 1993
- Vera DR, Stadalnik RC, Trudeau WL, Scheibe PO, Krohn KA: Measurement of receptor concentration and forward-binding rate constant via radiopharmaceutical modeling of technetium- $^{99m}$ -galactosyl-neoglycoalbumin. J Nucl Med **32**: 1169-1176, 1991
- 河 相吉, 小島通真, 田中敬正, 北川真一, 久保田佳嗣: 慢性肝障害症例に於ける  $^{99m}\text{Tc}$ -galactosyl serum albumin (GSA) の曲線回帰法による血中濃度評価. 肝臓 **32**: 432-433, 1991
- Ha-Kawa SK, Tanaka Y: A quantitative model of technetium- $^{99m}$ -DTPA-galactosyl-HSA for the assessment of hepatic blood flow and hepatic binding receptor. J Nucl Med **32**: 2233-2240, 1991
- 鳥塚莞爾, 河 相吉, 工藤正俊, 北川真一, 久保田佳嗣, 田中敬正, 他: 新しい肝機能イメージング剤  $^{99m}\text{Tc}$ -GSA の第2相臨床試験. 核医学 **29**: 85-95, 1992
- 河 相吉, 菅 豊, 池田耕士, 永田憲司, 村田貴史, 田中敬正:  $^{99m}\text{Tc}$ -galactosyl serum albumin の血中消失補正肝摂取率 LHL/HH の肝機能指標としての有用性. 核医学 **30**: 1333-1339, 1993
- Koizumi K, Uchiyama G, Arai T, Ainoda T, Yoda Y: A new liver functional study using Tc- $^{99m}$  DTPA-galactosyl human serum albumin: Evaluation of the validity of several functional parameters. Ann Nucl Med **6**: 83-87, 1992
- 橋本 順, 石橋章彦, 梶谷敏朗, 栗原孝至, 深水良哉, 北桐哲治, 他:  $^{99m}\text{Tc}$ -GSA による肝機能評価——Extraction Index を用いての検討——. 核医学 **31**: 1093-1100, 1994
- Cohen J: A coefficient of agreement for nominal scales. Educ Psychol Meas **20**: 37-46, 1960
- Seigel DG, Podgor MJ, Remaley NA: Acceptable values of kappa for comparison of two groups. Am J Epidemiol **135**: 571-578, 1992



## Summary

### Visual Evaluation of Liver Function with $^{99m}\text{Tc}$ -GSA Scintigraphy: Interobserver Variation and Intraobserver Variation

Sang Kil HA-KAWA\*, Katsuyasu KOUDA\*, Takuroh NISHIDA\*, Yutaka SUGA\*,  
Yoshimasa TANAKA\*, Chizu KOREEDA\*\* and Kyoichi INOUE\*\*

*\*Department of Radiology, Kansai Medical University*

*\*\*Third Department of Internal Medicine, Kansai Medical University*

We introduced a new imaging grade to evaluate liver function with  $^{99m}\text{Tc}$ -GSA and studied its diagnostic value using interobserver variation and intraobserver variation. One hundred four patients with liver disease were injected 185 MBq/3 mg of  $^{99m}\text{Tc}$ -GSA. Anterior images of cardiac blood-pool and liver at 5 min after injection were divided into four grades on the basis of following four categories. Faint cardiac blood-pool image, without clear demonstration of its peripheral boundary was classed in grade I; weaker cardiac blood-pool than liver was grade II; almost same appearance of blood-pool with liver was grade III and stronger blood-pool than liver was grade IV. Three radiologists reviewed the images independently. They followed the same process three months

after initial evaluation.  $\kappa$ -Test was employed to evaluate the goodness of agreement. Three pairs in the first reading showed excellent interobserver agreement (0.88, mean  $\kappa$ -value) and another three pairs in the first and second reading also showed excellent intraobserver agreement (0.87, mean  $\kappa$ -value). Quantitative indices obtained from time-activity curves for blood-pool and liver showed significant differences across four groups. Plasma retention rate of indocyanine green also showed significant difference between grade II and grade III. Imaging grade possesses high intra- and interobserver agreement and provides a good discrimination for liver function.

**Key words:**  $^{99m}\text{Tc}$ -GSA, Liver scintigraphy, Interobserver variability, Intraobserver variability.