

筑波大学

博士（医学）学位論文

DA

1557

1995

(H9)

# 核医学による肝機能評価に関する 基礎的並びに臨床的研究

1995

筑波大学大学院博士課程医学研究科

呉 勁

寄	贈
呉	平成
勁	年
氏	月
	日

96004936

# 目次

第1章 緒言 .....	1
1-1 肝、胆道癌の特徴 .....	1
1-2 肝機能測定 of 臨床的意義 .....	2
1-3 肝機能測定法の歴史的変遷 .....	3
1-3-1 血液生化学的肝機能評価 .....	3
1-3-2 核医学による測定法 .....	3
1-4 $^{99m}\text{Tc}$ -galactosyl human serum albumin ( $^{99m}\text{Tc}$ -GSA) の特徴 .....	5
1-5 本研究の目的 .....	11
第2章 $^{99m}\text{Tc}$ -GSA 肝シンチグラフィの肝機能指標としての有用性 .....	12
第3章 $^{99m}\text{Tc}$ -GSA SPECT による機能的肝容積測定 of 臨床的有用性 .....	29
第4章 $^{99m}\text{Tc}$ -GSA ダイナミック SPECT による局所肝機能評価 .....	44
第5章 全肝 X 線照射モデル (ラット) における $^{99m}\text{Tc}$ -GSA 肝機能評価 に関する基礎的検討 .....	61
第6章 総括 .....	76
謝辞 .....	79
引用文献	
参考論文	

## 本論文中の略語一覧

TAE	transcatherter arterial embolization
CT	computed tomography
MRI	magnetic resonance imaging
$^{99m}\text{Tc}$ -GSA	$^{99m}\text{Tc}$ -Technetium-galactosyl human serum albumin
SPECT	single photon emission computed tomography
ICG	Indocyanine green
BSP	Bromsulphalein
K <sub>ICG</sub>	ICGの血中消失率
ICG <sub>15</sub>	血漿ICG15分停滞率
$^{99m}\text{Tc}$ -PG	$^{99m}\text{Tc}$ -pyridoxylidene glutamate
$^{99m}\text{Tc}$ -HIDA	$^{99m}\text{Tc}$ -dimethyl iminodiacetic acid
$^{99m}\text{Tc}$ -PMT	$^{99m}\text{Tc}$ -N-pyridoxyl-5-methyl tryptophan
ASGP	asialoglycoprotein
ASGP-R	asialoglycoprotein receptor
DTPA	ジエチレントリアミン五酢酸
HH <sub>15</sub>	血中クリアランス指標（3分後に対する15分後の心臓のカウント比）
LHL <sub>15</sub>	肝集積指標（15分後における〔心臓(H)+肝臓(L)〕に対する肝臓のカウント比）
FHV	機能的肝容積（functional hepatic volume）
MBq	Mega Bequerel
ROI	region of interest
T-Bil	serum total bilirubin
Alb	serum albumin
GPT	glutamic-pyruvic transaminase
BDK	bile duct carcinoma
GBK	gallbladder carcinoma
ML	metastatic liver tumor
HCC	hepatocellular carcinoma
PTCD	percutaneous transhepatic cholangiography and drainage



$^{99m}\text{Tc}$ -HSA	$^{99m}\text{Tc}$ -human serum albumin
MHV	morphological hepatic volume
TAC	time-activity curve
HVR	hepatic volume ratio
L-TAI	lipiodol trans arterial infusion
L-TAE	lipiodol transcatherter arterial embolization
tKu	total liver uptake ratio
rKu	regional liver uptake ratio
GOT	glutamic-oxaloacetic acid transaminase
PRT	proton radiation therapy

# 第1章 緒言

## 1-1 肝、胆道癌の特徴

肝細胞癌は東南アジアやアフリカに多く発生し、世界的にも良く知られた悪性疾患である悪性腫瘍の中では比較的頻度の高い疾患である。日本においても肝癌（肝細胞癌および転移性肝癌を含む）による死亡者数は年々増加傾向にある。1992年の死亡率は人口10万人対21.9人にのぼり、胃癌、肺癌について全悪性腫瘍中の第3位を占めている〔1〕。また、肝細胞癌の多くは肝硬変あるいは慢性肝炎を母地として発生するが、現在日本には約30万人の肝硬変患者と200万人の慢性肝炎患者が存在し、今後も肝細胞癌の発生頻度は増加の道をたどると推測される。

一方、母国の中国においては、最近の統計によると肝癌による死亡率は人口10万人対34.5人であり、死亡原因の第3位を占めている。また、中国では慢性肝炎患者が著しく多く、世界の約45%を占めるとされている。また人口の半数以上が肝炎ウイルスキャリアーであり、今後肝細胞癌患者が増加することが推測され、治療上並びに医療経済上大きな問題になってくると思われる。解決の方法としては、予防医学を普及させることと積極的な治療が極めて重要である。さらに、肝癌の適当な治療法の選択や治療効果の判定、予後の推測等のために正確な肝機能評価を行うことは重要である。

日本の肝細胞癌の自然史は、Okudaら〔2〕の1983年の時点における検討によるとmedian survival time（50%生存期間）は1.6ヶ月と極めて不良であった。その後肝動脈塞栓療法（transcatheter arterial embolization: TAE）〔3〕、エタノール注入療法〔4-6〕などの治療法が導入されたが、日本肝癌研究会の調査によれば、もっとも多く行われているTAEによる生存率は：1年生存率55.4%、2年生存率31.4%、3年生存率19.5%、5年生存率8.0%である〔7〕。

近年画像診断の進歩は目覚しく、特に、超音波、CT (computed tomography)、MRI (magnetic resonance imaging) などによって、肝内の小病変の検出能は飛躍的に向上し、質的診断の進歩も著しい〔8-15〕。しかし、依然として肝細胞癌の予後は不良で、手術可能な症例は約10%であり、肝切除例でさえ5年生存率は40%前後とされている〔7、16〕。これは肝細胞癌の大半が肝硬変という進行

した慢性肝疾患を基礎病変として伴っているからである。したがって、治療が制約される場合が少なくなく、その適応、選択を難しくしている。すなわち治療法を選択においては癌の進展状態のみならず、それに並存する肝障害の程度を考慮に入れなければならない [17-20]。

一方、胆道癌（胆嚢癌および胆管癌）は比較的高齢者に多発し、早期より肝内浸潤、胆道狭窄を来すため、黄疸を合併することが多く、また血管浸潤を伴うことが多いためしばしば拡大肝切除術が必要となる。しかし、手術死亡率が高いことから、手術適応症例の選択は重要である [21]。従って、術前に残存肝機能を正確に評価することは、適切な手術術式の選択と手術成績の向上のために極めて重要である。

## 1-2 肝機能測定 of 臨床的意義

肝臓は非常に血流に富む臓器であり、肝血流量の約25%は肝動脈より、約75%は門脈より供給されている。肝の実質細胞は、肝細胞（細胞総数の約65%を占める）と毛細血管の類洞に配列する細網内皮系細胞とKupffer細胞（細胞総数の約35%を占める）より、大部分が成り立っている。このような解剖学的特徴を有する肝臓は、種々の多彩な生理機能を有する。一般に、肝の機能は、代謝機能（糖質、蛋白質、脂質、核酸等の代謝）、排泄機能（胆汁の産生および排泄、種々の薬物などの抱合・排泄）、解毒機能（毒物、薬物の解毒、異物の食作用、抗体の産生）、造血および凝固に関する機能、循環調節の五つの項目に大別され、体内環境の平衡を維持している [22]。

また、正常機能を持つ肝臓は大きな予備能を有し、Starzlらは85-90%の肝切除に成功した [23]。しかしながら、原発性肝細胞癌は肝硬変を合併することが多く、また胆道系腫瘍では早期から肝内浸潤や血管浸潤を来すため拡大肝切除術が必要となる場合もあり、治療効果を向上するためには肝外科はもちろん、陽子線治療に際しても、適応、術式あるいは入射方向の決定に際して、残存肝機能の推定が重要で、適切な肝機能の評価法の確立が不可欠である [17-20、24-26]。

## 1-3 肝機能測定法の歴史的変遷

### 1-3-1 血液生化学的肝機能評価

従来、肝機能の評価は、血液生化学的指標として肝細胞の機能障害を反映する血清アルブミン値、胆汁うっ滞や肝細胞障害を反映する総ビリルビン値および肝細胞の変性、壊死を反映する種々の酵素レベル、ならびに有効肝血流や排泄機能の指標である色素負荷テストなどにより総合的に行われてきた〔27〕。また、これらを組み合わせたChild分類〔28〕や原発性肝癌取り扱い規約による臨床病期〔29〕が用いられている。これらの諸指標においては肝全体の機能しか評価できず、しかも種々の因子に影響を受けるため、正確な局所肝機能評価は困難である。

1951年、LowryらはIndocyanine green（以下ICGと略す）色素がBromsulphalein（以下BSPと略す）色素と異なり肝実質細胞により特異的に摂取され、何ら変化を受けず、胆汁とともに排泄され、腸で再吸収されないことを明らかにした〔30〕。70年代から大屋らはICGが主にリポ蛋白と結合して肝臓へ輸送されることを証明し、さらに肝細胞膜にキャリアーと思われる物質が存在していることを推測した〔31〕。また、MoodyらはICGの肝摂取は特異的なICGレセプターへの結合によることを明らかにした〔32〕。このようなことからICGは投与後の経時的採血法で薬剤の体内動態が観察でき、その血中消失率（ $K_{ICG}$ ）や血中停滞率（ $ICG_{15}$ ）等が肝機能をよく反映する指標として認められ、現在臨床的に広く用いられている。しかし、ICG色素に対してはビリルビンが競合的阻害物質であり、黄疸によって修飾されるため、高ビリルビン血症例においては、かならずしも肝機能を正確に反映できないとの報告もある〔31-34〕。

### 1-3-2 核医学による測定法

ガンマカメラおよび核医学データ処理装置の発展とともに種々の放射性医薬品が開発され、肝臓の臓器シンチグラフィも行われるようになった（Table 1）。

1954年、Stirretらは $^{198}\text{Au}$ コロイドを用い、肝や脾の網内系細胞の貪食能を利用した肝臓スキャンを行った〔35〕。その後、肝 $^{198}\text{Au}$ コロイドシンチグラ

フィは非観血的な肝臓の位置、形態異常の検出のほか、びまん性肝疾患や限局性肝疾患の診断にも用いられ、臨床上肝疾患の視覚的診断法として確立された [36-41]。しかし、物理学的半減期が長く被曝線量が多いため大量には使用できず、詳細な解析が困難であった。60年代に短半減期医用放射性同位元素<sup>99m</sup>Tcが開発され、<sup>99m</sup>Tc 標識コロイドへの移行が急速に行われた [42-43]。<sup>99m</sup>Tcは半減期が6.01時間と短く、大量投与が可能である。また有害な $\beta$ 線をわずかしか含まず、放出する $\gamma$ 線エネルギーが140keVとシンチグラフィに適する等の利点があり、従来の<sup>198</sup>Auに比し良好なシンチグラムが得られるようになった。しかし、肝シンチグラム上の限局性欠損像の質的診断は困難であった。その後、<sup>99m</sup>Tc コロイドや <sup>113m</sup>In コロイドに加え、肝血液プールシンチグラフィによる肝腫瘍部血流の評価を行うことで、肝腫瘍の鑑別が可能であることが報告された [45-47]。また、1978年Boydら、さらに1981年Flemingらが<sup>99m</sup>Tc コロイドを用い、シンチカメラにて肝臓領域の放射活性の変化を経時的に観察することにより、非侵襲的に肝臓血流状態の間接的評価、肝動脈相と門脈相の2相の分離評価が可能であることを臨床的ならびに基礎的に証明した [48-49]。しかしながら、網内系細胞の機能は肝細胞の機能に完全に一致するとはいえず、コロイド粒子のサイズによって、肝、脾、骨髄相互の分布にかなりの差が見られるなどの欠点があり、より正確な肝機能評価のできる検査法が期待されていた。

1954年Taplinらは肝実質細胞により特異的に摂取代謝され、胆道系に排泄される色素排泄試験薬剤であるRose bengalを [50-51]、1961年TubisらはBSP [52] を<sup>131</sup>Iで標識した。この<sup>131</sup>I-Rose bengal や <sup>131</sup>I-BSPによる肝、胆道シンチグラフィは、黄疸を呈する疾患の鑑別に大きな意義が認められ広く実施された [53-56]。しかし、<sup>131</sup>Iの半減期は8日であり、被曝線量が多く大量投与ができないという欠点を有していた。70年代に<sup>99m</sup>Tc-pyridoxylidene glutamate (<sup>99m</sup>Tc-PG)、<sup>99m</sup>Tc-dimethyl iminodiacetic acid (<sup>99m</sup>Tc-HIDA)、さらに80年代に<sup>99m</sup>Tc-N-pyridoxyl-5-methyl tryptophan (<sup>99m</sup>Tc-PMT) などの<sup>99m</sup>Tc 標識化合物が開発された [57-60]。それらによる肝、胆道シンチグラフィは、<sup>131</sup>I-Rose bengal や <sup>131</sup>I-BSP に比し、血中クリアランスが著しく速く、大量投与も可能で、より良質の画像を得ることが可能となった [57-60]。特に、コンピューター技術の飛躍的発達につれて、胆道系の開存性の視覚的評価のみならず機能的な検査法として、さらに薬剤の体内動態を解析することにより肝臓機能を評価することも可能になった [61-

64]。しかしながら、上述の胆道シンチグラフィ製剤は胆道系への排泄が速く、single photon emission computed tomography (SPECT)ができないため局所肝機能を評価するには理想的な薬剤とはいえない。したがって、局所肝機能の評価に十分な時間肝に停滞し、SPECTによる機能画像が得られる肝スキャン剤の開発が望まれていた。

1979年、 $^{99m}\text{Tc}$ -galactosyl human serum albumin ( $^{99m}\text{Tc}$ -GSA)が開発された[65]。本薬剤は天然のアシアロ糖蛋白と同等の動態を示す analog ligandである。これによって生体内で実際に行われているアシアロ糖蛋白レセプターとリガンドとの反応、肝細胞内への取り込みの状態などの生理的活動状態をイメージとして捉えることが可能になってきた。また十分に安定した肝集積像が得られ、比較的長時間を要する肝SPECTデータも収集でき[66-67]、肝全体および局所肝機能の評価法として近年積極的に利用されるようになってきている。その詳細は第4節に論じる。

#### 1-4 $^{99m}\text{Tc}$ -galactosyl human serum albumin ( $^{99m}\text{Tc}$ -GSA)の特徴

1968年Morellらは動物細胞において、レクチン類似の物質が存在することを初めて見出し、アシアロ糖蛋白（血清糖蛋白の酸性糖鎖の脱シアル化によりガラクトースを露出した糖蛋白（asialoglycoprotein: ASGP））（Fig. 1）に対するレセプター（asialoglycoprotein receptor: ASGP-R）が存在することを推論した[68]。その後、このレセプターが肝細胞にのみに存在し、アシアロ糖蛋白を特異的に識別することを明らかにした（Fig. 2）[69-71]。その生理的な意義については、現在では血清糖蛋白の異化代謝すなわち糖蛋白のホメオスタシスに係わっていると理解されている[70]。

ASGP-Rは哺乳動物の肝実質細胞にのみ局在し、一個の肝細胞あたり約 $1.2 \times 10^6$ 個存在するとされている[72]。血液中のASGPは類洞面でASGP-Rに特異的に認識され、結合された後receptor-mediated endocytosisにより細胞内に取り込まれる。その後、リソゾームに運ばれてそこで異化代謝される。リガンドを遊離したASGP-Rは再び細胞膜上に運ばれ再利用される[72]。

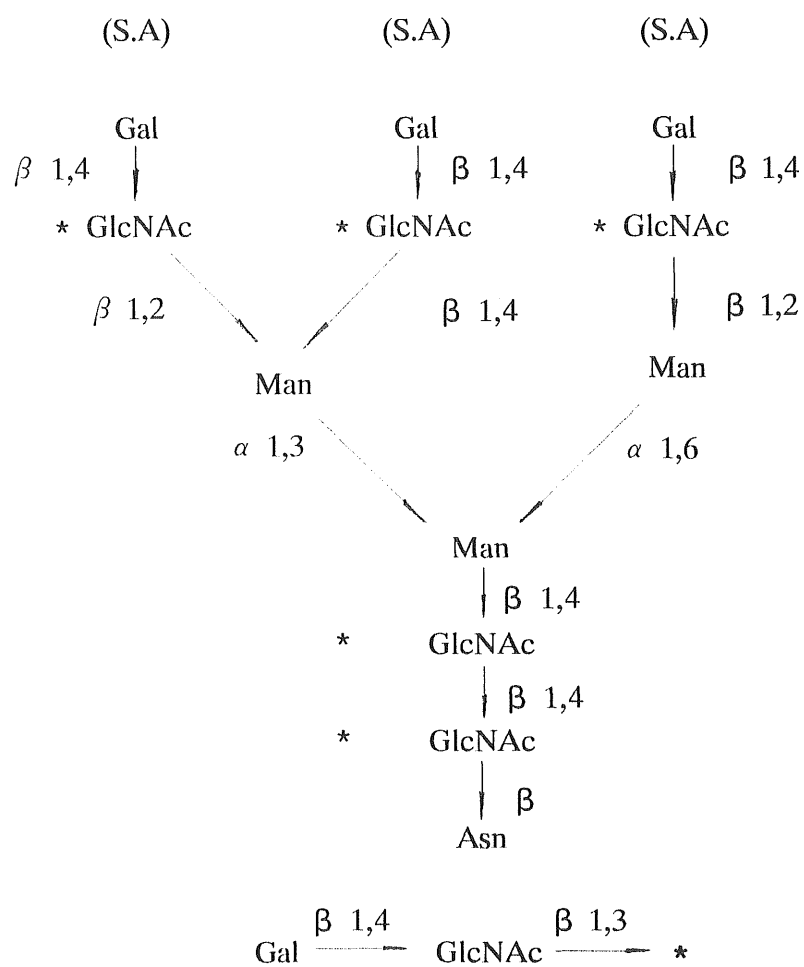


Fig. 1 Proposed chemical structure of asialoglycoprotein. S.A: sialic acid, Gal: galactose, GlcNAc: N-acetyl-glucosamine, Man: mannose, Asn: asparagin.

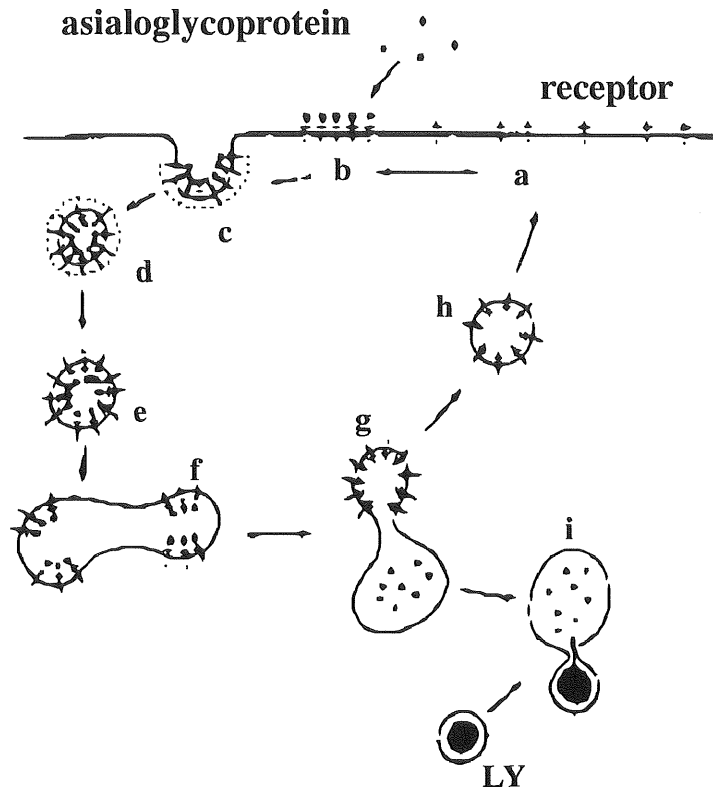


Fig. 2 asialoglycoprotein receptor の細胞内の取り込みと再循環モデル

a. 細胞膜上に均等に分布している受容体. b. マイクロクラスター形成. c. coated pit 形成. d. coated vesicle 形成. e. decoated vesicle 形成. f. decoated vesicle の融合による pinosome (phagosome 形成). g. pinosome 内のリガンドと受容体の乖離と分別. h. pinosome から形成された受容体を含む小胞. i. 受容体を失った pinosome にはリソゾーム (LY) が融合し、リガンドは加水分解される。

1974年Marshallらは、血中のASGP量が肝炎や肝硬変、肝癌などの肝障害患者において増加していることを報告した〔69〕。Sawamuraらはガラクトサミン肝障害ラットにおいて、血清ASGPとASGP-R量が反比例して変動すること、レセプターの減少時に<sup>125</sup>I アシアロオロソムコイドの血中半減期が延長すること、さらに血中半減期の逆数とASGP-R量との間に直線関係が成立することから、この高アシアロ糖蛋白血症は、ASGPの異化の遅延、すなわち肝細胞に存在するレセプター量の低下によると推論した〔73-74〕。さらに、肝生検標本を用いた組織中のASGP-R量の定量により、肝障害の進行とともにASGP-R量が減少すること、組織中レセプター量が組織中肝障害の程度あるいは肝疾患の



予後とも密接に関連していることを明らかにした。また、ASGP-R量が血中ASGP量とは負の相関を示し、高アシアロ糖蛋白血症の原因がASGP-Rの減少に基づくことを証明した〔75-76〕。

ASGP-Rと既存の肝機能検査成績との相関を見ると、蛋白合成能の指標であるプロトンビン時間やヘパプラスチンテストと良好な相関を示し、アルブミンともよく相関する。また、胆汁うっ滞の指標であるビリルビンとは逆相関を示し、有効肝血流量や排泄能を表すICG<sub>15</sub>とも良好な逆相関を示す〔77〕。

ASGP-Rは糖蛋白質のシアル酸のはずれた状態のガラクトース残基を特異的に認識する。したがって、逆にヒト血清アルブミンなどの蛋白にガラクトースを結合させると、全く native なアシアロ糖蛋白質と等価の動態を示す analog ligand が合成可能である。このリガンドを<sup>99m</sup>Tcで標識することにより生体内で実際に行われているASGP-Rとリガンドとの反応、肝細胞内取り込みの状態、排泄などの生理的病的状態をイメージとして捉えることが可能となる。

<sup>99m</sup>Tc-GSAはこれらの知見に基づいて開発された合成糖蛋白の<sup>99m</sup>Tc標識化合物で、安定な<sup>99m</sup>Tc標識を図って二官能基キレート剤のジエチレントリアミン五酢酸（DTPA）を導入したものである〔78〕（Fig. 3）。近年この薬剤を用いた肝シンチグラフィにより、その肝集積の程度や、血液中の消失速度を表す各種定量パラメータを用いて、肝機能の評価を行う試みが報告されている。時間放射能曲線の解析方法としては、工藤らは肝／（肝＋心）比（Receptor Index: LHL15）による肝機能を半定量的に評価する方法を用い、肝炎、肝硬変など急性、慢性肝疾患の重症度の評価および肝機能に応じた正確な指標の提供が可能と指摘した〔77、79-80〕。多施設による検討で、<sup>99m</sup>Tc-GSAを用いた肝シンチグラフィによる肝摂取指標（LHL15）は慢性肝疾患において既存の肝機能検査成績とも良好な正あるいは逆相関を示した。すなわち、蛋白合成能の指標であるプロトンビン時間やヘパプラスチンテストと良好な正相関を示し、アルブミンとも良好な正相関を示した。また、胆汁うっ滞の指標であるビリルビンとは逆相関を示し、有効肝血流量や排泄能を表すICG<sub>15</sub>とも逆相関を示した。また、慢性肝疾患の重症度とも良好な逆相関を示している〔66〕。秀毛らは<sup>99m</sup>Tc-PMTや<sup>99m</sup>Tc-Sn colloidと比較検討した結果、血流トレーサーとしては、<sup>99m</sup>Tc-PMTや<sup>99m</sup>Tc-Sn colloidの方が有利であるが、<sup>99m</sup>Tc-PMTは、高ビリルビン血症では必ずしも肝血流、肝細胞機能を反映しているとはいえず、また<sup>99m</sup>Tc-Sn colloidは網内系の機能分布を反映しているものであり、血流と肝細胞

機能をあわせた評価法としては $^{99m}\text{Tc}$ -GSAが前2者に比し優れていると指摘した〔81〕。また、 $^{99m}\text{Tc}$ -GSAの多施設での検討でも18%の症例において $^{99m}\text{Tc}$ -GSAと $^{99m}\text{Tc}$ -Sn colloid シンチグラムは乖離所見を、9%の症例において胆道シンチグラムとも乖離を示した〔66〕。以上のことに加え、 $^{99m}\text{Tc}$ -GSAを用いた肝シンチグラフィの肝機能指標が血液生化学的肝機能検査値と肝硬変重症度とも良好な相関を示したことから、 $^{99m}\text{Tc}$ -GSA肝シンチグラフィは3者中では、最も肝機能評価に適しているとされている〔81〕。

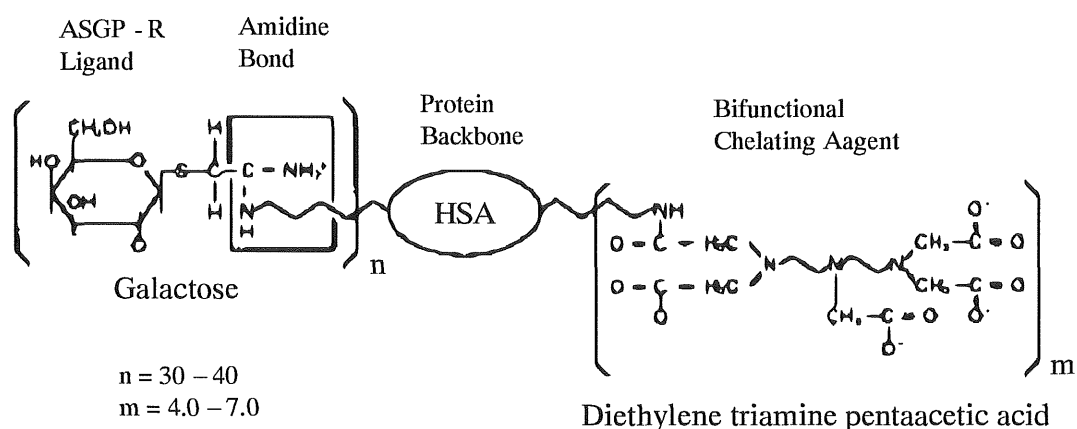


Fig. 3 Proposed chemical structure of galactosyl human serum albumin-diethylene-triamine-pentaacetic acid ( $^{99m}\text{Tc}$ -GSA).

$^{99m}\text{Tc}$ -GSAの開発に伴い、薬理代謝モデルによるレセプター量や、分布容積の測定も可能となってきた〔81-83〕。すなわち、秀毛ら〔81〕やVeraら〔82〕は3 compartment、河らは〔83〕5 compartment 解析法から肝細胞レセプター量の算出を試みている。しかしながら、これらの解析法はデータ処理が繁雑で計算に多大な時間を要し、日常臨床の場で用いるのには問題がある。そのため、現在血中クリアランス指標であるHH15、および肝集積指標であるLHL15による半定量的測定法についての検討が進められている。多施設による共同研究によって、HH15およびLHL15の正常値としてそれぞれ $0.537 \pm 0.037$ と $0.942 \pm 0.017$ が推奨されている〔66〕（HH15およびLHL15については14ページを参照）。

以上をまとめると、 $^{99m}\text{Tc}$ -GSAを用いた肝シンチグラフィは、肝機能のうち特に糖蛋白代謝機能および排泄機能を表し、慢性肝疾患の重症度を良好に反映

することが可能である。また、機能している肝細胞を視覚的にとらえることが可能であるので、撮影方法や解析方法を工夫することにより、機能的肝容積を算出することに応用可能であることが示唆された。

本研究では、最も簡便で、一般に普及しているHH15およびLHL15の有用性について検討し、また、いくつかの新しい解析を考案した。それらの臨床的有用性については第2章、第3章、第4章で述べる。

Table 1. 核医学的肝機能診断法

検査の種類	放射性医薬品	半減期	集積機序	肝特徴
肝シンチグラフィ	$^{198}\text{Au}$ -colloid $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Sn-colloid $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -phytate	約65時間 6時間 6時間	網内系細胞の貪食能	肝疾患の病態や病期 限局肝疾患の質的診断 肝血流を分離評価する
肝、胆道シンチグラフィ	$^{131}\text{I}$ -BSP $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -HIDA $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -PMT	194時間 6時間 6時間	肝実質細胞の能動輸送	黄疸の鑑別診断
肝レセプターシンチグラフィ	$^{99\text{m}}\text{Tc}$ -GSA	6時間	肝細胞膜のアシアロ糖 蛋白レセプターとのレ セプター結合	定量的総合および局所 肝機能の評価
その他	$^{99\text{m}}\text{Tc}$ -HSA	6時間	コンパートメント局在	肝血管床の評価

## 1-5 本研究の目的

以上のような現況を踏まえ、本研究においては $^{99m}\text{Tc}$ -GSA肝シンチグラフィの肝機能評価法としての有用性について、以下に述べる如く、基礎的ならびに臨床的に明らかにすることを目的とするものである。

### 1. $^{99m}\text{Tc}$ -GSA肝シンチグラフィの肝機能指標としての有用性

肝、胆道癌症例を対象として、 $^{99m}\text{Tc}$ -GSA肝シンチグラフィによる血中クリアランス指標（HH15）および肝摂取指標（LHL15）が肝機能指標として妥当か否かを明らかにすることを目的とする。

### 2. $^{99m}\text{Tc}$ -GSA SPECTによる機能的肝容積測定 of 臨床的有用性

肝、胆道癌症例において、 $^{99m}\text{Tc}$ -GSA SPECTによる機能的肝容積測定を行い、 $^{99m}\text{Tc}$ -GSA SPECTから求めた機能的肝容積とCTから求めた形態学的容積から肝容積比を算出し、それらの肝機能指標としての臨床的有用性を明らかにすることを目的とする。

### 3. $^{99m}\text{Tc}$ -GSA ダイナミックSPECTによる局所肝機能評価

SPECTを連続回転するダイナミック法による肝全体および局所肝機能を測定する方法を開発し、その有用性を明らかにすることを目的とする。また、局所肝機能の解析を行い、陽子線照射前後の局所肝機能の経時的変動について検討することを目的とする。

### 4. 全肝X線照射モデル（ラット）における $^{99m}\text{Tc}$ -GSA肝機能評価に関する基礎的検討

全肝照射モデル（ラット）の $^{99m}\text{Tc}$ -GSA肝シンチグラフィによる照射線量と肝機能の経時的変化の基礎的検討を行い、肝への放射線照射による障害の評価法としての有用性を明らかにすることを目的とする。

## 第2章 $^{99m}\text{Tc}$ -GSA肝シンチグラフィの肝機能指標としての有用性

### 2-1 はじめに

肝臓外科の発展により、肝、胆道癌の切除率は近年著しく向上している[17-18]。すでに序論でも論じた如く、肝細胞癌は基礎疾患として慢性肝炎あるいは肝硬変を合併していることが多く、合併する慢性肝疾患がこれから行おうとする治療に耐えられるか否かを判断することは重要である。一方、胆道癌（胆嚢癌および胆管癌）は比較的高齢者に多発し、早期より肝内浸潤、胆道狭窄を来すため、黄疸を合併することが多く、また血管浸潤を伴うことが多いためしばしば拡大肝切除術が必要となる。しかし、手術死亡率が高いことから、手術適応症例の選択は重要である[21]。しかしながら、従来の肝機能評価として用いられる血清総ビリルビン値、血清アルブミン値、ICG負荷テスト等の血液生化学検査は肝全体の機能を示唆するのみで、局所の肝機能に関する情報を提供することができなかった。また、黄疸例では正確な値が得られないものもある。従って、術前に残存肝機能を正確に評価することは、適切な手術術式の選択と手術成績の向上のために極めて重要である。

### 2-2 目的

肝、胆道癌症例を対象として、 $^{99m}\text{Tc}$ -GSA肝シンチグラフィによる血中クリアランス指標（HH15）および肝摂取指標（LHL15）が肝機能指標として妥当か否かを明らかにすることを目的とした。

### 2-3 対象および方法

対象は1993年4月から1995年3月の間に筑波大学付属病院に入院した肝、胆道癌患者70例である。男性41例、女性29例、平均年齢は $62.9 \pm 10.2$ 歳で、内訳

は胆道癌34例（胆嚢癌12例、胆管癌22例）、転移性肝癌10例および肝細胞癌26例（そのうち肝硬変症合併24例）であった。胆道癌および転移性肝癌は全例で手術標本により病理組織学的診断を得た。肝細胞癌26例のうち23例は病理組織学的診断により（手術にて3例、肝生検にて20例）、3例は典型的なCT像、血管造影像および血液生化学検査の成績より診断した。

$^{99m}\text{Tc}$ -GSA肝シンチグラフィは以下のように行った。

#### a) 装置およびデータ収集方法

##### (i) 装置

回転型ガンマカメラはRC-150DT（日立メディコ社製）で、専用核医学画像処理装置HARP II（日立メディコ社製）をオンラインで接続した。ガンマカメラは単検出器型であり、その角形検出器の有効視野は $50 \times 36\text{cm}$ で、低エネルギー高分解能コリメーターを装着して使用した。空間分解能（FWHM: full width half maximum）は、円柱状（SPECT性能評価用SP-10型）の水ファントムに設置された3本の線状線源の断層画像から求めたところ（ $64 \times 64$ マトリックス）、視野中心で13mmであった。システム感度は内径200mm、長さ200mmの円形ファントム(京都科学標本)に $^{99m}\text{Tc}$ を満たしたものをを用いて求めたところ、1スライス（0.8mm）当りの値として、 $300\text{cps} / \mu\text{Ci} / \text{ml} / \text{slice}$ 以上であった。均一性については前述の円形ファントムに $^{99m}\text{Tc}$ を満たし、1スライス当り約3000kカウント収集した後、このデータを再構成し、画像の80%直径内のカウントの標準偏差と平均値の比から変動（CV値）を算出したところ、CV値の変動はいずれの測定でも5%以下であった。

##### (ii) データ収集

検査は被験者の空腹時に、背臥位として $^{99m}\text{Tc}$ -GSA185MBqを肘静脈よりボーラス静注すると同時に、ガンマカメラ下で1フレーム20秒で計56フレーム、18分間の心肝部前面像の連続的なデータ収集を $64 \times 64$ マトリックスで行った。その後、1ステップ15秒で5.6度毎、360度の肝臓SPECTデータを収集した。エネルギーレベルは140keV、ウインド幅 $\pm 20\%$ とした。

また、 $^{99m}\text{Tc}$ -GSA肝シンチグラフィとほぼ同時期にICG負荷テストを行った。

#### b) 肝全体の機能の算出

肝全体の機能の算出は心臓および肝臓全体に関心領域(region of interest: ROI)を

設定し、ROI内のカウント数から $^{99m}\text{Tc}$ -GSA血中クリアランス指標（HH15）、肝集積指標（LHL15）を求め（Fig. 4）、従来の肝機能検査と比較検討した。肝障害の重症度の分類は日本肝癌研究会の判定基準に準じた〔29〕。

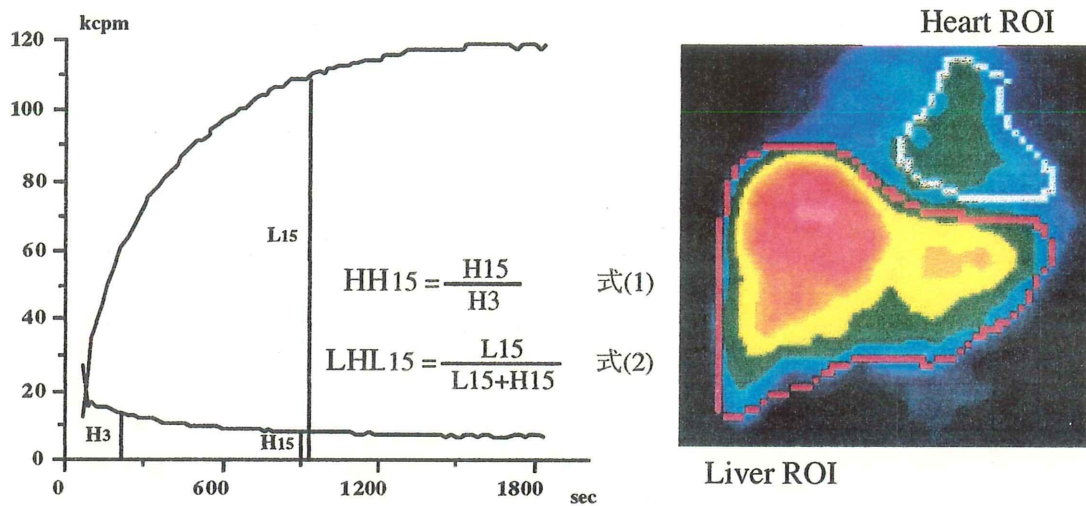


Fig. 4 Indecis derived from time-activity data obtained after intravenous injection of  $^{99m}\text{Tc}$ -GSA.

ここでH3は3分後、H15は15分後の心臓(ROI)のカウントで、L15は15分後の肝臓(ROI)内のカウントである。

#### c) 機能的肝容積の測定

$^{99m}\text{Tc}$ -GSA SPECTから機能的肝容積の測定を行った。SPECT再構成は、前処理フィルターはWienerフィルターで、再構成フィルターは Ramachandran フィルターを用い、filtered back projection 法によって再構成した。吸収補正はChang法にて、吸収係数 $0.10\text{cm}^{-1}$ を用いて一次補正のみを行った。スライスの厚さは8mmで横断像のみを作製した。この横断面に基づいて以下の式より、機能的肝容積測定を行った（式3）。

$$F(x, y, z) = \begin{cases} 1, & D(x, y, z) \geq Ct \\ 0, & D(x, y, z) < Ct \end{cases} \quad \text{式(3)}$$

$$FHV = P^3 \sum_x \sum_y \sum_z F(x, y, z)$$

ここで、 $D(x, y, z)$ はSPECT画像上各ピクセルの $x, y, z$ 方向のカウント数、

FHVは機能的肝容積 ( $\text{cm}^3$ )、Ctはカットオフ値、Pはピクセルの大きさ( $\text{cm}$ )である。本研究では、あらかじめ行ったファントム実験より最も実際容積に近似する31%をカットオフ値として採用した。

ICG負荷テストは、早朝空腹時にindocyanine green (ICG)を体重1kgあたり0.5mg投与し、投与前、投与後5、10、15分に採血し、血中ICG濃度を分光光度計 (波長805nm) にて測定した。これらの値から、血漿ICG15分停滞率 (ICG15) を算出した。ICG15 $\leq$ 10%を正常値として採用した。

統計学的検討は2群間の指標の比較にはStudent's t 検定を、指標間の関連性の検討には相関係数を用い、5%以下を有意とした。結果はすべて平均値 $\pm$ 標準偏差 (mean $\pm$ SD) で表示した。

## 2-4 結果

### a) HH15 とLHL15

血中クリアランス指標 (HH15) および肝集積指標 (LHL15) の両指標間に  $r=-0.89$  ( $p<0.0001$ ) の良好な逆相関を認めた (Fig. 5)。

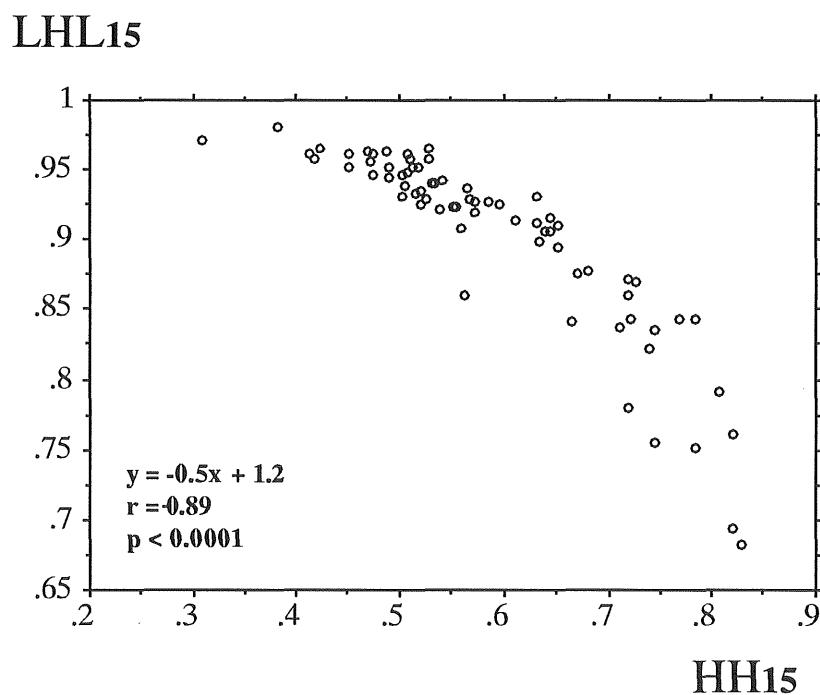


Fig. 5 Relationship between the HH15 and LHL15 in patients with hepatobiliary tumor.



b)  $^{99m}\text{Tc}$ -GSA肝シンチグラフィと従来の肝機能検査との関連について

全症例を胆道癌と肝癌（肝硬変合併例を含む）の二群にわけて、HH15およびLHL15とICG15、血清総ビリルビン値、血清アルブミン値、血清GPT値等の血液生化学検査指標との相関を比較検討した（Table 2）。胆道癌群においては、HH15およびLHL15とICG15や各血液生化学検査指標の間に相関は認められなかった。一方、ICG15は血清総ビリルビン値と強い相関を示した（ $r=0.85$ ）。肝癌群では、HH15 およびLHL15とICG15、血清総ビリルビン値、血清アルブミン値の間に良好な正あるいは逆相関を認めた。

Table 2 Correlation of HH15 and LHL15 with conventional laboratory tests

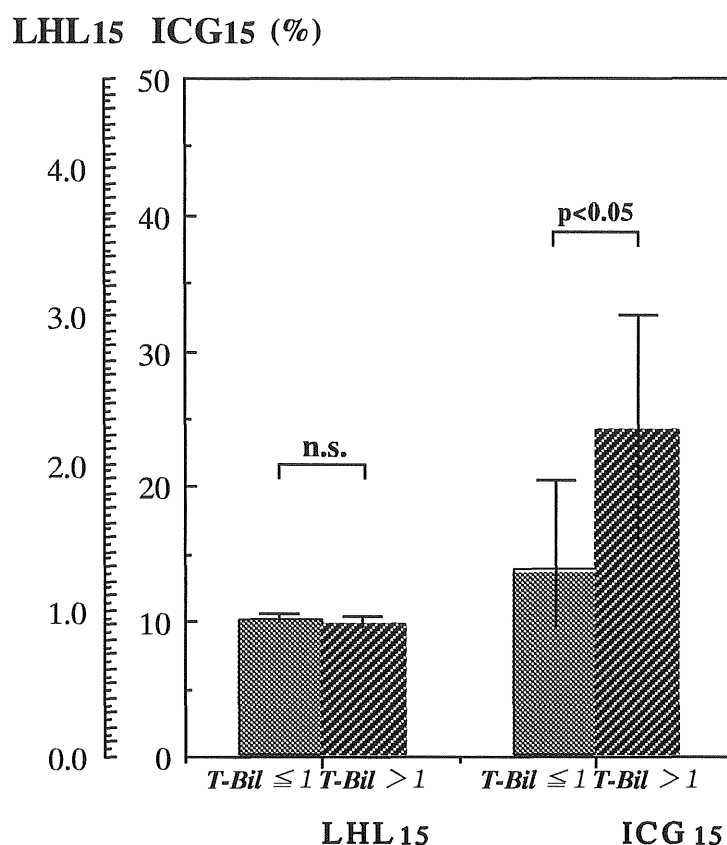
			ICG <sub>15</sub>	T-Bil	Alb	GPT
biliary tumor (n = 34)	HH <sub>15</sub>	r	0.15	0.04	-0.37	0.12
		p	0.391	0.805	0.836	0.488
	LHL <sub>15</sub>	r	0.01	0.06	0.03	0.05
		p	0.967	0.738	0.884	0.774
	ICG <sub>15</sub>	r		0.85	-0.23	0.04
		p		0.0001	0.202	0.806
liver tumor (n = 36)	HH <sub>15</sub>	r	0.89	0.60	-0.66	0.20
		p	0.0001	0.0001	0.0001	0.235
	LHL <sub>15</sub>	r	-0.86	-0.66	0.60	-0.22
		p	0.0001	0.0001	0.0001	0.196
	ICG <sub>15</sub>	r		0.63	-0.59	0.17
		p		0.0001	0.0002	0.319

T-Bil: serum total bilirubin. Alb: serum albumin. GPT: serum glutamic-pyruvic transaminase

c)  $^{99m}\text{Tc}$ -GSA肝シンチグラフィとICG負荷テストとの関連について

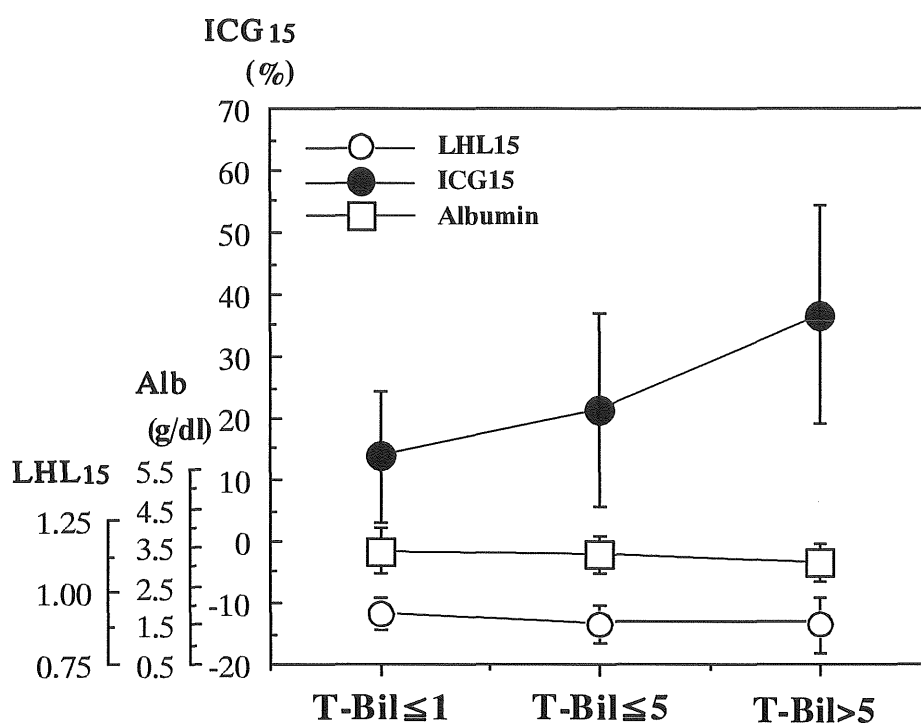
慢性肝疾患のない胆道癌群及び転移性肝癌群において、LHL15、ICG15と血清総ビリルビンの相関を知るため、血清総ビリルビン値によって正常群（ $\leq 1.0 \text{ mg/dl}$ ,  $n=19$ ）と異常群（ $>1.0 \text{ mg/dl}$ ,  $n=25$ ）の二群に分けて比較検討した（Fig. 6）。LHL15 の平均値はそれぞれ $0.942 \pm 0.029$ 、 $0.931 \pm 0.028$ であり、統計的な有意差は認められなかった。ICG15の平均値はそれぞれ $9.5 \pm 5.2$ 、

16.8±14.4で、血清総ビリルビン値異常群においてはICG15が高値になることが示された ( $p<0.05$ )。



**Fig. 6** Comparisons of LHL15 and ICG15 in patients who have normal and abnormal serum total bilirubin.

さらに、慢性肝疾患症例も含めた全例において、血清総ビリルビン値によって $\leq 1.0$  mg/dl以下群( $n=28$ )、 $1.1-5.0$  mg/dl群( $n=35$ )、および $5.0$  mg/dl以上群( $n=7$ )の三群に分けて、血清アルブミン、LHL15、ICG15との相関を比較検討した (Fig. 7)。血清アルブミンの平均値はそれぞれ $3.4 \pm 0.6$ 、 $3.3 \pm 0.5$ 、 $3.1 \pm 0.5$ であり、各群の間に統計的な有意差は認められなかった。また、LHL15の平均値はそれぞれ $0.924 \pm 0.056$ 、 $0.898 \pm 0.065$ および $0.897 \pm 0.097$ で、各群の間に統計的な有意差は認められなかった。一方、ICG15の平均値は、血清総ビリルビン値の上昇とともに高値になることが示された。



**Fig. 7** Comparisons of LHL15, ICG15 and serum albumin in the patients with varying level of serum total bilirubin. T-Bil: serum total bilirubin.

#### d) 疾患群別の比較について

胆管癌群、胆嚢癌群、転移性肝癌群と肝細胞癌群(肝硬変例含む)の血清総ビリルビン値、血清アルブミン値、LHL15およびICG15の平均値を比較した(Fig. 8)。血清総ビリルビンの平均値は胆管癌群 $4.1 \pm 5.8$ で、他の3群より有意に高値を示した(胆嚢癌群 $1.9 \pm 1.9$  mg/dl、転移性肝癌群 $0.7 \pm 0.5$  mg/dl、肝細胞癌群 $1.8 \pm 1.4$  mg/dl、 $p < 0.05$ )。各群の血清アルブミンの平均値はそれぞれ $3.3 \pm 0.5$ 、 $3.4 \pm 0.2$ 、 $3.7 \pm 0.4$ 、 $3.1 \pm 0.5$  g/dlで、肝細胞癌群は低値であったが、胆管癌群や胆嚢癌群との間には有意差を認めなかった。各群のLHL15の平均値は、胆管癌群 $0.929 \pm 0.030$ 、胆嚢癌群 $0.933 \pm 0.029$ 、転移性肝癌群 $0.953 \pm 0.019$ および肝細胞癌群 $0.848 \pm 0.077$ であり、肝細胞癌群が有意に低値を示した(それぞれ $p < 0.0005$ 、 $p < 0.005$ 、 $p < 0.0005$ )。一方、ICG15の平均値は、それぞれ $17.6 \pm 14.6$ 、 $10.9 \pm 7.5$ 、 $8.3 \pm 5.0$ および $30.6 \pm 15.1$ で、肝細胞癌群が有意な高値を示した(肝細胞癌群vs.胆管癌群、胆嚢癌群および転移性肝癌群： $p < 0.005$ 、 $p < 0.0001$ 、 $p < 0.0001$ )。胆管癌群では高値を示す傾向を認め

たが、統計的な有意差は認められなかった。

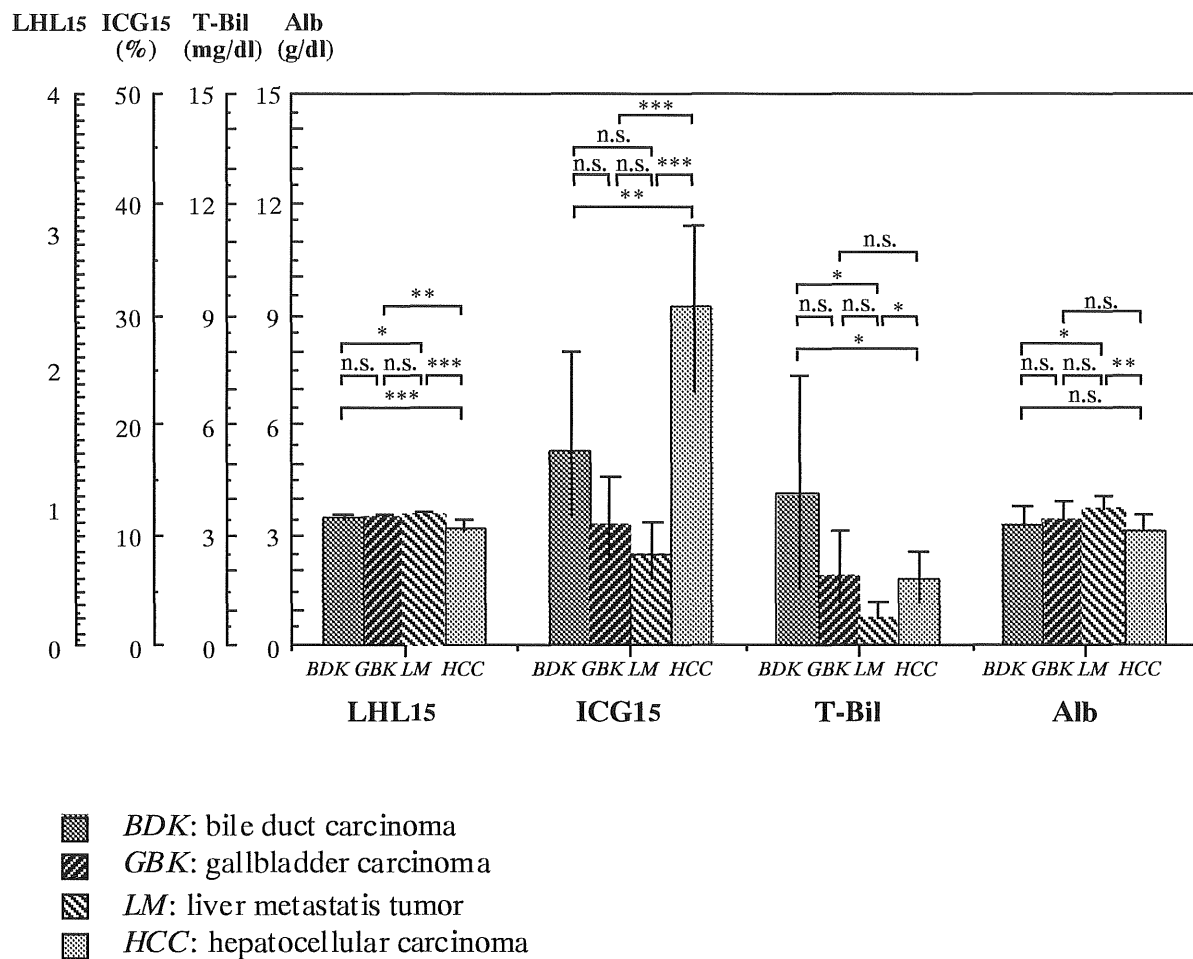


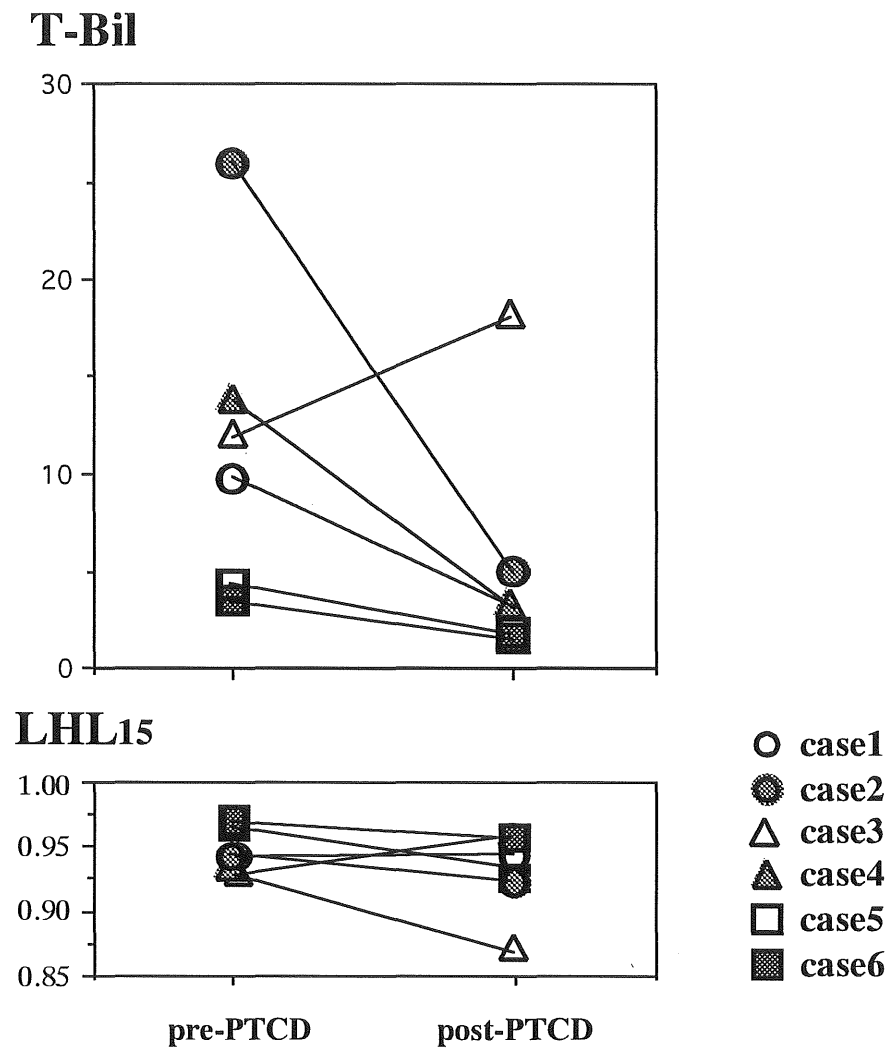
Fig. 8 Comparison of LHL15, ICG15, serum total bilirubin and serum albumin in hepatobiliary tumor patients. All values are shown as mean  $\pm$  SD.

\*:  $p < 0.05$ , \*\*:  $p < 0.005$ , \*\*\*:  $p < 0.0005$  (n.s.= not significant)

#### e) 黄疸軽減処置の効果について

経皮経肝胆道ドレナージ（percutaneous transhepatic cholangiography and drainage: PTCD）処置前後で本検査が実施された6症例においてLHL15および総ビリルビンの変化を観察した結果、5例には黄疸軽減処置後の血清総ビリルビン値の低下にもかかわらず、LHL15の変動は少なかった（Fig. 9）。症例3はPTCD後減黄効果が認められなかった一例であり、血清総ビリルビン値は持続上昇するとともに、LHL15が低値になった。これは、高ビリルビン血症の早期には肝細胞

機能が保たれるが、時間の経過とともに肝細胞機能障害が進行することを現していると考えられた。



**Fig. 9** Changes in LHL15 and serum total bilirubin level in six patients with obstructive jaundice before and after percutaneous transhepatic cholangiography and drainage (PTCD).

f)  $^{99m}\text{Tc}$ -GSA肝シンチグラフィおよびICG負荷テストによって求めた肝機能の比較 (Table 3)

$^{99m}\text{Tc}$ -GSA 検査の成績から胆嚢癌、胆管癌および転移性肝癌群例の肝全体の機能では、正常例がそれぞれ66.7%、63.6%、90.0%と多数を占めた。これに対し、肝細胞癌には肝硬変合併例が多く、中等度以上の肝機能障害例が65.4%に認められた。一方、ICG負荷テストの成績から見ると胆嚢癌、胆管癌例においてICG15が10%以下の肝機能正常例がそれぞれ58.3%、36.4%で、胆道癌例、特に胆管癌例では $^{99m}\text{Tc}$ -GSA 検査成績との間に明らかな乖離を認めた。転移性肝癌群では正常例が80.0%、肝細胞癌群ではICG15が20%以上の中等度肝機能障害例が69.2%に見られ、 $^{99m}\text{Tc}$ -GSA検査成績にほぼ一致した。

Table 3 The characteristic of hepatic function in hepatobiliary tumor.

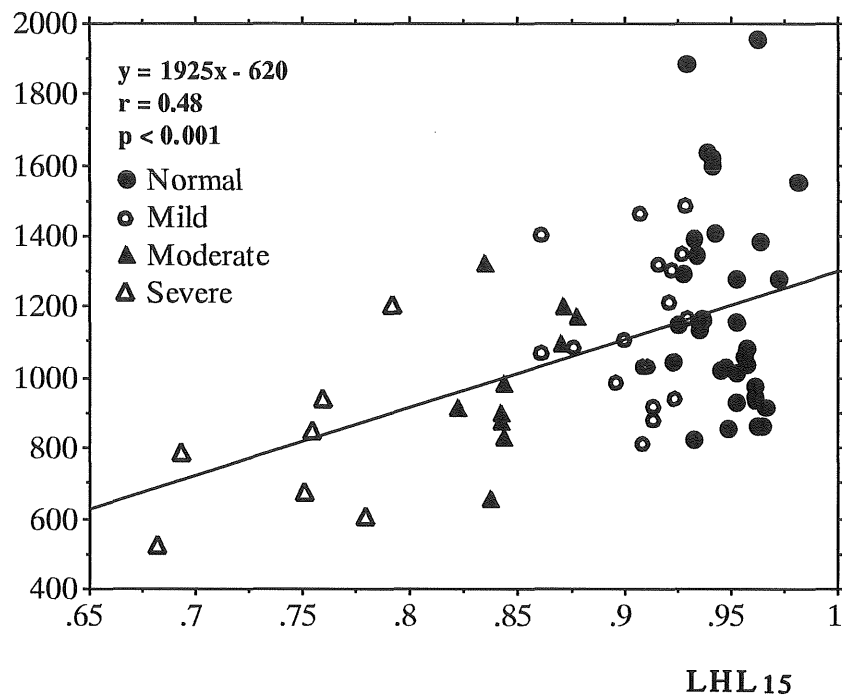
	$^{99m}\text{Tc}$ -GSA hepatic scintigraphy				Indocyanine green test		
	normal	*hepatic dysfunction			ICG 15		
		Mild	Moderate	Severe	$\leq 10\%$	11%–20%	$> 20\%$
<b>gallbladder carcinoma</b>	8/12 (66.7%)	4/12 (33.3%)	0 (0%)	0 (0%)	7/12 (58.3%)	3/12 (25%)	2/12 (16.7%)
<b>bile duct carcinoma</b>	14/22 (63.6%)	8/22 (21.4%)	0 (0%)	0 (0%)	8/22 (36.4%)	9/22 (40.9%)	5/22 (22.7%)
<b>metastatic liver tumor</b>	9/10 (90.0%)	1/10 (10.0%)	0 (0%)	0 (0%)	8/10 (80%)	2/10 (20%)	0 (0%)
<b>hepatocellular carcinoma</b>	3/26 (11.5%)	6/26 (23.1%)	10/26 (38.5%)	7/26 (26.9%)	2/26 (7.7%)	6/26 (23.1%)	18/26 (69.2%)

\*Based on the criteria by Liver Cancer Study Group of Japan [29]

#### g) 機能的肝容積とLHL15との関連

肝、胆道癌においては、肝障害の進行に伴いFHVは小さくなることが確かめられ、LHL15との間に弱い相関を示した( $r=0.43, p<0.01$ ) (Fig. 10)。これは肝障害の程度による肝受容体レベルでの肝実質細胞の機能低下、あるいは機能している肝細胞数の減少を示唆すると考えられた。

### Functional hepatic volume (cm<sup>3</sup>)

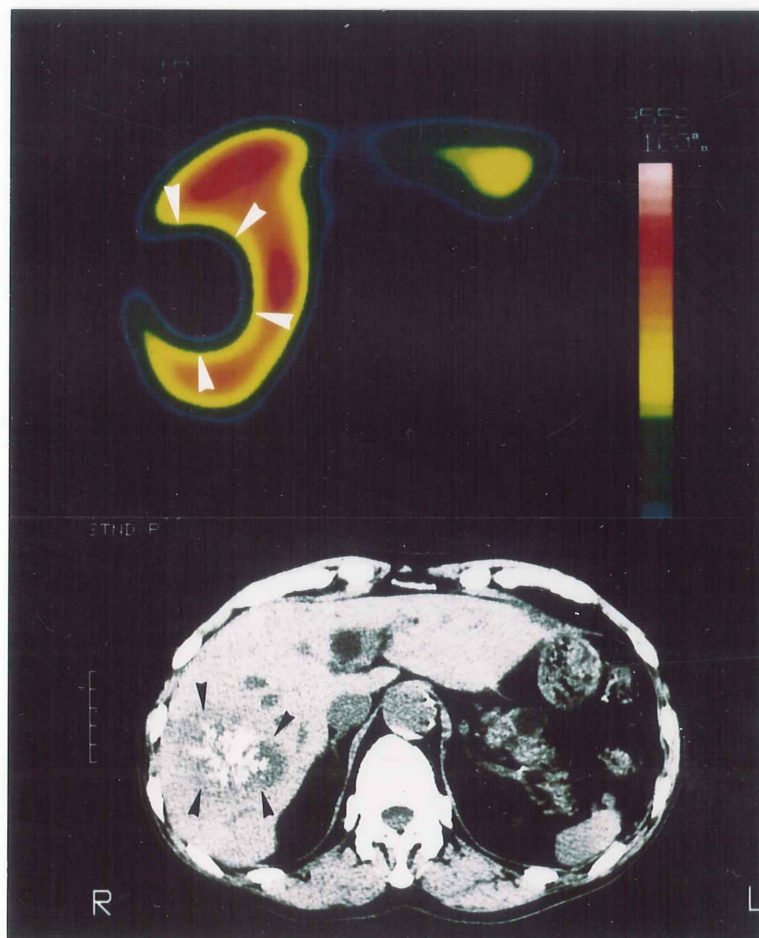


**Fig. 10** Relationship between the functional hepatic volume obtained by <sup>99m</sup>Tc-GSA hepatic SPECT and the LHL15.

### 症例呈示

#### 症例1

57歳、男性。転移性肝癌。肝機能指標 HH15: 0.450、LHL15: 0.952、ICG 15: 8%、血清総ビリルビン値: 0.4mg/dlで、肝機能は正常であった。<sup>99m</sup>Tc-GSA SPECT上は、CTで指摘された肝S6の腫瘍に一致したRI集積欠損を認めた (Fig.11)。FHVは1,159cm<sup>3</sup>であった。



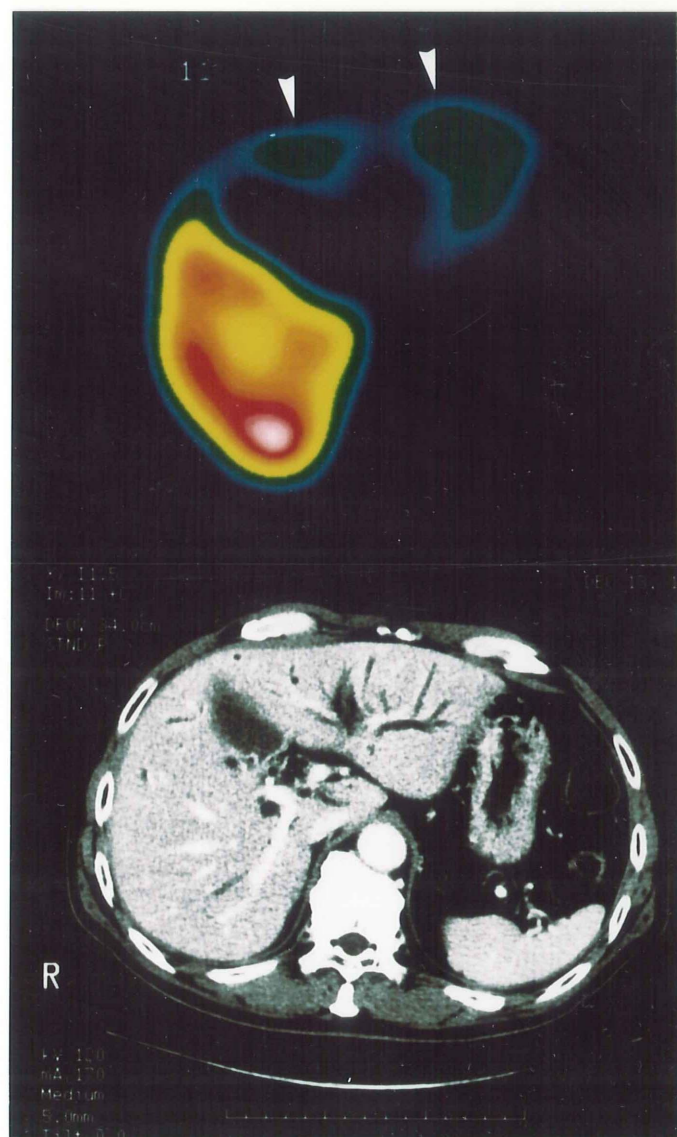
**Fig. 11** An image obtained in a 57-year-old man with metastatic liver tumor.  
*Arrow head*: region of the tumor.

## 症例2

63歳、男性。総胆管癌の患者。肝機能指標HH15: 0.519、LHL15: 0.943と正常範囲で、ICG15は34%と異常高値を呈し、 $^{99m}\text{Tc}$ -GSA肝シンチグラフィおよびICG負荷テストで求めた肝機能指標が一致していない症例である。血清総ビリルビン値は3.4mg/dlと閉塞性の変化を示した。CT上肝左葉に局限した肝内胆管の拡張が認められたが、明らかな肝内浸潤は認められなかった。 $^{99m}\text{Tc}$ -GSA SPECTでは、肝左葉に局所的RIの集積減少があり、機能低下が考えられ



た (Fig. 12) 。 FHVは $1,275\text{cm}^3$ であった。



**Fig. 12** An image obtained in a 62-year-old man with common bile duct carcinoma.  
*Arrow head*: region of the hepatic dysfunction.

以上の症例から肝、胆道癌において $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -GSA肝シンチグラフィとICG負荷テスト、さらに肝臓の形態学所見と機能分布が必ずしも一致しないことが示された。CT像と比較することによって $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -GSA SPECTにおいては局所肝機能の解明が可能であると考えられた。

## 2-5 考察

### 肝、胆道癌例における肝機能の評価

従来、肝細胞癌や胆道癌の肝機能評価はICG負荷テストなどの血液生化学検査に依存していたが、胆道癌例では高ビリルビン血症を呈する例が多いため、正確な肝機能評価が困難なことが多く、黄疸軽減処置後に実施せざるを得なかった。

一方、ASGPとASGP-Rの結合はビリルビンによる阻害を受けないと考えられている[84]。したがって、著者らは、 $^{99m}\text{Tc}$ -GSA肝機能シンチグラフィによって、肝、胆道癌例における肝機能の評価を行った。

1. 胆道癌では、肝硬変を伴うことの多い肝癌群と異なり、HH15およびLHL15はICG15、血清総ビリルビン値との相関が認められなかった。また、黄疸軽減処置前後で本検査が行われた症例では、処置後の血清総ビリルビン値の低下にもかかわらずLHL15の変動は少なかった。閉塞性黄疸合併例においては本検査の肝集積指標（LHL15）は血清総ビリルビン値の影響が少ないと考えられ、より正確な肝機能指標として有用であると思われた。

2. 本研究では、(1)胆嚢癌、胆管癌および転移性肝癌においては、肝機能正常例がそれぞれ63.6%、66.7%、90.0%と多く、基本的には浸潤巣や転移巣以外の肝細胞の機能は保たれていること、(2)肝細胞癌群では肝硬変合併例が多く、中等度以上肝機能低下例が65.4%であることを認めた。これに対し、ICG負荷テストは転移性肝癌、肝細胞癌において $^{99m}\text{Tc}$ -GSA検査結果にほぼ一致したが、胆嚢癌および胆管癌ではICG15が10%以下の肝機能正常例がそれぞれ58.3%、36.4%と低率で、 $^{99m}\text{Tc}$ -GSA検査との乖離が生じた。これは、胆道癌例では閉塞性黄疸例が多く、高ビリルビン血症によるICG色素の肝細胞への輸送と色素の排泄障害が生じ、ICG15が肝機能を反映できないことを示唆している。

$^{99m}\text{Tc}$ -GSAとICG15分停滞率の検査は、原理的にも方法も全く異なっているが、検査の概念的根拠は機能レセプター総数の把握に有り、その意味において両者は共通している。すなわち、1) ICGの肝細胞への取り込みはICGレセプターキャリア蛋白を介したレセプター依存性結合反応であり、2) ICGとICGレセプターとの反応はbimolecular反応であること、3) ICG15は機能している肝細胞に存在するレセプター数を反映しているという点において

$^{99m}\text{Tc}$ -GSAによるレセプターを利用した解析法と共通点を持っている[32]。しかし、ICG15は有効肝血流量と肝細胞機能（肝細胞の色素摂取能）により変化し、レセプターキャリア蛋白と結合するリガンドの胆汁中への排泄能を示すものであるが、ビリルビンとは競合的な関係にある[31-34]。これに対し、 $^{99m}\text{Tc}$ -GSAはビリルビンと競合することなく、正常に機能している肝細胞に摂取、分解される。従って、胆道閉塞は血中のアシアロ糖蛋白レベルの上昇、あるいは血中から $^{99m}\text{Tc}$ -GSAのクリアランスの遅延の直接の原因にはならないと考えられ、本研究においても、このことが裏付けられた。また胆道癌において黄疸軽減処置後の血清総ビリルビンの低下にもかかわらず、LHL15の変動が少ないことも理解できる。

しかしながら、閉塞性黄疸においては高ビリルビン血症が即時に軽減できない場合には、肝細胞機能障害を生ずる症例が認められ、早期に有効な減黄処置が肝細胞機能を保つ上で非常に重要であると思われた。

以上の結果から、 $^{99m}\text{Tc}$ -GSA肝シンチグラフィによる肝集積指標（LHL15）は高ビリルビン血症によって修飾されず、より正確な肝機能指標として有用であることが示唆され、閉塞性黄疸合併症例においては信頼性の高い指標であると考えられた。

#### $^{99m}\text{Tc}$ -GSA機能的肝容積とLHL15との関連

肝切除に際しては機能を有する肝実質も切除されるため、たとえ全肝機能が良好でも肝切除後の残存肝機能が限界を超えた場合、予後は不良となる。肝容積の測定法には、CT画像を用いる方法[85-88]に加えて肝シンチグラムによるものが一般的である[17、89-92]。CT画像は、解剖学的構造を正確に認識できるが、機能している肝細胞の分布を描出する肝SPECT像とは一致しない症例がしばしば見られており[93-94]、機能的肝容積を正確に評価することは重要である。

放射性同位元素を用いた肝SPECTはより正確に機能容積を測定できるため従来から検討されてきている[17、89-92]。しかしながら、（1） $^{99m}\text{Tc}$ -Sn colloid 肝シンチグラムは網内系細胞機能を表現した検査法であり、機能している肝細胞の分布との乖離が予想される、（2） $^{99m}\text{Tc}$ -PMTは胆道機能の評価を主目的とした放射性医薬品であり、投与後早期に肝内胆管に移送され、安定した肝シンチグラムは得にくい、（3） $^{99m}\text{Tc}$ -DTPA-HSAは血管系スキャン剤

であり、肝血管床を反映したシンチグラムが可能であるが、肝細胞機能は直接評価できない、などの理由から、機能的肝容積の評価という点においてこれらは適切な方法とは言えないと考えられる。

天然のASGPと全く同様に、肝細胞表面に存在するASGP-Rに特異的に認識されて肝細胞内で代謝を受ける $^{99m}\text{Tc}$ -GSAを用いた肝SPECTは、従来のコロイド肝シンチグラムや肝胆道排泄性薬剤と異なり、正常肝細胞の存在量をより正確に示すため、肝機能とよく一致すると考えられる [95]。

肝組織の画像解析により肝細胞総数の計測を試みた研究では、肝細胞機能は正常肝細胞量に比例していることが示された [96]。すなわち、肝細胞の機能が正常に保たれている時、肝全体の機能の低下は、機能している肝細胞総数の減少に起因する [97]。

従って、 $^{99m}\text{Tc}$ -GSA SPECTが肝実質細胞の機能と形態の両方を表現しており、これを用いた機能的肝容積測定は、正常に機能している局所肝細胞量を測定していると考えられる。本測定法は、短半減期放射性同位元素 $^{99m}\text{Tc}$ の標識化合物であるため繰り返し検査が可能である。さらに局所肝機能の評価はCTと $^{99m}\text{Tc}$ -GSA SPECTの比較から容易で、術前検討には極めて有用であると考えられ、今後外科治療の方針決定や肝切除量の決定に重要な役割を果たすと期待される。

## 2-6 小括

肝、胆道癌患者70例において、 $^{99m}\text{Tc}$ -GSA肝シンチグラフィによるHH15およびLHL15が肝全体の機能指標として妥当か否かについて、血清総ビリルビン値、血清アルブミン値、ICG 15と比較検討した。また、 $^{99m}\text{Tc}$ -GSA SPECTイメージとCT像と比較した。

その結果：

1) 肝硬変合併肝細胞癌例では、LHL15とICG 15、血清総ビリルビン値の間に有意な逆相関が見られた。

2) 胆道癌群では、胆道閉塞（完全あるいは不完全性）例が多く、LHL15とICG 15および血清総ビリルビン値の間に相関が認められなかった。

3) LHL15は高ビリルビン血症に修飾されず、高ビリルビン血症例においても信頼性の高い肝機能指標として有用であった。

4)  $^{99m}\text{Tc}$ -GSA SPECTは機能している肝細胞の分布を描出でき、術後残存肝機能の算定や局所肝機能の評価を行う上で非常に有用と考えられた。

## 第3章 $^{99m}\text{Tc}$ -GSA SPECTによる機能的肝容積測定の臨床的有用性

### 3-1 はじめに

肝動脈塞栓術、肝切除術および陽子線照射療法の進歩に伴い、肝、胆道癌に対する種々の治療が可能になってきた。各治療法の選択に際しては治療前肝機能の評価が重要である [17-20]。

現在、臨床上残存肝機能を予測する方法としては、CT [85-88]、超音波 [98] を応用した形態学的肝容積測定やICG／肝容積比による残存肝機能測定法などがある [17]。また、放射性医薬品である  $^{99m}\text{Tc}$ -sulfur colloid [89]、 $^{99m}\text{Tc}$ -phytate [90]、 $^{99m}\text{Tc}$ -PMT [91] および  $^{99m}\text{Tc}$ -HSA [92] を用いた肝機能を加味した肝容積測定も行われてきた。

著者は  $^{99m}\text{Tc}$ -GSA を用いた血中クリアランス指標 HH15 および肝集積指標 LHL15 の測定を行い、これらは肝、胆道癌例の肝全体の機能の評価に適切であることを示した [93-94、99]。また、第1章および第2章で論じたように、 $^{99m}\text{Tc}$ -GSA 肝シンチグラフィは、リガンドの肝集積率が正常に機能している肝細胞の数により決定されており、種々の生理的および病的状態下の肝機能の評価に有用である [81、100]。

ところで、著者らは肝、胆道癌例において  $^{99m}\text{Tc}$ -GSA による肝機能指標と ICG15、血清総ビリルビン値などの血液生化学的検査の成績との乖離、また  $^{99m}\text{Tc}$ -GSA SPECT 所見と CT 画像との乖離例を経験した。GSA は長時間安定した集積像を示すことから、比較的長時間を要する SPECT が可能で、機能している肝細胞の分布を断層画像として評価でき、機能的肝容積の測定にも有利であると考え、これについて検討した。

### 3-2 目的

肝、胆道癌例において、 $^{99m}\text{Tc}$ -GSA SPECT による機能的肝容積測定を行い、 $^{99m}\text{Tc}$ -GSA SPECT から求めた機能的肝容積と CT から求めた形態学的容積から

肝容積比を算出し、それらの肝機能指標としての臨床的有用性を明らかにすることを目的とする。

### 3-3 対象および方法

1993年4月から1994年12月までの20ヵ月間に筑波大学付属病院に入院し、CTおよび生検により組織学的診断のなされた胆嚢癌4例、肝門部胆管癌8例および肝硬変合併肝癌13例、計25例を対象とした。男性13例、女性12例、平均年齢は $65.8 \pm 9.0$ 才であった。胆嚢癌、肝門部胆管癌の全例は手術標本により病理組織学的に診断した。肝細胞癌13例のうち10例は病理組織学的に診断し（手術にて3例、肝生検にて7例）、3例は典型的なCT所見、血管造影所見および血液生化学検査の成績より診断した。

症例は日本肝癌研究会の臨床病期分類法の基準〔29〕に準じて、4群に分類し検討を行った（Table 4）：

- 1) 肝機能正常群：8例（胆嚢癌4例；肝門部胆管癌3例；肝硬変合併肝癌1例）。
- 2) 肝機能軽度障害群：3例（胆嚢癌2例；肝門部胆管癌1例）。
- 3) 肝機能中等度障害群：9例（肝門部胆管癌2例；肝硬変合併肝癌7例）。
- 4) 肝機能重症度障害群：5例（肝硬変合併肝癌例）。

Table 4 Patient classification by severity

	Criteria*		n	Patients	
	HH15	LHL15		HH15	LHL15
Normal	0.537 $\pm$ 0.037	0.942 $\pm$ 0.017	8	0.531 $\pm$ 0.029	0.937 $\pm$ 0.014
Mild	0.631 $\pm$ 0.080	0.909 $\pm$ 0.044	3	0.627 $\pm$ 0.047	0.905 $\pm$ 0.027
Moderate	0.741 $\pm$ 0.076	0.844 $\pm$ 0.066	9	0.733 $\pm$ 0.052	0.831 $\pm$ 0.032
Severe	0.830 $\pm$ 0.054	0.706 $\pm$ 0.112	5	0.819 $\pm$ 0.022	0.714 $\pm$ 0.022

\* Based on the criteria of the Liver Cancer Study Group of Japan [29]

#### a) Computed tomography

形態的肝容積 (morphological hepatic volume: MHV) は、 $^{99m}\text{Tc}$ -GSA 肝シンチグラフィの前後十日間以内に検査された上腹部CT (CTT 9800 Advantage or Hilit units, GE)によった。スライス厚5mm、スライス間隔7-8mmで全肝のスキャンを行った。CTのスライス毎肝臓の輪郭をカーソルにて描出し面積を計算した後、式(4)にしたがって肝容積を算出した。なお、その際、癌部は除外した。

$$\text{MHV} = dx \sum_{i=1}^n \text{Area}_i = dx (\text{Area}_1 + \text{Area}_2 + \dots + \text{Area}_n) \quad \text{式(4)}$$

$$dx = \text{scan spacing (7mm)}$$

#### b) 肝シンチグラフィ

被験者は空腹時に、背臥位として低エネルギー汎用高分解能コリメータを装着したガンマカメラ下で検査を施行した。 $^{99m}\text{Tc}$ -GSA185MBqを肘静脈よりボラス静注すると同時に、1フレーム20秒で連続18分間の心肝部前面像のデータを64×64マトリックスで収集した。その後、1ステップ15秒で5.6度毎に360度64方向から肝臓SPECTデータを収集した。SPECT再構成は、前処理フィルターはWienerフィルター、再構成フィルターはRamachandranフィルターを用い、吸収補正はChang法にて一次補正のみを施行した。 $0.10\text{cm}^{-1}$ の吸収補正係数を採用した。

#### c) データ解析

ダイナミックスタディにおいては、心臓および肝臓全体に関心領域(ROI)を設定して、時間放射能曲線 (time-activity curve: TAC) を求めた。さらにROI内のカウントから $^{99m}\text{Tc}$ -GSA血中クリアランスの指標としてHH15、肝集積の指標としてLHL15を求めた (第2章、14ページ、式(1)、(2)参照参照)。

肝バックグランド補正は中村らの方法によった [91]。すなわち、バックグランドのROIを脾臓に設定して、脾臓のボクセル当りの平均カウント値にボクセル当りの肝／脾の血液プール比を乗じて、その値をボクセル当りのバックグランド値とした。肝／脾の血液プール比は中村らが報告した肝硬変例の0.812を用いて、肝バックグランドを  $0.812 \times (\text{脾臓のボクセル当りの平均カウント値})$  から算出し、肝臓の各ボクセルカウント値より減算した。



肝SPECTの横断面に基づいて肝臓の三次元画像および機能的肝容積を得た。機能的肝容積の算出は輪郭抽出法にて行った（第2章、14ページ、式(3)参照）。さらに式(5)にて肝容積比（hepatic volume ratio: HVR）を算出した。

$$\text{Hepatic volume ratio (\%)} = \frac{\text{FHV}}{\text{MHV}} \times 100\% \quad \text{式(5)}$$

カットオフ値は31%を採用した。胆嚢が描出された症例においては、胆嚢全体を含むROIを設定して、FHV測定前にあらかじめその部位を除外した。

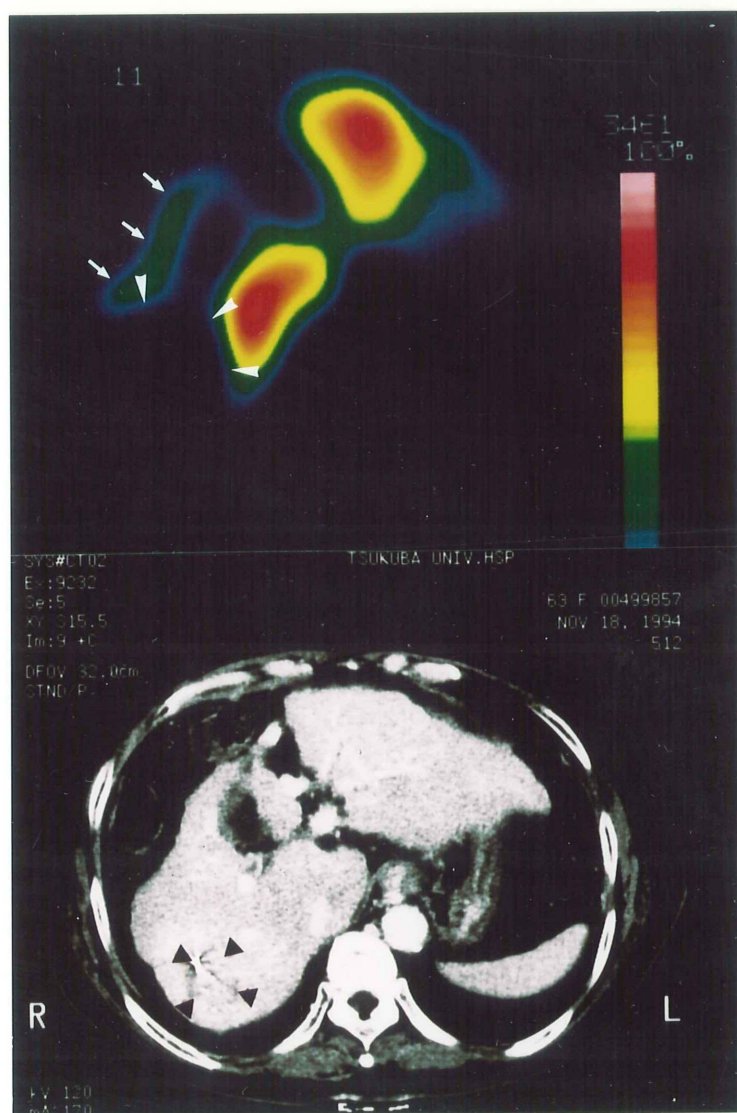
#### d) 統計学的検討

2群間の指標の比較にはStudent's t 検定を用い、5%以下を有意として判定した。結果はすべて平均値±標準偏差（mean±SD）で表示した。

### 3-4 症例呈示（Fig.13）

#### 症例3

63歳、女性。肝硬変合併肝細胞癌。HH15は0.821、LHL15は0.694、ICG15は52%で、重症度の肝機能低下を認めた。造影CT上肝右葉に肝細胞癌が認められ、形態学的肝容積は861cm<sup>3</sup>であった。肝SPECTでは、腫瘍部位に一致して集積欠損が見られた。また、S8にCT像では明らかでなかった局所的集積低下が認められた。原因としては、肝硬変患者によく見られる肝内小血管塞栓による局所的な血流低下、あるいは局所肝細胞機能低下などが考えられた。肝バックグラウンド補正をしない場合、FHVは748cm<sup>3</sup>で肝容積比は91.1%であった。肝SPECT像とCT像の間に著明な差が認められるにもかかわらず、機能容積と形態学的肝容積の間には大きな差異は認められなかった。一方、肝バックグラウンド補正した後には、機能的肝容積と肝容積比はそれぞれ557cm<sup>3</sup>、64.7%と低値になった。



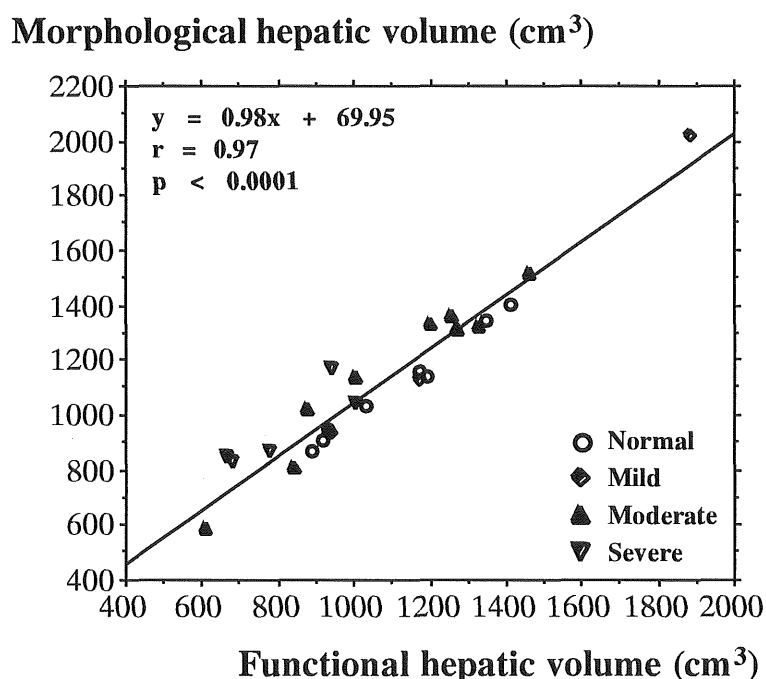
**Fig. 13** An image obtained in a 63-year-old woman with hepatocellular carcinoma.  
*arrow head*: region of the tumor. *arrow*: region of mildly diminished uptake.

### 3-5 結果

形態学的肝容積と機能的肝容積の比較

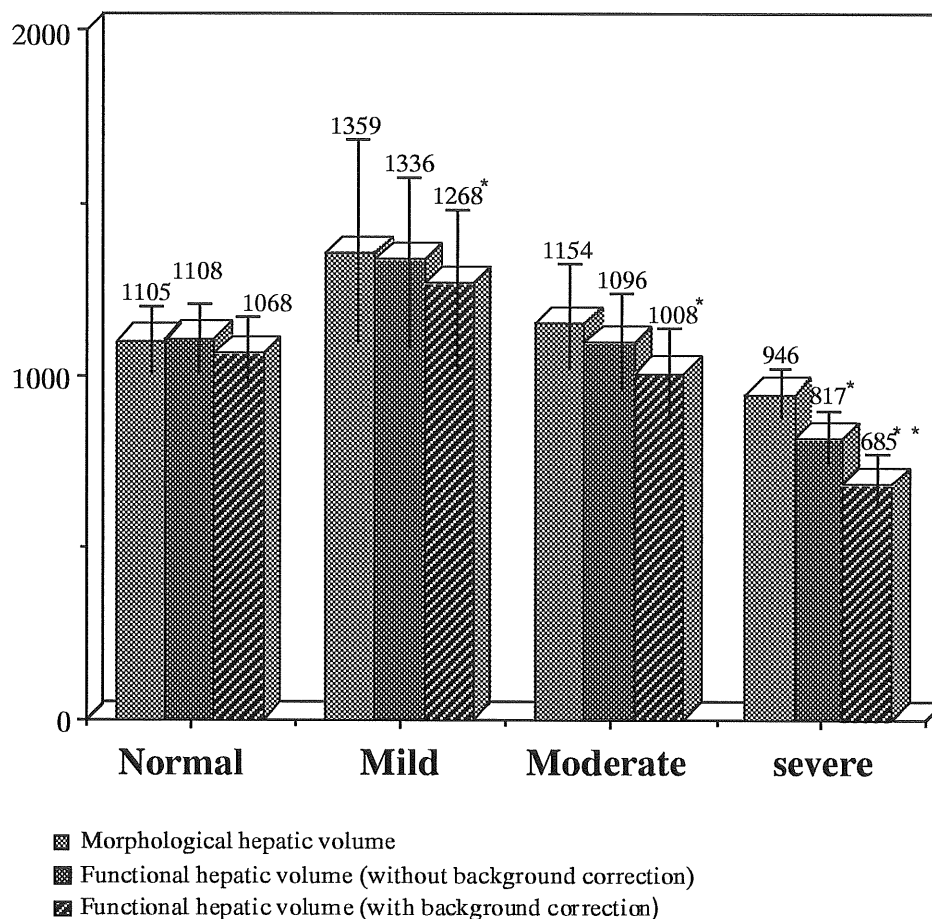
CTから求めた形態学的肝容積と肝SPECTから求めた機能的肝容積の間には、

良好な正の相関が見られた ( $r=0.97$ ,  $p<0.0001$ ) (Fig. 14)。形態学的肝容積と機能的肝容積は肝機能軽度低下群において、肝機能正常群より高値傾向を示し、肝障害の増悪につれて低下する傾向が認められた (Fig. 15)。肝機能正常、軽度、中等度および重症度低下群の平均MHV値はそれぞれ  $1105 \pm 198 \text{ cm}^3$ 、 $1359 \pm 578 \text{ cm}^3$ 、 $1154 \pm 198 \text{ cm}^3$  および  $946 \pm 198 \text{ cm}^3$  であり、各群の間に統計的有意差は認められなかった。一方、各群のFHV値は肝バックグラウンド補正前はそれぞれ  $1108 \pm 200 \text{ cm}^3$ 、 $1336 \pm 490 \text{ cm}^3$ 、 $1096 \pm 278 \text{ cm}^3$  および  $817 \pm 152 \text{ cm}^3$  であり、肝バックグラウンド補正後はそれぞれ  $1068 \pm 193 \text{ cm}^3$ 、 $1268 \pm 473 \text{ cm}^3$ 、 $1008 \pm 260 \text{ cm}^3$  および  $685 \pm 152 \text{ cm}^3$  と、重症度肝機能低下群では他群に比して有意に低値を示した ( $p<0.005$ )。



**Fig. 14** Relationship between the functional hepatic volume obtained by  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -GSA SPECT and the morphological hepatic volume obtained by CT scan. Normal: the normal hepatic function group, Mild: the mild hepatic dysfunction group, Moderate: the moderate hepatic dysfunction group, Severe: the severe hepatic dysfunction group.

### Mean hepatic volume from CT and SPECT image (cm<sup>3</sup>)

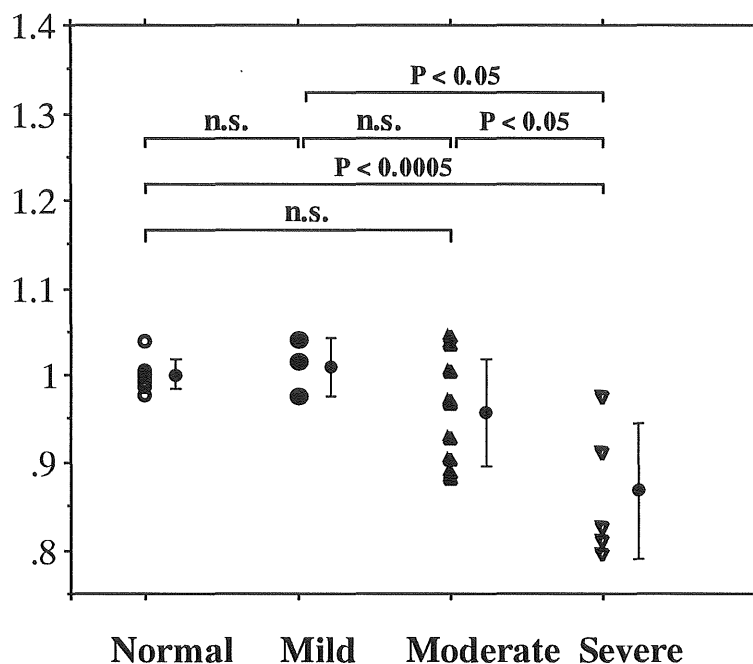


**Fig. 15** Morphological hepatic volume and functional hepatic volume (without and with background correction) in hepatobiliary tumor patients with varying degrees of hepatic damage.  
 \*:  $p < 0.05$ , \*\*:  $p < 0.005$

### 肝容積比について

バックグランド補正前では、肝機能正常群と肝機能軽度低下群において、FHVはMHVに近似し、平均肝容積比はそれぞれ $100 \pm 1.77\%$ 、 $100 \pm 3.33\%$ であった。これに対し、肝機能中等度ないし重症度低下群では平均肝容積比はそれぞれ $95.8 \pm 6.18\%$ 、 $86.2 \pm 8.78\%$ と低値であった。しかし、後2群では標準偏差値が大きく、肝機能正常群や肝機能軽度低下群との鑑別の難しい値を呈する症例も多かった (Fig.16)。

## Hepatic volume ratio (%)



**Fig. 16** The hepatic volume ratio in hepatobiliary tumor patients with varying degrees of hepatic damage calculated without background correction.

肝容積比と肝機能指標であるHH15、LHL15、ICG15の間には弱い相関が認められた (HH15:  $r=-0.52$ ,  $p<0.01$ , LHL15:  $r=0.58$ ,  $p<0.005$ , ICG15:  $r=-0.70$ ,  $p<0.005$ ; Fig. 17a, b and c)。

バックグランド補正後の肝容積比は、肝機能正常群および肝機能軽度低下群ではそれぞれ  $96.6 \pm 2.28\%$  と  $95.9 \pm 2.18\%$  であり、肝機能中等度および重症度低下群（それぞれ  $87.9 \pm 5.15\%$ 、 $71.9 \pm 7.55\%$ ）より著明な高値を示した (Fig.18)。また、肝機能中等度および重症度低下群の標準偏差値はバックグランド補正前より小さくなった。肝容積比と肝機能指標の相関もバックグランド補正前より良好になった (HH15:  $r=-0.74$ ,  $p<0.0001$ , LHL15:  $r=0.83$ ,  $p<0.0001$ , ICG15:  $r=-0.75$ ,  $p<0.0005$ ; Fig. 17d, e and f)。

### Hepatic volume ratio (%)

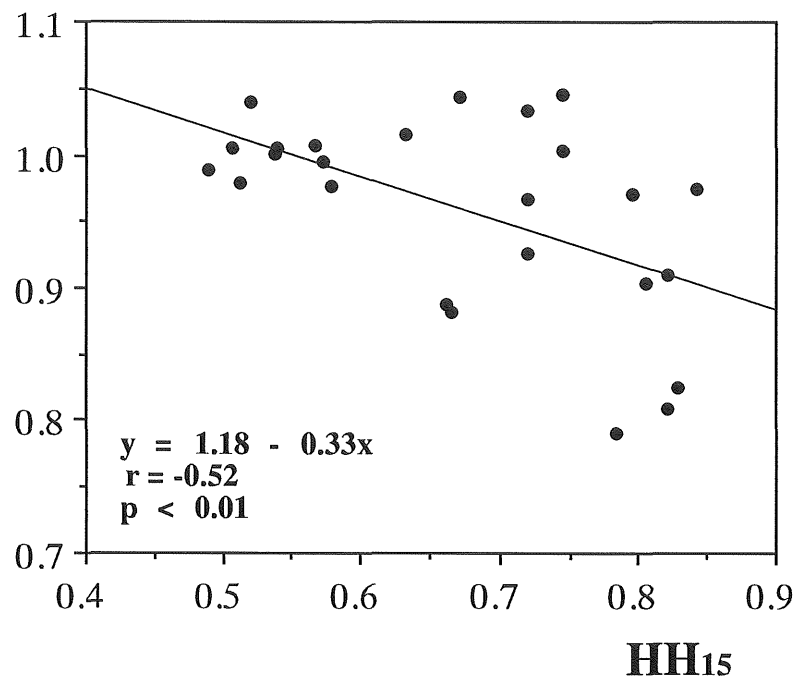


Fig. 17a

### Hepatic volume ratio (%)

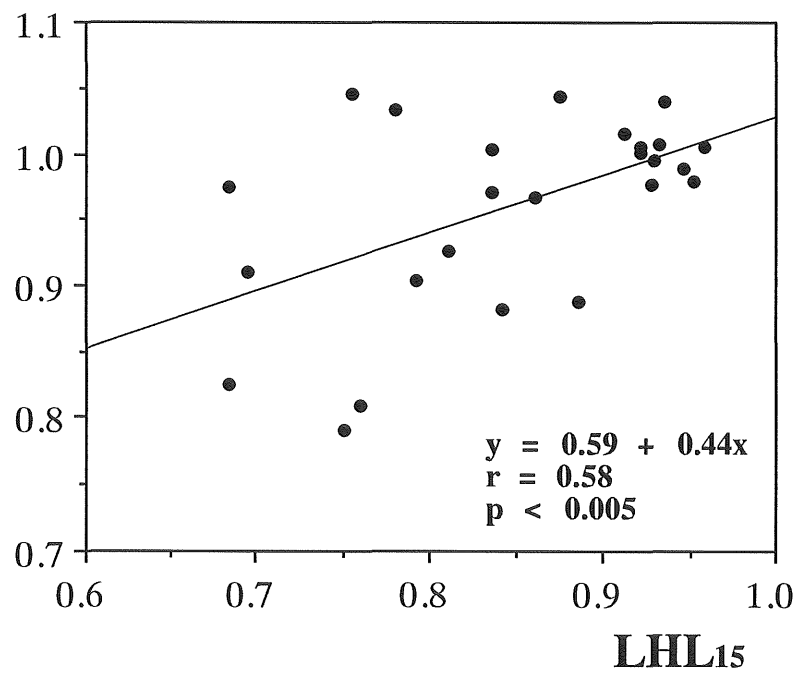


Fig. 17b

## Hepatic volume ratio (%)

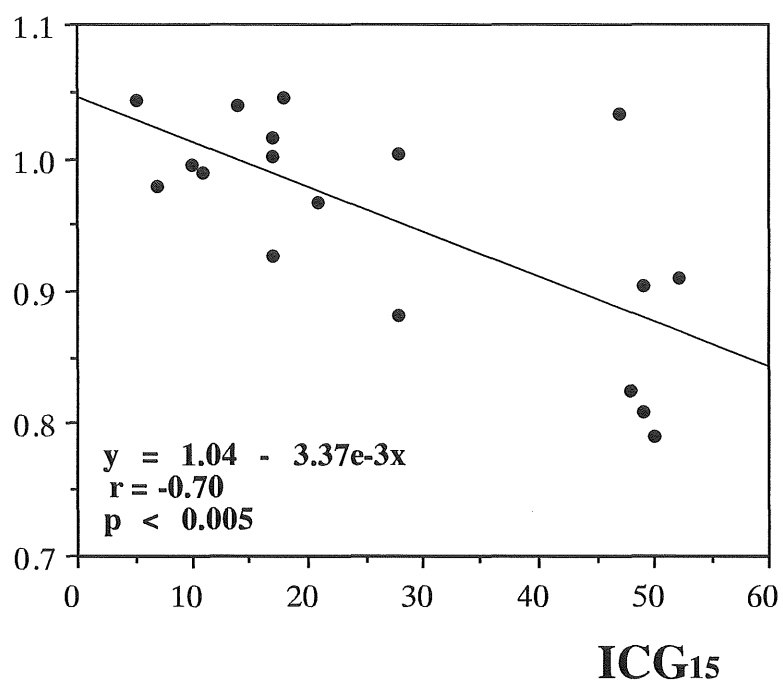


Fig. 17c

## Hepatic volume ratio (%)

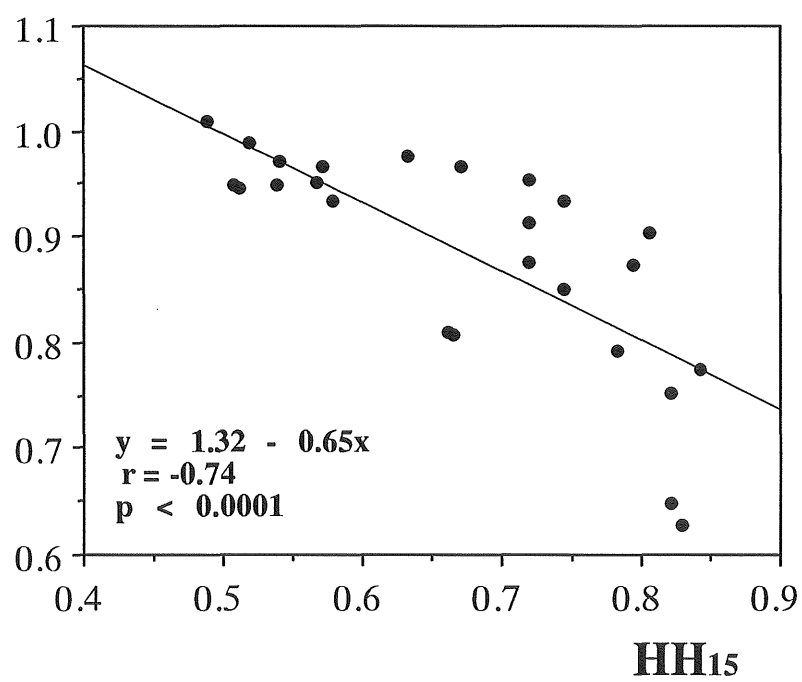


Fig. 17d

### Hepatic volume ratio (%)

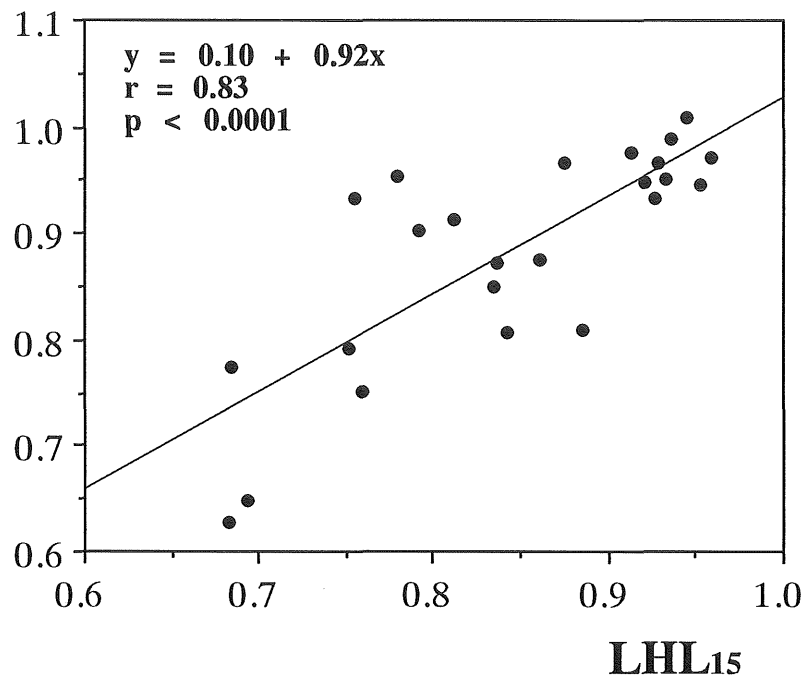


Fig. 17e

### Hepatic volume ratio (%)

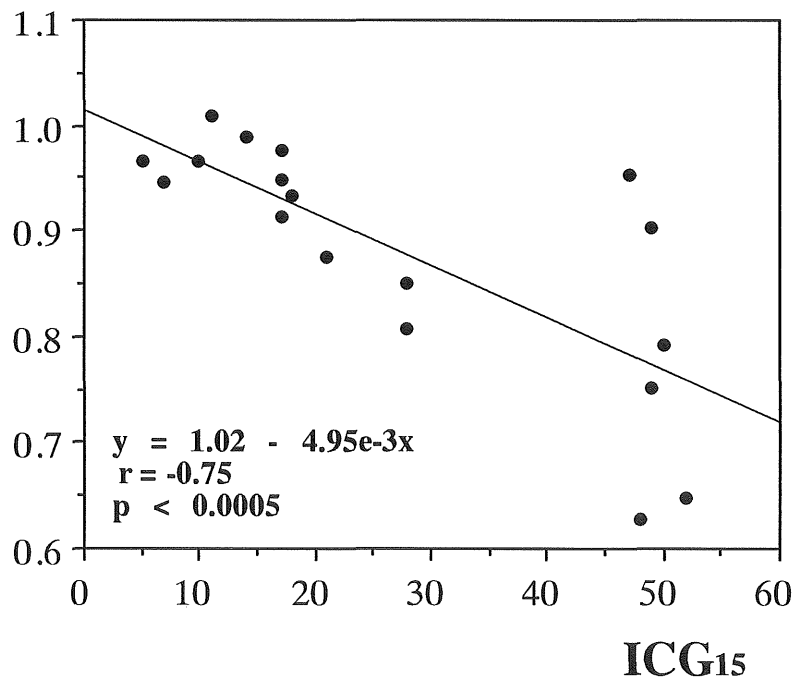
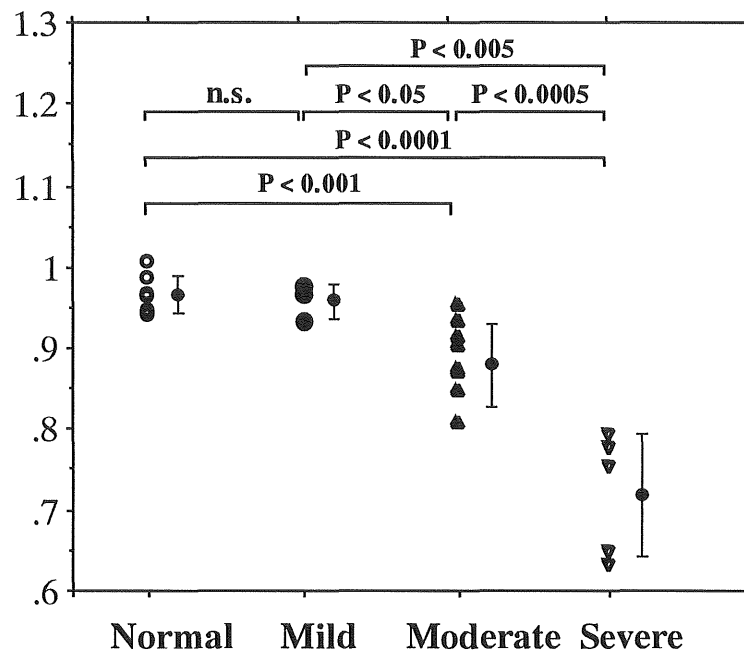


Fig. 17f

Fig. 17 Relationship between the hepatic volume ratio and the indices of hepatic function calculated without (a, b and c) and with (d, e and f) background correction.



## Hepatic volume ratio (%)



**Fig. 18** The hepatic volume ratio in hepatobiliary tumor patients with varying degrees of hepatic damage calculated with background correction.

### 3-6 考 察

外科的治療法や陽子線治療の進歩に伴い、多くの肝、胆道癌の治療が可能になってきた。とくに外科的治療においては、手術適応の拡大につれて肝、胆道癌の切除率が著しく向上している [17-18、21]。したがって、肝機能を中心として手術危険率の判定を行い、さらにこの危険率に基づいて術式も選択されている [17-18]。

肝容積測定法はその中の一つとして検討されてきた。その測定法としては、CT画像 [85-88] や超音波 [98] を用いる方法が一般的である。これらの方法は分解能が高く、画像の解剖学的構造により区域を正確に設定できるが、機能的肝容積を評価するものではない。また、肝、胆道癌患者においては肝臓の機能分布と形態学所見に一致しない症例がしばしば認められ [93-94]、機能的

肝容積を評価する方法の開発が望まれてきた。

この機能的肝容積の検討として、 $^{99m}\text{Tc-Sn}$  colloid [89]、 $^{99m}\text{Tc-phytate}$  [90]、 $^{99m}\text{Tc-PMT}$  [91] および  $^{99m}\text{Tc-HSA}$  [92] などを用いた肝シンチグラムが報告されてきた。しかし、第2章に論じたように  $^{99m}\text{Tc-sulfur}$  colloid や  $^{99m}\text{Tc-phytate}$  は網内系細胞の機能を表すイメージング剤で、必ずしも肝細胞の機能を反映するとはいえない。 $^{99m}\text{Tc-PMT}$  は胆道機能の評価を主目的とした放射性医薬品であり、胆道系への排泄が極めて速やかで、投与後早期に肝内胆管が描出され、機能的肝容積の測定に必要な安定した肝SPECTが得にくい。また、 $^{99m}\text{Tc-HSA}$  は血管系スキャン剤であり、肝血管床を反映した3次元画像の描出が可能であるが、肝細胞機能を直接評価できない。これらの点から、これらの薬剤は機能容積の評価という点において、適切な方法とは言えないと考えられる。

1979年、 $^{99m}\text{Tc-GSA}$  は肝細胞膜に存在するASGP-Rと特異的に結合する肝レセプターリガンドとして開発された [65、70、101]。 $^{99m}\text{Tc-GSA}$  の摂取は生化学的な過程であり [101]、直接的に機能している肝細胞を測定することが可能である [100]。したがって、 $^{99m}\text{Tc-GSA}$  肝シンチグラフィは肝機能測定法として核医学では現在最も良い方法とみなされ [81]、広く診断に利用されてきている。

本研究の結果からは、肝機能正常例および肝機能軽度低下例においては機能的肝容積と形態学的肝容積とは非常に近似していた。また、機能的肝容積と形態学的肝容積の間には良好な正の相関が見られた。しかし、機能的肝容積は形態学的肝容積より小さい傾向が認められた。これは  $^{99m}\text{Tc-GSA}$  SPECT から得られた機能的肝容積は機能している肝細胞のみ測定し、間質組織を含んでいないことが1つの原因であると考えられる。さらに、本研究では機能的肝容積と形態学的肝容積が、肝機能軽度低下群ではともに増大するが、肝障害がさらに進行するに伴って平均肝容積率は低値になる傾向を認めた。以上の結果から機能的肝容積は肝障害の程度を比較的正確に反映していることを示している。したがって、肝、胆道癌患者において、手術やTAE治療あるいは陽子線照射等の治療前に、 $^{99m}\text{Tc-GSA}$  肝シンチグラフィおよびSPECTを用い、残存肝機能や機能的肝容積を予測できることが明らかとなった。

肝容積比とHH15、LHL15およびICG15等の肝機能指標との間には有意な相関関係が認められた。肝機能低下の各群の間に有意差がなかったにもかかわらず、

肝機能中等度と重症度低下例の肝容積比は他群より低値を示した。肝容積比が肝機能障害の重症度に比例すること、機能している肝細胞あるいは受容体量の数的減少が肝機能障害の主因であることが示された。

### 肝バックグラウンド補正

ASGP-Rは哺乳類の肝細胞にのみ存在している[70]。しかし本研究では、肝機能中等度および重症度低下群において、肝SPECT画像上、このレセプターの存在しない脾臓に淡い放射能集積が見られた。 $^{99m}\text{Tc}$ -GSAの血中クリアランスは肝機能正常例では速やかであるが、肝障害の進行に伴い遅延する[100-105]。これは、SPECT画像にて機能的肝容積を測定する場合に、肝機能低下例においては、撮像時点の肝内血液中の残存放射能によるカウントが肝容積の測定に影響する可能性を示唆している。

中村らは $^{99m}\text{Tc}$ -PMTを用い機能的肝容積の測定を行い、正確な機能的肝容積の測定のためには、血液中の放射能によるバックグラウンド補正が重要であることを指摘し、その一方法を提唱した[91]。本研究では、 $^{99m}\text{Tc}$ -GSAの機能的肝容積測定に、このバックグラウンド補正法を応用した。その結果、補正前に比較して、重症度に応じた機能的肝容積の変化がより明瞭になり、HH15、LHL15およびICG15等の各肝機能指標との相関も改善された。このことは、 $^{99m}\text{Tc}$ -GSAの機能的肝容積の算出に際し、バックグラウンド補正が有用であることを示唆するものと考えられる。本法は、全症例において一律に一定の係数にて肝バックグラウンド補正を行なうもので簡便な方法であるが、実際には個々の症例によって肝病変の重症度は異なり、肝・脾血液プール比にも大きな変動があることは明らかである。したがって、正確に機能的肝容積を評価するためには、症例毎に肝・脾血液プール比を算出する必要があると考えられる。この問題を解決するには、肝バックグラウンド補正するための $^{99m}\text{Tc}$ -HSA SPECTを $^{99m}\text{Tc}$ -GSA SPECTと同時期に行なうことが必要である。また、 $^{99m}\text{Tc}$ -GSAが早期に胆道へ排出された症例においては、機能的肝容積を過小評価する可能性もある。当然のことながら、本肝バックグラウンド補正法は脾臓摘出術後の症例には適切ではない。

$^{99m}\text{Tc}$ -GSA SPECTを用いた機能的肝容積測定は肝機能を反映する優れた方法である。術前予想手術領域をあらかじめ設定すれば、術後残存機能的肝容積の測定が可能で、残存肝の予想図を三次元画像にて表示することもできる。しか

し、通常のSPECTは静態画像であり、局所的に機能している肝細胞の分布状況を良く把握できるが、局所的な肝機能をさらに詳しく検討するには高感度、高分解能のダイナミックSPECTによる方法が有用であると考えられる。今後陽子線治療において照射野の決定並びに治療効果の判定に重要な役割を果たすと考えられるため、次節においてはダイナミックSPECTの試みを行った。

### 3-7 小括

$^{99m}\text{Tc}$ -GSA SPECTによる機能的肝容積測定法の臨床的有用性について検討するため、25例の肝、胆道癌患者において  $^{99m}\text{Tc}$ -GSA planar dynamic studyとSPECTを行った。 $^{99m}\text{Tc}$ -GSA SPECTから求めた機能的肝容積とCTから求めた形態学的容積から肝容積比を算出し、その肝機能指標としての有用性を検討した。

その結果：

- 1) 肝容積比と肝機能を良く反映すると考えられるHH15、LHL15およびICG15等の指標の間に良好な相関関係が見られた。
- 2) 肝容積比が肝障害の重症度に比例し、単位あたりの機能している肝細胞数を反映していると考えられた。
- 3)  $^{99m}\text{Tc}$ -GSA肝シンチグラフィとSPECTを併用することによって、非侵襲的に肝全体および局所肝機能に関する情報が詳細に検討できることが明らかになった。

## 第4章 $^{99m}\text{Tc}$ -GSAダイナミックSPECTによる 局所肝機能評価

### 4-1 はじめに

筑波大学陽子線医学利用研究センターでは肝細胞癌に対する高線量の陽子線療法を実施し、非常に優れた局所制御効果があることを報告している [19-20、106-109]。しかし、現在肝細胞癌の治療としては主にエタノール注入療法、肝動脈塞栓術（TAE）、外科手術が行なわれており、放射線治療の対象となるのはこれらの治療法が適用し難い症例であることが多い。特に肝細胞癌症例の多くが肝硬変を合併し肝機能が低下しているため、陽子線療法をもってしても、治療後の肝機能の悪化から肝不全に進展する危険性を常に念頭におかなければならない [19、108]。したがって、陽子線照射が肝機能に与える影響を個々の症例ごとに評価する方法を確立することは、陽子線療法の適応を考える上で非常に有益である。

ところで、第1章（1-4）に詳述したように、 $^{99m}\text{Tc}$ -GSA肝シンチグラフィはリガンドの肝摂取状態を画像化することによって肝臓のアシアロ糖蛋白受容体の量と分布を評価する手段である、本法は巨視的な観察ならびに定量的な解析が可能で、肝細胞の代償的作用に影響されない残存肝細胞数を推測でき、肝機能の評価に有用であると考えられる。しかしながら、従来のdynamic planar studyは、2次元の情報しか得られなく、局所肝機能の定量的な評価は困難であった。著者は $^{99m}\text{Tc}$ -GSAを用いた肝SPECTによる機能的肝容積測定を行い [94、99]、断層画像として薬剤の分布を解析しえたが、局所的な薬物動態の経時的観察は困難であったため、ダイナミックSPECTを用いた局所的機能解析法を検討した。

### 4-2 目的

SPECTを連続回転するダイナミック法による肝全体および局所肝機能を測定する方法を開発し、その有用性を明らかにすることを目的とする。また、局所

肝機能の解析を行い、陽子線照射前後の局所肝機能の経時的変動について検討することを目的とする。

### 4-3 対象と方法

対象は1994年12月から1995年9月の間に筑波大学付属病院にてダイナミックSPECTを施行した肝、胆道癌患者20例である。内訳は肝細胞癌15例（そのうち肝硬変合併例が12例）、転移性肝癌2例、胆道癌2例、胆嚢癌1例、計20例である。平均年齢は $63 \pm 7.5$ 歳で、男性12例、女性8例であった。そのうち、筑波大学陽子線医学利用研究センターにおいて肝臓に対して陽子線療法を行い、その経過中に $^{99m}\text{Tc}$ -GSAによる肝機能評価を行った症例は14例（肝硬変合併例が12例）であった。肝硬変合併例の臨床病期はChild分類〔28〕にしたがって分類するとA: 7例、B: 2例、C: 3例であった（Table 5）。

Table 5 Clinical summary of patients with proton therapy

症例	年齢	性	組織	Seg.	Size (mm)	肝硬変 Child's Gr.	陽子線治療				前治療
							Gy	fx.垂直	fx.水平	日数	
1	43	F	HCC	S6	30	A	72	8	8	29	L-TAE(3カ月前)
2	57	M	HCC	S8	50	A	72	8	8	30	L-TAI (3日前)
3	58	F	HCC	S8	40	C	64	5	9	25	
4	67	F	Adeno.	S8	50		50	5	5	14	
5	65	F	HCC	S3	30	A	72	10	3, 3	28	L-TAI (1カ月前)
6	69	M	HCC	S8	30	C	72	8	8	28	
7	70	M	HCC	S3,4	50	A	50	10	0	18	L-TAE (5カ月前)
8	60	M	HCC	S4,5	50	A	72	8	8	29	L-TAI (10日前)
9	71	M	HCC	S5,6	20	A	60	5	5	14	L-TAI (8日前)
10	57	M	Adeno.	S6	50		72	6	10	30	
11	57	M	HCC	S8	50	A	76	9	12	44	
12	69	M	HCC	S7	40	B	68	7	7	25	L-TAI (3カ月前)
13	54	M	HCC	S6	30	B	65	9	4	23	
14	63	F	HCC	S6,7	40	C	68	8	7	25	

・症例1～10は陽子線治療前後に、11～14は治療後のみに $^{99m}\text{Tc}$ -GSAによる検査を施行した。

(L-TAI: lipiodol trans arterial infusion. L-TAE: lipiodol transcatherter arterial embolization.)

## <sup>99m</sup>Tc-GSAによる肝機能評価

### a) データ収集

患者を背臥位にし、<sup>99m</sup>Tc GSA 185MBqを肘静脈よりボラス静注すると同時に、18分間の心肝部を含む領域の連続ダイナミックSPECTデータ収集を施行した。ダイナミックSPECTは連続36回転、1回転30秒で撮影した（64×64マトリックス）。その後、1ステップ15秒で5.6度毎、64方向から通常のSPECTデータを収集した（64×64マトリックス）。

SPECT再構成は前処理フィルターとしてはWienerフィルターを、再構成フィルターとしてはRamachandranフィルターを用いfiltered-back projection法によった。再構成後に9点スムージングを実施した。吸収補正はChang法にて一次補正のみを行い、 $0.10\text{ cm}^{-1}$ の吸収係数を用いた。スライスの厚さは8mmで横断画像を作成した。

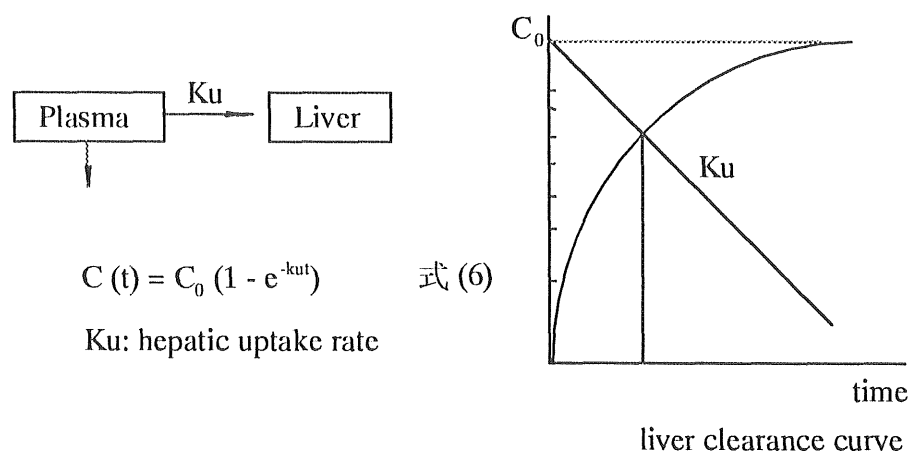
### b) データ処理

1. 冠状面像から心臓および肝臓全体に関心領域(ROI)を設定し時間放射能曲線（TAC）を作製し以下の指標を算出した。

1) GSAの血中クリアランスの指標：HH15

2) GASの肝集積の指標：LHL15

3) Fig.19に示すような1コンパートメントモデルを考え、式（6）にて肝摂取率Ku値を算出した。



**Fig.19** Methods of dynamic SPECT data analysis.

ここで肝全体の機能指標としてはtotal Ku (tKu)、局所肝摂取率指標としてはregional Ku (rKu) を用いた。

2. 横断像の1回転から36回転までの36画像を用いて、スライスごとに、ROIを設定しそのTACを作成し、上記の方法によってrKu値を求めた。

#### 血液生化学的肝機能評価

肝機能検査の中でICG15、血清アルブミン値、血清GOT (glutamic-oxaloacetic acid transaminase)、GPT値とGSAの各指標との相関について検討した。

統計学的検定は2群間の指標の比較にはStudent's t 検定を用い、有意水準は5%以下とした。結果はすべて平均値±標準偏差 (mean±SD) で表示した。

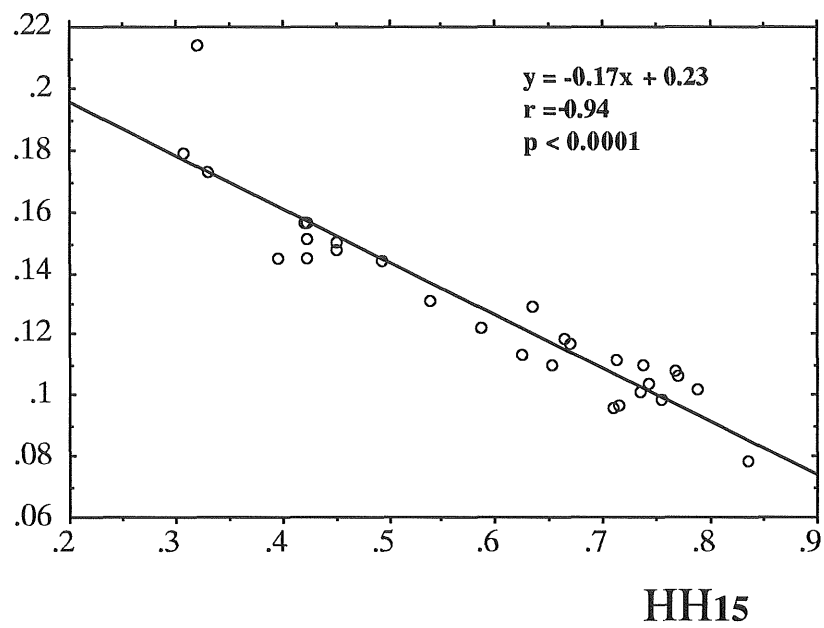
### 4-4 結果

#### 各指標間の相関について

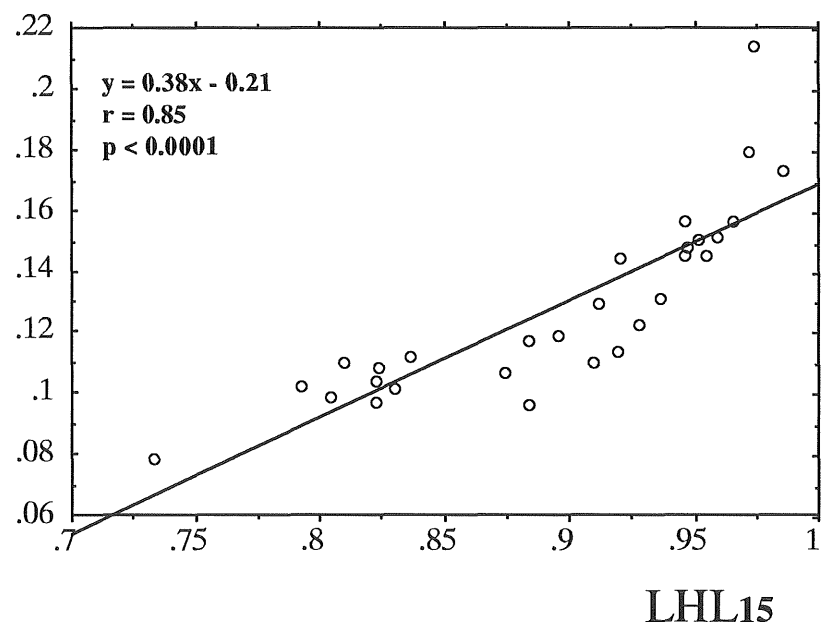
ダイナミックSPECTで求めた指標の意義を検討するため、GSA指標と他の肝機能指標との相関を求めた。Fig. 20に示したように、tKu値とHH15およびLHL15の間にいずれも良好な相関が認められた(それぞれ,  $r=-0.94$ ;  $r=0.85$ ;  $p<0.0001$ )。さらにLHL15およびtKu値は、いずれもICG15との間で良好な相関が得られた ( $r=-0.83$ ,  $r=-0.81$ ;  $p<0.0001$ ) (Fig. 21)。肝細胞の蛋白合成能を反映するアルブミン値との間にも相関が見られた ( $r=0.71$ ,  $p<0.0005$ ;  $r=0.56$ ,  $p<0.001$ ) (Fig. 22)。GOTおよびGPTの間には相関は認められなかった。



tKu

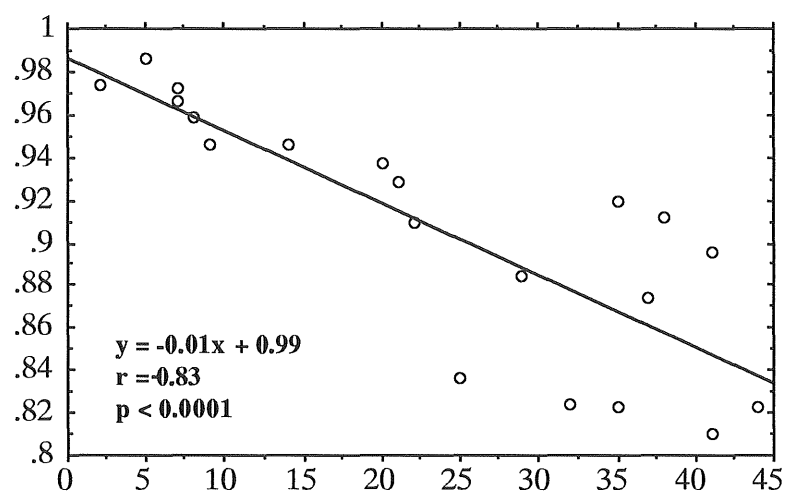


tKu

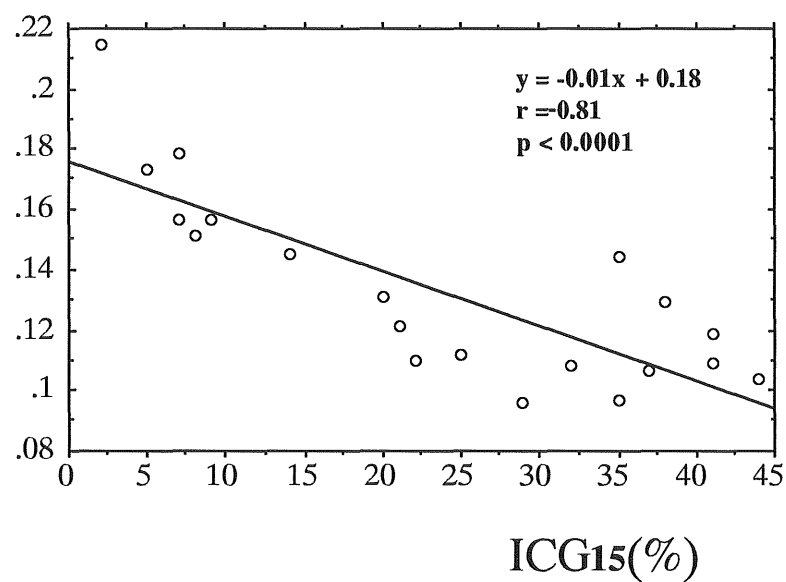


**Fig.20** Relationship between the total Ku and the indices of hepatic function.

**LHL15**

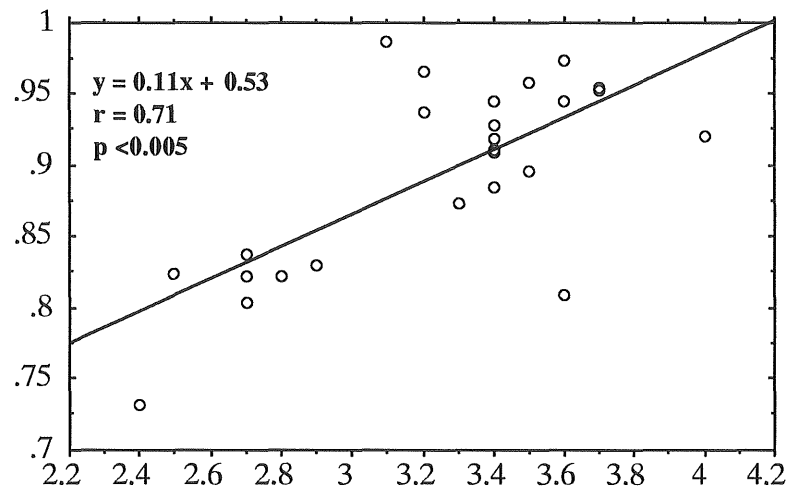


**tKu**

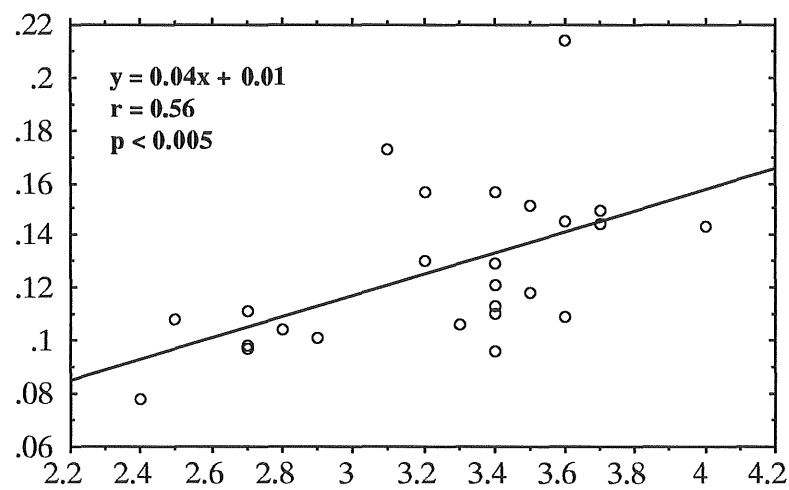


**Fig. 21** Relationship among the indices of hepatic function.

**LHL15**



**tKu**



**Albumin (g/dl)**

**Fig. 22** Relationship between the total Ku, LHL15 and the serum albumin.

## 局所肝機能について

### 症例呈示

#### 症例4

67歳、女性。大腸癌の肝転移例である。CT所見に一致して、SPECT上S8に集積欠損を認めた(Fig.23)。治療前のHH15は0.564、LHL15は0.936と肝機能正常の症例である。治療計画図に示したように照射は上方および右側方からの直交2門照射で、それぞれ25Gy/6fxの照射が行われた。照射終了3週後の<sup>99m</sup>Tc-GSA肝ダイナミックSPECTにて求めたHH15は0.483、また、LHL15は0.955であり、全肝レベルでの肝全体の機能は術前と大きな変動はなかった。しかし、CT所見上大きな変化はなかったにもかかわらず陽子線照射野内の肝実質部への集積低下が認められ、その部分の肝組織が陽子線照射により肝機能が低下していると考えられた。

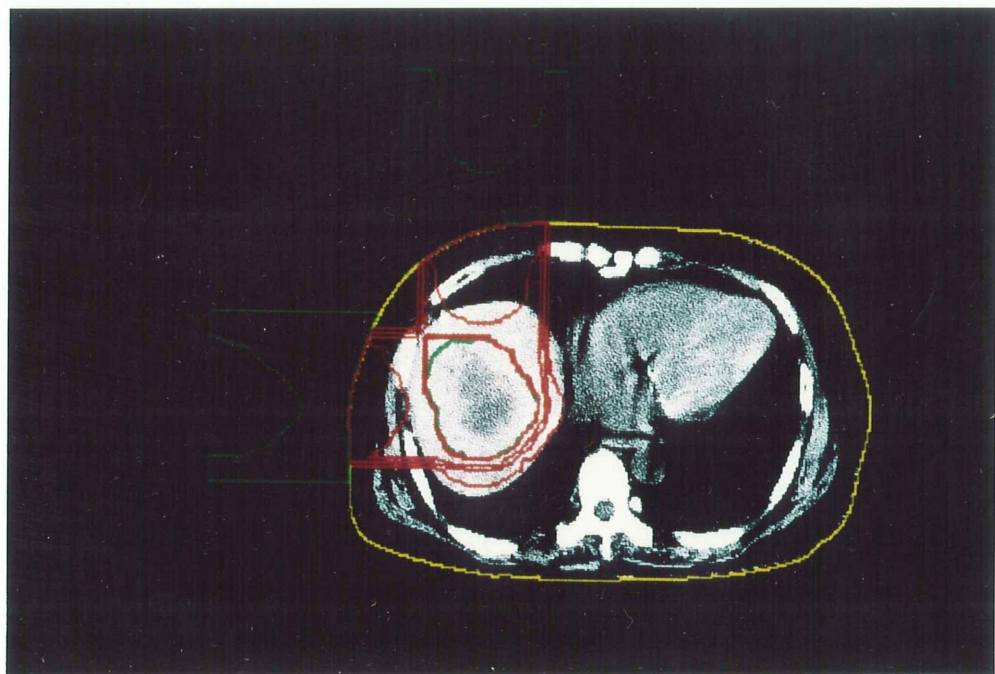


Fig. 23a

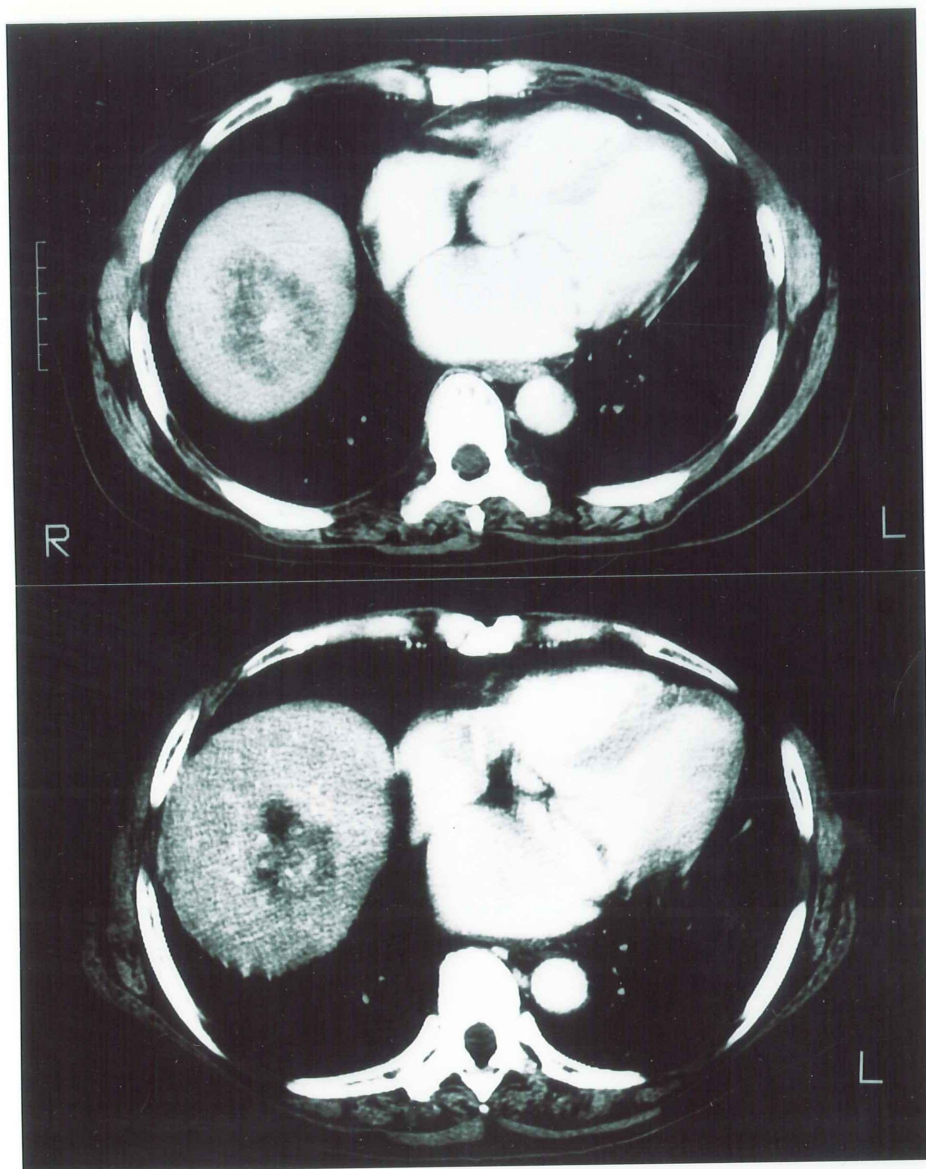


Fig. 23b

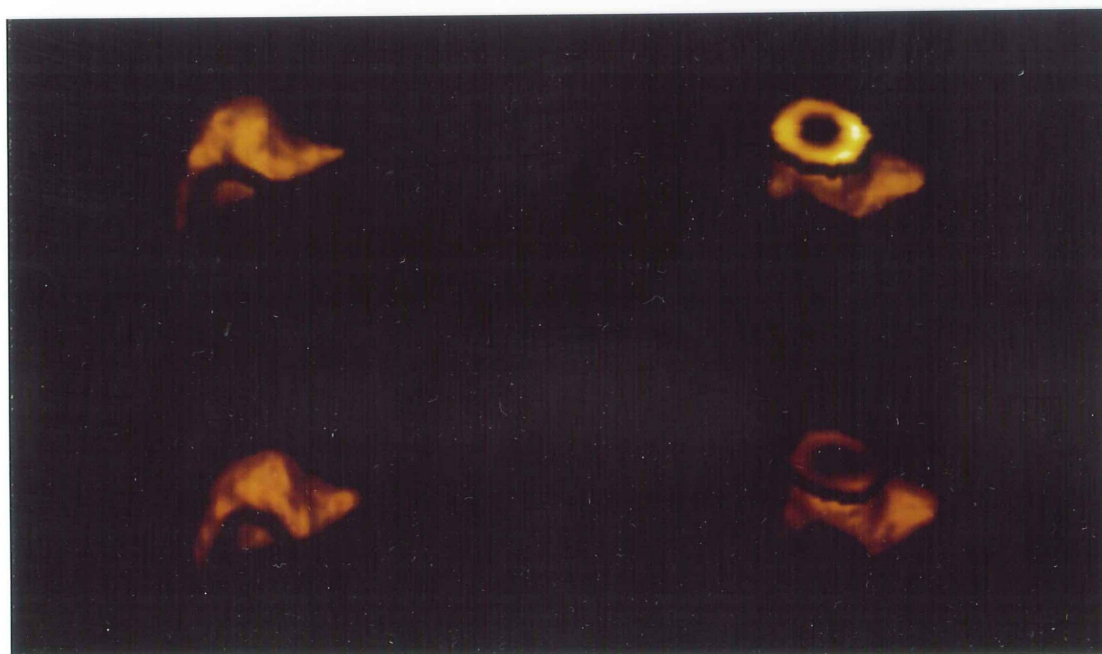


Fig. 23c



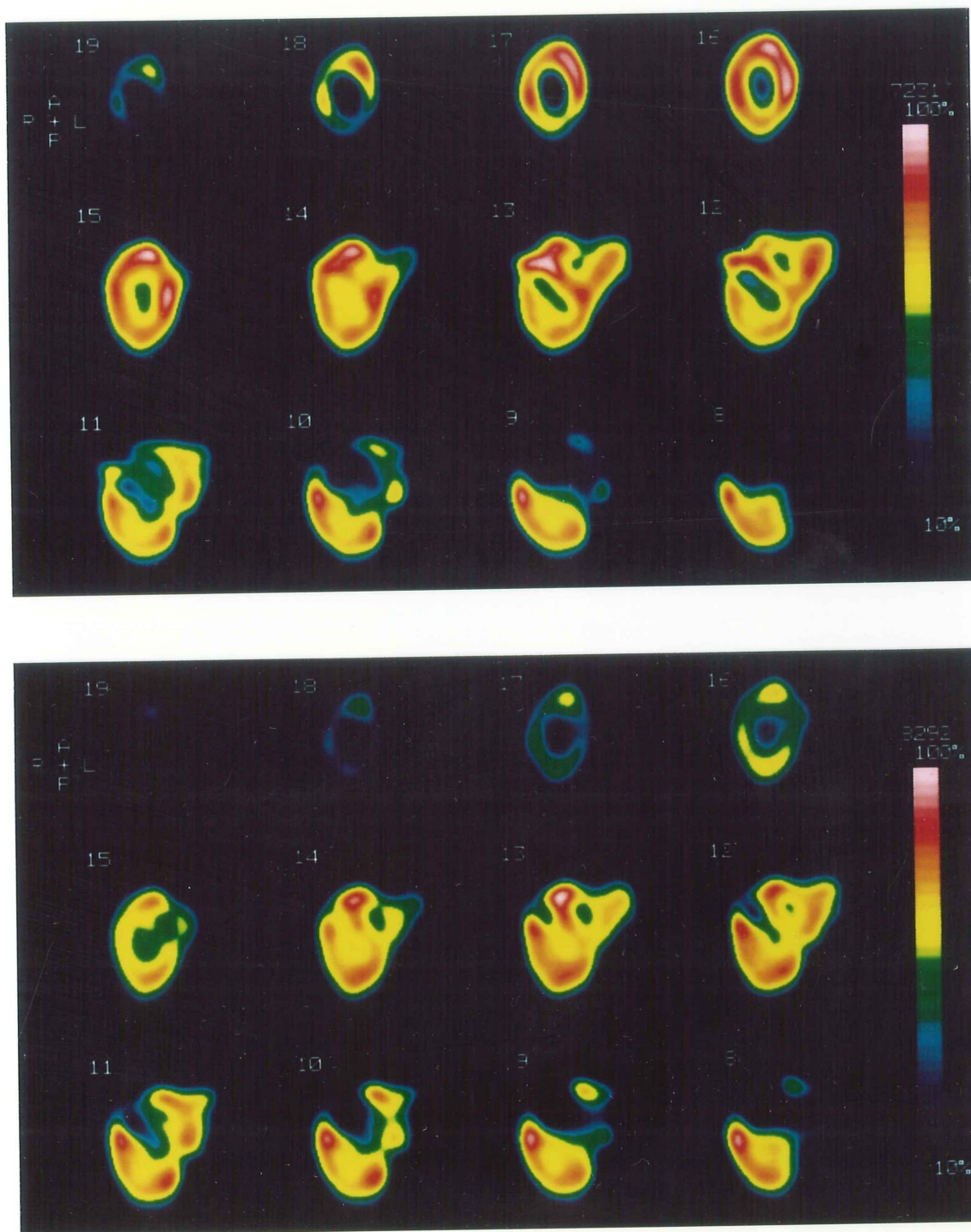


Fig. 23d

**Fig. 23** Images obtained in a 67-year-old woman with metastatic liver tumor before and after proton radiation therapy (PRT). a: the plan for PRT, b: CT images before (top) and after (bottom) PRT, c: 3-dimensional SPECT images before (top) and after (bottom) PRT, d: transaxial SPECT images before (top) and after (bottom) PRT.

### 症例5

60歳、男性。C型肝硬変に合併したS4, 5 肝門部の50mmの肝細胞癌症例である。Lipiodol-TAIが施行されたが、Lipiodolの取り込みが不十分で癌細胞が生存している(viable)可能性が高いため、陽子線治療が行われた。照射前の $^{99m}\text{Tc}$ -GSA SPECT 上、CT所見に一致してS4, 5の肝門部側に存在する肝細胞癌部にRI集積欠損が見られた(Fig. 24)。LHL15は0.918、tKu値は0.122と軽度の肝機能低下を認めた。照射は前方および右側方からの直交2門照射で、各々36Gy/8fx.が照射された。照射終了3週後のSPECTにて陽子線の照射野に一致して帯状の低集積域が出現している。LHL15は0.909、tKu値は0.114と治療前に比べやや低下した。

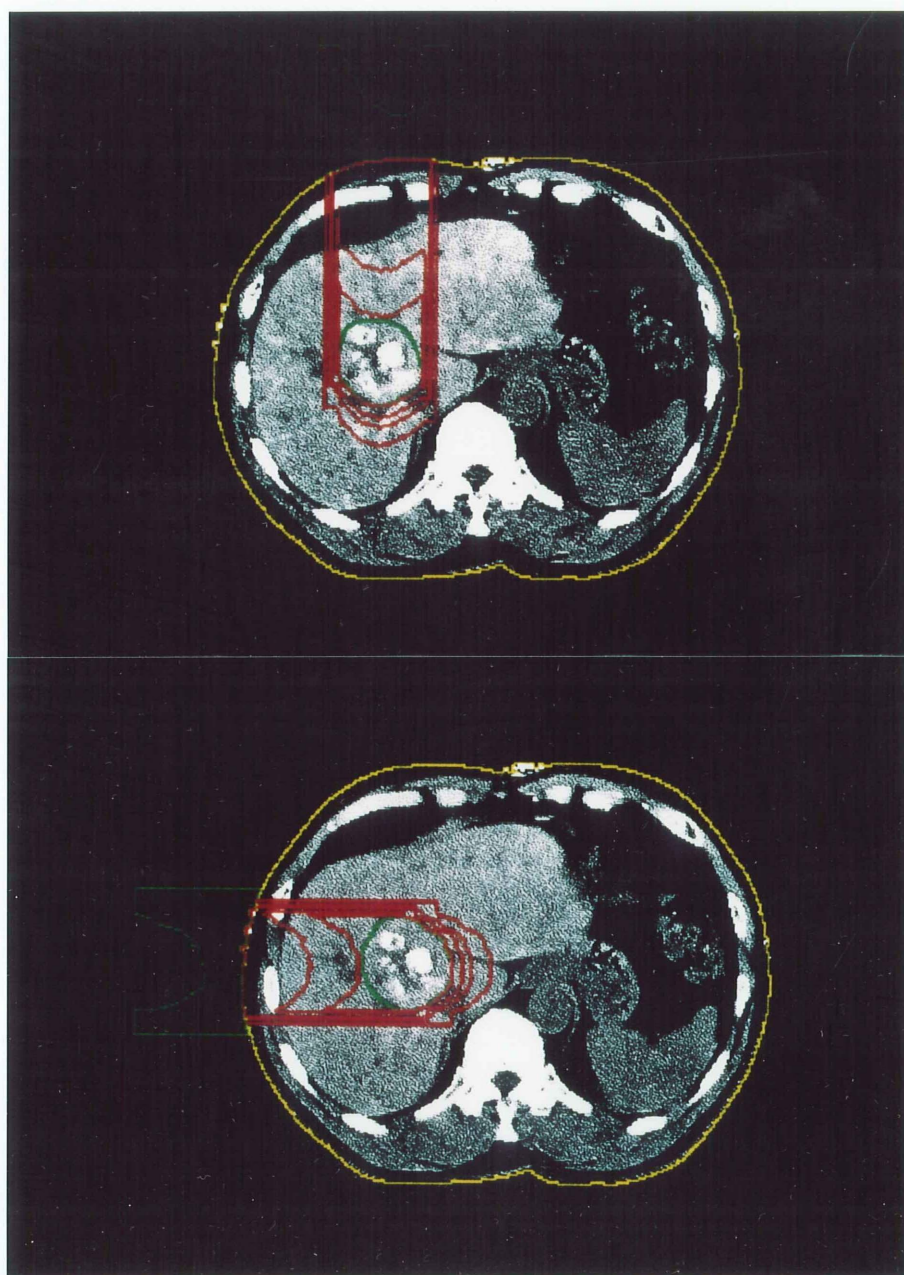


Fig. 24a



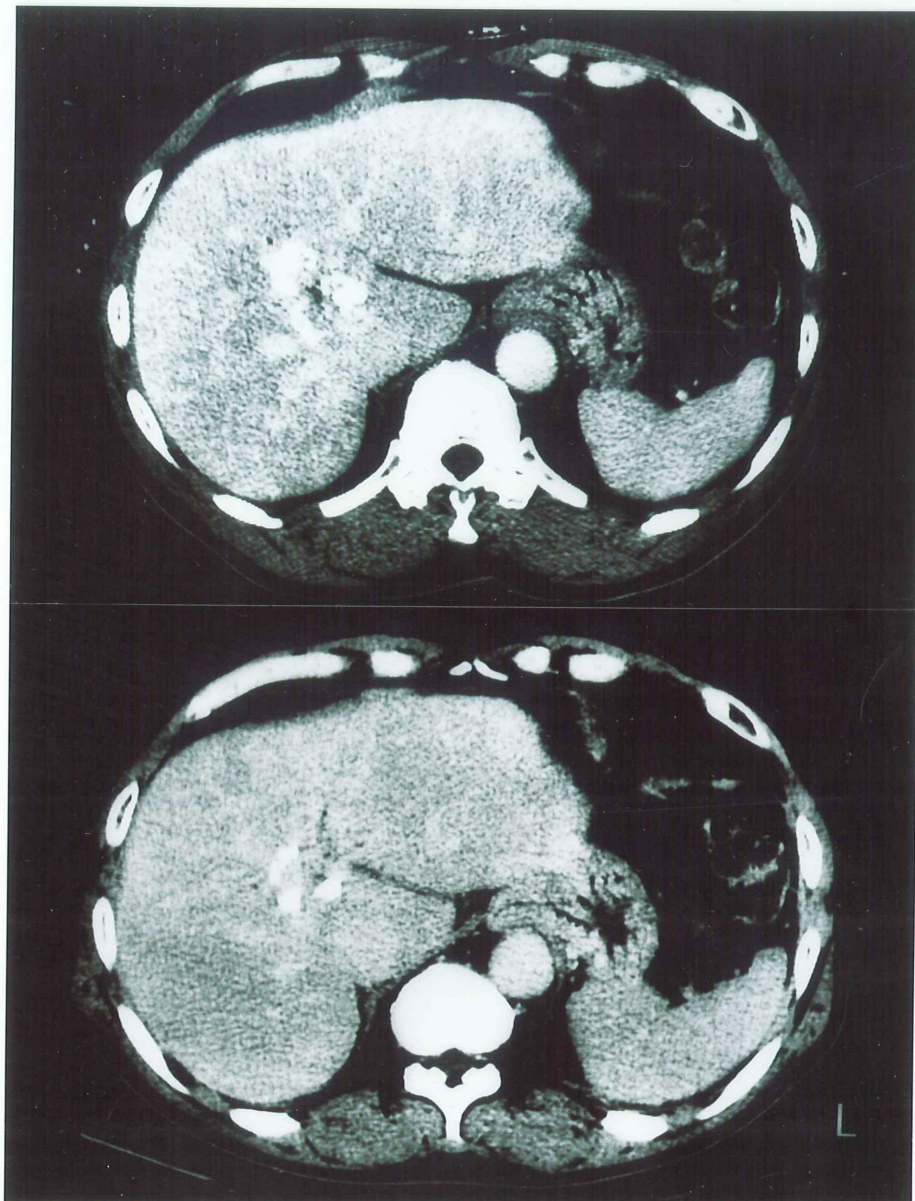


Fig. 24b

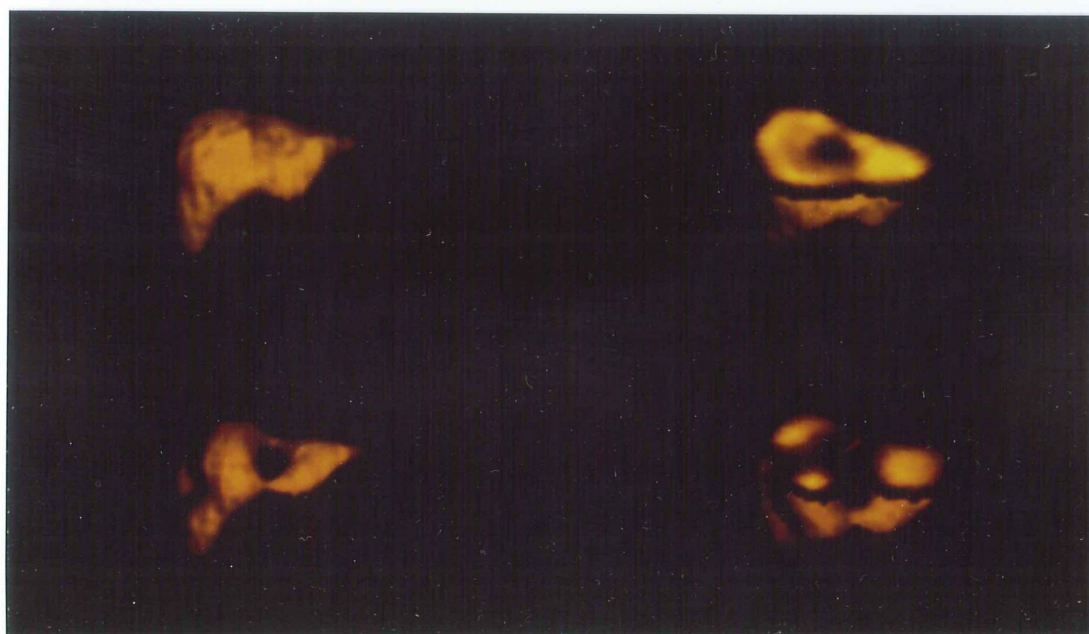
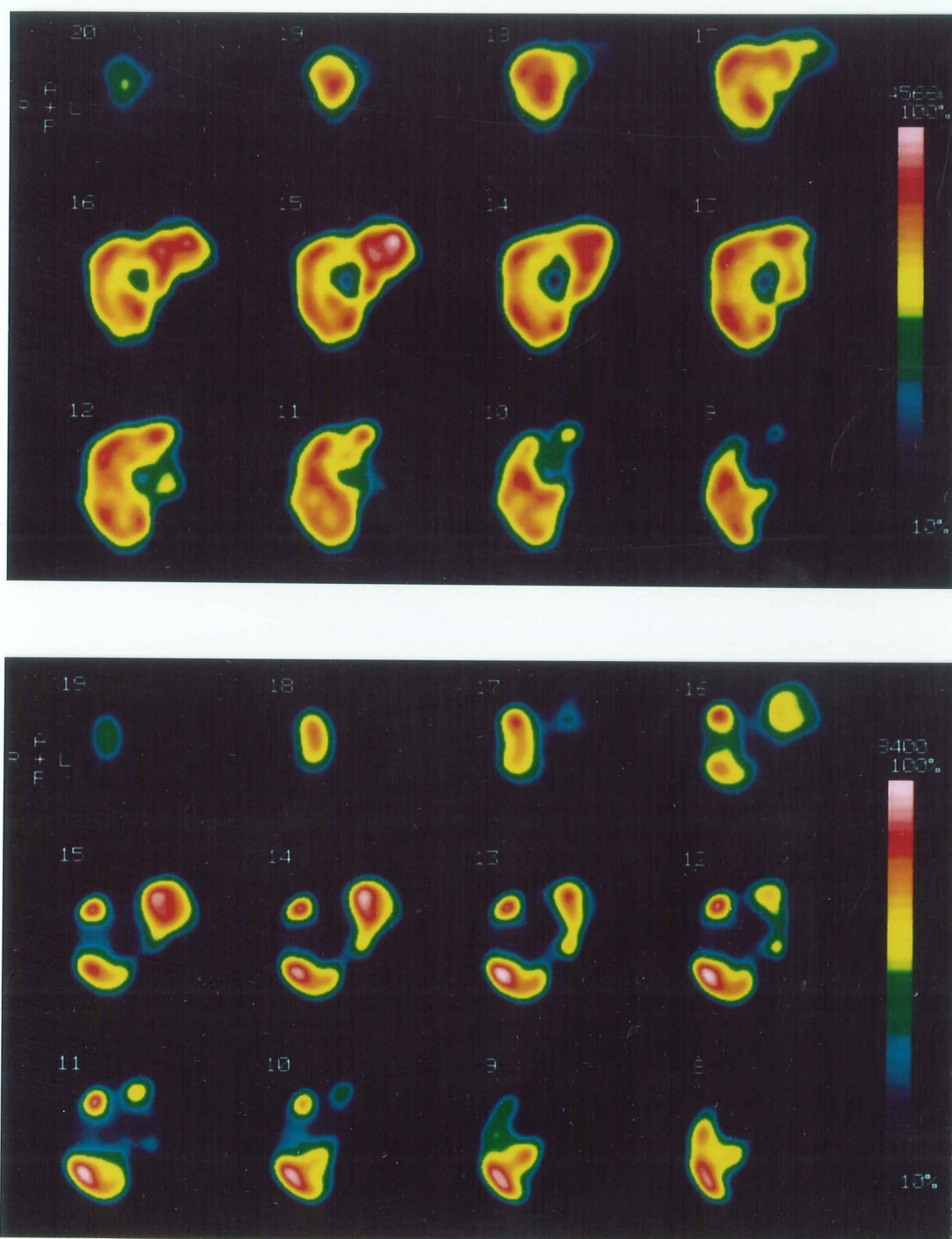


Fig. 24c





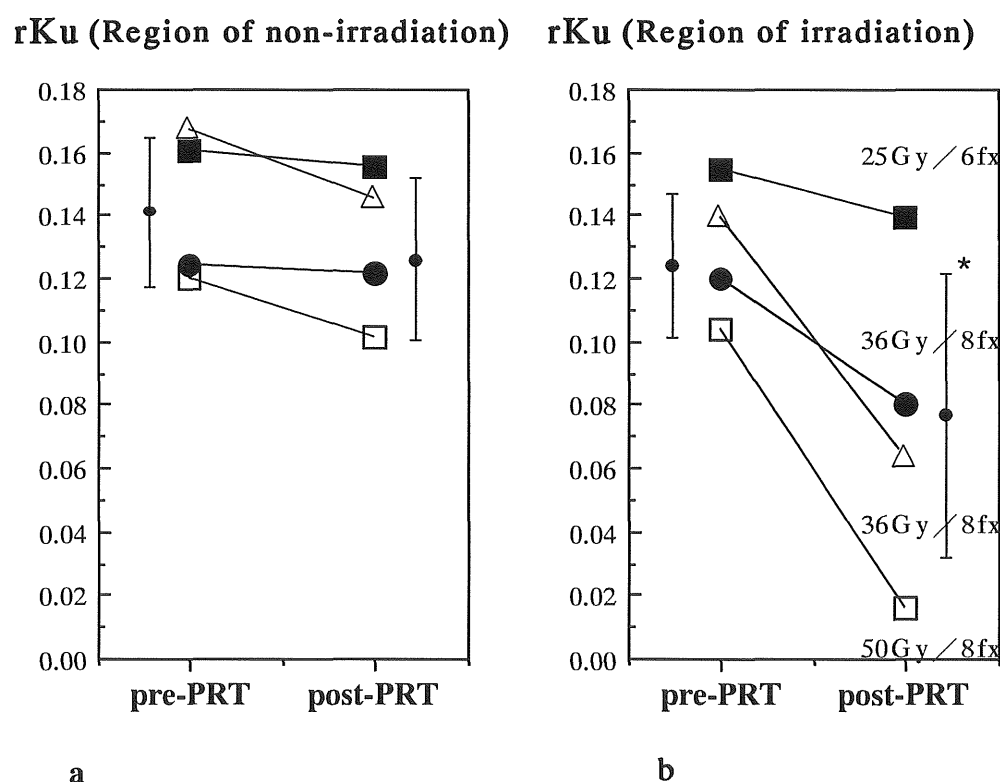
**Fig. 24d**

**Fig. 24** Images obtained in a 60-year-old man with hepatocellular carcinoma before and after proton radiation therapy (PRT). a: the plan for PRT, b: CT images before (top) and after (bottom) PRT, c: 3-dimensional SPECT images before (top) and after (bottom) PRT, d: transaxial SPECT images before (top) and after (bottom) PRT.

以上の症例から肝機能の線量依存性が示唆された。また、肝細胞の形態学的変化が見られる以前に、機能的障害を起していることが示唆された。そこで、局所肝機能を定量的に評価するため、陽子線の照射野内と非照射野に分けてrKu値を求め検討を行った。

#### 陽子線照射に伴う局所肝機能の変化

陽子線照射前後で本検査が実施され、CTおよびSPECT像において、肝実質内を通過する陽子線照射部が同定可能であった4例における局所肝機能の変動をFig. 25に示す。Fig. 25aは陽子線の飛程外の領域にROIをとった場合の陽子線治療前後のrKu値の変動であり、この領域の局所肝機能には大きな変動がなかった。Fig. 25bは陽子線の照射野の肝実質部でROIをとった場合のrKu値の変動である。陽子線の照射野の肝実質部が受ける線量にしたがって、 $^{99m}\text{Tc}$ -GSAの集積が著明に低下し、陽子線照射により肝機能障害が起こっていることが認められた。



**Fig. 25** Changes of rKu value in four patients with hepatic tumor before and after proton radiation therapy (PRT).

## 4-5 考察

悪性腫瘍に対する集学的治療の中で放射線療法は、従来、肝癌に対しては積極的に施行されなかった。その理由は肝照射による副作用が起こりやすく、制癌効果を得るのに十分な線量が照射され得なかったためである。

一方、陽子線の最大の特徴はBraggピークを形成する利点を生かし、病巣部に超高線量の放射線を照射し、病巣周囲の非癌組織への被曝線量を減少させることが可能な点である。すなわち、病巣のみを集中的に狙い撃ちできる。このような治療は照射野を調節できる粒子線ならではの治療法であるが、入射してから病巣部分に至るまでの非癌組織に対する線量もかなり大きくなってしまいうという問題が生じる。この結果、飛程近位部の肝に放射線肝障害を生じ、長期的には肝が部分的に萎縮をきたしてしまう点が画像診断上明らかとなった〔110〕。肝硬変という肝機能の低下した肝に発生することの多い肝細胞癌の治療に際しては、できる限り非癌部肝の機能を温存させる照射方法を確立することが望まれる。しかし、部分肝に照射した場合の照射部肝組織の機能と照射線量の関係についてはほとんど知見がなく、局所肝機能を評価する検査法の開発が待たれていた。

このような背景から、肝細胞に特異的に取り込まれる $^{99m}\text{Tc}$ -GSAを用いた局所肝機能指標が、陽子線照射による肝障害の程度を反映しているか否かという点に着目し、 $^{99m}\text{Tc}$ -GSAを用いたダイナミックSPECTによる残存肝機能を測定する方法を開発した。その有用性については血液生化学的評価法による肝機能指標と比較検討した上、陽子線照射前後の照射部ならびに非照射部肝組織の局所肝機能の変動についても検討を行った。

### 各指標間の相関性

アシアロ糖蛋白レセプター活性は、急性肝疾患においてはGOT、GPTの上昇、また慢性肝疾患においてはICG15の停滞、アルブミンの低下と密接に相関することが報告されている〔84、110-111〕。 $^{99m}\text{Tc}$ -GSAの肝摂取指標Ku値はアシアロ糖蛋白レセプター活性の指標となる可能性があると考えられた。また、ウサギ肝障害モデルを用いた木内らの検討によると、 $^{99m}\text{Tc}$ -GSA肝ダイナミックSPECTにて求めた肝機能指標K1（Kuと同等の値）はICG15とアルブミン、GOT、GPTなどの血液生化学検査成績との間に良好な相関を認め、肝機能評価

法の1つになり得る可能性が示唆されている [112]。

本研究では、 $^{99m}\text{Tc}$ -GSA肝ダイナミックSPECTから得られた各肝機能指標が、ICG15と良好な相関を有することが示された。また、肝細胞の蛋白合成能を反映する血清アルブミン値とも相関が得られ、 $^{99m}\text{Tc}$ -GSA肝ダイナミックSPECTは肝機能評価法として臨床応用が可能な方法であることが示唆された。

#### 陽子線照射に伴う局所肝機能の変化

1988年田邊らは $^{99m}\text{Tc}$ -スズコロイドを用いたダイナミックSPECTによる残存肝機能測定法を初めて臨床応用し、得られた各肝機能指標とそれに対応する従来のdynamic planar studyの各指標の間に良好な相関があると報告した [113]。しかし、当時使用したSPECT装置は7秒の往復時間が必要ため、連続撮影ができないこと、さらにKupffer細胞に取り込まれる $^{99m}\text{Tc}$ -スズコロイドが用いられているなどの点より肝実質細胞の機能評価には適当でないと考えられる。1994年木内らは $^{99m}\text{Tc}$ -GSAダイナミックSPECTの基礎的検討を行ったが、使用した動物（ウサギ）の肝重量が小さいため局所の肝機能評価は行うことができなかった [112]。

本研究では、往復撮影ができ、さらに連続回転機能を有するSPECT装置を用いて、ダイナミックSPECTを施行し、局所肝機能を視覚的、半定量的に評価した。呈示した症例に示すように、肝細胞の形態学的変化が見られる以前に、機能的障害の評価が可能であった。さらに照射前後のrKu値の変動については、症例数が十分でないため正確な評価はできないが、照射された線量に依存してrKu値に変化があらわれる可能性が示唆された。したがって、本法により非照射部の局所的残存肝機能、さらには第3章で論じた機能的肝容積を同時に予測できるため、陽子線治療計画を立案する段階で照射範囲の決定に役立てると考えられた。

#### 4-6 小括

$^{99m}\text{Tc}$ -GSA肝ダイナミックSPECTを臨床に応用した。得られた各肝機能指標とICG15、血清アルブミン値と比較検討した。また、局所肝機能の解析を行い、陽子線照射前後の局所肝機能の経時的変動について検討した。

その結果：

1) ダイナミックSPECTから得られた各肝機能指標は、肝機能を良く反映する指標であるICG15と良好な逆相関、また、肝細胞の蛋白合成能を反映する血清アルブミン値と正相関があることが示された。

2) これによって、肝細胞の形態学的変化が見られる以前に、機能的障害が生じていることが明らかとなった。

3) 照射前後の局所肝摂取率rKu値の変動については、照射された線量に依存して、その値が変化する可能性が示唆された。しかし、症例ごとの照射後の検査回数が少なく、局所肝機能の経時的変動は明確にできなかった。

4) 将来、rKu値やSPECT像の解析により肝組織に関する線量と肝機能障害の関係が明らかになれば、肝臓の照射の適応決定の上で有用な情報を与えてくれると期待される。

## 第5章 全肝X線照射モデル（ラット）における<sup>99m</sup>Tc-GSA肝機能評価に関する基礎的検討

### 5-1 はじめに

前章中で論じたように、陽子線は最も理想に近い線量分布を形成し、腫瘍への照射線量を増大させることが可能であるとされており、世界中でその実用化と普及に力が注がれている [19-20]。

著者らは1993年以来、肝癌の陽子線治療例において、<sup>99m</sup>Tc-GSAダイナミックSPECTを用いて、照射前後の肝全体及び局所肝機能および照射野内の肝細胞機能を観察した。第4章中に呈示したように、照射後のSPECT画像上機能している肝細胞の分布とCTによる形態学的検査所見との間に乖離する症例が認められた。これは照射による局所肝機能低下が形態学的な変化より早期に発生している結果と考えられた。しかし、その肝機能変化と照射線量の関連についての検討はまだ不十分である。

放射線性肝炎（radiation hepatitis）に関しては古くから形態学および血液生化学的に検討されてきた [114-117]。それらによると肝細胞の放射線照射による細胞障害の評価としては glutamic-oxaloacetic acid transaminase (GOT) および glutamic-pyruvic transaminase (GPT) [114-115]、肝線維化の評価としては transforming growth factor  $\beta$  1 [115、117]、および色素摂取および排泄能の評価としては <sup>131</sup>I-rose bengal 負荷試験などが有用であるとされている [114-116]。しかし、現時点ではより直接的に肝機能を非侵襲的かつ半定量的に分析した検討はまだなされていない。著者は、全肝X線照射モデル（ラット）を作成し、照射線量と肝機能の経時的変化について基礎的検討を行った。

### 5-2 目的

全肝X線照射モデル（ラット）の<sup>99m</sup>Tc-GSA肝シンチグラフィによる照射線量と肝機能の経時的変化の基礎的検討を行い、肝への放射線照射による障害の評価法としての有用性を明らかにすることを目的とする。

### 5-3 対象および方法

実験動物はWistar系雄性ラット（平均体重200g）を用いた。照射前は少なくとも5時間以上禁食とした。ネンブタール麻酔下で、鉛遮蔽用コリメータを用いて照射野を規定し、X線フィルムで照射部位を確認した。照射装置は電子ライナック（ML-15 MDX形、三菱電機（株）社製）を使用した。照射条件は、線量率：200cGy / min、エネルギー：6MeV、深さ：1.5cmとした。線量測定はフィールド（現場用）線量計にて行った。全肝X線照射モデルを作成した後、照射線量によって以下の5群に分けた。

- 1) 対照群（N群）：5匹
- 2) X線10Gy照射群（A群）：15匹（1週間、3週間、8週間経過群各5匹）。
- 3) X線20Gy照射群（B群）：15匹（1週間、3週間、8週間経過群各5匹）。
- 4) X線30Gy照射群（C群）：15匹（1週間、3週間、8週間経過群各5匹）。
- 5) X線40Gy照射群（D群）：15匹（1週間、3週間、8週間経過群各5匹）。

#### <sup>99m</sup>Tc-GSAのデータ収集及び解析

上記のモデル作成後1週間、3週間、8週間と経時的に観察を行った。<sup>99m</sup>Tc-GSA 50  $\mu$ g/100g体重を尾静脈より急速投与すると同時に、ピンホールコリメータを装着したガンマカメラLFOV（シーメンス社製）を用いて、前面より1フレーム3秒、64×64マトリックスで7分間データ収集を施行した。データの解析には核医学専用コンピュータ シンチパック700（島津製作所製）を用い、心臓および肝臓全体に関心領域を設定して、時間放射能曲線（TAC）を作成し、以下の2つのパラメータを算出した。

- 1) 肝臓の% injected dose（% ID）：投与4分後の全身のカウントに対する4分後の肝臓のカウント比（L4 / W4）
- 2) 2コンパートメント解析法にて、肝臓のTACを立ち上がり指数関数フィッティング処理して得られる肝摂取係数(Ku)（Fig.26）。

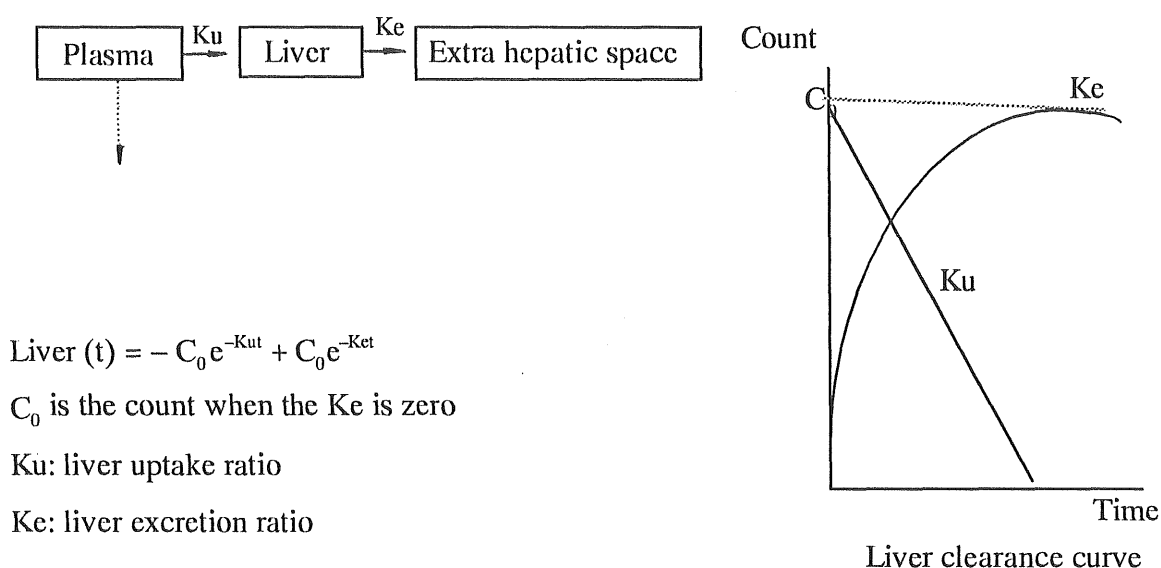


Fig.26 Compartmental model for the distribution of intravenously injected  $^{99m}\text{Tc}$ -GSA. The curves were analyzed by the 2 compartment model.

#### 血液生化学および組織学的検討

各観察時期に $^{99m}\text{Tc}$ -GSAにて肝機能を評価した。同時に5匹ずつ、ネンブター麻酔下で開胸、心臓から採血し、血清アルブミン、GPT、GOTを測定した。また、大動脈や門脈などを切断して放血し、肝臓を摘出した。摘出した肝組織は全例組織学的に検討した。

統計学的検討は、2群間の指標の比較にStudent's t 検定を用いて、5%以下を有意として判定した。結果はすべて平均値±標準偏差 (mean±SD) で表示した。

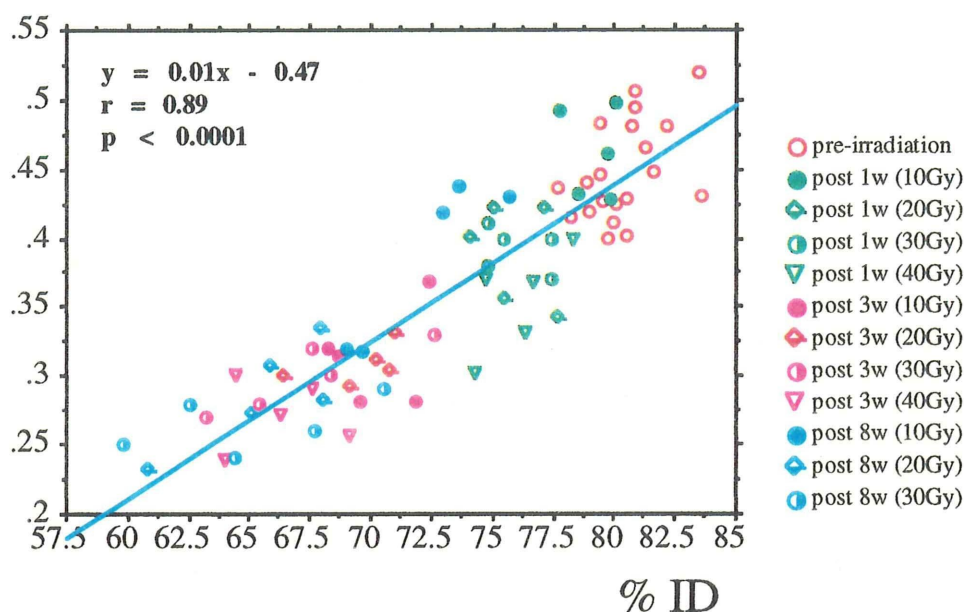
#### 5-4 結果

##### $^{99m}\text{Tc}$ -GSA 指標

1) Ku 値および%ID両指標の間に良好な相関が認められた (Fig. 27)。したがって、各群間の肝機能の比較には主にKu 値を用いて検討した。



Ku



**Fig. 27** Relationship between the Ku and %ID in the rats of whole-liver irradiation at the prior and the post irradiation 1-8 weeks.

Ku: liver uptake ratio, ID: injected dose

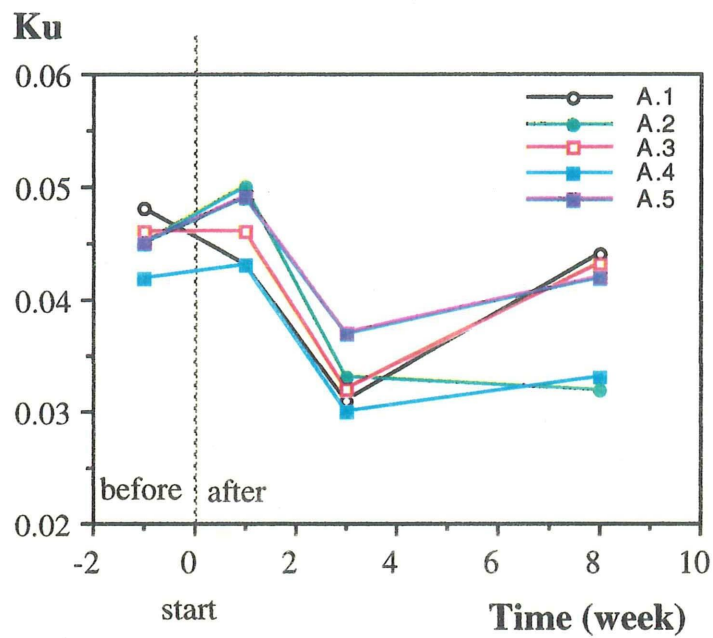
## 2) Ku値の時間的経過

Fig.28に各群ごとのKu値の経時的変化を照射開始日を0日として表示した。

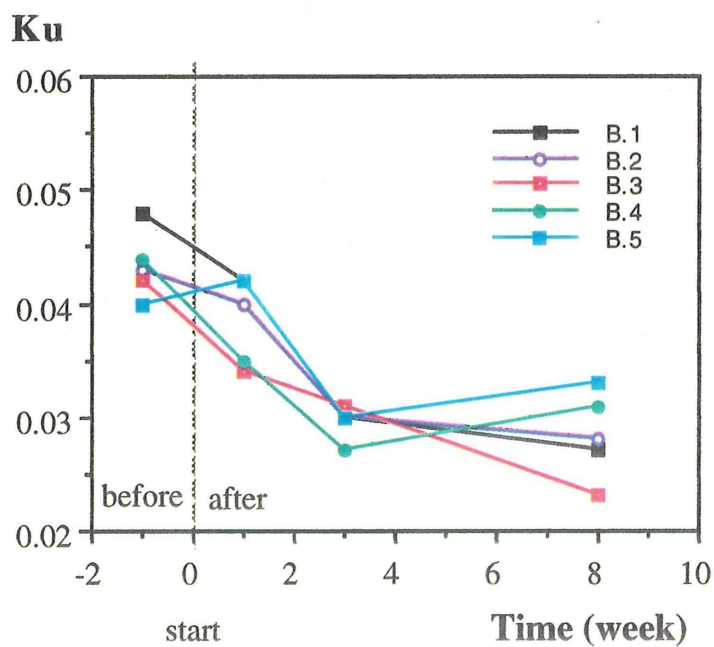
a) 照射1週間後、一時的にKu値が増加する例がA群5例中の4例、B群5例中1例で見られた。C群およびD群では全例とも照射前より低値となった。

b) 照射3週間後、A、B、C、D各群において全例ともKu値が低値となり、肝機能が低下したと考えられた。

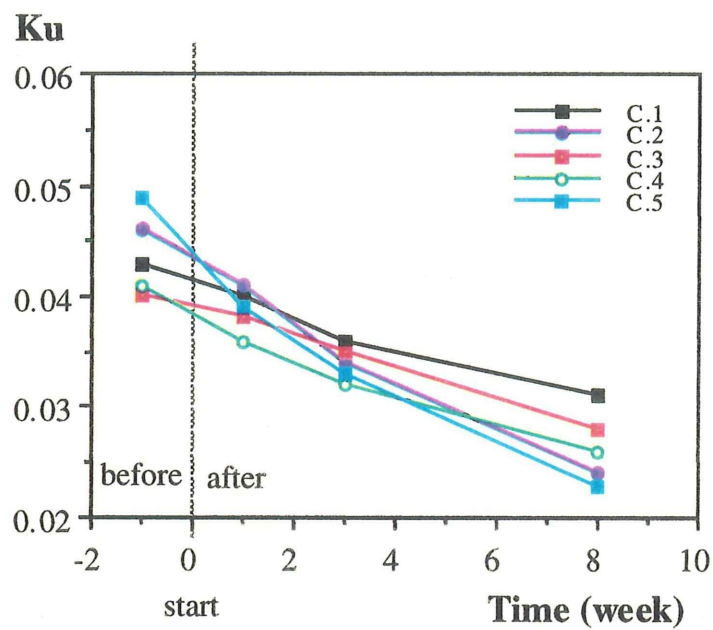
c) 照射8週間後、A群の全例にKu値の改善が認められた。また、B群では5例中の2例にその改善を認めた。一方、C群では、Ku値がさらに低下し、肝機能の悪化と考えられた。D群の全例は照射後1ヶ月以内に死亡したため、8週後のデータは得られなかった。



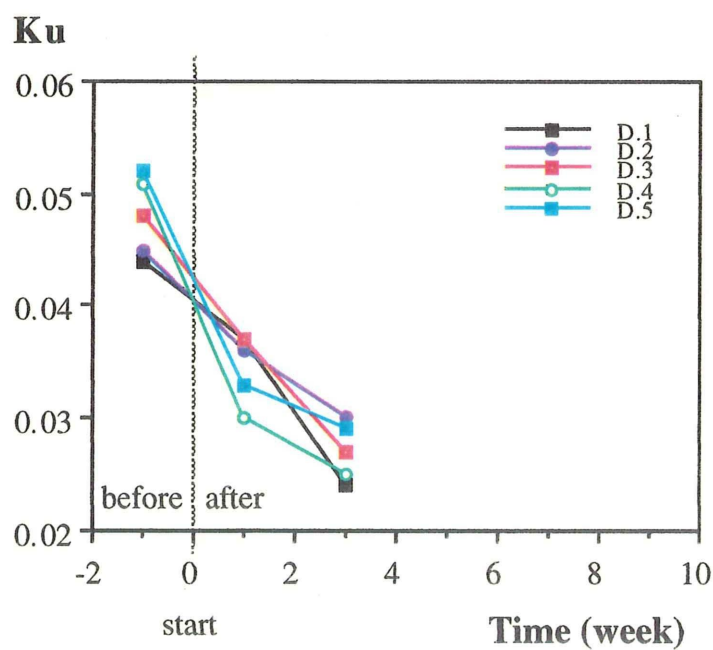
**Fig. 28a** The effects of whole-liver 10-Gy irradiation on the hepatic uptake index (Ku) in the group A.



**Fig. 28b** The effects of whole-liver 20-Gy irradiation on the hepatic uptake index (Ku) in the group B.



**Fig. 28c** The effects of whole-liver 30-Gy irradiation on the hepatic uptake index (Ku) in the group C.



**Fig. 28d** The effects of whole-liver 40-Gy irradiation on the hepatic uptake index (Ku) in the group D.

各群の平均 Ku 値は Table 6 に示す。

Table 6 Results of indices with  $^{99m}\text{Tc}$ -GSA scintigraphy and that with laboratory

Group	Time (week)	Ku	Alb	GOT	GPT
N	pre-irradiation	0.45±0.02	4.6±0.2	62±10	36±4
A	1 (n=5)	0.46±0.03	4.5±0.1	303±69 ***	50±4
	3 (n=5)	0.33±0.04 ***	4.1±0.3 *	238±65 ***	62±8 ***
	8 (n=5)	0.38±0.06 *	4.8±0.3	207±63 **	72±16 *
B	1 (n=5)	0.39±0.04 **	4.1±0.4 *	388±195 **	51±29
	3 (n=5)	0.31±0.02 ***	4.1±0.6	254±78 **	55±15 *
	8 (n=5)	0.28±0.04 ***	4.3±0.1 *	211±41 **	105±15 ***
C	1 (n=5)	0.38±0.02 ***	4.0±0.3 **	208±106 *	31±9
	3 (n=5)	0.30±0.03 ***	3.7±0.3 ***	165±54 **	42±22
	8 (n=5)	0.26±0.02 ***	3.8±0.3 **	312±95 ***	106±15 **
D	1 (n=5)	0.35±0.04 ***	3.8±0.6 **	482±215 **	58±17 *
	3 (n=5)	0.26±0.03 ***	2.9±0.3 ***	216±88 **	32±14
	8 (n=5)	-	-	-	-

\* p<0.05, \*\* p<0.005, \*\*\* p<0.0005

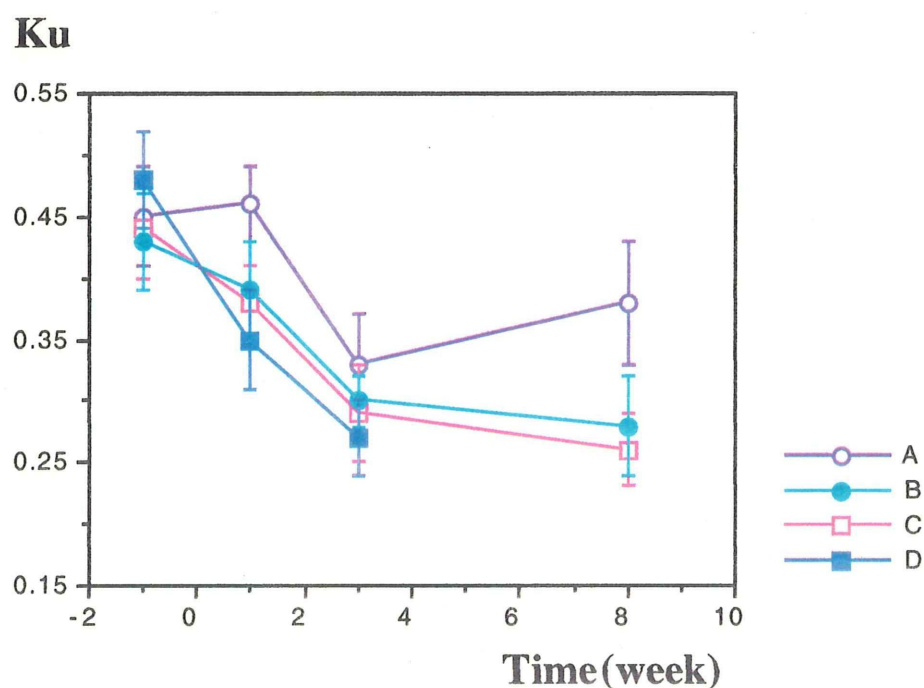


Fig. 29 The effects of whole-liver irradiation on the hepatic uptake index (Ku).

## 血液生化学的検査

各群の平均血清アルブミン値、GOT、GPT値の経時的変動を Table 6 に示す。

### 1) 血清アルブミンの時間的経過 (Fig.30)

a) 照射1週後、A群の血清アルブミン値はほとんど変化がなかったが、その他の群はやや低値を認めた。

b) 照射3週後、A群およびB群の血清アルブミン値は軽度に低下したが、C、D 両群では著明な低値を示した。

c) 照射8週後、A群およびB群の血清アルブミン値には回復傾向が認められた。C群には低下傾向が認められた。

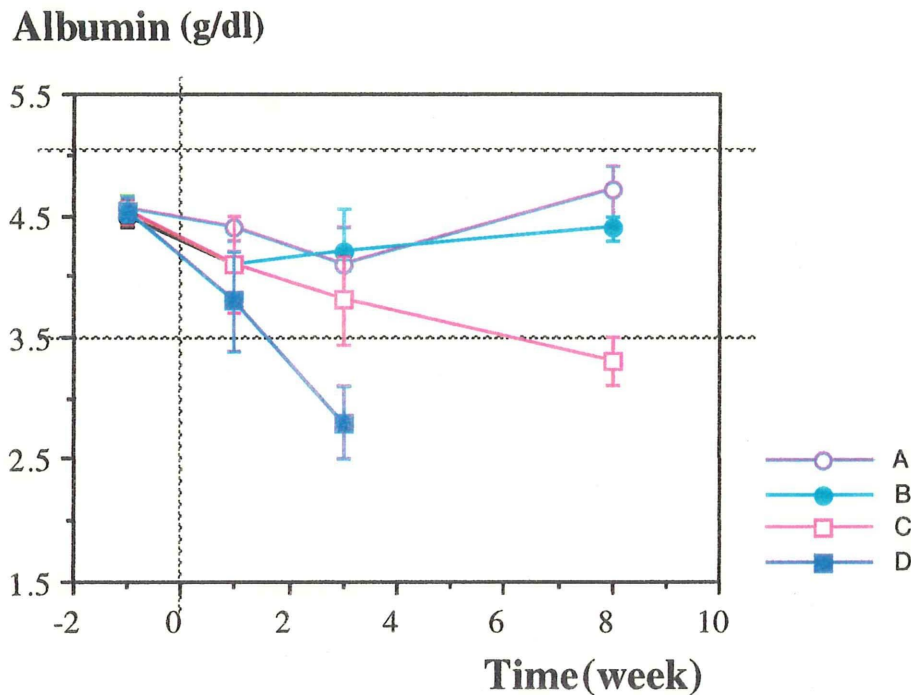


Fig. 30 The effects of whole-liver irradiation on the serum albumin level.

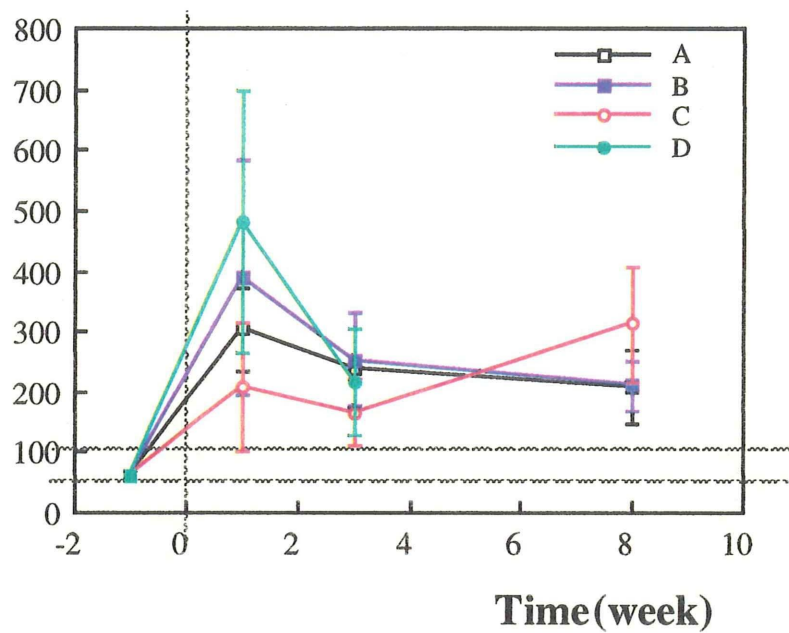
### 2) GOTおよびGPT値の時間経過 (Fig. 31)

a) 照射1週後、各群の血清GOTの上昇、特にD群の著明な上昇が認められた。照射3週後、各群の血清GOTは改善する傾向にあるが、8週後でも依然として高値であった。照射3週後からA群、B群、C群のGPT値が上昇した。しかしD群は



照射前のレベルに低下した。

### GOT(IU/l)



### GPT (IU/l)

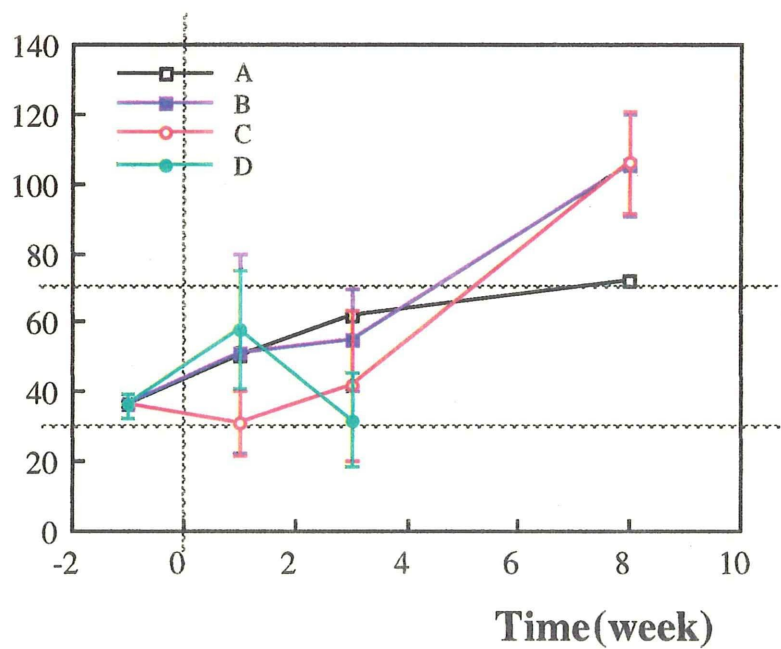


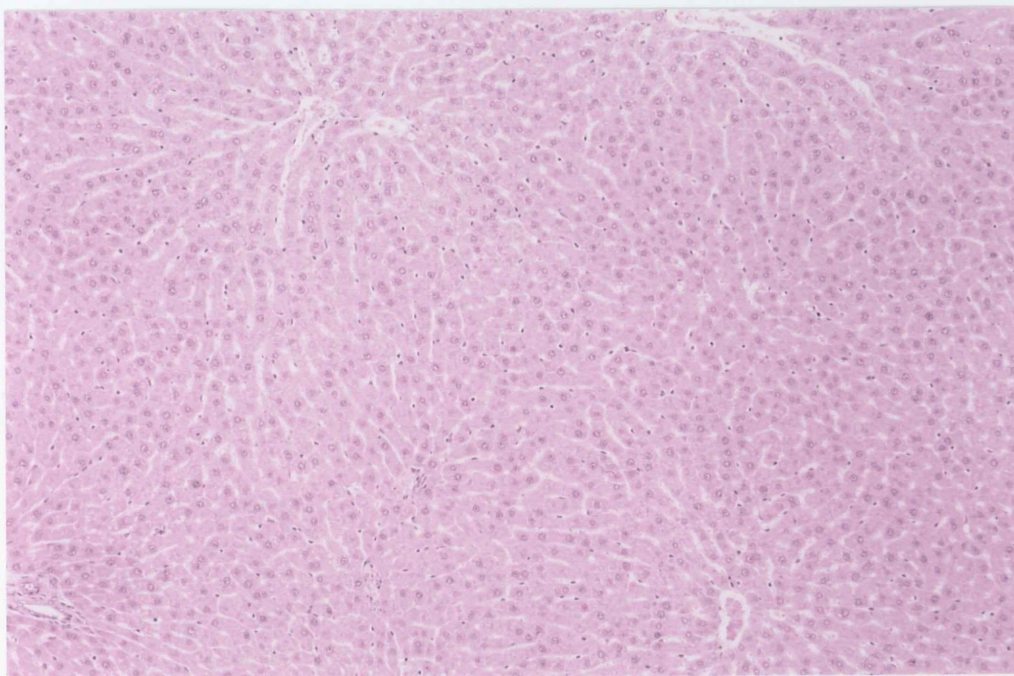
Fig. 31 The effects of whole-liver irradiation on the serum GOT and GPT level.

## 組織学的変化

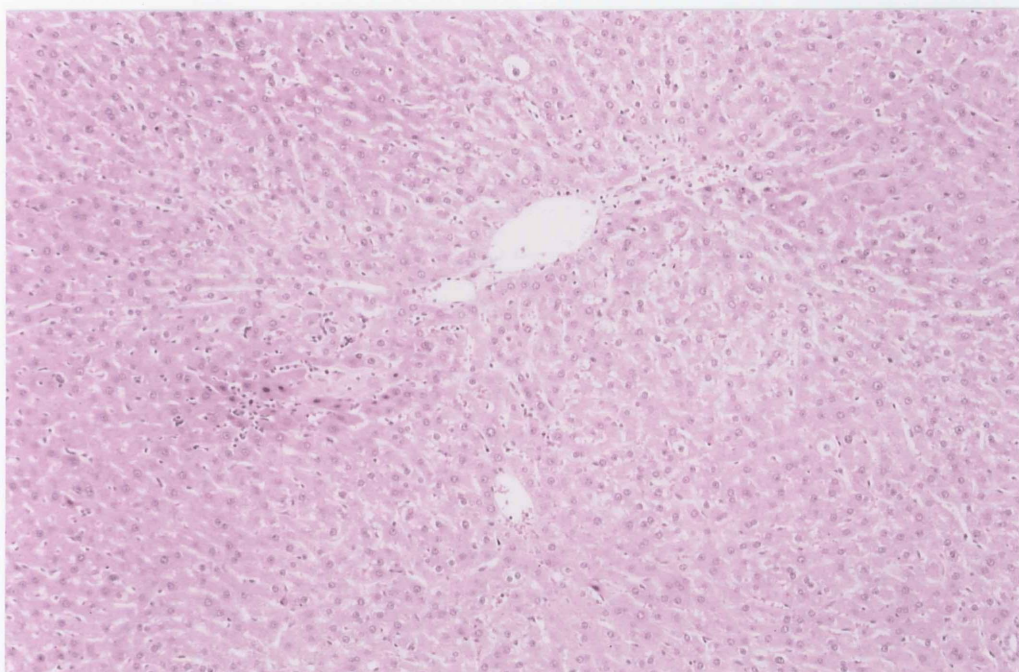
Table 7に示したように、A群においては3週後までほとんど病理組織的变化は認められなかった。2ヵ月後には、全例（5/5）に軽度なびまん性肝細胞腫張が認められた。B群では照射3週以後、ほとんど全例に軽度なびまん性肝細胞腫張が認められ、照射2ヵ月後では少数の小壊死巣が見られた（Fig. 32b）。D群では、照射3週以後単細胞壊死が散見され、多発した大小壊死巣が認められた（4/5）（Fig. 32d）。C群では、照射3週以後少数の小壊死巣が見られた（Fig.32c）、2ヵ月後には散在した壊死巣を形成した。この変化はB群とD群の中間の変化であった。

Table 7 Changes of the histology of the whole-liver irradiation rats.

	one week				three weeks				eight weeks			
	10Gy	20Gy	30Gy	40Gy	10Gy	20Gy	30Gy	40Gy	10Gy	20Gy	30Gy	40Gy
<b>Cell swelling</b>	—	—	—	—	—	3/5 60%	3/5 60%	3/5 60%	5/5 100%	5/5 100%	1/5 20%	
<b>Focal necrosis</b>	—	—	—	—	—	—	1/5 20%	5/5 100%	1/5 20%	1/5 20%	3/5 60%	
<b>Large necrosis</b>	—	—	—	—	—	—	—	4/5 80%	—	—	—	
<b>Periportal infiltration</b>	—	—	—	—	—	—	2/5 40%	3/5 60%	—	—	3/5 60%	

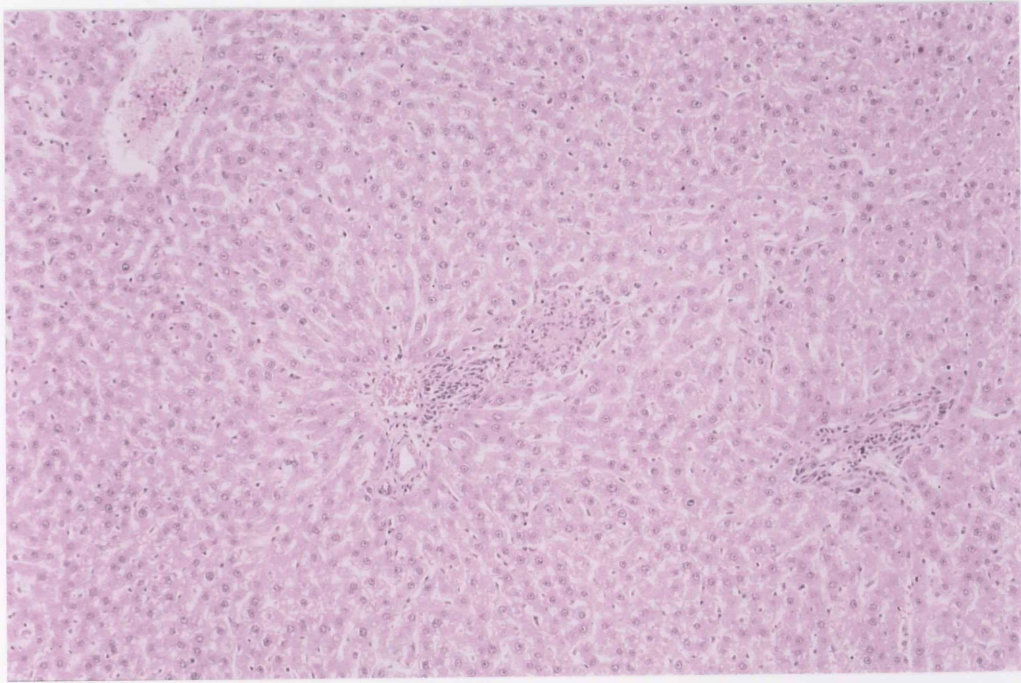


**Fig. 32a**

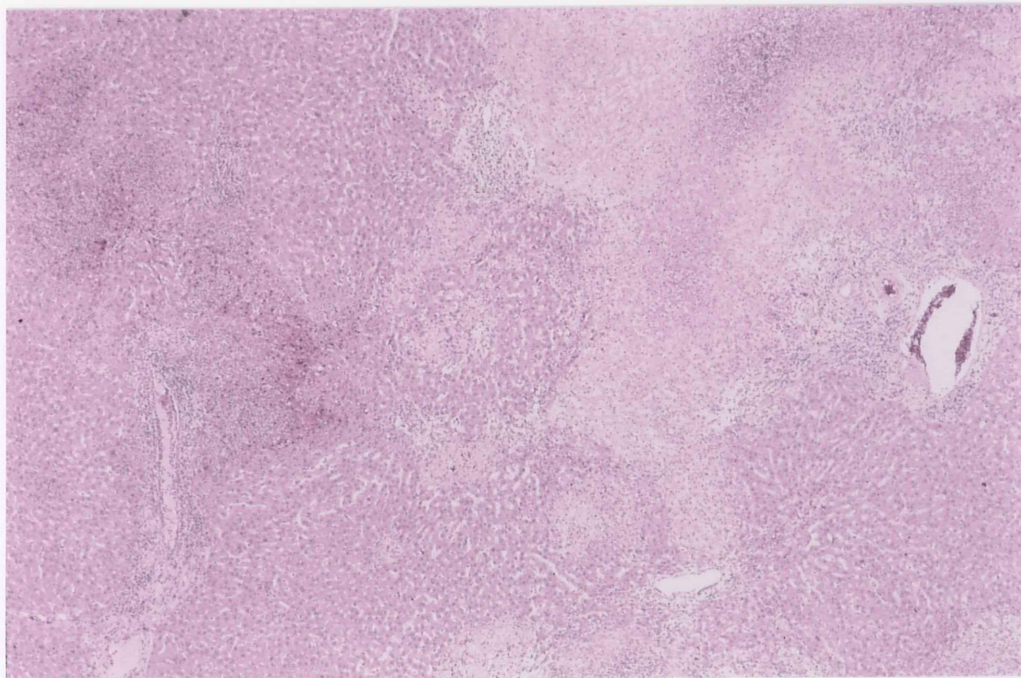


**Fig. 32b**





**Fig. 32c**



**Fig. 32d**

**Fig. 32** Typical histology of the whole-liver irradiation rats. H&E stained sections of  
 a: 0Gy-irradiation ( $25\times$ )  
 b: post-20Gy-irradiation at 2 months ( $25\times$ )  
 c: post-30Gy-irradiation at 3 weeks ( $25\times$ )  
 d: post-20Gy-irradiation at 3 weeks ( $10\times$ )

## 5-5 考察

ラット肝の1回大線量体外照射による組織学的変化に関しては、古くから多くの研究がある。Geraciらは全肝照射ラットモデルにおける組織学的な検討を行い、放射線照射による肝障害の本質は間質の線維化であると述べた。彼らは肝細胞分離法を用い、25Gy全肝照射ラットの肝実質細胞数および間質細胞数を測定した結果、全肝照射3週後から間質細胞の増加が認められ、照射による肝障害の本質はこの間質細胞数の著明な増加によるものと推測した。さらに、25Gy全肝照射例での13週間（94日）前後の病理組織学的所見と肝機能検査および血液生化学検査との比較検討で、明瞭な組織学的変化および rose bengal retentionや肝酵素の変化が認められた [114-116]。一方、15Gy全肝照射例においては肝の萎縮と軽い組織学的変化が生じているが、rose bengal retentionや血清アルブミン、肝酵素には影響が認められなかったと報告した [114]。著者らはラットにおいて以上のような全肝照射後肝機能への影響をより高感度な $^{99m}\text{Tc}$ -GSA法にて評価を試みた。

第1章で論じたように、 $^{99m}\text{Tc}$ -GSAは肝細胞表面に存在するASGP-Rに特異的に認識され、肝細胞内に取り込まれる肝疾患診断用の放射性医薬品である。羽間らは、急性肝障害時の肝細胞障害度、慢性肝障害時の肝線維化進行の程度および肝代謝能の低下をラットモデルで $^{99m}\text{Tc}$ -GSAを用いて検討し、2コンパートメント解析法より得られた肝摂取率（Ku）値等の肝機能指標がASGP-R活性と良好な相関を示し、それらは肝障害時に受容体活性に規定されて変動することを明らかにした [104]。橋村ら [118] は正常肝における虚血後再灌流時の肝細胞障害、郷原ら [119] は閉塞性黄疸での虚血後再灌流時の肝細胞障害をラットモデルで、 $^{99m}\text{Tc}$ -GSAを用い、2コンパートメント解析法にて検討している。郷原らは病理組織学的所見と比較検討した結果、本法が肝細胞障害を早期よりより鋭敏にとらえ得ることを報告した [119]。しかしながら、放射線照射後の肝障害を動物実験モデルで $^{99m}\text{Tc}$ -GSAを用いて核医学的に定量的に評価した報告は見当たらない。

本章では、 $^{99m}\text{Tc}$ -GSAを用いて放射線照射により肝機能の変動を観察し、従来の血液生化学的検査指標および組織学的所見と比較検討した。10Gy照射群においては、3週後の組織学的検索で特別な異常が認められないにも拘わらず、 $^{99m}\text{Tc}$ -GSAの肝摂取指標（Ku）の一過性低下とその後の上昇が認められ、一時

的な機能障害とその回復を認めた。20 Gy、30 Gy照射群において、病理組織学的所見はその照射線量に応じて増悪し、機能的には20 Gy照射群ではその回復は認められないものが多く、30 Gy照射群では持続的に低下した。40 Gy照射群では、照射1週後から肝の $^{99m}\text{Tc}$ -GSA摂取は著明に低下し、3週後には血清アルブミン値も著しく低下した。全例が1ヶ月以内に死亡した。病理組織学的所見に示したように40 Gy照射によって惹き起こされた広範囲の肝壊死が主な死亡原因と思われるが、胃腸の放射線障害の影響も否定できないと考えられる。今回、照射後8週までの病理組織学的変化を検討したが、この期間では肝細胞の壊死と門脈周囲の細胞浸潤が主な所見であった。全肝照射1週後では、肝組織学的検査所見や血清アルブミン値には特に変化はなかったが、10 Gy照射群以外の各群において、 $^{99m}\text{Tc}$ -GSAの肝細胞への取り込みの軽度低下が認められた。また血清GOTが高値、GPTが高値傾向であり、この時点で肝細胞障害が既に発生していたことが示唆された。各群のKu値の経時的変化から見ると、本法はrose bengal retention 法より肝機能障害を鋭敏に反映していると考えられた。

GOTおよびGPTは主に肝実質細胞内に存在する酵素であり、肝細胞障害時に体循環に放出され、血清中高値となる。また、rose bengalは色素で静脈投与後肝細胞に取り込まれ、胆汁中に排泄される。従って、血清GOTおよびGPT値の測定、rose bengal clearanceテストは急性肝障害の指標として良く利用されている。Geraci らの研究では、25 Gy全肝照射ラットモデルにおいては、血清GOT、GPT値およびrose bengalの血中停滞率が3週から上昇し、30-40日後に著明となることが示された[114]。今回の検討では、血清GPTの変動はGeraciらの報告とほぼ一致したが、血清GOTは照射1週後に著明な高値を示し、 $^{99m}\text{Tc}$ -GSAの肝摂取率の低下と比例した。これは全肝照射1週後に肝細胞の障害はすでに存在することを示唆している。

本研究では、ラットを用いた動物実験に、2コンパートメントモデルをあてはめ、Ku値を用いて全肝照射前後の肝機能変動を評価した。しかし、これらの慢性期の肝機能変化に関しても検討が必要と考えられた。

## 5-6 小括

本章では全肝照射ラットモデルに、 $^{99m}\text{Tc}$ -GSA肝シンチグラフィを施行し、これによる肝機能指標と血液生化学的指標、さらに組織学的所見とを比較し、照射による肝全体の機能の変化を検討した。

その結果：

- 1) 10 Gy 照射では、肝細胞に対する影響は少なく、機能的に回復する可能性があると考えられた。
- 2) 8週までの経過観察では20Gyで回復が認められないものが増え、30Gyでは持続的に肝の $^{99m}\text{Tc}$ -GSA摂取低下を示した。さらに40Gy照射群では不可逆的な肝細胞障害を示すと考えられた。
- 3) 肝機能の評価法としては $^{99m}\text{Tc}$ -GSAは高感度で、形態学的な変化より早期に肝機能は低下していることを細胞レセプターレベルの変化から証明しようと考えられた。
- 4)  $^{99m}\text{Tc}$ -GSA肝シンチグラフィから得られた肝機能指標は放射線照射後に機能している肝細胞数を正確に反映でき、臨床的に非常に有用であると考えられた。

## 第6章 総括

$^{99m}\text{Tc}$ -galactosyl human serum albumin ( $^{99m}\text{Tc}$ -GSA)を用いた肝シンチグラフィの肝機能評価法としての有用性につき基礎的ならびに臨床的に研究した。得られた成績を項目別に要約する。

1.  $^{99m}\text{Tc}$ -GSAを用いた肝シンチグラフィの血中クリアランス指標 (HH15) および肝集積指標 (LHL15) の妥当性について

肝、胆道癌患者70例において、 $^{99m}\text{Tc}$ -GSAを用いた肝シンチグラフィによるHH15 およびLHL15 が肝全体の機能指標として妥当か否かについて、血清総ビリルビン値、血清アルブミン値、ICG 15 と比較検討した。また、 $^{99m}\text{Tc}$ -GSA SPECT イメージとCT像と比較した。

その結果：

1) 肝硬変合併肝細胞癌例では、LHL15とICG 15、血清総ビリルビン値の間に有意な逆相関が見られた。

2) 胆道癌群では、胆道閉塞例が多く、LHL15とICG15および血清総ビリルビン値の間に相関が認められなかった。

3) LHL15は高ビリルビン血症に修飾されず、高ビリルビン血症例においても信頼性の高い肝機能指標として有用であった。

4)  $^{99m}\text{Tc}$ -GSA SPECTは機能している肝細胞の分布を描出でき、術後残存肝機能の算定や局所肝機能の評価を行う上で非常に有用と考えられた。

2.  $^{99m}\text{Tc}$ -GSA SPECTによる機能的肝容積測定 of 臨床的有用性について

25例の肝、胆道癌患者において、 $^{99m}\text{Tc}$ -GSA planar dynamic studyとSPECTを行った。 $^{99m}\text{Tc}$ -GSA SPECTから求めた機能的肝容積とCTから求めた形態学的容積から肝容積比を算出し、その肝機能指標としての有用性を検討した。

その結果：

1) 肝容積比と肝機能を良く反映すると考えられるHH15、LHL15およびICG 15等の指標の間に良好な相関関係が見られた。

2) 肝容積比が肝障害の重症度に比例し、単位あたりの機能している肝細胞数を反映していると考えられた。

3)  $^{99m}\text{Tc}$ -GSA肝シンチグラフィと肝SPECTを併用することによって、非侵

襲的に肝全体および局所肝機能に関する情報を詳細に検討できた。

### 3. $^{99m}\text{Tc}$ -GSAダイナミックSPECTによる局所肝機能評価

$^{99m}\text{Tc}$ -GSAダイナミックSPECTを臨床に応用した。得られた各肝機能指標とICG15、血清アルブミン値と比較検討した。また、局所肝機能の解析を行い、陽子線照射前後の局所肝機能の経時的変動につき検討した。

その結果：

1)  $^{99m}\text{Tc}$ -GSAダイナミックSPECTから得られた各肝機能指標は、肝機能を良く反映する指標であるICG15と良好な逆相関、また、肝細胞の蛋白合成能を反映する血清アルブミン値と正相関があることが示された。

2) 肝細胞の形態学的変化が見られる以前に、機能的障害が生じていることが明らかとなった。

3) 照射前後の局所肝摂取率 $r_{\text{Ku}}$ 値の変動については、照射された線量に依存して、その値が変化する可能性が示唆された。しかし、症例ごとの照射後の検査回数が少なく、局所肝機能の経時的変動は明確にできなかった。

### 4. 全肝X線照射モデル（ラット）における $^{99m}\text{Tc}$ -GSA肝シンチグラフィの肝機能評価に関する基礎的検討

全肝照射ラットモデルにおいて、 $^{99m}\text{Tc}$ -GSA肝シンチグラフィを施行し、これによる肝機能指標と血液生化学的指標、さらに組織学的所見とを比較し、照射による肝全体の機能の変化を検討した。

その結果：

1) 10 Gy照射では、肝細胞に対する影響は少なく、機能的に回復する可能性があると考えられた。

2) 8週までの経過観察では20 Gyで回復が認められないものが多くなり、30 Gyでは持続的に低下を示した。さらに40 Gy照射群では不可逆的な肝細胞障害を示すと考えられた。

3) 肝機能の評価法としては $^{99m}\text{Tc}$ -GSA肝シンチグラフィは高感度で、形態学的な変化より早期に肝機能は低下していることを細胞レセプターレベルの変化から証明しうると考えられた。

以上の検討より、 $^{99m}\text{Tc}$ -GSA肝シンチグラフィは肝機能評価法として視覚的



な観察ならびに定量的な解析が可能で、肝細胞の代償的作用に影響されない残存肝細胞数を推測でき、肝機能の評価に有用であると考えられた。本法で得られた各指標は肝機能の鋭敏な指標として有用であることが基礎的検討からも証明された。将来、ヒトにおいても、同様の解析により照射線量と $^{99m}\text{Tc}$ -GSA全肝摂取率の関係が明らかになれば、肝へのX線照射の適応決定上、有用な情報を与えることになるであろう。

## 謝 辞

稿を終えるにあたり、本研究の機会を与えてくださり、全般にわたり御指導ならびに御校閲くださいました筑波大学臨床医学系板井悠二教授ならびに直接の御指導、御助力をいただきました石川演美教授（茨城県立医療大学）に深甚なる謝意を表します。研究の実際の推進にあたり御協力いただきました筑波大学臨床医学系小山哲夫教授、小形岳三郎教授、武田徹講師、佐藤始広先生（筑波学園病院）、堀口尚先生（茨城県立医療大学）に深甚なる謝意を表します。さらに、本研究に多大の御尽力をしてくださった筑波大学臨床医学系轟健助教授、奥村敏之講師ならびに放射線科、消化器外科、陽子線センターの諸先生方に深謝いたします。

畠山六郎主任技師、楠本敏博主任技師、関正志技師、武井伸介技師、田村正夫技師、根本広文技師、新藤雅司技師をはじめとする放射線部技師の方々に検査の遂行の上で多大な御協力をいただき心から感謝いたします。

医学計算機室の笠木公一氏には、計算機の使用法について御指導をいただき深謝いたします。

本研究に技術的援助をいただいた大家康秀氏、中村隆氏をはじめ日立メディコ社の関係者、試薬を提供してくださった日本メジフィジクス社の関係者に深謝いたします。

また、研究にあたって数々の御協力をいただいた核医学検査室の諸氏、栄研化学（株）の泉 慶路氏に感謝いたします。

さらに、研究期間中、経済的な援助を与えてくださった日本国際教育協会、米山奨学会に心から御礼を申し上げます。

本研究の内容の一部は、第34回、第35回核医学総会、第1回日中核医学会で発表し、核医学会誌にて印刷中である。



## 引用文献

1. 総務庁統計局編：日本統計年鑑 第44回：662-663, 1995
2. Okuda K, Ohtsuki T, Obata H, et al: Natural history of hepatocellular carcinoma and prognosis in relation to treatment: Study of 850 patients. *Cancer* 56: 918-928, 1985
3. Yamada R, Satoh M, Kawabata M, et al: Hepatic arterial embolization in 120 patients with unresectable hepatoma. *Radiology* 148: 397-401, 1983
4. 杉浦信之、高良健司、大藤正雄、他：超音波映像下経皮的腫瘍内エタノール注入による小肝細胞癌の治療. *肝臓* 24: 920, 1983
5. 谷川久一、真島康雄：アルコール注入療法. *肝胆膵* 15: 573-581, 1987
6. Shiina S, Yasuda H, Muto H, et al: Percutaneous ethanol injection in the treatment of liver neoplasms. *AJR* 149: 949-952, 1987
7. 有井滋樹、今村正元、戸部隆吉：全国登録みた集学的治療の現況. *肝胆膵* 28: 713-722, 1994
8. 田中幸子、北村次男、中西克己、他：超音波断層法の肝細胞癌に対する診断精度並びに診断可能症例の最近の推移. *消化器集団検診* 12: 66-70, 1987
9. 松井修、亀山富明、吉川淳、他：肝癌の血管造影診断（動注CTを含む）. *画像診断* 8: 1289-1300, 1988
10. Chen DS, Sheu JC, Sung JL, et al: Small hepatocellular carcinoma: A clinicopathological study in thirteen patients. *Gastroenterology* 83: 1109-1119, 1982
11. Takayasu K, Shima Y, Muramatsu Y, et al: Angiography of small hepatocellular carcinomas: analysis of 105 resected tumors. *AJR* 147: 525-529, 1986
12. Ebara M, Ohto M, Watanabe Y, et al: Diagnosis of small hepatocellular carcinoma – Correlation of MR imaging and tumor histologic studies –. *Radiology* 159: 371-377, 1986
13. Itai Y, Ohtomo K, Kokubo T, et al: CT of hepatic masses: Significance of prolonged and delayed enhancement. *AJR* 146: 729-733, 1986
14. Itai Y, Ohnishi S, Ohtomo K, et al: Regenerating nodules of liver cirrhosis – MR imaging–. *Radiology* 165: 419-423, 1987
15. 板井悠二、村田智、斎田幸久、他：門脈、動脈流よりみた肝の central zone と peripheral zone 肝硬変症における肝変形の画像的アプローチ. *臨床放射線* 39:

1553-1559, 1994

16. Tobe T, Arii S: Improving survival after resection of hepatocellular carcinoma: Characteristics and current status of surgical treatment of primary liver cancer in Japan. In Tobe T. ed., Primary liver cancer in Japan. Springer-Verlag, 215-220, 1992
17. 水本龍二：肝臓外科における手術危険度と手術適応の拡大. 日消外会誌 23: 2175-2184, 1990
18. 田中明、猪飼伊和夫、森本泰介、他：拡大肝切除の適応と肝予備能評価. 外科診療 36: 1515-1521, 1994
19. 千葉俊也：陽子線によるがんの治療最前線4：陽子線による肝臓の治療. 薬局 46: 97-103, 1995
20. 辻井博彦：陽子治療－世界と日本. 医学のあゆみ 150: 1044-1047, 1989
21. 轟 健、川本 徹：上部－肝門部胆管癌の放射線療法－治療率の向上と高水準のquality of lifeを目指して－. 消化器癌 2: 156-16, 1992
22. 油野民雄：肝臓. 久田欣一等編 最新臨床核医学（第2版） 金原出版 365-382, 1991
23. Starzl TE, Putam CW, Groth CG, et al: Alopecia, ascites and incomplete regeneration after 85 to 90 percent liver resection. Am J Surg 129: 587-590, 1975
24. 工藤正俊、池窪勝治、藤堂彰男、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
25. Yumoto Y, Umeda M, Ohshima K, et al: Estimation of remnant liver function before hepatectomy by means of technetium-99m-diethylenetriamine-pentaacetic acid galactosyl human albumin. Cancer Chemother Pharmacol 33 (Suppl): S1-S6, 1994
26. 甲田勝康、河相吉、山野玲子、他：<sup>99m</sup>Tc-galactosyl serum albuminの肝葉別摂取率測定による肝動脈塞栓術後の肝機能変動. 日放会誌 54: 1427-1429, 1994
27. 垣内佐十志：肝硬変の予後推測における肝機能検査の意義について. 肝臓 25: 1110-1120, 1984
28. Child CG: The liver and portal hypertension. MPCS. Philadelphia, W. B. Saunders, p 50, 1964
29. 日本肝癌研究会編（第2版）：臨床・病理「原発性肝癌取り扱い規約」金原出版社、東京、1989
30. Lowry OH, Rosenbrough NJ: Protein measurement with the folin phenol reagent.

J Biol Chem 193: 265-275, 1951

31. 大屋文彦、大屋敬彦：肝細胞のICG色素の取り込み. 肝臓 17: 885-892, 1976
32. Moody FG, Rikkers LF, Aldrete JS: Estimation of the functional reserve of human liver. Ann Surg 180:592-598, 1974
33. 野口孝：閉塞性黄疸における肝予備力と肝切除限界の研究. 日外会誌 80: 931-940, 1979
34. 山城雄二：色素排出能検査—ICG. 臨床病理 34: 130-139, 1986
35. Stirret LA, Yuhl ET, Cassen B: Clinical applications of hepatic radioactive surveys. Am J Gastroent 21: 310-315, 1954
36. Whang KS, Fish MB, Polycove M: Evaluation of hepatic photoscanning with radioactive colloidal gold. J Nucl Med 6: 494-505, 1965
37. 平山千里、入佐俊武、渡辺克司：肝シンチグラムによる瀰漫性肝疾患の診断. 日本臨床 27: 30-34, 1969
38. 鳥塚莞爾、藤井正博：肝シンチグラムと肝ラジオアイストープ機能検査との関係. 日本臨床 27: 80-88, 1969
39. 安河内浩：肝シンチグラムの臨床評価. Radioisotopes 13: 141-149, 1964
40. Wagner HN, McAfee JG, Mozley JM: Diagnosis of liver disease by radioisotope scanning. Arch Int Med 107: 324-334, 1961
41. Nagler W, Bender MA, Blau M: Radioisotope photoscanning of liver. Gastroenterology 44: 36-43, 1963
42. Harper PV, Lathrop KA, Richards P:  $^{99m}\text{Tc}$  as a radiocolloid. J Nucl Med 5: 382, 1964
43. Stern HS, McAfee JG, Subramanian G: Preparation, distribution and utilization of  $^{99m}\text{Tc}$ -sulfur colloid. J Nucl Med 7: 665-675, 1966
44. Patton DD, Garcia EN, Webber NN: Simplified preparation of technetium-99m sulfide colloid for liver scanning. AJR 97: 880-885, 1966
45. 利波紀久、久田欣一、三島勉、他：RI-Angiographyの肝腫瘍質的診断への応用. 臨床放射線 15: 118-125, 1970
46. Lubin E, Lewitus Z: Blood pool scanning in investigating hepatic mass lesions. Semin Nucl Med 2: 128-132, 1972
47. 油野民雄、利波紀久、久田欣一：肝RIアンギオグラフィ、肝血液プールシン

- チクラフィ (earlyおよびdelayed) による肝腫瘍血流状態の評価について.  
Radioisotopes 25: 402-406, 1976
48. Boyd RO, Stadalnik RC, Barnett CA, et al: Quantitative hepatic scintiangiography.  
Clin Nucl Med 3: 478-484, 1978
  49. Fleming JS, Humphries LM, Karran SJ, et al: *In vivo* assessment of hepatic arterial and portal venous components of liver perfusion. J Nucl Med 22: 18-21, 1981
  50. Taplin GV, Meredith OM, Kade H: The radioactive ( $^{131}\text{I}$ -tagged) rosebengal uptake excretion test for liver function using gamma ray scintillation techniques. J Lab Clin Med 45: 665-678, 1955
  51. Nordyke RA, Bland WH: Blood disappearance of radioactive rose bengal: Rapid simple test of liver function. JAMA 170: 1159-1164, 1959
  52. Tubis M, Nordyke RA, Posnick E, et al: The preparation and use of  $^{131}\text{I}$  labeled sulfobromophthalein in liver function testing. J Nucl Med 2: 282-288, 1961
  53. Garcia AM, Ahmad K, Wegst AV, et al:  $^{131}\text{I}$ -Rosebengal test of liver function. Gastroenterology 37: 725-734, 1959
  54. Schuman BM, Reynolds WA, Eyler WR: Limitations of the  $^{131}\text{I}$ -Rosebengal function test in the differential diagnosis of jaundice. Gastroenterology 45: 73-76, 1963
  55. 鳥塚莞爾、浜本研、森田陸司、他:  $^{131}\text{I}$ -BSPによる肝機能検査. 核医学 8: 143-154, 1971
  56. 西村恒彦、末松俊彦、堀正二、他:  $^{131}\text{I}$ -BSPによる肝RI動態と臨床的検討. 臨床病理 25: 583-586, 1977
  57. Baker RJ, Bellen JC, Ronai PM:  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -pyridoxylidene glutamate: A new hepatobiliary radiopharmaceutical. J Nucl Med 16: 720-727, 1975
  58. Harvey E, Loberg M, Cooper M:  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -HIDA: a new radiopharmaceutical for hepatobiliary imaging. J Nucl Med 16: 533, 1975
  59. Azuma-Kato M:  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -(Sn)-N-pyridoxylamines: a new series of hepatobiliary imaging agents. J Nucl Med 23: 517-524, 1982
  60. 吉田宏、金森勇雄、中野哲、他:  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -N-pyridoxyl-5-methyl tryptophan ( $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -PMT) による肝胆道シンチグラフィの基礎的および臨床的検討. Radioisotopes 32: 340-343, 1983
  61. Krishnamuthy GT: Nuclear hepatology: Where is it heading now? J Nucl Med

29: 1144-1149, 1988

62. 杉村和郎、榎林勇、鍋嶋康司、他： $^{99m}\text{Tc}$ -N-pyridoxyl-5-methyl tryptophanによる肝胆道シンチグラフィおよび機能診断の検討。 日医放会誌 49: 1205-1213, 1983

63. Gambhir SS, Hawkins RA, Huang SC, et al: Tracer kinetic modeling approaches for the quantification of hepatic function with technetium-99m DISIDA and scintigraphy. J Nucl Med 30: 1507-1518, 1989

64. 津田孝治： $^{99m}\text{Tc}$ -PMTを用いた肝胆道シンチグラフィとコンパートメント解析による瀰漫性肝疾患の動態解析。 日医放会誌 54: 1030-1040, 1994

65. Eckelman WC, Reba RC, Gibson RE, et al: Receptor-binding radiotracers: A class of potential radiopharmaceuticals. J Nucl Med 20: 350-375, 1979

66. 鳥塚莞爾、河 相吉、工藤正俊、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: 159-179, 1992

67. 河 相吉、中西佳子、小島通真、他： $^{99m}\text{Tc}$ -DTPA-galactosyl human serum albuminを用いたアジアロ糖タンパク受容体肝シンチグラフィの臨床応用。 日本医放会誌 51: 1489-1497, 1991

68. Morell AG, Irvine RA, Sternlieb I, et al: Physical and chemical studies on ceruloplasmin. V. Metabolic studies on sialic acid-free ceruloplasmin in vivo. J Biol Chem 243: 155-159, 1968

69. Morell AG, Gregoriadis G, Scheinberg H, et al: Measurement of circulating desialylated glycoproteins and correlation with hepatocellular damage. J Clin Invest 54: 555-562, 1974

70. Ashwell G, Steer CJ: Hepatic recognition and catabolism of serum glycoproteins. JAMA 246: 2358-2364, 1981

71. 田代 裕、沢村隆也、田中 博、他：肝のアシアロ糖蛋白質の取り込みとその異常。 代謝 20: 153-164, 1983

72. Steer CJ, Ashwell G: Studies on a mammalian hepatic binding protein specific for asialoglycoproteins: Evidence for receptor recycling in isolated rat hepatocytes. J Biol Chem 255: 3008-3013, 1980

73. Sawamura T, kawasato S, Shiozaki Y, et al: Decrease of a hepatic binding protein specific for asialoglycoproteins with accumulation of serum asialoglycoproteins in galactosamine-treated rats. Gastroenterology 81: 527-533, 1981

74. Sawamura T, Nakada H, Hazama H, et al: Hyperasialoglycoproteinemia in patients with chronic liver diseases and/or liver cell carcinoma —Asialoglycoprotein receptor in cirrhosis and liver cell carcinoma. *Gastroenterology* 87:1217-1221, 1984
75. 内藤雄二：慢性肝疾患における高アシアロ糖蛋白血症の成因およびその臨床的意義—生検肝組織を用いたアシアロ糖蛋白質受容体の検索—。 *肝臓* 28: 1179-1187, 1987
76. Kudo M, Vera DR, Trudeau WL, et al: Validation of in vivo receptor measurements via in vitro radioassay: Technetium-99m-galactosyl-neoglycoalbumin as a prototype model. *J Nucl Med* 32: 1177-1182, 1991
77. 工藤正俊、VeraDR、StadlnikRC、他：慢性肝疾患における肝細胞レセプター Hepatic binding proteinのin vivo測定—肝機能予備力の指標としての意義—。  
日消誌 88: 40-50, 1991
78. Hantowich DT, Layne WW, Childs RL: The preparation and labeling of DTPA-coupled albumin. *Int T Appl Radiat Isot* 33: 327-332, 1982
79. 工藤正俊、池窪勝治、藤堂彰男、他：<sup>99m</sup>Tc-GSAレセプターイメージングによる肝機能評価—急性肝障害における検討—。 *日消誌* 89: 616-626, 1992
80. 佐々木雅之、吉開友則、一矢有一、他：<sup>99m</sup>Tc-galactosyl serum albuminによる慢性肝疾患の肝機能評価。 *Radioisotopes* 41: 157-160, 1992
81. 秀毛範至、油野民雄、中嶋憲一、他：肝予備能評価における<sup>99m</sup>Tc-GSA肝シンチグラフィ定量解析法の有用性：<sup>99m</sup>Tc-PMT、<sup>99m</sup>Tc-Sn colloidとの比較。 *核医学* 29: 573-583, 1992
82. Vera DR, Krohn KA, Stadlnik RC, et al: Identifiability analysis of an in vivo receptor binding radiopharmacokinetic system. *IEEE Trans Biomed Eng BME-32*: 312-322, 1985
83. Kawa S, 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
84. Sawamura T, Kawasato S, Tsuda M, et al: Clinical application of the measurement of serum asialoglycoproteins to estimate residual liver diseases with or without hepatocellular carcinoma. *Gastroenterol Jpn* 20: 201-208, 1985
85. Henderson JM, Heymsfield SB, Horowitz J: Measurement of liver and spleen volume by computed tomography. *Radiology* 141: 525-527, 1981

86. Moss AA, Friedman MA, Brito AC: Determination of liver, kidney, and spleen volumes by computed tomography: an experimental study in dogs. J Comput Assist Tomogr 5: 12-14, 1981
87. Breiman RS, Beck JW, Korobkin M, et al: Volume determinations using computed tomography. AJR 138: 329-333, 1982
88. 今村正之、戸部隆吉、林田芳忠、他：CT scanによる肝容積測定法の検討。医学のあゆみ 120: 747-750, 1982
89. Kan MK, Hopkins GB: Measurement of liver volume by emission computed tomography. J Nucl Med 20: 514-520, 1979
90. 仙田宏平、田中孝二、佐久間貞行：Single photon emission computed tomographによる肝容積測定のための計数法の検討。核医学 21: 297-305, 1984
91. 中村和義、前田寿登、中川 毅、他：SPECTによる<sup>99m</sup>Tc-(Sn)-N-pyridoxy-5-methyl tryptophan (<sup>99m</sup>Tc-PMT)の全肝および単位体積あたりの肝摂取率測定。核医学 25: 1363-1369, 1988
92. 大野耕一、加藤紘之、西部俊哉、他：<sup>99m</sup>Tc-DTPA-HSAシンチを用いた肝機能評価の試み。日外会誌 94: 816-823, 1993
93. 石川演美、呉 勁、武田 徹、他：胆道癌症例の<sup>99m</sup>Tc-GSAによる肝予備能と局所肝機能評価。茨城県画像診断研究会誌 5: 72-78, 1994
94. 呉 勁、石川演美、武田 徹、他：肝機能イメージ剤<sup>99m</sup>Tc-galactosyl serum albumin (GSA)による肝予備能の評価。茨城核医学 6: 31-37, 1994
95. Stadalnik RC, Vera DR, Woodle SE, et al: Technetium-99m NGA functional hepatic imaging: Preliminary clinical experience. J Nucl Med 26: 1233-1242, 1985
96. Kawasaki S, Imamura H, Bandai Y, et al: Direct evidence for intact hepatocyte theory in the patients with liver cirrhosis. Gastroenterology 102: 1351-1355, 1992
97. 工藤正俊、池窪勝治、藤堂彰男、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 8: 1349-1359, 1992
98. Rasmussen SN: Liver volume determination by ultrasonic scanning. Br J Radiol 45: 579-585, 1972
99. Wu J, Ishikawa N, Takeda T, et al: The functional hepatic volume assessed by <sup>99m</sup>Tc-GSA hepatic scintigraphy. Ann Nucl Med 9: 229-235, 1995
100. Kudo M, Todo A, Ikekubo K, et al: Functional hepatic imaging with receptor-

- binding radiopharmaceutical: Clinical potential as a measure of functioning hepatocyte mass. *Gastroenterol Jpn* 26: 734-741, 1991
101. Stockert RJ, Gartner U, Morell AG, et al: Effects of receptor-specific antibody on the uptake of desialylated glycoproteins in the isolated perfused rat liver. *J Biol Chem*. 255: 3830-3831, 1980
102. Vera DR, Krohn KA, Stadalnik RC, Scheibe PO:  $^{99m}\text{Tc}$ -galactosyl-neoglycoalbumin: In vivo characterization of receptor-mediated binding to hepatocytes. *Radiology* 151: 191-196, 1984
103. 河 相吉、中西佳子、小島通真、他： $^{99m}\text{Tc}$ -DTPA-galactosyl human serum albuminを用いたアジアロ糖タンパク受容体肝シンチグラフィの臨床応用. *日本医放会誌* 51: 1489-1497, 1991
104. 羽間 弘、河 相吉、久保田佳嗣、他：アジ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  $^{99m}\text{Tc}$  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
105. 福井弘幸、柏木 徹、笠原彰紀、他： $^{99m}\text{Tc}$ -galactosyl human serum albumin 肝シンチグラフィを用いた肝機能評価の有用性の検討. *核医学* 28: 1333-1341, 1991
106. Tsujii H, Tsuji H, Inada T, et al: Clinical results of fractionated proton therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 25: 49-60, 1992
107. Matsuzaki Y, Osuga T, Saito Y, et al: A new, effective, and safe therapeutic option using proton irradiation for hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 106: 1032-1041, 1994
108. 辻比呂志、松崎靖司、奥村敏之、他：肝細胞癌の放射線療法－陽子線治療－. *外科* 55: 748, 1993
109. Okumura T, Itai Y, Tsuji H, et al: Focused radiation hepatitis after Bragg-peak proton therapy for hepatocellular carcinoma: CT findings. *J Comput Assist Tomogr* 18: 821-823, 1994
110. 奥村敏之、呉 勁、武田 徹、他：肝細胞癌陽子線治療後の肝予備能の $^{99m}\text{Tc}$ -GSAによる評価. *核医学* 32: 855, 1995
111. Sawamura T, Kawasato S, Tsuda M, et al: Hyperasialoglycoproteinemia in acute liver diseases. *J Kansai Med Univ* 36: 148-154, 1984
112. 木内孝明、川崎幸子、日野一郎、他： $^{99m}\text{Tc}$ -GSA dynamic SPECTによる $\text{CCl}_4$



- 肝障害家兎の肝機能評価－ $^{99m}\text{Tc-Sn}$  colloidとの比較検討－. 日本医放会誌 54: 1018-1029, 1994
113. 田邊正忠、玉井豊理、日野一郎、他：dynamic SPECTによる残存肝機能測定の有用性について. 岡山医学会誌 101: 7-12, 1988
114. Geraci JP, Mariano MS, Jackson KL: Hepatic radiation injury in the rat. Radiat Res 125: 65-72, 1991
115. Geraci JP, Mariano MS: Radiation hepatology of the rat: parenchymal and nonparenchymal cell injury. Radiat Res 136: 205-213, 1993
116. Geraci JP, Mariano MS: Radiation hepatology of the rat: the effects of the proliferation stimulus induced by subtotal hepatectomy. Radiat Res. 140: 249-256, 1994
117. Anscher MA, Crocker IR, Jirtle RL: Transforming growth factor- $\beta$  1 in irradiated liver. Radiat Res 122: 77-85, 1990
118. 橋村伸二、河野良寛、郷原英夫、他： $^{99m}\text{Tc-GSA}$ によるラット肝虚血後再灌流モデルにおける肝細胞障害の定量的評価. 日医放会誌 52: 503-504, 1992
119. 郷原英夫、河野良寛、栄勝美、他：閉塞性黄疸ラットの虚血後再灌流時の肝細胞障害における $^{99m}\text{Tc-GSA}$ 肝シンチグラフィの有用性の検討. Radioisotopes 41: 407-410, 1992