

^{99m}Tc 標識肝・胆道造影剤による体質性黄疸の 経時的シンチグラフィー，ならびに 肝細胞癌の陽性描出に関する研究

岡山大学医学部第一内科学教室（指導：長島秀夫教授）

三 谷 健

（昭和62年2月25日受稿）

Key words：体質性黄疸の鑑別

^{99m}Tc -HIDA, ^{99m}Tc -PI, ^{99m}Tc -EHIDA

Dubin-Johnson 症候群, Gilbert 病

Rotor 病, ICG 排泄異常症

肝細胞癌の陽性描出

緒 言

^{99m}Tc 標識化合物が肝・胆道造影剤として登場したことに加えて，シンチカメラの解像力の向上とあいまって肝・胆道系の鮮明な画像が得られるようになった。肝・胆道の RI imaging のための ^{99m}Tc 標識化合物には HIDA グループ¹⁾ 即ち HIDA⁶⁾, diethyl IDA (以下 EHIDA)⁷⁾ と，pyridoxylidene aminate グループの pyridoxylidene glutamate (PyG)^{2,3)}, pyridoxylidene isoleucine (PI)⁹⁾, pyridoxylidenemethyltryptophane (PMT)¹⁰⁾ 等があり，優れた肝・胆道 RI 画像がえられ， ^{99m}Tc 標識肝・胆道系放射性造影剤の双璧である。

ところで，体質性黄疸の病態は現在なお不明な点がある。Dubin-Johnson 症候群と Rotor 病とは共通点が多く，2つの疾患を canalicular excretion の障害によるものとする者もある¹¹⁾。そこで体質性黄疸において， ^{99m}Tc -HIDA および ^{99m}Tc -PI の肝臓への摂取，肝内運搬，肝臓より胆道系への排泄の様相を，シンチカメラによる体外計測と血中消失曲線の測定などからとらえることによって病態の解明と鑑別診断への応用が可能であるかどうか検討した。次いで

^{99m}Tc -EHIDA⁷⁾ を用いて，肝細胞癌 (以下 HCC) の陽性描出と診断への有用性につき検討した。

方 法

1) 東芝製シンチカメラ GCA-401 を用いて high resolution collimeter を装着し，検出部を肝臓胆嚢部，心臓部に照準し Isotope peak 140 keV, window 30% として ^{99m}Tc -PI 又は ^{99m}Tc -HIDA の 3 mCi を肘静脈より静注した。東芝製ガンマイメージャーで2分間毎の連続撮影を行うと同時に，島津社製核医学データ処理装置 scintipac 1200 に30秒毎の 64×64 の matrix image を60分間にわたって記録し，心，肝および胆道の各部において， ^{99m}Tc -PI, ^{99m}Tc -HIDA の摂取および排泄状態を経時的に追求した。対側肘静脈より静注後5分，10分，30分，45分，60分，120分において血液2.5 ml を採血し血清1.0 ml を分離したのち auto well scintillation counter により放射能を測定した。同時に尿中 ^{99m}Tc -PI 又は ^{99m}Tc -HIDA 排泄量を60分おきに180分まで蓄尿採取して測定した。

2) HCC と確定した患者15人を対象として， ^{99m}Tc -EHIDA の 3 mCi を肘静脈より静注したのち 1) と同様に撮影し，HCC 部位の陽性描出

を検討し、 ^{67}Ga -citrate シンチフォト, US, CT 像と比較した。

対 象

岡山大学医学部第一内科に入院して、腹腔鏡または手術時の組織学的検査によって診断を確定した急性肝炎 5 例、亜急性肝炎 2 例、慢性肝炎 7 例（活動型 6 例、非活動型 1 例）、肝硬変 17 例（A'型 14 例、B 型 2 例、B'型 1 例）、原発性胆汁性肝硬変 3 例、肝内胆汁鬱滞症 5 例、Dubin-Johnson 症候群 2 例、Gilbert 病 2 例、Rotor 病 1 例、ICG 排泄異常症 1 例、胆嚢炎 4 例、悪性胆道完全閉塞 7 例（胆管癌 4 例、膵頭部癌 3 例）、不完全胆道閉塞 6 例、肝硬変兼肝細胞癌 5 例、転移性肝癌 2 例、薬物性肝炎 3 例、アルコール性肝炎 4 例および肝、腎機能に異常を認めない健常対照 9 例の計 85 例と、これとは別に $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -EHIDA を用い肝細胞癌 15 例に肝胆道シンチを行った。

成 績

健常例 (Fig. 1) では $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -PI は静注後速やかに肝臓部に摂取され、3～5 分後には完成された肝 RI 画像を認めることができた。血中から肝臓に $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -PI が摂取され、肝臓上の region of interest (ROI) における RI 曲線は 10～15 分でピークに達し、その後 $T_{1/2}$ が 35～37 分の速度で消失する。静注後 5～8 分で肝内胆管に $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -PI が排泄されはじめ、15～20 分になると肝門部に胆嚢像を認め、30 分ではその胆嚢充影像は鮮明となった。これと前後して、腸管内へ $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -PI はほとんど排泄されるが、120 分後においても僅かに肝臓部に残存するものと、完全に排泄されるものがある。そして胆嚢部位および腸管内に排泄された濃厚な RI 像を認めた。なお静注直後より 10 分後まで両側腎 RI 像を認めたが、胆道・腸管像と重複することはなく判読困難な症例は存在しなかった。Table 1 には健常例と体質性黄疸患者の肝胆道シンチグラフィを行

Table 1. Results of Hepatobiliary Scanning for Patients of Constitutional Jaundice examined with $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -PI and $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -HIDA

| Case | Appearance time | | | | | Hepatic excretion rate ($T_{1/2}$) min | Blood clearance rate ($T_{1/2}$) min |
|----------------------------------|-----------------|-----------|---------------|------------------|---------------|--|--|
| | Kidney min | Liver min | Bile duct min | Gall bladder min | Intestine min | | |
| 1. Normal | | | | | | | |
| (HIDA) | 4 | 4 | 14 | 14 | 22 | 43 | 14 |
| (PI) | 4 | 4 | 10 | 14 | 14 | 34 | 13 |
| 2. Complete obstructive jaundice | | | | | | | |
| (HIDA) | 4 | 10 | — | — | — | 85 | 50 |
| (PI) | 4 | 4 | — | — | — | 76 | 52 |
| 3. Dubin-Johnson syndrome | | | | | | | |
| (HIDA) | 4 | 4 | 40 | 60 | 40 | 155 | 15 |
| (PI) | 4 | 4 | 10 | 16 | 24 | 36 | 17 |
| 4. Gilbert's disease | | | | | | | |
| (HIDA) | 4 | 10 | 10 | 14 | 20 | 37 | 14 |
| (PI) | 4 | 4 | 10 | 20 | 10 | 27 | 12 |
| 5. Rotor's disease | | | | | | | |
| (HIDA) | 2 | — | — | — | — | — | 58 |
| (PI) | 2 | — | — | — | — | — | 56 |
| 6. ICG excretory defect disease | | | | | | | |
| (HIDA) | 4 | 4 | 10 | 14 | 30 | 42 | 17 |
| (PI) | 4 | 4 | 10 | 14 | 16 | 43 | 16 |

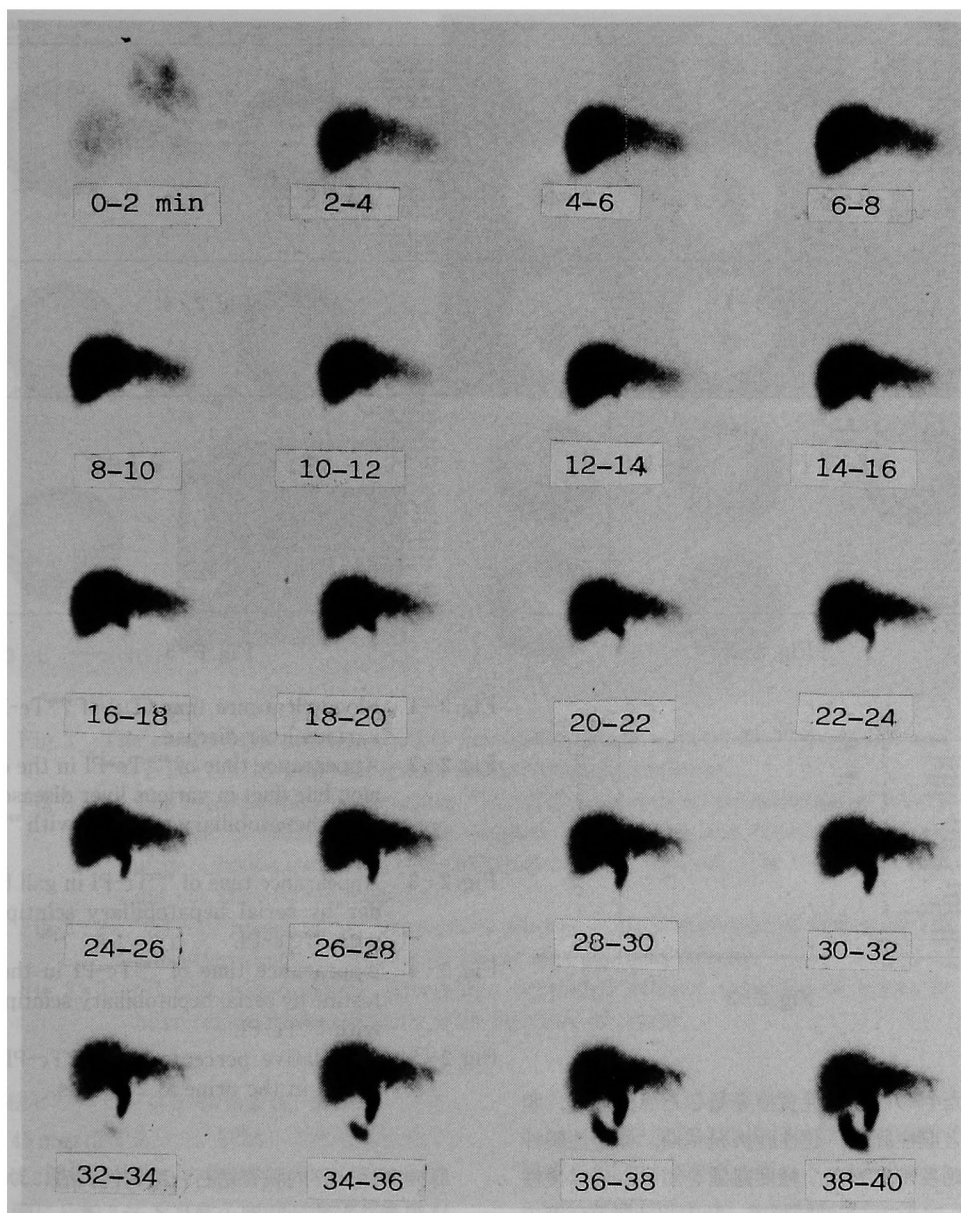


Fig. 1 Case with normal hepatobiliary transport (F.M. 24 year-old female). The image with ^{99m}Tc -PI showed rapid transport with visualization of bile duct. The time of maximal activity of right hepatic lobe and left hepatic lobe were 15 and 18 min after injection respectively.

って得た各種のパラメータを示している。肝臓への摂取，転送，排泄時間は HIDA に比較して PI の方が早く，9 例の健常例の腸管内排泄時間は ^{99m}Tc -HIDA 20～25 分に対して ^{99m}Tc -PI が 6～20 分であった。

Fig. 2-1 から Fig. 2-5 に ^{99m}Tc -PI の血中

半減期 ($T_{1/2}$)，総胆管への排泄開始時間，胆嚢描画時間，腸管内排泄時間および，投与後 24 時間の尿中排泄量を投与量に対する % としてそれぞれを表示している。血中 ^{99m}Tc -PI の半減期は健常対照 9 例では 10～16 分に分布している。(Fig. 2-1)。半減期が 20 分以上の著明な延長を

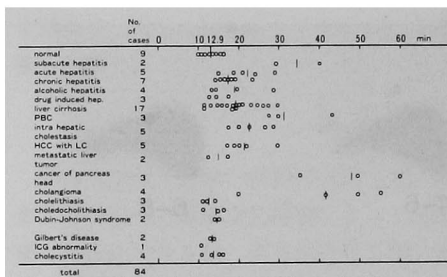


Fig. 2-1

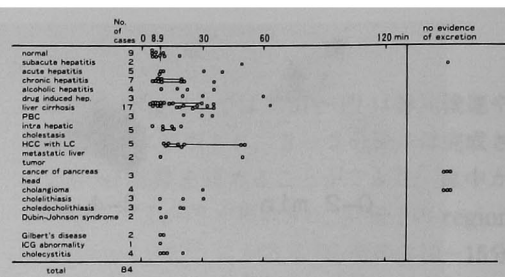


Fig. 2-4

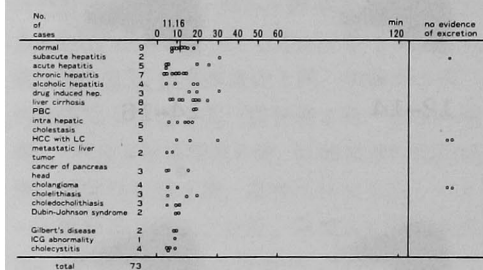


Fig. 2-2

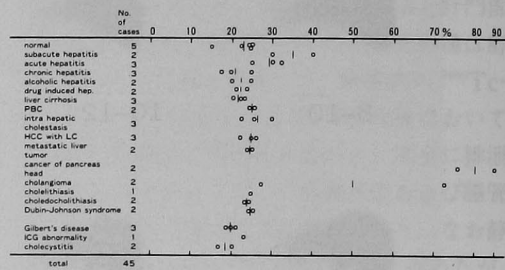


Fig. 2-5

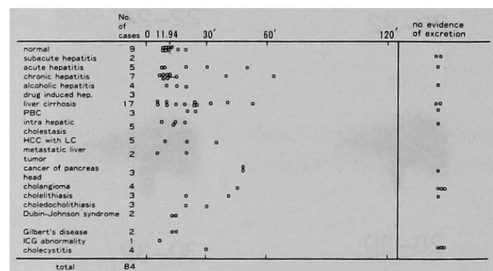


Fig. 2-3

Fig. 2-1 Blood clearance time ($T_{1/2}$) of ^{99m}Tc -PI in various liver disease.Fig. 2-2 Appearance time of ^{99m}Tc -PI in the common bile duct in various liver diseases by serial hepatobiliary scanning with ^{99m}Tc -PI.Fig. 2-3 Appearance time of ^{99m}Tc -PI in gall bladder by serial hepatobiliary scintiphoto with ^{99m}Tc -PI.Fig. 2-4 Appearance time of ^{99m}Tc -PI in the intestine by serial hepatobiliary scintiphoto with ^{99m}Tc -PI.Fig. 2-5 Cumulative percentage of ^{99m}Tc -PI excreted in the urine at 24 hours.

示したものは閉塞性黄疸を呈した膵頭部癌、胆管癌と劇症肝炎、急性肝炎発黄期、原発性胆汁性肝硬変であった。軽度遅延を示すものは慢性肝炎、アルコール性肝障害、肝内胆汁鬱滞症等であった。一方Dubin-Johnson症候群、Gilbert症、ICG排泄異常症、胆嚢炎、軽度の薬物性肝炎では正常範囲内の低値を示した。腸管内RI像が認められない症例は劇症肝炎2例中1例、膵頭部癌3例中3例、胆管癌4例中3例であり、また、胆嚢描出不能例は胆嚢炎、胆管癌の各3例と亜急性肝炎2例、急性肝炎1例、アルコール性肝障害1例、肝硬変症2例、PBC1例、肝内胆汁鬱滞1例、膵頭部癌1例、胆石症1例の計16例であった。そして急性肝炎、慢性肝炎、

肝硬変症、肝内胆管結石、閉塞性黄疸においては胆嚢造影開始時間の遅延を示した。

1) 体質性黄疸症例の ^{99m}Tc -HIDA及び ^{99m}Tc -PIによる肝・胆道系のシンチグラフィーと血中尿中 ^{99m}Tc の測定。

(1) Dubin-Johnson症候群 (Fig. 3-1~3-3)

本症2例についての臨床検査成績はTable 2に示しているが、2例ともBSPの再上昇を認め、かつ病理組織学的に肝細胞内にDubin-Johnson顆粒の沈着を確認した。Fig. 2-2は ^{99m}Tc -HIDAによるDubin-Johnson症候群T.T例の連続シンチフォトグラフィーである。検査

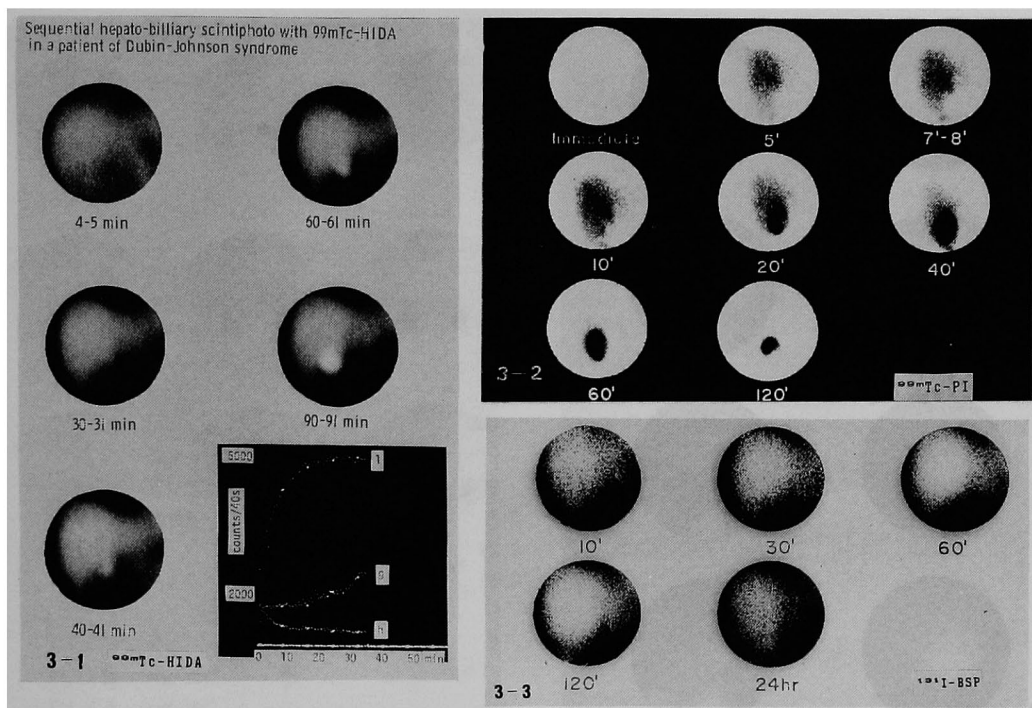


Fig. 3 The comparison of hepatobiliary scintiphotography obtained by ^{99m}Tc -HIDA and ^{99m}Tc -PI (T.T. 28 year-old female Dubin-Johnson syndrome).

Fig. 3-1 The hepatobiliary image using ^{99m}Tc -HIDA showed no visualization of biliary tract as in normal case. The image of gall bladder was obtained at 40 min after injection indicating delayed hepatobiliary transport. The blood clearance did not showed reappearance.

Fig. 3-2 ^{99m}Tc -PI hepatobiliary scintiphoto showed normal excretion of tracer, at 120 min after injection, hepatic RI image was not seen already.

Fig. 3-3 ^{131}I -BSP hepatobiliary scintiphoto presented delayed excretion of tracer in hilar region during 24 hour after injection of tracer.

時の総ビリルビンは5.98 mg/dl, 直接ビリルビン3.45 mg/dlであった。肝臓への摂取は正常であるが、胆管、腸管への排泄開始時間が40分と、健常例に比較して遅延し、60分で胆嚢 RI 像が出現している。血清 ^{99m}Tc -HIDA の半減期は8分、尿中排泄率は2時間で、投与量の20%を示した。血中 ^{99m}Tc -HIDA の再上昇は認められず、2分の値を100%とすれば、6分85%, 15分46%, 30分26%, 60分15%, 120分8%であった。Fig. 3-2に ^{99m}Tc -PI による連続シンチフォトグラフィーを示している。肝臓への摂取と転送、胆道への排泄は健常例と同様であった。 ^{131}I -BSP ^{131}I 300 μCi による肝・胆道連続シンチフォトグラフィーでは40-60分で最も肝臓部が濃くなるが、

その後肝臓からの排泄は少なく、腸管内排泄開始時間は150分以上にのび、24時間後においても尚著明な肝臓部停滞像を認めた。(Fig. 3-3)。

(2) Gilbert 病 M.A. 42歳 女性 (Fig. 4)

軽度の眼球結膜の黄疸以外に自他覚所見は無し。総ビリルビン3.05 mg/dl, 直接ビリルビン0.94 mg/dl, s-GOT 12 IU/ml, s-GPT 14 IU/ml で間接ビリルビンを主体とした黄疸がある。 ^{99m}Tc -HIDA および ^{99m}Tc -PI とともに正常例と同様な連続肝・胆道シンチフォトグラフィーを示し肝臓への摂取と肝臓からの排泄が共に正常であった。

(3) Rotor 病 S.M. 38歳 女性 (Fig. 5)

12歳で黄疸を指摘され、Rotor 病と診断され

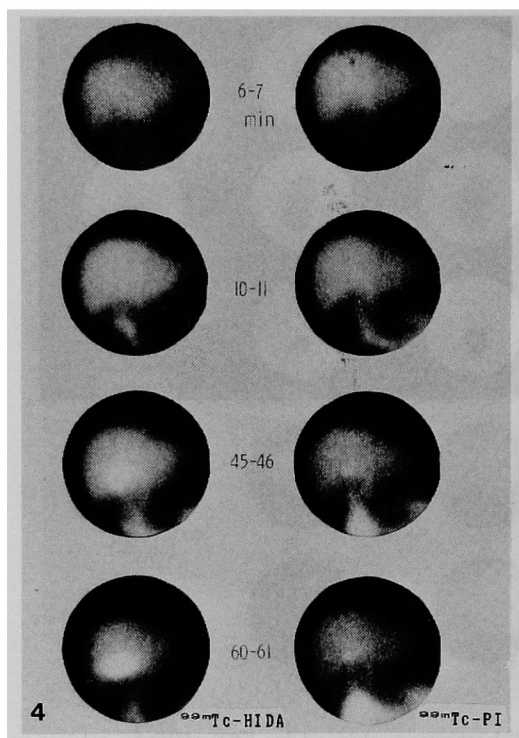


Fig. 4 Comparison of hepatobiliary scintiphoto obtained by ^{99m}Tc -HIDA and ^{99m}Tc -PI (M.A. 42 year-old male Gilbert's disease). Sequential hepatobiliary scan using ^{99m}Tc -HIDA and ^{99m}Tc -PI showed almost normal hepatobiliary image.

た。以後経過観察を行っている症例である。臨床には何の訴えもなく、総ビリルビン 9.2 mg/dl, 直接ビリルビン 6.8 mg/dl. BSP, ICG とも著しい停滞を示し (Table 2) K_{ICG} 0.0247 であった。本例の ^{99m}Tc -HIDA および ^{99m}Tc -PI による経時的肝・胆道系のシンチフォトグラフィーでは、Fig. 5 に示している如く 60 分間の間に肝の RI 画像は全く出現せず、両側腎 RI 画像が強く描出された。即ち肝臓への ^{99m}Tc -HIDA および ^{99m}Tc -PI の摂取が極めて悪く、肝臓よりの排泄が少ないために血中クレアランスが非常に遅く、腎より 82%/hr が排泄された。したがって肝臓に摂取された ^{99m}Tc -HIDA および PI の排泄に関する知見は得られなかった。

(4) ICG 排泄異常症 M.A. 31 歳 男性 (Fig. 6)
臨床的には特別な訴えや理学的所見はみられ

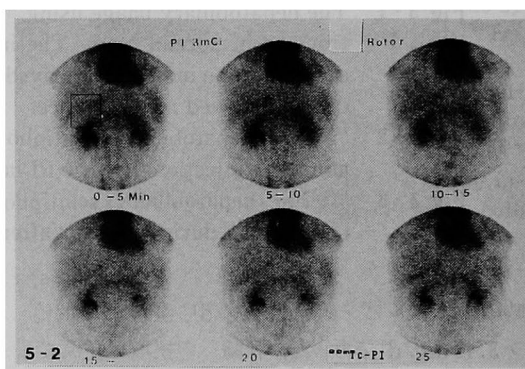
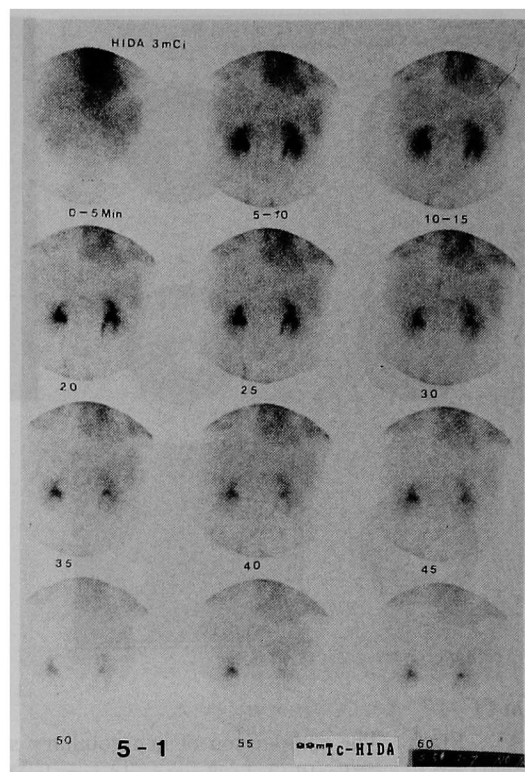


Fig. 5 Sequential hepatobiliary scintiscan of the patient with Rotor's disease with ^{99m}Tc -HIDA (Fig. 5-1) and ^{99m}Tc -PI (Fig. 5-2).

Hepatic uptake of ^{99m}Tc -HIDA and ^{99m}Tc -PI was very poor, showing almost no hepatic image in all time.

なかった。総ビリルビン 1.62 mg/dl, 直接ビリルビン 0.71 mg/dl, s-GOT 24 IU/ml, s-GPT 27 IU/ml で K_{ICG} は 0.022 と著明な低値を示した (Table 2)。Fig. 6 に示している如く、 ^{99m}Tc -

Table 2 Laboratory Data in Patients of Constitutional Jaundice and ICG Excretory Defect Disease

| Name | D-J syndrome | | Gilbert's disease | Rotor's disease | ICG excretory defect disease |
|------------------|--------------|------|-------------------|-----------------|------------------------------|
| | S.U. | T.T. | M.A. | S.M. | M.A. |
| Age | 24 | 28 | 42 | 38 | 31 |
| Sex | F | F | F | F | M |
| T-Bil. (mg/dl) | 3.90 | 5.98 | 3.05 | 9.2 | 1.62 |
| D-Bil. (mg/dl) | 2.59 | 3.45 | 0.94 | 6.8 | 0.71 |
| GOT (IU/ml) | 18 | 27 | 12 | 23 | 24 |
| GPT (IU/ml) | 14 | 60 | 14 | 14 | 27 |
| ALP (U) | 20 | 1.1 | 1.9 | 9.0 | 1.9 |
| LAP (U) | 141 | 202 | 5 | | 183 |
| γ GTP (U) | 14 | 17 | 5 | | 20 |
| LDH (IU/ml) | | 270 | 216 | | 255 |
| TP (g/dl) | 7.4 | 8.0 | 7.2 | 7.5 | 6.9 |
| Alb (%) | 66.6 | 62.8 | 65.3 | 61.7 | 60.3 |
| γ gl (%) | 11.3 | 14.0 | 18.1 | 18.3 | 14.1 |
| CCF | — | — | — | — | — |
| ZTT | 3 | 2 | 6 | | 1 |
| s-AFP (ng/ml) | | 3 | | — | — |
| s-CEA (ng/ml) | | — | | | 2.5 |
| HBsAg/Ab (RIA) | —/— | | —/— | | —/+ |
| BSP (%) | | | | | |
| 30 min | 7.1 | | | 40 | |
| 45 | 8.2 | 29.4 | | 30 | — |
| 60 | 10.3 | 31.9 | | 30 | |
| 90 | 11.3 | | | 17 | |
| 120 | 17.0 | 33.5 | | 17 | |
| 180 | 11.6 | | | | |
| 24 h | 1.08 | | | | |
| K _{ICG} | | | | 0.0247 | 0.022 |
| u-Bil. | + | ± | | | |

Table 3 Sequential Hepatobiliary Scintigraphy of the Patient with Constitutional Jaundice and ICG Excretory Defect Disease

| | ^{99m} Tc-HIDA | | ^{99m} Tc-PI | | K _{ICG} |
|------------------------------|------------------------|-----------|----------------------|-----------|------------------|
| | uptake | excretion | uptake | excretion | |
| Normal Control | → | → | → | → | → |
| Dubin-Johnson syndrome | → | ▨ | → | → | →or ↓ |
| Gilbert's disease | → | → | → | → | →or ↓ |
| Rotor's disease | ↓ | → | ↓ | → | ↓ |
| ICG excretory defect disease | → | → | → | → | ↓ |

→ : normal ▨ : slightly impaired ↓ : markedly impaired

HIDA, ^{99m}Tc-PI による肝 RI 画像は正常例と同様な動態を示した。60 分後には肝の RI は淡くなって殆ど排泄されている。

以上の結果を Table 3 にまとめた。
2) ^{99m}Tc-EHIDA による肝細胞癌の陽性描出に関する検討

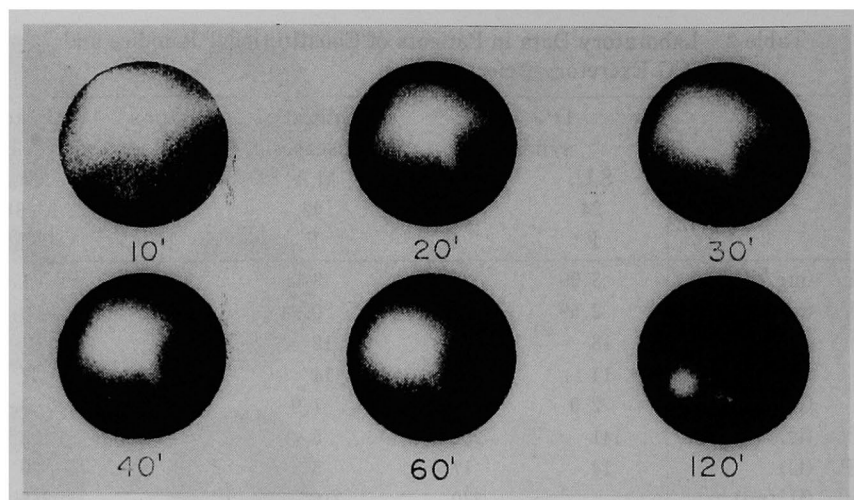
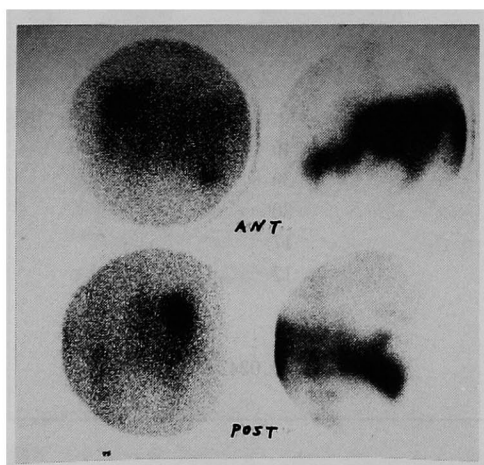


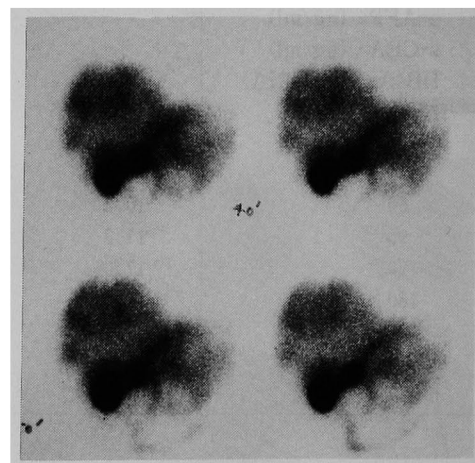
Fig. 6 ^{99m}Tc -PI hepatobiliary scintiphoto in a patient with ICG excretory defect disease (M.A. 31 year-old male).

In sequential hepatobiliary scintiphoto, hepatic uptake and excretion of ^{99m}Tc -PI were within normal limit.



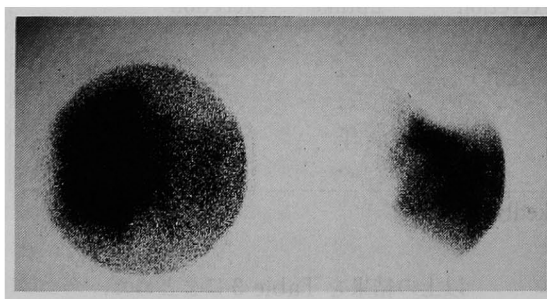
^{67}Ga -citrate

^{99m}Tc -Sn colloid



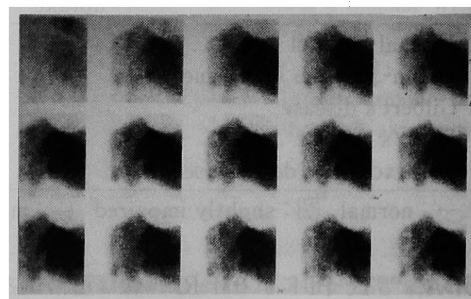
^{99m}Tc -EHIDA

Fig. 7 - 1 HCC H.Y. 49 y.o. M



^{67}Ga -citrate

^{99m}Tc -Sn colloid



^{99m}Tc -EHIDA

Fig. 7 - 2 HCC S.S. 72 y.o. F

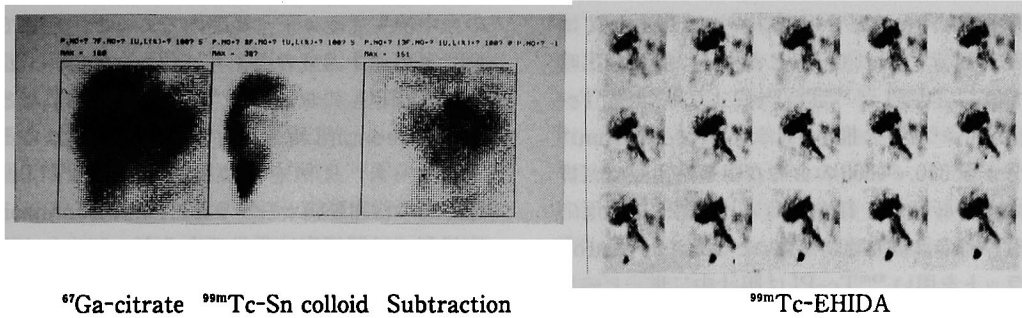


Fig. 7-3 HCC K.A. 59 y.o. M

15例の HCC に対して ^{99m}Tc -EHIDA 3 mCi を静注し、腫瘍部に ^{99m}Tc -EHIDA が取り込まれるか否かを検討した。3例に ^{99m}Tc -Sn colloid による肝シンチフォトで欠損像を示す部位に ^{99m}Tc -EHIDA による陽性摂取を示す hot spot を得た。

症例を提示する。

症例 1 肝細胞癌 49歳 男性 (Fig. 7-1)

s-AFP 21400 ng/ml, s-CEA 12.8 ng/ml, ^{99m}Tc -Sn colloid にて肝右葉に大きな SOL を認む。その部に ^{67}Ga -citrate の強い集積を認む。Seldinger 法にて tumor vessels, tumor stain を認め ^{99m}Tc -EHIDA scan にて tumor 部に RI の取り込みを認めた。非癌部に比べ RI の取り込み率も排泄率も遅れていた。部検にて肝硬変 (甲型, 2300 g), 肝癌 (hepatocholangioma, mixed type) であった。

症例 2 肝細胞癌 72歳 女性 (Fig. 7-2)

s-AFP 17.0 ng/ml, s-CEA 1.89 ng/ml で ^{99m}Tc -Sn コロイドによる肝シンチフォトにて肝右葉に巨大欠損像を認め、その部に ^{67}Ga -citrate の強い集積を認めた。 ^{99m}Tc -EHIDA scan では肝腫瘍部に取り込みを示す陽性描出所見を認めた。部検により右葉に胆汁産生を示す肝細胞癌 (green hepatoma) があり病理組織学的に胆汁色素産生が豊富な高分化型肝細胞癌であった。

症例 3 肝細胞癌 59歳 男性 (Fig. 7-3)

肝細胞癌と診断された後、生存日数が3年10ヵ月の slow growing hepatoma であった。s-AFP 8.0 ng/dl, s-CEA 1.98 ng/ml で、肝シンチフォトで肝右葉中部から左葉全体に SOL があり、当該部に ^{99m}Tc -EHIDA の陽性集積所見

が得られた。 ^{67}Ga -citrate でも陽性描出を得た。部検所見は macro では green hepatoma, micro では豊富な胆汁産生を伴う高分化型肝細胞癌であった。

考 案

1) Wistow BW¹⁾ は HIDA グループと pyridoxylidene 化合物の肝・胆道への排泄状態と尿中排泄に関して検討し、 ^{99m}Tc -EHIDA が尿中排泄率が少なくて優れた肝・胆道造影放射性化合物であるとしている。 ^{99m}Tc -PI を用いた健常例 5 例の検討で、腎描出完了時間が 5 ~ 8 分であり、肝臓での放射能曲線の最高値を示す時間は 12 ~ 15 分、総胆管排泄開始時間は 8 ~ 10 分であった。これらを他の肝・胆道スキャン剤と比較すると、 ^{131}I -BSP¹⁸⁾ では胆道描出時間は 20 ~ 25 分、 ^{99m}Tc -penicillamine¹²⁾ では 120 ~ 180 分、 ^{99m}Tc -DHTA¹⁴⁾ では 30 分、 ^{99m}Tc -PyG では 10 ~ 15 分、胆嚢描出時間は 20 分、 ^{99m}Tc -HIDA では 10 ~ 20 分で胆道が描出され、 ^{99m}Tc -EHIDA¹⁾ では 5 分、総胆管、十二指腸描出時間は 30 分、 ^{99m}Tc -MIBA では 2 ~ 3 時間で胆道が描出されると報告されている。これらの腸管、胆嚢描出時間の比較から考えると ^{99m}Tc -PI は ^{99m}Tc -PyG と類似していると推定される。尿中への排泄率が少なくて胆道系よりの排泄が多いことが望ましいのであるが、この点に関しては健常人では尿中排泄率が ^{99m}Tc -PyG⁵⁾ で 26.6 % (90 分)、 ^{99m}Tc -HIDA で 14.2 % (90 分)、 ^{99m}Tc -PI で 11.2 % (90 分)、 ^{99m}Tc -EHIDA 5 % (180 分)¹⁾ と報告されており、排泄経路ならびに肝臓集積性を考慮すると、 ^{99m}Tc -EHIDA は胆道系への排泄開

始時間が早くて肝・胆道スキャン剤としては $^{99m}\text{Tc-PI}$ より優れていると考える。胆道描出時間では $^{99m}\text{Tc-PI}$ が $^{99m}\text{Tc-PyG}$ より早く、 $^{99m}\text{Tc-EHIDA}$ より遅いと推定される。Guenter Firnau⁴⁾は分子量300～1000のものが胆道系より、よく排泄され、肝臓内で有機イオンと酵素的抱合反応を行うものは排泄時間が長いとしている。Kato⁹⁾はラットを用い $^{99m}\text{Tc-PI}$ は胆汁中に単一ピークとして排泄されると述べている。したがって肝臓内で抱合をうけず、胆道への排泄が早い。 $^{99m}\text{Tc-HIDA}$ もまた抱合されないで胆道系へ排泄されるといわれている。川口ら²⁰⁾もDubin-Johnson症候群において $^{99m}\text{Tc-HIDA}$ の胆道系への排泄遅延を認めているが、木谷¹⁹⁾はラットの胆汁内BSP排泄を最大とするtransport maximum (Tm)の状態を作り、 $^{99m}\text{Tc-HIDA}$ の排泄を対照と比較した実験で、BSPの排泄経路を飽和させたTm状態が $^{99m}\text{Tc-HIDA}$ の排泄を競合的に阻害している可能性を示唆する結果を得、化学構造の異なるBSPとのこのような排泄経路の共有性が $^{99m}\text{Tc-HIDA}$ にみられることは興味深いとしている。これに対して $^{99m}\text{Tc-PI}$ はD-J症候群、Gilbert病、ICG排泄異常症の各症例においては、ほぼ健常人と同様な肝・胆道の造影像を得ることから、 $^{131}\text{I-BSP}$ とは異なり肝臓内で酵素的抱合を受けることなく排泄される。そのためD-J症候群では $^{99m}\text{Tc-PI}$ の胆道排泄障害が見られないと推論される。そして本症で胆道系への排泄遅延を示す $^{99m}\text{Tc-HIDA}$ とは排泄機構に差異があると考えられる。D-J症候群²¹⁾、Rotor病²²⁾、Gilbert病²³⁾、体質性ICG排泄異常症²⁴⁾などは臨床上は自覚症状が比較的少なく、軽度の黄疸を主訴とする共通性を有する。Dubin-Johnson症候群とRotor病はビリルビン代謝の上から共通点が多いが、Iio²⁶⁾は $^{131}\text{I-BSP}$ による経時的肝・胆道シンチグラフィと $^{131}\text{I-BSP}$ の血中クリアランス測定による方法で、 $^{131}\text{I-BSP}$ の肝摂取、腸管への排泄を可視的にとらえ上記2疾患をパターン分類している。飯尾らは $^{131}\text{I-BSP}$ の血中消失速度が正常のそれよりも速い傾向にあるとし、D-J症候群ではstorage capacityが大きいと想像しているが、著者はD-J症候群症例における $^{99m}\text{Tc-HIDA}$

の血中消失速度は正常範囲内であった。そしてHIDAの血中濃度の再上昇は認められなかった。 $^{99m}\text{Tc-HIDA}$ においても $^{131}\text{I-BSP}$ で見られたと同様なrebound現象が存在する可能性はあると考えられ、症例を重ね検討したい。 $^{99m}\text{Tc-HIDA}$ の代謝動態からみると、Dubin-Johnson症候群では肝摂取は正常であるが、肝よりの腸管への排泄遅延が存在し、Rotor病では肝摂取の異常がある。ところが、Gilbert病およびICG排泄異常症では $^{99m}\text{Tc-HIDA}$ の肝摂取および排泄とも正常であった。

$^{99m}\text{Tc-PI}$ の動態は $^{99m}\text{Tc-HIDA}$ とは著しく異なった成績を示し、D-J症候群及びGilbert病では肝摂取、排泄ともに正常状態を示した。又Rotor病においては肝摂取の極度の障害が認められ、したがって肝よりの排泄に関する知見は得られなかった。僅かに肝摂取されたものが胆道系に比較的早く排泄されている像を認めており、D-J症候群に比較して、胆道系への排泄障害がそれほど高度でないと考えられる。以上のHIDAとPIの肝・胆道系の動態からみると、それぞれの体質性黄疸はお互いに病態を異にしており、臨床的に類似した症状を呈するが、 $^{99m}\text{Tc-HIDA}$ と $^{99m}\text{Tc-PI}$ を用いて肝・胆道系の経時的シンチフォトを撮ることによって、体質性黄疸の鑑別診断が可能である。又、被爆線量の点よりみても、 $^{131}\text{I-BSP}$ 、 $^{131}\text{I-RB}$ に比較して ^{99m}Tc 標識化合物が優れている。

2) $^{67}\text{Ga-citrate}$ は悪性腫瘍の陽性描出化合物として腫瘍診断に利用されているが、Winckel³⁰⁾が1970年に $^{67}\text{Ga-citrate}$ が原発性肝癌によく取り込まれた1例を報告し、その後同様な報告がみられるに至った。シンチグラフィと併用してsubtraction scintigramを作成することによって検出感度を高めることができた。一方以前からHCCの症例の中には $^{131}\text{I-RB}$ を始めとする肝・胆道系放射性医薬品が取り込まれることが知られており、これらの薬剤が肝細胞癌の特異的診断に役立つ可能性が予想されていた^{32, 33)}。著者は $^{99m}\text{Tc-EHIDA}$ のHCCへの集積に関して、本剤を静注後2～5時間の後期シンチグラフィにおいて検討し15例中3例に陽性描出されることを見出し、HCCの診断に役立ち得るこ

とを明らかにした。 ^{67}Ga -citrate による HCC の陽性率 50% が ^{99m}Tc -EHIDA による陽性率 20% より高率であったが、胆汁産生能は肝細胞に特異的な機能である故、 ^{99m}Tc -EHIDA による腫瘍の陽性描出は肝細胞癌に特異性が高いと考えられる。現在、HCC の検出は US, CT が中心となっているが、 ^{99m}Tc -EHIDA 後期シンチグラフィ、RI 標識抗腫瘍抗体による悪性腫瘍の診断と治療への応用が期待される。

結 論

1) 体質性黄疸, ICG 排泄異常症に ^{99m}Tc -HIDA および ^{99m}Tc -PI による経時的シンチグラフィを行い以下の結論を得た。

(1) Dubin-Johnson 症候群においては、 ^{99m}Tc -HIDA の肝臓への摂取は正常かやや早めであるが、肝臓より胆道系への排泄は極めて遅いにも拘らず血中での ^{99m}Tc -HIDA の再上昇は認められなかった。これに対して ^{99m}Tc -PI による肝胆道連続シンチフォトグラフィでは、肝臓への摂取と転送、胆道系への排泄は正常であった。

(2) Gilbert 病での ^{99m}Tc -HIDA および ^{99m}Tc -PI による肝・胆道シンチフォトは両者ともに正常例と同様な経時的シンチグラフィを示し、肝摂取および胆道系への排泄は正常であった。

(3) Rotor 病においては、 ^{99m}Tc -HIDA, ^{99m}Tc -

PI による肝胆道の経時的シンチフォトは 2 時間までの撮影で肝影は全く出現せず、両側腎影が強く認められた。即ち肝臓への HIDA, PI の摂取が極めて悪いために、血中の放射性化合物は腎臓より排泄されたと考えられる。

(4) ICG 排泄異常症では、 ^{99m}Tc -HIDA, ^{99m}Tc -PI の肝臓への摂取および排泄の状態は正常例と同様であった。

以上の体質性黄疸の各々の疾患の間には明らかな病態の差が認められ、上記 2 者の ^{99m}Tc 標識肝・胆道造影剤を組み合わせることで検査することによって、体質性黄疸の鑑別診断が可能である。

2) ^{99m}Tc -EHIDA の 3 mCi を静注したのち、肝細胞癌 15 例中 3 例において ^{99m}Tc -Sn colloid 肝シンチフォトで欠損像を呈する部位に陽性摂取像を認めた。部検を行った結果、1 例は hepatocholangioma, mixed type, 他の 2 例は胆汁色素産生が豊かな高分化型肝細胞癌であった。

謝 辞

稿を終るに当たり、御懇切なる御指導御校閲を賜りました恩師長島秀夫教授に深甚なる謝意を表します。又、直接研究の御指導、御鞭撻を戴きました四国がんセンター内科医長湯本泰弘博士ならびに御協力いただきました諸先生に心から感謝致します。

文 献

1. Wistow BW, Subramanian G, Heertum RLV, Henderson RW, Gagne GM, Hall RC and McAfee JG: An evaluation of ^{99m}Tc -labelled hepatobiliary agents. J Nucl Med (1977) 18, 455-461.
2. Braker RJ, Bellen JC and Ronai PM: Technetium-99m-pyridoxylidene-glutamate; A new hepatobiliary radiopharmaceutical. I Experimental aspects. J Nucl Med (1975) 16, 720-727.
3. Ronai PM, Barker RJ and Bellen JC: Tc-99m-pyridoxylidene-glutamate: A new hepatobiliary radiopharmaceutical. II Clinical aspects. J Nucl Med (1975) 16, 728-737.
4. Firnau G: Why do Tc-99m chelates work for cholescintigraphy? Eur J Nucl Med (1976) 1, 137-139.
5. Barker RJ and Marin MA: Biliary scanning with Tc-99m-pyridoxylidene-glutamate-The effect of food in normal subjects: concise communication.
6. Ryan J, Cooper M, Lobery M and Harvey E: Tc-99m-labeled N-(2, 6-dimethyl-phenyl-carbamoyl-methyl)-iminodiacetic acid (Tc-99m-HIDA): A new radiopharmaceutical for hepatobiliary imaging studies. J Nucl Med (1977) 18, 997-1004.
7. Fonda U and Pedersen B: ^{99m}Tc -diethyl HIDA. A contribution to the study of its structure.

- Eur J Nucl Med (1978) 3, 87.
8. Baker RJ and Marion MA: Biliary scanning with Tc-99m-pyridoxylidene-glutamate-the effect of food in normal subjects: concise communication. J Nucl Med (1977) 18, 793-795.
 9. Kato M and Hazue M: Tc-99m(Sn) pyridoxylidene aminates: Preparation and biological evaluation. J Nucl Med (1978) 19, 377.
 10. Kato M and Azuma M: Tc-99m(Sn)-N-Pyridoxyl aminates: A new series of hepatobiliary imaging agents. J Nucl Med (1982) 23, 517-524.
 11. Tubis M, Nordyke RA and Posnick E: The preparation and use of ^{131}I labelled sulfobromophthallein in liver function testing. J Nucl Med (1961) 2, 282-288.
 12. Kirshnamurthy GT, Endow J, Tubis M and Bland WH: $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Penicillamine cholescintigraphy: Comparison with oral cholescintigraphy. J Nucl Med (1973) 14, 418-419.
 13. Pligel CP, Dewanjee MK and Holman LB: $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -tetracycline as a kidney and gall bladder imaging agent. Radiology (1974) 110, 407-412.
 14. Tokin AK and Deland FH: Dihydrothioctic acid: A new polygonal cell imaging agent. J Nucl Med (1974) 15, 613-615.
 15. Lin TH, Khentigan A and Winchell HS: A $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -labelled replacement for ^{131}I -Rose bengal in liver and biliary tract studies. J Nucl Med (1974) 15, 539.
 16. Williams JAR, Bark RJ and Walsh JF: The role of biliary scanning in the investigation of the surgically jaundiced patients. Surgery Gynecology & Obstetrics (1977) 144, 525-530.
 17. Loberg MD, Cooper M, Harvey E, Callery P and Faith W: Development of new radiopharmaceuticals on substitution of iminodiacetic acid. J Nucl Med (1976) 17, 633-638.
 18. 湯本泰弘, 難波経雄: ^{131}I -BSP による肝胆道系の動態機能の検討. 日消会誌 (1971) 68, 3-15.
 19. 木谷健一, 箕田由季子, 佐々木康人: $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -HIDA の胆汁内排泄に及ぼす BSP の阻害効果. 核医学 (1978) 15, 999-1003.
 20. 川口新一, 飯尾正宏, 山田英夫: $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 標識肝胆道系診断薬- $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -HIDA の各種肝胆道疾患例での検討. 核医学 (1978) 15, 933-942.
 21. Dubin IN and Johnson FB: Chronic idiopathic jaundice with unidentified pigment in the liver cells; A new clinico-pathological entity with a report of twelve cases. Medicine (1954) 33, 155.
 22. Rotor AB and Manahan L: Familial non-hemolytic jaundice with direct van den Bergh reaction. Acta Med Philipp (1948) 5, 37.
 23. 浪久利彦, 南部勝司, 小林教雄, 黒田博之, 久内 徹: ICG と BSP の差異に関する研究-ICG 試験異常, BSP 試験正常の 2 例を中心として-. 日消誌 (1973) 70, 966-976.
 24. Sherlock S: Disease of the Liver & Biliary System. Blackwell Scientific Publication 4th Ed. (1968) pp253.
 25. 安斉哲郎, 野口英機, 井尾俊明, 秋野公孝, 赤保内良和, 和田武雄, 坂本真一, 布施祐輔: Dubin-Johnson 症候群と Rotor 型過 bilirubin 血症との対比観察-とくに Rotor 型過 bilirubin 血症における代謝移送障害に関する一考察. 肝臓 (1969) 10, 558-565.
 26. Iio M and Ueda H: Diagnosis and differentiation of constitutional hyperbilirubinemias using sequential scanning with ^{131}I -BSP. J Nucl Med (1971) 9, 361.
 27. 三谷 健, 湯本泰弘, 長島秀夫: $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -pyridoxylidene-isoleucine($^{99\text{m}}\text{Tc}$ -PI) による肝胆道の連続シンチフォトグラフィー特に Dubin-Johnson 症候群に関する検討. 核医学 (1980) 17, 553-564.
 28. 上田英雄, 浅原 郎, 菱沼三平, 当銀正幸, 高木正雄: $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -HIDA 及び $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -PI による体質性黄疸と ICG 排泄異常症の肝胆道経時的 scintigraphy. 肝臓 (1979) 20, 795-806.

29. Bar-Meir S, Baron J and Selingson U: ^{99m}Tc-HIDA cholescintigraphy in Dubin-Johnson and Rotor syndrome. *J Nucl Med* (1982) **142**, 734-746.
30. Winchel HS, Sanchez PD, Watanabe CK, Hollander L, Anger HO and McRae J: Visualization of tumors in humans using ⁶⁷Ga-citrate and Anger whole body scanner. *J Nucl Med* (1970) **11**, 459-466.
31. 湯本泰弘, 田中義淳, 難波経雄, 小坂淳夫: ⁶⁷Ga-citrate による肝シンチグラフィおよびコンピュータシンチグラムの肝臓癌診断への応用. *核医学* (1973) **10**, 467-477.
32. Yeh SH, Wang SJ and Chu LS: Sensitivity of ^{99m}Tc-HIDA liver scintigraphy for diagnosing hepatoma. *J Nucl Med* (1981) **22**, 86.
33. Savitch I, Kew MC and Chu LS: Uptake of ^{99m}Tc-diisopropyl-iminodiacetic acid by hepatocellular carcinoma. *J Nucl Med* (1983) **24**, 1119-1122.

Sequential hepatobiliary scintigraphy of the patients with constitutional jaundice, ICG excretory defect disease and hepatocellular carcinoma with ^{99m}Tc -PI, ^{99m}Tc -HIDA and ^{99m}Tc -EHIDA.

Tsuyoshi MITANI

First Department of Internal Medicine, Okayama University Medical School

(Director : Prof. H. Nagashima)

Sequential 2 min scintiphotos were obtained with a scintillation camera after intravenous injection of 3mCi of ^{99m}Tc -HIDA or ^{99m}Tc -PI. Digital matrix images were simultaneously recorded with computer. Sequential samples for the blood clearance of ^{99m}Tc -HIDA or ^{99m}Tc -PI were obtained for 120 min following injection to the patient of constitutional hyperbilirubinemia and ICG excretory defect disease. In Dubin-Johnson syndrome, the hepatic uptake of ^{99m}Tc -HIDA was faster or normal but the excretion was extremely slower than in normal cases. Both hepatic uptake and excretion of ^{99m}Tc -PI were almost normal. In Rotor's disease, hepatic uptake of ^{99m}Tc -HIDA or ^{99m}Tc -PI was very poor, showing almost no hepatic images in all time. In Gilbert's disease and ICG excretory defect disease, hepatic uptake and excretion of ^{99m}Tc -HIDA or ^{99m}Tc -PI were within normal limit. From these results, Dubin-Johnson syndrome, Rotor's disease and Gilbert's disease show the different patterns between hepatic uptake and excretion of ^{99m}Tc -HIDA and ^{99m}Tc -PI hepatobiliary scintigraphy and these patterns contribute to the differential diagnosis of constitutional jaundice. The usefulness of hepatobiliary imaging with ^{99m}Tc -EHIDA in diagnosis of hepatocellular carcinoma was studied in 15 patients with histologically verified HCC. In 15 patients, 3 patients (20%) showed increased radioactivity with ^{99m}Tc -EHIDA image, where liver scan with ^{99m}Tc -Sn colloid showed filling defect. These results indicate that use of ^{99m}Tc -EHIDA scan and ^{67}Ga -citrate imaging is useful for positive visualization of HCC.