

AMCoR

Asahikawa Medical College Repository <http://amcor.asahikawa-med.ac.jp/>

臨床核医学 (2006.07) 39巻4号:56~58.

[Our Protocol] ^{99m}Tc -GSA肝シンチグラフィによる局所肝機能定量評価

秀毛範至、油野民雄

[Our Protocol]

^{99m}Tc-GSA 肝シンチグラフィによる局所肝機能定量評価Quantitative evaluation of regional liver function with ^{99m}Tc-GSA liver receptor scintigraphy

秀毛 範至 SHUKE Noriyuki 油野 民雄 ABURANO Tamio

Key Words: ^{99m}Tc-GSA, dynamic SPECT, hepatic clearance

《はじめに》

^{99m}Tc-GSA 肝シンチグラフィから推定される肝アシアロ糖蛋白受容体容量指標は肝機能の定量的評価、特に他の機能検査では困難な局所肝機能の評価に有用である。定量指標としては、LHL15、HH15や肝摂取率などの簡便な定量指標から、薬物動態解析による受容体容量の推定に到るまで、種々の方法が報告されている。これらの定量指標のうち、日常臨床の場で使用しうる局所定量指標としては、1) 肝局所で算出可能な指標、2) 簡便に計算しうる指標、3) 局所の受容体容量を反映する指標、4) 再現性の良い指標、以上4つの条件をみたすことが望ましいと考える。我々の施設では、これらの条件を満たす定量指標の一つである ^{99m}Tc-GSA 肝クリアランスを用いて定量評価を行っている。本稿では、我々の施設における撮像方法、^{99m}Tc-GSA 肝クリアランス解析方法について紹介する。

《肝受容体シンチグラフィの方法》

患者の前処置

肝血流増加の影響を避けるため（実際には小さいが）、検査前3時間は絶食とする。

使用機器

Dynamic SPECTを行う場合、2検出器以上のガンマカメラが望ましい。我々の施設では、slip ring方式で連続回転が可能であるGE社製 millennium VG（コリメータは低エネルギー汎用型）を使用している。

画像データ収集

患者を全肝と心の一部が視野にはいるようにガントリ内に配置し、^{99m}Tc-GSA (185MBq/3mg) を急速静注する。モニタ上で心と全肝がカメラの視野にはいっていることを確認し、静注後1分よりデータ収集を開始する。投影データの収集条件は、matrix 64×64、360°/60方向、1回転/1分の連続回転収集で、合計20分のデータ収集を行う。Dynamic SPECT終了後、必要に応じてstatic SPECTを追加する。SPECT画像再構成は、Butterworthフィルタ(cut

off frequency: 0.41/cm, order: 8) で前処理後、rampフィルタを用いた逆投影法を使用している。吸収散乱補正を行う場合は、subwindow収集による散乱成分推定ならびに減算後(Jaszackの方法)、CT画像から作成された光子減弱係数mapを組み込んだ逐次近似法(OSEM: subset 12, iteration 4)を使用している。

1点静脈採血

必ずしも必要ではないが、我々の施設では、投与前後のシリンジの放射能測定ならびに、dynamic SPECT収集終了後(投与後20~30分)に1点静脈採血を行い、これらのデータから、血漿中の残存放射能濃度(%ID/ml)を測定している。

これは、血漿中残存GSA濃度と採血時間から肝受容体容量の推定を行うためであり、画像データ収集にトラブルがあった場合や、画像データ解析結果の確認に役立つ。血漿中濃度(C %ID/ml)から分布容量(Vd l)を、患者の体重(W kg)、身長(H cm)からHaycockの式を用いて体表面積(BSA m²)を計算し(Eq. 1, 2)、標準体表面積補正分布容量(nVD l/1.73m²)を求める(Eq. 3)。この標準体表面積補正分布容量(nVd)とGSA投与後の採血時間(t min: 20 ≤ t ≤ 40min)から計算される係数(P1~3)を用いて(Eq. 4~6)、変換式(Eq. 7)から標準体表面積あたりの総肝受容体容量(nRo nmole/1.73m²)を推定できる¹⁾。

$$Vd(l) = 0.1/C \dots\dots\dots \text{Eq. 1}$$

$$BSA(m^2) = 0.024265H^{0.3964}W^{0.5378} \dots\dots\dots \text{Eq. 2}$$

$$nVD(l/1.73m^2) = Vd \cdot 1.73/BSA \dots\dots\dots \text{Eq. 3}$$

$$P1 = -140.19 + 8.1779t - 0.21223t^2 + 0.0018162t^3 \dots\dots\dots \text{Eq. 4}$$

$$P2 = 156.27 - 10.72t + 0.31449t^2 - 0.0030939t^3 \dots\dots\dots \text{Eq. 5}$$

$$P3 = 4.5836 - 0.12497t + 0.0011214t^2 \dots\dots\dots \text{Eq. 6}$$

$$nRo(nmole/1.73m^2) = P1 + P2 \cdot \ln(nVD) + P3 \cdot nVD \dots\dots\dots \text{Eq. 7}$$

《データ解析方法》

画像データの解析

SPECT画像再構成後、体軸横断断層像をFTPを

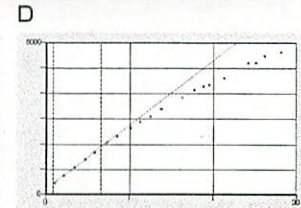
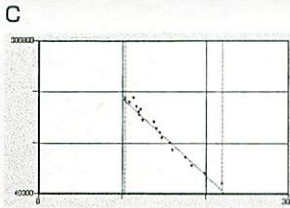
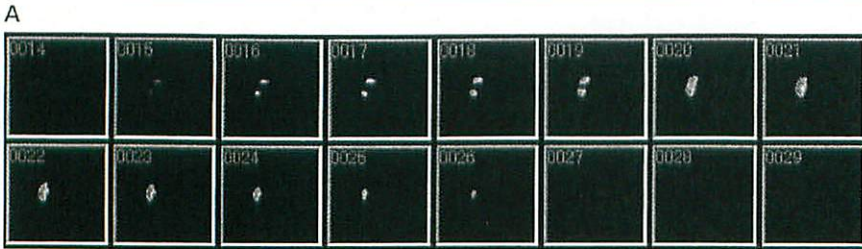


図1.
 A: 閾値42%で設定された全肝の関心領域を示す。
 B: 心血液プールに設定された関心領域を示す。
 C: 心血液プールのカウントをX軸、全肝のカウントをY軸にとったplot. 直線部分の直線近似により得られる傾きとy切片からカウントを%IDに変換する係数を得る。
 D: 全肝時間放射能曲線を用いた Patlak plotの例. 直線部分の傾きから肝クリアランス, y切片から肝内血液量の近似値を得る。

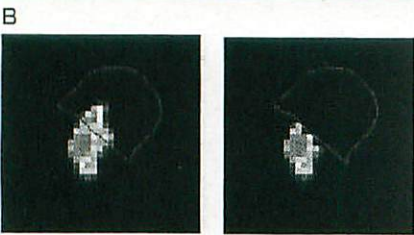
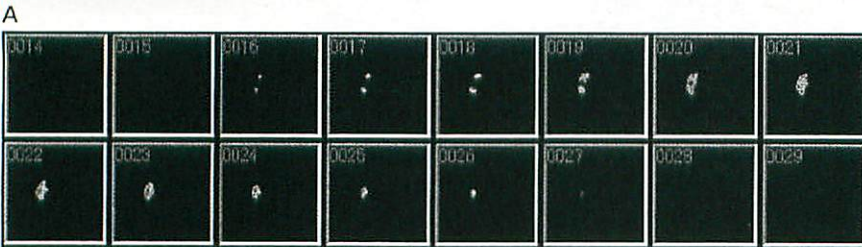


図2
 A: クリアランス画像の一例. 各 voxel は肝クリアランス値 (ml/liver/min) をもつ。
 B: 切除シミュレーションの一例. 切除部に関心領域を設定し、関心領域内の voxel 値を0に設定し、残肝機能容積ならびに残肝クリアランスを計算する。

用いて PC 上に転送後、以下の画像解析処理を行う。

- 1) 心血液プールの一部、ならびに全肝を囲む関心領域の設定と時間放射能曲線の作成。
- 2) SPECT カウントを%IDへ単位変換するための処理。
- 3) 全肝の voxel ごとに Patlak plot を行い、voxel ごとに局所肝クリアランス値を計算し、機能画像を作成する。
- 4) 肝切除シミュレーションを行う場合、肝クリアランス機能画像の各 slice 上で、切除部分に相当する部分に関心領域を設定し、残肝機能容積ならびに残肝クリアランス値を算出する。

関心領域の設定

まず、心血液プールの関心領域の設定であるが、最初の5分間(最初から5相)の SPECT 画像を加算した画像を作成し、心血液プールが良く描出されている slice を2~3slice 選び、心血液プールを自由線で囲む。全肝の関心領域は、16~20分(最後から5相)の加算画像を作成し、肝内最高カウントの一定割合を閾値(我々の施設では42%を採用)として肝の辺縁を決定する(図1AB)。設定した関心領域中の voxel の総カウントを各時相ごとに求め、心血液プール、全肝の時間放射能曲線を作成する。

SPECT カウント data の%ID data への変換

心血液プール、全肝時間放射能曲線の単位である SPECT カウントを以下に示す方法で%IDに変換する²⁾。仮定として、1) ^{99m}Tc-GSA は、血液中と肝のみに分布する。2) 血液中では均一に分布している。3) 少なくとも観察時間中は肝からの代謝排泄は無視しうる。以上の3条件が成立するとすると、任意の単位で表される GSA 総投与量(D)、全肝の SPECT 値(L)、心血液プール関心領域中の SPECT 値(B)の間には、以下の関係式が成立する(Eq. 8)。

$$D = c1L + c2B \dots\dots\dots Eq. 8$$

ここで、c1, c2は、それぞれ、肝の SPECT 値、心血液プール関心領域中の SPECT 値をそれぞれ任意の単位で表される全肝に存在する GSA 量、肝外血液プール中 GSA 量に変換する係数である。Eq. 8 を L について解くと、以下の式(Eq. 9)を得る。

$$L = -c2/c1B + D/c1 \dots\dots\dots Eq. 9$$

Eq. 9は、L と B が傾きが -c2/c1、y 切片が D/c1 の直線関係にあることを示す。

y 切片の逆数(c1/D)、傾きと y 切片の商の絶対値(c2/D)は、局所肝の SPECT 値、心血液プール関心領域の SPECT 値をそれぞれ、局所肝の%injected dose(%ID)、肝外血液全体の%IDに変換するための係数となる。さきほどの症例で各時間における心血液プール、全肝のカウントをそれぞれ X、Y 軸にとり plot したものを示す(図1C)。直線部分を直線近似し、傾き、y 切片を計算し、c1/D、c2/D を得る。

Patlak plot

肝への GSA 集積に線形性を仮定できる静注後初期の data を用いる。心と肝の時間放射能曲線の最

初の5分のデータを用い、graphical analysis (Patlak plot)を施行し、GSA 肝クリアランスを求める³⁾。入力関数(B(t))として、c2/Dを乗じて%IDに単位を変換した心血液プールの時間放射能曲線(%ID/肝外血液量)を用い、組織応答関数(L(t))として、c1/Dを乗じた肝 voxel 時間放射能曲線(%ID/voxel容積)を用いて Patlak plot を行う (Eq. 10)。

$$\frac{L(t)}{B(t)} = k \frac{\int_0^t B(\tau) d\tau}{B(t)} + v \quad \dots \dots \dots \text{Eq. 10}$$

直線近似で得られる傾き(k)とy切片(v)がそれぞれ voxel あたりのクリアランスと肝内血液量に近い値となる。k, vの全肝 voxel の総和(K, V)は、それぞれ総肝クリアランス(K), 肝内血液量の近似値(V)を表す。ここまでの解析では、容積の単位として肝外血液量を用いているので、これを一般的な単位である ml に変換する必要がある。我々は、患者の身長(H:m), 体重(W:kg), 性別から、以下の藤田の式 (Eq. 11, 12) で推定される全血液量(ml)を得⁴⁾、この値と肝外血液量の全血液量に対する比(1/(1+V))の積から肝外血液量(ml)を計算し、容積の単位を ml に変換している。この処理により、肝クリアランスは ml/min の単位に変換される。

男性の全血液量(ml) :

$$1000(0.1682H^3 + 0.05048W + 0.444) \quad \dots \dots \dots \text{Eq. 11}$$

女性の全血液量(ml) :

$$1000(0.2502H^3 + 0.06253W - 0.662) \quad \dots \dots \dots \text{Eq. 12}$$

実際には、voxel ごとに計算を行うが、例として、さきほどの症例の全肝時間放射能曲線を用いた Patlak plot を示す (図1D)。最初の直線部分の直線近似から、傾き(Kに相当)とy-切片(Vに相当)が得られる。肝切除シミュレーション

上記の解析処理により生成された肝クリアランス機能画像の機能容積と全肝クリアランスを肝 voxel 数と voxel 値の総和から求め、切除前の基準値とする。次に切除予定領域を肝の各 slice 上で設定し、その部分を除いた残肝機能容積と残肝クリアランスを求める (図2)。

結果の判定

本法で求まる GSA 全肝クリアランス値の正常値は、正常ボランティア (6名, 男/女:6/0, 37±9歳) で検討した結果、標準体表面積 (1.73m²) あたりに換算した値で、396±54ml/min/1.73m²であった。簡易的に2~3SD 低下を軽度、3~4SD 低下を中等度、4SD 以上の低下を高度と判定している。

《おわりに》

GSA の動態モデルとして Vera による3コンパートメントモデルを仮定すると、総受容体量に対して結合受容体量が無視できる初期において、肝受容体量と肝クリアランスの関係は、以下の式 (Eq. 13) で表される。

$$K = \frac{F \cdot kb \cdot Ro}{F + kb \cdot Ro} \quad \dots \dots \dots \text{Eq. 13}$$

Eq. 13式中の K, F, kb, Ro はそれぞれ、肝クリアランス、肝血流、二次の結合定数、総受容体量を表す。kb は、GSA1分子あたりの galactose の数に依存し、肝細胞機能には依存しない⁵⁾⁶⁾。GSA1分子あたりの galactose 数 (30~40個) から推定すると約 2.475μM⁻¹/min で一定と仮定できる。受容体量は正常で約 0.1~0.2μmole 程度であるから、kbRo は、最大で 300~500ml/min 程度の値となる。この値は、F (1000~1500ml/min 程度) と比較すると小さく (kbRo/F < 0.5), この場合、クリアランスは F よりも kbRo の変化をより反映する。kbRo/F < 0.5 の場合、Eq. 13 から計算される F の変化に対する K の微分 (dK/dF) は 0.1 以下であるが、Ro の変化に対する K の微分 (dK/dRo) は 0.5 以上であり、K は主に Ro を反映して変化する。

肝切除シミュレーションを行い、残肝機能予測を行う場合、SPECT の吸収散乱補正を行うことが望ましいが、右葉切除、左葉切除などの葉単位での評価では、その影響は比較的小さく、必ずしも吸収散乱補正は必要ではないと考える。

現在、dynamic SPECT data を用いた voxel ごとの計算により肝クリアランス機能画像を作成しているが、総肝時間放射能曲線を用いて総肝クリアランスを算出し、それを static SPECT の voxel count に応じて比例配分する方法でも同等の機能画像を得ることができる。Static SPECT の撮像時間、dynamic planar 収集と dynamic SPECT 収集による総肝クリアランス計算結果の差異などの検討が必要であるが、dynamic SPECT data 収集が困難な場合には、簡便法として試みてよい方法と考える。

《参考文献》

- 1) Shuke N, Okizaki A, Kino S, et al. Functional mapping of regional liver asialoglycoprotein receptor amount from single blood sample and SPECT. J Nucl Med 2003; 44: 475-482.
- 2) Shuke N, Aburano T, Okizaki A, et al. Estimation of fractional liver uptake and blood retention of ^{99m}Tc-DTPA-galactosyl human serum albumin: an application of a simple graphical method to dynamic SPECT. Nucl Med Commun 2003; 24: 503-511.
- 3) 秀毛範至, 油野民雄, 中嶋憲一, 他. 肝予備能評価における ^{99m}Tc-GSA 肝シンチグラフィ定量解析法の有用性 ^{99m}Tc-PMT, ^{99m}Tc-Sn colloid との比較. 核医学 1992; 29: 573-584.
- 4) Fujita T. A review on measurements of the body fluids. Saishin Igaku 1971; 26: 233-241.
- 5) Vera DR, Stadalnik RC, Metz CE, Pimstone NR. Diagnostic performance of a receptor-binding radiopharmacokinetic model. J Nucl Med 1996; 37: 160-164.
- 6) Vera DR, Stadalnik RC, Trudeau WL, Scheibe PO, Krohn KA. Measurement of receptor concentration and forward-binding rate constant via radiopharmacokinetic modeling of technetium-99m-galactosyl-neoglycoalbumin. J Nucl Med 1991; 32: 1169-1176.