

## 学位論文の要旨

学位の種類	博士	氏名	石戸谷 俊太
学位論文題目			
唾液腺シンチグラフィへのPatlak Plot法の応用：唾液腺機能定量的評価の確立に関する検討			
共著者名			
沖崎貴琢，中山理寛，宇野貴寛，仲上教裕，佐藤順一，油野民雄			
未公表			
研究目的			
<p>甲状腺癌にて甲状腺摘出後に放射性ヨード内用療法を行う患者では，治療に伴う副作用として唾液腺機能障害が知られており，唾液腺機能の評価を行うことが重要である．唾液腺機能の評価する際には <math>^{99m}\text{Tc}</math> pertechnetate による唾液腺シンチグラフィが広く施行されており，放射線照射後の副作用やシェーグレン症候群による唾液腺機能障害を評価するために有用である．</p> <p>唾液腺シンチグラフィによる唾液腺機能評価においては，視覚的定量的評価，酸刺激による洗い出し率や唾液腺への摂取率等の定量的評価が有用であると報告されている．</p> <p>甲状腺摘出後の患者では，甲状腺が描出されないため，視覚的評価のみでは唾液腺機能を正確に評価できない可能性も予想される．そこで，より客観的かつ定量的な新たな唾液腺機能評価法の確立が臨床的に重要であると考えられる．</p> <p>今回，薬物動態解析の一つである Patlak Plot 法を唾液腺に応用することで，唾液腺機能を客観的かつ定量的に評価しうるか否かを検討した．</p>			
材料・方法			
<p>対象は甲状腺癌により甲状腺全摘後，放射性ヨード内用療法目的で入院した患者 84 例である．そのうち，手術時に合併切除されているものを除いた唾液腺 326 腺に対して後ろ向き観察研究を行った．対象の内訳は，放射性ヨード内用療法による治療回数は治療前が 34 例，治療 1 回が 34 例，治療 2 回以上が 16 例である．1 回あたりの <math>^{131}\text{I}</math> 投与量は 3.7~5.55GBq である．</p> <p>唾液腺シンチグラフィの撮像法は，ガンマカメラを用い，被験者を仰臥位で，<math>^{99m}\text{Tc}</math>-pertechnetate (185MBq) を右肘静脈よりボラス注入し，投与開始から最初の 5 分間を 1 秒/フレームで計 300 フレーム，その後 25 分間を 30 秒/フレームで合計 30 分間のダイナミック収集を施行した．また，その間，開始後 20 分でレモン果汁 2ml を用いて，刺激によるトレーサの洗い出しを観察した．</p>			

## 評価方法

### 1) Patlak Plot 法による Salivary gland perfusion index(SPI)の算出

Patlak Plot 法を用いて、トレーサ静注から 5 分間の時間放射能曲線より、動脈血から唾液腺への流入速度定数 (Ku) を求めて、SPI を算出した。動脈血中のトレーサ濃度(A(t)), 標的臓器に取り込まれたトレーサ量(B(t)), トレーサの血液から標的臓器への流入速度定数(Ku), 標的臓器に取り込まれないトレーサ量(Vn・A(t))より、次の式が導かれる。

$$B(t)/A(t)=Ku \cdot \int_0^t A(\tau) d\tau / A(t) + Vn$$

ここで B(t)/A(t) と、 $\int_0^t A(\tau) d\tau / A(t)$  を軸としてプロットし、回帰直線を求めることで Ku が得られる。また、ROI のサイズに依存しない指標として SPI が次の式で算出される。

$$SPI=Ku \cdot (A_{roi}/B_{roi}) \times 1000$$

なお、A<sub>roi</sub> と B<sub>roi</sub> とはそれぞれ大動脈と唾液腺の ROI の面積である。

次に核医学専門医 2 名がシンチグラムから正常と機能低下群の 2 群に分類し、それぞれの群の SPI について検討した。さらに唾液腺機能低下の重症度を、視覚的に四段階に分類(Grade 0:正常, Grade 1:軽度低下, Grade 2:中等度低下, Grade 3:高度低下)し、同様の検討を行った。

### 2) 酸刺激による洗い出し率(Washout ratio)

Washout ratio は次の式より求めた。

$$\text{Washout ratio} = 1 - (\text{酸刺激後の最小カウント数} / \text{刺激前の最大カウント数})$$

### 3) 全投与量に対する唾液腺への摂取率(Uptake ratio)

体内へ投与された放射能(総投与量)及び各唾液腺の最大カウントから、次の式より Uptake ratio を求めた。

$$\text{Uptake ratio} = \text{ROI 内の最大カウント} / \text{総投与量}$$

### 4) 放射性ヨード内用療法による治療回数毎の唾液腺機能変化の検討

今回の検討で算出した SPI, Washout ratio, Uptake ratio の値を治療回数別に分類し、平均±標準誤差プロットにて評価した。

### 5) 統計解析

唾液腺機能を正常(Grade0)と機能低下群(Grade1~3)の 2 群に分け、群ごとに SPI, Washout ratio, Uptake ratio のそれぞれの値の分布を観察し、その分布を踏まえて各群間の多重比較検定を行った。続いて、唾液腺機能を四段階(Grade0~3)に分け、同様の検討を行った。なお p 値が 0.05 未満の場合を有意差有りと判定した。

成 績

視覚的評価にて正常群と機能低下群の 2 群に分別した場合、耳下腺では、正常群が 33 腺、機能低下群が 135 腺であった。顎下腺では、正常群が 40 腺、機能低下群が 118 腺であった。正常と

機能低下群の 2 群において、SPI, Washout ratio, Uptake ratio に関しては、いずれも正規分布を仮定できないことを確認し、Kruskal-Wallis の多重比較検定を用いた。

正常と機能低下群の 2 群で検討した場合、Patlak Plot 法で算出した SPI はいずれの群間でも有意差を認めた。Washout ratio に関しては耳下腺では有意差を認めたが、顎下腺では有意差が認められなかった。Uptake ratio では、いずれの群間でも有意差を認めた。

さらに機能の Grade を 0 から 3 の四段階で分類した場合、内訳は耳下腺でそれぞれ 33 腺、51 腺、45 腺、39 腺、顎下腺で 40 腺、51 腺、47 腺、20 腺であった。これらについても Kruskal-Wallis の多重比較検定を用いた。四段階分類での検討において、Washout ratio, Uptake ratio では一部の群間で有意差を認めたものの、全ての群間では有意差が得られなかった。それに対して、SPI は全ての群間において有意差を示すことができた。

また、放射性ヨード内用療法施行回数ごとの各唾液腺機能指標の変化を検討すると、顎下腺の Washout ratio を除いた全ての指標で治療回数の増加とともに、耳下腺および顎下腺の唾液腺機能の指標値が低下する傾向が認められた。

#### 考 案

$^{99m}\text{Te}$  pertechnetate は  $\text{Cl}^-$  と同様に挙動する。唾液腺の腺房細胞では  $\text{Cl}^-$  が摂取・分泌される方向は一定であり、流出速度は 0 であることから、今回の検討で Patlak Plot 法を用いたことは妥当であると考えられる。唾液腺から口腔内への排泄はトレーサ静注後平均 13 分であり、今回の Patlak Plot 法で検討されたデータはトレーサ静注後 5 分間であることから、消化管からの再吸収等の影響は無視できる。これに対して Washout ratio や Uptake ratio では、投与後 20 分から 30 分のデータを用いて算出されるため、トレーサが消化管から再吸収された影響を受ける可能性が大きい。

薬物動態を解析する際、コンパートメントモデル解析も用いられるが、複雑な計算が必要であること、また、解が収束しない場合もあるため、今回はより簡便な Patlak Plot 法を用いた。Patlak Plot 法では、SPI を算出する際に使用する直線部分のデータと ROI の設定が同一の場合には、再現性の高い結果を得られると期待される。この点も本方法のメリットの一つである。

Washout ratio の算出に関しては酸刺激が必須である。また、Uptake ratio は比較的簡便に算出できる指標であるが、トレーサの消化管からの再吸収がデータに影響する問題を含んでいる。Patlak Plot 法では、これらの問題点を克服するものである。さらに今回の唾液腺機能を視覚的に四段階に分類した結果でも、各群間の評価では Patlak Plot 法で求められた SPI は従来の Washout ratio や Uptake ratio に優る結果を得ている。

放射性ヨード内用療法では、治療回数の増加とともに、視覚的評価による唾液腺への集積は低下するとされる。今回の検討結果では治療を重ねるごとに SPI の値が低下を示した。また、放射性ヨード内用療法による唾液腺障害は比較的早期から発生するとされており、放射線防護剤の服

用などによる唾液腺障害を軽減する工夫が必要とされるが、その点は今後の検討課題として残るであろう。

本検討は唾液腺分泌の自覚症状を反映するアンケート結果や、実際の唾液量の結果をもとにして行われておらず、それらと SPI, 視覚的評価とを直接対比・検討することも今後必要であると考える。

#### 結 論

唾液腺シンチグラフィに対して Patlak Plot 法を用い、SPI を算出し唾液腺機能を定量的・客観的に評価することは従来の評価法と比較して有用である可能性が示唆された。




#### 引 用 文 献

- 1) Patlak CS, Blasberg RG. Graphical evaluation of blood-to-brain transfer constants from multiple-time uptake data. Generalizations. J Cereb Blood Flow Metab. 1985 Dec;5(4):584-90.
- 2) Matsuda H, Tsuji S, Shuke N, Sumiya H, Tonami N, Hisada K. Noninvasive measurements of regional cerebral blood flow using technetium-99m hexamethylpropylene amine oxime. Eur J Nucl Med. 1993 May;20(5):391-401.
- 3) Petersen OH, Maruyama Y. Calcium-activated potassium channels and their role in secretion. Nature. 1984 Feb 23-29;307(5953):693-6.

#### 参 考 論 文

- 1) Schall GL, Di Chiro G. Clinical usefulness of salivary gland scanning. Semin Nucl Med. 1972 Jul;2(3):270-7.
- 2) Shizukuishi K, Nagaoka S, Kinno Y, Saito M, Takahashi N, Kawamoto M, Abe A, Jin L, Inoue T. Scoring analysis of salivary gland scintigraphy in patients with Sjögren's syndrome. Ann Nucl Med. 2003 Dec;17(8):627-31.
- 3) S. Klutmann, Quantitative Salivary Gland Scintigraphy, J Nucl Med Technol 1999; 27:20-26
- 4) Nakada K, Ishibashi T, Takei T, Hirata K, Shinohara K, Katoh S, Zhao S, Tamaki N, Noguchi Y, Noguchi S. Does lemon candy decrease salivary gland damage after radioiodine therapy for thyroid cancer? J Nucl Med. 2005 Feb;46(2):261-6.

## 学位論文の審査結果の要旨

報告番号	第 号		
学位の種類	博士(医学)	氏名	石戸谷 俊太
<p>審査委員長 松田光悦 </p> <p>審査委員 坂本尚志 </p> <p>審査委員 油野民雄 </p>			
<p>学位論文題目</p> <p>唾液腺シンチグラフィへの Patlak Plot 法の応用 : 唾液腺機能定量的評価の確立に関する検討</p>			
<p>本研究は、視覚的評価法である唾液腺シンチグラフィにグラフプロット法の一つで、定量的評価が可能であり、検査時間が数分で終了する Patlak Plot 法を応用し、唾液腺機能定量的評価の有用性を検討したものである。</p> <p>研究の背景として、甲状腺全摘後の癌患者において、放射性ヨード内治療の副作用である唾液腺機能低下の評価では、基準となる甲状腺が描出されず、評価誤差が大きくなること、また視覚的評価以外に、Washout ratio や Uptake ratio による定量的評価法を用いるが、検査に要する時間など患者への負担が大きいという問題があり、より簡便な唾液腺機能評価法が望まれている。</p>			

本研究は、甲状腺がんで甲状腺全摘出後、放射性ヨード内療法を行った患者 84 名の耳下腺及び顎下腺、計 326 唾液腺を対象として行われた。

Patlak Plot 法では、唾液腺シンチグラフィに用いられる  $^{99m}\text{Tc}$ -pertechnetate を右肘静脈よりボラス注入し、時間放射線曲線から唾液腺トレーサ摂取速度を求め、Salivary gland perfusion index (SPI) を算出し、耳下腺と顎下腺の集積状況について、シンチグラム像から視覚的に得られた正常群と機能低下群、さらに唾液腺機能低下の重症度分類群について、それぞれの SPI を検討、多重比較検定を行った。さらに Washout ratio や Uptake ratio との比較検討も行っている。

その結果、Patlak Plot 法は、検査時間、再現性、顎下腺からの口腔内排泄の影響の除外など従来法より精度の高い、優れた結果を示し、唾液腺機能の定量的、客観的評価や唾液腺機能低下の重症度の評価において有用であることが示された。

従って、本研究は、臨床上極めて有用性のある唾液腺機能検査法を考案、提示したものであり、また本学位論文提出者は、当該および関連領域について十分な知識を有しており、試問審査においても明快な回答が得られた。よって本審査委員会は、本論文が学位論文に値するものと判断した。