

胆道疾患に於ける ^{99m}Tc -Pyridoxylideneglutamate 胆道シンチグラムの臨床的意義

京都大学医学部外科学教室第2講座（主任：日笠頼則教授）

谷村 弘, 向原 純雄, 丸山 啓介
竹中 正文, 小林 展章, 瀬戸山 元一
鎌田 寿夫, 長瀬 正夫, 日笠 頼則

京都大学医学部核医学講座, 及び放射線医学講座

小鳥 輝男, 森田 陸司, 鳥塚 莞爾

〔原稿受付：昭和52年12月27日〕

Clinical Significance of ^{99m}Tc -Pyridoxylideneglutamate Cholescintigraphy in the Biliary Tract Diseases

HIROSHI TANIMURA, SUMIO MUKAIHARA, KEISUKE MARUYAMA,
MASAFUMI TAKENAKA, NOBUAKI KOBAYASHI, MOTOICHI SETOYAMA,
TOSHIO KAMATA, MASAO NAGASE and YORINORI HIKASA

The 2nd Surgical Department, Faculty of Medicine, Kyoto University
(Director : Prof. Dr. YORINORI HIKASA)

TERUO ODORI, RIKUSHI MORITA and KANJI TORIZUKA

Departments of Nuclear Medicine and of Radiology, Faculty of
Medicine, Kyoto University, (Director Prof. Dr. KANJI TORIZUKA)

Up to date, ^{131}I -Rose bengal and ^{131}I -BSP have been used for cholescintigraphy, but some improvements are necessary in safety and resolution. ^{99m}Tc -pyridoxylideneglutamate (^{99m}Tc -PG) cholescintigraphy, which has been invented by BAKER in 1974 and modified by ODORI in 1976, gives us much clearer images than the formers. In this paper, the clinical significance of ^{99m}Tc -PG cholescintigraphy was evaluated in surgical diseases of the biliary tract in our clinic.

1) Continuous biliary excretion from the liver and through ODDI's sphincter could be traced in sequential images, therefore cholecystitis and dyskinesia of the gallbladder were easily diagnosed.

Key words : Biliary tract disease, Cholescintigraphy, ^{99m}Tc -Pyridoxylideneglutamate.

Present address : The 2nd Surgical Department, Faculty of Medicine, Kyoto University, Sakyo-ku, Kyoto, 606, Japan.

2) Some stones in the gallbladder were shaded by high concentration of ^{99m}Tc -PG, but numerous large stones occupying the whole gallbladder or localizing in the fundus alone could be diagnosed.

3) In patients with gallstones in the common bile duct, especially accompanied with jaundice, this method gave clearer images than drip infusion cholangiography.

4) In malignant cases, images of metastases in the liver were obtained simultaneously.

5) Postoperative examination showed clearer images of the intestine after hepaticojejunostomy. It was able to repeat even in patients with allergy to iodinated contrast media.

It can be concluded from these facts that ^{99m}Tc -PG cholescintigraphy is useful as a clinical radioisotope examination of the biliary tract, because of reduced radiation dose and of immediate visualization.

結 言

肝・胆道シンチグラフィーには、従来 ^{131}I -Rose bengal や ^{131}I -BSP が用いられて来た。しかし、 ^{131}I が β 線を放出し半減期が8日間であるのに対して、低エネルギーの γ 線を放出するだけで半減期が6時間と短かい ^{99m}Tc が、被曝線量の減少やシンチグラムの解像力の向上などの利点から、広く利用されるようになった。さらに、この様な核種では、大量投与や乳幼児・妊婦への使用も可能となり、又最近各種の標識用キットが開発され、簡単な操作を加えるのみで臨床応用が容易に出来るようになってきた。

これらの点を考慮して、 ^{99m}Tc でラベルした薬剤⁶⁾ ⁷⁾⁹⁾¹⁷⁾ を用いての肝・胆道シンチグラフィーが研究さ

れるようになった(表1)。1974年 Baker ら¹⁾が、 ^{99m}Tc -Pyridoxylideneglutamate (^{99m}Tc -PG) を用いて、鮮明なる肝・胆道シンチグラムを得ることに初めて成功した。しかし、Baker らによるこの ^{99m}Tc -PG 作製法²⁾は、複雑な作製操作が必要である。1976年著者の1人、京大放射線科小鳥らは Sn^{4+} -イオン交換樹脂を用いた ^{99m}Tc -PG 作製法を考案し⁵⁾¹⁰⁾¹¹⁾¹³⁾、従来の Baker らの方法に比較して、より簡単で迅速、かつ無菌的に ^{99m}Tc -PG を得ることに成功した。この簡易法の開発により、使用直前に ^{99m}Tc -PG を作製し、自由に検査に応用できるようになった。作製に便利なキットとして開発されているが、我々はこの薬剤を用いて肝・胆道シンチグラムを撮影し、臨床検査法としての意義を検討した。

表 1. Hepatobiliary scanning agents for cholescintigraphy

1951	^{131}I -Biliselektan	1972	^{99m}Tc -Penicillamine
1953	^{131}I -Biligradin	1973	^{99m}Tc -Dihydrothioctic acid (DHT)
	^{131}I -Diiodofluorescein	1974	^{99m}Tc -Tetracycline
1955	^{131}I -Rose bengal		^{99m}Tc -6-Mercaptopurine
1969	^{131}I -BSP		^{99m}Tc -2-Mercaptobutyric acid (MIBA)
			^{99m}Tc -Pyridoxylidene glutamate (PG)
		1975	^{99m}Tc -2, 6-Dimethylacetanilide--iminodiacetic acid (HIDA)
1973	^{123}I -BSP	1976	^{99m}Tc -Sn-Lidocaine-IDA
1974	^{123}I -ICG		^{99m}Tc -Bioquin-7CA
1975	^{123}I -Rose bengal	1977	^{99m}Tc -2, 6-Diethyl-IDA
			^{99m}Tc -Pyridoxylidene isoleucine (PI)
			^{99m}Tc -Pyridoxylidene leucine
			^{99m}Tc -Pyridoxylidene arginine

方 法

京大第2外科教室に手術の為入院した肝・胆道系疾患の患者20名を対象とした。検査方法は、食後3時間の患者に前処置を行わず、 ^{99m}Tc -PG を 4mCi 静脈内に投与し、30分後まで5分間隔にて、それ以後10分間隔で60分後まで、仰臥位で腹壁からガンマカメラ Pho/Gamma III型にて、シンチグラムを経時的に追跡する。

一方、これらの患者にビロブチン 3g による経口胆嚢造影、30% ビリグラフィン 40ml (5%フルクトン 200ml に希釈して) による点滴静注胆道造影 (DIC)、内視鏡的逆行性胆膵管造影 (ERCP)、及び術中胆道造影を全例に施行し、さらに症例に応じて経皮経肝胆道造影 (PTC)、選択的腹腔動脈造影、CT スキャンを行ない、 ^{99m}Tc -FG による肝・胆道シンチグラムと

比較検討した。その際、血清トランスアミナーゼ、アルカリフォスファターゼ、総ビリルビン値も測定し、シンチグラムの画質との相関性を検討した。

成 績

正常例においては、5分後に肝、10~15分後には胆管及び胆嚢、少し遅れて十二指腸・空腸と抽出される。腎のイメージは15分までに消失し、胆嚢像は30~60分後に明確となる。脾のイメージは得られない。

図1は45才の女性で急性胆嚢炎症例である。60分後においても胆嚢が造影されていない。胆管像には異常を認めず、胆嚢管閉塞所見が明白である。

図2は75才の女性で、右の DIC に認められる如く胆嚢頸部に $2 \times 3 \text{ cm}$ の胆石が嵌頓している症例で、胆道シンチグラム上では急性胆嚢炎と同様に胆嚢像が陰性であった。

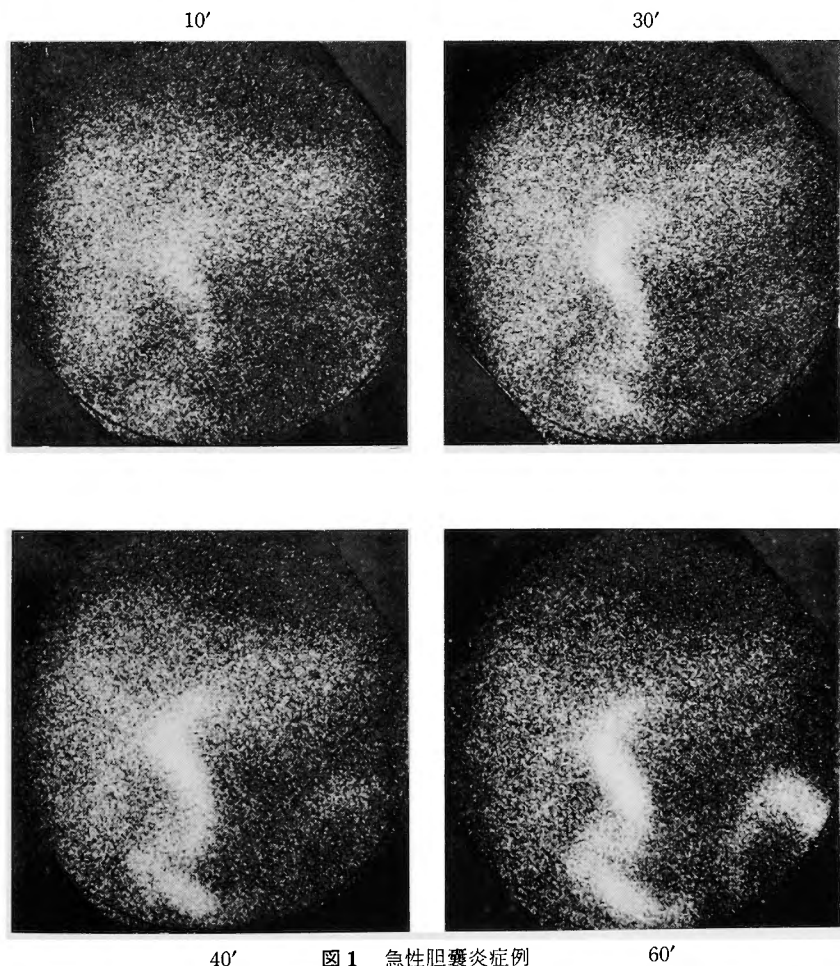


図1 急性胆嚢炎症例

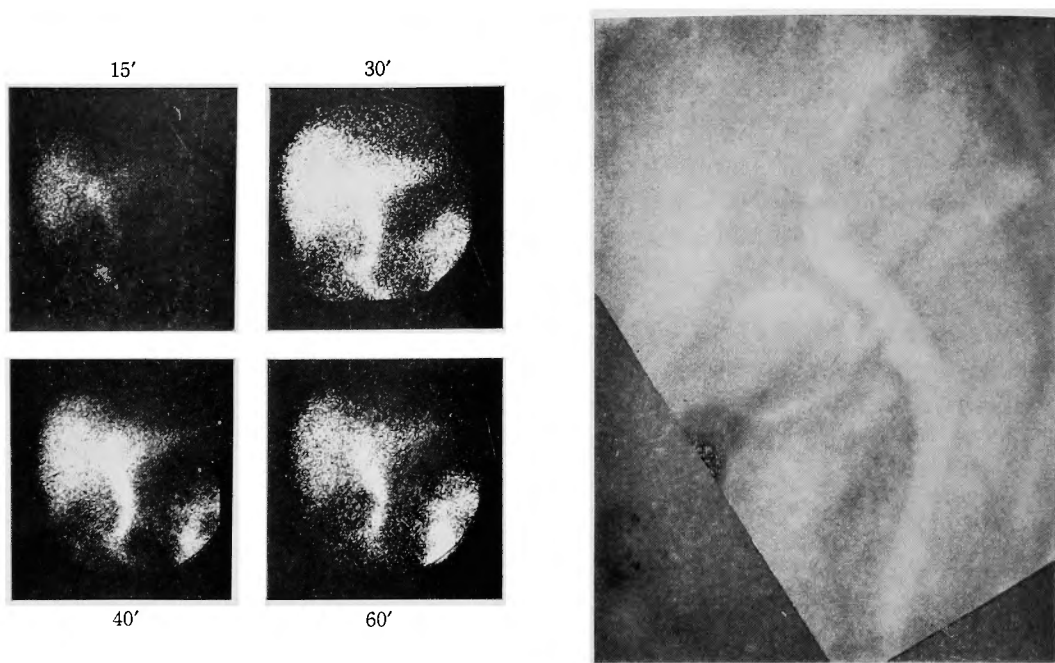


図2 胆嚢管嵌頓結石症例

DIC

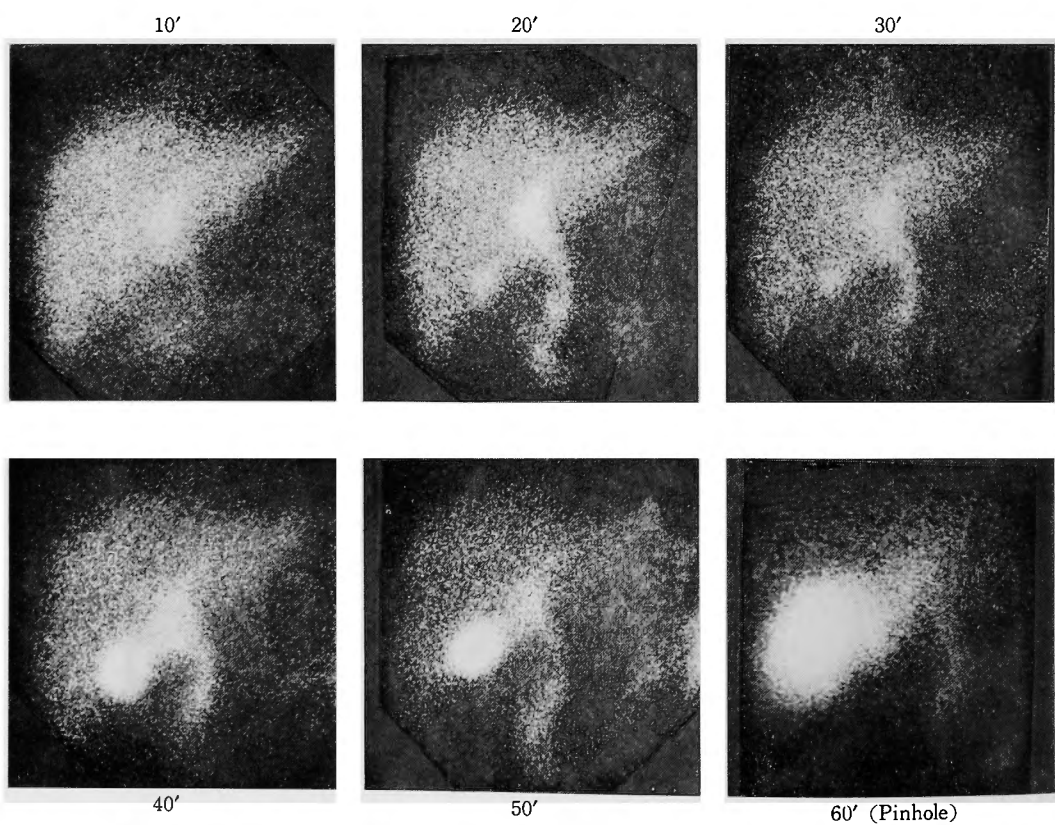


図3 胆嚢結石症例

図3は46才の女性で、胆嚢内に粟粒大～母指頭大の混合石50個があった胆嚢結石例の胆道シンチグラムである。60分後にピンホールコリメーターで胆嚢部の拡大像を撮影してみたが、胆嚢内胆汁のカウントが極めて高い為、その影に隠れて胆嚢内結石像を認めることは出来なかった。

しかし、同じ様な胆嚢内結石症例でも、胆石が胆嚢内に占める割合が増大するにつれ、胆道シンチグラムに於いて図4の如く胆嚢内陰影欠損像として明白に胆石の存在を認めることが出来る。図5の如く結石が胆嚢体部に存在する際にも、胆嚢短縮像として判定し得る。又胆嚢像が得られることから、胆嚢機能が維持されていることが判断できる。

胆嚢・総胆管結石症例では胆道シンチグラム上胆嚢像陰性、総胆管の拡張、腸管への排出遅延が認められる。図6に示した47才の男性の症例では、70分後のピンホールコリメーター拡大像で、総胆管末端部の陰影欠損像が認められ、胆道シンチグラム単独にて、胆嚢・総胆管結石症と診断し得た。

図7も同様の症例で、総ビリルビン値 1.8mg/dl と軽度黄疸を伴い、ビリグラフィンによる DIC では診断がつかず、 ^{99m}Tc -PG 胆道シンチグラムで、胆嚢像陰性、総胆管末端部欠損像があり、胆嚢・総胆管結石症と診断し得たものである。図8は以前に胆嚢摘除術、総胆管切開術と2回の手術を受けた70才の男性の症例である。術前の検査所見は GOT 83mU/ml (正常値 20~60mU/ml), AI-P 364mU/ml (正常値30~85mU/ml), 総ビリルビン値 1.5mg/dl である。DIC を施行し、総胆管末端部に胆石と思われる約 1cm×1cm の不明瞭な陰影欠損像を認めたが確診はつかず、ERCP を行なった。しかし、2回の手術による胃の変形が著明で、十二指腸への挿入に失敗した為、 ^{99m}Tc -PG 胆道造影を行なった。図の如く総胆管末端部欠損像が得られ、DIC 所見と合わせて総胆管結石症と確診が得られた。このように総胆管結石症、特に軽度黄疸症例では、DIC よりもこの胆道シンチグラムが有用である。

図9は53才の男性で胆嚢癌の症例である。胆嚢像は

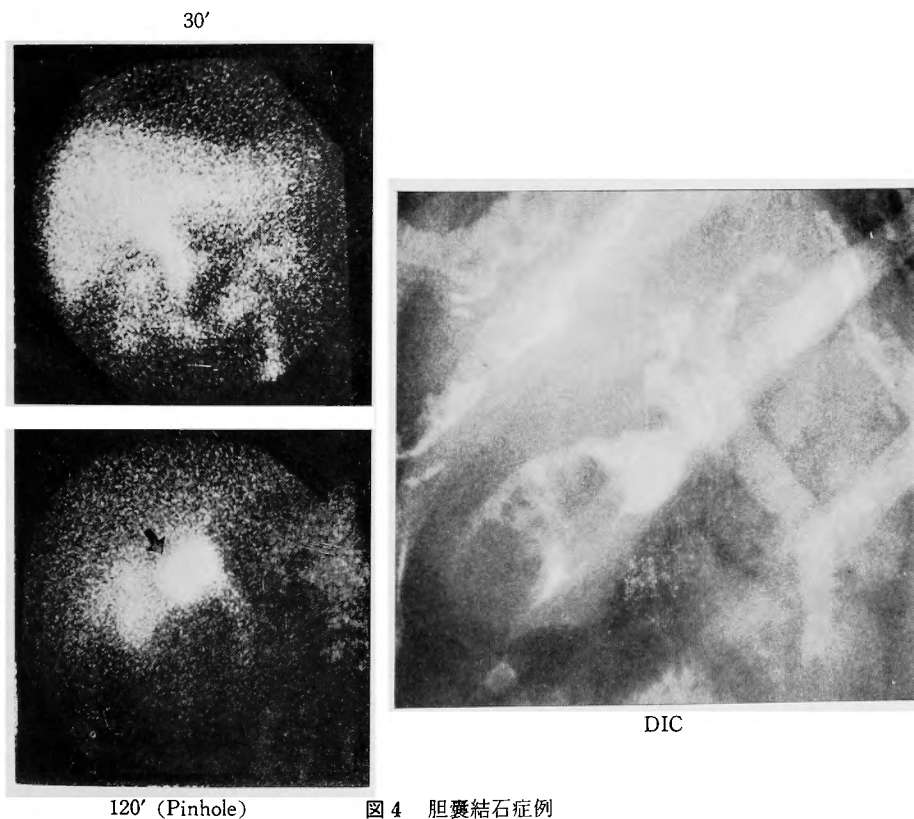


図4 胆嚢結石症例

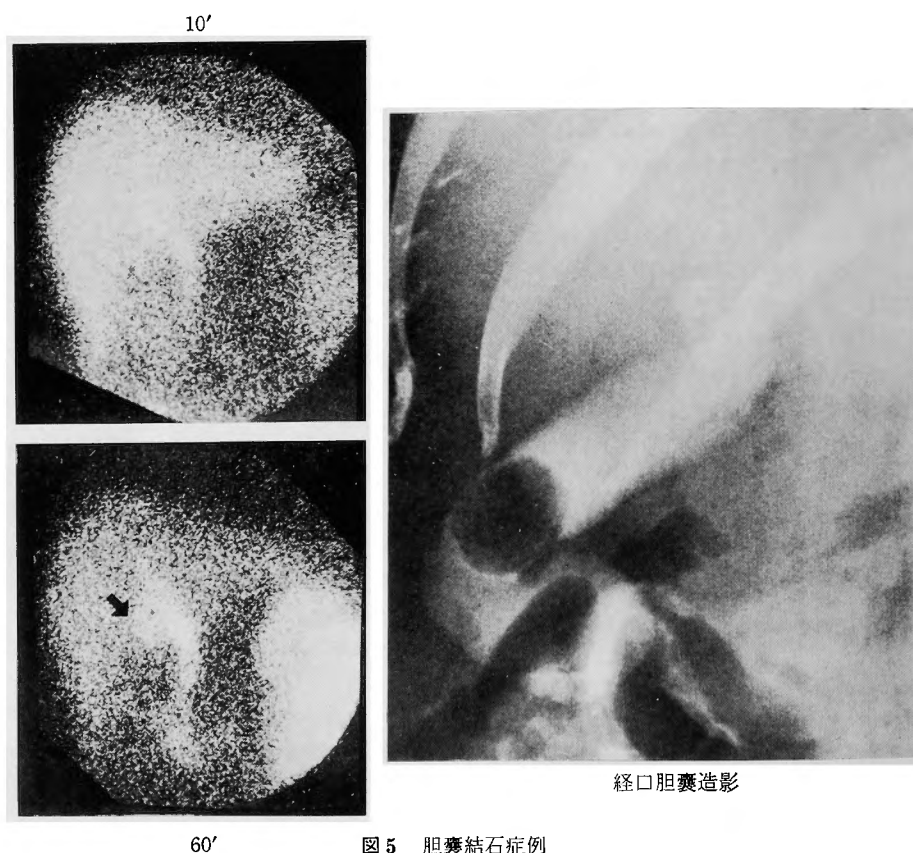


図5 胆嚢結石症例

陰性で、胆嚢に一致して陰影欠損が認められると同時に、肝実質の陰影が得られ、肝転移の有無が診断できる利点がある。

また図10は25才の女性で、妊娠によって発症した先天性総胆管嚢腫の症例である。手術は図10左の如く肝管空腸吻合術を施行したが、その際左肝管の開存が術中胆道造影で確認できず、術後のPTCDからの造影検査でも不明の為、2ヶ月後に胆道シンチグラムを施行し、図10の右の如く明確に拡張した左右肝管と、それに吻合した空腸脚の抽出に成功し、手術経過の良好なことを確認した。

考 察

近年、ラジオアイソトープ (RI) を利用して、各種疾患の診断が試みられ、肝の病態や肝腫瘍の診断ばかりでなく、胆嚢・胆道系にも応用されている。その意義として、1) 患者の苦痛が無い、2) 操作が簡便で、定量が比較的容易である、3) 生体内での胆汁排出機能

という動的状態を、経時的に判断し得ること等がある。

肝・胆道疾患への応用は1951年 Oeser ら ^{131}I 標識の Biliselektan を使用したのに始まり、 ^{131}I -Biligradin, ^{131}I -Diiodofluorescein (1953年), ^{131}I -Rose bengal (1955年) らが用いられたが、胆嚢像を得るまでは長時間を要した。その後 ^{131}I -BSP (1969年) による肝・胆道シンチグラフィーが RI の肝への摂取・蓄積、胆道への排泄、腸への排出状態の追跡をかなり可能にした。しかし、 ^{131}I は β 線を放出し半減期が8日間とかなり長時間であることから、低エネルギーの γ 線を放出するだけの $^{99\text{m}}\text{Tc}$ を用いた胆道シンチグラフィーは、半減期が6時間と短く被曝線量が少ない為安全で、大量投与や乳幼児・妊婦への応用も可能となった。 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -PG による胆道シンチグラフィーは、胆道系において ^{131}I 法に比較してはるかに優る鮮明なイメージが得られる⁸⁾¹²⁾¹⁴⁾。さらに胆汁への排泄が早い為、短い検査の時間で済む¹⁴⁾等、胆道系の臨床検査法としての価値は十分である。静脈内に投与された $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -PG

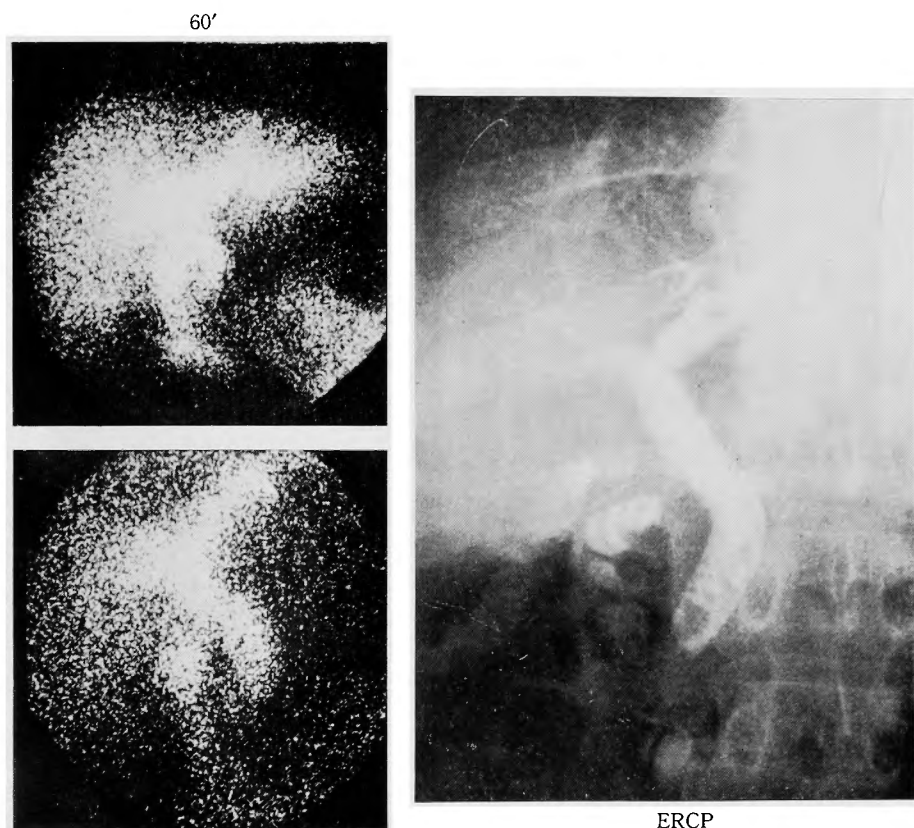


図6 胆嚢・総胆管結石症例

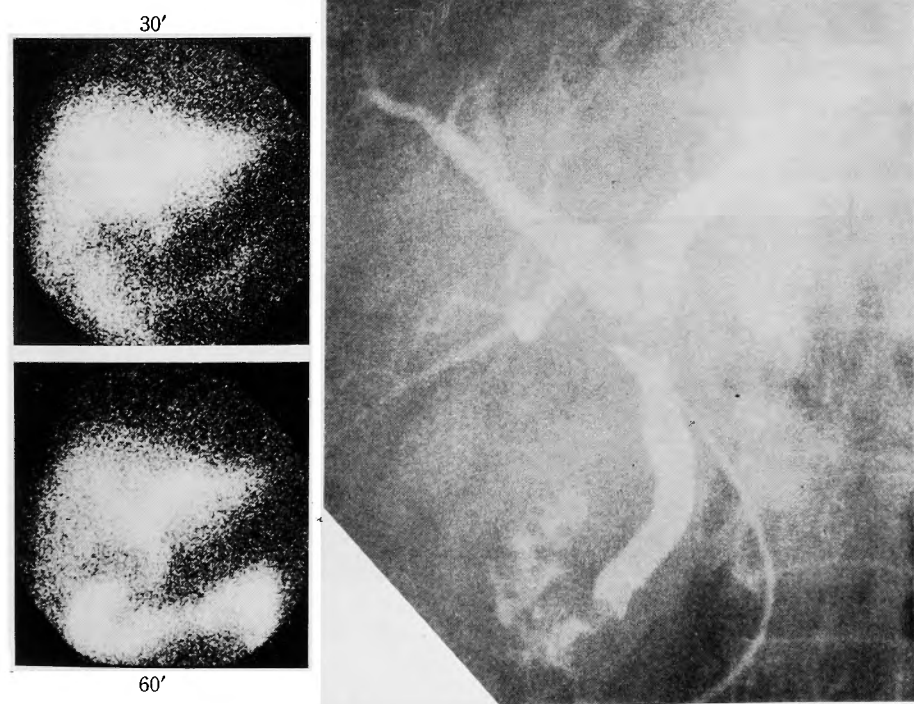


図7 胆嚢総胆管結石症例

術中胆道造影

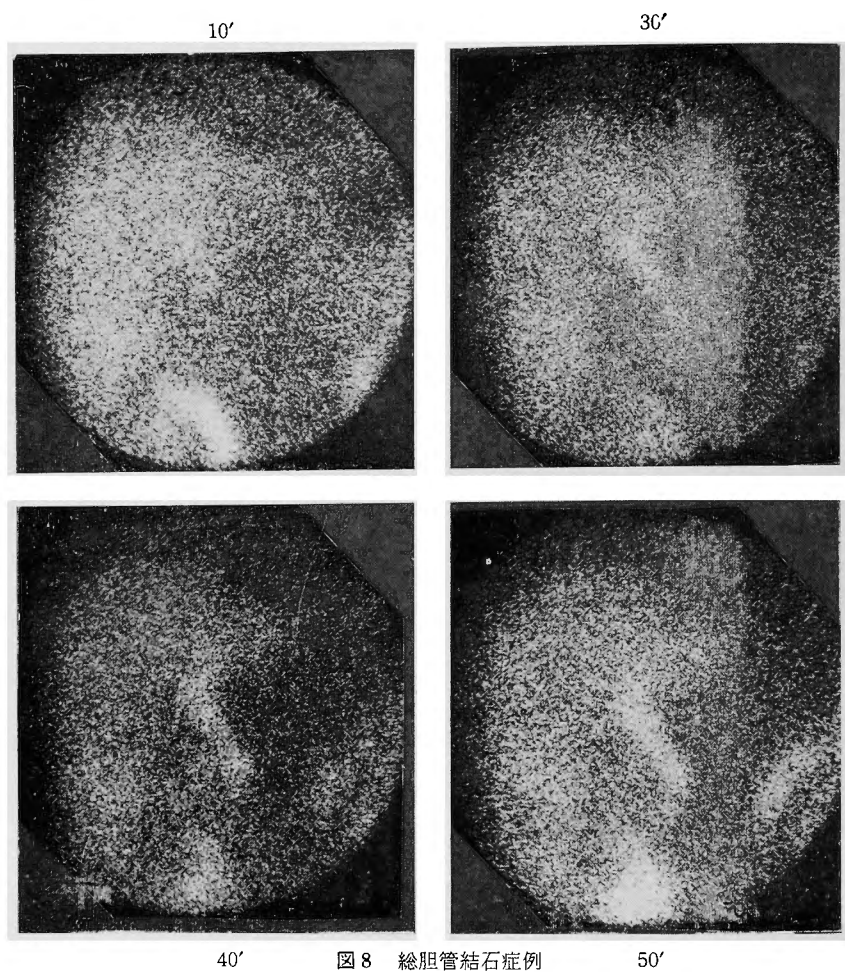


図8 総胆管結石症例

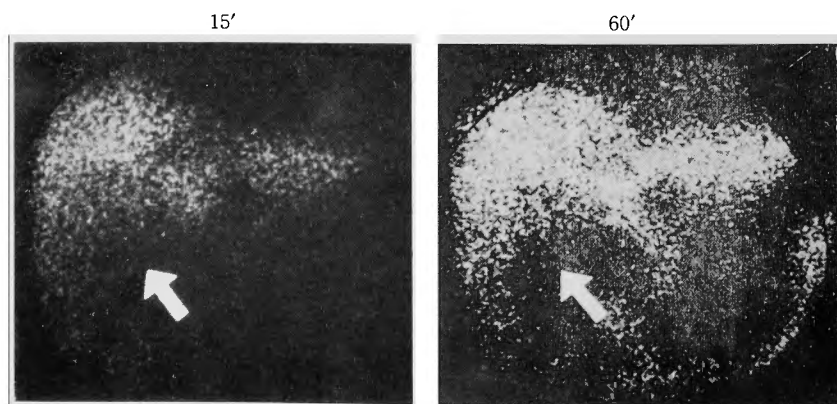
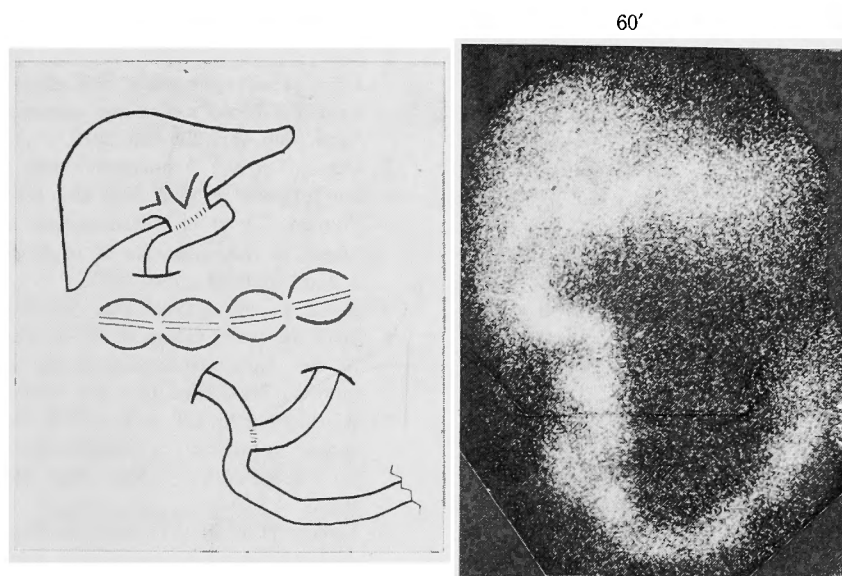


図9 胆嚢癌症例

図10 肝管空腸 Roux-en-Y 吻合術後の ^{99m}Tc -PG 胆道シンチグラム

は、肝に達した後、肝実質細胞に摂取され、そのままの形で胆汁中へ排泄され、十二指腸へと流出するが、腸管よりの吸収は全く認められていない¹⁴⁾。正常者では投与後30～60分で明白な胆嚢像が得られ、同時に描出される腎のイメージは、投与15分までには消失する。投与後15分間の尿中排泄量は投与量の $26 \pm 2\%$ である²⁾。

胆道疾患における ^{99m}Tc -PG の臨床的意義と応用として、1) RI を経時的にカウントすることにより、肝及び総胆管から十二指腸への胆汁分泌状態が追求でき、2) 胆嚢収縮剤の投与による胆嚢機能の検索も可能である³⁾⁴⁾。その為、胆嚢炎や胆道ディスキネジーへの応用が期待されている。特に急性胆嚢炎での診断は容易となる⁴⁾ (図1)。3) 胆嚢結石症で、胆嚢内占有率の小さい胆石例では、従来の経口胆嚢造影法やDICには及ばないが、胆石が胆嚢内に占める比率が大きくなれば診断できる (図2, 3, 4, 5)。4) 総胆管結石症では逆に優れた像が得られ、特に総ビリルビン値 $2 \sim 4 \text{ mg/dl}$ の黄疸を有した総胆管結石患者では、経口胆嚢造影法やDICに比較して、診断を下し易い¹⁵⁾ (図6, 7, 8)。5) 外科的黄疸と内科的黄疸の鑑別も可能である¹⁶⁾。総ビリルビン値 4 mg/dl 以上の黄疸症例では、明確な胆道シンチグラムは得られ難く、尿中排泄が増加してくるが、この場合、投与24時間後のシンチグラムにおける腸管内排泄の有無か

ら、完全胆道閉塞と不完全胆道閉塞、或いは肝実質細胞疾患との鑑別が可能となる¹⁴⁾¹⁵⁾。とくに乳児肝炎と先天性胆道閉鎖症の鑑別においては、 ^{131}I -BSP よりも優れているわけで、目下その応用例の分析中である。

6) 肝のイメージも得られることから、胆嚢癌などの胆道系悪性疾患の原発巣と同時に、肝転移巣の検索が可能となる¹⁴⁾ (図9)。膵頭部癌においても同様である。7) さらに、従来困難であった胆道腸管吻合術の、術後検査としての価値は高く、吻合腸管の描出力が優れていると同時に反復検査が可能である (図10)。8) ヨード過敏症のため、DICの施行不能例にも応用できるなどの利点がある。 ^{99m}Tc -PG は本邦では未だ限られた施設だけで利用されているが、近く同種の薬剤の市販が予定されている。

本剤の glutamine を leucine, isoleucine, arginine にかえても胆汁排泄は大差なく、その尿中排泄が $26 \sim 28\%$ もあることより、これらよりもさらに尿中排泄の少ない、換言すればそれだけ胆汁排泄のよい ^{99m}Tc -HIDA, ^{99m}Tc -diethyl-IDA を勧めるものもある¹⁷⁾。

以上、要するに RI を応用せる肝・胆嚢・胆道診断法は、 ^{99m}Tc の利用により従来の ^{131}I -Rose bengal 法や ^{131}I -BSP 法に比較して、極めて明瞭に肝・胆嚢・胆道を描出し、外科的黄疸の鑑別に著しく役立つことを述べて来た。将来さらに胆汁排泄の良好な物質を標識することにより、肝・胆道シンチグラフィーが重要

な臨床胆道検査法として確立することは近いと思われる。

結 語

肝・胆道シンチグラフィには、従来 ^{131}I -Rose bengal や ^{131}I -BSP が用いられてきた。しかし、その安全性や解像力に問題がある為、広く普及するに至らなかった。

我々は、1974年 Baker らにより開発され、小鳥らにより改良された $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Pyridoxylideneglutamate を用いて、より鮮明な肝・胆道シンチグラムを得ることに成功したが、今回そのうち手術を施行した外科的胆道疾患の患者における肝・胆道シンチグラムの臨床的意義を検討し、以下の結論を得た。

1) 正常では5分後に肝、10～15分後に胆管及び胆嚢、少し遅れて十二指腸・空腸と描出される。腎のイメージは15分までに消失し、胆嚢像は30～60分後に明瞭となる。

2) 胆汁分泌状態が経時的に追求できる為、胆嚢炎や胆道ディスクネジの診断が容易であった。

3) 胆嚢内結石症例では一般に診断は不充分となるが、胆石の胆嚢内に占める比率が大きくなると診断は可能となる。

4) 総胆管結石例、就中黄疸症例では、DIC よりも優れた像が得られた。

5) 胆道系悪性疾患例では、同時に肝陰影の得られる利点がある。

6) 胆道系腸管吻合術の術後検査として、吻合腸管の描出力が良好で反復検査の可能なことは優れた点である。

7) ヨード過敏症にも使用できる。

このように、鮮明な画質、被曝線量が少く安全、短い検査時間など臨床検査法としての価値は高く今後の発展が期待されている。

本論文の要旨は第19回日本消化器病学会秋期大会(1977年10月、奈良)にて発表した。

文 献

- 1) Baker RJ et al : $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Pyridoxylideneglutamate : A new rapid cholescintigraphic agent. J Nucl Med 15 : 476, 1974.
- 2) Baker RJ, et al : Biliary scanning with Tc-99m Pyridoxylideneglutamate. The effect of food in normal subjects Concise communication. J Nucl Med 18 : 793-795, 1977.
- 3) Dugal P et al : A quantitative test of gallbladder function. J Nucl Med 13 : 428, 1972.
- 4) Eikman EA et al : Radioactive tracer techniques in the diagnosis of acute cholecystitis. J Nucl Med 14 : 393, 1973.
- 5) 堀内和子, 他 : J Nucl Med 投稿予定
- 6) Krishnamurthy GT et al : $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Penicillamine, A new radiopharmaceutical for cholescintigraphy. J Nucl Med 13 : 447, 1972.
- 7) Krishnamurthy GT et al : $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Penicillamine cholescintigraphy : Comparison with oral cholecystography. J Nucl Med 14 : 418-419, 1973.
- 8) Kubota H et al : Technetium-99m-Pyridoxylideneglutamate, A new agent for gallbladder imaging : Comparison with ^{131}I -Rose bengal. J Nucl Med 17 : 36-39, 1976.
- 9) Lin TH et al : A $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -labeled replacement for ^{131}I -Rose bengal in liver and biliary tract studies. J Nucl Med 15 : 613-615, 1974.
- 10) 森田隆司, 他 : $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 標識化合物による肝・胆道シンチグラフィ, その基礎的検討及び臨床的評価. 核医学 13 : 601, 1976.
- 11) Morita R et al : $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -labeled cholescintigraphic agents : Fundamental studies and clinical evaluation Jap J Nucl Med 14 : 371-372, 1977.
- 12) Noronha OP et al : $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Pyridoxylidene glutamate—A radiopharmaceutical for the hepatobiliary system. Nucl Med 15 : 71-74, 1976.
- 13) 小鳥輝男, 他 : 核医学投稿中
- 14) Ronai PM et al : Technetium-99m-Pyridoxylideneglutamate : A new hepatobiliary radiopharmaceutical. II. Clinical aspects J Nucl Med 16 : 728-737, 1975.
- 15) Stadalnik RC et al : Technetium-99m pyridoxylideneglutamate cholescintigraphy. Nucl Med 15 : 657-661, 1976.
- 16) Williams JAR et al : The role of biliary scanning in the investigation of the surgically jaundiced patient. Surg Gyn Obst 144 : 525-530, 1977.
- 17) Wistow BW et al : An evaluation of $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -labeled hepatobiliary agents. J Nucl. Med. 18 : 455-461, 1977.
- 1) Baker RJ et al : $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Pyridoxylideneglutamate : A new rapid cholescintigraphic agent. J Nucl