

^{99m}Tc -HSA-D 腹腔内投与による縦隔リンパシンチグラフィの検討

東京慈恵会医科大学外科, 東京慈恵会医科大学放射線科*

河原秀次郎 平井 勝也 青木 照明

高山 澄夫 森 豊*

再発および根治的切除不能胃癌症例に対して腹腔内投与用 tube(右横隔膜下3例, 左横隔膜下3例, ダグラス窩3例)を留置し, ^{99m}Tc -TSA-Dを1ml (740MBq)投与しその後のリンパ流の動態を検索した。横隔膜下投与群では, 左右どちらの横隔膜下に投与しても縦隔リンパ系の描出程度に差は認められなかった。横隔膜下投与群とダグラス窩投与群を比較すると, 横隔膜下投与群は投与後速やかに縦隔リンパ系が描出されるが, ダグラス窩投与群では横隔膜に HSA-D が達するまで縦隔リンパ系は描出されなかった。また, 末梢血中 HSA-D count を比較すると, ダグラス窩投与群は経時的増加を認めたが, 横隔膜下投与群は低値が維持された。よって, 腹腔内リンパ系と縦隔リンパ系の主な交通経路は横隔膜リンパ系であると考えられ, 抗癌剤の腹腔内投与は腹腔内リンパ系だけでなく縦隔リンパ系に対しても効果を有する可能性があり, 特に横隔膜下投与は末梢血中濃度を低値に保て有用である。

Key words: mediastinal lymphoscintigraphy with ^{99m}Tc -HSA-D, intraperitoneal injection, virchow metastasis of gastric cancer

緒 言

胸腔と腹腔は横隔膜によって隔たれており直接の交通性はないが, 食道癌が腹腔のリンパ節に転移したり, 噴門部近傍の胃癌が下部食道周囲のリンパ節に転移することより, 腹腔リンパ系と縦隔リンパ系との密接な交通性が存在するものと考えられる。しかし, そのリンパ流を検索するための有用な方法がないのが現状である。これまでリンパ管造影といえば, 両第1, 2趾間にアイソトープを注射し, 上行するアイソトープの流れをシンチカメラで追跡する方法であった。しかし, このようなリンパ管造影では腸間膜内のリンパ節および縦隔リンパ節は描出されず, 大動脈近傍のリンパ管本管と胸管のみが描出されるだけであり, 縦隔リンパ系を描出することは困難であった (Fig. 1)。横隔膜にはリンパ管の開口部である stomata が存在することは古くから知られていたが^{1)~3)}, stomata は横隔膜リンパ系を介して腹腔リンパ系および縦隔リンパ系と交通しており, 横隔膜下に墨汁を投与すると容易に腹腔内リンパ節および縦隔リンパ節に伝達されることはラットを用いた実験で証明されている⁴⁾。今回, 我々は腹腔内にアイソトープを投与することで縦隔リンパ系

Fig. 1 ^{99m}Tc -HSA-D lymphoscintigram with ordinary method

The isotope that was infused at bilateral 1st toe period was going upward slowly, and had reached to the left venous angle through Cisterna chyli and Ductus thoracicus. However, the mediastinal lymph nodes were never shown.



の検索を試みた。本方法は手技的に容易で, 画質に優れているため, 縦隔リンパ節の発達程度や, 悪性腫瘍におけるリンパ系の動態異常の検索に有用と考えられたので報告する。

<1997年10月1日受理>別刷請求先: 河原秀次郎
〒105-0003 東京都港区西新橋3-25-8 東京慈恵
会医科大学外科

Fig. 2 ^{99m}Tc -HSA-D mediastinal lymphoscintigram after subphrenic injection
The isotope that was infused to right subphrenic lesion was going upward, and has reached to both angulus venosus.

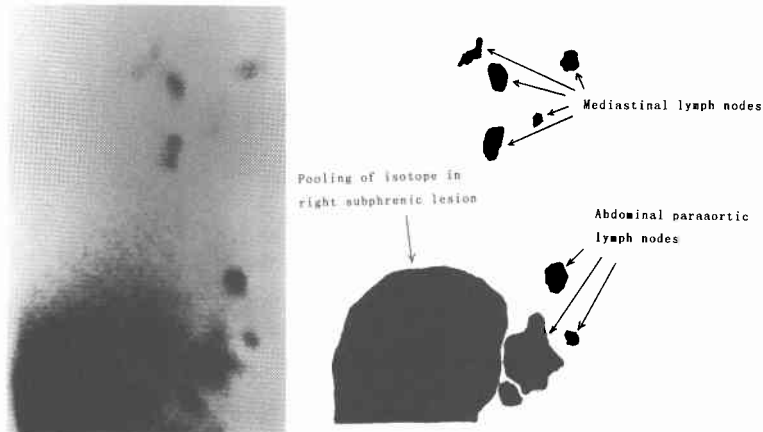
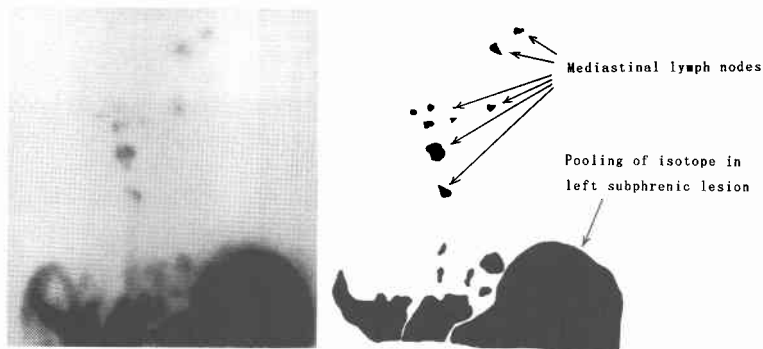


Fig. 3 ^{99m}Tc -HSA-D mediastinal lymphoscintigram after subphrenic injection
The isotope that was infused to left subphrenic lesion was going upward, and has reached to both angulus venosus.



I. 対象および方法

1. 対象症例

1995年1月～1996年6月に当教室で経験した再発胃癌のため手術を施行した症例と根治的切除不能であった胃癌症例において術後抗癌剤腹腔内投与のために tube を挿入した症例で、十分な informed consent が得られた9例を対象とした。tube 先端の留置部位は、右横隔膜下3例、左横隔膜下3例、ダグラス窩3例であった。

2. 投与方法

^{99m}Tc -diethylene triamine pentaacetic acid-human serum albumin (^{99m}Tc -HSA-D, 以下 HSA-D) を740MBq (1ml) を腹腔内投与用 tube より注入し、

その後、tube 内の HSA-D を残さず注入するために生理的食塩水3ml を注入した。

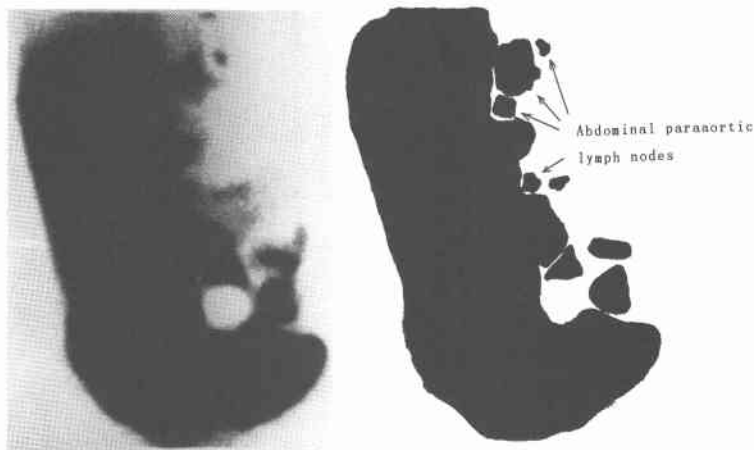
3. 撮影方法

HSA-D 注入後、角型シンチカメラ (HITACHI RC-150DF GAMMAVIEW-D) にて投与後0～30分(1分毎)、1時間、2時間、3時間、4時間(1時間毎)の頸部から上腹部を撮影した。

4. 末梢血中アイソトープのカウント

HSA-D 注入後、5分、30分、1時間、2時間、3時間、4時間の末梢血を肘静脈より採取し、末梢血1ml 中におけるアイソトープのカウントを計測し、その測定値を平均±標準偏差で表した。

Fig. 4 ^{99m}Tc-HSA-D abdominal lymphoscintigram after subphrenic injection
The isotope that was infused to right subphrenic lesion was taken in abdominal paraaortic lymph nodes.



II. 結 果

1. リンパシンチグラフィ所見

1) 横隔膜下投与群 (n=6)

HSA-Dが横隔膜下に投与された症例では速やかに、かつ明瞭に縦隔リンパ節が描出された。横隔膜下にHSA-Dが投与され左静脈角まで描出されるのに要した平均時間は、右側横隔膜下投与群(3例)8分18秒、左側横隔膜下投与群(3例)8分42秒であり、両群間において描出に要した時間および描出の程度に差は認められなかった(Fig. 2, 3)。また腹部大動脈周囲リンパ節の一部も明瞭に観察されたが、下方は腹腔内のHSA-Dの存在のため描出が不明瞭であった(Fig. 4)。心臓の描出はHSA-D投与後1時間までまったく描出されていなかった。

2) ダグラス窩投与群 (n=3)

HSA-Dがダグラス窩に投与された症例では、HSA-Dが腹腔内を拡散し横隔膜に達するまで縦隔リンパ節はまったく描出されず、投与24分後より徐々に縦隔リンパ節が描出されていった。また腹部大動脈周囲リンパ節は腹腔内のHSA-Dの存在のため描出が不明瞭であった。心臓はHSA-D投与後18分より描出されていった(Fig. 5)。

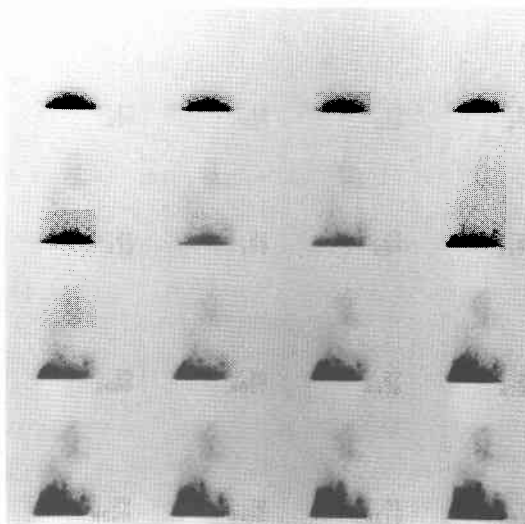
2. 末梢血中アイソトープのカウント

1) 横隔膜下投与群 (n=6)

HSA-D投与後30分、1時間、2時間、3時間、4時間における末梢血中アイソトープのカウントはそれぞれ1,933.4±160.8cpm, 4,866.7±776.8cpm, 15,750±

Fig. 5 ^{99m}Tc-HSA-D mediastinal lymphoscintigram from seventeen to thirty two minutes later after Douglas infusion

The heart had been observed from eighteen minutes later after the injection.

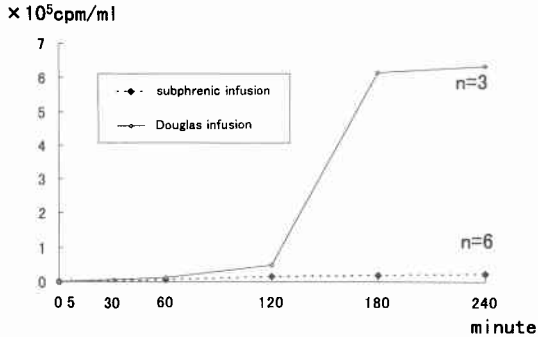


1,750cpm, 19,666.7±2,753.8cpm, 23,676.2±2,302.6cpmであり、投与後2時間以降の末梢血におけるカウントに大きな変化は認められず、末梢血中のHSA-Dの存在は微量であった(Fig. 6)。

2) ダグラス窩投与群 (n=3)

HSA-D投与後30分、1時間、2時間、3時間、4時

Fig. 6 Comparison of HAS-D count in peripheral blood between subphrenic infusion group and Douglas infusion group.



間における末梢血中アイソトープのカウントはそれぞれ $5,100 \pm 818.6$ cpm, $11,500 \pm 2,500$ cpm, $49,058.4 \pm 9,702.9$ cpm, $616,667.7 \pm 12,583.1$ cpm, $663,000 \pm 12,767.2$ cpm であり、投与後3時間まではカウントの経時的な上昇を示したが、その後、plateau となった (Fig. 6).

III. 考 察

横隔膜にはリンパ管の開口部である stomata が存在することは古くから知られており、木原⁹⁾は横隔膜リンパ系と腹腔内リンパ系との交通性について検討し、脈管外交通液路 extra vascular fluid pathway という概念を発表した。1960年以降になり、透過電子顕微鏡、走査電子顕微鏡を用いた研究によって脈管外交通液路が再確認され、その立体構造が明らかになった⁶⁾。横隔膜リンパ系は腹腔内リンパ系と交通しているだけでなく、縦隔リンパ系との交通性も考えられることから、Harold は骨転移を伴う乳癌患者に対して左側腹部を穿刺して腹腔内に ^{99m}Tc -sulfur colloid を投与することで縦隔リンパ節の描出に成功した⁷⁾。しかし、縦隔リンパ節を描出するために2~4時間も要するため実用的とは言い難く、その後、この領域における研究の報告例はまったくみられない。

これまでリンパシンチグラフィに多用されてきたのは、コロイド系のテクネシウム標識薬剤であるが、リンパ節転移の検出に際しては ^{99m}Tc -レニウム・コロイドを用いた場合では2~3時間、 ^{99m}Tc -HSA を用いた場合では1時間を要した⁸⁾。最近になり心筋プルーイメージング薬として開発されたテクネシウム血清アルブミン D (^{99m}Tc -DTPA-HSA) を用いたリンパシンチグラフィの有用性についての報告例をみ

る^{9)~11)}。 ^{99m}Tc -DTPA-HSA はバイファンクショナルキレート薬として強い結合能をもつ DTPA を介してテクネシウムを HSA と結合させることにより ^{99m}Tc -HSA に比べ in vivo での安定性に優れ、高い ^{99m}Tc 標識率を有する薬剤である。コロイドと異なり網内系細胞に貪食されずにリンパ流を上行し、リンパ節に一時停滞するため、リンパ系の動態を把握するのに有用であると言われている¹²⁾。また、短時間にかつ明瞭にリンパ系を検索でき再現性にも優れており、早期にはバックグラウンドの放射能が少ないためリンパ流の動態評価が容易であると言われている¹²⁾。そこで、我々は ^{99m}Tc -DTPA-HSA (HSA-D) を用いて縦隔リンパ系の検索を試みることにした。まず第1・2趾間に HSA-D を注射して行う通常のリンパ管造影を行ったが、縦隔リンパ節および腸間膜リンパ節はまったく描出されず、大動脈近傍のリンパ管と胸管のみが描出されただけであったため、HSA-D を腹腔内に投与することにした。

はじめに腹腔内投与を投与部位別に検討する。横隔膜下投与群において右側横隔膜下投与群と左側横隔膜下投与群を比較すると、両群ともに HSA-D 投与後早期に縦隔リンパ節が描出された。描出速度において両群間に差は認められず、全症例が横隔膜から左静脈角まで約10分程度で描出された。よって左右どちらの横隔膜下に投与しても同等の効果が得られるものと考えられた。

次に横隔膜下投与群とダグラス窩投与群とを比較する。ダグラス窩投与群では、HSA-D が腹腔内を拡散し横隔膜に達するまで縦隔リンパ節は描出されなかったが、横隔膜下投与群では速やかに縦隔リンパ節が描出された。このことより、縦隔リンパ系と腹腔内リンパ系の主な交通経路は横隔膜リンパ系であると考えられた。よって、漿膜よりこぼれ落ちた胃癌細胞が横隔膜の stomata より吸収され縦隔リンパ系を介して Virchow 転移の生じる可能性が考えられる。

Virchow 転移は、1889年に Troisier¹³⁾ が体表面に認められた腹腔内の癌の唯一の症候が、鎖骨上リンパ節の病変であった22例について述べた論文に用いられたのが最初であるが、この症候は乳癌から胸管に入った癌細胞が鎖骨上リンパ節に流着し、転移結節を形成したものと考えられていた。しかし、日常の臨床において高度進行胃癌ではしばしば Virchow 転移を認めるものの、大腸癌では高度進行癌であっても全く Virchow 転移を経験しないことより、別の転移経路の存在が考えられる。今回の検討では横隔膜の stomata

一縦隔リンパ系—鎖骨上リンパ節という経路の存在が明らかとなった。

つぎに、末梢血へのHSA-Dの移行の程度を横隔膜下投与群とダグラス窩投与群とで比較する。ダグラス窩投与群では早期より心臓が描出されたが、横隔膜下投与群では投与後1時間までは心臓が描出されなかった。また、末梢血に出現したHSA-Dのカウントを比較すると、投与後30分では横隔膜下投与群1,933.4±160.8cpm、ダグラス窩投与群5,100±818.6cpm、投与後1時間では横隔膜下投与群4,866.7±776.8cpm、ダグラス窩投与群11,500±2,500cpm、投与群2時間では横隔膜下投与群15,750±1,750cpm、ダグラス窩投与群49,058.4±9,702.9cpm、投与後3時間では横隔膜下投与群19,666.7±2,753.8cpm、ダグラス窩投与群616,667.7±12,583.1cpm、投与後4時間では横隔膜下投与群23,676.2±2,302.6cpm、ダグラス窩投与群663,000±12,767.2cpmであり、計測したすべての時間においてダグラス窩投与群の方が横隔膜下投与群より高かった。これらのことより、ダグラス窩投与群の方が横隔膜下投与群より腹膜による吸収の機会が高く、末梢血に移行しやすいものと考えられた。しかし、今回用いたアイソトープの量は1mlであり少量であったため、投与されたアイソトープが周囲に拡散せず横隔膜下に比較的局限していたが、多量の薬剤を横隔膜下に投与する場合には、下方の腹腔内に拡散するため末梢血に移行する濃度は高くなることが予想される。しかしダグラス窩投与群の投与4時間後の末梢血中アイソトープのカウントは663,000±12,767.2cpm(約3.0 μ Ci)であり、腹腔内に投与したHSA-Dが 740MBq (2.0 $\times 10^4\mu\text{Ci}$)であったことより、投与量の約 1.5×10^{-4} が1mlあたりの末梢血に移行したことになり、分子量にもよるが、腹腔内に投与された薬剤は末梢血に移行しにくいことが定量的に再確認された。

ところで、CDDP、5FUを用いたラットの実験より、大動脈周囲リンパ節内の抗癌剤濃度を高く維持するには横隔膜下に投与することが有用であることをこれまで発表してきたが¹⁴⁾、HSA-Dを横隔膜下に投与した症例で、横隔膜から腹部大動脈周囲リンパ節への移行が観察されたことより、横隔膜リンパ系と腹部大動脈周囲リンパ系の交通性がヒトでも考えられ、CDDP、5FUの横隔膜下投与の有用性がヒトでも示唆された。

今回、HSA-Dを横隔膜下に投与することで縦隔リンパ系の描出を試みたが、横隔膜リンパ系と縦隔リンパ系に密接な交通性を有することが判明した。CDDP、

5FUの吸収とアルブミンの経リンパ管吸収とを完全に同等には考えられないが、抗癌剤の腹腔内投与は腹腔内リンパ系だけでなく、縦隔リンパ系に対しても効力を有するものと考えられ、食道癌に対する補助化学療法として今後その応用が期待される。

なお、この論文の要旨は第34回日本癌治療学会(東京)、第83回日本消化器病学会総会(名古屋)にて発表した。

文 献

- 1) Allen L: On the penetrability of the lymphatics of the diaphragm. *Anat Rec* 124: 639-652, 1956
- 2) Allen L, Weatherford T: Role of fenestrated basement membrane in lymphatic absorption from peritoneal cavity. *Am J Physiol* 197: 551-554, 1959
- 3) Liley AW: Intrauterine transfusion of foetus in haemolytic disease. *Br Med J* 2: 1107-1109, 1963
- 4) 妹尾清一: ラットリンパ系の解剖学研究. 慈恵医大誌 96: 642-662, 1981
- 5) 木原卓三郎: リンパ系, リンパ組織系及び脈管外通路系調節機構. 天野重安編. 日本血液学会全書 2. 丸善, 東京, 1963, p415-434
- 6) 島田達生: 脈管外通路の構造と機能—腹腔と横隔膜リンパ管の交通—. *リンパ学* 18: 1-13, 1995
- 7) Atkins HL, Hauser W, Richards P: Visualization of mediastinal lymph nodes after intraperitoneal administration of ^{99m}Tc -sulfur colloid. *Nucl Med* 9: 275-278, 1970
- 8) 小林英敏: リンパ節シンチグラフィ. 永井輝夫, 佐々木康人編. 最新臨床核医学/臨床応用編, 朝倉書店, 東京, 1986, p491-497
- 9) Ohtake E, Matsui K, Kobayashi Y et al: Dynamic lymphoscintigraphy with ^{99m}Tc -human serum albumin. *Radiat Med* 1: 132-136, 1983
- 10) 末松 徹, 吉田祥二, 小河幹治ほか: ^{99m}Tc -DTPA-HSAによる腸骨骨盤部リンパシンチグラフィの検討. *核医* 28: 785-789, 1991
- 11) 菊池みかる, 高橋恒男, 加藤邦彦ほか: ^{99m}Tc -DTPA-HSA(^{99m}Tc -HSA-D)リンパシンチグラフィにより診断できた原発性蛋白漏出性胃腸症の一症例. *核医* 30: 203-207, 1993
- 12) 高橋恒男, 菊池みかる, 小原東也ほか: 悪性腫瘍における ^{99m}Tc -DTPA-HSAリンパシンチグラフィの有用性の検討. *Radioisotopes* 41: 439-443, 1992
- 13) Troisier E: L'adenopathie sus-claviculaire dans les cancers de l'abdomen. *Arch Gen Med* 20: 129-138, 297-309, 1989

- 14) 河原秀次郎, 平井勝也, 青木照明: CDDP, 5-FU
横隔膜下投与における大動脈周囲および腸間膜リ

ンパ節内濃度に関する実験的検討. 日消病会誌
93: 789-796, 1996

Mediastinal Lymphoscintigraphy after Intraperitoneal Injection of ^{99m}Tc -HSA-D

Hidejiro Kawahara, Katsuya Hirai, Teruaki Aoki,
Sumio Takayama and Yutaka Mori*
Department of Surgery and Department of Radiology*,
The Jikei University School of Medicine

An intraperitoneal injection tube was inserted into the abdominal cavity (right subphrenic lesion 3, left subphrenic lesion 3, Douglas pouch 3) in patients with recurrent gastric cancer and those receiving non curative resection. ^{99m}Tc -HSA-D, 1 ml (740 MBq) was administered through the tube. After the injection, lymph flow dynamics was observed with a scinticamera. In the subphrenic injection group, there was no significant difference in the mediastinal lymphography between right and left subphrenic injection. In that group, mediastinal lymphography had been observed promptly after the administration. However, in the Douglas injection group, until ^{99m}Tc -HSA-D reached the diaphragm no mediastinal lymphography was observed. The HSA-D count in the peripheral blood increased in the Douglas injection group but it remained low in the subphrenic injection group. Therefore it is conceivable that the main pathway was the diaphragm lymphatic system between the intraabdominal lymphatic system and the mediastinal lymphatic system. And intraperitoneal administration of the anticancer agent may not only have a sufficiently effect on the intraabdominal lymphatic system but also on the mediastinal lymphatic system. Especially subphrenic injection is very useful because concentration of the agent in peripheral blood may be held at a low level.

Reprint requests: Hidejiro Kawahara Department of Surgery, The Jikei University School of Medicine
3-25-8 Minato-ku, Nishishinbashi, 105-0003 JAPAN
