日消外会誌　33（5）：579～583，2000年

原　著

アシアロ糖蛋白処理能のパラメータを用いた肝切除術式の選択

熊本大学第2外科[1)]，荒尾市民病院外科[2)]，同　放射線科[3)]
富安真二朗[1)]　広田　昌彦[1)]　大嶋　寿海[2)]
坂本　祐二[3)]　山崎　勝美[2)]　小川　道雄[1)]

慢性肝炎，肝硬変を合併した外科疾患患者，特に肝切除対象例の手術適応や術式の決定に，ICG-R_{15}値が広く用いられている．しかし，ICG-R_{15}は門脈―大循環シャントの存在によりその値が影響を受ける．門脈―大循環シャントの存在時にも肝機能評価が可能なように，門脈―大循環シャントの影響をあまり受けないアシアロ糖蛋白肝シンチグラフィーのパラメータ（LHL_{15}，HH_{15}）からICG-R_{15}の変換式を作成した．得られた変換式は以下のとおりである．

$ICG\text{-}R_{15}=105-LHL_{15}\times101$

$ICG\text{-}R_{15}=HH_{15}\times87-31$

決定係数が大きくばらつきの少ないLHL_{15}からの変換式の方が，より正確にICG-R_{15}値を推定できる．この式を用いてシャント存在例においても，シャントの影響を除外した本来のICG-R_{15}値を推定することができ，肝切除術式の選択に応用可能である．

はじめに

慢性肝炎，肝硬変を合併した外科疾患患者，特に肝切除対象例の手術適応や術式の決定において肝機能の把握は必須である．Indocyanine green（ICG）負荷試験における15分血中停滞率（ICG-R_{15}），血中消失率（ICG-K）が，手術適応や術式の決定に用いられている．ところがICG処理能は，高ビリルビン血症や門脈系―大循環系（portocaval：PC）シャントの存在により影響を受ける．PCシャント存在例では有効血流量が減少するため，ICGクリアランス値と実際の肝機能との間に解離がみられる．最近シャントの影響をあまり受けない肝機能検査法として肝臓のアシアロ糖蛋白（asialoglycoprotein：ASGP）の処理能をみるASGP肝シンチグラフィーが開発された[1)2)]．肝細胞膜表面に存在するASGPレセプターは，非還元末端の脱シアル化によりガラクトースが露出した血清糖蛋白糖鎖を認識して肝細胞内に取り込む[3)4)]．肝細胞に存在するASGPレセプターの数は，肝疾患において減少することが報告されている[5)～9)]．ASGPレセプターに特異的に認識される^{99m}Tc-galactosyl human serum albumin（^{99m}Tc-GSA）を用いて，肝機能評価をするのがASGP肝シンチグラフィーである．ASGP肝シンチグラフィーにおける肝機能パラメータからICG-R_{15}への変換式を作成し，シャント存在例における手術適応や術式決定の指標を作成することを目的とした．

対象と方法

荒尾市民病院においてASGP肝シンチグラフィーとICG負荷試験をほぼ同時期に施行した169症例を対象とした．平均年齢は60.3歳（17歳～83歳）で，その内訳は**Table 1**の通りであった．ASGP肝シンチグラフィーにおける肝機能パラメーターである肝集積率（LHL_{15}：15分後における心臓と肝臓のカウントの和に対する肝臓のカウント比）および血中消失率（HH_{15}：3分後と15分後の心臓のカウントの比）[10)]とICG-R_{15}と，を比較した．なお，検査前にASGP肝シンチグラフィーとICG負荷試験の肝機能評価としての意義を説明し，検査施行に関して同意を得た．

Table 1　Patients ’profile

Disease	Number of cases（%）
Hepatoma	46（27%）
Liver cirrhosis without hepatoma	42（25%）
Chronic hepatitis	23（14%）
Metastatic liver cancer	7（4%）
Bile duct cancer	4（2%）
Miscellaneous	48（28%）
Total	169（100%）

＜2000年1月26日受理＞別刷請求先：小川　道雄
〒860-8556　熊本市本荘1―1―1　熊本大学第2外科

Fig. 1　Relationship between ICG-R_{15} and LHL_{15}.
ICG-R_{15} and LHL_{15} from all patients were plotted. Closed circles showed the data which actual ICG-R_{15} was larger than calculated ICG-R_{15} plus 1.96SD.

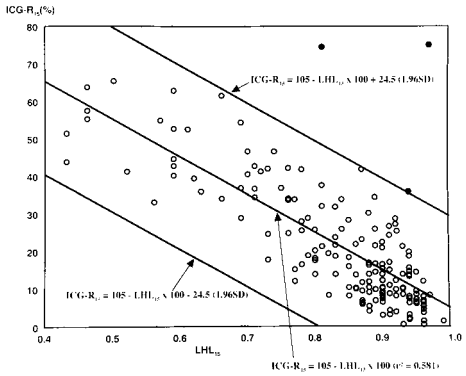
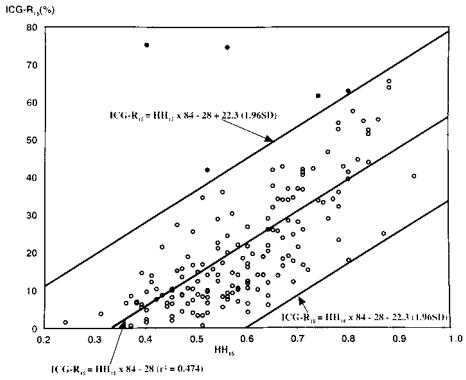


Fig. 2　Relationship between ICG-R_{15} and HH_{15}.
ICG-R_{15} and HH_{15} from all patients were plotted. Closed circles showed the data which actual ICG-R_{15} was larger than calculated ICG-R_{15} plus 1.96SD.



ICG 負荷試験では，ICG(0.5mg/kg 体重)の静注後，15分後の血液サンプルから R_{15}を求めた．ASGP 肝シンチグラフィーでは，^{99m}Tc-GSA（185 MBq）を静注後，心臓および肝臓の放射活性を記録し，LHL_{15}およびHH_{15}を算出した．LHL_{15}および HH_{15}と ICG-R_{15}間の散布図をそれぞれ作成し，回帰直線式を求めた．さらに，実際の ICG-R_{15}が，この回帰直線式を変換式として用いて求めた ICG-R_{15} '値に近似せず，変換式で求めた ICG-R_{15} '＋1.96×standard deviation（SD）の範囲からはずれている症例を除き，改めて回帰直線式を求めた．この新たな回帰直線式を LHL_{15}，HH_{15}から ICG-R_{15} 'を求めるための変換式とした．

結　果

LHL_{15}と ICG-R_{15}および HH_{15}と ICG-R_{15}間の散布図をそれぞれ作成した(**Fig. 1，2**)．回帰直線式は，それぞれ以下のとおりであった．

ICG-R_{15} '=105－LHL_{15}×100（r^2=0.581）

ICG-R_{15} '=HH_{15}×84－28（r^2=0.474）

決定係数（r^2）はそれぞれ0.581および0.474であり，LHL_{15}と ICG-R_{15}間に負の相関関係，および HH_{15}と ICG-R_{15}間に正の相関関係を認めた．

実際の ICG-R_{15}がこの回帰直線式を変換式として用いて求めた ICG-R_{15} '値に近似せず，ICG-R_{15} '±1.96×SD の範囲からはずれている症例は 6 例（3.6%）であった．これらは PC シャントの存在が確認された，あるいは PC シャントの存在が強く疑われる症例であった(**Table 2**)．

上記 6 症例を除いて改めて，散布図を作成し，新たな回帰直線式を求めた(**Fig. 3，4**)．以下の新たな回帰直線式を LHL_{15}から ICG-R_{15}，および HH_{15}から ICG-R_{15}への変換式とした．

ICG-R_{15} '=105－LHL_{15}×101

ICG-R_{15} '=HH_{15}×87－31

r^2はそれぞれ0.736および0.629であり，当初の変換式（回帰直線式）より相関度の上昇を認めた．

考　察

ICG 負荷試験は従来より外科手術時などに，肝機能検査として広く用いられている．ICG 処理能の悪化は肝細胞傷害の程度と有効肝血流量の減少に由来することや，炎症所見よりも小葉改築傾向やグリソン鞘の線維化と相関することなどがこれまでに明らかにされている[11]．しかし ICG 負荷試験には，採血時間のずれによって値がばらつくこと，PC シャント存在例では，実際の肝機能に相当する検査値よりもかなり悪い値が得られること，などの問題点がある．前者に対しては ICG クリアランスメータなどを用いると誤差を小さくできる．ASGP 肝シンチグラフィーにより，PS シャントの影響をあまり受けない肝機能の指標を得ることができるが，ASGP 肝シンチグラフィーの指標で肝切除の適応が決定できるほどの症例の蓄積や研究はなく，PC シャント存在例の手術適応は ICG 処理能，凝固能，耐糖能血中ビリルビン値，血中アルブミン値，血小板数，腹水の有無などから総合的に判定しているのが現状である[12]．ASGP 肝シンチグラフィーとともに経直腸門脈シンチグラフィーを行いシャント率を測定することで，下腸間膜静脈系のシャントの評価ができ，多角的

Table 2 Clinical characterristics of 6 patients whose ICG clearance was much worse compared with clearance of asialoglycoprotein

Case	Age	Gender	LHL_{15}	HH_{15}	ICG-R_{15}(%)	Findings
1	43	M	0.97	0.40	75.3	Active chronic hepatitis, Slight splenomegaly
2	63	F	0.66	0.74	61.9	Liver cirrhosis, Hepatoma, Splenomegaly, Esophageal varices, Tumor emboli in the portal vein
3	72	M	0.94	0.55	36.1	Liver cirrhosis, Hepatoma, Esophageal varices
4	64	M	0.59	0.80	63.1	Liver cirrhosis, Hepatoma, Tumor emboli in the portal vein, Sick sinus syndorome
5	83	F	0.87	0.52	42.0	Liver cirrhosis, Splenomegaly, Gastric varices
6	51	M	0.81	0.56	74.8	Heart failure(post mitral and aortic valves replacement), Congestive liver dysfunction, Splenomegaly

Fig. 3 Conversion formula from LHL_{15} to ICG-R_{15}. ICG-R_{15} and LHL_{15} from 163 selected patients were plotted. Conversion formula of ICG-R_{15}=105－LHL_{15}×101 was established.

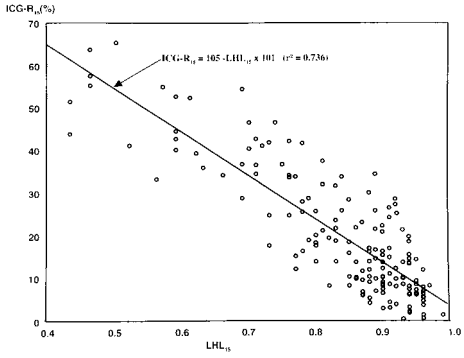
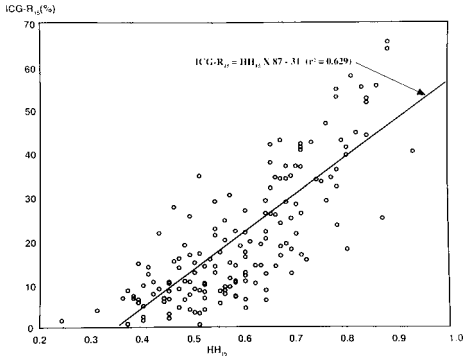


Fig. 4 Conversion formula from HH_{15} to ICG-R_{15}. ICG-R_{15} and HH_{15} from 163 selected patients were plotted. Conversion formula of ICG-R_{15}=HH_{15}×87－31 was established.



に解析することも可能ではあるが，肝機能を数値として表すことができない．

ASGP レセプターは哺乳類の肝実質細胞の類洞側細胞膜上表面上に存在し[13]，血清中のアシアロ糖蛋白を特異的に認識して，これを細胞内に取り込む働きをしている．肝障害例や肝疾患例では ASGP レセプター数の減少，高アシアロ糖タンパク血症をきたすことが知られている[9]．最近，合成アシアロ糖蛋白を放射標識した^{99m}Tc-GSA を用いて，肝の受容体イメージングおよび受容体量，すなわち肝実質機能総量とその分布を評価できるようになった[14)~18)]．ASGP 肝シンチグラフィーは，高ビリルビン血症や高胆汁酸血症によって ICG 負荷試験と同様に影響を受けるが，ASGP と ASGP レセプターとの反応は，血流律速ではなく PC シャントの影響を受けにくいとされている[3]．仮の回帰直線から解離していた 6 症例の臨床像は，事実，PC シャントが存在すると思われる症例がほとんどであり，いずれも ASGP 処理能の指標（LHL_{15}，HH_{15}）から変換式によって得られる ICG-R_{15} ’がより高値を呈していた．

その 6 症例を除き，ASGP 肝シンチグラフィーのパラメータから ICG-R_{15}値への新たな変換式を設定した．この変換式によって，PC シャントが存在する症例においても，PC シャントの影響を受けない ICG-R_{15} ’を推

Table 3　Application of LHL_{15} for the selection of operative procedure

Procedure	$ICG\text{-}R_{15}$(%)	LHL_{15}
Right lobectomy Trisegmentectomy	～10	0.95～
Right anterior segmentectomy Right posterior segmentectomy Left lobectomy	10～19	0.85～0.95
Subsegmentectomy Lateral segmentectomy	20～29	0.75～0.85
Limited resection	30～	～0.75

定可能になった．

現在，肝切除の適応と切除は，腹水の有無，血清ビリルビン値，血清アルブミン値，$ICG\text{-}R_{15}$，プロトロンビン時間，ヘパプラスチンテスト，血小板数，耐糖能を基準として総合的に決められているが[12]，その中で，$ICG\text{-}R_{15}$値が肝切除の術式決定の指標として広く用いられている[19]．我々も，これまで主にICG処理能に基づいて治療法を選択してきたが，今回得た変換式を用いて，ASGP肝シンチグラフィーのパラメータと可能な肝切除術式の対応表を作成すると**Table 3**のようになった．

以上，ASGP肝シンチグラフィーのパラメータ（LHL_{15}，HH_{15}）とICG-R_{15}とを比較し，LHL_{15}およびHH_{15}からICG-R_{15} ’への変換式を作成した．相関係数が大きくばらつきの少ないLHL_{15}からの変換式の方が，より正確にICG-R_{15} ’を推定できる．LHL_{15}からICG-R_{15} ’を求める簡便法として，ICG-R_{15} ’=105－LHL_{15}×100を用いると記憶もしやすいことから，治療戦略の決定に応用可能である．

文　献

1）Klingensmith WC, Johnson ML, Kuni CC et al：Complimentary role of Tc-99m-diethyl-IDA-and ultrasound in large and small duct biliary tract obstruction. Radiology **138**：177―184, 1981
2）Kato-Azuma M：Tc-99m-(Sn)-N-pylidoxylaminate：a new series of hepato-biliary imaging agents. J Nucl Med **23**：517―524, 1982
3）Hirota M, Sugi K, Inoue M：Asialofetuin metabolism in animals with obstructive jaundice. Intern Hepatol Commun **3**：184―189, 1995
4）Ashwell G, Morell AG：The roll of surface carbohydrates in the hepatic recognition and transport of circulating glycoproteins. Adv Enzymol **41**：99―128, 1974
5）Marshall JS, Williams S, Jones P et al：Serum desialylated glycoproteins in patients with hepatobiliary dysfunction. J Lab Clin Med **92**：30―37, 1978
6）Sobue G, Kosaka A：Asialoglycoproteinemia in a case of primary hepatic cancer. Hepatogastroenterology **27**：200―203, 1979
7）Marshall JS, Grenn AM, Pensky J et al：Measurement of circulating desialylated glycoproteins and correlation with hepatocellular damage. J Clin Invest **54**：555―562, 1974
8）Sawamura T：Clinical application of the measurement of surum asialoglycoproteins to estimate residual liver function in patients with chronic liver disease with or without hepatocellular carcinoma. Gastroenterol Jpn **20**：201―208, 1985
9）Sawamura T, Nakada H, Hazama H et al：Hyperasialoglycoproteinemia in patients with chronic liver disease and/or liver cell carcinoma. Gastroenterology **87**：1217―1221, 1984
10）河　相吉, 管　豊, 田中敬正ほか：99mTc-galactosyl serum albumin の血中消失補正肝摂取率 LHL/HH の肝機能指標としての有用性．核医 **30**：1333―1339, 1993
11）金井　泉：肝・胆道機能検査. 金井正光編. 臨床検査法提要．改訂第31版．金原出版，東京，1998, p1424―1425
12）田中　明, 猪飼伊知夫, 山岡義生ほか：拡大肝切除の適応と肝予備能評価．外科診療　**35**：1515―1521, 1994
13）Matsuura S, Nakada H, Sawamura T et al：Distribution of an asialoglycoprotein receptor on rat hepatocyte cell surface. J Biol Chem **95**：864―875, 1982
14）久保田佳嗣, 小島通真, 羽間　弘ほか：アシアロ糖タンパク―アシアロ糖タンパク受容体系を応用した新しい肝機能検査法の開発―第1報99mTc標識ネオ糖タンパクによる肝イメージングの検討．核医　**23**：899―905, 1986
15）河　相吉, 羽間　弘, 小島通真ほか：アシアロ糖タンパク―アシアロ糖タンパク受容体系を応用した新しい肝機能検査法の開発―第2報ネオ糖タンパクのクリアランス定量性の検討. 核医　**23**：907―916, 1986
16）羽間　弘，河　相吉，久保田佳嗣ほか：第3報99mTc標識ネオ糖タンパククリアランス曲線解析による肝機能検査法の検討．核医　**23**：917―926, 1986
17）工藤正俊, 藤堂影男, 池窪勝治ほか：肝細胞膜レセプター結合性放射性薬剤^{99m}Tc標識Galactosyl-

neoglycoalbumin による肝機能評価の基礎的臨床応用．核医 **24**：1653—1662, 1987
18）工藤正俊, 藤堂影男, 池窪勝治ほか：肝細胞膜表面 asialoglycoprotein receptor 結合性標識合成糖タンパクによる肝機能予備力診断能の評価．肝臓 **28**：1277—1286, 1987
19）幕内雅敏, 高山忠利, 長谷川博ほか：肝硬変合併肝癌治療の Strategy．外科診療 **29**：1530—1536, 1987

Estimation of ICG-R_{15} from the parameters of ^{99m}Tc-GSA liver scintigraphy and application for hepatectomy

Shinjiro Tomiyasu[1], Masahiko Hirota[1], Hisami Ohsima[2], Yuji Sakamoto[3], Katumi Yamazaki[2] and Michio Ogawa[1]
Department of Surgery II, Kumamoto University Medical School[1],
Department of Surgery[2] and Radiology[3], Arao City Hospital

The measurement of the clearance of indocyanine green（ICG）has been widely used for the indication and the selection of operative procedures when patients with chronic hepatitis and/or liver cirrhosis are undergoing hepatic resection.

The ICG clearance, however, is greatly influenced when patients are suffering from portocaval shunt.

Based on the data from 169 patients, the formulas for conversion of the parameters of ^{99m}Tc-galactosyl human serum albumin liver scintigraphy to ICG-R_{15} were established. The formulas are as follows.

$ICG\text{-}R_{15}=105-LHL_{15}\times 101$

$ICG\text{-}R_{15}=HH_{15}\times 87-31$

These formulas are useful for the selection of treatment strategy, especially for patients with portocaval shunt.

Key words：asialoglycoprotein, ^{99m}Tc-galactosyl human serum albumin, indocyanine green, portocaval shunt, hepatectomy

〔Jpn J Gastroenterol Surg 33：579—583, 2000〕

Reprint requests：Michio Ogawa Department of Surgery II, Kumamoto University Medical School
1-1-1 Honjo, Kumamoto-city, 860-8556 JAPAN