

^{99m}Tc-GSA シンチグラフィを用いた 肝障害度別換算 ICGR₁₅ による肝予備能の評価

北海道大学消化器外科・一般外科学分野

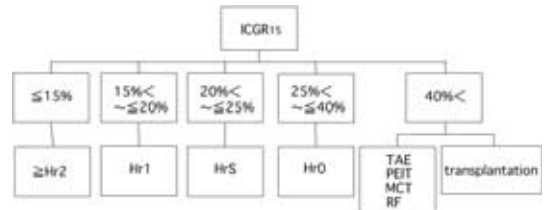
川村 秀樹 神山 俊哉 倉内 宣明 中川 隆公
蒲池 浩文 横山 良司 工藤 岳秋 下國 達志
松下 通明 藤堂 省

目的: ^{99m}Tc-GSA シンチグラフィから肝切除術式を選択するためのパラメータを得る簡便な方法の1つは ICGR₁₅ 値に換算することである。LHL15 値, HH15 値の特性を考慮した換算式をもとめた。**対象と方法:** 対象は1995年6月から2002年9月までに^{99m}Tc-GSA シンチグラフィと ICG 負荷試験を施行後, 肝切除を行った144例。LHL15 値, HH15 値と ICGR₁₅ 値との1次回帰式から換算式をもとめた。**結果:** LHL15 値, HH15 値と ICGR₁₅ 値にはそれぞれ有意な相関を認めたと(r = 0.585 p < 0.0001, r = 0.477 p < 0.0001), それほど強い相関ではなかった。^{99m}Tc-GSA シンチグラフィでは肝障害度が軽度の場合は HH15 値の, 高度の場合は LHL15 値の分散が大きくなる特性を認めたことから, 高い相関を得るために肝障害度別に分けた回帰式をもとめた。liver damage A では ICGR₁₅ = 114 - 108 × LHL15, B では ICGR₁₅ = - 41 + 103 × HH15 の変換式が得られ, 肝障害度別に分けない場合に比べて ICGR₁₅ 値との相関が高かった(r = 0.68 p < 0.0001)。**考察:** LHL15 値, HH15 値から ICGR₁₅ 値へ換算するための換算式をもとめる場合, 肝障害度別に分けた換算式を用いた方がよい。

緒 言

我々はこれまで肝腫瘍に対する術式を決定するための指標に ICGR₁₅ 値を用いてきた (Fig. 1)。しかし黄疸やシャントがある場合や採血時間の厳守がなされない場合などは信頼性がなくなるという問題があり, 最近では, より適切に術式を決定するために客観的肝機能検査である^{99m}Tc-GSA シンチグラフィも併用している。しかし, 術式を決定するために^{99m}Tc-GSA シンチグラフィから得られる情報をどのように解析するのが良いのかは一定の見解が得られていない^{1)~7)}。^{99m}Tc-GSA シンチグラフィから得られるデータから直接に切除可能範囲を決定することは術後肝不全が皆無に近い現在, それを検討することは不可能な状況である。LHL15 値または HH15 値と ICGR₁₅ 値との相関関係から得られる1次回帰式を用いて ICGR₁₅ 値に

Fig. 1 The algorithm of hepatic resection in Department of General Surgery, Hokkaido University
TAE : transcatheter arterial embolization, PEIT : percutaneous ethanol injection therapy, MCT : microwave coagulation therapy, RF : radiofrequency ablation



換算する方法が簡便な方法として報告があるが⁷⁾, 我々はさらに ICGR₁₅ 値との相関がより良好となるような LHL15 値, HH15 値の特性を考慮した換算方法を検討した。

対象と方法

1995年6月から2002年9月までに^{99m}Tc-GSA シンチグラフィおよび ICG 負荷試験を施行後, 肝

< 2003年7月23日受理 > 別刷請求先: 川村 秀樹
〒060 8638 札幌市北区北15条西7丁目 北海道大学消化器外科・一般外科学分野

Fig. 2a Correlation between LHL15 and ICGR₁₅
 Fig. 2b Correlation between HH15 and ICGR₁₅

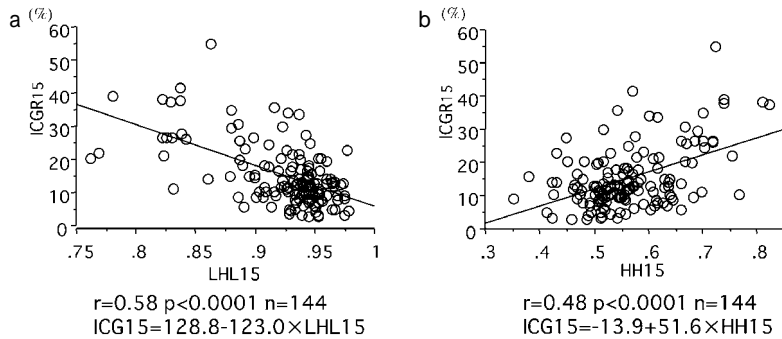
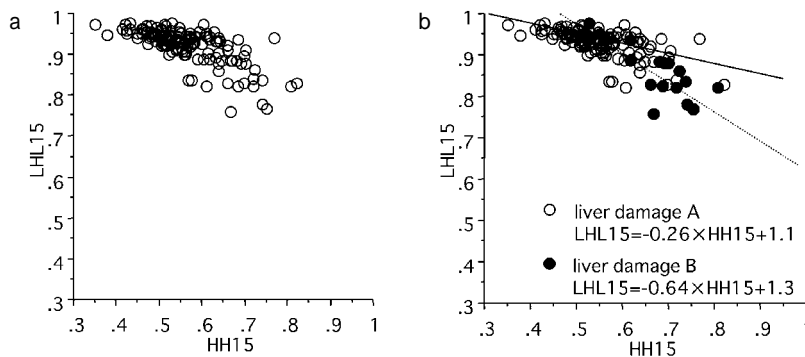


Fig. 3a Relation between LHL15 and HH15
 Fig. 3b Correlation between LHL15 and HH15 dividing into two groups (liver damage A and B).



切除を行った 144 例を対象とした。男性 104 例，女性 40 例。平均年齢 61.2 ± 9.48 歳。疾患内訳は肝細胞癌 117 例，胆管細胞癌 3 例，肝エキノコッカス症 9 例，転移性肝腫瘍 5 例，肝血管腫 3 例，胆管癌 5 例，肝内結石 1 例，胆嚢癌 1 例。肝癌取り扱い規約（第 4 版）に則った肝障害度は liver damage A 124 例，liver damage B 20 例，damage C 0 例。術式は亜区域切除以下 53 例，区域切除 20 例，2 区域切除 37 例，2 区域以上の切除 34 例。^{99m}Tc-GSA シンチグラフィの解析は LHL15 値，HH15 値を用いた。肝切除率は術前の CT 画像上に切除予定線を引き，切除予定部の非腫瘍部分の面積を積算することにより計算した。統計学的解析は回帰分析および t-test を用い， $p < 0.05$ を有意差有

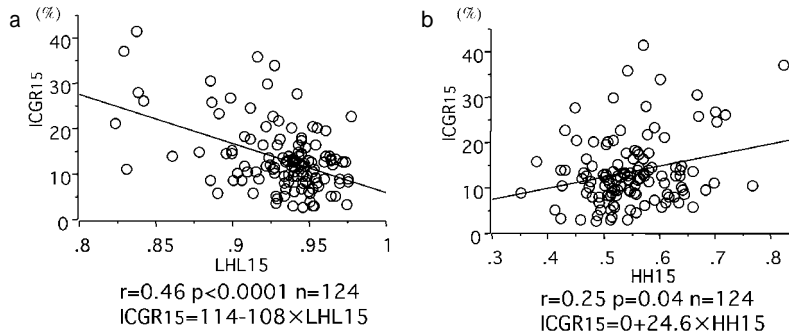
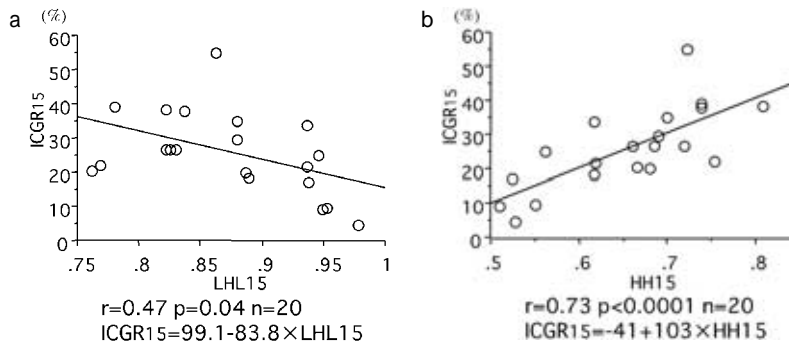
りとした。

結 果

1) LHL15 値，HH15 値と ICGR₁₅ 値の相関関係
 LHL15 値，HH15 値と ICGR₁₅ 値の間にはそれぞれ有意な相関が認められた ($r = 0.585$ $p < 0.0001$, $r = 0.477$ $p < 0.0001$) (Fig. 2a, 2b)。しかし，それぞれの相関係数は $r = 0.585$, $r = 0.477$ と強い相関は得られなかった。

2) LHL15 値と HH15 値の関係

LHL15 値と HH15 値との関係は有意な逆相関を示すが ($r = 0.707$, $p < 0.0001$)，その関係は直線的ではなく曲線を描いていた (Fig. 3a)。Fig. 3b は Fig. 3a を肝障害度 (liver damage A, B) で区別した図であり，それぞれの回帰直線の傾きは大きな

Fig. 4a Correlation between LHL15 and ICGR₁₅ in cases of liver damage AFig. 4b Correlation between HH15 and ICGR₁₅ in cases of liver damage AFig. 5a Correlation between LHL15 and ICGR₁₅ in cases of liver damage BFig. 5b Correlation between HH15 and ICGR₁₅ in cases of liver damage B

違いをみとめた。

3) liver damage 別の LHL15 値, HH15 値 と ICGR₁₅ 値の相関

liver damage 別に LHL15 値, HH15 値と ICGR₁₅ 値との関係を見ると, liver damage A では HH15 値 ($r=0.25$) よりも LHL15 値 ($r=0.46$) の方が強い相関をみとめた (Fig. 4a, 4b)。1 次回帰式は $ICGR_{15}=114-108 \times LHL15$ であった。一方, liver damage B では LHL15 値 ($r=0.47$) よりも HH15 値 ($r=0.73$) の方が強い相関をみとめた (Fig. 5a, 5b)。1 次回帰式は $ICGR_{15}=-41+103 \times HH15$ であった。

4) 換算 ICGR₁₅ 値と ICGR₁₅ 値との相関

liver damage 別に分けて Fig. 2a の 1 次回帰式を用いて LHL15 値から ICGR₁₅ 値を換算した場

合 (Fig. 6a) と Fig. 2b の 1 次回帰式を用いて HH15 値から ICGR₁₅ 値を換算した場合 (Fig. 6b), および liver damage 別に分けて liver damage A では Fig. 4a の 1 次回帰式, liver damage B では Fig. 5b の 1 次回帰式から換算した場合 (Fig. 6c) の中で, 実測の ICGR₁₅ 値と最も相関が強かったのは liver damage 別に分けて換算した場合であった。

5) 換算 ICGR₁₅ 値, ICGR₁₅ 値と肝切除率との関係

実測の ICGR₁₅ 値と肝切除率との関係をあらわした Fig. 7a と, liver damage 別に LHL15 値, HH15 値から換算した ICGR₁₅ 値と肝切除率との関係を示した Fig. 7b はともに近似の形であるが, Fig. 7a では ICGR₁₅ 値が異常高値となる症例が存在した。図中の黒丸の症例は ICG 不耐症で実測値は

Fig. 6a Correlation between ICGR₁₅ and converted ICGR₁₅ calculated by the formula obtained from correlation between LHL15 and ICGR₁₅ (Fig. 2a)

Fig. 6b Correlation between ICGR₁₅ and converted ICGR₁₅ calculated by the formula obtained from correlation between HH15 and ICGR₁₅ (Fig. 2b)

Fig. 6c Correlation between ICGR₁₅ and converted ICGR₁₅ calculated by the formula according to the degree of liver damage (Fig. 4a and Fig. 5b)

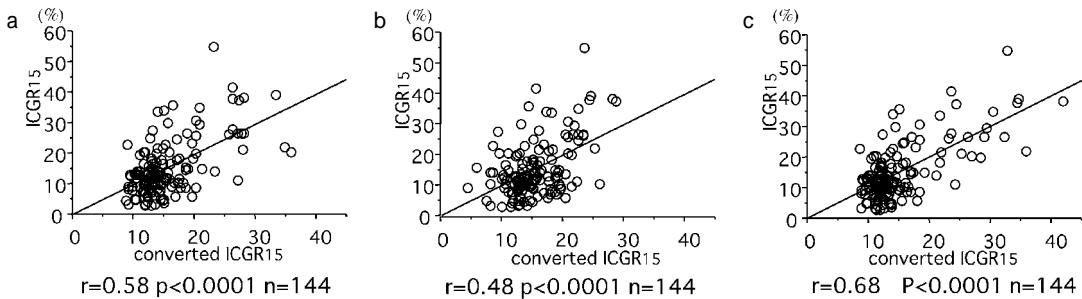
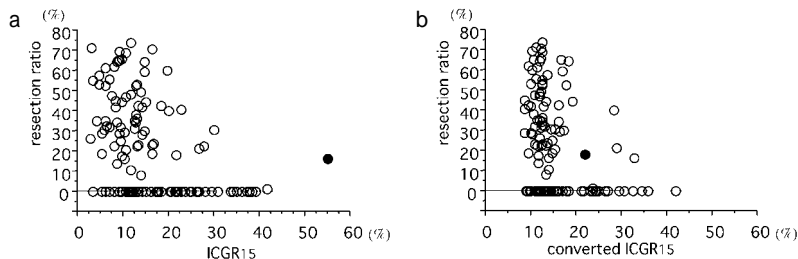


Fig. 7a Relation between resection ratio and ICGR₁₅.

Fig. 7b Relation between resection ratio and converted ICGR₁₅ calculated by the formula according to the degree of liver damage (Fig. 4a and Fig. 5b)



54.9%であったが、liver damageBでLHL15値0.862、HH15値0.627であり換算値では23.6%であったためHr1(切除率16.3%)を施行した。この症例は術後に肝不全の徴候なく順調に経過し、術後20日目に退院した。

考 察

肝予備能は肝切除術式を決定する際に最も重要な因子であり一般的にはICGR₁₅値が使用されている。しかし、黄疸やシャントがある場合や採血時間の厳守がなされない場合などは信頼性がなくなるため、他の客観的な肝機能検査から肝予備能を推測し術式を決定する必要がある。

^{99m}Tc-GSAシンチグラフィは肝細胞膜上に存在するアジア糖蛋白レセプターが肝細胞障害の程度に応じて減少することを利用した既存の検査法

とは異なった観点からの肝機能評価法である。そして急性および慢性肝障害において従来の肝機能検査と相関し、またシャントや黄疸の影響を受けないことから、その可能性が期待され急速に普及した⁸⁾⁻¹⁴⁾。また、^{99m}Tc-GSAシンチグラフィはICGR₁₅値とも相関をみとめることから肝予備能の指標としての可能性も検討され、各施設から肝予備能を予測するいくつかの方法が報告されているが一定の見解は得られていない¹⁾⁻⁷⁾。

肝予備能を評価するための解析法は大きく分けてコンパートメント解析とLHL15値、HH15値による簡便法があるが¹⁾⁻⁷⁾、当教室ではLHL15値およびHH15値を用いて^{99m}Tc-GSAシンチグラフィからの肝予備能評価を行っている。その理由は簡便であること、一般的に広く使用されてい

る解析法を用いた方が他施設で検討する際にも用いやすいことなどである。また ^{99m}Tc -GSA シンチグラフィーから得られるデータから直接に切除可能範囲を決定するためには ^{99m}Tc -GSA シンチグラフィーから得られるデータと肝切除率および肝不全発生の関係を検討する必要があるが、最近は術前評価や手術手技の進歩により術後肝不全は皆無に近く、それらを検討することが不可能な状況であるため、過去にさまざまな検討が行われている $ICGR_{15}$ 値に換算することで肝予備能の指標とした^{6,7)}。

LHL15 値, HH15 値から $ICGR_{15}$ 値を換算するには、それぞれの回帰分析から得られる回帰式を用いて換算することで可能であり、富安ら⁷⁾は肝切除術選択のパラメータに成りうると報告しているが、今回の検討では、それだけでは強い相関は得られなかった。そこで我々は LHL15 値, HH15 値の特性を考慮し、より強い相関が得られるような改善策を検討した。

本邦で施行された ^{99m}Tc -GSA シンチグラフィーの有用性に関する第3相臨床試験では LHL15 値と HH15 値の関係も検討されており、散布図でそれらは逆相関の関係にあるが直線的でなく曲線的であった¹⁵⁾。我々の検討においても手術症例が対象であるため、高度の肝機能障害例はないものの同様の結果であった。これは肝機能の良好な症例では HH15 値の分散が大きくなり、肝機能の不良な症例では LHL15 値の分散が大きくなるという特性があることを示していることから¹⁵⁾、LHL15 値や HH15 値を用いた解析は肝障害程度で分けて行った方が正確であると考えられる。Fig. 3b の LHL15 値と HH15 値の関係の散布図において liver damage A, B に分けた場合のそれぞれの回帰直線を見ると、2つの直線の傾きは大きく異なっていた。我々は LHL15 値, HH15 値の特性を反映させた換算式をもとめるにあたり肝障害程度別の解析に liver damage を用いるのは妥当と考えた。また肝癌取扱い規約の liver damage には $ICGR_{15}$ 値も含まれているが、 $ICGR_{15}$ 値のみでは liver damage の重症度は変更されないことから問題はないと考えた。

liver damage 別に分けて LHL15 値, HH15 値と $ICGR_{15}$ 値との相関関係を検討すると、liver damage A では LHL15 値の方が、liver damage B では HH15 値の方が相関が良好であった。よって liver damage 別に換算 $ICGR_{15}$ 値をもとめるために liver damage A では LHL15 値と $ICGR_{15}$ 値との回帰分析から得られた1次回帰式 ($ICGR_{15} = 114 - 108 \times LHL15$)、liver damage B では HH15 値と $ICGR_{15}$ 値との回帰分析から得られた1次回帰式 ($ICGR_{15} = -41 + 103 \times HH15$)を用いて算出した。liver damage 別に分けて換算した $ICGR_{15}$ 値と liver damage 別に分けずに換算した場合を比べると前者の方が強い相関が得られた。

今回の検討では $ICGR_{15}$ 値との相関がより良好となるような LHL15 値, HH15 値の特性を考慮した換算方法をもとめたが、実測の $ICGR_{15}$ 値と肝切除率との関係をあらわした Fig. 7a と得られた換算 $ICGR_{15}$ 値と肝切除率との関係をあらわした Fig. 7b は近似していた。また、Fig. 7b では $ICGR_{15}$ 値が異常高値を示す例が存在したが、換算 $ICGR_{15}$ 値から術式を決定し、術後肝不全をみとめず安全に肝切除を施行できた。このような症例では ^{99m}Tc -GSA シンチグラフィーの有用性が示された。

しかし ^{99m}Tc -GSA シンチグラフィーは関心領域の置き方や体格により誤差を生じる可能性があること¹⁶⁾、LHL15 値, HH15 値は全肝の肝機能検査であり、術後肝不全の発生において重要な残肝部分の機能を選択的に測定できないなどの問題点があることから¹⁷⁾、実際に ^{99m}Tc -GSA シンチグラフィーがどの程度肝予備能判定に有用であるのかは今後さらに症例を重ねていく必要があると考える。

最近、益々その有効性が認識されている ^{99m}Tc -GSA シンチグラフィーであるが、今回のような解析の工夫や、さらに最近では dynamic spect による肝区域ごとの解析も開発されてきており¹⁷⁾⁻¹⁹⁾、さらに有用性が高まる可能性があると思われる。

文 献

- 1) Ha-Kawa SK, Tanaka Y : A quantitative model of technetium-99m-DTPA-galactosyl-HSA for the assessment of hepatic blood flow and hepatic bind-

- ing receptor. *J Nucl Med* 32 : 2233-2240, 1991
- 2) 権 雅憲, 河 相吉, 上辻章二ほか: アシアロシンチを用いた肝細胞癌の切除術式選択. *日外科系連会誌* 22 : 45-49, 1997
 - 3) 長谷川伸, 國安芳夫, 新尾泰男ほか: ^{99m}Tc -GSA 肝シンチグラフィを用いた肝切除リスクの術前評価. *核医* 34 : 1119-1124, 1997
 - 4) 権 雅憲, 河 相吉, 上辻章二ほか: 肝切除症例の ^{99m}Tc -GSA(アシアロシンチ)を用いた術前肝予備能の検討. *臨外* 52 : 525-528, 1997
 - 5) Fujioka H, Kawashita Y, Kamohara Y et al : Utility of technetium-99m-labeled-galactosyl human serum albumin scintigraphy for estimating the hepatic functional reserve. *J Clin Gastroenterol* 28 : 329-333, 1999
 - 6) 内山勝弘: ^{99m}Tc -GSA 肝受容体シンチグラフィ肝予備能としての意義. *帝京医誌* 23 : 113-120, 2000
 - 7) 富安真二郎, 広田昌彦, 大嶋寿海ほか: 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. *日消外会誌* 33 : 579-583, 2000
 - 8) Ashwell G, Steer CJ : Hepatic recognition and catabolism of serum glycoproteins. *JAMA* 20 : 2358-2363, 1981
 - 9) Stockert RJ, Morell AG : Hepatic binding protein : The galactose-specific receptor of mammalian hepatocytes. *Hepatology* 3 : 750-757, 1982
 - 10) Vera DR, Krohn KA, Stadalnik RC et al : Tc-99m galactosyl-neoglycoalbumin : In vitro characterization of receptor-mediated binding. *J Nucl Med* 25 : 779-787, 1984
 - 11) Sawamura T, Nakada H, Hazama H et al : Hyperasialoglycoproteinemia In patients with chronic liver diseases and/or liver cell carcinoma. *Gastroenterology* 87 : 1217-1221, 1984
 - 12) Kudo M, Todo A, Ikekubo K et al : Receptor Index via hepatic asialoglycoprotein receptor Imaging : correlation with chronic hepatocellular damage. *Am J Gastroenterol* 87 : 865-870, 1992
 - 13) Kira T, Tomiguti S, Takahasi M et al : Correlation of ^{99m}Tc -GSA hepatic scintigraphy with liver biopsies In patients with chronic active hepatitis type C. *Radiat Med* 17 : 125-130, 1999
 - 14) 遠藤育世, 大橋健二郎, 福井 厚ほか: Tc-99m GSA による肝機能評価. *日画像医誌* 19 : 259-267, 2000
 - 15) 鳥塚莞爾, 河 相吉, 工藤雅俊ほか: 新しい肝機能イメージング剤 ^{99m}Tc -GSA の第3相臨床試験. *核医* 29 : 159-179, 1992
 - 16) 野口敦司, 長谷川義尚, 橋詰輝己ほか: ^{99m}Tc -GSA 肝摂取率の精度を高める方法の開発. *核医* 36 : 375-382, 1999
 - 17) 黄 義孝: ^{99m}Tc -GSA dynamic SPECT による局所肝予備能評価:(II)肝切除例における臨床的検討. *核医* 36 : 323-331, 1999
 - 18) Hwang EH, Taki J, Shuke N et al : Preoperative assessment of residual hepatic functional reserve using ^{99m}Tc -DTPA-galactosyl-human serum albumin dynamic SPECT. *J Nucl Med* 40 : 1644-1651, 1999
 - 19) Yamakado K, Matsumura K, Takasiba Y et al : Binding rate constant of Tc-99m DTPA galactosyl human serum albumin measured by quantitative dynamic SPECT. *Ann Nucl Med* 15 : 191-198, 2001

Preoperative Evaluation of Hepatic Function Reserve
by Converted $ICGR_{15}$ Calculated from ^{99m}Tc -GSA Scintigraphy

Hideki Kawamura, Toshiya Kamiyama, Nobuaki Kurauchi,
Takahito Nakagawa, Hirofumi Kamachi, Ryouji Yokoyama,
Takeaki Kudo, Tatsushi Shimokuni, Michiaki Matsushita
and Satoru Todo

Department of General Surgery, Hokkaido University Graduate School of Medicine

Purpose : To improve the accuracy of correlation between converted $ICGR_{15}$ from ^{99m}Tc -GSA Scintigraphy (LHL15, HH15) and $ICGR_{15}$, we searched for the formula based on the characteristic of LHL15 and HH15. **Materials and Methods :** Preoperative hepatic function reserve was evaluated by converted $ICGR_{15}$, calculated with a formula acquired from the correlation between HH15 and $ICGR_{15}$, or the correlation between LHL15 and $ICGR_{15}$. Subjects were 144 patients undergoing hepatectomy after ^{99m}Tc -GSA scintigraphy and indocyanine green retention test from June 1995 to September 2002. **Results :** Based on the fact that LHL15 is correlated with $ICGR_{15}$ in cases with better hepatic function reserve, and HH15 is correlated with $ICGR_{15}$ in cases with poorer hepatic function reserve. Two separate formulas were found in Liver Damage A and Liver Damage B to improve the correlation coefficient. $ICGR_{15} = 114 - 108 \times LHL15$ was found in cases with Liver Damage A, and $ICGR_{15} = -41 + 103 \times HH15$ in cases with Liver Damage B. **Conclusion :** $ICGR_{15}$ converted from these formulas related better to $ICGR_{15}$ than that from the formula acquired from all cases.

Key words : hepatic functional reserve, hepatic resection, GSA scintigraphy

[Jpn J Gastroenterol Surg 37 : 14 - 20, 2004]

Reprint requests : Hideki Kawamura Department of General Surgery, Hokkaido University Graduate School of Medicine

N15W7, Kita-ku, Sapporo, 060 8638 JAPAN
