



Title	198Au コロイドによる局所肝循環動態の研究
Author(s)	吉田, 祥二
Citation	日本医学放射線学会雑誌. 1971, 31(8), p. 913-927
Version Type	VoR
URL	https://hdl.handle.net/11094/15421
rights	
Note	

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

^{198}Au コロイドによる局所肝循環動態の研究

神戸大学医学部放射線医学教室 (指導 橋本和之教授)

吉 田 祥 二

(昭和46年5月31日受付)

Regional Hemodynamic Studies on Various Liver Diseases using ^{198}Au colloid

by

Shoji Yoshida

Department of Radiology, Kobe University School of Medicine

(Director: Prof. Kazuyuki Narabayashi)

Research Code No: 725*Key Words:* ^{198}Au colloids, Hemodynamics, Liver, hepatic blood flow, DRk

The hepatic uptake studies by means of ^{198}Au colloid were performed for the evaluation of the regional hepatic hemodynamics in 11 normal subjects and 119 patients with various liver diseases.

The regional hepatic uptake rates were measured in four definite areas over the liver, by using 400 channel multiscaler with four scintillation detectors.

The index of dispersion of regional hepatic uptake rate was determined as DRk by the author, which was derived from the standard deviation of uptake rates of ^{198}Au colloid in different areas. DRk represents an indicator of regional hemodynamic distortion. Some correlation was found between DRk and hepatic scan patterns, blood chemistry and histological findings. The estimation of comparative study of DRk was discussed in various liver diseases.

The following results were obtained.

- 1) Every regional hepatic uptake rate, measured with narrow tapered collimator, can be considered as an index of regional effective hepatic blood flow.
- 2) DRk was well correlated with increased splenic uptake in hepatic scan, abnormality of Ch E, A/G, BSP, and proliferation of connective tissue in portal tracts, indicating that lower value of DRk was observed in markedly proliferated stroma.
- 3) The index showed significant difference between liver cirrhosis and other liver diseases, especially even in diffuse liver diseases, which showed similar scan pattern, i.e. chronic hepatitis and liver cirrhosis, or metastatic liver cancer and some enlarged liver cirrhosis.
- 4) Regional hepatic uptake rate in the tumor bearing area or its surroundings is lower than that of the other part of the liver, demonstrating that the effective blood flow is lower in these tumor areas.

I. 緒 言

肝血流量測定には、現在臨的に Fick の原理を応用した方法、クリアランス法、及び稀釈法に

基いた三つの測定法が考えられる。

1945年 Bradley⁴⁾が Fickの原理に基づき、BSPを用いて肝静脈カテーテル法で最初に肝血流量

を測定した。その後、radiosotopeの開発と相俟つて、1954年 Vetter⁴⁰⁾ が臨床的にはじめて放射性金コロイド (^{198}Au colloid) を静注し、その末梢血中濃度を大腿部で計測し、肝血流量測定を行なった。この肝クリアランス法は手技が簡単のため、広く行なわれるようになった。

その後、この大腿部体外計測法に比して、肝臓上に検出器をおいて ^{198}Au コロイド肝摂取曲線を測定し、これより肝血流量を求める体外計測法が、よりよく肝血流量の指標となりうると考えられるようになった¹⁴⁾²⁴⁾²⁶⁾³⁰⁾³¹⁾³⁹⁾。本邦においても、永瀬²⁶⁾、上田³⁹⁾、松山²⁴⁾等により肝臓部体外計測による有効肝血流量測定法の改良が行なわれ、 ^{198}Au コロイド肝摂取率測定法は従来の肝静脈カテーテル法に代り、肝循環動態検査上重要な位置を占めるに至つた。

著者は各種肝疾患の肝循環動態解明の目的で、肝を局所循環の立場より眺め、新たに ^{198}Au コロイドの局所肝摂取率の散布度 (Dispersion of Regional hepatic uptake rate 以後 D Rk と略す) の概念を導入し、従来の方法を更に詳細に分析して、局所肝循環の微細な歪みを検出する方法を考案した。

この D Rk を肝シンチグラム、血液化学的肝機能検査、肝組織検査等の他の肝機能検査所見と比較しつつ、診断的意義について検討、考案を試みた。

II. 研究対象並びに研究方法

1. 測定対象

対象は昭和42年6月より昭和45年2月までの間に、広角コリメーターを用いて肝全体の ^{198}Au コロイド摂取率 (Liver uptake rate constant= K_L) を求め、引続きシンチグラムを得た 252例で、この中局所肝摂取率 (Regional hepatic uptake rate= $Rk_1 \sim n$) を同時に測定したものは 131例である。

又この 131例中剖検、試験開腹、腹腔鏡検査、肝生検、臨床経過等より診断のついた症例は 115例である。その内訳は急性肝炎10例、慢性肝炎22例、胆のう炎、胆石症5例、肝硬変症39例、Banti

氏症候群3例、脂肪肝4例、原発性肝癌10例、続発性肝癌12例、正常肝11例である。

2. 装置

従来の肝全体の ^{198}Au コロイド肝摂取率 (K_L 値) 測定は、広角コリメーターを用い島津製 AS-7 スペクトロメーターを用いた。

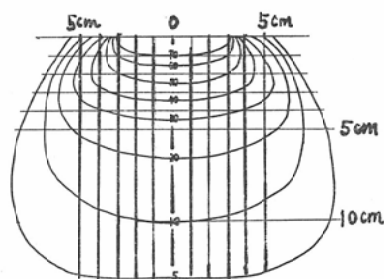


Fig. 1 Isoresponse curve obtained from the flat field collimator using ^{198}Au in water

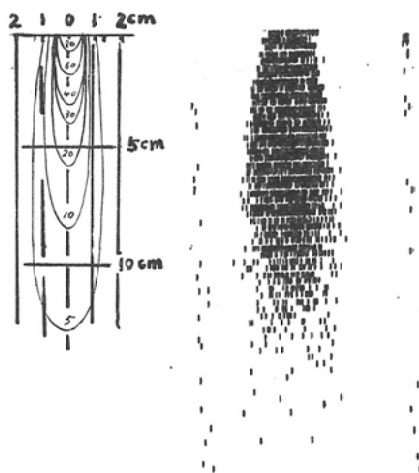


Fig. 2 Isoresponse curve obtained from the narrow-tapered collimator using ^{198}Au in water

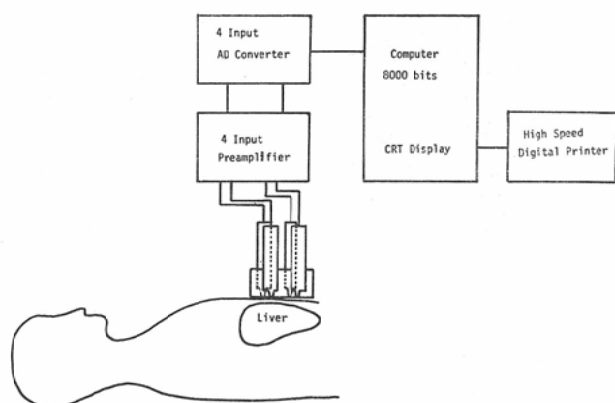


Fig. 3. Block diagram of 400 channel analyzer.

広角コリメーターの等感度曲線は図1に示す。一方局所肝 ^{198}Au コロイド摂取率 ($R_{k1} \sim n$) 測定には、狭角コリメーター、及び富士通製 400 channel analyzer, digital printer を用いた。尚 computer 処理を行なうに際しては、Facom 230—25中型 computer を使用した。

肝シンチグラムは、 $3\phi \times 2$ 時の NaI クリスタルを有するシンチスキャナーを用いて、測定条件を一定にして撮影した。

a. 400channel Analyzer²²⁾

これは富士通と共同試作したもので、4本のシンチレーションプローブからなる検出部を平行に動作させ、ブラウン管上にエネルギースペクトルを4現象同時に描出させ、又、マルチスケーラーモード法では、時間に対する計数率の変化を4現象同時に測定出来るよう作製した。記憶されたデータは、digital printer により、digital 表示や、recorder による記録も可能である。block diagram は図3に示す。digital 表示したデータは一部 computer で処理して局所肝摂取率 (R_{kn}) を求めた。検出器の NaI 結晶は $1 : \frac{3}{4} \phi \times 1$ インチのものを使用した。

b. Narrow tapered collimator

4本の検出器は4個の細いテーパードコリメーターをはめこんだ鉛ブロックに挿入し、コリメーターは内孔 $2\text{ cm}\phi$ 、外孔 $1\text{ cm}\phi$ 、長さ 1 cm にした。

このコリメーターの等感度曲線は図2に示す。

C. ダイナボット社製放射性金コロイド (^{198}Au コロイド)

^{198}Au コロイドはダイナボット社製の平均粒子径 $25\text{ m}\mu$ で、放射比活性 4 mCi/mg のものを用いた。

3. 測定方法

安静空腹時、仰臥位で患者に ^{198}Au コロイド $30\text{ }\mu\text{Ci}/0.3 \sim 0.5\text{ ml}$ を静注し、広角コリメーターを肝臓上におき、肝摂取曲線を記録した。肝臓上で飽和値になった時点で、狭角コリメーターを装置

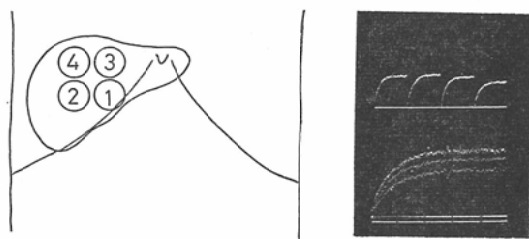


Fig. 4. Positions of detectors over liver and four regional hepatic uptake curves. (in normal liver)

した4本の検出器を肝臓上4個所に設置し、 $300\text{ }\mu\text{Ci}/0.3\text{ ml}$ 追加静注し、その集積曲線を記録した。4個所の測定部位は、正常肝及びびまん性肝疾患群では、図4左のように右鎖骨中線の延長線上で左右それぞれ2個をおいた。4個の各々の間隔は 6 cm とした。

この際、2回目のコロイド注入前に、これらの部位での各検出器よりの radioactivity を患者の

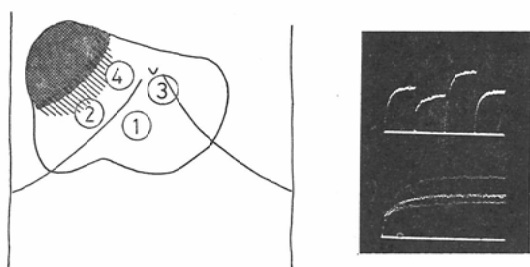


Fig. 5. Positions of detectors over liver and four regional hepatic uptake curves. (in liver diseases with space occupying lesion.)

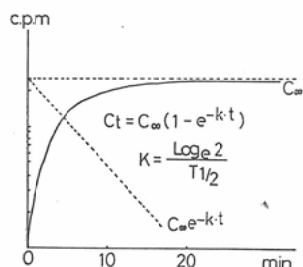


Fig. 6. Calculation of Rk (Regional hepatic uptake rate)

位置を動かして、あらかじめ確認しておき、検出器を固定した。こうして肝シンチグラムを施行する前に、4個のコリメーターの指向が肝臓上に正確にある事を確かめた。300 μ Ci/0.3ml 追加投与の際は、400channel, analyzer のブラウン管上に4個所の各々の ^{198}Au colloid 摂取曲線を図4右のように飽和値に達するまで測定した。引続いて全例について、肝シンチグラムを得、測定部位を再確認した。又肝シンチグラム上space occupying lesion を示す肝疾患については、シンチグラム撮影7日後に図5左のように打点欠損周囲と非欠損部とに、計4個の検出器をおき 300 μ Ci を注入し、図5右のような各部位における摂取曲線を測定し、局所肝摂取率を求めた。肝臓上で得られた摂取曲線は、ほぼ一相の exponential curve となり、図6に示す様に $C_t = C_\infty (1 - e^{-k \cdot t})$

但し $C_t = t$ 時における放射活性

C_∞ = 飽和放射活性

K = 定数 (uptake rate constant)

で表わされ、飽和値より毎分時の放射活性を減じ、その値を半対数表にプロットし、 $C = C_\infty / 2$

となる時間を $t^{1/2}$ とすると、 $K = \frac{\log_e 2}{t^{1/2}}$ の関係になり、これより K 値が求められる。

一方、digital printer に打出されたデータを用手法以外に、programming 過程に勾配法をとり入れた computer 処理を試み¹⁹⁾、 K 値を求め用手法と比較した。用手法による data 解析にあたっては、digital 量として肝除去率の比較的一定な2分～8分の値²⁴⁾を用いて計算を行なった。

4. ^{198}Au コロイド局所肝摂取率 (R_{k1-k4}) のばらつきの程度は、 R_{k1-k4} の標準偏差をもつて表わし、著者はこれを局所肝摂取率散布度 (Dispersion of Regional hepatic uptake rate = $D R_k$) とした。びまん性肝疾患群については、この $D R_k$ をもつて比較検討し、限局性肝疾患群については、特に腫瘍周辺部と非腫瘍部との局所肝摂取率の比較を行なった。

Table 1. Criteria of Liver Scan Pattern

Liver mottling	
(一)	: None
(±)~(+)	: Mild
(++)	: More marked with scattered holes
(+++)	: Liver only faintly visualized
Splenic uptake	
(一)	: None
(±)~(+)	: Less than liver uptake
(++)	: Equal to liver uptake
(+++)	: Greater than liver uptake
Bone marrow uptake	
(一)	: None
(±)~(+)	: Faint visualization
(++)	: More marked but less than liver uptake
(+++)	: Equal to liver uptake (Johnson, R.B. ²⁵⁾ modified)
Relative left lobe enlargement: a/b	
a	: The diameter from the upper apex of right lobe to lower edge.
b	: The diameter from the upper apex of left lobe to lower edge. (Y. Matsura ²³⁾)

5. 撮影された肝シンチグラムは、びまん性肝疾患群において表Iに示すような肝打点不整度、肝左葉、右葉径比²³⁾ (肝左葉腫大度)、脾影出現

度、骨髓影出現度の所見分類基準を用いた¹⁸⁾。

6. 対象とした血液学的肝機能検査は、総蛋白量、A/G 比、 γ -グロブリン量、TTT、CoR、総ビリルビン量、アルカリフォスファターゼ (AIP)、コリンエステラーゼ (ChE)、トランスアミナーゼ (GOT・GPT)、BSP排泄試験 (BSP) について肝血流指数測定値の前後1週間以内の検査成績を対象とした。

7. 一方対象とした肝組織所見は、肝生検組織切片で、(i) 肝細胞変性度、(ii) 星細胞増生度 (iii) グリソン鞘における細胞浸潤度、(iv) 結合組織の増生度の4項目について組織診断とは別に、それぞれその程度により無、軽度、中等度、高度の4段階に分類した。

Ⅲ 結果

1. 正常肝及びびまん性肝疾患における肝全体の¹⁹⁸Au コロイド摂取率 (KL 値) と局所肝コロイド摂取率 (R_{k1-k4}) との関係

同一症例において、広角コリメーターを用いて肝全体の¹⁹⁸Au コロイド摂取率 KL 値と引続いて

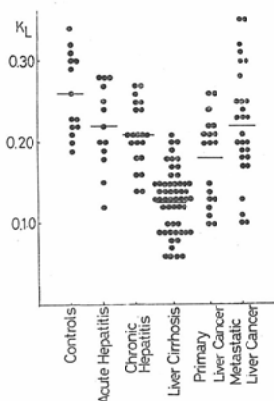


Fig. 7. KL (whole liver uptake rate) in various liver diseases.

測定した局所肝4個所でのコロイド摂取率 (R_{k1-k4}) の平均値 ($R_{k\mu}$) との相関関係をみると、図7、8に示すように $R_{k\mu}$ が KL 値よりやや小さい値を示すものがみられるが、相関係数 $r = +0.95$ ($P < 0.01$) の緊密な相関がみられた。(Fig. 9)

2. 各種肝疾患患者の肝全体の¹⁹⁸Au コロイド

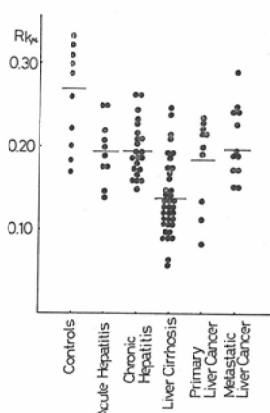


Fig. 8. $R_{k\mu}$ (mean regional hepatic uptake rate) in various diseases

摂取率 (KL 値)

これまでに多くの報告があるが、報告者により各疾患における KL 値にはかなりの差異がある⁷⁾ (14)(24)(26)(37)(38)(39)(42)。

ダイナボット社製¹⁹⁸Au コロイドにより求めた KL 値は、図8に示すように正常肝0.19~0.35 (0.26 ± 0.048)、急性肝炎0.12~0.28 (0.22 ± 0.050)、慢性肝炎0.14~0.27 (0.21 ± 0.038)、肝硬変症0.06~0.21 (0.13 ± 0.036)、原発性肝癌0.10~0.26 (0.18 ± 0.052)、転移性肝癌0.10~0.35 (0.22 ± 0.049) と疾患群により或程度 KL 値に傾向がみられるが、疾患群相互間にはかなりの KL 値のオーバーラップが認められた。只 KL 値が0.10以下の症例は2例の転移性肝癌を除くと全例が肝硬変症であつた。

3. 各種肝疾患における局所肝摂取率の散布度 (D Rk)

図10に示すように、縦軸に D Rk を plot すると、比較的よく疾患群を分離する事が出来た。即ち正常肝の D Rk は、0.002~0.008 (平均値 0.004)、急性肝炎 0.007~0.023 (平均値 0.014)、慢性肝炎 0.010~0.033 (平均値 0.018)、肝硬変症 0.001~0.010 (平均値 0.004)、原発性肝癌 0.011~0.033 (平均値 0.017)、転移性肝癌 0.013~0.040 (平均値 0.027) であつた。

びまん性肝疾患においては、肝炎群と肝硬変症とは D Rk 値 0.010を境にして、ほぼ区別され

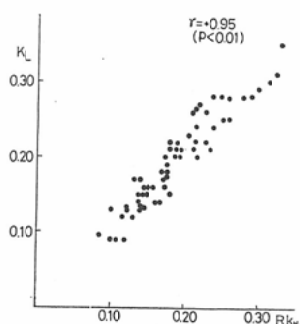


Fig. 9. Relationship between K_L (whole liver uptake rate) and $R_{K\mu}$ (mean regional hepatic uptake rate)

た。しかし急性肝炎と慢性肝炎とは明確な差異が認められず、ただ慢性肝炎群では、急性肝炎群に比して局所 ^{198}Au コロイド摂取率の部位的差の大きいものがみられた。又慢性肝炎群については、活動型、非活動型を肝臓病学会分類⁴⁷⁾に準じて分けてみたが、活動型でも $D R_k$ の大きいもの ($D R_k = 0.032$)、小さいもの ($D R_k = 0.010$) にわたっていた。しかし、いずれも肝硬変症にみられる $D R_k = 0.010$ 以下のような症例は殆んどみられなかった。症例は少なかつたが、胆のう炎、胆石症の患者では $D R_k$ は高値を示した。一方原発性肝癌、転移性肝癌では $D R_k$ は高値を示した。即ち原発性肝癌では肝硬変症を合併している例があり、 $D R_k$ はやや低値を示している症例もみられるが、それでもいずれも $D R_k$ は 0.010 以上であつた。又転移性肝癌群ではいずれも $D R_k$ は高値を示した。

4. 腫瘍周辺部と非腫瘍部における局所 ^{198}Au コロイド肝摂取率の比較

比較的単発の原発性肝癌10例中8例において、腫瘍周辺部の局所肝摂取率は図10に示すように、非腫瘍部に較べて低値を示した。しかし、肝硬変症合併の肝癌が多く、局所肝摂取率散布度 ($D R_k$) についてみると、肝硬変症自身が $D R_k$ が小さい為平均化されて腫瘍周辺部の局所摂取率の低下が $D R_k$ にあまり反映しない場合が生じた。

一方転移性肝癌12例については、シンチグラム上殆んどの症例が多発性の欠損像を示す為、特に

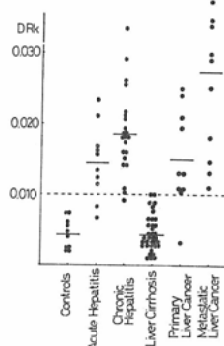


Fig. 10. $D R_k$ (Dispersion of regional hepatic uptake rate) in various liver diseases.

腫瘍部、非腫瘍部と検出器の位置を定める事が出来なかつたが、 $D R_k$ についてみると前述したように著しい高値を示し、局所肝摂取率の不均一性が認められた。

5. 局所 ^{198}Au コロイド肝摂取率の散布度 ($D R_k$) と肝シンチグラム所見との関係

びまん性肝疾患について、肝シンチグラム所見上、(i) 肝打点の不整度、(ii) 肝右葉・左葉径比、(iii) 脾影の出現、(iv) 骨髓像の出現の各項目と $D R_k$ と比較した。

図11に示すように、比較的有意の相関関係にあつたものは、肝打点の不整度、脾影の出現度、骨髓像の出現度であつた。肝左葉の相対的腫大度とは有意の相関関係はみられなかつた。

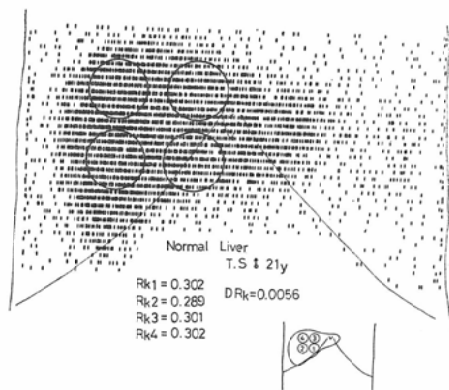


Fig. 11. ^{198}Au liver scan and $D R_k$ in normal liver ($D R_k = 0.0056$)

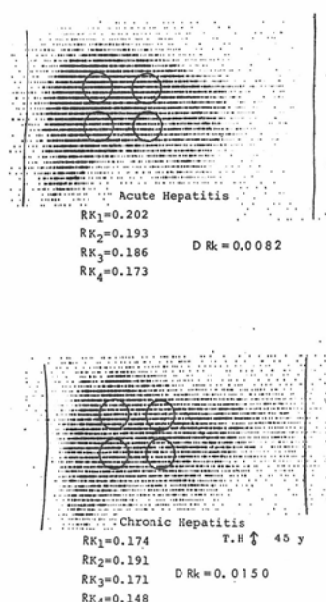


Fig. 12. ^{198}Au liver scans and D Rk in patients with acute hepatitis (D Rk=0.0082) and chronic hepatitis (D Rk=0.0150)

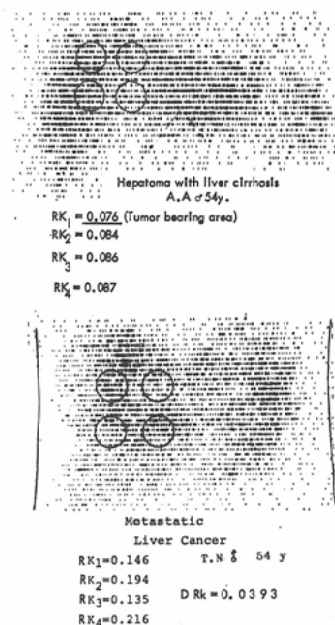


Fig. 14. Upper part shows ^{198}Au liver scan and decreased regional hepatic uptake rate in tumor-bearing area. (Hepatoma with liver cirrhosis). Lower part shows ^{198}Au liver scan and D Rk in patient with metastatic liver cancer. (D Rk=0.0393)

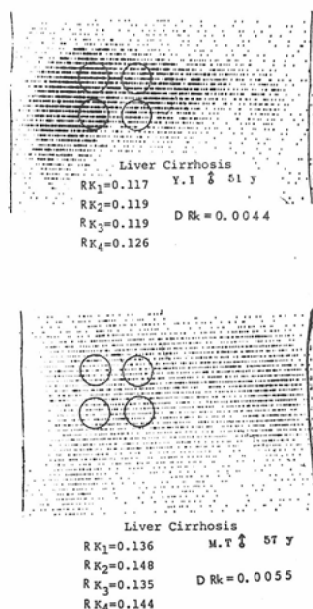


Fig. 13. ^{198}Au liver scans and D Rk in patients with liver cirrhosis, upper part (D Rk=0.0044) and lower part (D Rk=0.0055)

次にスキュンパターンに類似性がみられ、肝シンチグラム上鑑別困難であつた症例で、D Rk の比較を行なつて鑑別可能であつた症例を図12～図15に示す。図12、13は肝形態上腫大がみられ、特に肝左葉の腫大が著明な症例で肝形態上は鑑別し難い。図12上と図12下とは、脾影の出現度もよく似ておりシンチグラム上鑑別困難であるが、D Rk には有意の差がみられ、肝硬変症では著しい低値を示している。急性肝炎例図12上では前二者に比べて脾影の出現度は低く、若干 scan pattern は異なり、D Rk も肝硬変症とは異つていた。又図13下のように肝腫大が space occupying lesion を伴っているか否かを確定し難いときに、D Rk の比較をもつて肝腫瘍が存在しないことを推定した。

又図14はいずれも肝形態が horizontal liver の形を呈し、いずれも同程度の肝打点の不整 (liver mottling)、脾影の出現をみ、シンチグラム上の鑑別は困難であつた。しかし D Rk は肝硬変症では

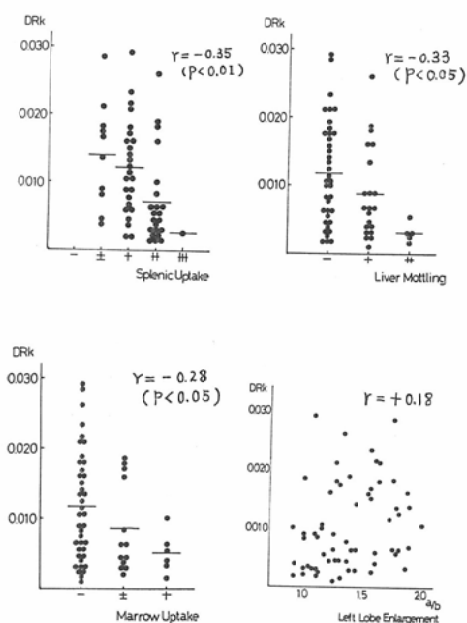


Fig. 15. Relationship between D Rk and scintigraphic findings. (i) Liver mottling. (ii) Splenic uptake. (iii) Bone marrow uptake. (iv) Relative left lobe enlargement: a/b

a: the diameter from the upper apex of right lobe to lower edge.

b: the diameter from upper apex of left lobe to lower edge.

慢性肝炎例に較べて著しい低値を示し、慢性肝炎例との鑑別が可能であつた。

一方図15はいずれも肝形態上全体に著しい腫大を呈して、肝左葉と脾臓影との境界を判明し難い。肝硬変症では肝の打点不整が強く、一部false positive 像¹⁷⁾を示しており、転移性肝癌における多発の Space occupying lesion との鑑別困難な事がある。D Rk を比較してみると、転移性肝癌例では著しく D Rk が大きく、肝硬変症との間には有意の差を認めた。

6. 局所肝摂取率散布度 (D Rk) と血液化学的肝機能検査所見との関係

びまん性肝疾患群において、図16～図18に示すように、D Rk と危険率1%以下で有意の相関関係がみられたものは、ChE (相関係数 $\gamma = +0.52$)、A/G (相関係数 $\gamma = +0.45$) であり、危険率5%以下で有意の相関がみられたのは、 γ -グロブリン

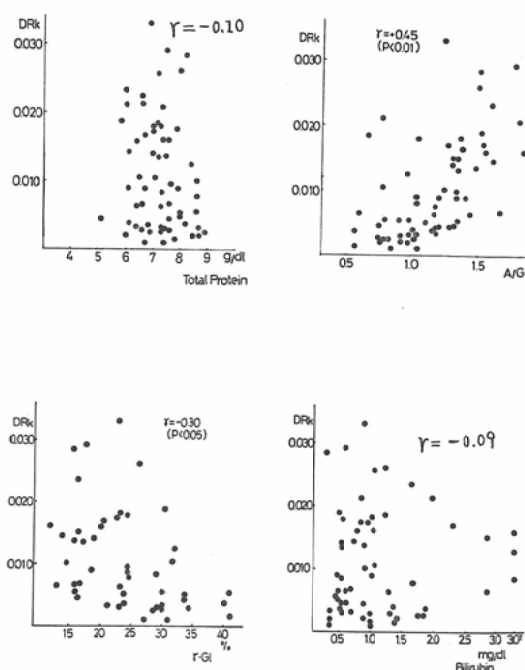


Fig. 16. Relationship between D Rk and liver function tests. (Total protein, A/G, γ -Globulin, Total bilirubin)

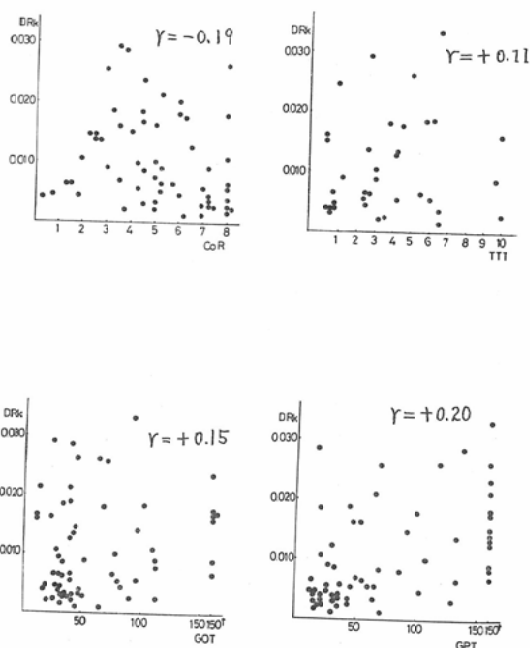


Fig. 17. Relationship between D Rk and liver function tests. (CoR, TTT, GOT, GPT)

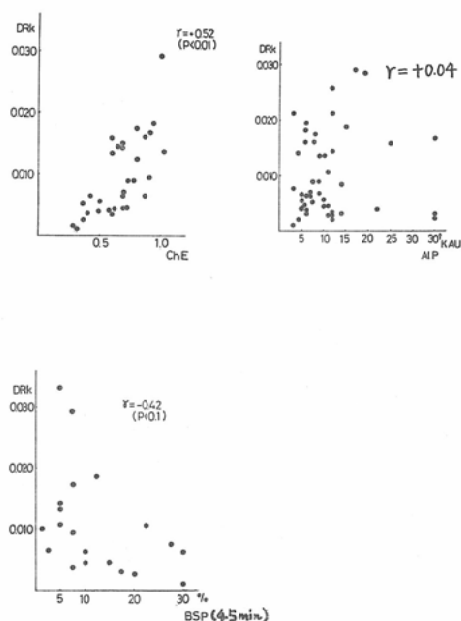


Fig. 18. Relationship [between D Rk and liver function tests. (Cholinesterase, Alkaline phosphatase, BSP)]

($\gamma = -0.30$) と B S P ($\gamma = -0.42$) であつた。そして他の総蛋白量, ビリルビン量, T T T, コバルト反応, G O T, G P T, アルカリフォスファターゼ等の各血液化学的肝機能検査成績とは有意の相関関係はみられなかつた。

7. 局所肝摂取率散布度 (D Rk) と肝組織所見との関係

特にびまん性肝疾患22例の肝生検組織切片について, 組織診断と離れて図19に示すような項目について検討してみると, 間質の結締組織増生度とはかなり緊密な負の相関関係にあり, 又間質の細胞浸潤とは軽度の正の相関関係がみられた。他の星細胞増生度と肝細胞変性度とはなんら相関は認めなかつた。

8. 局所肝摂取率の用手法及び computer 処理測定の比較

$Ct = C_{\infty} (1 - e^{-kt})$ の肝摂取曲線について, 用手法では graphic analysis により, 測定2分値から8分値までを片対数表にプロットする簡便法でK値を求め, 他方, computer 処理する段階で

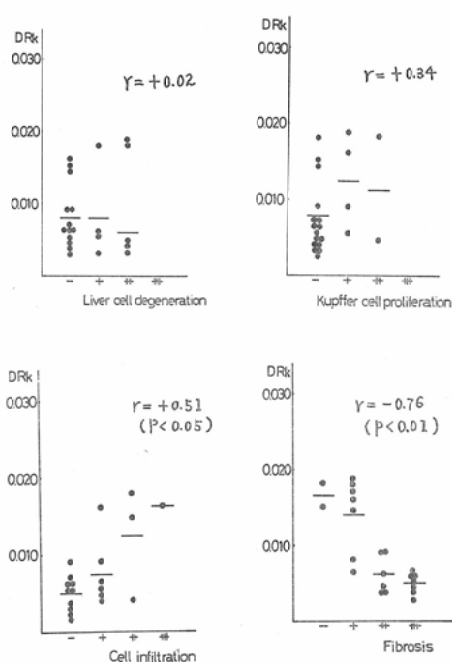


Fig. 19. Relationship between D Rk and histological findings of the liver.

- (i) Liver cell degeneration.
- (ii) Kupffer cell proliferation
- (iii) Cell infiltration of portal tracts
- (iv) Fibrosis of portal tracts

は勾配法 (Gradient method) を用いて, 肝摂取曲線全体を1相性の exponential curve と仮定し, computed value が実測値に最も適合するようなK値を定めているので, 用手法と厳密には若干絶対値は異ってくるわけであるが, 12例について

Table 2. Regional hepatic uptake rate (Rk) in tumor bearing area (Gothic type)

	Rk ₁	Rk ₂	Rk ₃	Rk ₄
S. A. ♂ 69y	0.210	0.217	0.239	0.224
Y. I. ♂ 56y	0.136	0.086	0.121	0.107
K. Y. ♂ 66y	0.195	0.216	0.243	0.201
A. A. ♂ 54y	0.076	0.084	0.086	0.087
K. M. ♂ 57y	0.240	0.193	—	—
S. U. ♂ 61y	0.200	0.190	0.204	0.174
S. K. ♂ 61y	0.220	0.240	0.225	0.249
K. S. ♀ 57y	0.083	0.100	0.100	0.097
T. O. ♂ 52y	0.142	0.193	—	—
Y. Y. ♀ 62y	0.142	0.135	0.119	0.144

て両者を比較してみると Table 2 のように非常に良い一致をみた。

考 案

現在臨床的に用いられている肝血流量測定法の中、Fickの原理に基き肝静脈カテーテルを用いて B S P, ガラクトース, インドサイアニン・グリーン (I C G) 等により測定する方法及び R I S A 脾注入による稀釈法がいずれも全肝血流量を測定しているのに反して, クリアランス法で求めた値は, コロイドの肝除去率を求めて補正しなければ真の肝血流量を表わしえない。しかし, クリアランス法により求めたコロイド血中消失率からは, sinusoid を通過する有効肝血流量が求められる。これは effective hepatic blood flow³⁸⁾ 或いは minimal hepatic blood flow³⁹⁾ と呼ばれている。

有効肝血流量を求める場合, 当初は末梢部に検出器をおいて測定した ¹⁹⁸Au コロイド血中消失率 K_P (以後 K_P と呼ぶ) より求めていたが, 肝臓上においた検出器により求めた肝摂取率 K_L (以後 K_L と呼ぶ) の方が有効肝血流量測定にはより有効であるとの多くの報告がみられる^{14) 24) 26) 30) 31) 39)}。

即ち, 同一症例において K_L と K_P とを比較した場合, 循環不全を有する症例或いは巨脾性肝硬変症等で K_P > K_L の関係にあり, この場合, K_P は肝臓以外の脾臓・骨髓等の因子が強く関与しておる。しかも粒子の大きさが 25mμ 前後のものではコロイドの摂取は肝臓が主役を演じており, 比較的一相性の exponential curve と解釈しやすい等の理由に基き, K_P 値よりも K_L 値をもつて有効肝血流量の指標とするのが適当である。

諸種肝疾患について有効肝血流量を比較する場合, この有効肝血流指数 K_L 値の比較をもつて十分代用できる。

既に多くの肝疾患と K_L 値との相関の報告がみられるが^{14) 24) 38) 39)}, 著者が行なつた両者の関係においても各種肝疾患群において, かなりの K_L 値の巾を示しており, 疾患群相互においても K_L 値の若干のオーバーラップがみられた。

一方著者の行なつた正常肝及びびまん性肝疾患における肝臓上 4 カ所において測定した局所肝摂

取率 R_{k1~k4} の平均値が, 同一症例の K_L 値と良く相関している事は, 局所の肝血流指数 R_{k1~k4} を比較する事が, 局所肝における部位的血行動態及びコロイド摂取動態の比較を意味していると考えられる。

一般に ¹⁹⁸Au コロイド肝摂取率の値に影響を与える因子を考えてみると, 肝血流量は当然大きな因子となりうるが, この他 (i) 全コロイド粒子の大きさ及び均一性, (ii) 注入コロイドの重量, (iii) コロイドの肝除去率, (iv) 肝網内系の機能等によつても影響を受ける²⁴⁾。

先ず注入コロイドについて考えてみると, 著者が用いたダイナボット社製 ¹⁹⁹Au コロイドが平均粒子径 25mμ と比較的大きく, しかも比較的均一化されており, 肝臓の R E S 系の摂取は比較的早い。又注入量も 2 回の注入で金コロイド重量にして 100μg 以下で, Vetter⁴⁾ の指摘する 250μg 越えておらず, R E S 系のブロックに就いては考える必要がない。

しかしコロイドの肝除去率は 1 回の灌流により Vetter⁴⁾ 等は 80~90% と上田³⁹⁾ 等は平均 40.5% と報告しており, かなりの相違がみられる。クリアランス法では 1 回の肝臓通過によつて完全に除去されとの仮定に基いて計測されているので, 肝除去率は 100% に近い程そのコロイド物質は肝循環動態測定上望ましいと言えよう。著者の用いた金コロイドは K_L 値及び粒子径よりみて, 肝除去率は Vetter の成績に近いものと思われる。

これらのコロイドの性状による肝除去率の差のみならず, 肝疾患群においては, 慢性肝炎に始つて肝硬変症, 肝癌群にいたるまで種々の程度の肝内或いは肝外 shunt の為, 当然疾患により, 或いは部位により肝除去率は異つていると考えられる。

一方 ¹⁹⁸Au コロイド肝摂取率決定にかなりの比重を占めていると思われる肝網内系機能について考察してみると, 肝網内系細胞がコロイドをとりこむのは代謝過程ではなく, 只 physical な過程によつており, stable な機能であり, 網内系のクリアランスは第一に肝血流量に依つていると言われ

ている一方⁹⁾、奥田²⁹⁾は金コロイドを用いる肝血流量測定は肝網内系機能を無視しては不可能であると述べている。現に肝疾患と肝網内系機能との関係をみると、上田³⁹⁾、Wagner⁴¹⁾によると肝炎のときの網内系機能はむしろ亢進しており、又肝硬変症のときは肝網内系機能は明らかに低下していると推論されている³⁾。一方、青木¹⁾は剖検肝組織より、肝癌及び転移性肝癌の周囲において網内系細胞は消失或いは萎縮変性が見られ、機能亢進の状態ではないと提唱している。

ここで ^{198}Au コロイド肝摂取率に最も影響を及ぼすのは、勿論肝血流量それ自身である。びまん性肝疾患で肝血流量の減少する原因は肝血管系の障害の他に、肝における再生結節、間質の線維化機転による機械的圧迫が十分考えられる。血管構築法の立場から Kelty²¹⁾ は肝硬変症の再生結節が肝静脈枝を圧迫する事実より、肝硬変症における肝内循環異常は、主に肝内肝静脈性の血流障害によっている事を明らかにした。又慢性肝炎においても島田等¹⁵⁾³⁵⁾³⁶⁾により血管構築法の立場から間質の線維化及び細胞浸潤が肝内循環に影響している事が解明された。

又有効肝血流量の観点からみると、肝内、肝外シャントも大きな比重を占めている。既に慢性肝炎の時期に門脈—肝静脈吻合が存在しており、肝硬変症ではこれに加えて、肝動脈—肝静脈吻合及び肝動脈—門脈吻合も著明である。一方肝腫瘍においては、Wartnaby⁴³⁾ が腫瘍領域で肝内シャントが存在する為、非腫瘍部に比して有効肝血流量の減少している事を肝静脈カテーテル法により証明している。

つぎに著者が測定した局所肝 ^{198}Au コロイド摂取率の部位的差の有無が何に起因しているかを考察する目的で、肝シンチグラム所見、肝機能検査所見及び肝組織所見の中で局所肝摂取率の散布度(D Rk)と比較的よく相関のみられた項目について検討してみる。

これまで肝シンチグラムの診断的価値が肝臓の space occupying lesion の有無に主眼がおかれていたが、これに加えて最近では放射性金コロイド

による肝シンチグラムにより、その形態等より或る程度びまん性肝疾患の診断が可能であるといふ多くの報告がみられる⁶⁾⁷⁾¹⁰⁾¹²⁾¹⁸⁾²⁰⁾²⁵⁾³²⁾³⁸⁾。びまん性肝疾患の鑑別診断の際、読影基準となるものは肝打点の不整、肝右葉萎縮及び肝左葉相対的腫大、脾臓影の出現度、骨髓像の出現度等である。

局所 ^{198}Au コロイド肝摂取率散布度(D Rk)とこれら各項目の全てとある程度の負の相関関係がみられたが、特に脾影、骨髓影の出現度とは有意的な相関がみられた。

びまん性肝疾患における脾影、骨髓影の出現機序は、いまだ定説がないが Doehner⁸⁾によると、肝の網内機能障害により脾臓の網内系が代償的に働くと考えており、Christie⁷⁾等は肝内外シャントによる肝内有効肝血流量の減少を重視している。

又三輪²⁵⁾等は実験的に脾影出現機序が、肝線維化に伴う肝血流量変化によつており、特に門脈圧亢進状態、シャントの形成が第1に起因している事をあげており、この他に、肝網内系細胞の貪食能の異常、脾の腫大等も考えられると述べている。

即ちびまん性肝疾患において、局所コロイド摂取率の散布度(D Rk)が、脾骨髓影の出現度の著明なもの程小さくなつていく。これは肝線維化増生に伴う肝内外シャント形成が強くなる程 D Rk が小さくなつていく事をうかがわせる。

一方、種々の血液学的肝機能検査法が今日行なわれており、最近では免疫グロブリンの測定によつても、かなりびまん性肝疾患の診断が行なわれている²⁷⁾。これら血液化学的肝機能検査成績と局所肝コロイド摂取率散布度(D Rk)とに相関関係がみられた ChE、A/G 比 (γ -グロブリンの増加)、B S P について考察してみると、ChE の減少は肝細胞の機能障害と関係があり、しかもかなり広汎な変性、壊死がない限り低下はみられない。それにも拘らず肝硬変症における ChE の低下は、むしろ肝の血行動態の異常によつている場合が多いともいわれている。

又 A/G 比の低下は間葉系の炎症反応としての

細胞浸潤と線維増生の程度を或る程度示唆している¹⁶⁾²⁸⁾³⁴⁾。

BSP試験の異常は肝細胞機能障害の他、或る程度肝血管系の変化、即ち門脈系あるいは肝静脈系の主として閉塞、短絡を示しているといわれている。これら肝機能検査の意義をあわせ考慮すると、間葉系の変化及びそれに引続いて起る肝血管系の変化が強い程、びまん性肝疾患における局所肝コロイド摂取率の散布度(D Rk)は小さくなっている。

肝シンチグラム所見及び血液学的肝機能検査成績の中、D Rkと相関関係のみられた各項目は、いずれも組織所見上のグリソン鞘における線維化の増生という現象によく関連を持っていた。

又この他、肝組織所見で間質の細胞浸潤の程度とD Rkとは若干ではあるが正の相関関係がみられ、細胞浸潤の強いもの程肝摂取率の部位的差の大きい傾向がみられた。

以上の事を考慮しながら肝疾患各々について、その肝局所コロイド摂取率の部位的差の有無の生ずる因子を検討してみると、前にも述べたように、びまん性肝疾患においては、部位的差が少なくなってくるのはよくそのグリソン鞘における線維の増生度に関連している。Braunstein⁵⁾は肝硬変症が進展してくると、病理組織学的にも小葉改築が完成し、部位的なfibrosisの程度の差がなくなってくる事が多いと報告している。即ち剖検肝組織で肝硬変症及び脂肪肝において、18カ所の部位の標本で間質のfibrosisの程度の部位的差の少ない事を述べている。

しかし慢性肝炎におけるこの種の報告は殆んどみられない。ただ慢性肝炎においては、間質の増生度、細胞浸潤等はかなりの部位的差がみられ、これが又慢性肝炎の特徴ともいわれている点を鑑がみると、慢性肝炎において局所コロイド摂取率に部位的差異を認めるのは、これら間葉系の反応が部位的に異っている為と考えられ、又これに加えて、網内系の機能の差異も十分考慮される必要があろう。

慢性肝炎の中でも、活動型では非活動型に比し

て、肝不全のKL値はやや低値を示す傾向がみられたが、局所肝コロイド摂取率散布度(D Rk)についてみると、一定の傾向はつかみ難いが、活動型の方が非活動型よりD Rkが大きい症例が多かった。

急性肝炎において、肝全体で測定したKL値が慢性肝炎の時のKL値より低値を示す場合があるが、この急性肝炎の時の有効肝血流量減少の理由として、肝細胞が水腫変性をきたして類洞を圧迫するためであろうといわれており、局所肝摂取率の部位的差を軽度認めるのは部位的に肝細胞変性度が異っている事によるか、或いはこれに加えて肝網内系機能の差異も考えられる。

一方原発性肝癌、転移性肝癌においては、本庄はその血行支配につき肝血管撮影、色素注入法等の多角的検索により、一般に肝癌の辺縁部や境界部の血流分布は極めて豊富で、腫瘍全体からみると肝動脈が優勢であるが、表層部には門脈血も入つて来ており、特にヘパトームでは門脈血の腫瘍への介入が多いと報告している。

又、Kien⁴⁴⁾等は実験的転移性肝癌において、やはり腫瘍血管増生は腫瘍のごく周辺部に輪状ないし網状の形態をとつてみられ、腫瘍中心部は無血管領域であると述べている。

しかし、著者が¹⁹⁸Auコロイドを用いて測定している肝血流量はsinusoidを通る有効肝血流量で、腫瘍増生血管の血流量については含まれない為、腫瘍周辺部における局所肝コロイド摂取率が低値を示すのは、むしろWartnaby⁴⁸⁾等が指摘しているように、著しいshuntの存在により肝除去率が非腫瘍部に比して著しく低下するため、有効肝血流量が減少してくるのである。多発性転移性肝癌でD Rkの大きいもの、腫瘍散在による部位的コロイド摂取率の低下の為と思われる。前述したように、¹⁹⁸Auコロイドによる肝シンチグラム所見より、びまん性肝疾患の鑑別診断がある程度可能であるという報告がみられるが、著者も診断の確定した諸種肝疾患群について肝打点の不整、脾影、骨髓影の出現、肝左葉の相対的腫大度等について、肝全体の¹⁹⁸Auコロイド摂取率KL値と

合わせ検討したが、図12, 13, 15に示すように脾影の出現度により或る程度の鑑別は可能であるが、Scan pattern 類似の場合がかなりみられる。

そこで著者はこれらの中で scan pattern に類似性のみられる肝疾患群について、D Rk の比較をする事により、ある程度鑑別診断が可能であり、シンチグラム作成前の段階として行ないうるので、シンチグラム読影の際の重要な情報と考えている。

一方局所有効肝血流指数 (Rk 値) を求める場合の測定誤差が当然問題になつてくるが、肝臓上の検出器で測定したコロイド摂取曲線 $C_t = C_\infty (1 - e^{-kt})$ よりKを求める場合、レコーダーに記録して処理すると、飽和値決定に際し誤差を生じ易く、また半対数表にプロットする際にもまた同様な事がおこる⁴⁶⁾。

そこで著者は digital printer に打ち出したデータをもとにK値を求めた。

一方これら症例の中15例について、computer処理したK値と用手法 (graphic analysis) により求めたK値と比較して、著しく良好な一致をみた。

又、肝臓上での検出器が肝外の compartment を測定していないかを確かめる目的で、測定摂取曲線を肝外の compartment $= Be^{-\beta t}$ を加えた数式 $C_t = C_\infty (1 - e^{-kt}) + Be^{-\beta t}$ としてデータを computer により計算したところ、二項目の肝外の $Be^{-\beta t}$ は殆んど無視しうる事実より、測定摂取曲線には narrow tapered collimator を使用した場合、肝臓以外の周囲の compartment は殆んど関与していないと考えられる。

シンチカメラ及び computer を動員して、on line 処理を行なう事により、これら肝臓の局所循環動態の比較という概念は、より一層肝疾患診断上重要な位置を占めるものと考えられる。

結 論

1. 狭角コリメーターにより測定した多数の局所 ^{198}Au コロイド摂取率 (R_{k1-kn}) は、それぞれ各部位におけるコロイド摂取能及び肝循環動態の指標となりうる。

2. 局所肝 ^{198}Au コロイド摂取率を部位的に比

較する指標である局所肝摂取率散布度 (Dispersion of Regional hepatic uptake rate = D Rk) は、びまん性肝疾患における肝シンチグラム所見上の脾影出現度、及び血液学的肝機能検査上の ChE, A/G, BSP と有意の相関関係がみられた。

そして、この D Rk により、肝臓の部位による間質線維化の程度、肝内外シャントの有無、肝網内系の機能等を或る程度推察しうる。

3. 肝組織所見上、間質の線維化の程度が強いもの程 D Rk は小さな値を示した。

4. 肝疾患群において、肝硬変症、急性肝炎、原発性肝癌、慢性肝炎、転移性肝癌の順に D Rk は大きくなつており、肝硬変症では D Rk は著しい低値を示し、他疾患との鑑別診断上 D Rk の比較は有意義である。

5. 腫瘍周辺部においては、非腫瘍部と比較して、局所 ^{198}Au コロイド肝摂取率は低値を示し、腫瘍及び腫瘍周辺部における有効肝血流量の低下がうかがわれる。

6. 肝スキャンパターンに類似性のみられるびまん性肝疾患相互の鑑別及び false positive 像を示す腫大型肝硬変症と多発転移性肝癌との鑑別の際、D Rk を比較する事により鑑別が或る程度可能となり、診断能の向上がはかられた。

(本研究の要旨は昭和45年3月21日、第29回日本医学放射線学会総会で発表した。)

稿を終るに臨み、御指導、御校閲を賜った楢林和之教授に深甚なる謝意を表します。

又本研究に対し多大なる御援助、御指導を賜った梶田明義博士、岡田聰博士並びに教室員各位の御協力に深く感謝するものであります。

文 献

- 1) 青木敏郎：剖検例による肝癌、肝腺腫及び肝結節性肥大病巣周囲の肝組織における小葉間葉性固定細胞の変化について、日病会誌, 51: 603—610, 1962.
- 2) 荒木嘉隆他：放射性ヨウ素標識 Rose Bengal 及び放射性金コロイドの Kinetics と肝機能検査への応用上の問題点、日本臨床, 23: 105—114, 1965.
- 3) Biozzi, G. et al.: Exploration of the phagocytic function of the RES with heat denatured human serum albumin labelled with ^{191}I and

- application to the measurement of liver blood flow in normal man and in some pathologic conditions. *J. Lab. & Clin. Med.* 51 (1958), 230—238.
- 4) Bradley, S.E. et al.: Estimation of hepatic blood flow in man. *J. Clin. Invest.* 24 (1945), 890—897.
 - 5) Braunstein, H.: Needle biopsy of the liver in cirrhosis. *Arch. Path.* 62 (1956), 87—95.
 - 6) Castell, D.O.: The 198Au Liver scan (An index of portal systemic collateral circulation in chronic liver disease. *The New England Journal of Medicine.* 275 (1966), 188—192.
 - 7) Christie, J.H.: The correlation of clearance and distribution of colloidal gold in the liver as an index of hepatic cirrhosis. *Radiology.* 88 (1967), 334—341.
 - 8) Deohner, G.A. et al.: Scintigraphy and portography. Their value in the diagnosis of liver diseases. *Radiology.* 74 (1953), 912—927.
 - 9) Fauvert, R.E.: The concept of hepatic clearance. *Gastroenterology.* 37 (1959), 603—616.
 - 10) Gheogheescu, B. et al.: Interpretation of scintigraphic changes during chronic hepatitis and cirrhosis of the liver. *Medical Radioisotope scintigraphy Vol I.* (1969), 517—532.
 - 11) 平山千里: 慢性肝炎 (臨床像の整理). *最新医学.* 21: 1789—1799, 1966.
 - 12) 平山千里他: 肝シンチグラムによるびまん性肝疾患の診断, *日本臨床.* 27: 514—518, 1969.
 - 13) 本庄一夫他: 肝癌の外科的治療の趨勢, *臨床外科.* 22: 1485—1491, 1967.
 - 14) M. Iio. et al.: The study on hepatic blood flow determination by 198Au colloid using devised recording method. *Jap. Heart. J.* 1 (1960), 17—36.
 - 15) 糸島達也: 肝組織構築法による肝循環動態の研究, *肝臓.* 10: 234—258, 1969.
 - 16) 市田文弘: 肝の生検所見と機能検査. *内科.* 21: 1004—1011, 1967.
 - 17) Johnson, P.M.: The false positive hepatic scan. *J. Nucl. Med.* 8 (1967), 451—460.
 - 18) Johnson, R.B. et al.: Liver scanning for detection of collateral circulation in liver diseases. *JAMA* 207 (1969), 528—532.
 - 19) 梶田明義, 中尾宣夫, 吉田祥二: 勾配法による Washout curve の解析, 第10回日本核医学会抄録集, *核医学.* 7: 260—261, 1970.
 - 20) 片山健志: 肝疾患シンチグラムの脾影出現について, *日本臨床.* 27: 89—93, 1969.
 - 21) Kelly, R.H.: The relation of the degenerated liver nodules to the vascular bed in cirrhosis. *Gastroenterology.* 15 (1950), 285—295.
 - 22) 前田征男他: 放射能を使った人体機能診断装置 FUJITSU 20: 693—702, 1969.
 - 23) 松浦康彦他: 肝硬変症の肝シンチグラムに関する臨床的考察, 第29回日本医放学会抄録集, 156—157, 1970.
 - 24) 松山迪也: 肝胆道系疾患における ^{198}Au コロイド法による肝循環の研究, *核医学.* 2: 99—110, 1965.
 - 25) 三輪清三: 肝シンチグラムの臨床と問題点, *診療.* 22: 946—956, 1969.
 - 26) 永瀬敏行: 放射性ゴールド ^{198}Au 膠液による肝血流量計測法並びにその臨床的応用に関する研究. *千葉医学会雑誌.* 35: 1888—1900, 1960.
 - 27) 織田敏次: 肝疾患における免疫グロブリンの変動, *日本臨床.* 24: 1606—1618, 1966.
 - 28) 織田敏次他: 肝機能検査法, 診断と治療, 57: 390—397, 1969.
 - 29) 奥田邦雄: 肝機能障害と網内系, *臨床科学.* 2: 13—23, 1966.
 - 30) Rankin, J.G.: Significance of alterations in extraction and distribution of colloidal chromic phosphate in patients with liver disease. *J. Lab. & Clin. Med.* 58 (1961), 920—926.
 - 31) Riddell, A.G. et al.: The measurement of liver blood flow with colloidal radiogold 198 Au. *Clin. Sci.* 16 (1957), 315—324.
 - 32) Rozental, P.: The hepatic scan in cirrhosis. *J. Nucl. Med.* 7 (1966), 868—877.
 - 33) Shaldon, S. et al.: The estimation of hepatic blood flow and intrahepatic shunted blood flow by colloidal heat-denatured human serum albumin labelled with ^{131}I . *Clin. Invest.* (1961) 1346—1354.
 - 34) 柴田 進: 肝機能テストと肝組織像との相関関係, *日本臨床.* 16: 716—722, 1958.
 - 35) 島田宣浩: 肝機能障害と肝循環障害, *臨床科学.* 2: 3—12, 1966.
 - 36) 島田宣浩他: 慢性肝炎に関する研究 (特に肝循環動態を中心にして) *日本内科学会雑誌.* 50: 34—41, 1961.
 - 37) 清水淑文: 消化管手術前後における肝循環動態の変動に関する研究, *日本外科学会雑誌.* 70: 516—559, 1969.
 - 38) 鳥塚莞爾: 肝シンチグラムと肝ラジオアイソトープ機能検査との関係, *日本臨床.* 27: 564—572, 1969.
 - 39) 上田英雄他: 肝循環総説, 呼吸と循環, 11: 484—497, 1963.
 - 40) Vetter, H. et al.: The disappearance rate of colloidal radiogold from the circulation and its application to the estimation of liver blood flow in normal and cirrhotic subjects. *J. Clin.*

- Invest. 33 (1954), 1594—1602.
- 41) Wagner, H.N.: Studies of the reticuloendothelial system. Changes in the phagocytic capacity of the RES in patients with certain infections. J. Clin. Invest. 42 (1963), 427—434.
- 42) Wakisaka, et al.: Symposium on methods for the study of hepatic circulation. Hepatic circulatory disturbance in liver diseases. "198 Au colloid clearance and liver cell clearance in hepatic injuries" 27th annual meeting of Japanese circulation society, 1963.
- 43) Wartnaby, K.M. and Sherlock, S.: Hepatic blood flow in patients with tumors of the liver. Gastroenterology. 44 (1963), 733—739.
- 44) Lien, W.M. et al.: The blood supply of experimental liver metastasis. Surgery. 68 (1970), 334—340.
- 45) 山崎統四郎：肝シンチグラム所見と肝機能検査成績との関連並びにその診断学的意義に関する研究，日本医放会誌，28：359—376，1968.
- 46) 山崎統四郎他：肝血流測定時の誤差について Radioisotopes. 16：371—376，1967.
- 47) 慢性肝炎の定義．国際肝臓研究会日本支部第5回総会公開討議会，肝臓，5：145—173，1964.
-