



Title	放射性色素(131I Rose Bengal)による肝病態生理の解析に関する研究
Author(s)	松本, 晃
Citation	日本医学放射線学会雑誌. 1976, 36(6), p. 506-519
Version Type	VoR
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/15773">https://hdl.handle.net/11094/15773</a>
rights	
Note	

*The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA*

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

The University of Osaka

## 放射性色素 ( $^{131}\text{I}$ Rose Bengal) による肝病態生理の 解析に関する研究

—digital simulation 法による  $^{131}\text{I}$ -R.B. hepatogram の解析—

神戸大学医学部放射線医学教室（指導：榎林和之教授）

松 本 晃

（昭和50年12月18日受付）

（昭和51年1月24日最終原稿受付）

### Computer-aided pathophysiological analysis of $^{131}\text{I}$ Rose Bengal hepatogram.

Akira Matsumoto

Department of Radiology, Kobe University School of Medicine

(Director: Prof. Kazuyuki Narabayashi)

---

Research Code No.: 725

---

Key Words: Digital simulation, Hepatobiliary function,  $^{131}\text{I}$ ,  
Rose Bengal, Hepatogram, Three compartment  
analysis

---

The purpose of this study is to analyse  $^{131}\text{I}$ -R.B. hepatograms over the liver region using digital simulation technique. The author has attempted to determine the hepatobiliary functions separately and to perform a comparative study between the rate constants obtained from the kinetic model and the results obtained from conventional liver function tests.

A total of 112 observations were made. Included were 15 chronic hepatitis, 5 acute hepatitis, 17 liver cirrhosis, 11 obstructive jaundice, 5 intrahepatic cholestasis, 15 gall stones, 17 cholecystitis, 4 hepatoma, 15 miscellaneous liver diseases and 8 normal subjects.

Patients in the fasting state were examined in the supine position after receiving an intravenous injection of 300  $\mu\text{Ci}$  of  $^{131}\text{I}$ -R.B.. Hepatic uptake and excretion of radioactivity were measured for 120 minutes using a Gamma camera. All data from detector were recorded and stored on videotape. During playback two regions of interest, one over the right lobe and the other over the gallbladder, were selected for this study.

The author has attempted to apply a 3 compartment analysis to  $^{131}\text{I}$ -R.B. hepatogram, and the digital simulation program was written in Fortran IV (NEAC 2200-150), which was processed as follows: 1. Measured  $^{131}\text{I}$ -R.B. hepatogram was printed out on a line printer with curve pattern indicies, i.e. T (50%), T (Max), T (80%), tail ratio. 2. Assumed rate constants and relative volume indices were

placed in punch cards. 3. Computer-aid simulation curve were printed on a line printer with curve pattern indices. 4. Comparative study was performed between the measured hepatogram and the simulated hepatogram. 5. Finally, the blood flow index ( $K_{21}$ ), the hepatocellular function index ( $K_{32}$ ) and the intrahepatic biliary excretion index ( $K_{03}$ ) were obtained with the schematic presentation of the curves.

The rate constants obtained from the kinetic model were well correlated with the results of conventional liver function tests. In cases of normal liver and hepatobiliary diseases, there were high statistical correlations between the following values: 1) between  $K_{21}$  and  $K_L$ ,  $^{131}\text{I}$ -R.B. Retention (%), 2) between  $K_{32}$  and Cholinesterase, 3) between  $K_{03}$  and Alkaliphosphatase.

However, there was a low statistical correlation between the results of the simulation study and the results of liver function tests in the cases of obstructive jaundice and intrahepatic cholestasis.

To overcome these problems, first, the combined use of the  $^{131}\text{I}$ -R.B. peripheral retention ratio (20/5 min.) and hepatogram rate constants made it possible to differentiate between the cases of obstructive jaundice and minimal changes such as chronic hepatitis and cirrhosis.

Secondly, the combined use of the serial scintiphotos and hepatogram rate constants would determine obstructive jaundice in the majority of cases.

In conclusion,  $^{131}\text{I}$ -R.B. curve analysis over the liver region using the digital simulation technique is a very useful method for the determination of the hepatobiliary functions in various liver diseases and for the estimation of follow up studies.

## I 緒 言

肝臓における色素の摂取・排泄機能を検索することにより、肝臓の病態生理の検討が行われているが、非放射性色素を用いる方法は色素の注入、経時的採血、比色と繁雑であり、まれに副作用を生じる。一方放射性色素に関しては、1955年 Taplin 等が flourecin 系の Rose Bengal に  $^{131}\text{I}$  を標識した  $^{131}\text{I}$ -Rose Bengal ( $^{131}\text{I}$ -R.B. と略す) を用いて、初めて体外計測法による肝機能検査法を施行した<sup>①</sup>。その後注入色素量が微量で副作用もなく、手技が容易な為に、放射性色素  $^{131}\text{I}$ -R.B. を用いた肝機能検査法が考案された。

著者は肝胆道系疾患を  $^{131}\text{I}$ -R.B. 経時のシンチフォト及び  $^{131}\text{I}$ -R.B. 末梢血中停滞曲線より得られた血中停滞率を検討し、さらに  $^{131}\text{I}$ -R.B. 肝摂取・排泄曲線 (hepatogram) を VTR (videotape recorder) on line systemを用い、肝臓部に regions of interest (ROI) を設定して測定した<sup>②③④⑤</sup>。同部で得られた hepatogram を digital computer で解析し、肝血流、肝細胞、肝内胆管の各々の機

能を知り、その結果の臨床的意義を検討した。

## II 対象・方法

### A 対象

検索疾患は慢性肝炎15例、急性肝炎5例、肝硬変症11例、閉塞性黄疸11例、胆石症15例・胆囊炎17例、胆汁うつ滞症5例、原発性肝癌4例、転移性肝癌を含むその他の疾患15例、正常肝8例の計112例を対象とした。急性肝炎は総て回復期のもので、その臨床症状及び検査成績は極期に比して改善されている。閉塞性黄疸は完全閉塞型であり、胆汁うつ滞症は軽度なもののみで、病理組織学的に線維化を認めていない。胆囊炎については最も顕著な臨床症状を現わす時期のものを採択した。

### B 方法

全例を同一条件とする為、患者は前処置として、早朝よりの絶飲食で、午前中に検査を終了した。安静仰臥位にて  $^{131}\text{I}$ -R.B.  $300\mu\text{Ci}$  を静注し、その後120分まで diverging collimator を装着したシンチカメラよりの情報を real time で VTR

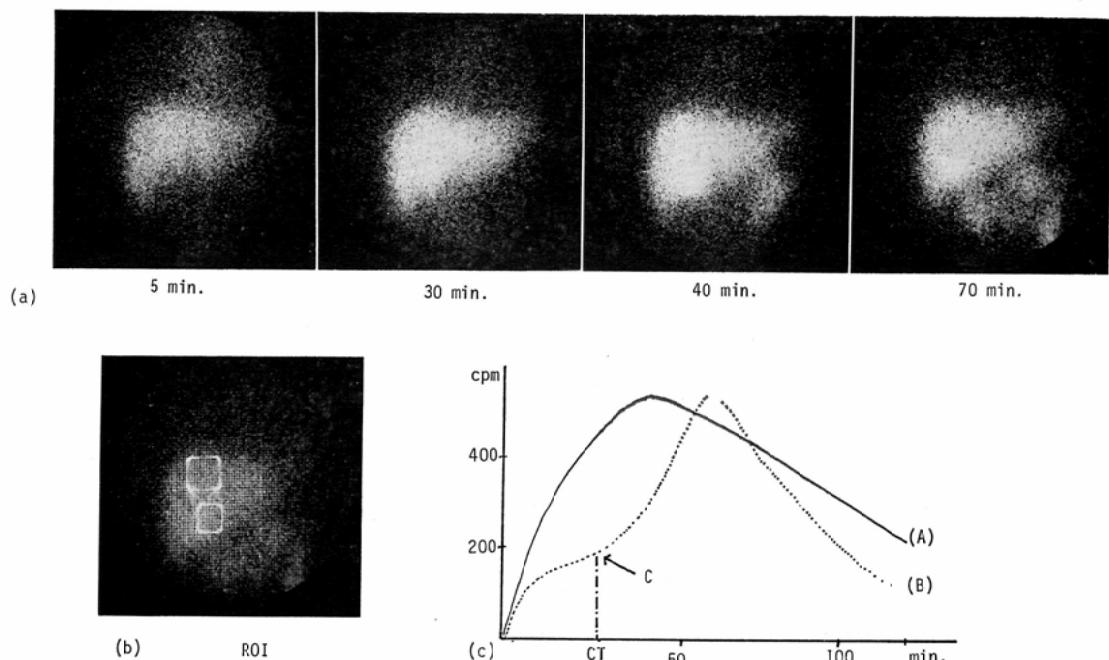


Fig. 1 (a) Serial  $^{131}\text{I}$ -Rose Bengal scintiphotos in normal liver.  
 (b) Regions of interest (ROI) on the right lobe of the liver and gallbladder.  
 (c) Uptake-excretion curves in ROI : hepatogram (A) of the right lobe of the liver and accumulation curve (B) of the gallbladder.

に収録した。シンチカメラ C R T (cathode ray tube) 上の像は preset time 250秒で、10分毎に撮像し、経時的变化を観察した。 $^{131}\text{I}$ -R.B. 静注後60分で、yolk 錠を投与し、70分より再び120分まで同様にして検査を施行した。VTRに収録された情報はシンチカメラ C R T 及びメモリースコープC R Tに  $128 \times 128$  の digital image として再生される。この際C R T上の像より、図1—(b)の如く右幅径上で、胆囊、腹部大動脈及び肺の影響を受けない肝右葉部(A)と胆囊部(B)に关心領域(ROI)を設けた。各ROI内の放射活性の経時的変動値を30秒毎に digital printer で打ち出し、得られた肝臓部 hepatogram、胆囊部での摂取・排泄曲線を NEAC type 2200. 150 digital computer により解析した。

又同様に末梢血中の $^{131}\text{I}$ -R.B. 放射活性の経時的変動をとらえる為に、島津製 ES-7 型波高分析器を用い、 $1.5 \times 1.5\phi$  インチの NaI クリスタ

ルに cylindrical collimator を装着した検出器を大腿部に設置し $^{131}\text{I}$ -R.B. 血中停滞曲線を得た。この曲線の5分値に対する20分値を百分率で表わし、 $^{131}\text{I}$ -R.B. 血中停滞率とした<sup>25)27)</sup>。

### C Hepatogram の解析方法

先ず得られた hepatogram を computer で解析するため、simulation model (図2) を設定

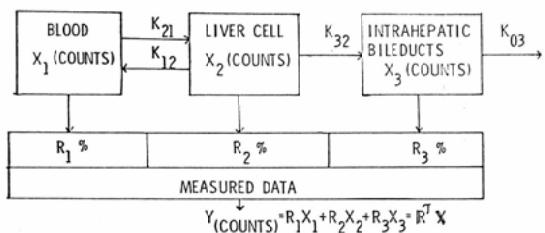


Fig. 2 Three compartment model used for the analysis of  $^{131}\text{I}$ -Rose Bengal hepatogram.  
 $K_{ij}$ : a rate constant, rate of transfer to pool i from j.  
 $R_i\%$ : relative volume index.

し、各々肝血管プール、肝細胞及び肝内胆管の compartment に対して移行係数を  $K_{21}$ ,  $K_{12}$ ,  $K_{32}$ ,  $K_{03}$  とした。更に compartment の相対的容積比（計数効率を含む）を  $R_1\%$ ,  $R_2\%$ ,  $R_3\%$  とし、 $R_1+R_2+R_3=100\%$  となるように設定した。一方 compartment 内のカウント数を  $X_1$ ,  $X_2$ ,  $X_3$  とすると、その total counts の経時的変動は、  

$$X(t)=R_1 \cdot X_1(t)+R_2 \cdot X_2(t)+R_3 \cdot X_3(t) \quad (1)$$
となる。

そこで各 compartment 間の移行を示す微分方程式は

$$\frac{dX_1}{dt} = -K_{21} \cdot X_1 + K_{12} \cdot X_2 \quad \dots \dots \dots (2)$$

$$\frac{dX_2}{dt} = K_{21} \cdot X_1 - (K_{12} + K_{32}) \cdot X_2 \dots \dots \dots (3)$$

$$\frac{dX_3}{dt} = K_{32} \cdot X_2 - K_{03} \cdot X_3 \dots \dots \dots (4)$$

となり、各 compartment のカウント数  $X_i$  ( $i=1, 2, 3$ ) の時間的変動は上記微分方程式の解として、一般的に 3 つの指数函数の和として与えられる。従つて、 $X_i(t)$  は、

$$X_i(t) = A_i e^{-\alpha t} + B_i e^{-\beta t} + C_i e^{-\gamma t} \dots \dots \dots (5)$$

で表わされる。(5) 式において、 $A_i$ ,  $B_i$ ,  $C_i$  は各指数函数の係数値（定数）であり、微分方程式の係数  $K_{21}$ ,  $K_{12}$ ,  $K_{32}$ ,  $K_{03}$  により決まる。又  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$  は、

$$\alpha = K_{03}$$

$$\beta \text{ or } \gamma = \frac{-(K_{21} + K_{12} + K_{32})}{2} \pm \sqrt{\frac{(K_{21} + K_{12} + K_{32})^2 - 4 K_{21} \cdot K_{12}}{4}}$$

で与えられ、各 compartment における放射活性値は、各々の移行係数によって互に影響を受けていると考えられる。

この論理に基づき組立てられたプログラムの general flow chart を図 3 に示す<sup>12)</sup>。図の左側は実測  $^{131}\text{I}$ -R.B. hepatogram を、又右側は simulation curve を作製する為の flow chart である。 $K_{21}$ ,  $K_{12}$ ,  $K_{32}$ ,  $K_{03}$ ,  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$  を実測 hepatogram より考えられる近似値を用いて変化させ、図 4—(b) の様な simulation curve を描記した。この際 hepatogram 図 4—(a) との比較を容易にする為に、最高点が一定値 1,000 となるようにし、

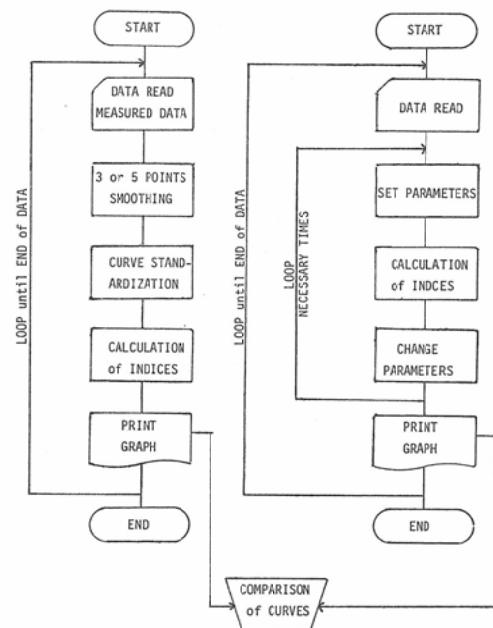


Fig. 3 General flow chart of computer-aided  $^{131}\text{I}$ -R.B. hepatography. On the left, the flow chart of the processed measured hepatogram obtained from a gamma camera. On the right, the flow chart of the simulation hepatograms obtained from a 3 compartment model using digital equations.

又両曲線の一一致を示す指標として、1) 注入後より最高点の 50% に達する立ち上り時間 (50% T), 2) 最高点に達する時間 (max T), 3) その後 80% まで減少する時間 (80% T), 4) 90 分における残余率 (tail ratio) の計 4 点を computer により計算し、curve pattern index とした。実測 hepatogram 及び simulation curve の curve pattern index がよく一致すれば、その simulation curve の  $K_{ij}$  値、 $R_i$  値を実測曲線の  $K_{ij}$  値、 $R_i$  値として用いた。

このようにして得られた  $K_{21}$ ,  $K_{12}$ ,  $K_{32}$ ,  $K_{03}$  の臨床的意義を 9 項目に亘る肝機能検査成績、 $^{198}\text{Au}$ -colloid による有効肝血流指数  $K_L$  値及び  $^{131}\text{I}$ -R.B. 血中停滞率等と比較検討した。肝機能障害の程度の指標として<sup>8)</sup>、GOT, GPT, Al-P, Ch-E, 総ビリルビン値、血清蛋白量、T T T の 7 項目の内総てに異常のあるものを高度障害とし、

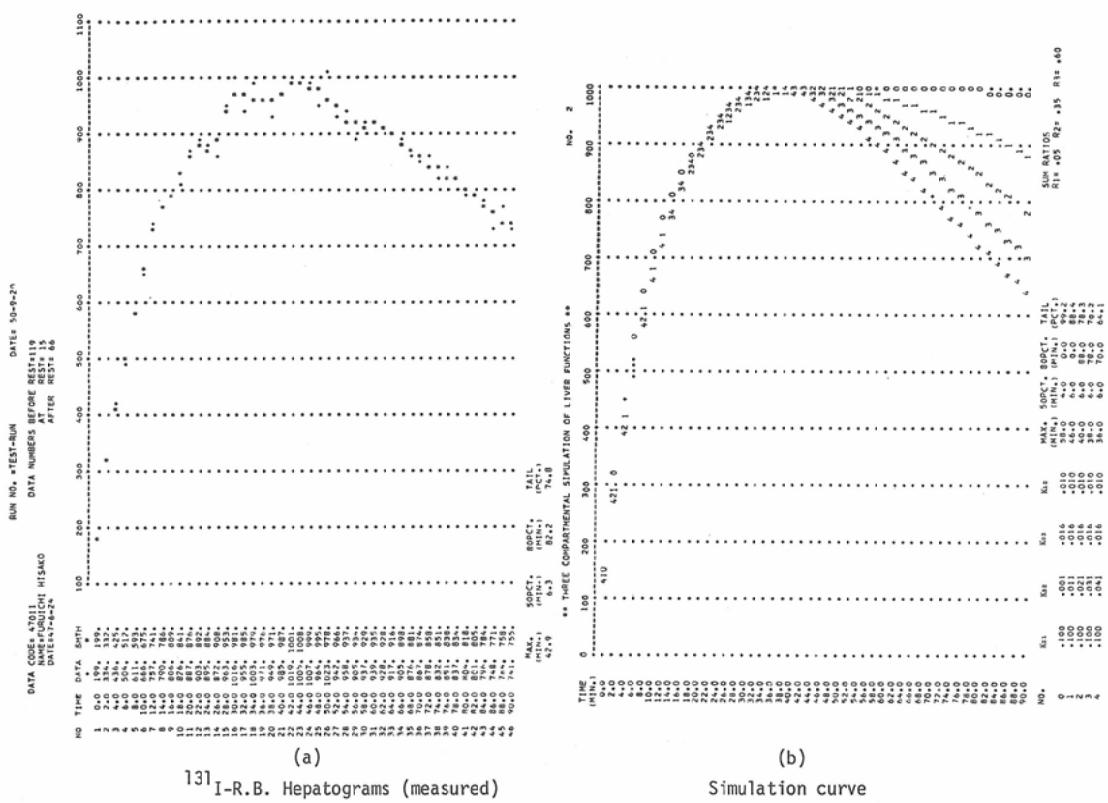


Fig. 4 Comparison between measured  $^{131}\text{I}$ -R.B. hepatogram and simulation curve in normal liver function. The curve expressed with Arabic numeral '3' is very close to the measured curve on the right.

4～6個に異常のあるものを中等度障害、1～3個のものを軽度障害、0のものを正常として分類し、 $K_{21}$ ,  $K_{12}$ ,  $K_{32}$ ,  $K_{03}$ と対比した。

又胆道系の障害の指標として<sup>8)</sup>、総ビリルビン、直接ビリルビン、Al-P、血清コレステロールの4項目に統べて異常のあるものを高度障害、1～3項目のものを軽度障害とし、異常を認めないものを正常として、 $K_{03}$ についての変化をみた。

### III. 成 績

#### A 各種肝疾患における $^{131}\text{I}$ -R.B. 経時的肝胆道シンチフォトの特徴。

ポラロイドフィルム上に経時的に撮像された肝胆道シンチフォトより、 $^{131}\text{I}$ -R.B. の肝への集積状態、肝の形態、胆嚢像の出現の有無とその出現時間及び腸管への排泄像等をみると、正常肝では図1—(a)に示す如く、 $^{131}\text{I}$ -R.B. 注入後5分で

肝影はほぼ均等に描出され、肝全体に攝取されていることがわかる。その後肝への集積は増加し、30分では心プール像は消失、血中  $^{131}\text{I}$ -R.B. の減少が明らかである。又この時期には既に胆嚢部での放射活性が認められ、40分では胆嚢への集積は一層多くなり、胆嚢像が明瞭となる。70分では  $^{131}\text{I}$ -R.B. の腸管への排泄は著しく、肝影は周辺部より稀薄となり、胆嚢部での放射活性も減少する。正常肝の多くは、胆嚢出現時間が15～30分、腸管への排泄は30～50分であった。

一方慢性肝炎、肝硬変症へと病態が変化するにつれ、胆嚢出現時間、腸管への排泄は共に遅延する傾向がみられる。

図5は cholangioma による閉塞性黄疸例である。 $^{131}\text{I}$ -R.B. 注入後10分で space occupying lesion が認められたが、時間の経過とともに同部への

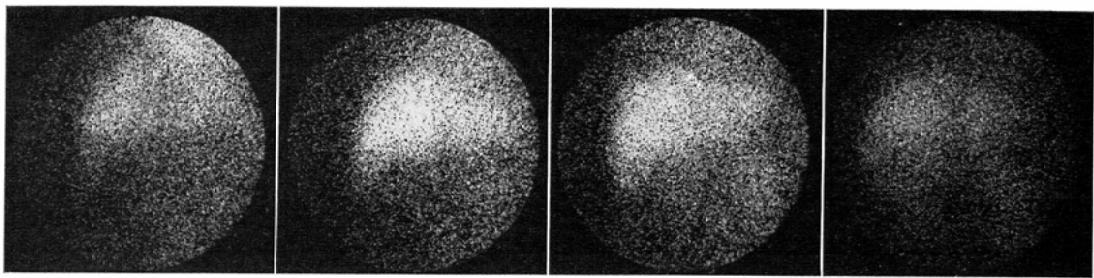


Fig. 5 Serial  $^{131}\text{I}$ -Rose Bengal scintiphotos in cholangioma with complete obstructive jaundice. No discernible biliary or intestinal  $^{131}\text{I}$ -R.B. excretion is evident. Cardiac blood pool and renal image are seen throughout the study, indicating high blood background radioactivity.

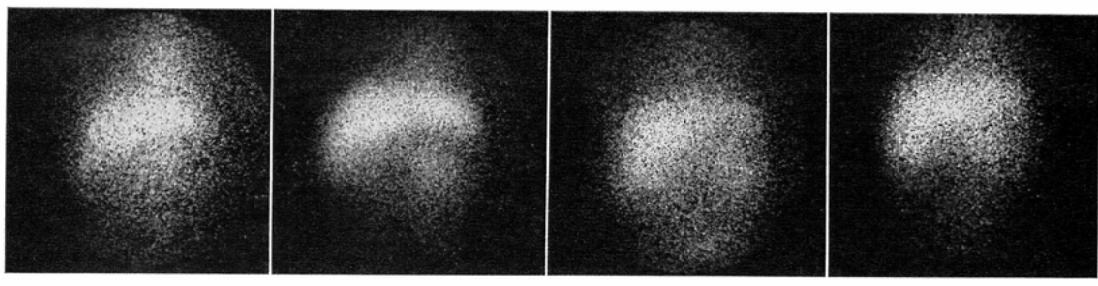


Fig. 6 Serial  $^{131}\text{I}$ -Rose Bengal scintiphotos in a patient with congenital bileduct atresia. There is no evidence of intestinal excretion of labeled dye throughout the period of study. At 64 hours cardiac blood pool and left renal image are seen.

$^{131}\text{I}$ -R.B. の集積がみられ、拡張した肝内胆管であることを確認した。血中の background は長時間にわたって高く、心プール像は注入後 6 時間でもみられ、腎影も淡く認められた。48 時間を経ても腸管への排泄は全くみられなかつた。

図 6 は高度な黄疸を主訴とする 3 カ月の女子例である。そのシンチフォトは成人の閉塞性黄疸と同様に長時間にわたる心プール像、腎影の出現、腸管への排泄像の欠如が認められたが、肝内胆管の拡張を示す所見は得られず、先天性胆道閉鎖症と診断した。

以上の如く  $^{131}\text{I}$ -R.B. 経時のシンチフォトは、肝胆道系の機能的変化の形態描画を可能とし、これらの観察によつて、胆道閉塞を来たす疾患の鑑別が可能であることを示した。

#### B $^{131}\text{I}$ -R.B. Hepatogram の解析

図 2 の simulation model による hepatogram の解析において、移行係数  $K_{ij}$  値を input した simulation curve と実測 hepatogram の比較で一致をみた症例を図 4, 7, 8 に示した。図 4 は正常肝でその hepatogram (a) は 50% T, max T が各々 6.3 分, 42.9 分で、最高点に達した後の 80% T は 82.2 分、90 分では 74.8% まで減少しており、simulation curve (3) との一致を示した。従つて各々の移行係数は simulation curve より求められた  $K_{21} = 0.100$ ,  $K_{12} = 0.010$ ,  $K_{32} = 0.031$ ,  $K_{03} = 0.016$  である。

図 7 は肝硬変症で、その hepatogram (a) は 10.0 分で 50% 値、55.7 分で最高点に達し、その後の 90 分で 85.5% に至る緩徐な減衰を示した。simulation curve とは (2) と一致し、その  $K_{ij}$  は夫々  $K_{21} = 0.060$ ,  $K_{12} = 0.001$ ,  $K_{32} = 0.021$ ,

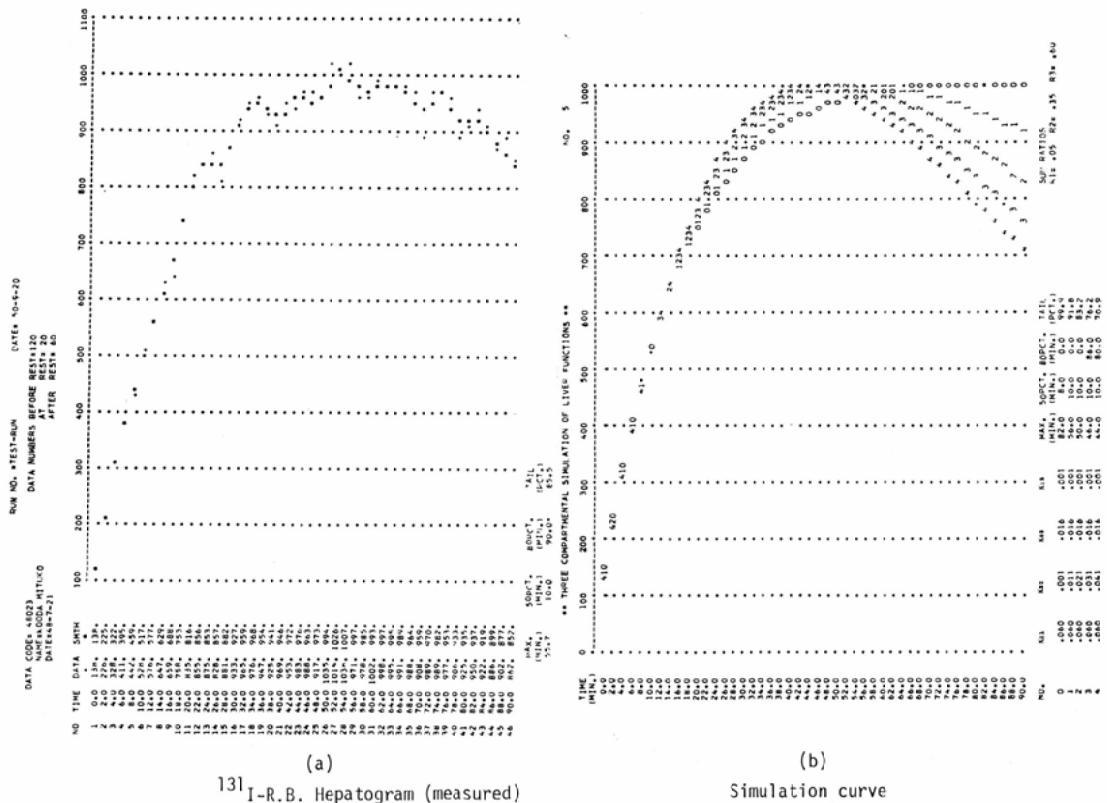


Fig. 7 Comparison between measured  $^{131}\text{I}$ -R.B. hepatogram and simulation curve in liver cirrhosis. The curve expressed with Arabic numeral '2' is very closed to the measured curve on the right.

$K_{03} = 0.016$ である。正常肝に比して、50% T, max T が遅延し、減衰も低く、移行係数についても  $K_{21}, K_{32}$  に低下をみた。

図8は閉塞性黄疸で、実測 hepatogram (a) は 9.6分で50%値に、73.2分で最高点に達したが、検査時間内では減衰を認めなかつた。simulation curve と比較すると(0)と一致し、 $^{131}\text{I}$ -R.B. hepatogram の  $K_{ij}$  値としては  $K_{21}=0.060$ ,  $K_{12}=0.001$ ,  $K_{32}=0.001$ ,  $K_{03}=0.001$ を得た。前2症例に比して移行係数は総て低値である。

112例中両曲線の一一致を示さなかつた症例は閉塞性黄疸2例、胆汁うつ滞症1例、肝硬変症1例の計4例である。

hepatogram の解析の結果、各種肝胆道疾患の移行係数  $K_{ij}$  値は表1の如くであつた。肝血流から

肝細胞への移行を示す  $K_{21}$  は慢性肝炎、肝硬変症で低値を示したが、閉塞性黄疸では 0.044と他の疾患群に比して著しく低い傾向となつた。 $K_{32}$  肝細胞より肝内胆管への移行を示す係数であるが、正常肝に比して他の疾患群では低値を示し、閉塞性黄疸、胆汁うつ滞症ではその変化がより高度である。肝内胆管よりの排泄を示す  $K_{03}$  をみると、閉塞性黄疸では著しく低く、次いで胆汁うつ滞症も他の疾患より低値であつた。胆石症、胆囊炎は正常肝と比較して大差を認めなかつた。 $K_{12}$  については、各疾患群に有意差はみられない。 $^{131}\text{I}$ -R.B. 血中停滞率に関しては、閉塞性黄疸例では高値を示し、肝への摂取が低いことを示した。又肝硬変症では閉塞性黄疸に次いで高値を示したが、胆囊炎等では正常肝との差が認められなかつた。

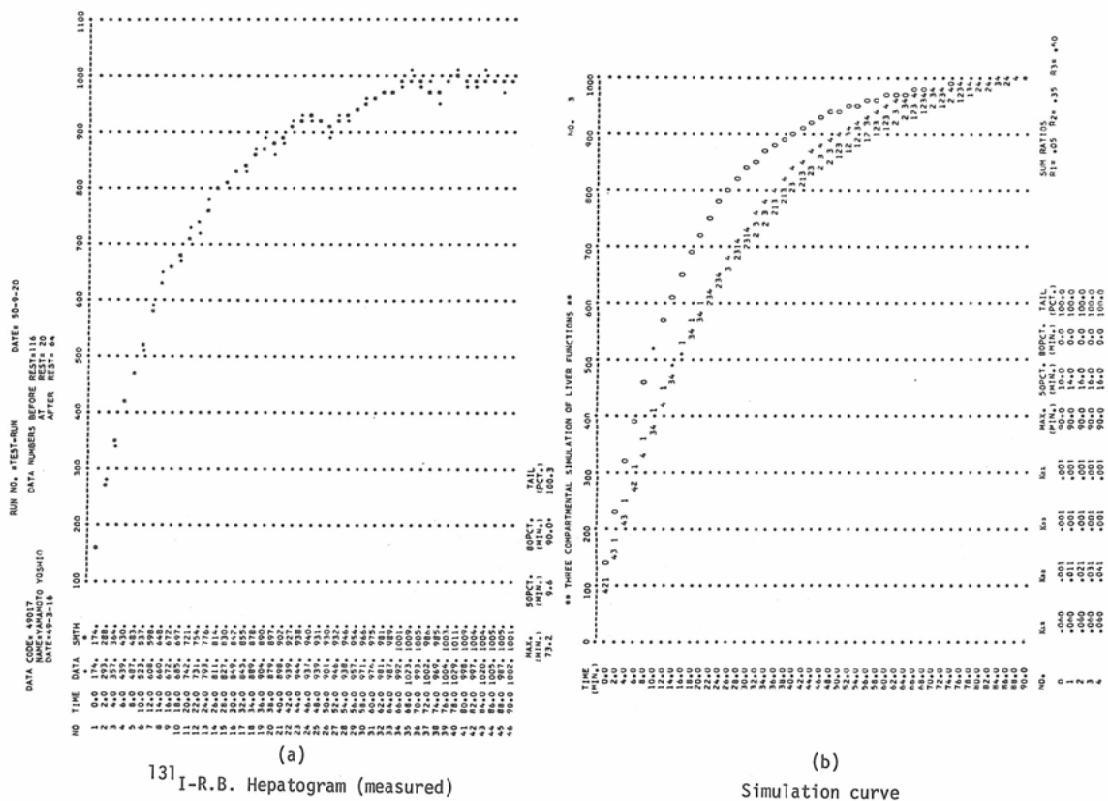


Fig. 8 Comparison between measured  $^{131}\text{I}$ -R.B. hepatogram and simulation curve in cholangiocarcinoma with complete obstructive jaundice. The curve expressed with Arabic numeral '0' is very closed to the measured curve on the right.

Table 1. Rate constants analyzed with the digital simulation study and 20 min.  $^{131}\text{I}$ -R.B. retention (%) in hepatobiliary diseases

	case	$K_{21}$	$K_{12}$	$K_{32}$	$K_{03}$	20min. $^{131}\text{I}$ -R.B. Retention (%)
chr. hepatitis	15	0.076 ± 0.030	0.003 ± 0.002	0.025 ± 0.010	0.012 ± 0.004	58 ± 11.5
acute hepatitis	5	0.113 ± 0.020	0.003 ± 0.000	0.023 ± 0.008	0.012 ± 0.005	52 ± 17.5
liver cirrhosis	16	0.065 ± 0.039	0.004 ± 0.003	0.024 ± 0.015	0.010 ± 0.005	68 ± 14.5
obstructive jaundice	9	0.044 ± 0.032	0.004 ± 0.004	0.007 ± 0.007	0.003 ± 0.001	88 ± 11.2
gallstone	15	0.120 ± 0.018	0.003 ± 0.004	0.026 ± 0.011	0.012 ± 0.006	46 ± 9.4
cholecystitis	17	0.125 ± 0.045	0.005 ± 0.003	0.027 ± 0.011	0.013 ± 0.004	46 ± 7.3
intrahepatic cholestasis	4	0.110 ± 0.046	0.002 ± 0.002	0.011 ± 0.013	0.008 ± 0.005	58 ± 13.5
other liver diseases	15	0.097 ± 0.028	0.004 ± 0.003	0.026 ± 0.013	0.011 ± 0.005	56 ± 10.6
controls	8	0.130 ± 0.010	0.002 ± 0.002	0.032 ± 0.014	0.013 ± 0.005	40 ± 1.5

移行係数  $K_{ij}$  値と他の臨床検査成績と比較し、相関のみられたもののみ図示すると、先ず  $K_{21}$  について図9の如く  $^{198}\text{Au}$ -colloid 有効肝血流指數  $K_L$  値と  $\gamma = 0.77$  ( $P < 0.01$ )、 $^{131}\text{I}$ -R.B. 血中

停滞率 retention (%) と  $\gamma = -0.83$  ( $P < 0.01$ ) と有意の相関を示した。一方  $K_{32}$  は GOT, GPT との相関は示さず、図10の如く Ch-E のみと有意の相関  $\gamma = 0.73$  ( $P < 0.01$ ) が認められ

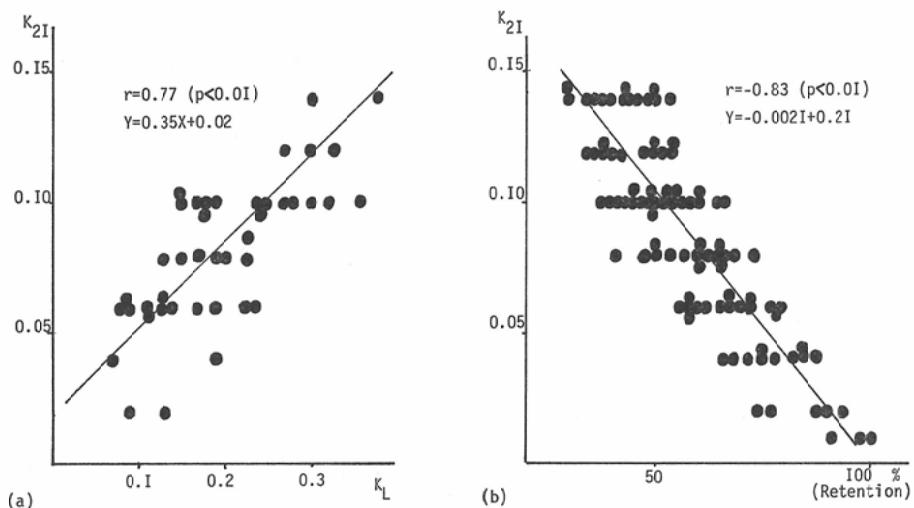


Fig. 9 The blood flow index ( $K_{21}$ ) is correlated significantly with the  $^{198}\text{Au}$ -colloid liver uptake rate constant as shown in fig. (a) and also  $K_{21}$  is inversely proportional to the 20 min.  $^{131}\text{I}$ -R.B. retention (%) in fig. (b) in the hepatobiliary diseases.

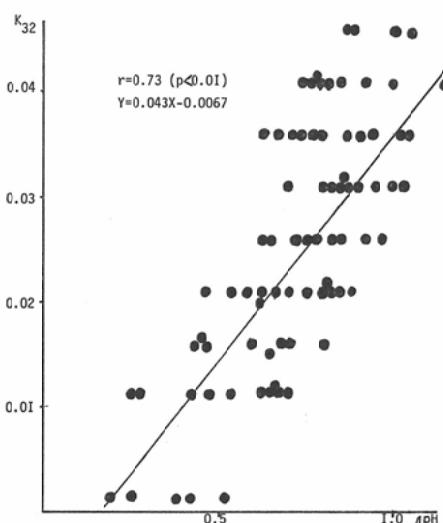


Fig. 10 The hepatocellular function index ( $K_{32}$ ) is well correlated with the value of cholinesterase in the hepatobiliary diseases.

た。  $K_{03}$  に関しては、胆道の排泄機能のみを適確にとらえる臨床検査法は現在のところまだ見出しえないので、比較的胆道の機能をよく示していると思われる Al-P との関係をみると、図11の如く、閉塞性黄疸、胆石症、胆囊炎等胆道系疾患においては  $\gamma = 0.68$  ( $P < 0.05$ ) と有意の相関が

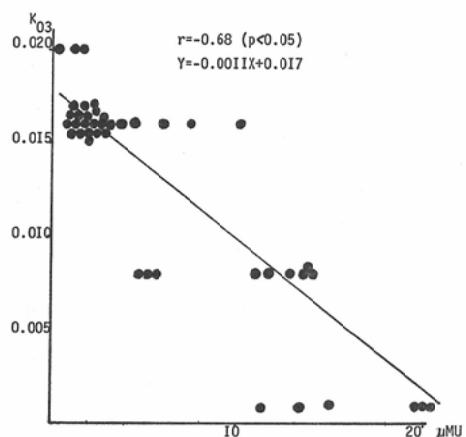


Fig. 11 There is a low statistical correlation between the excretion index ( $K_{03}$ ) and the value of Al-p in the biliary tract diseases.

あつた。

表2の如く肝細胞障害の程度を既述の7項目に亘る生化学的肝機能検査により、高度、中等度、軽度、正常の4段階に分けると、高度障害例は10例で  $K_{32} = 0.009$  となつた。その大部分は閉塞性黄疸と胆汁うっ滞症で肝硬変が1例含まれている。中等度障害のものは15例で、 $K_{32} = 0.022$  と高度なものに比して高値であり、慢性肝炎2例、

Table 2 Clinical characterization of rate constant values in the liver dysfunction groups which were classified into four classes i.e. severe, moderate, mild dysfunction and normal liver.

	case	$K_{21}$	$K_{12}$	$K_{32}$	$K_{03}$
severe	(10)	0.063±0.030	0.005±0.002	0.009±0.008	0.008±0.003
moderate	(15)	0.080±0.036	0.004±0.002	0.022±0.011	0.011±0.008
mild	(46)	0.100±0.035	0.003±0.001	0.028±0.013	0.012±0.005
normal	(28)	0.129±0.021	0.004±0.002	0.035±0.013	0.014±0.005

急性肝炎3例、肝硬変症5例、原発性肝癌3例が含まれている。軽度障害を示したものは46例あり、 $K_{32}=0.028$ と更に高値であつた。肝硬変症、慢性肝炎、胆石症、胆囊炎が多く存在した。肝機能検査上異常を認めなかつた群は28例で $K_{32}=0.035$ となり、正常肝のみの $K_{32}=0.032$ と殆んど差を認めず、大部分は胆石症、胆囊炎である。このように $K_{32}$ は肝細胞機能障害の程度によつて低くなり、 $K_{21}$ 、 $K_{03}$ も同様の傾向があるが、 $K_{32}$ に比して変化の度合が少ない。

図12の如く、胆道系の障害を示唆する肝機能検査成績によつて、閉塞性黄疸、胆汁うっ滞症、胆石症、胆囊炎を障害の程度により3段階に分けると、高度障害を示したものは9例で、 $K_{03}=0.006$ である。中等度障害は24例で胆石症12例、

胆囊炎7例、胆囊癌1例が含まれており、 $K_{03}=0.011$ を示した。正常値を示す胆石症、胆囊炎の15例は $K_{03}=0.014$ となり、 $K_{03}$ も胆管の障害の程度により変化した。

上記の結果より、肝血液プール、肝細胞、肝内胆管の各 compartment 間の移行を示す $K_{ij}$ 値は肝胆道疾患の障害の程度及び疾患群による差を現わし、疾患の病態生理の把握が可能であつた。即ち $K_{21}$ は肝細胞での除去率や肝細胞よりのback diffusion を考慮すると<sup>13,36</sup>、肝血流の指標であると共に、肝細胞の摂取能を示唆し、 $K_{32}$ は肝細胞よりの移行即ち肝細胞機能を示した。 $K_{03}$ は肝内胆管の排泄能を表わした。

#### IV 考 案

$^{131}\text{I-R.B.}$  や  $^{131}\text{I-BSP}^{11}$  等選択的に肝胆道系を経て、排泄される放射性色素は、極く微量でも体外計測法により検出可能で、肝胆道系の機能が容易に観察できる。

$^{131}\text{I-R.B.}$  は分子中に4個のヨードを有するローズベンガルのヨードを  $^{131}\text{I}$  で置換したもので、6~7種の異性体を混じているが、肝より胆道への摂取・排泄には何れも差を認めぬといわれている<sup>28</sup>。又  $^{131}\text{I-R.B.}$  は肝細胞中で抱合を受けずに排泄されている<sup>9,16,17,23</sup>。

一方非放射性色素による肝機能検査のうち、肝細胞で抱合を受けて排泄されるBSPは最も肝細胞機能の程度をよく表わすが、その副作用の為、近年あまり用いられない。又ICGは肝細胞内では抱合を受けずに排泄されるが<sup>15</sup>、BSPとの解離現象が問題となつてゐる<sup>23</sup>。しかしこの両色素は  $^{131}\text{I-R.B.}$  よりも肝細胞障害の程度を鋭敏に示す。その為 Rosenthal は肝細胞障害を有するび慢性肝疾患の鑑別には  $^{131}\text{I-R.B.}$  は不適当であり<sup>20</sup>

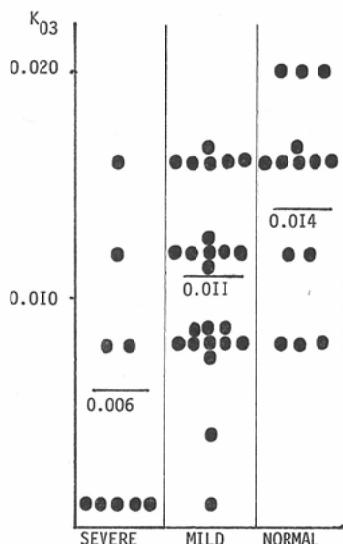


Fig. 12 Distribution of rate constant ( $K_{03}$ ) in severe, mild dysfunction of biliary tract and normal controls.

<sup>28)</sup>、胆道系の閉塞を生じる疾患に使用するのが有効としている<sup>27)28)</sup>。

しかし肝胆道疾患を肝摂取・排泄曲線の型、初期相、最高点に達する時間等により鑑別する試みもある<sup>21)22)29)32)</sup>。又 Lowenstein は肝摂取・排泄曲線を2つの指數函数の和よりなるものとし、摂取相と排泄相の2相に分けて、曲線より肝機能を知ろうとしている<sup>6)18)</sup>。荒木等は肝臓部体外測定法では、肝血流、肝細胞、肝内胆管、肝周辺組織の <sup>131</sup>I-R.B. の放射活性を同時に測定しており、hepatogram より各 compartment 内の放射活性の時間的変動を正確に解析することは困難としている<sup>1)30)</sup>。しかし前田等は肝臓部に閑心領域を設定し、周辺組織内の <sup>131</sup>I-R.B. の影響も少なくすると、肝臓部体外測定でも hepatogram の解析は可能としている<sup>19)</sup>。

著者は肝胆道疾患の形態的、機能的な鑑別を試みた。先ず <sup>131</sup>I-R.B. 経時的シンチフォトを撮像することにより、肝胆道系機能を形態の変化としてとらえ得た。肝の形態による疾患の診断には放射性コロイドによるのが有効であるが、<sup>131</sup>I-R.B. は胆道系の疾患、特に閉塞性黄疸に有効である<sup>5)27)28)</sup>。又不完全閉塞型、び慢性肝疾患の鑑別も可能とされている<sup>8)10)14)34)</sup>。しかし乳児にみられる先天性胆道閉鎖症と重症乳児肝炎の鑑別は問題となり、この両疾患を経時のシンチフォトで鑑別できないことが多い。その為尿、糞便中の <sup>131</sup>I-R.B. の量を測定して、鑑別手段に用いている<sup>29)</sup>。

一方肝の機能的診断法として、VTR on line system を用い、肝右葉部で胆囊、腹部大動脈、肺の影響を受けない一定部位に閑心領域を設定して求めた <sup>131</sup>I-R.B. hepatogram を肝血液プール、肝細胞、肝内胆管の大きな3つの compartment に分けて、夫々の機能を解明しようと試みた<sup>4)7)</sup>。

実際肝臓部体外計測法で得られる曲線は、上記の3つの compartment 以外に <sup>131</sup>I-R.B. の腸管循環、腎よりの排泄、肝周辺組織内への流入及び流出、末梢血中での <sup>131</sup>I-R.B. の変動等が考えら

れ、理論的には multicompartment system で表わされる。しかし測定時間が短かく、注入量も微量である為、肝以外での <sup>131</sup>I-R.B. の変動は無視し得る<sup>20)</sup>。従つて、<sup>131</sup>I-R.B. hepatogram を近似的に肝血液プール、肝細胞、肝内胆管の3相の model として解析した。その手段としてシンチカーメラ—VTR on line system より得られた ROI 内の経時的放射活性値を computer に input し、あらかじめ各 compartment 間の夫々の移行係数を input したプログラムにより、compartment analysis を行った。求められた rate constant  $K_{21}$ ,  $K_{12}$ ,  $K_{32}$ ,  $K_{03}$  は各 component の機能を表わすものと考えた。

移行係数  $K_{ij}$  値は実測 hepatogram と simulation curve の近似性より求められ、そのパラメーターとして 50% T, max T, 80% T, tail ratio を設定したが、両曲線を重ね合せることにより、その一致も求められる。しかし完全な一致を示さない症例は閉塞性黄疸のように排泄のみられないものに多く、更に  $K_{ij}$  値、 $R_i$  値を変化させることによって、近似曲線が得られる。如何ようにしても一致を示さなかつた4例のうち、肝硬変症では測定時間を充分長くして、排泄相が得られておれば一致をみたであろうが、実際には患者を同一位位置で長時間検査を行うことは極めて困難である。

$K_{21}$  (blood flow index) は疾患により特異性がみられ、正常肝に比して疾患群は低く、肝機能低下がみられる閉塞性黄疸では特に著しく、慢性肝炎、肝硬変症でも有意の低下を示している。又肝細胞機能障害の程度によつても、 $K_{21}$  は低下を示し、高度或いは中等度の細胞機能障害のある疾患群では有意に低いが、この中には閉塞性黄疸、肝硬変症、慢性肝炎が多く含まれている。しかし肝細胞障害がみられても胆汁うっ滞症、急性肝炎は著しい低値を示すことはなく、又胆石症、胆囊炎では正常と殆んど差がない。しかし生化学的肝機能検査ではその多くは軽度障害か正常を示す。即ち  $K_{21}$  は一般検査結果と殆んど同様の成績を現わす。

$K_{21}$  は亦た <sup>198</sup>Au-colloid による  $K_L$  値、<sup>131</sup>I-

R.B. 血中停滞率と相関し、 $K_{21}$  が肝血流の指標であるとともに、肝血流より肝細胞への移行を示す係数であることがわかる。しかし実際には  $K_{21}$  と  $K_L$  値及び血中停滞率の相関には、急性肝炎極期には解離が考えられるが、この場合は肝における  $^{131}\text{I}$ -R.B. 除去率の考慮を要する<sup>13, 30</sup>。一方  $K_{21}$  が肝細胞機能低下により小さくなるのは、血中より肝細胞への色素の取り込み障害とともに、肝細胞障害の継続による肝実質の線維化と肝血流の減少によつてまねかれた結果に基づくと考えられる。

$K_{32}$  (hepatocellular function index) は肝細胞障害を鋭敏に表わし、BSP と相関を示す<sup>35</sup>といわれる Ch-E との相関を示している。肝に異常を伴う疾患はこの値が正常肝に比して低値であり、疾患による  $K_{32}$  の変化はその肝細胞障害の程度を示唆している。即ち肝細胞障害の程度を 4 段階に分けて  $K_{32}$  をみると、明らかに肝細胞障害が高度になる程  $K_{32}$  も低値となる。閉塞性黄疸、胆汁うっ滞症では著しく低く、慢性肝炎、肝硬変症、急性肝炎の順に低値を示し、中等度障害を示す群とほぼ近接した値となる。しかしこの 3 疾患群の間に有意の差があるとはいえない。又胆石症、胆囊炎でも正常肝より低く、肝血流を表わす  $K_{21}$  が正常と差がないのに比して、或る程度の肝細胞障害が起りうることがわかる。このように  $K_{32}$  は肝細胞より肝内胆管への移行を示す係数であるが、又肝細胞機能を示す指標となる。

$K_{03}$  (excretory function index) は肝内胆管よりの排泄を示す移行係数であり、Al-P と相関を示すが高度ではない。これは血中 Al-P 値の上昇が胆道の閉塞及びその障害の程度と相関していないことによる<sup>26, 30</sup>。胆道障害の程度を臨床検査成績により分けると、 $K_{03}$  はその成績が悪い程低値を示す。しかし肝細胞機能障害の程度による分類の場合の  $K_{03}$  と差がない。このことは閉塞性黄疸、胆汁うっ滞症の如く、胆管の排泄障害の著明な疾患を除けば、胆石症、胆囊のように胆管の軽度の狭窄では排泄障害を受けないことが多い。胆道内圧が上昇する場合は肝細胞に障害を生じ、一

方肝細胞障害は毛細胆管の破壊につながることに起因するであろう。

移行係数  $K_{ij}$  値は疾患による特異性を有すると共に、その病態生理的な変化を示唆していると考えられる。即ち肝血流、肝細胞、肝内胆管の component に障害を来たす疾患に於いて、その障害部位及び程度の指標となる。

## V 結 論

1)  $^{131}\text{I}$ -R.B. の経時の肝胆道シンチフォトは、肝胆道の機能の形態描画を可能とし、病態生理の探究に極めて有意義な検査法である。

2) 肝右葉部に関心領域を設定した VTR on line system により、従来の肝体外計測法よりもより正確な hepatogram を得ることができた。

3) digital simulation 法による  $^{131}\text{I}$ -R.B. hepatogram の compartment analysis は肝血流、肝細胞、肝内胆管の病態生理の各々の観察を容易にした。

4) 移行係数  $K_{ij}$  値は肝の病態をよく反映し、疾患による特異性を現わすと共に、 $^{131}\text{I}$ -R.B. 血中停滞率と併せ考えると、軽度の肝胆道機能障害をきたす疾患の鑑別の指標となる。

稿を終るに臨み、終始御指導と御校閲を賜つた植林和之教授に深甚の謝意を表します。また本研究に対し、種々御助力を賜つた京都府立医大前田知穂助教授並びに大阪府立成人病センター梶田明義博士および教室各位に感謝します。

本論文の要旨は第15回日本核医学会に於いて口述発表した。

## 文 献

- 1) 荒木嘉隆、加島政昭、宮崎達男、水越 洋：放射性ヨウ素標識 Rose Bengal および放射性 Au Colloid の Kinetics と肝機能検査への応用上の問題点。日本臨床, 23 (1965), 105—114.
- 2) Brent, R.L. and Greppert, C.L.J.: The use of radioactive rose bengal in the evaluation of infantile jaundice, Amer. J. Dis. Child., 98 (1959), 720—730.
- 3) Burke, G. and Halko, A.: Dynamic clinical studies with radioisotopes and the scintillation camera, II Rose Bengal I  $^{131}\text{I}$  liver function studies, J.A.M.A., 198 (1966), 140—150.
- 4) Buttermann, G., Wolf, I., Pabst, H.W., Hoi,

- G. and Schuze, P.E.: Quantitative analysis of hepatograms using a gamma camera and labeled contrast media, Dynamic studies with radioisotopes in medicine 1974 (Proceedings of a symposium, Knoxville, 15—19 July 1974), International atomic energy agency, Vienna (1975), 137—155.
- 5) Eyler, W.R., Schuman, B.M., Du Sault, L.A. and Hinson, R.E.: The radioiodinated rose bengal liver scan as an aid in the differential diagnosis of jaundice: Am. J. Roentgenol., 94 (1965), 469—476.
  - 6) 久田欣一, 柿下正雄, 川西 弘:  $^{131}\text{I}$  標識ローズ・ベンガル ( $^{131}\text{I}$ -R.B.) による肝機能検査法. 臨床内科小児科, 15 (1960), 801—809.
  - 7) 久田欣一, 川西 弘: アイソトープ標識化合物による肝機能検査法. 日本臨床, 19 (1961), 1301—1308.
  - 8) 市田文弘, 柴田浩一: 目的別肝機能検査法. 診断と治療, 63 (1975), 36—40.
  - 9) 飯尾正宏, 山田英夫, 木谷健一, 佐々木康人: Nuclear Hepatology-Clinical and physiological aspects of liver diseases by radioisotopes—, 第一版, 32—36, 医学書院, 1973.
  - 10) 飯尾正宏, 山田英夫, 木谷健一, 佐々木康人: Nuclear Hepatology-Clinical and physiological aspects of liver diseases by radioisotopes—, 第一版, 51—62, 医学書院, 1973.
  - 11) 飯尾正宏, 右田 徹, 井出和子, 亀田治男, 上田英雄:  $^{131}\text{I}$ -BSP の基礎的検討と臨床応用. 核医学, 6 (1965), 185—191.
  - 12) Kajita, A. and Matsumoto, A.: I-131 Rose Bengal curve analysis over the liver region using the digital simulation technique, Abstracts of 2nd Asian and Oceanian Congress of Radiology (1975), 100—101.
  - 13) Kampmann, H. und Beduhn, D.: Funktionsszitigraphische und serienangiographische Untersuchungen der Leber von Hunder mit experimentell erzeugtem Verschlussikterus, Nuclear Medizin, 9 (1970), 156—166.
  - 14) 金子昌生, 佐々木常雄: 肝のアイソトープ診断—胆道系及び胆囊疾患の診断における  $^{131}\text{I}$ -BSP 及び  $^{131}\text{I}$ -R.B. による経時的シンチコトグラフィーの意義—. 最新医学, 25 (1970), 2300—2306.
  - 15) 川崎寛中, 坂口正剛, 王 万里, 平山千里, 木村直躬: 肝機能検査法としての色素負荷試験の進歩. 診断と治療, 60 (1972), 998—1008.
  - 16) Kubin, R.H., Grodsky, G.M. and Carbone, J.V.: Investigation of rose bengal conjugation, Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 104 (1960), 1065.
  - 17) Lima, F.W. and Pieroni, R.R.: Paper chromatographic separation of components rose bengal labeled with iodine-131, Nature 184 (1959), 1065.
  - 18) Lowenstein, J.M.: Radioactive rose bengal test as a quantitative measure of liver function, Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 93 (1956), 377—378.
  - 19) 前田知穂, 吉田祥二, 松本 晃, 松尾導昌, 楠林和之: 臓器循環測定の実際—肝色素代謝. 総合臨床, 20 (1971), 1934—1741.
  - 20) Moertel, C.G. and Owen, C.A.: Evaluation of the radioactive ( $^{131}\text{I}$ -tagged) rose bengal liver function test in nonjaundiced patients, J. Lab. Clin. & Med., 52 (1958), 902—908.
  - 21) 三輪清三, 上野高次, 大藤正雄, 永瀬敏行, 高沢五郎, 小樽規覚, 国安芳夫: アイソトープと肝・胆道疾患. 内科, 10 (1962), 713—726.
  - 22) 中原英幸:  $^{131}\text{I}$  標識ローズベンガルによる肝・胆道疾患の研究. 日消学誌, 62 (1965), 925—955.
  - 23) 浪久利彦: I C G 試験と B S P 試験の解離について. The Proc. of the 4th Inuyama symposium, Part 1, 91—99, 犬山シンポジウム記録刊行会, 1971.
  - 24) Nordyke, R.A. and Blahd, W.H.: The differential diagnosis of biliary tract obstruction with radioactive rose bengal, J. Lab. & Clin. Med., 51 (1958), 565—579.
  - 25) Nordyke, R.A. and Blahd, W.H.: Blood disappearance of radioactive rose bengal rapid simple test of liver function, J.A.M.A., 170 (1959), 1159—1164.
  - 26) 奥田邦雄: 肝臓—構造・機能・病態生理—監修. 高橋忠雄, 第2版, 540, 医学書院. 1972.
  - 27) Rosenthal, L.: The Application of colloidal radiogold and radioiodinated rose bengal in hepatobiliary diseases, Am. J. Roent., 101 (1967), 561—569.
  - 28) Rosenthal, L.: Hematopoietic and gastrointestinal investigation with radionuclids, 1st edition, 196—206, Thomas, U.S.A., 1972.
  - 29) Schumacher, W. und V. Oldershaw, H.: Die Leberfunktionsprüfung mit  $^{131}\text{I}$ -markiertem Bengalrosa, Strahlentherapie, 105 (1958), 430—440.
  - 30) 鈴木 宏, 飯野四郎, 織田敏次: 血清アルカリフォスファターゼアイソザイム, The Proc. of the 4th Inuyama symposium, part 1. 49—55, 犬山シンポジウム記録刊行会, 1971.
  - 31) Taplin, G.V., Meredith, O.M. Jr. and Kade, H.: The radioactive ( $^{131}\text{I}$ -tagged) rose bengal uptake-excretion test for liver function using external gamma ray scintillation counting

- techniques, J. Lab. Clin. d. Med., 45 (1955), 665—678.
- 32) Taplin, G.V., Meredith, O.M. Jr., Winter, C.C. and Johnosn, D.: Rose bengal and iodopyracet as radiodiagnostic agents in liver and kidney diseases, Ann. N.Y. Acad. Soc., 78 (1959), 872—892.
- 33) Thaler, M.M.: Effect of phenobarbital on hepatic transport and excretion of  $^{131}\text{I}$ -rose bengal in children with cholestasis, Pediat. Res., 6 (1972), 100—110.
- 34) Torizuka, K., Hamamoto, K., Fujii, M., Mori, T., Morita, R., Mukai, T., Kousaka, T., Itoh, K., Nakagawa, T. and Minaguchi, C.: Usefulness of scintillation camera and III-I-rose bengal in evaluating liver and gallbladder functions, Jap. J. Nucl. Med., 8 (1971), 90—102.
- 35) 宇尾野公義：コリンエステラーゼ—その数値をどう読むか—。日本臨床, 31 (1973), 584—589.
- 36) 吉利和, 荒木嘉隆, 加藤政昭, 宮崎達男, 水越洋：放射性ヨウ素標識 Rose Bengal の kinetics-3 compartment system analysis からみた肝循環。肝細胞機能の問題と肝部体表曲線の解析, 肝臓, 5 (1963), 37—43.