原 著

アジア口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⁾

富安真二郎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-R₁₅値が広く用いられている. しかし, ICG-R₁₅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ジア口糖蛋白肝シンチグラフィーのパラメータ (LHL₁₅, HH₁₅) から ICG-R₁₅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.

$$\text{ICG-R}_{15} = 105 - \text{LHL}_{15} \times 101$$

$$\text{ICG-R}_{15} = \text{HH}_{15} \times 87 - 31$$

決定係数が大きくばらつきの少ないLHL₁₅からの変換式の方が, より正確にICG-R₁₅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-R₁₅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-R₁₅), 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口糖蛋白 (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-R₁₅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 (LHL₁₅: 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 (HH₁₅: 3分後と15分後の心臓のカウントの比)¹⁰⁾と ICG-R₁₅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%)

Fig. 1 Relationship between ICG-R₁₅ and LHL₁₅. ICG-R₁₅ and LHL₁₅ from all patients were plotted. Closed circles showed the data which actual ICG-R₁₅ was larger than calculated ICG-R₁₅ 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 R₁₅ 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、LHL₁₅ および HH₁₅ を算出した。LHL₁₅ および HH₁₅ と ICG-R₁₅ 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-R₁₅ が、この回帰直線式を変換式として用いて求めた ICG-R₁₅ '値に近似せず、変換式で求めた ICG-R₁₅ ' + 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 LHL₁₅、HH₁₅ から ICG-R₁₅ ' を求めるための変換式とした。

結 果

LHL₁₅ と ICG-R₁₅ および HH₁₅ と ICG-R₁₅ 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。

$$\text{ICG-R}_{15}' = 105 - \text{LHL}_{15} \times 100 \quad (r^2 = 0.581)$$

$$\text{ICG-R}_{15}' = \text{HH}_{15} \times 84 - 28 \quad (r^2 = 0.474)$$

決定係数 (r^2) はそれぞれ 0.581 および 0.474 であり、LHL₁₅ と ICG-R₁₅ 間に負の相関関係、および HH₁₅ と ICG-R₁₅ 間に正の相関関係を認めた。

実際の ICG-R₁₅ がこの回帰直線式を変換式として用いて求めた ICG-R₁₅ ' 値に近似せず、ICG-R₁₅ ' ± 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

Fig. 2 Relationship between ICG-R₁₅ and HH₁₅. ICG-R₁₅ and HH₁₅ from all patients were plotted. Closed circles showed the data which actual ICG-R₁₅ was larger than calculated ICG-R₁₅ plus 1.96SD.

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 LHL₁₅ から ICG-R₁₅、および HH₁₅ から ICG-R₁₅ への変換式とした。

$$\text{ICG-R}_{15}' = 105 - \text{LHL}_{15} \times 101$$

$$\text{ICG-R}_{15}' = \text{HH}_{15} \times 87 - 31$$

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⁽¹⁾。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⁽²⁾。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 characteristics 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 syndrome
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 LHL₁₅ to ICG-R₁₅. ICG-R₁₅ and LHL₁₅ from 163 selected patients were plotted. Conversion formula of $ICG-R_{15} = 105 - LHL_{15} \times 101$ was established. Fig. 4 Conversion formula from HH₁₅ to ICG-R₁₅. ICG-R₁₅ and HH₁₅ from 163 selected patients were plotted. Conversion formula of $ICG-R_{15} = HH_{15} \times 87 - 31$ 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(LHL₁₅, HH₁₅)から変換式によって得られる ICG-R₁₅ がより高値を呈していた。

その 6 症例を除き、ASGP 肝シンチグラフィのパラメータから ICG-R₁₅ 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-R₁₅ を推

Table 3 Application of LHL₁₅ for the selection of operative procedure

Procedure	ICG-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-R₁₅、プロトロンビン時間、ヘパラスチンテスト、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-R₁₅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 肝シンチグラフィのパラメータ (LHL₁₅, HH₁₅) と ICG-R₁₅ とを比較し、LHL₁₅ および HH₁₅ から ICG-R₁₅ '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 LHL₁₅ からの変換式の方が、より正確に ICG-R₁₅ 'を推定できる。LHL₁₅ から ICG-R₁₅ 'を求める簡便法として、ICG-R₁₅ '=105 - LHL₁₅ × 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-pyridoxylamine : 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 : アシア口糖タンパク アシア口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 : アシア口糖タンパク アシア口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-R₁₅ from the parameters of ^{99m}Tc-GSA liver scintigraphy and application for hepatectomy

Shinjiro Tomiyasu¹⁾, Masahiko Hirota¹⁾, Hisami Ohsima²⁾, Yuji Sakamoto³⁾,
Katumi Yamazaki²⁾ and Michio Ogawa¹⁾

Department of Surgery II, Kumamoto University Medical School¹⁾,

Department of Surgery²⁾ and Radiology³⁾, A rao 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-R₁₅ were established. The formulas are as follows.

$$\text{ICG-R}_{15} = 105 - \text{LHL}_{15} \times 101$$

$$\text{ICG-R}_{15} = \text{HH}_{15} \times 87 - 31$$

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