

^{99m}Tc-*N*-pyridoxyl-5-methyltryptophan 肝胆道イメージデータの Deconvolution Analysis による手術後肝胆道機能の評価

権 重 禄*, 中川 毅, 前田寿登, 中村和義, 佐久間 肇,
田代敬彦, 松岡洋一郎, 山口信夫
三重大学医学部放射線科
514 津市江戸橋2-174
1987年 8 月 5 日 受理

肝胆道系疾患手術後例30例に ^{99m}Tc-*N*-pyridoxyl-5-methyltryptophan (^{99m}Tc-PMT) 肝胆道イメージングを行い, deconvolution analysis により肝の伝達関数を求めて胆管炎を発症しやすい異常胆汁流出動態の診断に応用した。肝内いずれかの局所伝達関数の最大通過時間が60分以上の場合を陽性, 60分以下を陰性として臨床症状と対比した結果, sensitivity 88%, specificity 91%, accuracy 90%, positive predictive value 78% であり, 良好な成績が得られた。

Key Words: hepatobiliary surgery, hepatobiliary scintigraphy, deconvolution analysis, transfer function, transit time, functional image, technetium-99m-*N*-pyridoxyl-5-methyltryptophan

1. 緒 言

Deconvolution analysis は放射性医薬品 (RI) 静注投与後の経時的データを処理することにより目的臓器に直接 RI を注入した時に得られる時間放射能曲線, すなわち, 伝達関数を求める方法であり, この伝達関数から臓器固有の排泄機能に関する情報が集積機能と区別して得られる^{1)~5)}。われわれは先に各種肝炎, 肝硬変など慢性肝疾患の診断に応用し, 伝達関数から求められる肝内通過時間と有効肝血流の関係から疾患の重症度, 病態生理の診断に応用した⁶⁾。本研究では各種肝胆道疾患術後症例を対象として, ^{99m}Tc-(Sn)-*N*-pyridoxyl-5-methyltryptophan (^{99m}Tc-PMT) 肝胆道シンチグラフィに deconvolution analysis を応用し, 肝内局所の伝達関数から通過時間を測定して胆管炎を伴いやすい異常肝内胆汁動態の診断に応用を試みた結果, 有益と思われる成績を得たので報告する。

2. 対象および寸法

肝, 胆嚢, 胆道, 十二指腸, Vater 乳頭部, 膵頭部の結石, 嚢胞, がんなど各種肝胆道疾患手術後例30例を対象とした。いずれも術後1か月以上を経過していたが, このうち臨床所見, 生化学, 血液検査などで異常のない経過良好例22例と黄疸, 発熱, 腹痛など胆管

Table 1 Diagnosis of 30 cases studied who had previous surgical treatment for various hepatobiliary diseases. They were divided into 2 groups according to the clinical course after surgery, good and with problems

Diagnosis	No. of cases	Postoperative course	
		Good	With problems
Gall stone (intrahepatic)	6	5	1
Gall stone (extrahepatic)	2	2	
Cholangiocarcinoma	4		4
Gall bladder cancer	2	1	1
Choledochal cancer	1	1	
Choledochal cyst	2	1	1
Duodenal cancer	3	2	1
Vater's papilla cancer	6	6	
Pancreas cancer	4	4	
Total	30	22	8

炎の症状を検査当時伴っているか, またはたびたび繰り返す経過不良例8例を分けて検討した(Table 1)。使用した装置は東芝製 GCA-401-5 型ガンマカメラおよび GMS-90 型核医学データ処理装置である。^{99m}Tc-PMT 37-75 MBq (1-2 mCi) を bolus として急速静注投与後, 30秒ごとの経時的イメージデータを患者前

* (現所属) 中国医科大学第三附属院核医学科 中華人民共和国沈陽市。

方から 64×64 matrix で60分間検出, 収集した。30秒ごとのデータを加算し, 1分ごとの経時的データとした後, 適当なイメージ上で心領域および肝内局所(右葉, 左葉, 肝門部)に設定した関心領域(ROI)に対応して, また, 各単位領域ごとに時間-放射能曲線を作製した。心領域の時間-放射能曲線を入力, 他の領域の時間-放射能曲線を出力として, matrix algorithm により deconvolution analysis を行った^{4), 5), 6)}。ただし, initial height の決定は先に報告したように^{5), 6)}, Rutland の方法⁷⁾を用いた。肝内右葉, 左葉, 肝門部の ROI および各単位領域の時間-放射能曲線から求めた伝達関数について, 最小, 平均, 最大通過時間を測定し, さらに, 単位領域の通過時間の分布を示すファンクショナルイメージを作成し, 16色のカラースケールによって定量的に表示した⁸⁾。肝内および肝門部のいずれかで最大通過時間が60分を超える例を陽性, すなわち, 経過不良例とし, いずれの部位も60分以下の例を陰性, すなわち, 経過良好例と仮定し, 臨床成績から判定した経過良好, 不良例と対比してその診断的価値を評価した。なお, 伝達関数が振動を示す場合は最初に0となるまでの時間を最大通過時間と判定した。

3. 結 果

臨床所見と伝達関数による診断が一致する例および一致しない例の代表的な症例を示す。

症例1: 67歳, 男性, Vater 乳頭部がんで, 膵, 十二指腸切除術後5年経過し, 臨床的に異常所見なく経過良好。Fig. 1a には心臓部の入力関数 $I(t)$, 肝右葉の出力関数 $L(t)$, 両者から求めた伝達関数 $H(t)$ を示す。この肝右葉の伝達関数は最小通過時間6分で下降を始め, 最大通過時間18分で0となり, 平均通過時間は11分であった。Fig. 1b に本例肝左葉の伝達関数を示す。最小, 平均, 最大通過時間はそれぞれ5, 14, 36分であって, 左葉が右葉に比べて排泄が遅れていることを示す。Fig. 1c に本例の肝門部の伝達関数 $H(t)$ を示す。非常に不整な振動を示すが30分程度でいったん0となっている。本例の最小, 平均, 最大通過時間はそれぞれ12分, 21分, 30分であり, 肝門部の通過は断続的であるが, ほぼ良好と判断された。通常の hepatogram $L(t)$ では肝門部は階段状の上昇曲線を示し, 著しい排泄遅延があるとしか判定され得ない。Fig. 1d は本症例の最小, 平均, 最大通過時間の functional image を示す。最高値を60分に設定しそれ以下を16色のカラースケールで表示する。したがって白色が60分以上, 赤色が40-50分, 黄色が30分, 緑色が20分程度, 青色が

10分以下の値を示す。最小通過時間は全体に5-8分の値, 肝門部から左葉にかけては平均通過時間が20-30分の値, 最大通過時間が30-40分の値の分布を示すが, 他の領域はいずれの通過時間も20分以下で先の ROI 設定による測定値にはほぼ一致する。肝下縁に接する腸管内の貯留に関しては本研究では判定に用いていない。本例は臨床所見と合わせ true negative と判定される。Fig. 2 は本例の conventional image を示す。肝門部から連続する肝内胆管内貯留と吻合腸管内貯留を認めるがこの程度は術後によくみられ, 異常の判定は困難である。

症例2: 71歳, 女性, 1か月前に膵がんで, 膵, 十二指腸切除術を行い, 以後経過良好, アルカリフォスファターゼのみ軽度上昇を示すが他の肝機能は正常値を示し臨床的にも特記所見を認めない。Fig. 3a に本例の $I(t)$, 肝右葉の $L(t)$ およびその伝達関数 $H(t)$ を示す。最小通過時間は5分, 平均通過時間は12分, 最大通過時間は24分である。Fig. 3b に本例の左葉伝達関数を示す。最小, 平均, 最大の通過時間はそれぞれ15分, 29分, 54分であり, 左葉は右葉に比べて平均, 最大通過時間がかなり延長していることが示されている。Fig. 3c に本例の肝門部伝達関数を示す。不整な再上昇を繰り返す排泄遅延が認められ, 最小, 平均通過時間はそれぞれ6分, 24分であり, 最大通過時間は60分以上となっている。Fig. 3d は本例の最小, 平均, 最大通過時間の functional image を示す。同様に最高60分までを16色カラースケールで表示する。全体に肝実質の最小通過時間は9-12分の値, 平均通過時間は20-24分の値, 最大通過時間は30-50分の値の分布を示すが一部肝門部から肝左葉下部領域にかけての通過時間はいずれも60分以上の値を示す。Fig. 4 は本例の conventional image を示す。肝門部から肝内胆管に軽度の貯留を認めるが, とくに吻合部領域の腸管内に著しい貯留を認める。本例は臨床的に胆管炎の症状がないため経過良好例としたが肝門部最大通過時間は60分以上となり false positive とした一例である。しかし, アルカリフォスファターゼも高く, 経時的イメージでも90分まで吻合部腸管からの排泄がなく, 境界領域の症例と思われる。伝達関数の方も60分で0になる寸前と思われ, また ROI 設定した肝内部に腸管内 activity が重なっている可能性も十分考えられる。

症例3: 60歳, 男性, 胆管がんで検査の1年半前に胆嚢切除, 総肝管空腸吻合術を行った。その後たびたび発熱発作を繰り返し, 時に右側腹部痛を伴い, 胆管炎として入院を繰り返している。Fig. 5a は本例の $I(t)$,

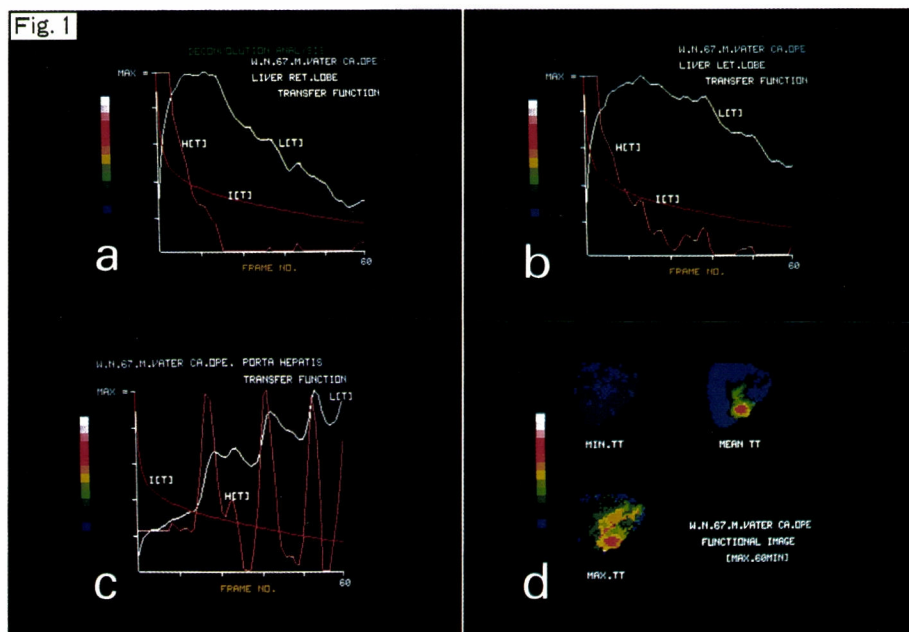
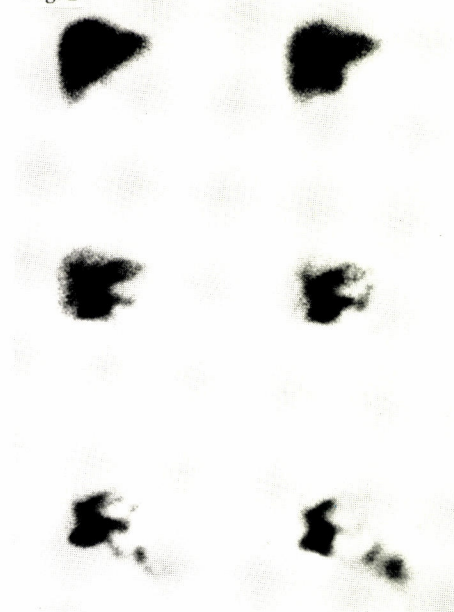


Fig. 1 Case 1. True negative case. 67-year-old man had been well since he had had pancreaticoduodenectomy for Vater's papilla cancer 5 years before. The transfer function ($H(t)$) was calculated from time-activity curve over the heart as input function ($I(t)$) and regional hepatogram as output function ($L(t)$). $H(t)$ shows maximum transit time (Max. TT) of 18 min in right lobe (a), 36 min in left lobe (b) and 31 min in hilar region (c). Functional images for minimum transit time (Min. TT), mean transit time (Mean TT) and Max. TT show distribution of the values less than 30 min. Maximum level of the color scale (white) was adjusted to 60 min.

Fig. 2 Serial conventional images in case 1 obtained 10, 20, 30, 40, 50, 60 min after injection. Findings of moderate retention in hilar region, intrahepatic ducts and anastomosed bowel are equivocal for explanation of abnormal flow.

Fig. 2



肝右葉の $L(t)$ および伝達関数 $H(t)$ を示す。最小通過時間は7分、平均通過時間は32分、最大通過時間は56分である。Fig. 5 b に本例の左葉伝達関数を示す。最小、平均、最大通過時間はそれぞれ7分、34分、60分以上であり、著しい再上昇から胆管内貯留が推察され、右葉に比べて明らかな延長を認めた。Fig. 5 c に本例の肝門部伝達関数を示す。最小、平均通過時間は

7分、41分であり、最大通過時間は60分以上の値を示した。伝達関数、ヘパトグラムともに不整な上昇曲線を示した。Fig. 5 d は本例の functional image を示す。肝内通過時間は最小7-15分、平均26-35分、最大50-60分以上になり、左葉と肝門部は右葉に比べてかなり延長した通過時間の分布が示されている。右葉下部

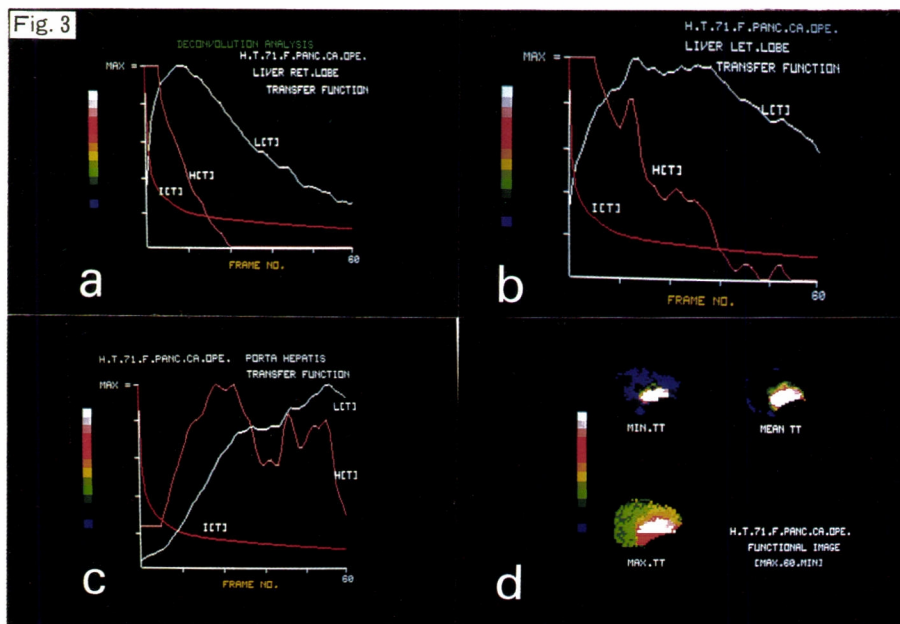


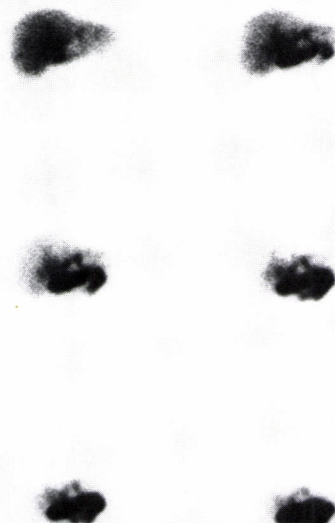
Fig. 3 Case 2. False positive case. 71-year-old woman who had been well since she had had pancreaticoduodenectomy for pancreas cancer. $H(t)$ shows Max. TT of 24 min in right lobe, 54 min in left lobe and more than 60 min in hilar region. Functional images (d) also show distribution of Max. TT over 60 min (white) in hilar region extending to left lobe.

Fig. 4 Serial conventional images in case 2. Findings of moderate retention in hilar region extending to intrahepatic ducts and marked retention in anastomosed bowel are also equivocal for explanation of abnormal flow.

の著しい平均、最大通過時間の延長は吻合部腸管内貯留と思われる。本例は臨床的に胆管炎を繰り返し、肝左葉、肝門部の最大通過時間が60分以上を示したので true positive の例とした。Fig. 6に本例の conventional imageを示す。同様に肝門部から肝左葉、肝内胆管に広がる貯留と吻合部腸管内長期貯留を認めるがこれだけで異常との確定は困難である。

症例4: 49歳、女性、肝内、総胆管結石で右拡大肝内外胆管空腸吻合術が行われた。その後1年10か月めに急性胆管炎にて入院したが入院直後から胆管炎の症状は消失し、その時点で本検査が行われた。Fig. 7aは本例の肝右葉の伝達関数を示す。最小、平均、最大通過時間はそれぞれ、7分、15分、32分である。Fig. 7b

Fig. 4



は本例の肝左葉伝達関数を示す。最小、平均、最大通過時間はそれぞれ7分、16分、45分ではほぼ同様の通過時間を示す。Fig. 7cは本例の肝門部伝達関数を示す。著しい再上昇を伴うが最小通過時間は7分、平均通過時間は21分、最大通過時間は35分であり、肝門部の通過は良好と判断された。Fig. 7dは本例の functional

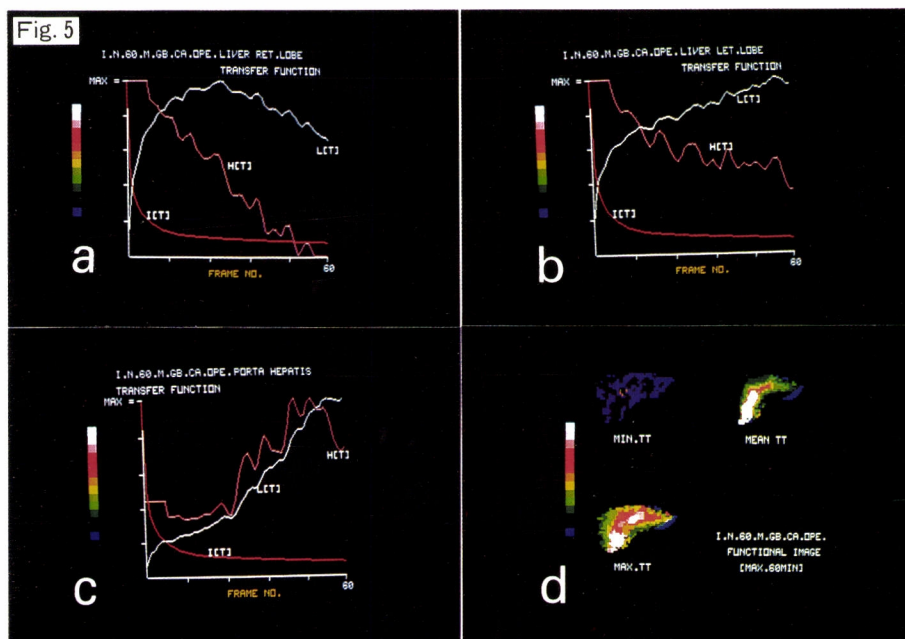


Fig. 5 Case 3. True positive case. 60-year-old man had had repeated attacks of cholangitis since he had had cholecystectomy with hepatochojejunostomy for gall bladder cancer 18 months before. $H(t)$ shows prolonged Max. TT of 56 min in right lobe, more than 60 min in left lobe and hilar region. Functional images (d) show distribution of Max. TT over 60 min (white) in hilar region extending to left lobe. Anastomosed bowel activity shows prolonged Max. TT overlapping with lower portion of right lobe.

Fig. 6 Serial conventional images in case 3. Moderate retention is visualized in hilar region extending to left lobe. Bowel activity is overlapped with lower portion of right lobe.

image を示す。肝内の最小通過時間は7-12分, 平均通過時間は13-18分, 最大通過時間は26-35分の値の分布が示された。右葉下部の高度通過時間延長部は吻合部腸管内貯留と考えられ, 判定から除外した。本例は肝内通過時間がいずれも60分以内で本処理からは異常動態なしと判定されるが急性胆管炎で入院中のため false negative の例に分類した。しかし実際には入院直後から発熱その他の症状は消失しており, true negative に入れてもよい症例と思われる。Fig. 8 は本例の conventional image を示す。肝内に異常貯留は認めないが肝右葉の下方に著しい貯留が認められ, 肝臓と重

Fig. 6



なっている腸管内貯留と思われた。この程度の腸管内貯留は問題ないと思われるが, 明かな判定は困難である。

Table 2 は各種肝胆道疾患術後の30例において, 肝内, 肝門部伝達関数から測定した最大通過時間と臨床所見から判定した術後経過との関係を示す。臨床所見

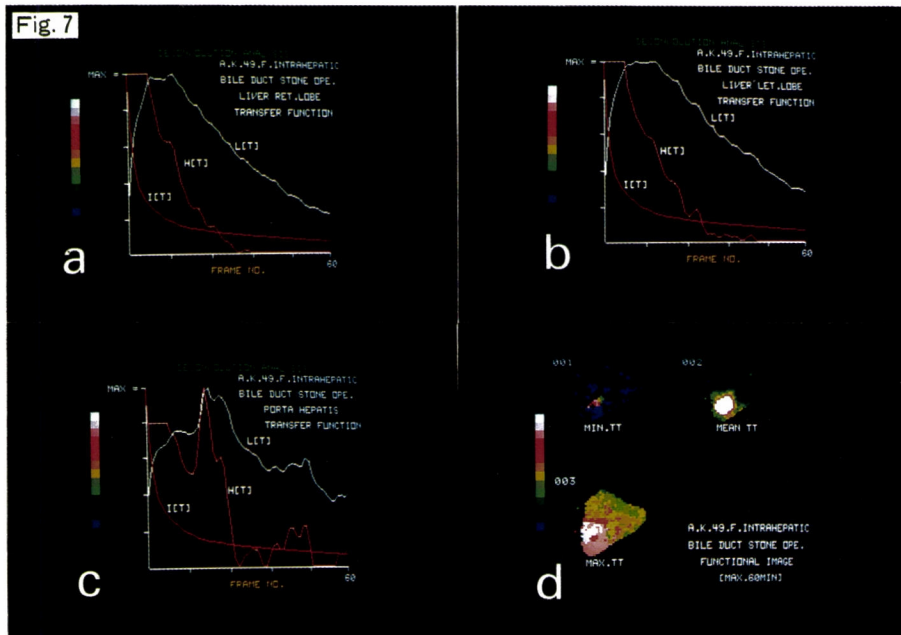


Fig. 7 Case 4. False negative case. 49-year-old woman was admitted to the hospital because of cholangitis. She had had right extended bilioenterostomy for gall stone 22 months before. $H(t)$ shows almost normal pattern in both right lobe (a) and left lobe (b). $H(t)$ over hilar region (c) shows a large rebound with Max. TT of 35 min. Functional images (d) show distribution of Max. TT less than 30 min except lower portion of right lobe where bowel activity is overlapped.

Fig. 8 Serial conventional images in case 4. There is no abnormal retention in liver except overlapped bowel activity.

Fig. 8



Table 2 Validity of Max. TT for the diagnosis of abnormal biliary flow to cause problems as compared with the clinical findings

Post operative course	Max. TT < 60(min)	Max. TT > 60(min)	Total
Good	20	2	22
With problems	1	7	8
Total	21	9	30

Sensitivity $7/8=88\%$ Specificity $20/22=91\%$
 Accuracy $27/30=90\%$
 Positive predictive value $7/9=78\%$

によって判定された経過良好の22例のうちに伝達関数から求めた肝内あるいは肝門部の最大通過時間がいずれも60分以内、すなわち臨床症状と一致した症例 (ture negative) が20例、最大通過時間が60分以上、すなわち、臨床症状と合わない症例 (false positive) が2例あり、その specificity は $20/22=91\%$ であっ

た。術後胆管炎症状があり、経過不良とした8例のうち、最大通過時間が60分以上、すなわち、臨床症状と一致した症例 (true positive) が7例、最大通過時間が60分以内、すなわち、臨床症状と合わない (false negative) 症例が1例あり、その sensitivity は $7/8=88\%$ であった。Accuracy は $27/30=90\%$ である。また、positive predictive value は $7/9=78\%$ であって良好な成績が得られた。

4. 考 案

最近、外科領域で肝胆道系の手術がますます盛んに行われるようになってきているが、それに伴って、術後経過の観察、合併症への対処も重要な課題となっている。とくに肝胆道系手術後の合併症として問題になるのは術後胆管炎であり^{8),9)}、その早期診断、治療経過の観察、胆管炎を惹起しやすい異常胆汁流出動態の判定等が非侵襲的に行われる検査法が望まれる。核医学検査の肝胆道シンチグラフィは生理的な胆汁流出動態が観察されるためこの目的に広く用いられてきている。

しかし、通常の肝胆道シンチグラフィで異常動態と判定するための信頼できる基準がない。この理由として通常の経時的シンチグラフィまたはヘパトグラムではいかに理想的 bolus として放射性医薬品を静注投与しても、いったん血管内外に拡散して、目的臓器にはかなりの時間的広がりをもって到達する。したがって肝内では集積しつつある RI と排泄されつつある RI とが重なり合ってその排泄動態を不明瞭にしている。すなわち、肝内局所で単位時間に集積された RI 量と排泄された RI 量の差がヘパトグラムの排泄相の傾きを決定する。この集積動態は主として有効肝血流量によって決定されるが症例によって変動するため排泄相の診断的価値には限界がある。

Deconvolution analysis による伝達関数は理論的に肝内に直接 RI bolus を注入した時の経時的データを表すもので、集積機能 (有効肝血流) の因子を除外した純粋な排泄機能を通過時間の分布として示すものである。たとえば症例1の肝門部のようにヘパトグラムでは階段状の上昇曲線を示し、排泄不良と判定されても、伝達関数は30分以後たびたび0となり、間欠的ではあるが良好な排泄があり、少なくとも長期の貯留はないと判定される。これに対して症例3ではヘパトグラムも伝達関数も上昇曲線を示し、異常貯留と判定される。

本研究では肝内いずれかの領域で最大通過時間60分を境界として、これを超える例を陽性、すなわち、異

常動態、60分以下を陰性、すなわち、良好動態例と単純に判定した。この60分とした理由はとくに根拠はなく、全体の症例の観察からこの程度が適当と思われたからにすぎない。したがって60分より短くするとさらに false positive が増加し、60分以上にするとさらに false negative が増加することが予想される。しかしながら Table 2 で示した本法での sensitivity 88%, specificity 91%, accuracy 88% の成績は満足されるものと思われた。

伝達関数から最小通過時間、平均通過時間をも求めたが、臨床成績と比較して異常流出動態の判定に利用できないと判定して本研究では用いなかった。最小通過時間は選択した領域の最も機能のよい肝細胞からの排泄が始まる時間に相当すると考えられ、症例による差が少ない。平均通過時間は肝内胆管での貯留に伴い伝達関数が計算上著しい再上昇を示し、伝達関数の積分値から求められるこの値に影響することが考えられた。

本研究でみられた false positive および false negative の原因としてつぎのことが考えられる。まず、基準とした臨床成績自体が手術、剖検のように信頼性のあるものではない。たとえば症例4のように急性胆管炎として入院していても検査時には軽快していた可能性もあり、症例2のように症状はなくてもアルカリフォスファターゼ値が上昇していて軽度異常の疑いは残る。先にも述べたように、最大通過時間60分を一律に境界としたことも当然関係する。たとえば症例2の肝門部は65分にすれば陰性となった可能もあり、逆に肝左葉は50分とすれば陽性になる。いずれにしても本研究の結果から最大通過時間が60分近くになれば要注意と考えられる。さらに ROI 設定に関して腸管内貯留 RI が重なって含まれた可能性が考えられる。本研究では肝門部を含めた肝内伝達関数のみを用いて判定したがもし腸管内の ROI を含めれば60分という基準値を変更する必要があると思われる。たとえば症例2の肝門部の ROI に腸管の貯留が重なって false positive となった可能性は十分考えられる。

単位領域ごとに求めた伝達関数の通過時間を定量的にカラー表示する functional image は肝内排泄動態が一見して判定され、腸管内貯留 activity の鑑別にも参考になる。ROI 設定によって求めた通過時間と functional image の表示する値はほぼ一致し、後者のみでも診断可能と思われた。さらに functional image はび慢性実質性疾患の診断にも有用であり⁷⁾、その臨床的価値は高いと思われる。

本法は非侵襲的な検査であり、処理時間は約6分と短く、結果の判定が容易かつ明解であるため今後広く肝胆道系手術後経過観察に利用されることが期待される。

文 献

- 1) Diffy, B.L., Hall, F.M. and Corfield, J.R.: *J. Nucl. Med.*, **17**, 352-355 (1976)
- 2) Kenny, R.W., Ackery, I.M., Fleming, J.S. et al.: *Br. J. Radiol.*, **48**, 481-486 (1975)
- 3) Fleming, J.S. and Goddard, B.A.: *Phys. Med. Biol.*, **19**, 546-549 (1974)
- 4) 前田寿登, 竹田 寛, 松田 彰: 映像情報, **11**, 1058-1062 (1979)
- 5) 中川 毅: 「SPECT の臨床」, (久田欣一編), pp.165-169, 金原出版, 東京 (1986)
- 6) 権 重祿, 中川 毅, 前田寿登, 他: 核医学, **24**, 1303-1311 (1987)
- 7) Rutland, M.D.: *Br. J. Radiol.*, **52**, 134-137 (1979)
- 8) 船曳孝彦, 落合正宏, 天野 洋: 臨床外科, **40**, 1639-1646 (1985)
- 9) 羽生富士夫: 同上, **38**, 871-875 (1983)

Abstract

Evaluation of Postoperative Hepatobiliary Function by Deconvolution Analysis of Hepatobiliary Image Data by ^{99m}Tc -N-Pyridoxyl-5-methyltryptophan

Juroku GON, Tsuyoshi NAKAGAWA, Hisato MAEDA, Kazuyoshi NAKAMURA,
Hajime SAKUMA, Takahiko TASHIRO, Yoichiro MATSUOKA and
Nobuo YAMAGUCHI

Department of Radiology, Mie University School of Medicine
174, Edobashi 2-chome, Tsu-shi, Mie-Pref. 514, Japan

Dynamic hepatobiliary image data were analyzed by the mathematical deconvolution to derive the transfer function (TF) which represents the impulse response function of the liver following direct bolus injection of a tracer into the liver. Biliary flow was evaluated by TF in patients with previous hepatobiliary surgery to detect abnormal flow causing problems such as cholangitis.

Serial image data were collected for 60 min after intravenous injection of 37-75 MBq (1-2 mCi) of ^{99m}Tc -N-pyridoxyl-5-methyltryptophan (^{99m}Tc -PMT). TF was obtained by the matrix algorithm, using regional hepatogram as output and time-activity curve over the heart as input function. Minimum, mean and maximum transit time (Max. TT) were determined from TF. The functional image for each of the transit times was constructed by displaying the distribution of the values for matrix elements with a color scale.

In this study, a critical Max. TT of 60 min was used to detect abnormal biliary flow. Of 30 cases, 9 positive cases were discriminated from 21 negative cases on the basis of the finding of presence or absence of areas with Max. TT of more than 60 min anywhere in the liver. Bowel activity overlapping the liver was excluded in the judgement. The validity of this method was evaluated in comparison with the clinical courses after surgery with (8 cases) or without (22 cases) problems. The results were sensitivity of 88%, specificity of 91%, accuracy of 90% and positive predictive value of 78%.

The merit of the deconvolution analysis is that it provides independent information on excretory function in the form of TF which itself represents a spectrum of transit times. Factors relating to the blood flow does not affect the shape of TF, i.e. transit times, while factors of blood flow and excretion are combined in conventional hepatogram. This method will contribute to the follow-up and evaluation of hepatobiliary surgery.

(Received August 5, 1987)