

令和 2 年 4 月 20 日現在

機関番号：16201

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2019

課題番号：17K10442

研究課題名(和文) PTPE前後における新たな肝予備能評価法の開発

研究課題名(英文) Novel method for the evaluation of hepatic function before and after PTPE

研究代表者

佐野村 隆行 (Sanomura, Takayuki)

香川大学・医学部・助教

研究者番号：80629080

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,600,000円

研究成果の概要(和文)：肝機能の診断を目的とする患者に^{99m}Tc-GSAダイナミックSPECT/CTを行い、コンパートメントモデル解析法により次の定量値を算出した。肝外血液から肝内血液への移行(K_1)、肝内血液から肝外血液への移行(k_2)、肝実質細胞への移行(k_3)、肝臓の取り込み程度liver uptake ratio(LUR)、CTより算出した肝体積(LV)などである。 K_1 と k_2 、 k_3 はICGR15、アルブミン、コリンエステラーゼ、血小板数などと相関を示した。術前の K_1 は術後肝不全の予測に有用である可能性がある。PTPE前後の肝機能評価では、肝機能は塞栓を行わない肝臓に代償性にシフトが起こることが示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

肝予備能検査としてICGR15や^{99m}Tc-GSA肝シンチグラフィがある。今回ダイナミックSPECT検査法とコンパートメントモデル解析法を組み合わせ、局所肝機能を客観的かつ定量的に評価できる方法を考案した。考案された新たな定量指標はICGR15と相関し、また、術後肝不全の予測に有用である可能性が示唆された。また、PTPEに伴う局所肝機能の病態評価にも有用である。

研究成果の概要(英文)：Kinetic modeling of Tc-99m GSA measures the total amount of asialoglycoprotein receptor within a subject's liver. The purpose of this study was to evaluate the usefulness of kinetic analysis using dynamic SPECT/CT for assessment of hepatic function. Applying a two-compartment three-parameter model K_1 , k_2 and k_3 were obtained. Correlations were determined between these kinetic parameters and the results of biochemical liver function tests which include indocyanine green retention rate at 15 min (ICGR15), serum bilirubin, serum albumin, cholinesterase, prothrombin time, and platelet. The K_1 and k_3 values correlated with ICGR15, serum albumin and cholinesterase. Kinetic analysis using asialoglycoprotein receptor scintigraphy with Tc-99m GSA dynamic SPECT/CT might be useful for assessment of hepatic function. Tc-99m GSA SPECT/CT showed that PTPE induces a shift in hepatic function from the embolized part to the nonembolized part of the liver.

研究分野：IVR

キーワード：PTPE 肝予備能評価 ^{99m}Tc-GSA肝シンチグラフィ

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

肝原発悪性腫瘍として頻度の高いものに肝細胞癌および胆管細胞癌が挙げられる。このうち胆管細胞癌は進行が早くさらに抗癌剤を用いた化学療法にも反応が乏しい場合が多く、切除不能であれば予後は著しく劣る。肝細胞癌は治療法として手術や肝動脈化学塞栓療法、経皮的局所療法および化学療法があり腫瘍の進行度と肝機能の総合評価により決定される。腫瘍進行度は腫瘍径、個数、脈管侵襲、リンパ節転移、遠隔転移の有無により規定され、肝機能評価は国際的分類として普及した Child-Pugh 分類が一般に用いられる。これは脳症の有無、腹水の有無、血清ビリルビン値、血清アルブミン値、プロトロンビン時間により A~C の 3 段階に分類するものである。Child-Pugh 分類以外に手術適応の有無を決定する肝機能評価法として肝予備能試験があり、ICG15 分停滞率 (ICGR15) が主に用いられている。これらの手術指標は肝細胞癌以外にも前述の胆管細胞癌やその他肝腫瘍の手術適応の決定に用いられている。

またもう一つ手術適応を決める重要な因子として残肝体積が挙げられる。残肝体積が小さい場合術後肝不全となるリスクが高く予後に大きく関与する。このため残肝体積を増大させる目的で肝切除前に経皮経肝的門脈塞栓術 (PTPE) を行う場合がある。これは切除肝の門脈をゼラチンスポンジやアルコールなどの塞栓物質を用い塞栓し血流を遮断することで切除肝の萎縮、残肝の代償性肥大を期待する方法であり、一般には肝右葉切除前に門脈右枝を塞栓することで右葉の萎縮、左葉の代償性肥大を行う。当院では残肝体積の算出は PTPE 後約 3 週間経過時の CT により画像解析ソフトウェアを用いている。算出された体積と肝機能検査、特に ICGR15 を対比させこれまでのデータや文献を参照し切除可能かの判断を下す。ただし ICGR15 は黄疸やシャントを有する患者では信頼性が低下するといった問題が指摘されている。特に肝細胞癌患者の場合背景肝は慢性肝炎あるいは肝硬変を来している場合が大多数であり、このため肝内に動脈 門脈シャントなど大小さまざまなシャントを形成していることが多い。また PTPE を行うことでシャントが発達する場合や門脈を塞栓させることで肝予備能が低下する場合もあり、PTPE 前後での肝機能評価は術後肝不全回避のため必須である。

肝予備能検査として ICGR15 以外に ^{99m}Tc -GSA 肝シンチグラフィがあるが、従来の検査法では定量性に欠け補完的に利用されているのみである。 ^{99m}Tc -GSA は肝細胞のみに存在するアジア糖蛋白受容体に特異的に結合し、肝細胞内に取り込まれるため、その肝集積はアジア糖蛋白受容体の量に規定され、肝疾患の病態により減少することが知られており、受容体量や分布を観察することで、肝機能を評価することが可能である。しかし、最適な治療法を決定するために ^{99m}Tc -GSA シンチグラフィの情報をどのように解析するのがよいのかは一定の見解が得られていない。頻用されている簡易指標として、LHL15、HH15 がある。静注 15 分後の肝及び心の放射能に対する肝の放射能比 LHL15 と、心における静注 3 分後に 15 分後の放射能比 HH15 を算出する。しかしこれら指標は相対的なものであって、定量的な意義は乏しい。さらにこの方法は、ガンマカメラを平面像のプラナー正面像として用いているため、局所的な評価が行えない。

断層像である SPECT 像はプラナー正面像と比べて空間分解能は優れている。良好な画質の断層画像を得るには適切な画像再構成法と各種の補正を加える必要がある。しかし、SPECT のみでは被検体からの吸収や散乱が起り、正確な定量値の算出には問題点もある。本院には多列 CT と SPECT が一体となった SPECT/CT 装置が平成 23 年度に設置され、異なるモダリティの画像が位置ずれすることなく撮像できると同時に、SPECT の定量値算出で問題となっていた吸収補正、散乱線補正、開口径補正などが精度良く行えるようになった。

我々は脳腫瘍疾患の PET 検査において、コンパートメントモデル解析を行ってきた。この解

析では放射性薬剤の体内挙動を可視化でき、病態評価に有用である。今回、^{99m}Tc-GSA ダイナミック SPECT/CT 法を新たに考案し、コンパートメントモデル解析法を応用し局所肝機能を客観的かつ定量的に評価できる方法を開発するために本研究を計画した。

^{99m}Tc-GSA ダイナミック SPECT/CT 法を用いた新たな解析方法がよりシビアな患者の肝切除も可能となり得る、精度の高い手術決定因子として使用できるかどうかの検討を行う。

2. 研究の目的

(1) 肝機能の診断を目的とする患者に ^{99m}Tc-GSA ダイナミック SPECT/CT を行い、コンパートメントモデル解析法による肝予備能指標の開発を行う。

(2) PTPE 前後の肝切除患者における ^{99m}Tc-GSA ダイナミック SPECT/CT を用いたコンパートメントモデル解析法により得られた肝予備能指標と、従来の肝予備能指標との比較を行う。

3. 研究の方法

私共施設で肝機能障害あるいは肝腫瘍と診断され^{99m}Tc-GSAダイナミックSPECT/CT 検査を施行した患者を対象とした。^{99m}Tc-GSAダイナミックSPECT/CT 検査における評価方法はコンパートメントモデル解析法を応用し、肝外血液から肝内血液への移行 (K1)、肝内血液から肝外血液への移行 (k2)、肝実質細胞への移行 (k3) に分けて定量値を算出した。また、SPECTより算出した肝臓の取り込み程度の liver uptake ratio(LUR)、CTより算出した肝体積(LV)などを算出した。

一方、従来の^{99m}Tc-GSA検査の指標として、肝臓への取り込み (LHL15)、血中からの洗い出し (HH15) を算出した。

4. 研究成果

(1) コンパートメントモデル解析法による新たな肝予備指標の検討

63名の患者に^{99m}Tc-GSAダイナミックSPECT/CT検査を行い、コンパートメントモデル解析からK1、k2、k3を求め、従来から求められる肝機能指標であるLHL15、HH15、ICGR15、ビリルビン、アルブミン、コリンエステラーゼ、プロトロンビン時間、血小板数と比較した。その結果、K1とk3はLHL15、HH15、ICGR15、アルブミン、コリンエステラーゼと有意に相関を示した。k2はLHL15、HH15、ICGR15、アルブミン、コリンエステラーゼ、血小板数と有意に相関を示した。これら結果から、^{99m}Tc-GSAダイナミックSPECT/CT検査のコンパートメントモデル解析から求められる定量値は肝機能評価に有用であることが示された。

(2) コンパートメントモデル解析法による術後肝不全の予測に関する検討

肝切除が予定される51名の患者に^{99m}Tc-GSAダイナミックSPECT/CT検査を行い、International Study Group of Liver Surgeryの定義する術後肝不全指標との相関を検討した。従来から求められる肝機能指標であるICGR15、ビリルビン、アルブミン、コリンエステラーゼ、プロトロンビン時間、血小板数と比較した。術後肝不全を生じなかった症例は35例、肝不全を示した症例は16例であった。術後肝不全の有無とコンパートメントモデル解析からの関連では、K1は肝不全症例群では肝不全を示さなかった症例群と比べ有意に低値を示した ($p < 0.04$)。k2とk3には肝不全を示した群と示さなかった群で有意差を認めなかった。また、ICGR15など従来から求められる肝機能指標は、肝不全を示した群と示さなかった群で有意差を認めなかった。これら結果から、コンパートメントモデル解析から求められる定量値のK1は術後肝不全の予測評価に有用であることが示された。

(3) コンパートメントモデル解析法を応用したPTPEに関する検討

肝臓悪性腫瘍で術前PTPEを施行し、PTPE前後に^{99m}Tc-GSAダイナミックSPECT/CT検査を行

った 10 例を検討した。SPECT/CT から、肝臓の取り込み指標である LUR と肝体積の LV を求め、従来の肝機能指標として ICGR15 との相関を調べた。PTPE 後、右葉 LV/全肝 LV 比はわずかに減少し、逆に左葉 LV/全肝 LV 比はわずかに増加した。PTPE 後に、右葉 LUR/全肝 LUR 比は有意に減少し ($p<0.01$)、左葉 LUR/全肝 LUR 比は有意に増加した ($p<0.01$)。そして、全肝 LUR は ICGR15 とよく相関を示した ($r=-0.651$, $p<0.01$)。これら結果から、PTPE 前後の肝機能評価として ^{99m}Tc -GSA SPECT/CT 検査による解析は有用であり、特に肝機能は塞栓を行わない肝臓に代償性にシフトが起こることが示唆された。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計6件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 2件）

1. 発表者名 Yuka Yamamoto
2. 発表標題 Evaluation of the effect of percutaneous transhepatic portal embolization using Tc-99m galactosyl human serum albumin SPECT/CT for assessment of hepatic function
3. 学会等名 World Federation of Nuclear Medicine and Biology 2018 (国際学会) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Hanae Okuda
2. 発表標題 Kinetic analysis using Tc-99m GSA scintigraphy for posthepatectomy liver failure
3. 学会等名 日本核医学会学会総会 2018
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Fumitoshi Aga
2. 発表標題 Evaluation of the effect of PTPE using Tc-99m GSA SPECT/CT
3. 学会等名 日本核医学会学会総会 2018
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Yuko Fukuda
2. 発表標題 Kinetic analysis using asialoglycoprotein receptor scintigraphy with Tc-99m GSA dynamic SPECT/CT for assessment of hepatic function
3. 学会等名 EANM 2017 (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 新井花江
2. 発表標題 PTPE前後の肝機能評価における99mTc-GSA SPECT/CTを用いた解析
3. 学会等名 日本核医学会学会総会 2017
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 奥田花江
2. 発表標題 Tc-99m GSA SPECT/CTを用いたPTPE前後の肝機能評価
3. 学会等名 香川県核医学談話会
4. 発表年 2017年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	奥田 花江 (Okuda Hanae) (10437692)	香川大学・医学部・助教 (16201)	
研究分担者	岡野 圭一 (Okano Keiichi) (20314916)	香川大学・医学部附属病院・准教授 (16201)	
研究分担者	久富 信之 (Kudomi Nobuyuki) (20552045)	香川大学・医学部・准教授 (16201)	

6. 研究組織（つづき）

	氏名 (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究 分 担 者	山本 由佳 (Yamamoto Yuka) (30335872)	香川大学・医学部・准教授 (16201)	
研究 分 担 者	西山 佳宏 (Nishiyama Yoshihiro) (50263900)	香川大学・医学部・教授 (16201)	