

びまん性肝疾患におけるRIアンギオ蓄積像およびSP ECT像の多変量解析による臨床的意義の検討

メタデータ	言語: jpn 出版者: 公開日: 2017-10-04 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 小林, 真 メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/2297/7917

びまん性肝疾患における RI アンギオ蓄積像および SPECT 像の多変量解析による臨床的意義の検討

金沢大学医学部核医学講座 (主任: 久田欣一教授)

小林 真

(昭和62年1月6日受付)

肝容積や肝血行動態の検索が、びまん性肝疾患の診断および病態把握に重要であることが認識され、種々の方法が提案されている。しかし、肝容積と肝血行動態を多数の症例において測定し、その臨床的意義を検討した報告は少ない。当論文の目的は著者考案による RI アンギオ蓄積像 (以下蓄積像) および SPECT 像より得られる測定値の診断的意義の検討と、前記核医学データと一般肝機能検査データに主成分分析ならびにクラスター分析を施行し、びまん性肝疾患の自動分類の可能性を検討することである。135例において蓄積像、静態3方向 (前、後、右側面) 像、ひきつづき SPECT を施行した。蓄積像は、シンチカメラ下仰臥位の患者に^{99m}Tc-phytate 111-222MBq (3-6 mCi) を肘静脈より急速静注後、100秒間のデータを加算し、一画像に表示した。関心領域を右下肺野 (P) および肝右葉中心部 (L) にとり単位ピクセル当りのカウントの比を以て P/L 値とした。SPECT 像より有効肝容積、脾容積、単位ボクセル当り肝脾カウント比 (MHC/MSC) を求めた。RI アンギオ蓄積像による肺/肝カウント比 (P/L 値) は、ICG 停滞率と良く相関し、有効肝血流量の良い指標と思われた。単位ボクセル当り肝脾カウント比 (MHC/MSC) は門脈圧亢進の指標として有用であった。蓄積像、SPECT 像より得た4項目のデータと、一般肝機能検査データ11項目 (血清総蛋白、血清アルブミン、GOT、GPT、LDH、アルカリフォスファターゼ (Al-P)、ZTT、TTT、コリンエステラーゼ (Cho-E)、r-GTP、総ビリルビン (T-Bil)、計15項目の検査データに、主成分分析を施行した。初期データは5主成分に要約された。主成分分析より得られた5主成分得点から、クラスター分析を施行したところ、対象は7個の小グループに自動分類された。グループI (G I) よりグループIII (G III) までの間では、肝硬変の出現頻度は高く、正常例は一例も含まれなかった。反対にグループIV (G IV) よりグループVII (G VII) までの間では、次第に正常例の出現頻度は増加した。以上よりクラスター分類は、疾患の重症度を反映しているものと推察された。クラスター分析による自動分類は、びまん性肝疾患の病態把握と疾患の進行度の客観的評価に有用である事が示された。

Key words Liver cirrhosis, Integrated image, SPECT, Principal component analysis, Cluster analysis

RI コロイド肝シンチグラフィは、従来、限局性肝病変の検索などの形態的情報の利用を主たる目的とした。しかし、近年の X 線 CT をはじめとする医用画像の発展普及により、核医学画像の有する機能的情報の活用の重要性が再確認された。また、Single Photon Emission Computed Tomography (以下 SPECT)

の実用化は三次元上の RI 分布の測定を可能にし、本来有する核医学画像の定量性に一層の進歩をもたらした。

一方、方法論として肝容積や肝血行動態の検索が、びまん性肝疾患の診断および病態把握に重要であることが認識され、この目的に沿って種々の方法が提案さ

Abbreviations: Al-P, alkaline phosphatase; Cho-E, cholinesterase; CT, computerized tomography; GOT, glutamate oxaloacetate transaminase; GPT, glutamate pyruvate transaminase; HV, hepatic volume; ICG, indocyanine green clearance test; LDH, lactate dehydrogenase; LFOV, large field of view; MHC, mean hepatic count; MSC, mean splenic

れている¹¹⁻⁹⁾。しかし、肝容積と肝血行動態を多数の症例において測定し、その臨床的意義を検討した報告⁶⁾は少ない。

当論文の目的は著者考案による RI アンギオ蓄積像(以下蓄積像)⁷⁾および SPECT 像より得られた測定値の診断的意義の検討と、蓄積像および SPECT 像より得られた核医学データと一般肝機能検査データに主成分分析ならびにクラスター分析を施行し、びまん性肝疾患の自動分類の可能性を検討することである。

対象および方法

I. 対象

金沢医科大学病院中央放射線部において、1984年4月より1986年1月迄に約300例のRIコロイド肝シンチグラフィを実施した。全例に対し蓄積像、静態3方向(前、後、右側面)像、ひきつづきSPECT像を施行した。そのうち一般肝機能検査が同時期に施行され、生検もしくは臨床経過より診断が確定され、かつ肝内占拠病変が認められなかった135例を対象とした。135例中、男性は84例、16才から80才(平均54才)で、女性は51例、17才から88才(平均55才)であった。内訳は表1のごとくである。肝胆道疾患の既往がなく、肝機能検査値が正常範囲にあり、かつ経過観察からも肝機能障害が認められないものを、正常群(NP)とした。その他の例は、他のびまん性肝疾患お

よび胆道疾患である。

II. 方法

1. 使用装置

高分解能パラレルホールコリメータ装置のシーメンス社製 Pho/Gamma LFOV シンチカメラおよびシーメンス社製検出器回転型の大視野シンチカメラ Pho/Gamma ZLC-75 と、核医学画像データ処理装置(島津製シンチパック 2400)を使用した。

2. データ収集と処理

1) 蓄積像

蓄積像は、シンチカメラ下仰臥位の患者に^{99m}Tc-phytate 111-222MBq (3-6mCi)を肘静脈より急速静注後、100秒間のデータを加算し、一画像に表示した(図1-d)。3×3ピクセルの関心領域(以下ROI)を右下肺野(P)および肝右葉中心部(L)にとり各ROI内単位ピクセル当りのカウントの比を以てP/L値とした。

2) SPECT

SPECT計測は、ウインドレベル140KeV、ウインド幅20%、回転角360度、32方向よりサンプリング時間30秒で行い、一画像64×64マトリックスにてデータ収集した。肝、脾容積測定には仙田らの計数法⁸⁾にならない、まず、一連の横断像に係数12/100のSorenson⁹⁾の吸収補正とGorisら¹⁰⁾の補間的バックグランド除去を行った。次いで肝内および脾内総集積計数を、肝、脾

Table 1. Material

CASES			
BIOPSY	LIVER CIRRHOSIS	23	} 41
	CHRONIC HEPATITIS		
	active (C.A.H.)	11	
	inactive (C.I.H.)	3	
	ALCOHOLIC fibrosis	4	
CLINICAL COURSE	ALCOHOLIC hepatitis	9	} 94
	Drug induced HEPATITIS	4	
	Acute viral HEPATITIS	3	
	FATTY LIVER	1	
	OTHERS	45	
	N.P.	32	
		135	

NP, Patient without hepatic dysfunction ; OTHERS, patient with other hepatobiliary disease.

count ; NP, not particular ; r-GTP, r-glutamyl transpeptidase, RI, radioisotope ; SPECT, single photon emission computerized tomography ; SV, splenic volume ; T-Bil, total bilirubin ; TTT, thymol turbidity test ; ZTT, zink sulfate turbidity test.

中央レベルの80%ピーク計数で囲まれた領域の単位ボクセル当り計数(以下 Mean hepatic count, MHC; Mean splenic count, MSC)で除して有効肝および脾ボクセル数を求め、最後に一ボクセルの容積 0.216 cm^3 を乗じて有効肝および脾容積を算出した。なお有効肝および脾容積を評価する際、患者の体格差の影響¹¹⁾を少なくするために、単位体表面積当りの有効肝脾容積(以下 Hepatic volume, HV; Splenic volume, SV)をさらに求めた。

また、今回の検討により得られたデータの推計学的

検定はt検定を用い、全て両側5%の有意水準により施行した。

成 績

I. 蓄積像

肝RI検査と同時期(前後1週以内)に施行された40例の色素負荷試験ICG15分停滞率と、P/L値を比較検討した。両者間には図2に示すごとく、相関係数0.83と良好な正の相関がみられたことから、有効肝血流量の指標としてP/L値は有用と思われる。

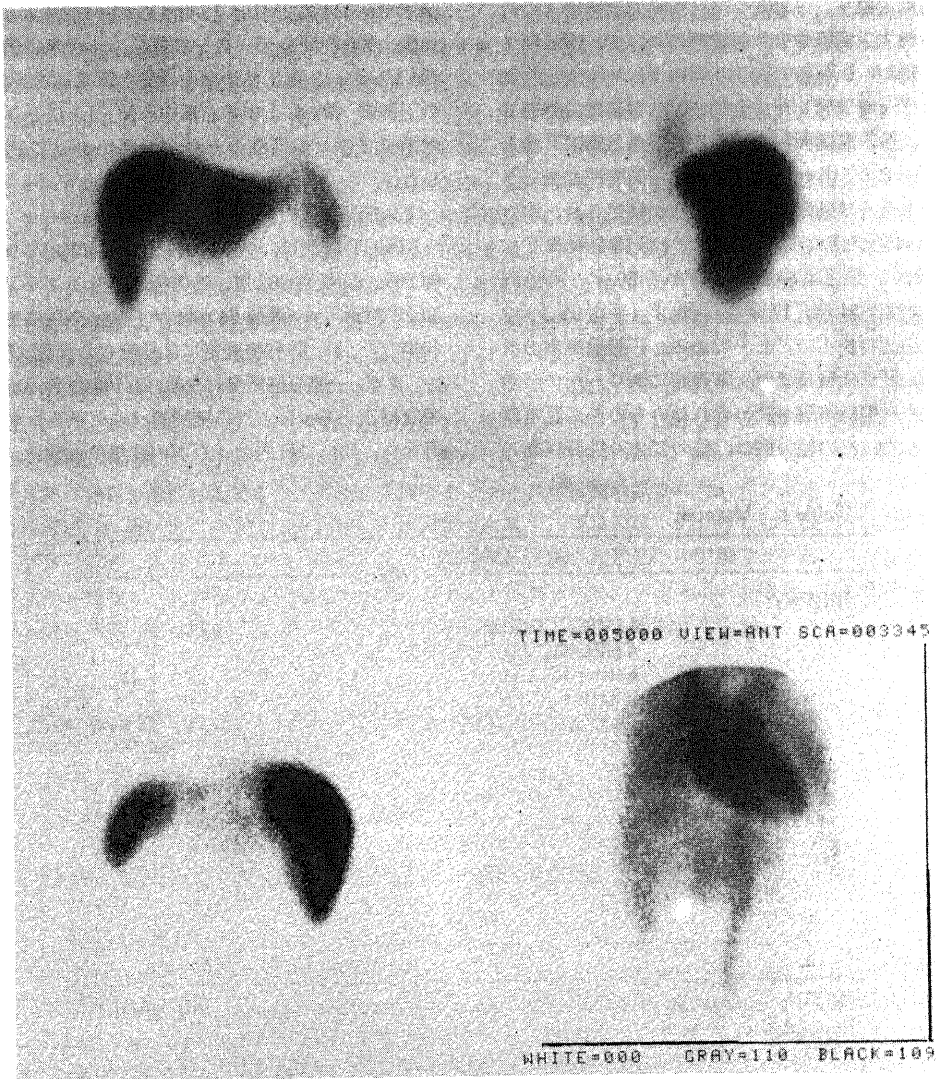


Fig. 1. Three static liver images with ^{99m}Tc -phytate and an integrated image.

a: ANTERIOR	b: R-LATERAL
c: POSTERIOR	d: INTEGRATED

各種肝疾患および正常群に於ける P/L 値を図 3 に示す。正常群に於ける P/L 値は 0.63 ± 0.11 (平均 \pm 標準偏差) であった。P/L 値は肝硬変、慢性肝炎 (活動型) では正常群に比し推計学的に有意に高値を示し、アルコール性肝炎およびアルコール性肝線維症においても高い傾向を示したが、慢性肝炎 (非活動型) では正常群と著変を認めなかった。

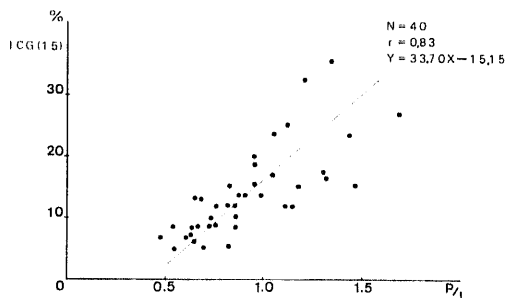


Fig. 2. Relationship between ICG (15) and P/L. ICG (15), 15 minutes retention rate of ICG; P/L, lung to liver count ratio with integrated image.

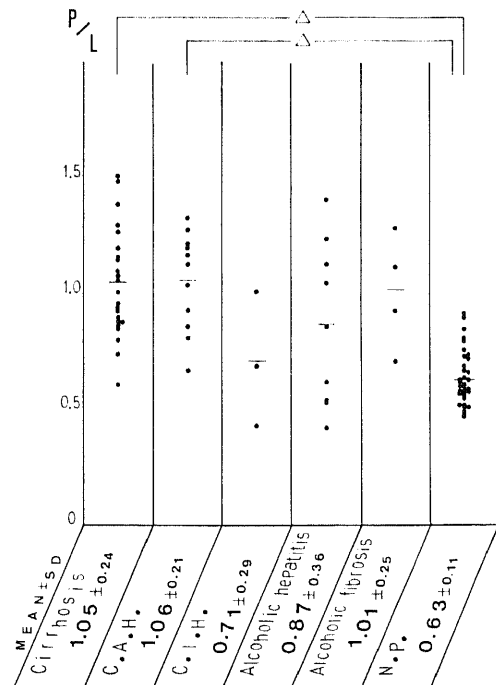


Fig. 3. Lung to liver count ratio (P/L) with integrated image in various diseases. Δ , statistically significant; $p < 0.05$. The short horizontal line indicates the mean in Figures 3, 4, 5, 6, 10, 11, 12, 13, and 14.

II. SPECT 像

各種肝疾患および正常群に於ける HV, SV, 単位ボクセル当り肝, 脾臓数比 (以下 MHC/MSC) を, それぞれ図 4, 5, 6 に示す。図 4 に示すごとく, HV は正常群では最小 $616.4 \text{ (cm}^3/\text{m}^2)$ より最大 $1219.6 \text{ (cm}^3/\text{m}^2)$ の広範囲に分布し, 肝硬変群においても最小 $555.3 \text{ (cm}^3/\text{m}^2)$ より最大 $1199 \text{ (cm}^3/\text{m}^2)$ にわたり広く分布し, HV の平均値には正常群 ($773.3 \text{ cm}^3/\text{m}^2$) と肝硬変群 ($808.1 \text{ cm}^3/\text{m}^2$) との間に有意差はないことより, HV は疾患特異性に欠け, 肝硬変の診断的意義の点では低いと思われた。アルコール性肝炎およびアルコール性肝線維症においては, 肝容積の増大傾向がみられた。SV は, 図 5 に示すごとく, 正常群に比し肝硬変, 慢性肝炎 (活動型, 非活動型), アルコール性肝炎では増加傾向を呈した。MHC/MSC は, 図 6 より肝硬変, 慢性肝炎 (活動型), アルコール性肝線維症において低い傾向を認め, 相対的脾濃度の増加が示された。特に肝硬変, 慢性肝炎 (活動型) では, 正常群に比し有意に相対的脾濃度の増加がみられた。

以上より, 各疾患は次のように要約された, 肝硬変および慢性肝炎 (活動型) では, 有効肝血流量が低下し, 肝容積は軽度増大し, 脾容積は増大し濃度も増加

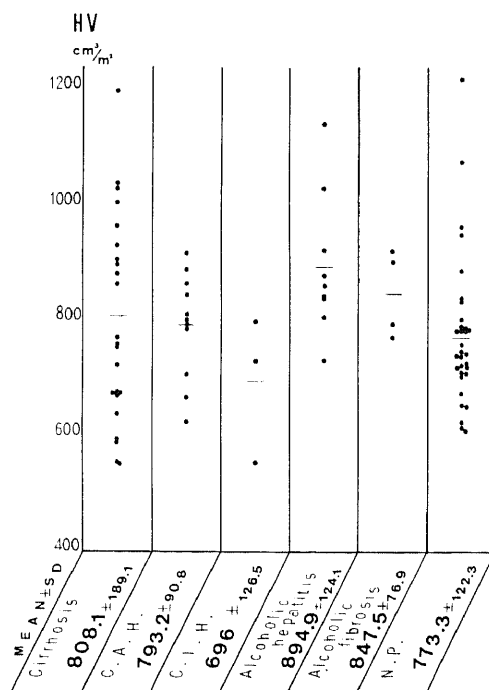


Fig. 4. Hepatic volume (HV) in various diseases. HV, Hepatic volume corrected by body surface area.

していた。慢性肝炎（非活動型）では、有効肝血流量は正常域に保持されていたが、肝容積はやや減少し、かつ脾容積の増大は認められるものの脾濃度の増加はなかった。アルコール性肝障害では、肝炎、肝線維症とともに、有効肝血流量の低下と肝容積の増加を認めた。しかし、肝線維症では、肝炎に比し脾増大傾向はなかったが、脾濃度の増加が顕著であった。

III. 多変量解析による検討

1. 主成分分析

蓄積像での P/L 値, SPECT 像での HV, SV, MHC/ MSC の核医学データ 4 項目と、一般肝機能検査（血清総蛋白, 血清アルブミン, GOT, GPT, LDH, アルカリフォスファターゼ (AI-P), ZTT, TTT, コリンエステラーゼ (Cho-E), r-GTP, 総ビリルビン (T-Bil) 11 項目とにつき、総計 15 項目の検査データに対し主成分分析を施行した。なお、分布型を考慮して、GOT, GPT, LDH, AI-P, ZTT, TTT, Cho-E, r-GTP, T-Bil の各値に対し、自然対数変換をして分析に供した。以上のデータの相関行列より算出した 15 主成分の固有値と累積寄与率を表 2 に示した。その際、主成分の抽出基準を固有値 1.0 以上¹²⁾として、第 5 主成分までを採用した。第 5 主成分までに累積寄与率は

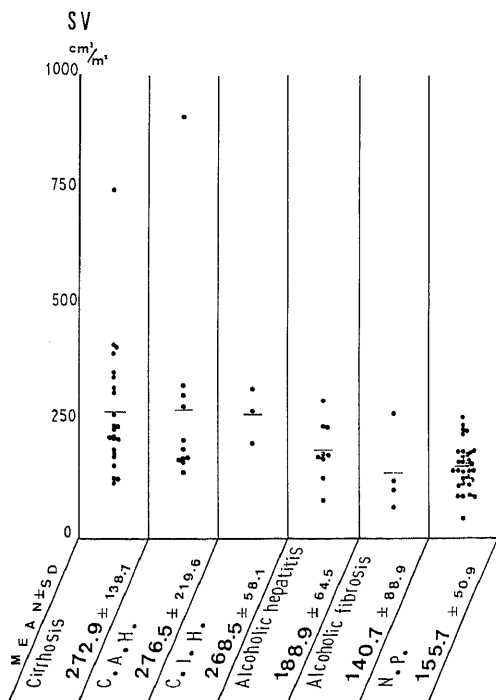


Fig. 5. Splenic volume (SV) in various diseases. SV, splenic volume corrected by body surface area.

72.63% となり 15 項目のデータは 5 主成分に要約され、情報量は 72.63% 保存された。各主成分と各検査項目との相関関係を表す¹³⁾因子負荷量を表 3 に示した

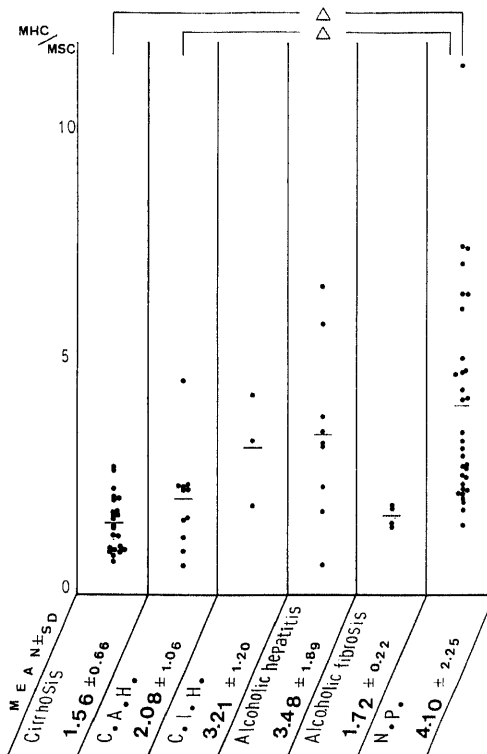


Fig. 6. Liver to spleen mean count ratio (MHC/ MSC) in various diseases. Δ, statistically significant; p < 0.05.

Table 2. Eigen value and its contribution to each 15 components

Component	Eigen value	Cumulative contribution(%)
1	4.527	30.18
2	2.100	44.18
3	1.700	55.52
4	1.455	65.22
5	1.111	72.63
6	0.808	78.02
7	0.673	82.50
8	0.635	86.74
9	0.519	90.27
10	0.417	92.97
11	0.364	95.40
12	0.288	97.32
13	0.162	98.40
14	0.134	99.30
15	0.105	100

が, 第1主成分は肝容積, 血清総蛋白を除く他の検査項目全体に対し高い因子負荷を有することから, 総合的肝機能障害の指標として妥当と思われる。第2主成分は r-GTP, ZTT, 血清アルブミン, TTT, Cho-E に高い因子負荷を有し, ZTT, TTT で正, その他では負

の相関を示すことより蛋白合成能およびアルコール性因子の指標として妥当と思われる。主成分得点が高値であれば蛋白合成能の低下が, 一方低値であればアルコール性因子の関与が強く疑われた。第3主成分は総蛋白, 血清アルブミンに対し高い因子負荷を有するこ

Table 3. Factor loading of each 5 components

Variable	Component				
	1	2	3	4	5
1	.688	.132	.044	.326	.389
2	.287	-.118	.890	-.079	.001
3	-.404	-.482	.649	.100	.096
4	.824	-.294	-.044	-.274	.031
5	.758	-.359	.013	-.220	.081
6	.427	-.311	-.239	-.326	.048
7	.492	-.346	-.036	-.126	-.456
8	.637	.526	.356	-.277	-.017
9	.685	.481	.327	-.126	-.080
10	-.418	-.439	.326	.195	.348
11	.605	-.574	-.115	.142	-.085
12	.522	-.311	-.199	.311	.270
13	.154	-.268	.092	.586	-.564
14	.365	.395	.091	.540	-.270
15	-.533	-.223	.124	-.452	-.364

Variable; 1, lung to liver count ratio with integrated image (P/L); 2, total protein; 3, serum albumin; 4, glutamate oxaloacetate transaminase (GOT); 5, glutamate pyruvate transaminase (GPT); 6, lactate dehydrogenase (LDH); 7, alkaline phosphatase (Al-P); 8, zink sulfate turbidity test (ZTT); 9, thymol turbidity test (TTT); 10, cholinesterase (Cho-E); 11, r-glutamyl transpeptidase (r-GTP); 12, total bilirubin; 13, hepatic volume corrected by body surface area (HV); 14, splenic volume corrected by body surface area (SV); 15, liver to spleen count ratio with SPECT (Mean Hepatic Count, MHC; Mean Splenic Count, MSC; and MHC/MS).

Table 4. Eigen vector of each 5 components

Variable	Component				
	1	2	3	4	5
1	.323	.091	.033	.270	.369
2	.135	-.082	.683	-.066	.001
3	-.190	-.333	.497	.083	.091
4	.387	-.203	-.034	-.227	.029
5	.356	-.247	.010	-.182	.077
6	.201	-.215	-.183	-.270	.046
7	.231	-.239	-.028	-.104	-.433
8	.299	.363	.273	-.230	-.016
9	.322	.332	.251	-.105	-.076
10	-.196	-.303	.250	.161	.330
11	.284	-.396	-.088	.118	-.080
12	.245	-.214	-.153	.257	.257
13	.072	-.185	.071	.486	-.535
14	.171	.273	.070	.447	-.256
15	-.250	-.154	.095	-.375	-.346

Variables refer to Table 3.

とから、一般栄養状態の指標として妥当と思われる。第4主成分は、核医学検査データに高い因子負荷を有し、HV, SV および P/L 値と正の相関、MHC/MSC と負の相関を示すことから、肝脾腫大および門脈圧亢進によって第4主成分得点は高値を示すことが推察され、門脈圧亢進の指標として妥当と思われた。第5主成分は、HV, AI-P に高い因子負荷を有し、第4主成分と異なり HV, SV と負の相関を、AI-P と負の相関を示すことから、胆道閉塞機転および腫大性肝障害において低値を示すことが推察された。以上より第5主成分は、肝、脾の容積因子および胆道系因子の指標として妥当と思われた。

以上の第5主成分の固有値に対する固有ベクトルを表4に示す。固有ベクトルと各測定値より、各患者の主成分得点 (Score, S) は、規準化された各測定値 X_i ($i=1, 2, 3, \dots, 15$) と固有ベクトル a_{ki} ($k=1, 2, \dots, 5; i=1, 2, \dots, 15$) の一次結合として、次式で表される。

$$S_k = \sum_{i=1}^{15} a_{ki} \cdot X_i \quad (K=1, 2, \dots, 5; i=1, 2, \dots, 15)$$

上式より求めた各主成分得点から疾患毎に平均点を算出し、第1主成分より第5主成分までをプロットした(図7)。肝硬変、慢性肝炎(活動型)、アルコール性肝炎は類似したパターンを呈するが、アルコール性

肝炎では第1主成分得点がやや低く、総合的肝機能障害の程度が軽いものと思われた。アルコール性肝線維症では第2主成分において低値を示し、この成分におけるアルコール因子の強い関与が疑われた。慢性肝炎(非活動型)では第3主成分得点の高いのが特徴的であるが、これは一般的栄養状態が良好である一方、膠質反応が異常であることによるものと推察された。

2. クラスタ分析

主成分分析により得られた第5主成分迄の各患者の主成分得点から階層的分類法の一つである Ward 法によりクラスタ分析¹⁴⁾を施行した。結果をデンドログラムに示す(図8)が、左端の数字は症例番号、上段の数字はクラスタが融合する距離を示す。Winkel の基準¹⁵⁾を満足する最小の距離水準をもって分割したところ、対象は7個の小グループに分割された。表5より、各グループと疾患名との対応は明確なものではない。しかし、グループI (GI) よりグループIII (GIII) までの間では、肝硬変の出現頻度が高く、正常例は一例も含まれなかった。反対にグループIV (GIV) よりグループVII (GVII) までの間では、次第に正常例の出現頻度が増加した。以上よりクラスタ分類は、疾患の重症度を反映しているものと推察された。各グループ毎に計算した主成分得点の平均値±標準偏差(表6)から図7と同様に各グループについてパターン

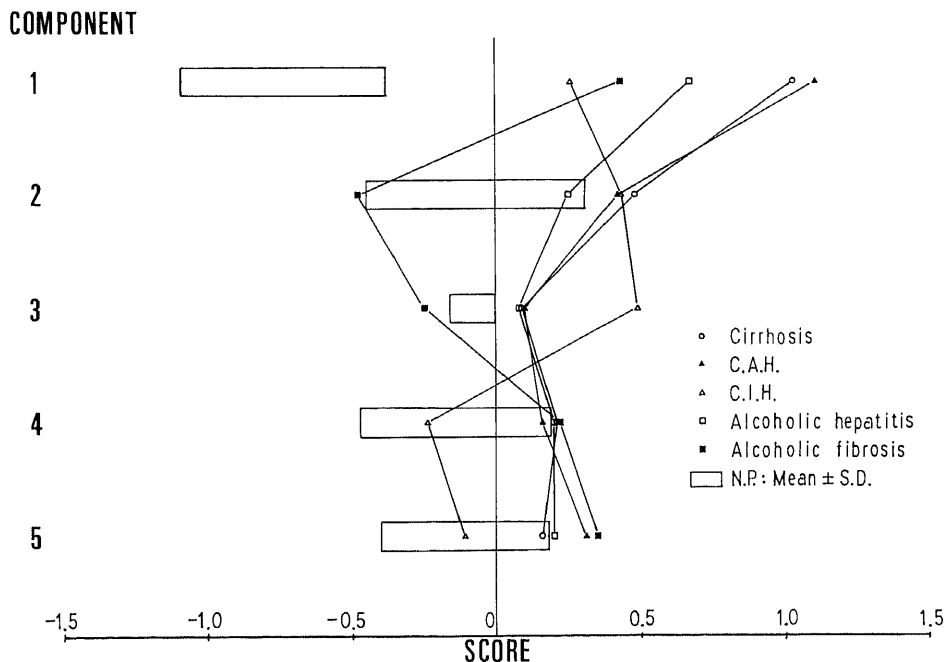


Fig. 7. Patterns of component score (SCORE) in various diseases.

表示した (図9). 第1主成分得点からは, 高い方より G II, G IIIと I, G IVと V, G VIIとVIに分類され, G VIとVIIは正常群の範囲に含まれた. G VIとVIIの相違は第2主成分においてG VIIは低値を示し, アルコール因子の関与が強く疑われ, アルコール常飲者であろうと推察された. G IとIIIでは第1主成分得点と同程度の高値を示すも第2主成分と第3主成分に著しい相違を認

め, G IIIでは第2主成分の低下よりアルコール性因子の関与が強いことが, また第3主成分の低下より一般栄養状態の不良が推察された. 以上より G IとIIIは同程度の肝機能異常を呈するも, G IIIではアルコールに起因する中等度肝機能障害が, G Iでは非アルコール性で, やや蛋白合成能の低下した中等度肝機能障害が疑われた. また第4主成分より G IIIでは G Iに比し門

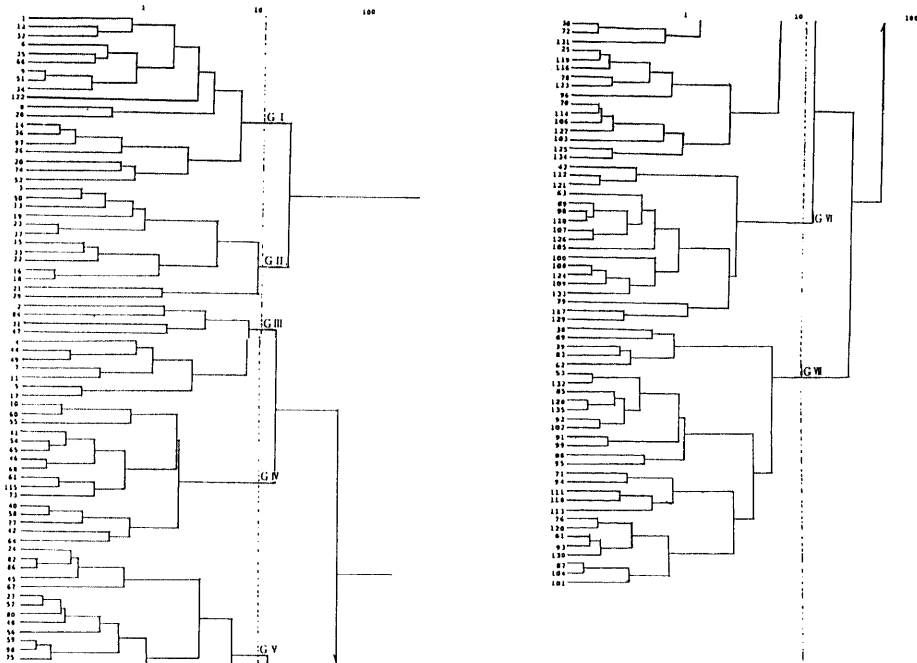


Fig. 8. Cluster analysis. Dendrogram of 135 cases. Classification is based on the score calculated by means of principal component analysis of quantitative laboratory data, P/L, and SPECT data. The broken horizontal line indicates the dissimilarity level at which the groups were delimited.

Table 5. Number of various diseases in each group

	Cluster							
	G I	G II	G III	G IV	G V	G VI	G VII	
Cirrhosis	7	9	6	1	0	0	0	23
C. A. H.	5	3	1	0	2	0	0	11
C. I. H.	1	0	0	0	2	0	0	3
Alcoholic hepatitis	0	0	2	3	1	1	2	9
Alcoholic fibrosis	0	1	1	1	1	0	0	4
Others	6	0	1	10	16	7	13	53
N. P.	0	0	0	1	7	10	14	32
Total	19	13	11	16	29	18	29	135

Abbreviations refer to Table 1.

脈圧亢進が高いと推察された。G IIは最も肝機能障害の著明なグループで、G IIでは蛋白合成能の低下および門脈圧亢進が顕著であることが推察された。各グループにおけるP/L値(図10)は、第1主成分得点と類似の傾向を示し、P/L値は総合的肝機能障害の指標として良好と思われた。HVにはグループ毎に大きな変化はみられなかった(図11)。各グループ毎のSV(図12)では、G I, IIがやや大きい傾向を認めた。図13に各グループにおけるMHC/MSDを示すが、G II, IIIにおいて相対的脾濃度の増加が示され、門脈圧亢進の存在が推察された。肝細胞機能総量を反映するヘパラスチンテストと各グループの関連を図14に示す、ヘパラスチンテストが核医学検査と同時期に施行さ

れた症例46例について検討したところ、ヘパラスチンテストの各グループにおける平均値はG IIにおいて最低値を示し、G VIIにおいて最高値を示した。ヘパラスチンテストと、各グループの関連はP/L値と逆の関係を示し、また第1主成分得点のグループ別パターンとは類似の関係が認められた。総合的肝機能障害の指標としての第1主成分の意味づけが妥当であることが示された。

3. 肝シンチグラム静態像の検討

クラスター解析により分類された各グループと、肝シンチグラム静態像における骨髄描画率との関連を107例について検討した(表7)。骨髄描画の有無は肝シンチグラム後面像において視覚的に判定した。G II,

Table 6. Component score in each group

Cluster	Component				
	1	2	3	4	5
GROUP I (G I)	0.80±0.45	0.69±0.34	0.47±0.27	-0.21±0.46	-0.22±0.31
GROUP II (G II)	1.41±0.29	0.73±0.55	0.14±0.21	0.58±0.61	0.23±0.31
GROUP III (G III)	0.89±0.45	-0.51±0.53	-0.54±0.39	0.34±0.61	0.45±0.38
GROUP IV (G IV)	-0.09±0.29	-0.40±0.29	0.04±0.27	0.41±0.20	0.40±0.19
GROUP V (G V)	-0.13±0.29	0.15±0.30	0.17±0.22	-0.31±0.28	-0.23±0.29
GROUP VI (G VI)	-0.81±0.44	0.08±0.31	-0.08±0.22	-0.23±0.30	-0.29±0.20
GROUP VII (G VII)	-0.73±0.38	-0.58±0.36	-0.28±0.17	-0.02±0.29	0.06±0.24

Mean±S. D.

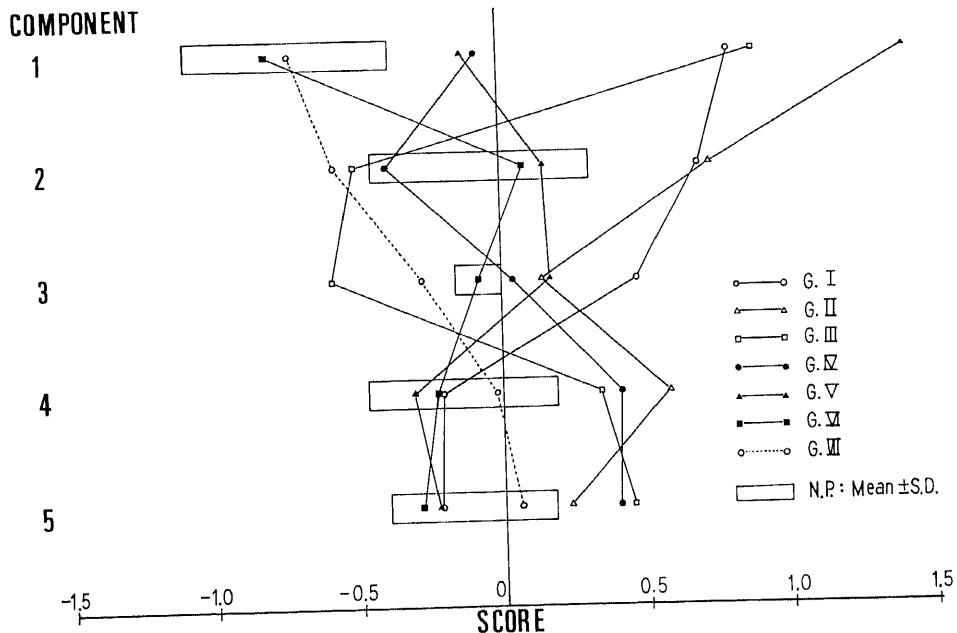


Fig. 9. Patterns of component score (SCORE) in each group.

IIIの骨髄描画は疾患にかかわらず全例に認められた。G Iでは肝硬変例においても骨髄の描画されない例もあり、グループ全体では47%の描画率であった。骨髄描画率の最も低いグループはG VIであり、14%に骨髄描画がみられたにすぎなかった。

図15の縦軸および横軸にそれぞれ右幅径と左幅径の差(R-L)およびP/L値を横軸にとり、肝硬変、慢性肝炎、アルコール性肝炎、アルコール性肝線維症および正常群、計60例のデータをプロットした。久田の肝シンチグラム診断基準¹⁶⁾(R-L \leq 3cm、もしくは \geq 9cm)と、著者のP/L値1.10以上を肝硬変の診断基準とすると、すくなくともいずれかの基準を満足する例は30例あったが、肝硬変21例中17例が上記の2つの基準のすくなくともいずれかをみだし、上記2基準の和集合を肝硬変の診断基準とすると、Sensitivity 0.81, Specificity 0.67, Accuracy 0.72であった。図16に肝シンチグラム上の(R-L)を縦軸に、脾長径(SL)を横軸にとり、図15に示した症例群をプロットし直してみたが、Sensitivity 0.57, Specificity 0.72, Accuracy 0.66であった。さらに上記基準に脾長径を加えて検討した場合、脾長径11cm以上において最も良好なAccuracyを示したが、Sensitivity 0.71, Specificity 0.

67, Accuracy 0.68に留まった。以上より久田の肝シンチグラム診断基準に対し、P/L値を加えた方が肝硬変の診断において最も優れ、両者の相補的有用性が示された。

考 察

RIコロイド肝シンチグラムによるびまん性肝疾患の診断への試みは、1963年頃よりChristieら¹⁷⁾および久田ら¹⁸⁾によりなされた。久田は肝硬変の特徴的パターンとして右葉萎縮左葉腫大を挙げ、肝シンチグラムによる肝硬変の診断の可能性を示唆し、柚木¹⁹⁾は肝シンチグラムでの肝右幅径、左幅径、脾長径の計測値を導入し、肝シンチグラムを25型にパターン分類し、肝硬変の可能性が高い特徴的パターンの存在を報告した。鈴木²⁰⁾は肝右幅径と左幅径の幅径差(R-L)を導入し、脾長径とともに肝硬変の診断に対するパラメータとしての有用性を強調し、(R-L) \leq 2cm、脾長径 \geq 10cmのいずれかを満足する領域に肝硬変の59%が存在し、かつそのいずれも満足する領域に存在する例は全て肝硬変であったと報告した。後年久田²¹⁾らは右側腫大型も肝硬変の特異的パターンとして挙げ、肝硬変のシンチグラム診断基準²¹⁾として「(R-L) \geq 9cm or (R-

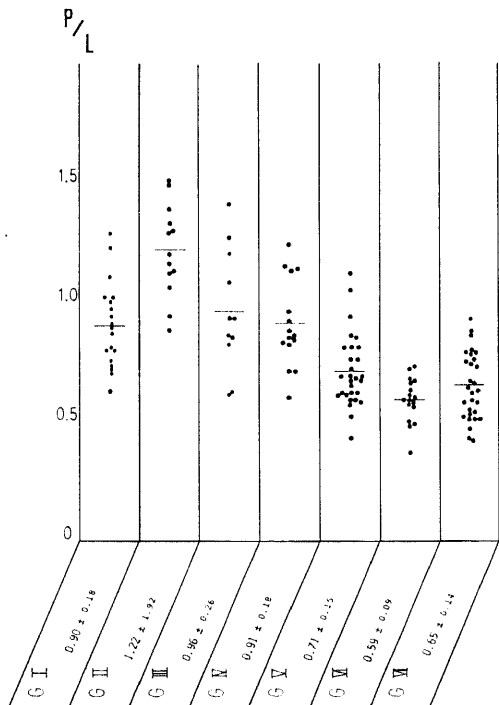


Fig. 10. Lung to liver count ratio (P/L) with integrated image in each group.

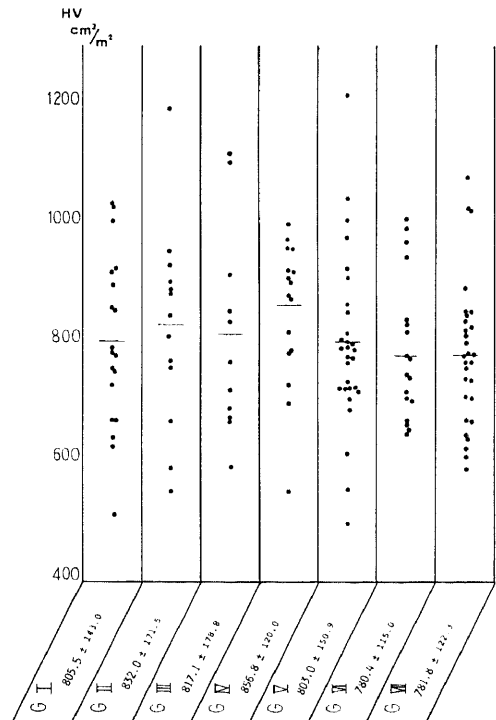


Fig. 11. Hepatic volume(HV) in each group.
HV, Hepatic volume corrected by body surface area.

L) ≤ 3 cm]を採用し、この基準内に含まれる症例の約80%が肝硬変であり、肝硬変の約51%がこの基準内に存在すると報告している。また脾長径7 cm以上の例ではほとんど慢性肝炎（非活動型）が認められなかったとし、慢性肝炎における活動型と非活動型の鑑別の可能性に対しても言及している。しかし「3 cm < (R-L) < 9 cm」の区画に肝硬変の約50%が存在し、かつそ

の場合他の慢性肝疾患と鑑別することが困難であると述べており、この方法による診断基準の限界についても指摘²¹⁾した。肝シンチグラム上の形態的变化のみからの診断的限界は、びまん性肝疾患の形態病理学的分類の困難さからも理解される。びまん性肝疾患、特に慢性肝炎、肝硬変の定義、分類は形態学的基盤に立脚

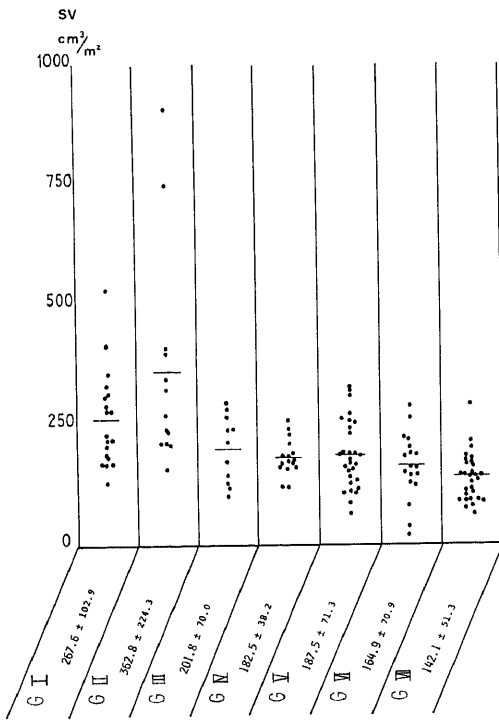


Fig. 12. Splenic volume (SV) in each group. SV, Splenic volume corrected by body surface area.

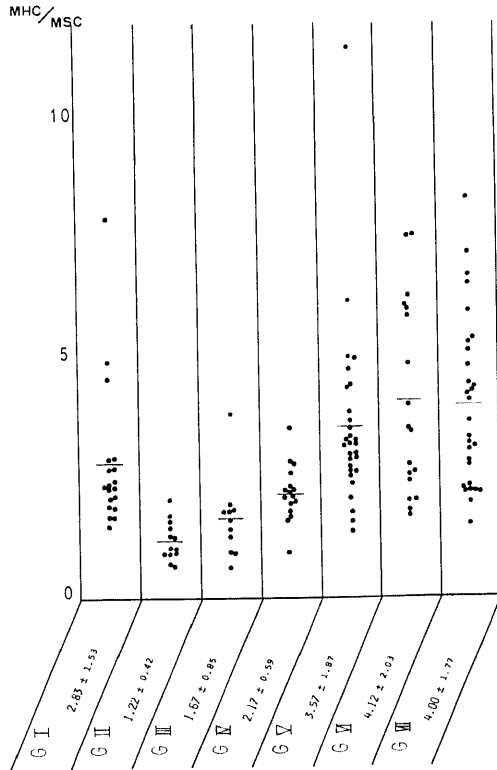


Fig. 13. Liver to spleen mean count ratio (MHC/ MSC) in each group.

Table 7. Bone marrow visualization rate in each group and various diseases (n=107)

Disease	Cluster							
	G I	G II	G III	G IV	G V	G VI	G VII	
Cirrosis	86	100	100	100	—	—	—	95
C. A. H.	67	100	100	—	—	—	—	80
C. I. H.	0	—	—	—	50	—	—	33
Alcoholic hepatitis	—	—	100	50	—	100	0	50
Alcoholic fibrosis	—	—	100	0	—	—	—	50
Others	0	—	—	25	20	0	30	19
N. P.	—	—	—	0	0	11	25	15
Total	47	100	100	31	18	14	25	38(%)

Abbreviations refer to Table 1.

しているが、種々の問題と議論の存在が指摘されており²²⁾、肝硬変と慢性肝炎（活動型）の境界も個々の症例においては不明確な場合があり、その診断は主観的なものであると指摘されている²³⁾。以前に、著者²⁴⁾は蓄積像での肺、肝濃度比の定性的評価分類が、肝硬変の診断における久田の肝シンテグラム診断基準¹⁶⁾に対し相補的有用性をもつことを報告したが、今回の P/L 値の定量的評価によって、前記「3 cm < (R-L) < 9 cm」の区画における肝硬変に対する診断的寄与が示され、蓄積像の診断的有用性がより明らかになった。図 2 に示すように、蓄積像が有する診断的有用性は有効肝血流量の指標としての有用性に帰するものと推察される。核医学的方法による肝血行動態の検索に、従来より RI アンギオグラフィが施行されているが、主として限局性肝疾患の血流の多寡の評価を目的としている²⁵⁾。他方、びまん性肝疾患においては、経時的放射能曲線の解析による定量的評価法が有用視されており²⁶⁾、RI コロイドを用いた肝血行動態の研究が上田²⁷⁾、Biersack²⁸⁾らによりなされ、その臨床的有用性が報告された。近年 Sarper ら²⁹⁾および Fleming ら³⁰⁾は、より再現性のある客観的指標としての肝動脈、門脈血流比の算出法を報告した。しかし、いずれも臨床的検討が充分になされておらず方法論的にも肝機能障害例での肝動脈、門脈血流の移行点の決定における妥当性も未だ問題が残る。

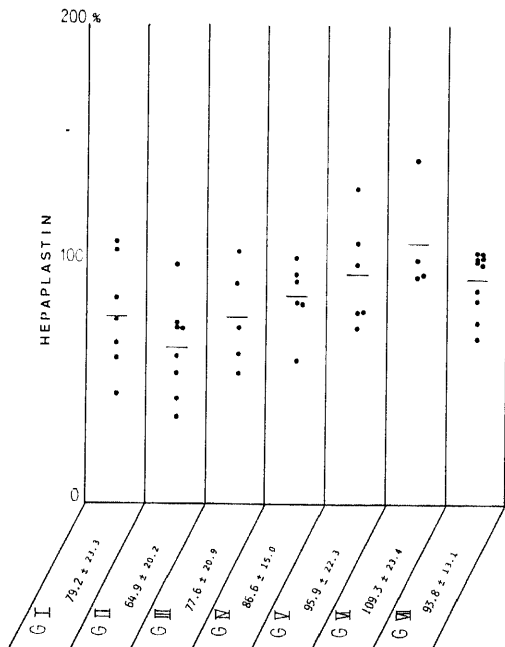


Fig. 14. Hepaplastin test in each group (n=46).

一方、RI コロイドの血中消失曲線より消失係数を算出し、有効肝血流量の指標とする研究がある³¹⁾。しかしコロイド粒子の肝外性除去による誤差要因は、病態の進行とともに無視出来ない。藤井は³²⁾³³⁾、¹⁹⁸Au コロイドによる消失係数と肝摂取率との積を求め、肝クリアランスとして有効肝血流量の指標とした。しかし、検

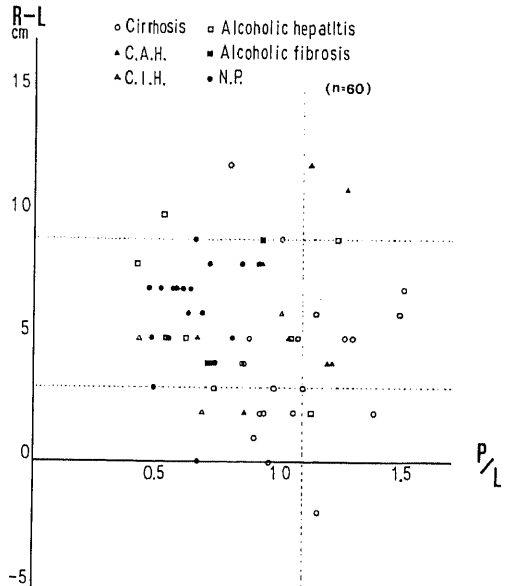


Fig. 15. Distribution of lung to liver count ratio (P/L) with integrated image and difference between right width and left width (R-L) with static liver scintigram in diffuse hepatic diseases (n=60).

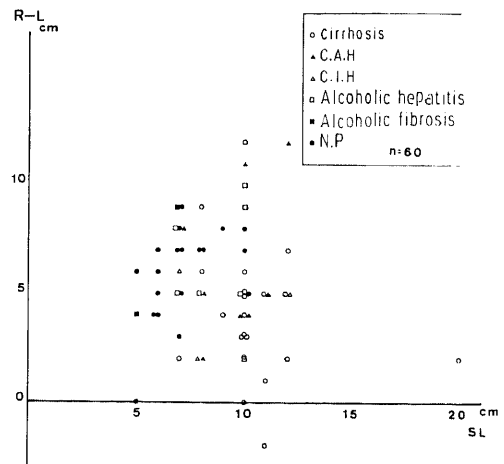


Fig. 16. Distribution of spleen length (SL) and difference between right width (R) and left width (L) with static liver scintigram in diffuse hepatic diseases (n=60).

査の煩雑さから、臨床ルーチン検査として普及するに至っていない。従来の肝血流量測定法と比較した場合の蓄積像の利点は、肺、肝濃度比として画像上での視覚的定性評価が可能である点、短時間内での測定のため検査の定型化、短縮化および客観化が容易である点などが挙げられる。藤井⁶⁾は、また肝疾患の進行が、有効肝血流量の減少と、肝容積の有効肝血流量に対する比率の増大とを伴っていることを報告し、肝血行動態の検索と同時に肝容積の測定が有用であることを指摘した。近年、SPECT から得られる三次元情報からの容積算出では、従来の二次元上のシンチグラムからの算出方法³⁴⁾に比し、より正確な臓器容積の測定が可能になった。SPECT による容積算定の有用性に対し多くの報告^{35)~37)}がみられる。著者は、輪郭抽出の困難性を解消するために、測定誤差の要因である部分容積効果や呼吸性移動の影響が比較的少ない仙田の計数法⁹⁾に従って、肝および脾容積を測定した。今回の研究においても、図3に示されたように、肝硬変、慢性肝炎（活動型）では、肝血流量の低下に比べ肝容積の変化は少なく、病態の進行とともに単位容積当りの肝血流量の低下が推察された。一方アルコール性肝炎では、肝血流量の低下よりも肝容積の増加が著しいことが推察された。いずれにしろ、肝疾患の如何にかかわらず、病態の進行とともに、単位容積当りの血流量が低下することが推察された。

ところで現在臨床に供されている一般肝機能検査には、種々のものがあり、近年益々多様性を増している。しかしそれら肝機能検査は疾患特異性に欠け、相互関連が高く³⁸⁾、その解釈には肝臓病専門医の深い知識と経験が必要とされている。鎌田ら³⁹⁾は8項目の一般肝機能検査データに主成分分析を施行し、3主成分に要約されることを報告した。著者は、初診時一般検査として含まれる肝機能検査項目データに、前述の核医学検査データを加え、主成分分析を施行し、5主成分を抽出した。鎌田³⁹⁾は、抽出された3主成分の主成分得点より、疾患分類を試みている。しかし、主成分分析は分類に対する客観的手段を与えるものではない。従って、著者は、抽出された第5主成分までの主成分得点から、機械的（自動的）分類を目的として、Ward法によるクラスター分析を施行した。臨床医学における計量診断の試みは、早くより施行されてきた。核医学領域においても鈴木²⁰⁾は肝シンチグラムと血液データより判別関数による鑑別診断を試みた。その際、悪性腫瘍の適中率は85%以上であったものの、慢性肝炎と肝硬変の誤診率は高かったと報告し、その理由として慢性肝炎という疾患名のもとに含まれる病態が複雑多岐にわたっていることを挙げ、計量診断の困難さを指

摘している。

著者が今回の研究において目的としたことは、病名診断もしくは鑑別診断のための計量化ではなく、客観的、機械的に得られた分類が病態や疾患の進行度を反映するか否かを検討し、肝疾患の病態を反映する自動分類の可能性を探索することであった。

クラスター分析により得られた各グループと各疾患頻度の関係（表5）では、G I, II, IIIに肝硬変の頻度が高く、G V, VI, VIIにおいては正常例の頻度が高いことが示された。またヘパプラスチンテストの結果と各グループの関係（図14）では、G IIが最低値を、G VIが最高値を呈することが示唆された。肝シンチグラム上の骨髄描画率と各グループとの関係（表7）では、G II, IIIに含まれる場合は100%の骨髄描画率が示され、肝硬変でもG Iに含まれるものはG II, IIIに比し骨髄描画の低いことが示された。

以上のことよりクラスター分類は、異なった病態および疾患の進行度を良く反映しているものと考えられる。従って、びまん性肝疾患の病態把握および疾患の進行度の客観的評価において、主成分分析およびクラスター分析による数理科学的分類法の臨床的有用性は高いものと思われる。

結 論

びまん性肝疾患103例、正常対照例32例、計135例に対し、肝容積および肝血行動態の検索を目的として著者考案によるRIアンギオ蓄積像およびSPECT像を検討した。さらにRIアンギオ蓄積像による肺/肝カウント比（P/L値）およびSPECT像より得られた有効肝容積、脾容積、単位ボクセル当たり肝脾カウント比（MHC/MSC）の核医学データと一般肝機能検査データに主成分分析ならびにクラスター分析を施行し、びまん性肝疾患の自動分類の可能性を検討し、以下の結果を得た。

1. P/L値はICG停滞率と良く相関し（ $r=0.83$ ）、有効肝血流量の良い指標と思われた。肝硬変、慢性肝炎（活動型）、アルコール性肝線維症、アルコール性肝炎においては、P/L値が高いことより有効肝血流量の低下した病態であることが示された。

2. 肝硬変の診断において、P/L値は肝シンチグラム静態像に対し相補的有用性を示し、肝シンチグラム上の肝右幅径（R）と肝左幅径（L）の差（R-L）が、3cm以下もしくは9cm以上の肝シンチグラム診断基準と、 $P/L \geq 1.10$ 以上のいずれかを満足した時のSensitivityは0.81, Specificityは0.67, Accuracyは0.72であった。

3. SPECT像より得られた測定値の中で、肝脾カ

ウント比が最もびまん性肝疾患における鑑別診断上の指標として有用であることが示された。肝脾カウント比は肝硬変, 慢性肝炎 (活動型), アルコール性肝線維症において低値を呈し, 脾臓に対する相対的血流量の増加が示された。

4. 単位容積当りの肝血流量は肝硬変, 慢性肝炎 (活動型), アルコール性肝障害 (肝炎, 肝線維症) において低下し, 慢性肝炎 (非活動型) においては, 比較的保持されていることが示された。また肝硬変, 慢性肝炎 (活動型) では肝血流量の低下が著しく, アルコール性肝障害では肝容積の増加が主体となる病態の存在が示唆された。

5. 主成分分析による 15 項目の初期検査データは約 73% の情報量を保持する 5 主成分に要約された。各主成分の医学的意味は, 以下のように解釈された。第 1 主成分は総合的肝機能障害指標として, 第 2 主成分はアルコール性因子および蛋白合成能の指標として, 第 3 主成分は一般的栄養状態の指標として, 第 4 主成分は門脈圧亢進の指標として, 第 5 主成分は胆道系因子の指標として有用である。また第 4 主成分は, 核医学検査データ全体に因子負荷が高いことから, 主として, 核医学検査を反映しているものと思われる。核医学検査データのうち, P/L 値は第 1 主成分と最も相関が高く, 肝機能障害の程度の把握に最良の指標であることが示された。

6. 主成分分析より得られた 5 主成分得点から, Ward 法によるクラスター分析を施行したところ, 対象は 7 個の小グループに自動分類された。そこで 7 グループにおける疾患名, ヘパプラスチンテスト, 肝シンチグラム上の骨髄描画率を検討したところ, クラスター分析による自動分類は, 病態把握と疾患の進行度の客観的評価に有用であることが示された。

謝 辞

稿を終えるにあたり, 当研究のご指導, ご校閲を賜った恩師久田欣一教授, 並びに東海大学放射線医学教室鈴木豊教授に深甚の謝意を表します。また多変量解析の遂行に当りご指導, ご校閲を戴いた金沢大学公衆衛生学教室岡田晃教授に深謝いたします。当研究の実施にあたり, ご協力いただいた金沢医科大学放射線医学教室山本達教授, 興村哲朗教授, 宮村利雄教授はじめ教室員各位, および中央放射線部の諸氏に感謝します。また種々の貴重なるご助言を戴きました厚生連高岡病院放射線科部長山端輝夫博士に深謝します。

当論文の一部は 24 回 (1984, 10), 25 回 (1985, 10) 日本核医学会総会において発表した。

文 献

1) Rollo, F. D. & Deland, F. H.: The determina-

tion of liver mass from radionuclide images. *Radiology*, **91**, 1191-1194 (1968).

2) Breiman, R. S., Beck, J. W., Korobkin, M., Glenny, r., Akwari, O. E., Heaston, D. K., Moore, A. V. & Ram, P. C.: Volume determinations using computed tomography. *Am. J. Roentgenol.*, **138**, 329-333 (1982).

3) Henderson, J. M., Heysfield, S. B., Horowitz, J. & Kutner, M. H.: Measurement of liver and spleen volume by computed tomography. *Radiology*, **141**, 525-527 (1981).

4) 佐藤博元, 松田芳朗, 高田 昭: CT スキャンによる肝容量測定 of 臨床的意義について。日本臨床画像医学雑誌, **3**, 723-731 (1984).

5) 玉井豊理, 田辺正忠, 水川帰一郎, 児島完治, 高島 均, 佐藤 功, 大川元臣, 日野一郎, 川瀬良朗: 放射性コロイドを用いた有効肝体積測定法の評価。Radioisotopes, **33**, 754-759 (1984).

6) 藤井正博, 内野治人: 肝疾患における有効肝血流量と肝容積測定 of 臨床的意義。肝臓, **21**, 71-76 (1980).

7) 小林 真, 山端輝夫, 東光太郎, 浜田重雄, 西木雅裕, 興村哲朗, 宮村利雄, 山本 達: 肝 RI アンギオグラフィ蓄積像。臨床放射線, **29**, 1525-1527 (1984).

8) 仙田宏平, 田中孝二, 佐久間貞行: Single photon emission computed tomography による肝容積測定のための計数法の検討。核医学, **21**, 297-304 (1984).

9) Sorenson, J. A.: Method for quantitative measurement of radioactivity in vivo by whole body counting. In G. J. Hine & J. A. Sorenson (eds.), *Instrumentation in Nuclear Medicine*, (Vol. 2) p.311-348, Academic Press, New, York, 1974.

10) Goris, M. L., Daspit, S. G., McLaughlin, P. & Kriss, J. P.: Interpolative background subtraction. *J.Nucl. Med.*, **17**, 744-747 (1976).

11) Deland, F. M. & North, N. A.: Relationship between liver size and body size. *Radiology*, **91**, 1195-1198 (1968).

12) 奥野忠一, 久米 均, 芳賀敏朗, 古澤 正: 多変量解析法。194 頁, 日科技連出版社, 東京, 1981.

13) 柏木 力: 医学統計解析, 159 頁, 朝倉書店, 東京, 1979.

14) 奥野忠一, 芳賀敏朗, 矢島敬二, 奥野千恵子, 橋本茂司, 古河陽子: 続 多変量解析法, 215 頁, 日科技連出版社, 東京, 1976.

15) Winkel, P. & The copenhagen study group for liver diseases: Numerical taxonomic analysis of cirrhosis. 1. The effect of varying the number

and type of variables used. *Comput. Biomed. Res.*, **7**, 100-110 (1974).

16) 油野民雄: 肝臓. 最新核医学, (久田欣一編), 全訂第6版, 241頁, 金原出版, 東京, 1975.

17) Christie, J. H., MacIntyre, W. J., Crespo, G. G. & Kochweser, D.: Radioisotope scanning in hepatic cirrhosis. *Radiology*, **81**, 455-469 (1963).

18) 久田欣一, 平木辰之助, 川西 弘: 肝シンチグラムの臨床的意義. 最新医学, **19**, 1213 (1964).

19) 柚木 実: 放射性金コロイドによる肝臓シンチグラムの臨床統計的研究. 金沢医理学叢書, **76**, 1-22 (1966).

20) 鈴木 豊: 肝スキャン計測による肝疾患の診断. 金沢医理学叢書, **84**, 87-114 (1970).

21) 久田欣一, 油野民雄: 肝硬変症の肝シンチグラム分類. 日本医事新報, **2544**, 11-16 (1973).

22) 市田文弘: 慢性肝炎とはいかなる疾患か. 内科 Mook 3, 慢性肝炎 (市田文弘編), 1-9頁, 金原出版, 東京, 1978.

23) 奥田邦雄, 市田文弘, 太田康幸: 肝, 胆道疾患—診断名, 診断基準, 診断法の標準化, 23頁, 診断と治療社, 東京, 1979.

24) 小林 真, 東光太郎, 山本 達, 興村哲朗, 宮村利雄, 山端輝夫: びまん性肝疾患における肝ラジオアイソトープアンギオ蓄積像の臨床的有用性. *Radioisotopes*, **34**, 11-14 (1985).

25) 浜本 研: 肝の RI アンギオグラフィー. (脇坂行一, 菅原 努, 鳥塚莞爾編): 臨床核医学, 275頁, 南江堂, 東京, 1981.

26) 油野民雄: 肝の RI アンギオグラフィー. 最新核医学 (久田欣一編), 全訂第6版, 254-257頁, 金原出版, 東京, 1975.

27) 上田英雄: 肝疾患の循環異常. 最新医学, **16**, 2316-2322 (1961).

28) Biersack, H. J., Thelen, M., Schulz, D., Knopp, R., Dahlem, R., Schmidt, R. & Winkler, C.: Die Sequentielle Hepatospleno Szintigraphie zur quantitativen Beurteilung der Leberdurchblutung. *Fortschr. Roentgenstr.*, **126**, 47-51 (1977).

29) Sarper, R., Fajman, W. A., Rypins, E. B., Henderson, J. M., Tar can, Y. A., Galambos, J.

t. & Warren, W. D.: A Noninvasive method for measuring portal venous/total hepatic blood flow by hepatosplenic radionuclide angiography. *Radiology*, **141**, 179-184 (1981).

30) Fleming, J. S., Ackery, D. M., Walmsley, B. M. & Karran, S. J.: Scintigraphic estimation of arterial and portal blood supplies to the liver. *J. Nucl. Med.*, **24**, 1108-1113 (1983).

31) Vetter, H., Falkner, R. & Neumayr, A.: 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**, 1594-1602 (1954).

32) 藤井正博: 放射性金コロイドの肝クリアランスによる有効肝血流量の測定. 核医学, **16**, 667-675 (1979).

33) Fujii, M., Yamamoto, T. & Wakisaka, G.: Determination of hepatic fractional clearance of radioactive gold colloids for a measure of effective hepatic blood flow. *Int. J. Nucl. Med. Biol.*, **6**, 1-7 (1979).

34) Spencer, R. P.: Determination of organ volumes by scintillation scanning. *J. Nucl. Med.*, **5**, 444-452 (1964).

35) 星 博昭, 陣之内正史, 小玉隆男, 中山幸子, 杜若陽裕, 桶田祐司, 本田 浩, 渡辺克司, : Single Photon Emission Computed Tomography による肝, 脾容積の測定. *Radioisotopes*, **33**, 203-206 (1984).

36) 中沢圭治, 石井隆己, 三屋公紀, 山田伸明, 鈴木順一, 依田一重, 松林 隆: Single photon emission computed tomography による臓器体積測定の検討—輪郭決定法とその評価のためのファントム実験—. 核医学, **21**, 1-6 (1984).

37) Kan, M. K. & Hopkins, B.: Measurement of liver volume by emission computed tomography. *J. Nucl. Med.*, **20**, 514-520 (1979).

38) 古川敏之: コンピュータ診断. 72頁, 共立出版, 東京, 1982.

39) 鎌田武信, 井上道敏, 古川敏之, 阿部 裕: 肝機能検査の新しい解釈: 成因分析を中心に. 肝臓, **11**, 201-204 (1970).

Evaluation of Diffuse Hepatic Diseases by Integrated Image, Spect and Numerical Taxonomic Analysis Shin Kobayashi, Department of Nuclear Medicine, School of Medicine, Kanazawa University, Kanazawa 920—J. *Juzen Med. Soc.*, **96**, 30—45 (1987)

Key words : liver cirrhosis, integrated image, SPECT, principal component analysis, cluster analysis

Abstract

It is widely accepted that information about hepatosplenic volume and blood flow is very important for diagnosis of diffuse hepatic disease and understanding its pathophysiological conditions. Although many papers along this line have already been published, there are few papers in which hepatosplenic volume and blood flow are reported for a large number of cases. The clinical usefulness of these methods has not yet been fully discussed. The present study has two purposes. One is to determine the clinical usefulness of information about hepatic blood flow estimated by radionuclide integrated images and about hepatic volume obtained by single photon emission computed tomography (SPECT). The other is to determine the feasibility of discriminating different liver diseases by means of application of the principal component analysis and cluster analysis to the radionuclide data and clinical laboratory data. In 135 patients with various hepatic diseases, cardiopulmonary circulation and hepatic accumulation of the activity were collected for 100 sec after bolus injection of 111-222 MBq (3-6 mci) of ^{99m}Tc -phytate, and then integrated as a single image. Anterior, right lateral and posterior planar images, and hepatosplenic SPECT images were obtained thereafter. Lung to liver count ratio (P/L) was estimated by the integrated image. Liver volume (HV), spleen volume (SV) and liver to spleen count ratio (MHC/MSC) were calculated using the data obtained by SPECT. P/L was useful as an index of effective hepatic blood flow. MHC/MSC was closely correlated with the grade of portal hypertension. HV or SV alone shows low clinical value in discriminating liver diseases. Principal component analysis was applied to the 4 above-mentioned radionuclide data and the following 11 laboratory data; total serum protein, serum albumine, glutamate oxaloacetate transaminase (GOT), glutamate pyruvate transaminase (GPT), lactic dehydrogenase (LDH), alkaline phosphatase (AL-P), zink sulfateturbidity test (ZTT), thymol turbidity test (TTT), r-glutamyl transpeptidase (r-GTP), cholinesterase (Ch-E), and total bilirubin (T-Bil). These fifteen data were condensed to 5 principal components. And then cluster analysis was carried out among 135 patients. The subjects were classified in 7 small groups. In group (G) I to GIII, frequency of liver cirrhosis was high, while on the contrary in GIV to GVII, the frequency of normal cases increased gradually. From the above results, cluster analysis seemed to reflect the pathophysiological state and the grade of the disease. This method might be useful for estimation of the grade of damage in diffuse hepatic disease and a good objective evaluation method in follow-up studies.