

# 蛋白漏出性胃腸症における $^{111}\text{In}$ - トランスフェリン腹部イメージングの有用性

著者	Aburano Tamio, Yokoyama Kunihiro, Kinuya Seigo, Shuke Noriyuki, Takayama Teruhiko, Tonami Norihisa, Hisada Kinichi, Masunaga Takaharu, Takeda Yasuo, Takeda Ryoyu
雑誌名	核医学
巻	28
号	1
ページ	11-17
発行年	1991-01-01
URL	<a href="http://hdl.handle.net/2297/3322">http://hdl.handle.net/2297/3322</a>

《原 著》

## 蛋白漏出性胃腸症における<sup>111</sup>In-トランスフェリン 腹部イメージングの有用性

油野 民雄\* 横山 邦彦\* 絹谷 清剛\* 秀毛 範至\*  
高山 輝彦\* 利波 紀久\* 久田 欣一\* 増永 高晴\*\*  
竹田 康男\*\* 竹田 亮祐\*\*

**要旨**  $\alpha$ 1-アンチトリプシン・クリアランス値または胃液中の蛋白含有量より、消化管からの蛋白漏出陽性と診断された17症例を対象として、<sup>111</sup>In-トランスフェリン腹部イメージングの臨床的有用性を検討した。 $\alpha$ 1-アンチトリプシン検査で13 ml/day以下の数値(正常値)を呈した7例中5例、および13 ml/day以上かつ20 ml/day以下の数値を呈した3例全例では、蛋白漏出を示す明瞭な放射能が認められなかったものの、20 ml/day以上の数値を呈した7例全例、および胃液中の蛋白含有量の高値より消化管からの蛋白漏出陽性と診断された胃疾患2例の計9例では、蛋白漏出の存在を示す明瞭な放射能集積が認められるとともに、漏出部位もおおよそ推定された。

以上より<sup>111</sup>In-トランスフェリン腹部イメージングは、消化管からの蛋白漏出の証明手段(特に $\alpha$ 1-アンチトリプシン検査で必ずしも異常値を示さないことが多い胃疾患時)、漏出部位の推定手段として有用と思われた。

### I. はじめに

蛋白漏出性胃腸症は、血漿蛋白特にアルブミンが胃腸管壁を経て、消化管内へ異常漏出することにより惹起される低蛋白血症を主徴とする症候群である<sup>1)</sup>。従来より蛋白漏出性胃腸症の診断には、放射性核種で標識されたアルブミンや巨大分子を用いた核医学検査が施行されてきたが、これらの物質の多くは消化管より再吸収される問題点を有したり、また入手不能なため、有効で簡便な核医学検査法が見いだせない現状にある<sup>2)</sup>。現在、本

邦で入手可能な放射性医薬品を用いて、蛋白漏出性胃腸症の診断を試みるならば、赤血球標識に用いる5価のCrイオンを利用する方法が考えられる。しかしその際、無菌的に3価にまで還元する煩雑な操作を必要とするために、ほとんど試みられていない。

一方、造血骨髄イメージングに用いられる3価の<sup>111</sup>Inイオンは、3価の<sup>51</sup>Crイオンと同様、静注すると血中蛋白であるトランスフェリンと結合することが知られている<sup>3,4)</sup>。<sup>111</sup>Inが<sup>51</sup>Crに優る点は、体外イメージングに適した $\gamma$ 線を放出することである。今回、核医学手段に頼らない検査法、すなわち内因性蛋白である $\alpha$ 1-アンチトリプシン・クリアランス検査法と対比しながら、蛋白漏出性胃腸症における<sup>111</sup>In-トランスフェリン腹部イメージングの診断的意義を検討したので報告する、

\* 金沢大学医学部核医学教室

\*\* 同 第二内科学教室

受付: 2年4月24日

最終稿受付: 2年9月19日

別刷請求先: 金沢市宝町13-1 (☎920)

金沢大学医学部核医学教室

油野 民雄

## II. 対象と方法

臨床的に消化管からの蛋白漏出が疑われた Ménétrier 病 3 例, 胃潰瘍 1 例, 胃良性腫瘍 1 例, 胃切除後症候群 2 例, Crohn 病 2 例, 小腸リンパ管拡張症 3 例, 小腸瘻孔 1 例, アミロイドーシス 1 例, 甲状腺機能低下症 1 例, 右心不全 1 例, およびサルコイドーシス 1 例の計 17 症例を対象とした。消化管からの蛋白漏出の有無は,  $\alpha$  1-アンチトリプシン・クリアランス値または空腹時の胃液中の蛋白含有量より, 最終的に決定された。

$^{111}\text{In}$ -トランスフェリンの標識は, 直接患者に  $^{111}\text{InCl}_3$  を投与する *in vivo* 標識ではなく, 約 20 ml の患者血液 (ヘパリン加) を遠心分離して得られた血漿に, 0.5-1 ml (約 74 MBq) の  $^{111}\text{InCl}_3$  を加え混和した後, 37°C で 30 分間インキュベートしておこなった<sup>5)</sup>。  $^{111}\text{In}$  腹部イメージングは, RI 静注 5 分, 30 分, 60 分, 90 分, 120 分, 180 分, 240 分, 360 分および 24 時間後に, ガンマカメラを用いて撮像した。

$\alpha$  1-アンチトリプシン・クリアランス値は, 3 日間採取された糞便量 (V ml/day), および radial immunodiffusion 法<sup>6,7)</sup> で測定された血清中ならびに糞便中の  $\alpha$  1-アンチトリプシン濃度 (P mg/dl) ならびに F mg/dl から,  $V \times F / P$  の式で求められた。このようにして算出されたクリアランスの正常値は, 13 ml/day 以下である。

胃液中の蛋白含有量は, 尿中の蛋白量を通常定量するのと同様の方法で測定された。胃液中の蛋白含有量の正常値は, 空腹時では 0-71 mg/dl である<sup>8)</sup>。

今回,  $^{111}\text{In}$ -トランスフェリン腹部イメージングおよび  $\alpha$  1-アンチトリプシン検査は 17 例全例で施行されたが, そのうち 1 例では治療前および治療中に施行された。

## III. 結 果

### 1. $^{111}\text{In}$ 腹部イメージングと $\alpha$ 1-アンチトリプシン値との関連

Figure 1 に, 今回検討した 17 例の  $^{111}\text{In}$ -トラン

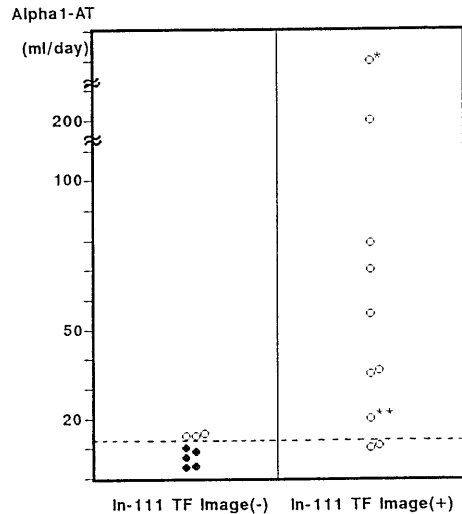


Fig. 1 In-111 transferrin (TF) imaging and alphanalantitrypsin (AT) clearance test in 17 patients with suspected gastrointestinal protein-loss (●; loss (-), ○; loss (+)). \*, \*\* A patient with intestinal lymphangiectasia before\* and following\*\* medical treatment.

スフェリン・イメージングの結果, および  $\alpha$  1-アンチトリプシン・クリアランス値を示した。

13 ml/day 以上のクリアランス値を呈した 10 例中 7 例では, イメージ上消化管からの蛋白漏出の存在を示す明瞭な放射能集積を認めるとともに, 消化管内の放射能の移動を経時的に認めた。その際, 明瞭な消化管の放射能集積を認めた 7 例 (うち 1 例では治療前および治療中に検査を反復) における計 8 回の全検査では, ともに 20 ml/day 以上のクリアランス値を示した。また 13 ml/day 以上かつ 20 ml/day 以下の数値を呈した 3 例全例では, 明瞭な放射能集積を認めなかった。

13 ml/day 以下のクリアランス値を呈した 7 例中 5 例では, イメージ上消化管の放射能集積は認められなかった。一方 7 例中残り 2 例 (2 例とも Ménétrier 病) では, 13 ml/day 以下のクリアランス値を呈したにも拘らず, イメージ上明瞭な消化管放射能集積を認めた。これら 2 例では, 100 mg/dl 以上の胃液蛋白含有量を呈したため, 最終的に消化管蛋白漏出陽性と診断された。

Table 1 Classification of nine patients with positive In-111 transferrin study

Patient	Diagnosis	Serum protein (g/dl)	Alphal-antitrypsin (m/day)	In-111 transferrin study	
				Loss site (estimated)	Appearance time
1	Ménétrier's disease	5.9	11	Stomach	240 min
2	Ménétrier's disease	5.1	12	Stomach	120 min
3	Crohn's disease	6.0	35	Ileocecum	120 min
4	Crohn's disease	4.5	36	Ileum, colon	120 min
5	Ménétrier's disease	4.1	55	Stomach	30 min
6	Right heart failure	4.0	70	Jejunum	240 min
7	Gastric tumor	4.8	79	Jejunum?	180 min
8	Intestinal lymphangiect	2.9	199	Stomach to jejunum	30 min
9	Intestinal lymphangiect	4.7*	300*	Jejunum*	30 min*
		(6.4**)	20**	Jejunum**	240 min**)

\* Before treatment.

\*\* Following treatment with glucocorticoid and H2 receptor antagonist.

以上、今回検討した17例における<sup>111</sup>In-トランスフェリン・イメージングとα1-アンチトリプシン・クリアランス検査の有病正診率と無病正診率は、<sup>111</sup>In-トランスフェリン・イメージングの場合75% (9/12) および100% (5/5)、α1-アンチトリプシン・クリアランス検査の場合83% (10/12) および100% (5/5)の結果を示した。

2. 消化管放射能出現時間と蛋白漏出度との関連

Table 1 に、<sup>111</sup>In-トランスフェリン・イメージ上陽性所見を呈した9症例のα1-アンチトリプシン・クリアランス値、イメージ上より推定された蛋白漏出部位 (RI 静注後最初に消化管放射能が明瞭に認められた部位、およびその後の消化管内の放射能の移動より蛋白漏出部位を推定)、ならびに消化管放射能出現時間を示した。その際、消化管放射能出現時間を客観的に決定することが困難なために、消化管放射能が最初に認められた部位と異なった部位に放射能が認められ、その結果放射能の消化管内移動ありと評価されるイメージより一つ手前のイメージが撮像された時間を、消化管放射能出現時間と判定した。

100 ml/day 以下のクリアランス値を呈した7例中6例 (Ménétrier 病の1例を除く) では、RI 静注120-240分後と遅い時点での消化管放射能出現時間を示したのに対し、199 ml/day と300 ml/day

の数値を呈した小腸リンパ管拡張症の2例および55 ml/day の数値を呈した Ménétrier 病の1例では、RI 静注後30分後の早い時点での消化管放射能出現時間を示した。以上、消化管への蛋白漏出が高度な症例程、イメージ上RI 静注後早期の時点で既に消化管放射能出現がみられるのに対し、中等度以下の症例では、逆に明瞭な消化管放射能は遅い時点で出現する傾向が示された。

Figure 2 に、35 ml/day のα1-アンチトリプシン・クリアランス値を呈した Crohn 病 (21 歳男性) の<sup>111</sup>In-トランスフェリン・イメージを示した。RI 静注約5分後より回腸の一部に僅かながら放射能が認められ、360分後に上行結腸への放射能移動が認められた (消化管放射能出現時間は120分後と判定)。

Figure 3 に、199 ml/day のα1-アンチトリプシン・クリアランス値を呈した小腸リンパ管拡張症 (5 か月男児) の<sup>111</sup>In-トランスフェリン・イメージを示した。RI 静注5分後の早期イメージで既に、胃・空腸の一部に放射能が認められ、60分後に空腸のほぼ全体が描出され、その後回腸・大腸内への放射能移動が認められた (消化管放射能出現時間は30分後と判定)。

IV. 考 案

蛋白漏出性胃腸症の核医学診断に用いられてき

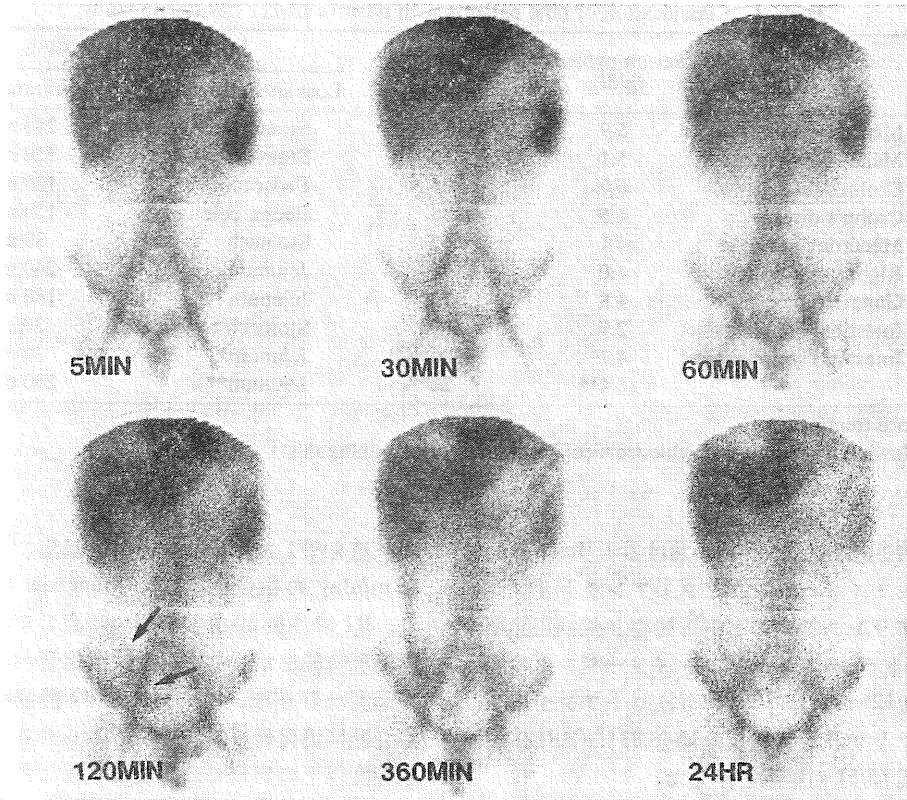


Fig. 2 In-111 transferrin abdominal images in a 21-year-old male with Crohn's disease. The prominent intestinal activity demonstrating protein-loss is noted later at the ileocecal area.

た放射標識アルブミンや巨大分子が、近年相次いで発売中止されたために、代って内因性蛋白である $\alpha$ 1-アンチトリプシンによるクリアランス検査が、蛋白漏出性胃腸症の確定診断法の主体となりつつある。しかしながら $\alpha$ 1-アンチトリプシン検査の欠点は、上記の放射性物質を用いる場合と同様、糞便を約3日間正確に集めた上に、しかも糞便の一部の $\alpha$ 1-アンチトリプシン濃度を測定するために、糞便を極めて均一化された状態にする等、測定上煩雑な操作が必要とされることである。さらにpH3以下の胃液中で $\alpha$ 1-アンチトリプシンが変性するために正確な結果が得られない問題点<sup>9,10</sup>も、指摘されている。

一方、今回検討した<sup>111</sup>In-トランスフェリンによる腹部イメージングは、ガンマカメラを用いる

体外イメージ診断のために煩雑な操作を必要とせず、しかも静注後6~24時間と従来の方法に比べ比較的短時間内に、消化管内蛋白漏出の有無を判定し得るのが利点である。さらに消化管内の放射能移動を経時的に観察することにより、おおよその漏出部位を推定しうることも利点の一つである。今回、 $\alpha$ 1-アンチトリプシン・クリアランス値から消化管内蛋白漏出陽性と診断された10例中7例で、イメージ上陽性結果を示した。また $\alpha$ 1-アンチトリプシンの胃液による変性の結果、低値を呈したと思われるMénétrier病の2例(胃液中の蛋白含有量より蛋白漏出陽性と診断)でも、イメージ上陽性結果を示した。その際消化管内放射能の移動を経時的に観察することにより、漏出部位をおおよそ推定することも可能であった。

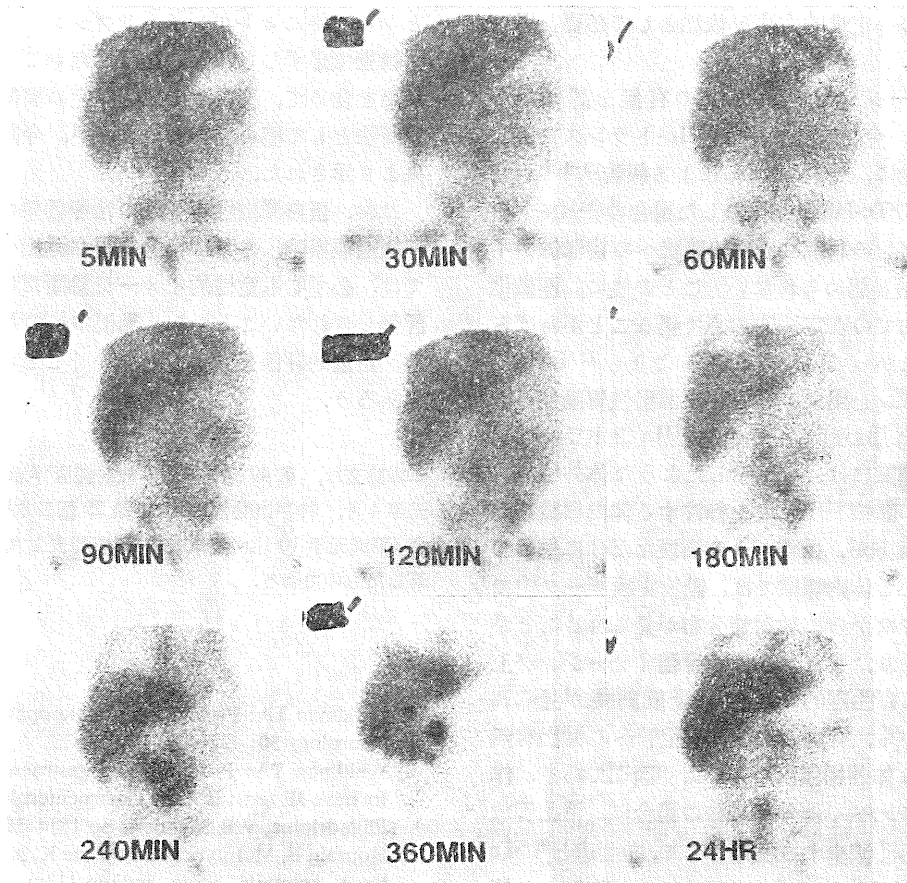


Fig. 3  $^{111}\text{In}$ -transferrin abdominal images in a 5-month-old infant boy with intestinal lymphangiectasia. The prominent intestinal activity demonstrating protein-loss is noted at the upper intestine from stomach to jejunum on the early images.

このようなイメージング法の場合、どの程度までの量の蛋白漏出が陽性所見として捉えられるかが問題となってくる。従来 RI イメージング法で報告された陽性例の多くは、高度の蛋白漏出例<sup>11~14)</sup>である。今回糞便中への RI 排泄量が直接求められていないために、 $\alpha$ 1-アンチトリプシン・クリアランス値(正常値 13 ml/day 以下)より推定せざるを得ないが、35 ml/day と 36 ml/day の値を呈した 2 症例(2 例とも Crohn 病)で陽性所見を示したこと、かつ小腸リンパ管拡張症の治療中に 20 ml/day の値を呈した時点でも、軽度の放射能集積がみられたことから、少なくとも中等度

以上の漏出が存在すれば、陽性結果として捉えることが可能と思われる。

さらに今回の検討では、199 ml/day と 300 ml/day のクリアランス値を呈した高度蛋白漏出例では、RI 静注後早期の消化管放射能出現時間を示したのに対し、100 ml/day 以下の値を呈した 7 例中 6 例では、RI 静注 120~240 分後と遅い時点の放射能出現時間を呈した。したがってイメージ上の放射能出現時間より、おおよその蛋白漏出の程度が推定可能な結果が得られた。しかしながら治療効果の判定や長期経過観察時等、より子細に漏出度の算出が求められる場合は、糞便中への排泄

率の測定等の定量的方法が依然として必要と思われる。

RI イメージングで蛋白漏出の有無を評価した報告には、今回検討した  $^{111}\text{In}$ -トランスフェリン<sup>5,11)</sup> の他に、 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -HSA による報告<sup>12-14)</sup> が見られる。 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -HSA と比較した場合の  $^{111}\text{In}$ -トランスフェリンの利点は、腎・膀胱への排泄像がイメージ上殆ど認められない<sup>5)</sup> ことに加え、標識化合物の体内での安定性<sup>15)</sup> の点で優ることがあげられる。したがって、 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -HSA よりも  $^{111}\text{In}$ -トランスフェリンを用いる方が蛋白漏出性胃腸症の診断に適当と思われる。その際  $^{111}\text{In}$  とトランスフェリンの標識には、今回示したような体外標識法ではなく、直接  $^{111}\text{InCl}_3$  を静注する体内標識法を用いる考え方が、操作がより簡便なだけに生じてくる。しかし体内標識では、動物実験データ<sup>16)</sup> で消化管へ少なからぬ放射能分布が見られることが示されており、また  $^{111}\text{InCl}_3$  骨髄イメージング上でもしばしば生理的にも消化管放射能が見られる<sup>5)</sup> ことから、今回のように消化管への漏出有無の評価には体外標識法の方がより適切である。体内標識法に比べて体外標識法の場合に、消化管放射能が著しく減少する機序として、赤血球と  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  の体内および体外標識(スズピロリン酸キット等(塩化第一スズイオンを含有)を使用)の場合に見られる分布の相違と、同様な機序が存在する可能性が考えられる。すなわち  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  と赤血球の体内標識法の場合、赤血球と結合する前段階の free の  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  が少なからぬ胃への集積を示すように、 $^{111}\text{In}$  とトランスフェリンの体内標識の場合でも、トランスフェリンと結合する前段階の free の  $^{111}\text{In}$  が少なからぬ放射能集積を示した可能性が十分考えられる。しかし実際のところ正確な機序は不明であり、この点に関しては今後より詳細な検討が必要と思われる。

## V. おわりに

$^{111}\text{In}$ -トランスフェリン腹部イメージングは、従来の方法よりも比較的迅速に消化管からの蛋白漏出を証明でき、かつ漏出部位をも推定しうるこ

とから、特に  $\alpha 1$ -アンチトリプシン・クリアランス検査で必ずしも異常値を呈さないことが多い胃疾患を含めて、蛋白漏出性胃腸症の簡便な定性的診断法として極めて有用なことが、今回の検討結果より示された。

なお、蛋白漏出性胃腸症の治療効果の判定や長期経過観察時、さらに小量の蛋白漏出の検出の点では、必ずしも定性的イメージ診断だけでは十分評価しきれないことから、糞便中への排泄率測定等、定量的評価をも加味していくことが今後必要であろう。

本論文は、第49回日本医学放射線医学会総会(平成元年4月、神戸市開催)および第29回日本核医学会総会(平成元年10月、大津市開催)で発表した要旨に、加筆したものである。

## 文 献

- 1) Waldman TA: Protein losing enteropathy. *Gastroenterology* 50: 422-443, 1966
- 2) Waldman TA: Protein-losing gastroenteropathies. In Berk JE (ed): *Bockus Gastroenterology*, Vol. 3. Philadelphia, WB Saunders, pp 1814-1837, 1985
- 3) Housain F, McIntyre PA, Poulouse K, et al: Binding trace amounts ionic indium-113m to plasma transferrin. *Clin Chim Acta* 24: 69-75, 1969
- 4) Reba RC, Salkeld J: In-vitro studies of malabsorption and other GI disorders. *Semin Nucl Med* 12: 147-155, 1982
- 5) Aburano T, Yokoyama K, Kinuya S, et al: Indium-111 transferrin imaging for the diagnosis of protein-losing enteropathy. *Clin Nucl Med* 14: 681-685, 1989
- 6) Bernier JJ, Florent CH, Desmazures CH, et al: Diagnosis of protein-losing enteropathy by gastrointestinal clearance of alpha1-antitrypsin. *Lancet* 2: 763-764, 1978
- 7) Florent C, L'Hirondel C, Desmazures CH, et al: Intestinal clearance of  $\alpha 1$ -antitrypsin. A sensitive method for the detection of protein-losing enteropathy. *Gastroenterology* 81: 777-780, 1981
- 8) Myren J, Burhol PG: Contents of total nitrogen in gastric juice. In Semb LS & Myren J (eds): *The physiology of gastric secretion*, Baltimore, Williams & Wilkins, 1968, pp 506-511
- 9) Reinhart WH, Weigand K, Kappeler M, et al: Comparison of gastrointestinal loss of alpha-1-

- antitrypsin and chromium-51-albumin in Ménétrier's disease and the influence of ranitidine. *Digestion* 26: 192-196, 1983
- 10) Florent CH, Vidon N, Florié B, et al: Gastric clearance of alpha-1-antitrypsin under cimetidine perfusion new test to detect protein-losing gastroenteropathy? *Dig Dis Scien* 31: 12-15, 1986
  - 11) Saverymuttu SH, Peters AM, Lavender JP, et al: Detection of protein-losing enteropathy by In-111 transferrin scanning. *Eur J Nucl Med* 8: 40-41, 1983
  - 12) Divgi CR, Lisann NH, Yeh SDJ, et al: Technetium-99m albumin scintigraphy in the diagnosis of protein-losing enteropathy. *J Nucl Med* 27: 1710-1712, 1986
  - 13) Yoshida T, Ii Y, Sakamoto H, et al: Technetium-99m serum albumin measurement of gastrointestinal protein loss in a subtotal gastrectomy patient with giant hypertrophic gastritis. *Clin Nucl Med* 12: 773-776, 1987
  - 14) Hildebrand P, Henze E, Lietzenmayer R, et al: Localization of enteral protein loss by 99m-technetium-albumin-scintigraphy. *Eur J Nucl Med* 15: 217-218, 1989
  - 15) McAee JG, Stern GF, Fueger MS, et al: Tc-99m labeled serum albumin for scintillation scanning of the placenta. *J Nucl Med* 5: 936-946, 1964
  - 16) Saha GB, Farrer PA: A comparative study of tumor uptake and tissue distribution of  $^{67}\text{Ga}$ -citrate,  $^{111}\text{InCl}_3$ , and  $^{197}\text{HgCl}_2$ . In Subramanian G, Rhodes BA, Pharm JFC, and Sodd VJ (ed): *Radio-pharmaceuticals*, New York, The Society of Nuclear Medicine, 1975, pp 435-446

### Summary

#### The Diagnostic Value of In-111 Transferrin Imaging in Protein-Losing Gastroenteropathy

Tamio ABURANO\*, Kunihiko YOKOYAMA\*, Seigo KINUYA\*, Noriyuki SHUKE\*, Teruhiko TAKAYAMA\*, Norihisa TONAMI\*, Kinichi HISADA\*, Takaharu MASUNAGA\*\*, Yasuo TAKEDA\*\* and Ryoju TAKEDA\*\*

\*Department of Nuclear Medicine, \*\*Second Department of Internal Medicine, School of Medicine, Kanazawa University

The diagnostic value of In-111 transferrin abdominal imaging was studied in 17 patients with clinical suspicion of protein-losing gastroenteropathy, compared to that of alpha-1-antitrypsin fecal clearance test. The presence or absence of gastrointestinal protein-loss was finally decided based on the result of alpha-1-antitrypsin fecal clearance test (normal range, less than 13 ml/day) or of protein content measurement on the gastric juice (normal range, less than 71 mg/dl). In-111 transferrin was labeled in vitro. After intravenous administration, serial anterior abdominal images were obtained.

All seven patients with a value equal to or more than 20 ml/day on the alpha-1-antitrypsin clearance test and two out of ten patients with a value less than 20 ml/day showed definite intestinal activity demonstrating protein-loss, and the loss-site was estimated by observing the movement of

radiotracer within the bowel lumen. The patients with severe protein-loss showed the intestinal activity on the early image. In the patients with milder protein-loss, on the other hand, the activity was noted on the later image. All two patients with positive In-111 transferrin imaging and negative alpha-1-antitrypsin test were associated with protein-losing gastropathy, where a value of alpha-1-antitrypsin clearance was not increased because of denatured alpha-1-antitrypsin by acidic gastric juice and pepsin.

These results suggest that In-111 transferrin abdominal imaging can be more useful for the diagnosis of protein-losing gastroenteropathy, because of its capabilities to evaluate the patients with gastropathy as well as to estimate the loss-site.

**Key words:** Protein losing gastroenteropathy, In-111 transferrin, Radionuclide abdominal imaging.