

## 《研究速報》

# 曲線回帰法による $^{99m}\text{Tc}$ -DTPA-galactosyl-human serum albumin の血中濃度評価

河 相吉\* 小島 通真\* 菅 豊\* 黒川 弘晶\*  
板垣 康\* 田中 敬正\*

**要旨**  $^{99m}\text{Tc}$  標識 DTPA-galactosyl-human serum albumin ( $^{99m}\text{Tc}$ -GSA) の臨床応用を行った。健康者および肝疾患例計 7 例を対象に、3~10 mg/185 MBq (5 mCi) の  $^{99m}\text{Tc}$ -GSA を投与した。肺野バックグラウンドを除去した心の時間放射能曲線に対し非線形最小 2 乗法を用いて指数関数回帰式を求め、これに外挿法を応用することにより、 $^{99m}\text{Tc}$ -GSA の血中絶対値濃度曲線  $\text{HR}(t)$  を算出した。2 分以降の心測定値はほぼ回帰式と一致し、回帰重相関係数は  $0.997 \pm 0.003$  (mean  $\pm$  SD) と高い値を示した。2~60 分間での  $\text{HR}(t)$  とサンプル血より求めた経時的 % Injected Dose ( $\text{S}(t)$ ) の各症例での偏差絶対値は平均 1.7~4.3% であり、両者は良好な一致を示した。本法は採血によらずして血中濃度を絶対量として算定可能とし非侵襲的かつ定量的なクリアランス指標が得られる点で有用と考えられた。

## I. はじめに

アシアロ糖タンパク受容体は哺乳動物の肝実質細胞に特異的に存在<sup>1)</sup>し、種々の肝障害においてその量が変動する<sup>2,3)</sup>ことが知られている。一方、この受容体と結合し、肝内に摂取される合成糖タンパク<sup>4)</sup>を  $^{99m}\text{Tc}$  標識し、肝の受容体イメージングおよび受容体量の評価に利用する試み<sup>5-7)</sup>がなされている。しかしこれらの解析法は投与薬剤の定量的動態評価のために採血とその放射能測定を必要とし<sup>5)</sup>、煩雑さと侵襲性は否めない。そこで無採血で血液中濃度を評価できる新たな方法として、 $^{99m}\text{Tc}$ -DTPA-galactosyl-human serum albumin ( $^{99m}\text{Tc}$ -GSA) の心臓部測定値に対し曲線回帰法を試み、採血法による結果と比較検討した。

## II. 対象および方法

健康志願者 4 例 (全例男性、年齢 22 歳から 30 歳、平均 25.8 歳)、転移性肝腫瘍 1 例、肝硬変 2 例の計 7 例を対象とした。 $^{99m}\text{Tc}$ -GSA はテクネチウムからミルキングした  $^{99m}\text{Tc}$ -pertechnetate を GSA 乾燥凍結バイアル (日本メジファイジックス社より提供) に注入し標識した。 $^{99m}\text{Tc}$ -GSA の投与量と比放射能は 3~10 mg/185 MBq (5 mCi) を用いた。被検者を背臥位とし  $^{99m}\text{Tc}$ -GSA を肘皮静脈より bolus 投与した。シンチグラフィデータ収集には低エネルギー用高分解能コリメータを装着した GCA-90B (東芝製) を用いて撮影した。心臓 (左心室部) と右中肺野にそれぞれ関心領域を設定し、20 秒毎に 60 (患者症例は 40) 分間の時間放射能曲線 H および B を得た。反対側肘皮静脈より投与 1, 2, 3, 4, 5, 6, 10, 15, 20, 30, 40, (50, 60) 分後に採血を行い血中濃度測定に用いた。サンプル血校正用に投与  $^{99m}\text{Tc}$ -GSA と同一バイアルより等量の  $^{99m}\text{Tc}$ -GSA をメスフラスコ内に注入し、リン酸緩衝液にて 500 ml 量となるよう調

\* 関西医科大学放射線科

受付: 2 年 11 月 2 日

最終稿受付: 3 年 2 月 8 日

別刷請求先: 大阪府守口市文園町 1 (☎ 570)

関西医科大学 放射線科

河 相 吉

整しスタンダード試料とした。サンプル血 500  $\mu$ l とスタンダード試料より 500  $\mu$ l を試験管にとり、ウエルシンチレーションカウンターで放射能値を測定し血液中の %dose (S(t)) を求めた。循環血液量は身長、体重から求めた<sup>8)</sup>。データ処理は曲線 H から曲線 B の最終 5 分間の平均値を減じた曲線 HB (t) を作成しその 2-60 (40) 分間での回帰曲線 HR (t) を求めた。回帰近似には非線形最小 2 乗法のプログラムを利用して指数関数 ( $Y = A \cdot \exp(-at) + B \cdot \exp(-bt)$ ) であらわされる回帰式をもとめた。回帰率の指標として 1 分毎の観測値と回帰値の重相関係数をみた。この回帰式の時間 0 での y 軸切片値を投与  $^{99m}\text{Tc}$ -GSA 全量に相当する値とみなし、これを 100% として以後の回帰式を標準化することにより血中  $^{99m}\text{Tc}$ -GSA の濃度時間推移 HR (t) を求めた。S (t) を基準として HR (t) との偏差絶対値を %error として求めた。以上の測定データに対しては  $^{99m}\text{Tc}$  の物理的減衰に対する補正を加えてこれらの処理を行った。

### III. 結 果

全対象例の投与 2 分以後での HB (t) と HR (t) 間の重相関係数は  $0.997 \pm 0.003$  (mean  $\pm$  SD) で、両者は良好な一致を示した。健常例 No. 1 でのカーブ処理の例を Fig. 1 に示す。2 分以後の S (t) と対応する時間での HR (t) の %error は平均 1.7-4.3% の範囲内であり (Table 1), HR (t) は高い精度で血中濃度を示すものと考えられた。症例 No. 2 の S (t) と HR (t) を Fig. 2 に示す。

### IV. 考 察

従来の肝・胆道シンチグラフィ製剤を用いた肝機能評価<sup>9)</sup> では血中薬物濃度の絶対値が求められることは少なかった。その理由のひとつとして、in vivo でのカウントを薬物量に変換するためには採血を必要とし、日常検査としては煩雑であるためと考えられる。 $^{99m}\text{Tc}$ -GSA は肝臓の実質細胞にのみ存在するアシアロ糖タンパク受容体に特異的に結合する性質を利用した従来見られなかった全く新しい放射性診断薬である。今回の検討で

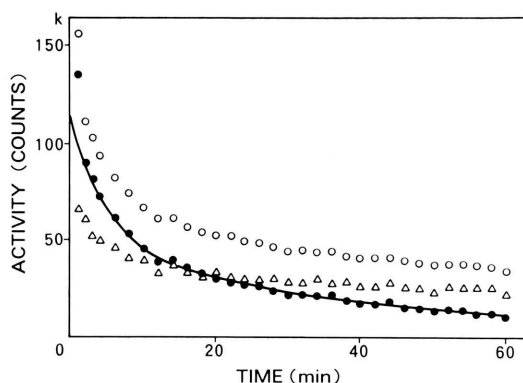


Fig. 1 A representative time-activity data from the heart (H); (○), and the lung as a background (B); (△). HB (t); (●), heart after the subtraction of final 5 min-background, and its regression curve (solid line) in case 1.

Table 1 Results of dose estimation by regression curve compare to blood samples

Subject No.	Diagnosis	Injected dose (mg)	No. of samples	%error (mean $\pm$ SD)
1	NV	4	12	$3.9 \pm 2.2$
2	NV	5	12	$3.4 \pm 5.0$
3	NV	10	12	$3.8 \pm 2.2$
4	NV	10	12	$4.3 \pm 2.6$
5	ML	3	9	$3.0 \pm 3.4$
6	LC	3	9	$3.4 \pm 3.6$
7	LC	3	9	$1.7 \pm 1.3$

NV: Normal Volunteer, ML: Metastatic Liver Tumor, LC: Liver Cirrhosis.

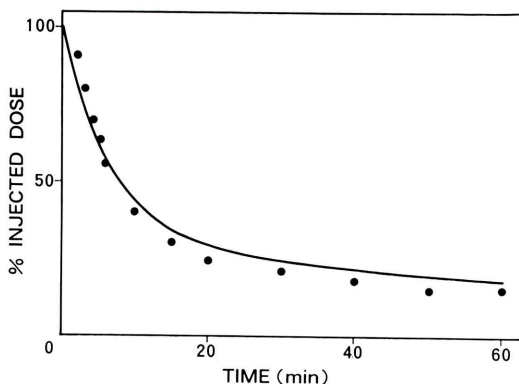


Fig. 2 Blood activity versus time with blood sample (●) and nonlinear regression method (solid line) in case 2.

は至適量を求めるために 3~10 mg と種々の投与量を試みたが、この量は Stadalnik らの 3.4~8.4 mg/60 kg 体重、とほぼ同量である<sup>10)</sup>。 $^{99m}\text{Tc}$ -GSA の血中クリアランスはアシアロ糖タンパク受容体量によって規定されると考えられ、動態指標としては血中濃度を絶対値として知ることが望ましいと考えられる。初回循環の影響が無視できる 2 分以後の  $\text{HB}(t)$  は高い相関率 ( $r=0.997$ ) で指数関数に帰することが示されたが、肝での受容体結合は初回循環よりすでに開始しており、投与 2 分後の心カウントを血中投与全量と見なすことはできない。そこで回帰式  $\text{HR}(t)$  の時間 0 への外挿値  $\text{HR}(0)$  を  $^{99m}\text{Tc}$ -GSA が全身循環血液中にのみ一様に分布し、肝での摂取が全く起こっていない状態を反映すると仮定し、放射能 (cpm) を  $^{99m}\text{Tc}$ -GSA の薬物量 (mg) 単位へ変換した。この方法により求めた  $\text{HR}(t)$  は健常者、肝硬変例のいずれにおいても  $S(t)$  と全時間にわたって良く一致し採血法に代替できるデータとみなすことが可能であった。さらに回数に制限のある採血法と違い、本法によれば任意の時間について血中濃度の算定が可能であり、コンパートメントモデルなどの薬物速度論的解析に発展させる上でも意義を持つと考えられる。

## 文 献

- 1) Pricer WE, Ashwell G: The binding of desialylated glycoproteins by plasma membranes of liver. *J Biol Chem* **246**: 4825-4833, 1971
- 2) Sawamura T, Nakada H, Hazama H, et al: Hyper-asialoglycoproteinemia in patients with chronic liver diseases and/or liver cell carcinoma. Asialoglycoprotein receptor in cirrhosis and liver cell carcinoma. *Gastroenterology* **87**: 1217-1221, 1984
- 3) 高後 裕, 加藤淳二, 西里卓次, 他: アルコール投与ラット肝での血清糖蛋白質クリアランスに関する検討. *肝臓* **26**: 638-644, 1985
- 4) Stowell CP, Lee YC: The binding of D-glucosyl-neoglycoproteins to the hepatic asialoglycoprotein receptor. *J Biol Chem* **253**: 6107-6110, 1978
- 5) Vera DR, Krohn KA, Stadalnik RC, et al: Tc-99m galactosyl-neoglycoalubumin: in vivo characterization of receptor mediated binding to hepatocytes. *Radiology* **151**: 191-196, 1984
- 6) Galli G, Maini CL, Orlando P, et al: A radio-pharmaceutical for the study of the liver:  $^{99m}\text{Tc}$ -DTPA-asialo-orosomucoid. II: Human dynamic and imaging studies. *J Nucl Med Allied Sci* **32**: 117-126, 1988
- 7) 羽間 弘, 河 相吉, 久保田佳嗣, 他: アシアロ糖タンパク——アシアロ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 3 報  $^{99m}\text{Tc}$  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——. *核医学* **23**: 917-926, 1986
- 8) 藤田達士: 循環血液量. *呼吸と循環* **18**: 13-24, 1970
- 9) 柏木 徹, 東 正, 松田裕之, 他:  $^{99m}\text{Tc}$ -N-pyridoxyl-5-methyltryptophan 動態曲線の computer 解析による肝の機能診断. *肝臓* **25**: 1273-1280, 1984
- 10) Stadalnik RC, Vera DR, Woddle ES, et al: Technetium-99m NGA functional hepatic imaging: preliminary clinical experience. *J Nucl Med* **26**: 1233-1242, 1985.

1) Pricer WE, Ashwell G: The binding of desialylated

### Summary

#### **Dose Estimation of Tc-99m-DTPA-galactosyl-human Serum Albumin (Tc-99m-GSA) in the Blood with Nonlinear Regression Method**

Sang Kil Ha-KAWA\*, Michimasa KOJIMA\*, Yutaka SUGA\*,  
Hiroaki KUROKAWA\*, Yasushi ITAGAKI\* and Yoshimasa TANAKA\*

*\*Department of Radiology, Kansai Medical University, Osaka*

Tc-99m-DTPA-galactosyl-human serum albumin (Tc-99m-GSA) was applied as an agent for receptor-binding hepatic scintigraphy. A single dose of 3–10 mg/185 MBq (5 mCi) Tc-99m-GSA per body was administered in four healthy volunteers and three patients. Time-activity curves for 60 (40) min after injection were obtained from the regions-of-interest over the heart and lung (background). Exponential regression curve was generated from the heart curve during 2–60 (40) min after background subtraction with nonlinear least squares method. Regression curve was well fitted to the heart curve and a significant correlation

coefficient of  $0.997 \pm 0.003$  was obtained between these two curves. Absolute dose of GSA in the blood was decided on the assumption that extrapolated value of regression curve at time 0 represented the total injected dose. The absolute dose differences between sample blood and regression curve were 1.4–4.3% (mean). Nonlinear regression analysis is useful for estimating quantitative dose of GSA in blood without any blood samples.

**Key words:** Liver scintigraphy, Asialoglycoprotein receptor, Nonlinear regression analysis, Radiopharmaceuticals.