

《原 著》

^{99m}Tc -Galactosyl Human Serum Albumin 肝シンチグラフィ を用いた肝機能評価の有用性の検討

福井 弘幸* 柏木 徹* 笠原 彰紀** 平松 直樹**
 松永 隆** 尾下 正秀** 後藤 守孝** 竹井 謙之**
 林 紀夫** 川野 淳** 房本 英之** 木村 和文*
 小塚 隆弘* 鎌田 武信**

要旨 肝細胞膜受容体に特異的に結合する合成糖蛋白 (Galactosyl Human Serum Albumin) に DTPA を介して ^{99m}Tc を標識した ^{99m}Tc -GSA を用いて、15例の慢性肝疾患患者を対象に肝シンチグラフィを行い、肝疾患診断における有用性を検討した。その結果、肝硬変症全例で ^{99m}Tc -GSA 注射40分後に心陰影が残存し、高度肝障害例では肝イメージングが ^{99m}Tc -phytate や ^{99m}Tc -PMT に比し劣る場合があると考えられた。定量解析では、心および肝動態曲線のコンピュータ解析より得られた血中消失率、肝摂取率 (Ku), Peak Time (PT) は、慢性肝炎群と肝硬変群で有意差を認め、血清肝機能指標と相関を示した。また、Ku, PT は肝組織の fibrosis の程度と相関を示したが、 ^{99m}Tc -phytate や ^{99m}Tc -PMT では同様の結果が得られなかった。以上から、 ^{99m}Tc -GSA を用いた肝シンチグラフィは、慢性肝疾患の診断に有用で、さらに、従来の RI tracer を用いた検査とは異なる新しい肝機能評価法になり得ると考えられた。

I. はじめに

肝機能の評価には、albumin (Alb) や cholinesterase (ChE) 等の蛋白合成能を表す指標や ICG 検査など多くの検査が用いられるが、なかでも RI イメージングによる動態機能検査は、比較的簡便かつ非侵襲的に肝の形態と機能の両者を同時に把握できる利点がある。この検査には従来 ^{99m}Tc -PMT を用いた肝胆道シンチグラフィがよく用いられてきた¹⁾が、最近、Vera らが、血清アルブミンと糖を結合させ合成された糖蛋白²⁾に ^{99m}Tc を標識することにより新しい tracer (^{99m}Tc -NGA) を開発した³⁾。さらにわが国でも、血清ア

ルブミンと糖より合成された Galactosyl Human Serum Albumin (GHSA) を ^{99m}Tc で標識した ^{99m}Tc -GHSA が開発された⁴⁾。これらの tracer は、asialo-glycoprotein (ASGP) と同様の構造を有する糖蛋白で、網内系細胞に取り込まれる ^{99m}Tc -phytate や肝細胞に直接取り込まれる ^{99m}Tc -PMT とは異なり、ASGP と同様に肝細胞膜上の ASGP 受容体に特異的に結合する⁵⁾ ので、肝疾患診断に対する応用が期待されている。

そこでわれわれは、同様の観点から galactose を1分子当たり30-40個含有し、より安定な標識を目的として diethylenetriaminepentaacetic acid (DTPA) を介して ^{99m}Tc を galactosyl human serum albumin に結合させ、新たに開発された ^{99m}Tc -GSA (日本メジフィジックス社製) を慢性肝疾患患者に投与し、肝疾患の診断における有用性を検討するとともに、それらの結果を従来の ^{99m}Tc -phytate や ^{99m}Tc -PMT による結果と比較検討したので報告する。

* 大阪大学医学部附属病院中央放射線部

** 同 第一内科

受付：3年6月13日

最終稿受付：3年10月8日

別刷請求先：大阪市福島区福島 1-1-50 (☎ 553)

大阪大学医学部附属病院中央放射線部

福井 弘 幸

II. 対象および方法

対象 対象は慢性肝炎患者15例(男性10例, 女性5例)で, 年齢は33から67歳(平均51.1歳)である. 症例の内訳は, 慢性肝炎9例, 肝癌を有する肝硬変3例, 肝癌を有さない肝硬変3例で, 慢性肝炎全例と肝癌を有さない肝硬変3例中2例に肝生検を施行し, また肝癌を有する肝硬変患者に関しては全例腹部血管造影を行って診断を確定した.

方法 空腹状態の患者を仰臥位とし, 肝臓, 心臓とさらに膀胱が有効視野内に入るように大視野シンチカメラ(日立メディコ製150-DT)を設定, $^{99m}\text{Tc-GSA}$ 185 MBq (5 mCi) または, $^{99m}\text{Tc-PMT}$ 185 MBq (5 mCi), $^{99m}\text{Tc-phytate}$ 111 MBq (3 mCi) を肘静脈より急速に注入した. RI 注入後より40分後まで, 20秒ごとのシンチカメラ画像をオンラインで接続したデータ処理装置(日立メディコ製HARP II)に128×128のマトリックスで記録した. $^{99m}\text{Tc-GSA}$ に関しては, 排泄相を得るため投与後100-120分間の計測を追加した.

1. イメージングに関する検討

$^{99m}\text{Tc-GSA}$, $^{99m}\text{Tc-phytate}$, $^{99m}\text{Tc-PMT}$ 投与後の肝, 脾, 胆道系, 膀胱の描出状態を検討した. また肝癌を有する症例に関しては, その描出能に関しても検討した.

2. 動態曲線に関する検討

1) 肝・心 RI 動態曲線の作成と解析

データ処理装置に収録されたデータを再生のうえ, 肝右葉上部, 心臓部にそれぞれROIを設定し, 肝および心臓部のRI動態曲線を ^{99m}Tc の物理的減衰に対する補正を加えて作成した.

a) 心臓部消失曲線の解析

心臓部消失曲線に対しては, $^{99m}\text{Tc-GSA}$, $^{99m}\text{Tc-PMT}$, $^{99m}\text{Tc-phytate}$ とも2個の指数関数の和として表されるとして次の式を設定した.

$$C(t) = C_1 e^{-K_1 t} + C_2 e^{-K_2 t}$$

K_1 : 血中消失率, K_2 : 第2相での血中消失率, C_1 : K_1 に対する0時のC, C_2 : K_2 に対する0時のC

パラメータの決定は, 既報⁶⁾のごとく曲線回帰法を用いて行った.

b) 肝動態曲線の解析

i) $^{99m}\text{Tc-PMT}$ 肝摂取排泄曲線

$^{99m}\text{Tc-PMT}$ の場合は, 既報のごとく⁶⁾ 次のような式を設定したのち, 曲線回帰法を用いてパラメータを決定した.

$$C(t) = C_0 (e^{-K_e t} - e^{-K_u t})$$

K_e : 肝排泄率, K_u : 肝摂取率, C_0 : K_e に対する0時のC

パラメータとして, K_e , K_u 以外に摂取排泄曲線が peak に達する時間 (Peak Time: PT) も解析された曲線から求めた.

ii) $^{99m}\text{Tc-GSA}$ 肝摂取排泄曲線

$^{99m}\text{Tc-GSA}$ は, $^{99m}\text{Tc-PMT}$ と同様に肝に摂取された後胆道系に排泄されるが, $^{99m}\text{Tc-PMT}$ と異なり排泄が緩徐⁷⁾ なため, $^{99m}\text{Tc-PMT}$ と同じ0-40分間の動態曲線から排泄率 (K_e) を求めるのが困難である. そこで $^{99m}\text{Tc-GSA}$ 投与後100-120分間の肝動態曲線を対数変換し, 曲線の直線部分の勾配を最小自乗法により求め, K_e を算出した.

次に0-40分の肝摂取排泄曲線の解析に際しては, $^{99m}\text{Tc-GSA}$ の1回通過肝除去率は100%でないと思われるので⁷⁾, 肝臓部で計測されるカウントには肝実質に取り込まれた $^{99m}\text{Tc-GSA}$ 以外に単に肝血管床を通過するだけの $^{99m}\text{Tc-GSA}$ によるカウントも存在することを考慮する必要がある. そこで $^{99m}\text{Tc-PMT}$ の肝摂取排泄曲線の式に血中消失曲線の式を加えた次のような式を設定した.

$$C(t) = C_0 (e^{-K_e t} - e^{-K_u t}) + C_3 e^{-K_d t} + C_4 e^{-K_2 t}$$

K_e : 肝排泄率, K_u : 肝摂取率, K_d : 血中消失率, K_2 : 第2相での血中消失率, C_0 : K_e に対する0時のC, C_3 : K_d に対する0時のC, C_4 : K_2 に対する0時のC

ここで, 肝臓部血中消失曲線は, 心臓部血中消失曲線と同じ割合で減少すると考えられるので, K_d , K_2 , C_3/C_4 は心臓部消失曲線より求められ, また K_e は100-120分の排泄曲線より求められて

いるので、残るパラメータ Ku を、曲線回帰法にて求めた。

また曲線の peak に達する時間 (Peak Time: PT) も解析された曲線から求めた。

iii) ^{99m}Tc-phytate 肝集積曲線

^{99m}Tc-phytate の場合は、既報のごとく⁶⁾ 次のような式を設定したのち、曲線回帰法を用いてパラメータ Ka を決定した。

$$C(t) = C_{\infty}(1 - e^{-K_a t})$$

Ka : 肝集積率, C_∞ : ∞時の C

以上の曲線回帰法において、各パラメータの初期値は作図法を用いてコンピュータで自動計算させた値を用いた。また、パラメータの最終値の決定は残差平方和の減少が 0.01% 以下になった時とした。

2) 肝機能指標に関する検討

^{99m}Tc-GSA 動態曲線より得られた Ke, Ku, PT, Kd と、従来の肝機能検査法である血清総蛋白 (TP), Alb, ChE, ALP, γ-GTP, GOT, GPT, LDH, 総コレステロール, 総ビリルビン (T.Bil), ZTT, TTT, プロトロンビン時間 (PtT), ヘパプラスチンテスト (HPT), ICG 15 分停滞率 (ICG-R15), ICG 血漿消失率 (ICG-K), との関係を検討した。

3) ^{99m}Tc-PMT, ^{99m}Tc-phytate 動態曲線により得られた指標との関係

^{99m}Tc-GSA 動態曲線より得られた Ke, Ku, PT, Kd と、従来肝シンチグラフィに用いられてきた ^{99m}Tc-PMT, ^{99m}Tc-phytate 動態曲線により得られた指標との関係を検討した。

4) 組織学的所見に関する検討

肝生検を行った 11 例に関して、肝組織 fibrosis と肝小葉内炎症の程度を Knodell らの方法 (HAI score)⁸⁾ に従い score 化し、それらと上記指標との関係を検討した。

また ^{99m}Tc-PMT, ^{99m}Tc-phytate 動態曲線より得られた指標に関しても同様の検討を行い、^{99m}Tc-GSA の場合と結果を比較検討した。

統計学的有意差の検討は、Student's t-test および分散分析、あるいは Spearman の順位相関係数を用いて行った。

III. 結 果

1. 肝イメージングに関する検討

注射後 40 分においてイメージを評価したところ、^{99m}Tc-GSA では、全例肝が描出され、脾には集積が見られなかった。慢性肝炎症例では全例心陰影は消失し 9 例中 5 例で胆道系が描出されたが、肝硬変症例では全例胆道系は描出されず心陰影が残存していた。^{99m}Tc-PMT の場合は、全例注射後 40 分では肝、胆嚢さらに腸管が描出され、心陰影は残存しなかった。^{99m}Tc-phytate の場合も、全症例注射後 40 分では心陰影は消失していた (Fig. 1)。

膀胱に関しては、^{99m}Tc-GSA では膀胱が視野内に入っていた 11 例中 10 例において注射後 40 分で淡く描出されたが、^{99m}Tc-PMT に比しその程度は軽度であった。

肝癌を有する 3 症例において、血管造影にて肝癌部と診断された ^{99m}Tc-phytate の陰影欠損部位に、^{99m}Tc-GSA, ^{99m}Tc-PMT とともに RI の集積は認めなかった。

なお、今回 ^{99m}Tc-GSA によるシンチグラフィを施行した全症例において、静注後に副作用と考えられる症状や異常な臨床検査成績は認められなかった。

2. 動態曲線に関する検討

^{99m}Tc-GSA のコンピュータ解析により得られた肝動態曲線は、Fig. 2 に示したように、全症例において実測値の曲線と非常によく適合した。心臓部消失曲線においても、コンピュータ解析により得られた曲線は、実測値の曲線に非常によく適合していた。^{99m}Tc-PMT, ^{99m}Tc-phytate に関しても同様であった。

得られた指標のうち、^{99m}Tc-GSA により得られた Ke, Ku, PT, Kd を慢性肝炎、肝硬変群別に分けて検討すると、Fig. 3 に示したように、Ku, PT, Kd において両群間に有意な差が認められたが、Ke に関しては有意差がなかった。

血液検査、ICG 検査と ^{99m}Tc-GSA により求められた指標との関係についての検討では、Ku, PT

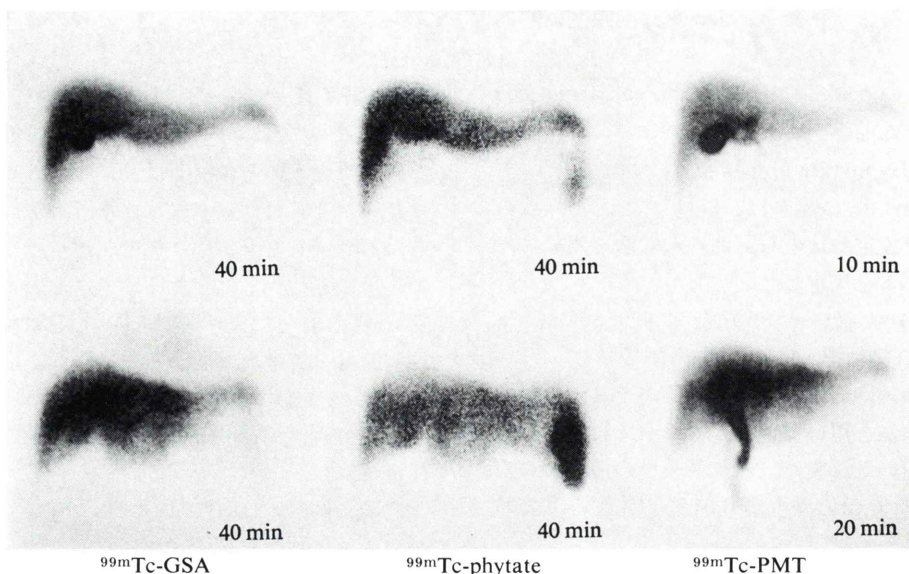


Fig. 1 Typical images in chronic hepatitis (upper) and liver cirrhosis (lower) after intravenous injection of Tc-99m-GSA (left), Tc-99m-phytate (middle) and Tc-99m-PMT (right). In the image of Tc-99m-GSA, the liver and gall bladder are clearly visualized in chronic hepatitis, but in liver cirrhosis the heart is still visualized and gall bladder is not seen.

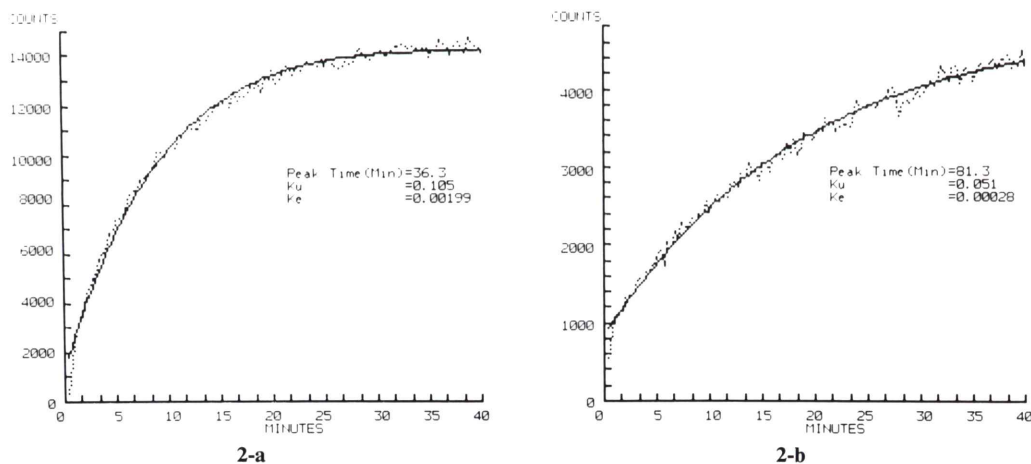


Fig. 2 Typical hepatic time-activity curves and calculated curves in chronic hepatitis (2-a) and liver cirrhosis (2-b) following intravenous injection of Tc-99m-GSA. Dotted and solid curves demonstrate the measured and calculated curves, respectively.

と、ChE, ICG-K との相関を Fig. 4 に示したが、いずれも有意な相関関係が認められた。そのほか、Ku は Alb, ALP, ZTT, TTT, PtT, HPT, ICG-R15

と、PT は T.Bil, PtT, HPT, ICG-R15 と、Kd は Alb, ChE, ZTT, TTT, PtT と相関関係が認められたが、Ke はいずれとも相関関係を示さなかった。

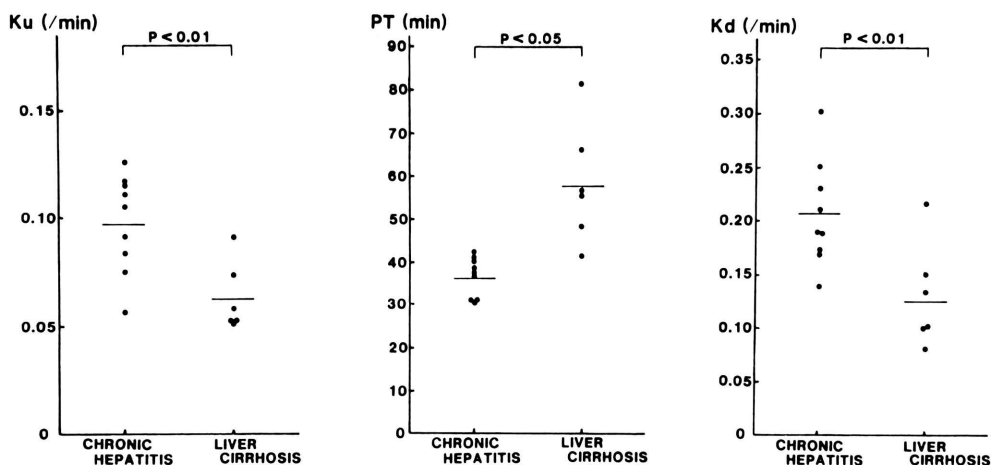


Fig. 3 Ku, PT and Kd values obtained from the calculated curves following intravenous injection of Tc-99m-GSA in chronic hepatitis and liver cirrhosis.

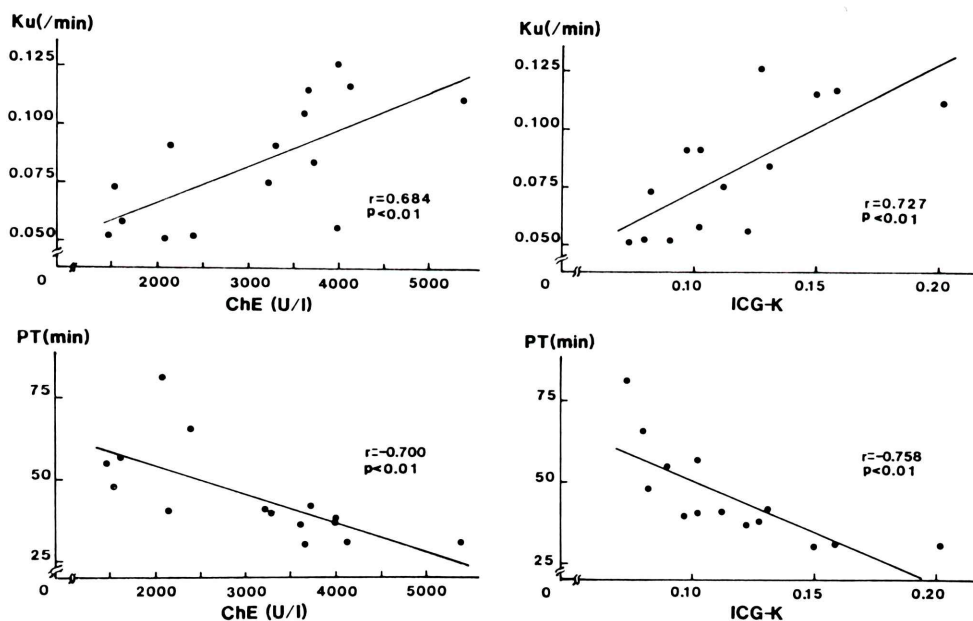


Fig. 4 Correlation between Ku and PT values obtained from the calculated curves following intravenous injection of Tc-99m-GSA, and serum ChE and ICG-K values.

^{99m}Tc-GSA の各指標と、^{99m}Tc-PMT, ^{99m}Tc-phytate 各指標との関係では、^{99m}Tc-PMT の各指標とは Fig. 5 に示すように、Ku, PT, Ke において相関関係が認められたが、Kd に関しては相関

関係が認められなかった。また、^{99m}Tc-phytate の各指標とは相関を示さなかった。

動態曲線の各指標と HAI score との関係の検討では、HAI score の fibrosis の程度を示すカテ

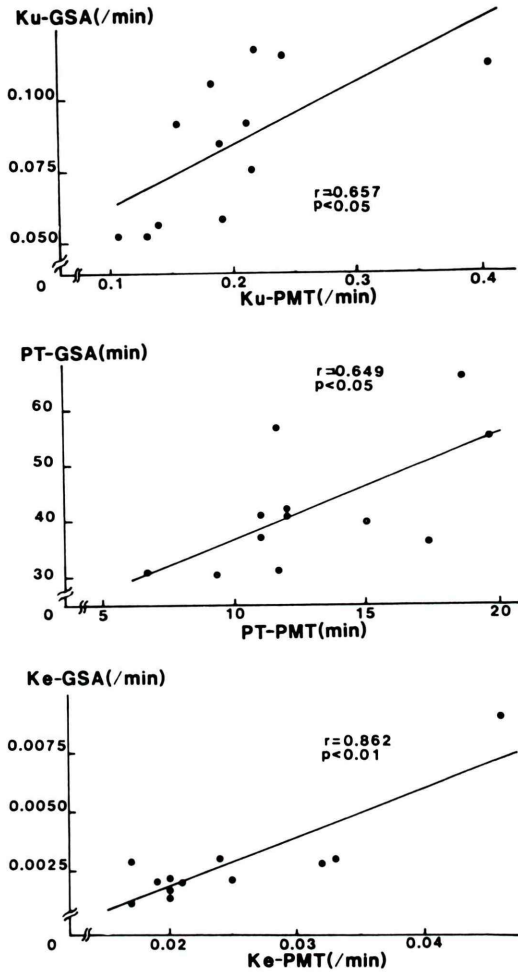


Fig. 5 Correlation between Ku, PT and Ke values obtained from the Tc-99m-GSA curves, and those obtained from the Tc-99m-PMT curves.

ゴリーに関して、fibrosis が進行するにつれ Ku が低下し、PT が延長していた (Fig. 6)。慢性肝炎患者に限った場合でも、fibrosis の進行した score 3 群が、その程度の低い score 1 群より有意 ($p < 0.01$) に Ku は低下、PT が延長していた。一方、 $^{99m}\text{Tc-PMT}$ 、 $^{99m}\text{Tc-phytate}$ においての同様の検討では、相関は認められなかった。

IV. 考 案

肝機能の評価には、多くの検査法が存在するが、

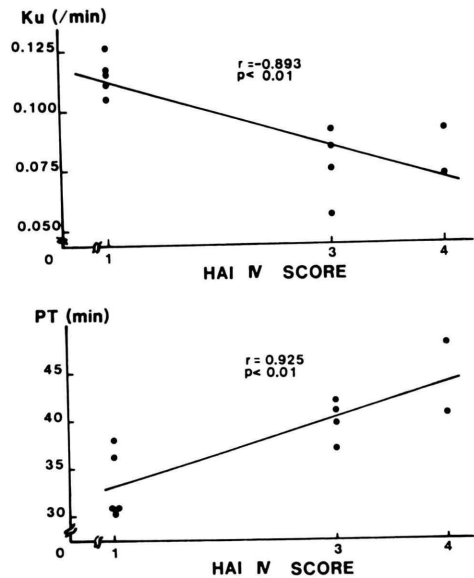


Fig. 6 Correlation between Ku and PT values obtained from the Tc-99m-GSA curves, and the scores of HAI criteria IV which indicate the histological degrees of hepatic fibrosis.

血清 ASGP も急性肝炎患者や慢性肝炎患者において上昇することが知られ、肝疾患の診断に有用であることが示されている⁹⁻¹¹⁾。この ASGP は、糖鎖非還元末端に galactose 残基を有する糖蛋白で、哺乳類の肝細胞に特異的に存方する ASGP 受容体に結合し、肝で代謝される¹²⁾。そして、肝障害時の ASGP の上昇は、肝細胞膜上 ASGP 受容体の減少が原因であるとされている¹³⁾。一方、ASGP と全く同様に ASGP 受容体に結合する糖蛋白が合成されるようになり²⁾、これに ^{99m}Tc を標識した新しい RI tracer が最近開発された^{3,4)}。今回使用した $^{99m}\text{Tc-GSA}$ も、ヒト血清アルブミンに galactose を人工的に結合させることにより、合成された糖蛋白に DTPA を介して ^{99m}Tc を標識したものである。この $^{99m}\text{Tc-GSA}$ の肝集積は、網内系のコロイド取り込みを利用した $^{99m}\text{Tc-phytate}$ や、肝細胞の取り込みを利用した $^{99m}\text{Tc-PMT}$ などを用いた従来の肝シンチグラフィ製剤とは異なる機序であるため、本剤を用いた肝シン

チグラフィは、新しいイメージングあるいは肝機能指標となり得る可能性がある。

イメージングに関しては、^{99m}Tc-GSA は ^{99m}Tc-PMT と同様に肝胆道系が描出されたが、肝硬変症では静注40分後においても心陰影が消失せず、胆道系、腸管が描出されない症例があった。全例心陰影が消失し、胆道系、腸管が描出された ^{99m}Tc-PMT や、全例心陰影が消失し肝が描出された ^{99m}Tc-phytate に比較して、肝への取り込み、肝よりの排泄が遅いことは明らかであった。したがって ^{99m}Tc-GSA による肝イメージングは、高度肝障害例では ^{99m}Tc-PMT や ^{99m}Tc-phytate に比し劣る場合があると考えられた。

一方、膀胱の描出に関しては ^{99m}Tc-GSA は ^{99m}Tc-PMT よりも淡く、^{99m}Tc-GSA は ^{99m}Tc-PMT より尿路系への排泄が軽微で、肝への特異性において優れていると考えられた。また肝癌症例において、^{99m}Tc-phytate にて陰影欠損を示した部位に ^{99m}Tc-GSA は集積せず、肝癌細胞への ^{99m}Tc-GSA 集積はないと考えられた。

一方、肝機能評価への応用では有用とする成績がいくつか報告されている。慢性肝障害ラットに ^{99m}Tc-GHSA を投与し、two compartment model を適用して得られた指標が優れた肝機能の指標となる¹⁴⁾ ことや、臨床例では、慢性肝疾患患者に ^{99m}Tc-NGA を投与し 30 分後の肝と心におけるカウント比から求めた指標が肝機能の指標となり得る¹⁵⁾ ことが報告されている。また Stadalnik らは、原発性あるいは転移性肝癌、肝硬変症例において、in vitro 実験¹⁶⁾ で求められた結果を用いて肝計測曲線と1回の採血データから compartment model 解析¹⁷⁾ より standardized hepatic blood flow と hepatic binding protein concentration ([HBP]) を求め、[HBP] が患者の予後指標となり得ることを示し¹⁸⁾、工藤らも [HBP] が優れた肝機能指標となることを明らかにしている¹⁹⁾。しかし、指標の算出法として、肝と心におけるカウント比から求める方法は簡便ではあるが真に定量的な指標とはいえず、また、Stadalnik らの方法は複雑であり日常の検査には適していないと思われる

る。このように、^{99m}Tc-GSA を用いたシンチグラフィは、肝機能評価に有用であると予想されるが、肝機能の指標の求め方において検討の余地が残されており、また新しい解析方法を用いれば、新たな肝機能評価を行える可能性があると考えられる。そこで今回は、われわれ独自の解析法を用いて ^{99m}Tc-GSA の肝機能評価の有用性について検討した。

イメージングにおける検討より明らかなように、^{99m}Tc-GSA は ^{99m}Tc-PMT より肝の取り込み、肝よりの排泄が遅いため、^{99m}Tc-GSA の肝摂取排泄曲線には血中バックグラウンドが加味されている。したがって、^{99m}Tc-GSA 動態曲線の解析には、従来 ^{99m}Tc-PMT 動態曲線解析に用いられた式が適応できないため、新たに肝内血管床を単に通過する RI によるカウントを考慮した式を設定し、各種パラメータを曲線回帰法⁶⁾ を用いて算出した。その結果、^{99m}Tc-GSA の Ku, PT, Kd の各指標に関して、慢性肝炎と肝硬変の2群間で有意な差が認められた。また、^{99m}Tc-GSA の Ku, PT, Kd は、血清肝機能指標の多くと、また Ku, PT は ^{99m}Tc-PMT の Ku, PT ともよい相関が認められ、これらは優れた肝機能指標となると考えられた。しかし Ke に関しては、慢性肝炎群と肝硬変群との間に有意差が認められず、血清肝機能指標とも相関関係が得られなかった。この原因として、^{99m}Tc-GSA が ^{99m}Tc-PMT に比較して排泄が非常に緩徐であるため、Ke の値が小さく相対的測定誤差が大きいことが関与していると考えられるが、肝細胞内に取り込まれ lysosome にて処理された¹²⁾ 後の ^{99m}Tc が、どのような形態、過程で胆道系に排泄されるのか明らかではなく、今後の検討が必要と思われる。

また、今回われわれは、Knodell ら⁸⁾ が示した肝組織所見 HAI score との相関を検討し、^{99m}Tc-GSA の Ku, PT は、HAI score の fibrosis の程度を反映するという結果が得られた。このような結果は、^{99m}Tc-PMT や ^{99m}Tc-phytate では認められなかった。^{99m}Tc-GSA により得られた指標と fibrosis に関しては、羽間ら¹⁴⁾ もラット慢性肝障

害実験において組織 fibrosis の程度と相関のある血清 hydroxy proline が ^{99m}Tc -GHSA を用いた肝シンチグラフィより得られた各指標と有意に相関していることを示している。fibrosis は壊死細胞が線維性組織におき代わった結果であるので、fibrosis の進行した肝は残存総肝細胞数が減少しているものと考え、 ^{99m}Tc -GSA により得られた指標は残存総肝細胞数と関連性を有することが示唆される。また、 ^{99m}Tc -GSA は肝細胞膜受容体に結合するので、 ^{99m}Tc -GSA により得られた指標 Ku, PT は、残存総肝細胞機能すなわち residual functional hepatocyte mass を反映することも期待される。 ^{99m}Tc -PMT や ^{99m}Tc -phytate を用いた指標ではこういった結果は得られず、 ^{99m}Tc -GSA は従来の肝シンチグラフィでは得られない肝機能評価が行える可能性があると考えられた。

以上、 ^{99m}Tc -GSA を用いた肝シンチグラフィは、慢性肝疾患の診断に有用であり、さらに、 ^{99m}Tc -GSA により得られた指標は、肝組織所見の fibrosis の程度と関係があることより、残存総肝細胞数を反映している可能性が示唆された。したがって、本検査は、従来の RI tracer を用いた検査とは異なる新しい肝機能検査法になり得ると考えられた。

文 献

- 1) 柏木 徹, 東 正祥, 松田裕之, 他: ^{99m}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
- 2) Stowell CP, Lee YC: The binding of D-glucosyl-neoglycoproteins to the hepatic asialoglycoprotein receptor. J Biol Chem **253**: 6107-6110, 1978
- 3) Vera DR, Krohn KA, Stadalnik RC, et al: Tc-99m-galactosyl-neoglycoalbumin: in vivo characterization of receptor-mediated binding to hepatocytes. Radiology **151**: 191-196, 1984
- 4) 久保田佳嗣, 小島通真, 羽間 弘, 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1報 ^{99m}Tc 標識ネオ糖タンパクによる肝イメージングの検討——. 核医学 **23**: 899-905, 1986
- 5) Pricer WE, Ashwell G: The binding of desialylated glycoproteins by plasma membranes of rat liver. J Biol Chem **246**: 4825-4833, 1971
- 6) 柏木 徹, 小泉岳夫, 木村和文: 曲線回帰による RI 肝動態曲線のコンピューター解析. 核医学 **20**: 321-327, 1983
- 7) 河 相吉, 羽間 弘, 小島通真, 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2報 標識ネオ糖タンパクのクリアランス定量性の検討——. 核医学 **23**: 907-916, 1986
- 8) Knodell RG, Ishak KG, Black WC, et al: Formulation and application of a numerical scoring system for assessing histological activity in asymptomatic chronic active hepatitis. Hepatology **1**: 431-435, 1981
- 9) Arima T, Motoyama Y, Yamamoto T, et al: Serum glycoproteins in the liver diseases. III. desialylated glycoproteins in the acute hepatitis. Gastroenterol Jpn **12**: 39-42, 1977
- 10) Arima T: Serum glycoproteins in the liver diseases. VIII. desialylated glycoproteins in the liver cirrhosis. Gastroenterol Jpn **14**: 349-352, 1979
- 11) Sawamura T, Nakada H, Hazama H, et al: Hyper-asialoglycoproteinemia in patients with chronic liver diseases and/or liver cell carcinoma. Gastroenterology **87**: 1217-1221, 1984
- 12) 田代 裕, 沢村隆也, 中田 博, 他: 肝アシアロ糖蛋白質の取込みとその異常. 代謝 **20**: 49-60, 1983
- 13) Sawamura T, Kawasato S, Shiozaki Y, et al: Decrease of a hepatic binding protein specific for asialoglycoproteins with accumulation of serum asialoglycoproteins in galactosamine-treated rats. Gastroenterology **81**: 527-533, 1981
- 14) 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}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
- 15) 工藤正俊, 藤堂彰男, 池窪勝治, 他: 肝細胞膜表面 asialoglycoprotein receptor 結合性標識合成糖タンパクによる肝機能予備力診断能の評価. 肝臓 **28**: 1277-1286, 1987
- 16) Vera DR, Krohn KA, Stadalnik RC, et al: Tc-99m galactosyl-neoglycoalbumin: In vitro characterization of receptor mediated binding. J Nucl Med **25**: 779-787, 1984
- 17) Vera DR, Krohn KA, Scheibe PO, et al: Identifiability analysis of an in vivo receptor-binding radiopharmacokinetic system. IEEE Trans Biomed Eng BME **32**: 312-322, 1985
- 18) Stadalnik RC, Vera DR, Woodle ES, et al: Technetium-99m NGA functional hepatic imaging: Preliminary clinical experience. J Nucl Med **26**:

1233-1242, 1985

19) 工藤正俊, Vera DR, Stadalnik RD, 他: 慢性肝疾患における肝細胞膜レセプター Hepatic Binding

Protein の in vivo 測定——肝機能予備力の指標としての意義——. 日消誌 88: 40-50, 1991

Summary

Evaluation of Usefulness of Tc-99m-GSA Liver Scintigraphy in Chronic Liver Diseases

Hiroyuki FUKUI*, Toru KASHIWAGI*, Akinori KASAHARA**, Naoki HIRAMATSU**, Takashi MATSUNAGA**, Masahide OSHITA**, Moritaka GOTO**, Yoshiyuki TAKEI**, Norio HAYASHI**, Sunao KAWANO**, Hideyuki FUSAMOTO**, Kazufumi KIMURA*, Takahiro KOZUKA* and Takenobu KAMADA**

*Division of Nuclear Medicine, Osaka University Hospital, Osaka

**First Department of Medicine, Osaka University Medical School, Osaka, Japan

Liver scintigraphy was performed using a newly developed radiopharmaceutical, Tc-99m-DTPA-Galactosyl - Human - Serum - Albumin (Tc-99m-GSA), which binds specifically to the receptors on the hepatic cell surface, in 15 patients with chronic liver diseases. The scintigraphy was evaluated qualitatively and quantitatively, and the results were compared with those obtained from the Tc-99m-PMT or Tc-99m-sn-phytate scintigraphy, and the liver function tests. The Tc-99m-GSA scintigraphy showed clear liver images in chronic hepatitis. However, in liver cirrhosis, the liver images was not clear and the cardiac images still existed 40 minutes after administration of Tc-99m-GSA, suggesting that the image quality of the Tc-99m-GSA scintigrams may be inferior to that of Tc-99m-sn-phytate or Tc-99m-PMT in some cases of severe liver dysfunction. The time-activity curves of the heart and liver were analyzed by non-linear regression analysis. The clearance rate from plasma (Kd) were obtained from the time-activity curve of the heart, and the hepatic uptake

rate (Ku), hepatic excretion rate (Ke) and peak time of hepatic uptake-excretion curve (PT) were obtained from the time-activity curve of the liver. Kd, Ku and PT values were more significantly decreased or prolonged in the patients with liver cirrhosis than those in the patients with chronic hepatitis. Kd, Ku and PT values had positive correlations with the result of the serum liver function tests, ICG-R15 and ICG-K. Ku and PT values had also correlations with the histological degrees of hepatic fibrosis. On the other hand, the indices obtained using Tc-99m-PMT or Tc-99m-sn-phytate did not have correlations with the histological degrees of hepatic fibrosis.

It is concluded that the liver scintigraphy using Tc-99m-GSA may be useful and give different informations from those with conventional liver scintigraphies in evaluating chronic liver diseases.

Key words: ^{99m}Tc-GSA, Liver scintigraphy, Computer analysis, Liver function test, Hepatic fibrosis.