

《原 著》

新しい肝機能イメージング剤 ^{99m}Tc -GSA の
第 3 相臨床試験

——多施設による検討——

鳥塚 莞爾 ^{*1}	河 相吉 ^{*2}	工藤 正俊 ^{*4}	久保田佳嗣 ^{*3}
山本 和高 ^{*6}	伊藤 和夫 ^{*7}	永尾 一彦 ^{*7}	内山 暁 ^{*8}
小泉 潔 ^{*8}	佐々木康人 ^{*9}	小坂 昇 ^{*9}	村田 啓 ^{*10}
村島 直哉 ^{*11}	小須田 茂 ^{*12}	鈴木 謙三 ^{*12}	石井 勝己 ^{*13}
石井 公道 ^{*14}	今枝 孟義 ^{*15}	兼松 雅之 ^{*15}	中村 和義 ^{*16}
中川 毅 ^{*16}	久田 欣一 ^{*17}	油野 民雄 ^{*17}	中島 鉄夫 ^{*18}
石井 靖 ^{*18}	森田 陸司 ^{*19}	鈴木 輝康 ^{*19}	久保 聡一 ^{*20}
小西 淳二 ^{*20}	大石 元 ^{*21}	今井 照彦 ^{*21}	田中 敬正 ^{*2}
北川 真一 ^{*3}	井上 恭一 ^{*3}	柏木 徹 ^{*22}	小塚 隆弘 ^{*22}
塩見 進 ^{*23}	越智 宏暢 ^{*24}	長谷川義尚 ^{*25}	佐々木 洋 ^{*26}
池窪 勝治 ^{*5}	日野 恵 ^{*5}	新屋 晴孝 ^{*27}	平木 祥夫 ^{*27}
田邊 正忠 ^{*28}	川崎 幸子 ^{*28}	津田 孝治 ^{*29}	濱本 研 ^{*29}
増田 康治 ^{*30}	一矢 有一 ^{*30}		

要旨 肝疾患患者を対象に、肝細胞のアシプロ糖蛋白受容体に結合する新しい肝機能診断用放射性医薬品 ^{99m}Tc -GSA の有用性について、多施設による検討を行った。 ^{99m}Tc -GSA を静注後、20分間のデータ収集を行い、肝シンチグラムを得た。心臓および肝臓のカウント比から求めた ^{99m}Tc -GSA の血中消失指標と肝集積指標は、(1) 急性肝疾患では臨床像とよく一致し、血液凝固系の指標と有意な相関を示した。(2) 慢性肝疾患では肝障害の進行に伴って有意な変化を示し、既存の肝機能検査とよく相関した。(3) 閉塞性黄疸では黄疸により修飾されないと考えられた。(4) 肝切除術前後では有意な変化を示した。画像からは肝臓の機能と形態の両面を評価でき、従来の肝シンチグラムとは異なる情報が得られた。 ^{99m}Tc -GSA シンチグラフィは、受容体を介した取り込みという新しい観点から肝臓の機能と形態を評価できる有用な検査法と考えられた。

^{*1} 福井医科大学、関西医科大学 ^{*2} 放射線科・^{*3} 第三内科、神戸市立中央市民病院 ^{*4} 消化器内科・^{*5} 核医学科、^{*6} 大阪赤十字病院 RI 室(現：福井医科大学放射線科)、^{*7} 北海道大学核医学講座、^{*8} 山梨医科大学放射線科、^{*9} 東京大学放射線科、虎の門病院 ^{*10} 放射線科・^{*11} 消化器科、^{*12} 東京都立駒込病院放射線科、北里大学 ^{*13} 放射線科・^{*14} 内科、^{*15} 岐阜大学放射線科、^{*16} 三重大学放射線科、^{*17} 金沢大学核医学科、^{*18} 福井医科大学放射線科、^{*19} 滋賀医科大学放射線科、^{*20} 京都大学核医学科、^{*21} 奈良県立医科大学腫瘍放射線科、^{*22} 大阪大学中

央放射線部、大阪市立大学 ^{*23} 第三内科・^{*24} 核医学研究室、大阪府立成人病センター ^{*25} アイソトープ科・^{*26} 外科、^{*27} 岡山大学放射線科、^{*28} 香川医科大学放射線科、^{*29} 愛媛大学放射線科、^{*30} 九州大学放射線科

受付：3 年 6 月 20 日

最終稿受付：3 年 11 月 29 日

別刷請求先：福井県吉田郡松岡町下合 23 (☎910-11)
福井医科大学学長

鳥 塚 莞 爾

I. はじめに

ガラクトシル人血清アルブミンジエチレントリアミン五酢酸テクネチウム (^{99m}Tc -GSA) は人血清アルブミンに人工的にガラクトース残基を導入した合成糖蛋白を、二官能基キレート剤、ジエチレントリアミン五酢酸 (DTPA)¹⁾ を介して ^{99m}Tc で標識した放射性医薬品であり、肝細胞表面に存在するアシアロ糖蛋白受容体 (asialoglyco-protein receptor: ASGP-R)²⁾ に特異的に認識されて肝細胞内に取り込まれる。したがって、 ^{99m}Tc -GSA の肝集積は ASGP-R の量によって規定される。ASGP-R は肝疾患の病態により減少する^{3,4)} ことが知られており、その量や肝内の分布を観察することによって、既存の検査とは異なる観点から肝疾患患者における病態や肝機能を評価することが可能になると期待される。

健常成人を対象とした第 1 相臨床試験において、 ^{99m}Tc -GSA の安全性と肝臓に対する親和性ならびに肝臓への集積速度が用量依存的であることが示され⁵⁾、肝疾患患者を対象とした第 2 相臨床試験において、 ^{99m}Tc -GSA の肝集積が種々の肝疾患患者の肝機能を反映することが示された⁶⁾。

今回、われわれは ^{99m}Tc -GSA による第 3 相臨床試験を 1990 年 7 月から 10 月まで全国 23 医療機関 (Table 1) の協同研究として実施した。

II. 対象および方法

1. 対象患者の選択

急性肝炎、慢性肝炎、肝硬変、肝癌などの肝疾患を有する患者を対象とした。ただし、年齢 18 歳未満の患者、重篤な合併症を有する患者、薬物などに対するアレルギーまたは特異体質の既往を有する患者、妊婦、授乳中の婦人、およびその他、担当医師が本試験の対象として好ましくないと判断した患者は除外した。

被験者にはこの試験の内容について事前に説明し、口頭または文書にて自由意志による同意を得た。

Table 1 Institutions collaborating in the study

Department of Nuclear Medicine, Hokkaido University School of Medicine
Department of Radiology, Yamanashi Medical College
Department of Radiology, Faculty of Medicine, University of Tokyo
Department of Radiology and Department of Internal Medicine, Toranomon Hospital
Department of Radiology and Department of Internal Medicine, School of Medicine, Kitasato University
Department of Radiology, Tokyo Metropolitan Komagome Hospital
Department of Radiology, School of Medicine, Gifu University
Department of Radiology, School of Medicine, Mie University
Department of Nuclear Medicine, School of Medicine, Kanazawa University
Department of Radiology, Shiga University of Medical Science
Department of Radiology, Fukui Medical School
Department of Nuclear Medicine, Faculty of Medicine, Kyoto University
Department of Oncoradiology, Nara Medical University
Department of Radiology and Third Department of Internal Medicine, Kansai Medical University
Department of Radiology, Osaka University Medical School
Third Department of Internal Medicine and Division of Nuclear Medicine, Osaka City University Medical School
Department of Nuclear Medicine and Department of Surgery, The Center for Adult Diseases, Osaka
Department of Clinical Laboratory, Osaka Red Cross Hospital
Department of Internal Medicine and Department of Nuclear Medicine, Kobe City General Hospital
Department of Radiology, Okayama University Medical School
Department of Radiology, Kagawa Medical School
Department of Radiology, Ehime University School of Medicine
Department of Radiology, Faculty of Medicine, Kyushu University

2. 試験薬剤、投与量および投与方法

^{99m}Tc -GSA は 1 ml 中にテクネチウム-99m (^{99m}Tc) 185 MBq (5 mCi)、ガラクトシル人血清アルブミンジエチレントリアミン五酢酸 (GSA) 3 mg を含む水性の注射液 (日本メジフィジックス社製) である。

患者を空腹状態で、15 分間臥位にて安静にした

後, ^{99m}Tc -GSA 1 m/ を肘静脈から急速静注し、生理食塩液でフラッシュした。

3. 患者背景および他検査

試験に先立って、疾患名、病歴、合併症、治療薬剤、アレルギー既往などの患者背景を調査した。また、試験時の患者の肝機能障害の程度を示す臨床症状（腹水、神経症状、栄養状態および食道静脈瘤）ならびに一般の肝機能検査成績（血液生化学検査、ICG 検査および経口糖負荷試験）を調査した。

4. 核医学的検査方法

^{99m}Tc -GSA 投与直後から 20 分間、1 分/フレーム以内の間隔でコンピュータにデータを収集するとともに、投与後 5, 10, 15, 20 分に胸腹部前面像を撮像した。心臓および肝臓に関心領域 (ROI) を設定して時間-放射能曲線を作成した。ROI 内のカウントから、既報⁶⁾のごとく ^{99m}Tc -GSA の血中クリアランスの指標として HH_{15} (3 分後に対する 15 分後の心臓 (H) のカウント比: H_{15}/H_3) を、肝集積の指標として LHL_{15} (15 分後における [心臓 (H)+肝臓 (L)] に対する肝臓 (L) のカウント比: $\text{L}/(\text{H}+\text{L})$) を求めた。

5. 安全性の検討

^{99m}Tc -GSA 投与前および検査終了後に医師による診察を、また、投与前後 1 週間以内を目処に以下の臨床検査を実施した。

・血液学的検査として、

赤血球数、ヘモグロビン量、ヘマトクリット値、白血球数、白血球分画、血小板数

・血液生化学検査として、

総蛋白、アルブミン、 Al-P 、 GOT 、 GPT 、 LDH 、総コレステロール、中性脂肪、総ビリルビン、 BUN 、クレアチニン

・尿検査 (定性) として、

蛋白、ビリルビン、ウロビリノーゲン

^{99m}Tc -GSA の投与が 2 回目以降となる患者については、投与前および検査終了後に血圧および脈拍数の測定を行うとともに、GSA に対する抗体 (抗 GSA 抗体) 産生の有無を検討するために、 ^{99m}Tc -GSA 投与前および投与後 2 週間、1 か月お

よび 2 か月を目処に採血し、血清中の抗 GSA 抗体価を ELISA 法により測定した。

6. 担当医師による判定 (担当医判定)

(1) 有効性の判定

担当医師は症例ごとに、 ^{99m}Tc -GSA の検査所見からその有効性を「きわめて有効」、「有効」、「有効とはいえない」、「無効」の 4 段階および「判定不能」の基準で判定した。

「きわめて有効」または「有効」と判定した場合には、その理由を次のなかから選択した (複数回答可)。

- a: 他の肝機能指標では得難い情報が得られた
- b: 肝機能障害の重症度を評価できた
- c: 局所的肝機能を評価できた
- d: 治療方針の決定の参考となった
- e: 予後の推測の参考となった
- f: 肝の形態・局在欠損が把握できた

(2) 安全性の判定

担当医師は、患者の自・他覚症状の変化および臨床検査値の異常変動の有無を判定し、これを認めた場合には、 ^{99m}Tc -GSA との関連性を「関係なし」、「関係がないと思われる」、「関係があるかもしれない」、「多分関係あり」および「明らかに関係あり」の 5 段階で判定した。この結果から、症例ごとに ^{99m}Tc -GSA の安全性を「安全」、「安全とはいえない」、「安全でない」の 3 段階で判定した。

(3) 有用性の判定

担当医師は、有効性と安全性を総合して ^{99m}Tc -GSA の有用性を「きわめて有用」、「有用」、「有用とはいえない」、「有用でない」の 4 段階および「判定不能」の基準で判定した。

7. 判定委員会による判定 (委員会判定)

読影による判定の統一化と客観的な評価を目的として判定委員会を組織し、問題症例の検討とシンチグラム所見の判定を行った。

(1) 問題症例の検討

試験プロトコールに合致しない症例等の問題症例について解析対象としての採否を協議のうえ判定した。

(2) ^{99m}Tc -GSA の肝集積程度の判定

^{99m}Tc -GSA の肝集積程度を、投与後 5 分の胸腹部前面像における肝臓と心プールの描出の程度の比較から、視覚的に「1. 肝 \gg 心」、「2. 肝 $>$ 心」、「3. 肝 $=$ 心」、「4. 肝 $<$ 心」および「5. 肝 \ll 心」の 5 段階で判定した。

(3) シンチグラムによる肝臓の形態の判定

^{99m}Tc -GSA の胸腹部前面像から肝臓の形態を評価した。

(4) ^{99m}Tc -コロイド肝シンチグラムまたは

^{99m}Tc -PMT 肝胆道シンチグラムとの比較

^{99m}Tc -コロイド肝シンチグラムまたは ^{99m}Tc -pyridoxyl-5-methyltryptophan (^{99m}Tc -PMT) 肝胆道シンチグラムが実施されている場合には、胸腹部前面像について ^{99m}Tc -GSA と比較し、所見の差 (乖離) の有無および乖離がある場合にはその内容を判定した。

(5) 安全性の再評価

自・他覚症状の変化または臨床検査値の異常変動が認められた症例については、 ^{99m}Tc -GSA との因果関係を判断し、再評価を行った。

8. 解析検討方法

(1) ^{99m}Tc -GSA 以外の検査成績の採否

HH₁₅ および LHL₁₅ との比較に用いる他の検査成績の採否は以下の基準によって判定した。急性肝疾患を有し病態が安定していないと考えられる症例については、 ^{99m}Tc -GSA の投与と同日に得られた検査成績のみを採用した。ただし、他剤による肝シンチグラフィについては、同日に検査を施行することができないので、判定委員会で症例ごとに検討し採否を判定した。その他の症例については、他剤による肝シンチグラフィを含む他の検査と ^{99m}Tc -GSA による検査の間隔が 30 日以内で、その間に肝切除術、経カテーテル肝動脈塞栓療法 (TAE)、動注化学療法など、肝に対する侵襲を受けていない場合に比較対象として採用した。

(2) HH₁₅ および LHL₁₅ に関する解析

HH₁₅ および LHL₁₅ の分布を疾患群間で比較した。

急性肝疾患においては HH₁₅ および LHL₁₅ について、血清アルブミン値 (Alb)、血清総ビリルビン値 (Bil)、プロトロンビン時間 (PT)、ヘパラスチンテスト (HPT)、血清 GOT 値 (GOT) および血清 GPT 値 (GPT) との相関を検討した。

慢性肝疾患においては、既報⁶⁾のごとく日本肝癌研究会の臨床病期の判定基準⁷⁾に従って、肝機能障害の重症度を「軽症」、「中等症」および「重症」に分類し、各重症度群間での HH₁₅ および LHL₁₅ の分布を比較した。また、HH₁₅ および LHL₁₅ と Child-Turcotte Criteria score [Pugh の変法] (CTC score)⁸⁾、ICG 15 分血中停滞率 (ICGR₁₅)、血清アルブミン値 (Alb)、血清総ビリルビン値 (Bil)、プロトロンビン時間 (PT) およびヘパラスチンテスト (HPT) との相関を検討した。

閉塞性黄疸においては、HH₁₅ および LHL₁₅ と血清総ビリルビン値 (Bil) との関連性を検討した。また、黄疸軽減処置前後で ^{99m}Tc -GSA を用いた検査が施行されている症例について HH₁₅ および LHL₁₅ の変化を検討した。

肝切除術または TAE の施行前後で ^{99m}Tc -GSA を用いた検査が施行されている症例については、HH₁₅ および LHL₁₅ の変化を検討した。

(3) シンチグラム所見 (委員会判定) に関する解析

^{99m}Tc -GSA の肝集積程度については、特に慢性肝疾患における肝機能障害の重症度と比較し、シンチグラムから肝機能を反映した情報が得られるかどうかを検討した。

肝臓の形態の判定および他剤による肝シンチグラムとの比較については、疾患群別に集計した。

(4) 有効性 (担当医判定) に関する解析

有効性およびその判定理由は疾患群別に集計し、安全性および有用性は全体として集計した。

(5) 統計学的方法

指標の分布の群間比較は、2 群間の場合には Welch の t 検定を、多群間の場合には分散分析または Spearman の順位相関係数による検定を用いた。治療前後での指標の変化の検討には paired t 検定を用いた。指標間の関連性の検討には相関係

数を用いた。肝集積程度の群間比較には Kruskal-Wallis の検定を用いた。

III. 結 果

1. 解析対象

(1) 解析対象の選択

本試験において ^{99m}Tc -GSA が投与されたのは 417 症例であった。このうち 61 例は 2 回、5 例は 3 回、繰り返し検査が施行されており、延べ症例数は 488 例であった。以下、症例数は延べ数で示す。安全性の検討は全症例を対象とした。判定委員会における検討の結果、次に述べる 28 例を有効性の解析対象から除外した。すなわち、投与量が 1 m/ でない 4 例、投与時の注射もれで静脈内に投与された量が不明である 2 例、コンピュータの不調によりデータが得られなかった 2 例、注射もれのためおよび患者の気分不良のためにデータ収集が中止されたそれぞれ 1 例、肝疾患を有さない 5 例、および食後 2 時間未満に検査を施行され空腹状態でないと考えられた 13 例を除く 460 例を解析対象とした。その他、データ処理上の不調により ^{99m}Tc -GSA による時間-放射能曲線あるいは HH₁₅ または LHL₁₅ が得られなかった症例があったが、経時的前面像が得られたため、有効性の解析対象に含めた。解析対象の性別内訳は男性 331 例、女性 129 例であり、年齢は 56 ± 11 歳 (平均値 \pm 標準偏差) (19~85 歳) であった。

(2) 解析対象の疾患分類

解析対象の疾患別内訳を Table 2 に示す。肝疾患の診断は臨床的または組織所見により行った。患者は「急性肝疾患」、「慢性肝疾患」、「閉塞性黄疸」、「肝腫瘍」および「その他の肝疾患」のいずれかに分類した。分類の方法は以下のとおりである。

急性肝炎、重症急性肝炎および劇症肝炎を併せて「急性肝炎」群とし、これに急性アルコール性肝炎を加えて「急性肝疾患」群とした。

慢性肝炎、肝硬変、慢性アルコール性肝炎 (アルコール性肝線維症を含む) および脂肪肝は、肝腫瘍合併の有無に関わらず、これらを併せて「慢

Table 2 Patient population studied

Liver disease	No. of patients
Acute liver injury	(13)
Acute hepatitis	(10)
Acute hepatitis	6
Acute hepatitis (severe type)	2
Fulminant hepatitis	2
Alcoholic acute hepatitis	3
Chronic liver disease	(373)
Chronic hepatitis	(96)
Chronic inactive hepatitis*	6
Chronic active hepatitis*	40
Chronic inactive/active hepatitis**	50
Liver cirrhosis	(260)
Compensated liver cirrhosis	207
Decompensated liver cirrhosis	53
Alcoholic chronic hepatitis	11
Fatty liver	6
Obstructive jaundice	13
Liver tumor	35
Other liver diseases	26
Total No. of patients	460

*Histologically diagnosed, **Clinically diagnosed

性肝疾患」群とした。ただし、閉塞性黄疸を合併するものは後述の「閉塞性黄疸」群に含めた。慢性肝炎のうち組織所見が得られているものについては「慢性非活動性肝炎」と「慢性活動性肝炎」に細分類し、診断が臨床所見によるものは「慢性非活動性/活動性肝炎」とした。肝硬変は臨床像から「代償性肝硬変」と「非代償性肝硬変」に細分類した。

基礎となる肝疾患の有無・種類に関わらず顕性の黄疸が認められた閉塞性黄疸 (肝外性胆汁うっ滞) を合併する患者はすべて「閉塞性黄疸」群に分類した。原疾患は胆管細胞癌、肝細胞癌胆管浸潤、胆のう癌または肝門部の転移性肝癌であった。

肝腫瘍を有する患者で上記の肝疾患を合併しない患者は「肝腫瘍」群とした。

上記の疾患群のいずれにも分類されない患者を「その他の肝疾患」群としたが、その内訳は、特発性門脈圧亢進症 4 例、原発性胆汁性肝硬変 3 例、肝外門脈閉塞症 2 例、肝内結石症 2 例、薬剤性肝障害 2 例、自己免疫性肝炎 1 例、Budd-Chiari 症

候群 1 例, Gilbert 症候群 1 例, 胆管結石症 1 例, 放射性肝障害 1 例, および臨床検査にて肝疾患が疑われた 8 例であった。

(3) コントロール群の設定

判定委員会において, びまん性肝疾患を有さない症例のうち諸検査の成績から肝機能が正常と考えられる症例を選択し, コントロール (肝機能正常例) として扱った (10 例)。

2. 安全性

^{99m}Tc -GSA が投与された 488 例中, 5 例において自・他覚症状の変化が認められたが, いずれも担当医師により ^{99m}Tc -GSA とは「関係がないと

思われる」と判定された。内訳〔()内は担当医師によるコメント〕は, 血圧上昇 (精神的緊張), 腹部膨満感 (原疾患「肝硬変」), 吐気・嘔吐 (IVH からの急速注入による反射性反応), 眼前暗黒感・冷汗 (精神的緊張), および血管痛 (生食フラッシュによる機械的刺激) が各 1 例であった。臨床検査値についても ^{99m}Tc -GSA に起因すると考えられる異常変動は認められなかった。担当医師による安全性の判定は全例で「安全」であった。抗 GSA 抗体価の測定では, 2 回目の投与以降に採取された血清 72 検体において抗体価の有意な上昇はみられず, 全検体が陰性と判定された。

3. HH₁₅ および LHL₁₅ に関する検討

(1) HH₁₅ と LHL₁₅ との比較

HH₁₅ および LHL₁₅ が得られた症例について, 両者の関係を Fig. 1 に示す。両者は有意な逆相関を示したが ($r = -0.803$, $p < 0.0001$, $n = 450$), その関係は直線的ではなかった。両者を比較すると, 肝機能障害の軽症側では相対的に HH₁₅ の分散が LHL₁₅ のそれに比べて大きく, 重症側では逆に LHL₁₅ の分散が HH₁₅ のそれに比べて大きかった。

(2) 疾患別の HH₁₅ および LHL₁₅ の分布

疾患別の HH₁₅ および LHL₁₅ の分布を Table 3 に示す。基礎にびまん性の肝疾患がない肝腫瘍群を除く, 急性肝炎群, 急性アルコール性肝炎群,

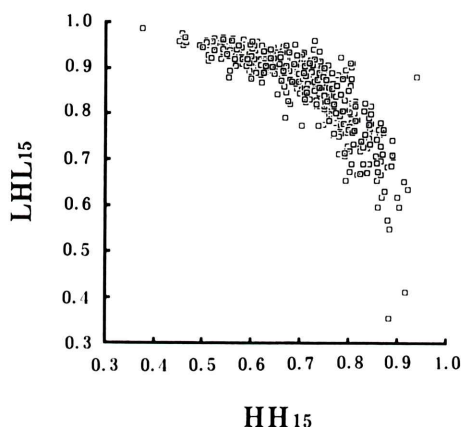
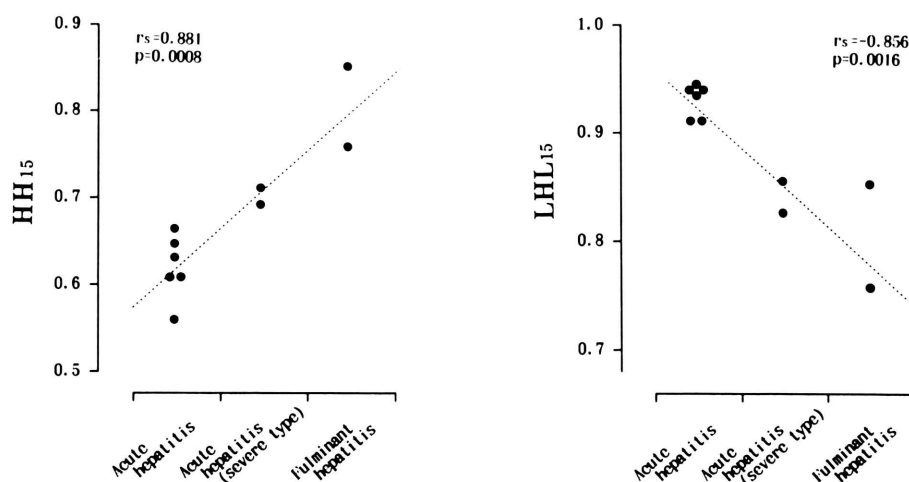


Fig. 1 Correlation of HH₁₅ and LHL₁₅.

Table 3 HH₁₅ and LHL₁₅ values in patients with various liver diseases

Liver disease	HH ₁₅				LHL ₁₅			
	N	Mean \pm S.D.	Range	Prob.	N	Mean \pm S.D.	Range	Prob.
Acute hepatitis	10	0.672 \pm 0.085	(0.559–0.851)	0.0006	10	0.886 \pm 0.062	(0.756–0.943)	0.0199
Alcoholic acute hepatitis	3	0.822 \pm 0.065	(0.764–0.892)	0.0132	3	0.781 \pm 0.068	(0.705–0.837)	0.0537
Chronic hepatitis	93	0.636 \pm 0.084	(0.458–0.862)	0.0001	93	0.902 \pm 0.048	(0.706–0.974)	0.0001
Liver cirrhosis	254	0.746 \pm 0.087	(0.500–0.921)	0.0001	255	0.827 \pm 0.096	(0.353–0.963)	0.0001
Alcoholic chronic hepatitis	11	0.642 \pm 0.077	(0.507–0.750)	0.0012	11	0.890 \pm 0.046	(0.816–0.960)	0.0038
Fatty liver	6	0.592 \pm 0.082	(0.513–0.739)	0.1746	6	0.925 \pm 0.010	(0.910–0.936)	0.0186
Obstructive jaundice	13	0.690 \pm 0.115	(0.541–0.940)	0.0004	13	0.874 \pm 0.069	(0.691–0.947)	0.0041
Liver tumor	35	0.577 \pm 0.094	(0.375–0.812)	0.0518	35	0.936 \pm 0.038	(0.762–0.985)	0.4936
Other liver diseases	25	0.635 \pm 0.100	(0.463–0.845)	0.0002	25	0.904 \pm 0.057	(0.713–0.966)	0.0047
Control group	10	0.537 \pm 0.037	(0.500–0.607)	—	10	0.942 \pm 0.017	(0.914–0.961)	—

N: Number of patients, Prob.: Probability of significance for difference with the control group

Fig. 2 HH₁₅ and LHL₁₅ in patients with acute hepatitis.Table 4 Correlation of HH₁₅ and LHL₁₅ with conventional laboratory tests in patients with acute liver injury

Index		Bil	Alb	PT	HPT	GOT	GPT
HH ₁₅	r	0.711	-0.810	-0.807	-0.865	0.413	0.131
	p	0.0096	0.0014	0.0086	0.0026	0.1817	0.6838
	n	12	12	9	9	12	12
LHL ₁₅	r	-0.593	0.662	0.797	0.832	-0.282	0.047
	p	0.0422	0.0190	0.0101	0.0054	0.3745	0.8838
	n	12	12	9	9	12	12

r: Correlation coefficient, p: Probability of significance, n: Number of patients

慢性肝炎群, 肝硬変群, 慢性アルコール性肝炎群, 脂肪肝群, 閉塞性黄疸群およびその他の肝疾患群において, HH₁₅ および LHL₁₅ の両方またはいずれかで, コントロール群との間に有意な差が認められた。

(3) 急性肝疾患における検討

急性肝炎群では, 急性肝炎, 重症急性肝炎, 劇症肝炎と病態が重篤になるに従って HH₁₅ は上昇し, LHL₁₅ は低下した (それぞれ $p=0.0008$ および $p=0.0016$, Spearman の順位相関による検定) (Fig. 2)。急性アルコール性肝炎を含む急性肝疾患群において, HH₁₅ および LHL₁₅ は Alb, Bil, PT および HPT と有意な相関を示したが, GOT および GPT とは相関を示さなかった (Table 4)。

(4) 慢性肝疾患における検討

慢性肝疾患においては, 慢性非活動性肝炎, 慢

性活動性肝炎, 代償性肝硬変, 非代償性肝硬変と肝障害の進行に伴って HH₁₅ は上昇し, LHL₁₅ は低下し (それぞれ $p<0.0001$, Spearman の順位相関による検定), 各疾患群間にも有意な差がみられた (Fig. 3)。慢性肝疾患の重症度との関係についても, 肝障害が進行するに伴って HH₁₅ は上昇し, LHL₁₅ は低下し (それぞれ $p<0.0001$, Spearman の順位相関による検定), 各重症度群間にも有意な差がみられた (Table 5)。HH₁₅ および LHL₁₅ と CTC score, ICGR₁₅, Alb, Bil, PT および HPT との相関はいずれも有意であった (Table 6)。

(5) 閉塞性黄疸における検討

閉塞性黄疸においては, HH₁₅ および LHL₁₅ と Bil との相関係数はそれぞれ $r=0.290$ (n.s.) および $r=-0.474$ (n.s.) であり, 黄疸の程度と

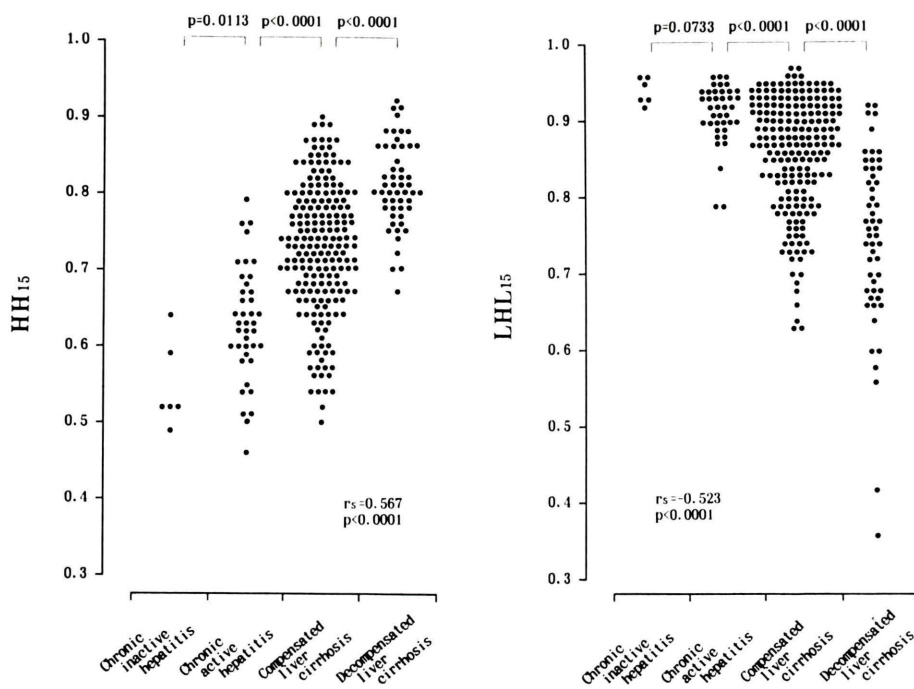


Fig. 3 HH₁₅ and LHL₁₅ in patients with chronic inactive hepatitis, chronic active hepatitis, compensated liver cirrhosis and decompensated liver cirrhosis.

Table 5 Correlation of HH₁₅ and LHL₁₅ with the severity of chronic liver disease

Severity	HH ₁₅		LHL ₁₅	
	N	Mean ± S.D.	N	Mean ± S.D.
Normal	10	0.537 ± 0.037	10	0.942 ± 0.017
Mild	101	0.631 ± 0.080	101	0.909 ± 0.044
Moderate	96	0.741 ± 0.076	97	0.844 ± 0.066
Severe	37	0.830 ± 0.054	37	0.706 ± 0.112

N: Number of patients, *: p<0.0001

Table 6 Correlation of HH₁₅ and LHL₁₅ with conventional laboratory tests in patients with chronic liver disease

Index		CTC score	Bil	Alb	PT	HPT	ICGR ₁₅
HH ₁₅	r	0.633	0.308	-0.596	-0.471	-0.546	0.711
	p	0.0001	0.0001	0.0001	0.0001	0.0001	0.0001
	n	247	348	348	250	246	228
LHL ₁₅	r	-0.692	-0.388	0.564	0.488	0.563	-0.703
	p	0.0001	0.0001	0.0001	0.0001	0.0001	0.0001
	n	248	349	349	251	247	229

r: Correlation coefficient, p: Probability of significance, n: Number of patients

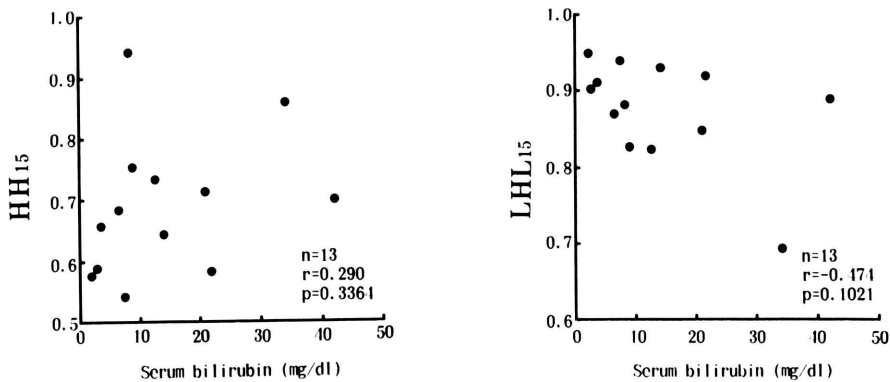


Fig. 4 HH₁₅ and LHL₁₅ compared with serum bilirubin level in patients with obstructive jaundice.

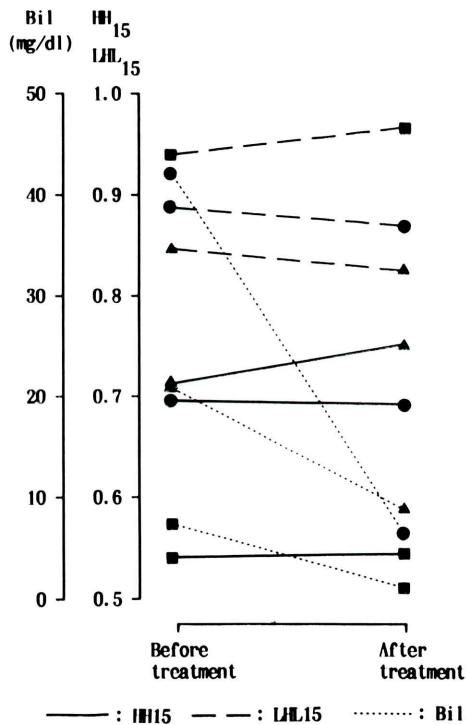


Fig. 5 Changes in HH₁₅, LHL₁₅ and serum bilirubin level in three patients with obstructive jaundice before and after treatment for jaundice.

^{99m}Tc -GSA の肝集積との相関は認められなかった (Fig. 4). 黄疸軽減処置前後で本検査が実施された症例 (3 例) における HH₁₅, LHL₁₅ および Bil の変化を Fig. 5 に示す. 黄疸軽減処置後の Bil

の低下に関わらず, HH₁₅ および LHL₁₅ の変化に一定の傾向は認められなかった.

(6) 肝切除術前後での検討

肝切除術前後に本検査が実施された 20 例における HH₁₅ および LHL₁₅ の変化を Fig. 6 に示す. 20 例中 17 例において肝切除術後の ^{99m}Tc -GSA の肝集積は不変または低下していた. 3 例においては ^{99m}Tc -GSA の肝集積の改善が認められたが, この 3 例はいずれも切除範囲が小さかった (S₄ 部分切除, S₇ 亜区域切除および S₈ 部分切除). 全体としては肝切除術後に HH₁₅ の上昇および LHL₁₅ の低下 (それぞれ $p = 0.0012$ および $p = 0.0412$) が認められた. 術後の経過期間と HH₁₅ および LHL₁₅ の変化に一定の関係はみられなかった.

(7) TAE 前後での検討

今回の検討のなかで, TAE 前後に本検査が実施された 21 例における HH₁₅ および LHL₁₅ の変化を Fig. 7 に示す. TAE 前後での変化に一定の傾向はみられなかった. HH₁₅ および LHL₁₅ の変化は TAE 後の経過期間, TAE 前の肝機能指標 (Alb, Bil, PT, HPT, ICGR₁₅, CTC score および重症度) と相関を示さなかった.

4. シンチグラム所見に関する検討

(1) ^{99m}Tc -GSA の肝集積程度の判定

^{99m}Tc -GSA の肝集積程度の 5 段階の基準に該当する代表的なシンチグラム (投与後 5 分) を

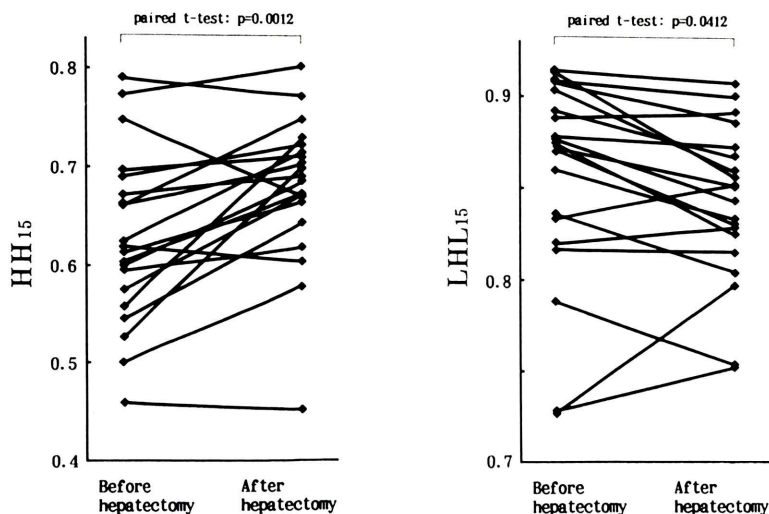


Fig. 6 Changes in HH₁₅ and LHL₁₅ before and after hepatectomy in 20 patients with liver tumor.

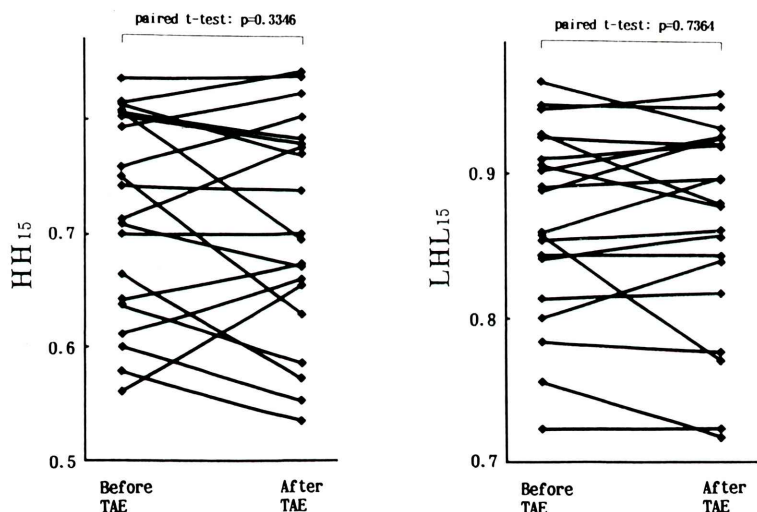


Fig. 7 Changes in HH₁₅ and LHL₁₅ before and after transcatheter arterial embolization (TAE) in 21 patients with liver tumor.

Fig. 8 に示す。コントロール群および慢性肝疾患における ^{99m}Tc -GSA 投与 5 分後の肝集積程度 (委員会判定) と肝機能障害の重症度との関係は Table 7 に示すとおり、肝機能障害の進行に従って肝集積が低下した症例の割合が増し、各重症度群間に有意な差が認められた (いずれも $p < 0.001$)。

(2) シンチグラムによる肝臓の形態の判定

^{99m}Tc -GSA 前面像から肝臓の形態を判定した結果 (委員会判定) を疾患群別に Table 8 に示す。全例において肝臓の形態を評価することができた。急性肝疾患では肝臓の腫大を示す例が多く、慢性肝炎では左葉の腫大が、肝硬変ではこれに加えて右葉の萎縮が高頻度に認められ、シンチグラムに

よってそれぞれの肝疾患に特徴的な肝臓の形態の変化を捉えることが可能であった。

(3) コロイド肝シンチグラムとの比較

^{99m}Tc -GSA シンチグラムとコロイド肝シンチグラムとの所見の比較(委員会判定)を Table 9 に示す。比較対象 120 例中、21 例(18%)において両者の所見に乖離があると判定された。その内訳

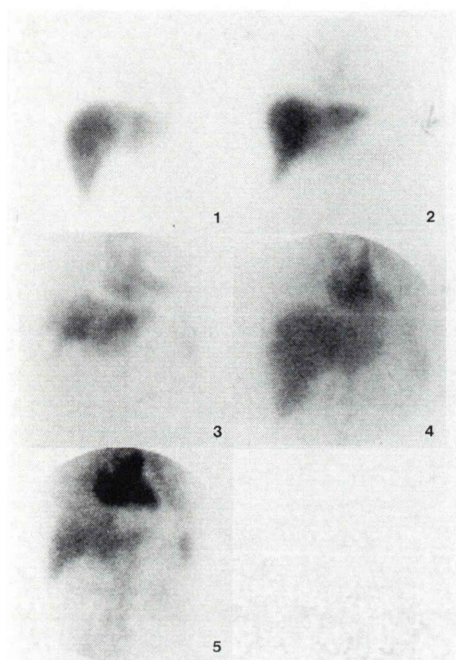


Fig. 8 Typical images in each grade (1 to 5) of ^{99m}Tc -GSA accumulation to the liver.

は、肝臓全体の放射能分布の不均一性が異なるとされたものが11例、局所的分布が異なるとされたものが7例、肝内腫瘍の見え方が異なるとされたものが2例、コロイド肝シンチグラムと比較して ^{99m}Tc -GSA の肝集積がきわめて低かったものが1例であった。所見乖離の頻度および内容に疾患特異性は認められなかった。

(4) ^{99m}Tc -PMT 肝胆道シンチグラムとの比較

^{99m}Tc -GSA シンチグラムと ^{99m}Tc -PMT 肝胆道シンチグラムとの所見の比較(委員会判定)を Table 10 に示す。比較対象 34 例中、3 例(9%)において両者の所見に乖離があると判定された。その内訳は局所的分布が異なるとされたものが2例、集積程度が異なるとされたものが1例であった。

5. 有効性の判定

担当医師が判定した ^{99m}Tc -GSA の有効性を Table 11 に示す。解析対象 460 例中40 例(8.7%)で「きわめて有効」、419 例(91.1%)で「有効」と判定された。残りの1 例は肝機能障害が高度でないにもかかわらず ^{99m}Tc -GSA の肝集積がきわめて不良であったが、その意義は現在のところ不明であるとして、有効性については「判定不能」とされた。

「きわめて有効」または「有効」と判定された459 例について、有効と判定した理由(複数回答)を Table 12 に示す。「b: 肝機能障害の重症度を評価できた」とされたものが最も多く、459 例中

Table 7 Correlation between the grade of ^{99m}Tc -GSA accumulation to the liver and the severity of chronic liver disease

Severity (No. of patients)	Grade of ^{99m}Tc -GSA accumulation to the liver*				
	1	2	3	4	5
Normal (n=10)	9 (90.0%)	1 (10.0%)			
Mild (n=103)	28 (27.2%)	67 (65.0%)	7 (6.8%)	1 (1.0%)	
Moderate (n=99)	3 (3.0%)	33 (33.3%)	44 (44.4%)	17 (17.2%)	2 (2.0%)
Severe (n=37)		2 (5.4%)	8 (21.6%)	13 (35.1%)	14 (37.8%)

* Judged by the evaluation committee from the image obtained 5 min after injection of ^{99m}Tc -GSA

Table 8 Scintigraphic findings in patients with various liver diseases

Liver disease (No. of patients)	Scintigraphic findings*				
	Normal	Swelling in l-lobe	Atrophy in r-lobe	Swelling in r-lobe	Other findings
Acute liver injury (n=13)	5 (38.5%)	3 (23.1%)	0	3 (23.1%)	2 (15.4%)
Chronic hepatitis (n=96)	51 (53.1%)	30 (31.3%)	5 (5.2%)	7 (7.3%)	3 (3.1%)
Liver cirrhosis (n=260)	45 (17.3%)	68 (26.2%)	120 (46.2%)	23 (8.8%)	4 (1.5%)
Alcoholic chronic hepatitis (n=11)	5 (45.5%)	3 (27.3%)	2 (18.2%)	1 (9.1%)	0
Fatty liver (n=6)	5 (83.3%)	1 (16.7%)	0	0	0
Obstructive jaundice (n=13)	4 (30.8%)	4 (30.8%)	3 (23.1%)	1 (7.7%)	1 (7.7%)
Liver tumor (n=35)	16 (45.7%)	10 (28.6%)	1 (2.9%)	4 (11.4%)	4 (11.4%)
Others (n=26)	9 (34.6%)	7 (26.9%)	5 (19.2%)	4 (15.4%)	1 (3.8%)

* Judged by the evaluation committee from the anterior image obtained 20 min after injection of ^{99m}Tc -GSA

Table 9 Comparison of scintigraphic findings with ^{99m}Tc -GSA and those with ^{99m}Tc -colloid

Liver disease* (No. of patients)	Judgement**		Type of discordance***			
	Concordant	Discordant	(1)	(2)	(3)	(4)
Acute liver injury (n=3)	2 (66.7%)	1 (33.3%)	1			
Chronic hepatitis (n=24)	20 (83.3%)	4 (16.7%)	2	1		1
Liver cirrhosis (n=70)	58 (82.9%)	12 (17.1%)	6	4	2	
Alcoholic chronic hepatitis (n=8)	6 (75.0%)	2 (25.0%)	1	1		
Fatty liver (n=3)	3 (100%)	0				
Liver tumor (n=4)	4 (75.0%)	1 (25.0%)		1		
Others (n=8)	7 (87.5%)	1 (12.5%)	1			
Total (n=120)	99 (82.5%)	21 (17.5%)	11	7	2	1

* ^{99m}Tc -colloid imaging was not performed in the patients with obstructive jaundice.

** Judged by the evaluation committee from the anterior images.

*** Type of discordance:

- (1) Discordant in the degree of heterogeneity in the whole liver
- (2) Discordant in the focal accumulation and/or defect (not based on SOLs)
- (3) Discordant in the appearance of SOLs
- (4) Discordant in the degree of liver uptake

403 例 (87.8%) であった。次いで「f: 肝の形態・局在欠損が把握できた」とされたものが多く 193 例 (42.0%) であったが、肝腫瘍群では 35 例中 25 例 (71.4%) と特に高率であった。「c: 局所肝機能

を評価できた」、「a: 他の肝機能指標では得難い情報が得られた」、「e: 予後推定の参考となった」および「d: 治療方針の決定の参考となった」とされたものがそれぞれ 86 例 (18.7%), 41 例 (8.9%), 34 例 (7.4%) および 31 例 (6.8%) であった。

Table 10 Comparison of scintigraphic findings between ^{99m}Tc -GSA and ^{99m}Tc -PMT

Liver disease* (No. of patients)	Judgement**	
	Concordant	Discordant
Acute liver injury (n=1)	1 (100%)	0
Chronic hepatitis (n=9)	9 (100%)	0
Liver cirrhosis (n=18)	16 (88.9%)	2*** (11.1%)
Obstructive jaundice (n=2)	1 (50.0%)	1**** (50.0%)
Liver tumor (n=2)	2 (100%)	0
Others (n=2)	2 (100%)	0
Total (n=34)	31 (91.2%)	3 (8.8%)

* ^{99m}Tc -colloid imaging was not performed in the patients with alcoholic chronic hepatitis or fatty liver.

** Judged by the evaluation committee on the anterior images.

*** Discordant in the focal defect (not based on SOLs).

**** Discordant in the degree of liver uptake.

有効性と安全性から担当医師が判定した ^{99m}Tc -GSA の有用性は、解析対象 460 例中 40 例 (8.7%) で「きわめて有用」、419 例 (91.1%) で「有用」、1 例 (0.2%) で「判定不能」であった。

6. 症例呈示

今回の検討のなかで、興味深い所見を呈した症例を以下に呈示する。

(1) 肝局所の不均一分布を示した症例

50歳女性、重症急性肝炎。約2か月前に発症、神経症状は発現しなかったが、一時は HPT 30% まで低下し、腹水も認められた。 ^{99m}Tc -GSA 検査施行時には Bil 1.1 mg/dl, Alb 3.9 mg/dl, PT 76%, HPT 52% に改善していた。 ^{99m}Tc -GSA の所見は HH₁₅ 0.711, LHL₁₅ 0.824 と中等度の機能低下を示した。シンチグラムでは放射能分布が不規則で、肝左葉を中心に集積低下領域を認めた。2週間後に実施した腹腔鏡検査では肝左葉は全体に脱落、肝右葉は辺縁が帯状に脱落し、 ^{99m}Tc -GSA の集積に一致して再生結節が確認された (Fig. 9)。(虎の門病院)

Table 11 Clinical effectiveness of scintigraphy using ^{99m}Tc -GSA judged by the investigators

Liver disease (No. of patients)	Clinical effectiveness				
	Highly effective	Effective	Fairly effective	Ineffective	Not evaluated
Acute liver injury (n=13)	2 (15.4%)	11 (84.6%)	0	0	0
Chronic liver disease (n=373)	30 (8.0%)	342 (91.7%)	0	0	1 (0.3%)
Obstructive jaundice (n=13)	1 (7.7%)	12 (92.3%)	0	0	0
Liver tumor (n=35)	3 (8.6%)	32 (91.4%)	0	0	0
Others (n=26)	4 (15.4%)	22 (84.6%)	0	0	0
Total	40 (8.7%)	419 (91.1%)	0	0	1 (0.2%)

Table 12 Reasons for the judgements of "Highly effective" or "Effective" in clinical effectiveness of scintigraphy using ^{99m}Tc -GSA

Liver disease (No. of patients)	Reasons*					
	(a)	(b)	(c)	(d)	(e)	(f)
Acute liver injury (n=13)	2 (15.4%)	13 (100%)	2 (15.4%)	1 (7.7%)	2 (15.4%)	2 (15.4%)
Chronic liver disease (n=372)	33 (8.9%)	334 (89.8%)	67 (18.0%)	23 (6.2%)	24 (6.5%)	157 (42.2%)
Obstructive jaundice (n=13)	1 (7.7%)	10 (76.9%)	2 (15.4%)	2 (15.4%)	2 (15.4%)	5 (38.5%)
Liver tumor (n=35)	2 (5.7%)	24 (68.6%)	9 (25.7%)	3 (8.6%)	2 (5.7%)	25 (71.4%)
Others (n=26)	3 (11.5%)	22 (84.6%)	6 (23.1%)	2 (7.7%)	4 (15.4%)	4 (15.4%)
Total (n=459)	41 (8.9%)	403 (87.8%)	86 (18.7%)	31 (6.8%)	34 (7.4%)	193 (42.0%)

* One or more reasons were chosen for one case by the investigators.

- Reasons: (a) Unattainable information was obtained compared with other liver function tests.
 (b) Severity of the liver function was evaluated.
 (c) Regional liver function was evaluated.
 (d) Information for determining the therapeutic plan was obtained.
 (e) Information for prognosis was obtained.
 (f) Morphological information was obtained.

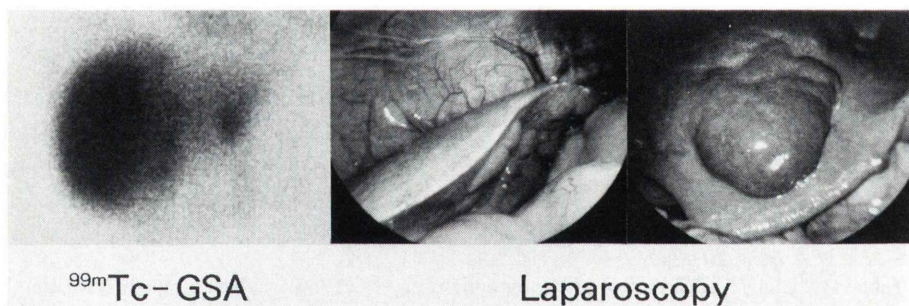


Fig. 9 ^{99m}Tc -GSA image (left) and laparoscopy (right) in a patient with severe type of acute hepatitis. Massive necrosis and regeneration of the liver were detected by both modalities.

(2) 肝集積の高度低下を示した症例

58歳男性，非代償性肝硬変。Bil 2.5 mg/dl, Alb 1.9 mg/dl, PT 29%, ICGR₁₅ 60% と肝機能低下が著明であった。 ^{99m}Tc -GSA の所見は HH₁₅ 0.882, LHL₁₅ 0.353 であり，シンチグラム (Fig. 10) では肝集積が著しく低下しており，高度の肝機能障害が窺われた。本例ではその後腹水と黄疸が増強し，肝不全症状を呈した。(山梨医科大学)

(3) 閉塞性黄疸の症例

55歳男性，肝内胆管癌。腫瘍の胆管浸潤があり，Bil 21.6 mg/dl と高度の黄疸を呈した。 ^{99m}Tc -GSA のシンチグラム (Fig. 11) では，右葉の腫大と左葉の SOL を認めるが，肝集積は良好で HH₁₅ 0.581, LHL₁₅ 0.918 とほぼ正常であり，肝細胞機能は保たれていると考えられた。(神戸市立中央市民病院)

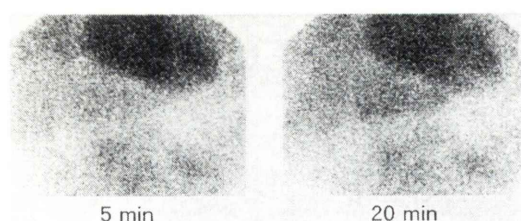


Fig. 10 ^{99m}Tc -GSA images in a patient with severe liver damage (decompensated liver cirrhosis). Extremely low accumulation of ^{99m}Tc -GSA to the liver was observed.

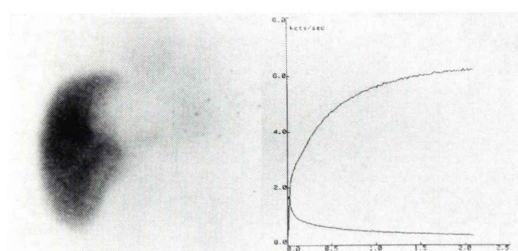


Fig. 11 The image at 15 min after injection of ^{99m}Tc -GSA (left) and the time-activity curves of the heart and the liver (right) in a patient with obstructive jaundice (21.6 mg/dl of serum bilirubin level) due to intrahepatic cholangiocarcinoma. In spite of severe obstructive jaundice, the liver tissue showed normal accumulation pattern of ^{99m}Tc -GSA, while the tumor was noted as defect.

(4) コロイド肝シンチグラムとの乖離を示した症例

43 歳男性，アルコール性慢性肝炎，6 か月前から症状が増悪し，その後改善傾向にある。 ^{99m}Tc -GSA の肝内放射能分布は非常に不均一でコロイド肝シンチグラムとは全く異なっており，肝実質細胞とクッパー細胞の分布が一致していないことが示唆された (Fig. 12)。(大阪赤十字病院)

(5) 肝切除術前後での繰り返し検査 (1)

55 歳男性，肝硬変・肝細胞癌， S_8 に 2 cm 大の肝細胞癌を指摘された。Bil 0.5 mg/dl, Alb 3.5 mg/dl, PT 118%, HPT 100%, ICGR₁₅ 11.2% と肝機能が良好であったため，部分切除術が施行された。術前の ^{99m}Tc -GSA シンチグラムでは S_8 に欠損が認められるが肝集積は良好で，HH₁₅ 0.660,

LHL₁₅ 0.924 と軽症の所見であった。術後 20 日に再度施行した ^{99m}Tc -GSA シンチグラムでは，切除部位は欠損となり，術前に比べて若干の左葉腫大と心プール消失の遅延が認められた。HH₁₅ 0.703, LHL₁₅ 0.875 であり， ^{99m}Tc -GSA の肝集積の低下を示していた (Fig. 13)。(神戸市立中央市民病院)

(6) 肝切除術前後での繰り返し検査 (2)

54 歳男性，大腸癌肝転移，4 年前に大腸癌の切除を施行，2 年前に多発性の肝転移を指摘され 2 回の TAE の後，肝切除を受けた。術前の ^{99m}Tc -GSA シンチグラムでは肝臓の形態および肝集積に異常なく，HH₁₅ 0.602, LHL₁₅ 0.958 と正常範囲であった。術後 22 日目では，HH₁₅ 0.672, LHL₁₅ 0.949 と初回に比べて若干の肝集積の遅延が認められた。シンチグラムにて肝左葉の代償性腫大が明瞭であり，術後の肝臓の形態変化を捉えることができた (Fig. 14)。(京都大学)

IV. 考 察

^{99m}Tc -GSA を用いる検査はリガンドの肝摂取状態を画像化することによって肝臓のアシアロ糖蛋白受容体 (ASGP-R) の量と分布を評価する手法である。ASGP-R は種々の肝障害時に減少することが知られており^{3,4)}，ASGP-R の量や分布を観察することによって，既存の検査とは異なる観点からの肝機能評価が可能になると期待される。すなわち，肝細胞の壊死はそれに対応するだけの ASGP-R 量の減少を意味し，したがって，残存する ASGP-R 量は個々の肝細胞の代償的作用に影響されない残存肝細胞数を反映する可能性がある。

ASGP-R をターゲットとした放射性医薬品の動物実験または臨床使用はすでにいくつかの報告がある。Stadlnik ら⁹⁾ および工藤ら^{10,11)} は合成糖蛋白 (Galactosyl-Neoglycoalbumin: NGA) を用いた ASGP-R イメージングの結果が肝疾患患者の病態や予後，既存の肝機能検査成績と関連することを示した。久保田，河，羽間ら¹²⁻¹⁴⁾ は ASGP-R 活性の測定や動物疾患モデルの検討を行い，ASGP-R イメージングの結果が ASGP-R 量を反

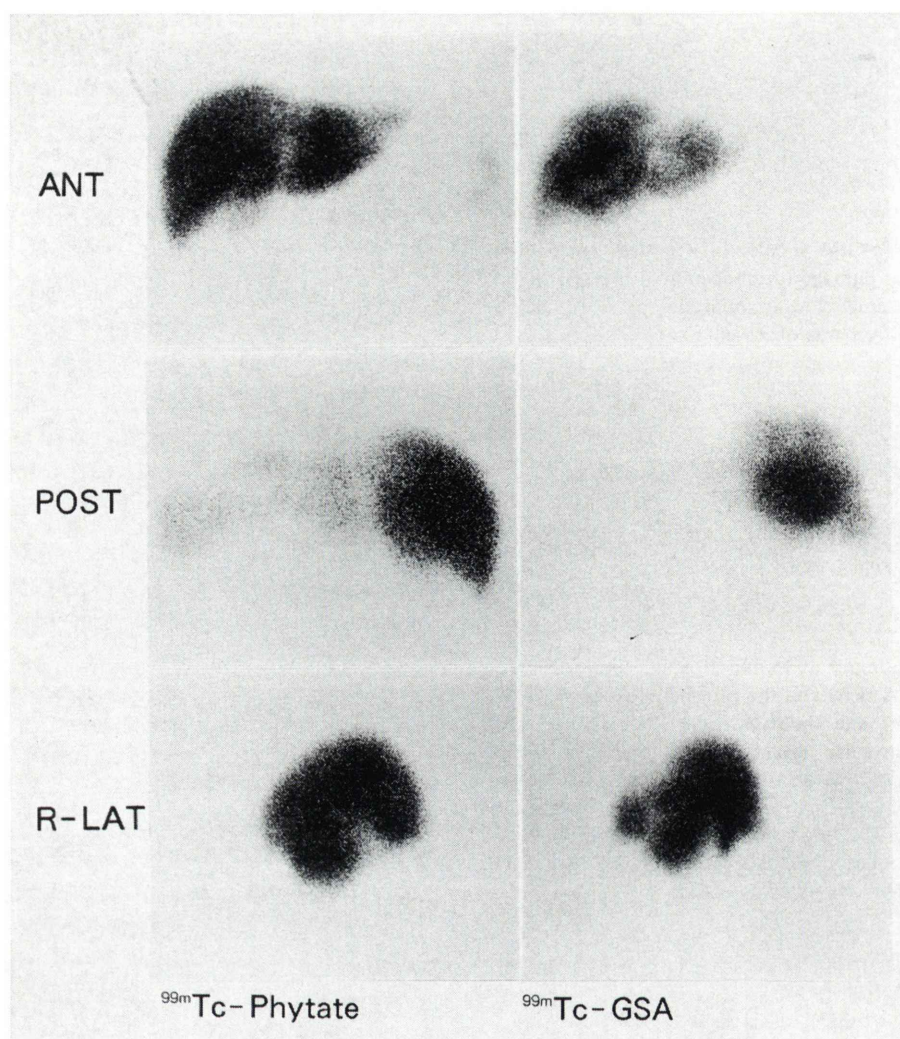


Fig. 12 Liver images of ^{99m}Tc -phytate (left) and ^{99m}Tc -GSA (right) in a patient with alcoholic chronic hepatitis. Differences in the intrahepatic distribution of the two agents were seen.

映することや一般の肝機能指標と相関することを示した。また、Galli ら¹⁵⁾ はアシアロオロソムコイドを用いて、Bossuyt ら¹⁶⁾ は NGA を用いて、ASGP-R イメージングの結果が患者の肝機能を表すことを示した。

健常成人を対象とした第 1 相臨床試験の結果、 ^{99m}Tc -GSA の安全性、および投与リガンド量によって体内分布が変化することが示され⁵⁾、肝疾患患者を対象とした第 2 相臨床試験において、

^{99m}Tc -GSA が安全であり、その肝集積が患者の肝機能を表すことが示された⁶⁾。今回、われわれはさらに多数の肝疾患患者を対象として ^{99m}Tc -GSA の臨床的有用性を検討した。

安全性

安全性の検討では、 ^{99m}Tc -GSA を投与された 488 例全例において、 ^{99m}Tc -GSA に起因すると考えられる自・他覚症状の変化や臨床検査値の異常は認められず、また、2 回目以降の投与例におい

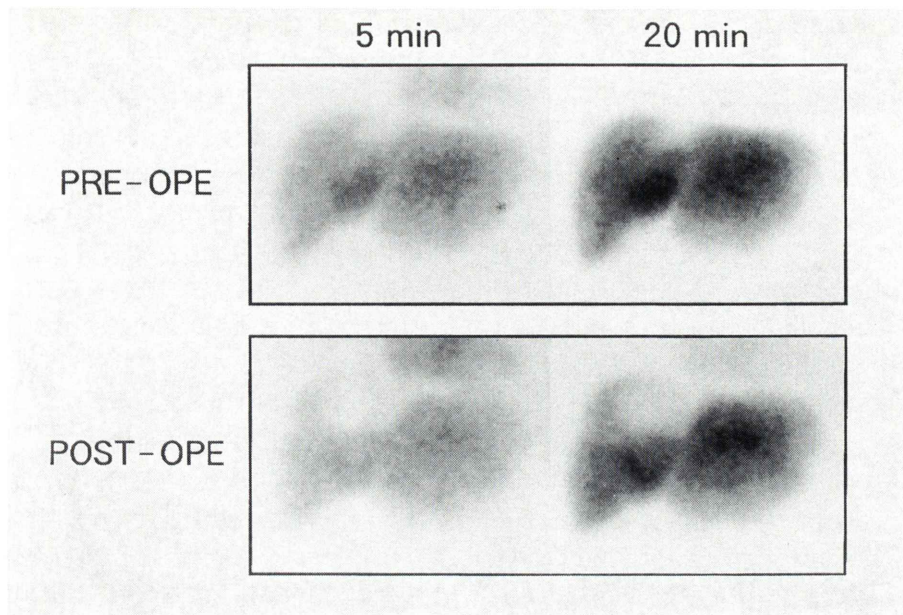


Fig. 13 ^{99m}Tc -GSA images in a patient having hepatocellular carcinoma accompanied with liver cirrhosis before (top) and 20 days after (bottom) hepatectomy. Slower elimination of the radioactivity in the heart was observed after hepatectomy.

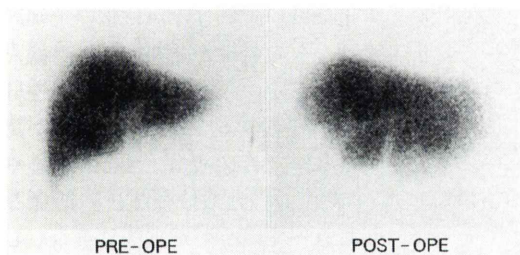


Fig. 14 ^{99m}Tc -GSA images in a patient with liver metastases from colon carcinoma before (left) and 22 days after (right) hepatectomy. The left lobe of the liver showed enlargement after hepatectomy.

でも抗 GSA 抗体の産生は認められなかった。したがって、 ^{99m}Tc -GSA の安全性について特に問題はないと考えられた。

^{99m}Tc -GSA による肝機能評価

今回の検討で、びまん性肝疾患を有さない肝腫瘍群を除く全ての肝疾患群においてコントロール (肝機能正常) 群との間に HH₁₅ または LHL₁₅ の有意な差が認められた。慢性肝疾患における検討

では、HH₁₅ および LHL₁₅ は慢性非活動性肝炎、慢性活動性肝炎、代償性肝硬変、非代償性肝硬変と肝障害の進行に伴って有意に変化し、肝機能障害の重症度によっても差が認められ、既存の肝機能指標、特に、肝予備能を反映するとされる CTC score および ICGR₁₅ との相関が良好であった。急性肝疾患においても、急性肝炎、重症急性肝炎、劇症肝炎と患者の臨床像に応じて変化し、急性肝障害の重症度を反映するとされる血液凝固系の指標、PT および HPT と強い相関を示した。また、閉塞性黄疸における検討では、黄疸の程度を示す Bil との相関は認められず、黄疸軽減処置前後で所見の変動が少なく、黄疸によって修飾されない肝機能指標が得られることが示唆された。以上の結果から、HH₁₅ および LHL₁₅ が新しい肝機能指標として、肝疾患の種類を問わず臨床的に使用可能であると考えられた。

HH₁₅ と LHL₁₅ とを比較すると、他の肝機能指標との相関性については両者で差はみられなかった。しかし、両指標間の関係は明らかに直線的

でなく、両者を同時に評価することが望ましいと考えられる。

^{99m}Tc -GSA による肝イメージング

X 線 CT, MRI, 超音波など近年の画像診断法の進歩により, SOL の検出のための肝シンチグラフィはその意義を減じつつある。しかし, 数枚の画像によって肝臓の全体像を観察できることは他のモダリティにはみられない長所であり, また, SPECT 撮像によって横断断層像, 前額断層像を得ることもできるなど, 肝臓の形態を評価するには適した方法であるといえる。

^{99m}Tc -GSA による肝シンチグラフィで種々の肝疾患における肝臓形態の変化を評価することが可能であった。また, 急性肝炎における肝再生 (Fig. 9) や肝切除術後の肝腫大 (Fig. 13, Fig. 14) を容易に捉えることができた症例も経験した。担当医師によって有効と判定された症例のうち, 42% で「肝臓の形態・局在欠損が把握できた」ことがその理由とされたことから, ^{99m}Tc -GSA による肝イメージングの有用性が示されている。

^{99m}Tc -GSA の肝臓内の放射能分布に関して 120 例中 21 例 (18%) でコロイド肝シンチグラムと差があると判定されたことは, 従来のコロイド製剤とは異なる情報を与えることを示しており, 病的肝においてはクーパー細胞の分布と肝実質細胞の分布が必ずしも平行して変化するものではないことが示唆された。

一方, 機能診断の面からは, ^{99m}Tc -GSA の「肝集積程度」が慢性肝疾患における肝機能障害の重症度と高度に相関したことから, 画像からも患者の肝機能を把握できることが示された。画像から機能を判定する場合, コロイド肝シンチグラム製剤と比較して, 血液中と肝臓以外にはほとんど分布しない ^{99m}Tc -GSA では肝血流や脾腫の影響を受けにくく, さらに, その集積機序から推察して肝細胞機能をより直接的に表すものと考えられる。

^{99m}Tc -PMT は胆道機能の評価を主目的とした放射性医薬品であり, 胆道系への排泄がきわめて速やかで, 投与後早期に肝内胆管が描出され, 肝

臓形態の評価には適するとはいえない。しかし, ^{99m}Tc -GSA と同様に肝実質細胞に取り込まれるので, 今回, 両者の所見の比較を実施したところ, ^{99m}Tc -PMT と比較された 34 例中 3 例 (9%) で両者の所見に差があると判定された。1 例は閉塞性黄疸で ^{99m}Tc -GSA に比し ^{99m}Tc -PMT の方が肝集積が低かった症例であったが, 2 例は局所的集積が異なると判定されており, 両薬剤の分布が異なる場合のあることが示された。しかし, この現象が肝実質細胞のどのような状態を反映しているのかは, 今後検討する必要がある。

急性肝疾患における有用性

^{99m}Tc -GSA の所見は急性肝障害の臨床像と一致し, PT および HPT と良好な相関を示した。また, シンチグラムによって肝臓の形態変化を評価することができ, 1 例においては肝細胞壊死後の肝再生の様子を捉えることもできた (Fig. 9)。以上の結果は, ^{99m}Tc -GSA が急性肝疾患における病態の評価に有用であることを強く示唆するものと考えられる。

急性肝疾患の重症度の評価は, 重症化の予知, これに対する早期からの対策の必要性などの観点から重要な問題であるが, 現在のところ, 慢性肝疾患における Child 分類のように広く有用性が認められている判定基準は存在せず, 臨床経過や PT, HPT といった血液凝固系検査などを指標として大まかに判断されているのが実情である。したがって, 従来の肝機能検査とは原理を全く異にする ^{99m}Tc -GSA の急性肝疾患における臨床的有用性が期待される。

慢性肝疾患における有用性

慢性肝疾患において, HH₁₅ および LHL₁₅ は肝障害の進行に伴って有意に変化し, 既存の肝機能検査ともよく相関した。また, シンチグラムによって慢性肝炎や肝硬変患者における肝臓形態の変化や肝機能障害の重症度を評価できることも示された。したがって, ^{99m}Tc -GSA によるシンチグラフィは, 慢性肝疾患患者において肝臓の機能と形態を同時に診断できる優れた手法であると考えられた。

閉塞性黄疸における有用性

閉塞性黄疸を合併した患者においては、既存の肝機能検査は黄疸によって修飾されるために肝機能評価は黄疸軽減処置後に実施せざるを得ない。ASGP は肝細胞に摂取されると直ちに分解される¹⁷⁾ ので、胆道閉塞は血中の ASGP レベルの上昇の直接の原因にはならない。

また、ASGP と ASGP-R の結合はビリルビンによる阻害を受けない¹⁸⁾。したがって、 ^{99m}Tc -GSA を用いれば黄疸が著明な症例においても、他の肝疾患と同様の基準で肝機能評価を行うことができると考えられる。われわれはすでに少数の患者でこのことを示唆する結果を得たが⁶⁾、今回の検討でも、HH₁₅ および LHL₁₅ と Bil との関連性は認められず、黄疸軽減処置前後で繰り返し検査が行われた 3 例では、処置後の Bil の減少に関わらず HH₁₅ および LHL₁₅ の変化は小さかった。以上の結果は、 ^{99m}Tc -GSA によって黄疸に修飾されない肝機能指標が得られることを示しており、閉塞性黄疸を合併した患者における肝機能評価にも有用であると考えられた。

肝切除術および TAE 前後の肝機能評価

肝切除術を施行された症例において術後に ^{99m}Tc -GSA の肝集積が有意な低下を示した。これは、 ^{99m}Tc -GSA が肝細胞数を評価している可能性を支持する知見である。

一方、TAE を施行された症例において、前後の ^{99m}Tc -GSA の肝集積の変化は一定の傾向を示さず、術後の経過期間や術前の肝機能との相関も認められなかった。しかし、個々の例についてみると、TAE 前後の HH₁₅ および LHL₁₅ の変動は有意と思われ、TAE 後の ^{99m}Tc -GSA 所見の改善と悪化にどのような臨床的意義があるのかについては、今後の検討課題となろう。

術後の肝機能を推定し肝切除術の適応判定を行うという観点からは、ICG 最大除去率 (ICGR_{max}) とコロイド肝シンチグラフィとの組み合わせ検査によって評価した術後の「残存 ICGR_{max}」によって、肝切除範囲の決定や術後経過の予測が可能であるとの報告¹⁹⁾がある。 ^{99m}Tc -GSA による

ASGP-R イメージングは、個々の肝細胞の代償作用に影響されない肝予備能を評価できる可能性があり、同時に、肝細胞の分布を画像化することができるので、より簡便に術後の残存肝機能进行评估できる可能性を秘めている。この点に関する今後の研究成果が期待される。

^{99m}Tc -GSA の動態の解析方法について

^{99m}Tc -GSA の第 2 相臨床試験において HH₁₅ および LHL₁₅ という単純な指標を用いて ^{99m}Tc -GSA の肝集積を評価して良好な成績が得られ、今回も同じ解析方法によって ^{99m}Tc -GSA の肝集積が肝機能を鋭敏に反映することを示した。しかし、HH₁₅ および LHL₁₅ は単にある時点における肝集積または血中残存を評価しているのみで、肝集積曲線に含まれる情報を十分に代表しているとはいえない。

ASGP-R イメージングによって得られる時間-放射能曲線の定量的評価方法として、Vera ら²⁰⁾ は ^{99m}Tc -NGA の非線型コンパートメントモデルによる解析から ASGP-R の濃度を推定する方法を開発した。この指標は患者の予後や既存の肝機能指標と相関し^{9,21)}、さらに、患者の肝組織標本の ASGP-R 量を反映すること²²⁾が示されている。その他、Galli ら¹⁵⁾ は線型コンパートメントモデルによる解析を、Bossuyt ら¹⁶⁾ は心プールの消失曲線を指数関数で近似する解析をそれぞれ用いて、臨床的な検討を行っている。

^{99m}Tc -GSA によって ASGP-R 量の定量評価が行えれば、肝細胞の絶対数を推定できる可能性がある。さらに、Krohn ら²³⁾ が ^{99m}Tc -NGA において指摘しているように、 ^{99m}Tc -GSA の動態も ASGP-R 量によってのみならず肝血流によっても変化すると考えられるので、今後、Stadalnik ら、Galli らが示したような肝血流と ASGP-R 量を分離して評価できる解析方法の応用が期待される。Kudo らは Vera らの ^{99m}Tc -NGA 解析方法に従った ASGP-R 濃度の推定が、 ^{99m}Tc -GSA においても可能であることを示し²⁴⁾、Kawa らは Michaelis-Menten 型の肝細胞摂取を仮定したコンパートメントモデル解析によって ^{99m}Tc -GSA 最

大除去率 (R_{max}) と肝血流量の推定が可能であることを示した²⁵⁾。これらの解析方法の妥当性が認められ、広く普及するようになれば、肝疾患患者における病態や肝機能の評価に、また、肝切除術や TAE の適応判定に、きわめて有益と考えられる。

V. 結 論

^{99m}Tc -GSA は安全性に問題がなく、関心領域内のカウント比に基づく簡単な指標は、肝疾患の種類に関わらず患者の肝機能を反映し、シンチグラムによって肝臓の形態評価が可能であった。以上の結果から、 ^{99m}Tc -GSA シンチグラフィは receptor を介した取り込みという新たな観点から肝臓の機能および形態を診断することができる、有用な検査方法であると考えられた。

文 献

- Hnatowich DJ, Layne WW, Childs RL: The preparation and labeling of DTPA-coupled albumin. *Int J Appl Radiat Isot* 33: 327-332, 1982
- Morell AG, Gregoriadis G, Scheinberg H, et al: The role of sialic acid in determining the survival of glycoproteins in the circulation. *J Biol Chem* 246: 1461-1467, 1971
- 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
- Sawamura T, Nakada H, Hazama H, et al: Hyperasialoglycoproteinemia in patients with chronic liver diseases and/or liver cell carcinoma. *Gastroenterology* 87: 1217-1221, 1984
- 鳥塚莞爾, 河 相吉, 池窪勝治, 他: 新しい肝機能イメージング剤 ^{99m}Tc -GSA の第 1 相臨床試験. *核医学* 28: 1321-1331, 1991
- 鳥塚莞爾, 河 相吉, 工藤正敏, 他: 新しい肝機能イメージング剤 ^{99m}Tc -GSA の第 2 相臨床試験. *核医学* 29: 85-95, 1992
- 日本肝癌研究会 (編): 原発性肝癌取り扱い規約 (2 版), 金原出版, 東京, 1989
- Pugh RNH, Murray-Lyon IM, Dawson JL, et al: Transection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices. *Brit J Surg* 60: 646-648, 1973
- Stadlnik RC, Vera DR, Woodle ES, et al: Technetium-99m NGA functional hepatic imaging: preliminary clinical experience. *J Nucl Med* 26: 1233-1242, 1985
- 工藤正敏, 藤堂彰男, 池窪勝治, 他: 肝細胞膜レセプター結合性放射性薬剤 ^{99m}Tc 標識 Galactosyl Neoglycoalbumin による肝機能評価の基礎的検討と臨床応用. *核医学* 24: 1653-1662, 1987
- 工藤正敏, 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
- 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
- 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
- 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
- Galli G, Maini CL, Orlando P, et al: A radio-pharmaceutical for the study of the liver: ^{99m}Tc -DTPA-asialo-orosomucoid II: Human dynamic and imaging studies. *J Nucl Med Allied Sci* 32: 117-126, 1988
- Bossuyt A, De Geeter F, Jacobs A, et al: Initial clinical experience with a new kit formulation of Tc-99m- β galactosylated albumin for functional hepatic imaging. *Nucl Med Commu* 11: 469-475, 1990
- Pricer W, Ashwell G: The binding of deasialylated glycoprotein by plasma membrane of rat liver. *J Biol Chem* 246: 4825-4833, 1971
- Sawamura T, Kawasato S, Tsuda M, et al: Clinical application of the measurement of serum asialoglycoproteins to estimate residual liver function in patients with chronic liver disease with or without hepatocellular carcinoma. *Gastroenterol Jpn* 20: 201-208, 1985
- 水本龍二, 野口 孝: 肝切除成績向上をめざして, 特に残存肝機能予備力の術前評価に関する研究. *日本医学会雑誌* 12: 1539-1551, 1980
- Vera DR, Krohn KA, Stadlnik RC, et al: Tc-99m galactosyl-neoglycoalbumin: In vitro characterization of receptor-mediated binding. *J Nucl Med* 25: 779-787, 1984
- Kudo M, Vera DR, Stadlnik RC, et al: In vivo estimates of hepatic binding protein concentration:

- correlation with classical indicators of hepatic functional reserve. *Am J Gastroenterol* **85**: 1142–1148, 1990
- 22) Kudo M, Vera DR, Walter L, et al: Validation of in vivo receptor measurements via in vitro radioassay: Technetium-99m-galactosyl-neoglycoalbumin as prototype model. *J Nucl Med* **32**: 1177–1182, 1991
- 23) Krohn KA, Vera DR, Stadalnik RC, et al: A complementary radiopharmaceutical and mathematical model for quantitating hepatic-binding protein receptors. In *Receptor-Binding Radiotracers*. Vol. II: Eckelman WC, ed. Boca Raton, Florida, U.S.A., CRC Press, 1982, pp. 41–59
- 24) Kudo M, Todo A, Ikekubo K, et al: Functional hepatic imaging with receptor-binding radiopharmaceutical: clinical potential as a measure of functioning hepatocyte mass. *Gastroenterol Jpn* **26**: 734–741, 1991
- 25) Kawa SKH, Tanaka Y: A quantitative model of technetium-99m-DTPA-galactosyl-HSA for assessment of hepatic blood flow and hepatic binding protein. *J Nucl Med* **32**: 2233–2240, 1991

Summary

Phase III Multi-center Clinical Study on ^{99m}Tc -GSA, a New Agent for Functional Imaging of the Liver

Kanji TORIZUKA*¹, Sang Kil Ha-KAWA*², Masatoshi KUDO*⁴, Yoshitsugu KUBOTA*³, Kazutaka YAMAMOTO*⁶, Kazuo ITOH*⁷, Kazuhiko NAGAO*⁷, Guio UCHIYAMA*⁸, Kiyoshi KOIZUMI*⁸, Yasuhito SASAKI*⁹, Noboru KOSAKA*⁹, Hajime MURATA*¹⁰, Naoya MURASHIMA*¹¹, Shigeru KOSUDA*¹², Kenzo SUZUKI*¹², Katsumi ISHII*¹³, Koudo ISHII*¹⁴, Takeyoshi IMAEDA*¹⁵, Masayuki KANEMATSU*¹⁵, Kazuyoshi NAKAMURA*¹⁶, Tsuyoshi NAKAGAWA*¹⁶, Kin-ichi HISADA*¹⁷, Tamio ABURANO*¹⁷, Tetsuo NAKAJIMA*¹⁸, Yasushi ISHII*¹⁸, Rikushi MORITA*¹⁹, Teruyasu SUZUKI*¹⁹, Soichi KUBO*²⁰, Junji KONISHI*²⁰, Hajime OHISHI*²¹, Teruhiko IMAI*²¹, Yoshimasa TANAKA*², Shin-ichi KITAGAWA*³, Kyoichi INOUE*³, Toru KASHIWAGI*²², Takahiro KOZUKA*²², Susumu SHIOMI*²³, Hironobu OCHI*²⁴, Yoshihisa HASEGAWA*²⁵, Yo SASAKI*²⁶, Katsuji IKEKUBO*⁵, Megumu HINO*⁵, Harutaka NIYA*²⁷, Yoshio HIRAKI*²⁷, Masatada TANABE*²⁸, Yukiko KAWASAKI*²⁸, Takaharu TSUDA*²⁹, Ken HAMAMOTO*²⁹, Kouji MASUDA*³⁰ and Yuichi ICHIYA*³⁰

*¹Fukui Medical School. *²Department of Radiology, *³Third Department of Internal Medicine, Kansai Medical University. *⁴Department of Internal Medicine, *⁵Department of Nuclear Medicine, Kobe City General Hospital. *⁶Department of Clinical Laboratory, Osaka Red Cross Hospital. *⁷Department of Nuclear Medicine, Hokkaido University, School of Medicine. *⁸Department of Radiology, Yamanashi Medical College. *⁹Department of Radiology, Faculty of Medicine, University of Tokyo. *¹⁰Division of Nuclear Medicine, *¹¹Department of Gastroenterology, Toranomon Hospital. *¹²Department of Radiology, Tokyo Metropolitan Komagome Hospital. *¹³Department of Radiology, *¹⁴Department of Internal Medicine, School of Medicine, Kitasato University. *¹⁵Department of Radiology, School of Medicine, Gifu University. *¹⁶Department of Radiology, School of Medicine, Mie University. *¹⁷Department of Nuclear Medicine, School of Medicine, Kanazawa University. *¹⁸Department of Radiology, Fukui Medical School. *¹⁹Department of Radiology, Shiga University of Medicine. *²⁰Department of Nuclear Medicine, Faculty of Medicine, Kyoto University. *²¹Department of Oncoradiology, Nara Medical University. *²²Central Clinic of Radiology, Osaka University Hospital. *²³Third Department of Internal Medicine, *²⁴Division of Nuclear Medicine, Osaka City University, Medical School. *²⁵Department of Nuclear Medicine, *²⁶Department of Surgery, The Center for Adult Disease, Osaka. *²⁷Department of Radiology, Okayama University, Medical School. *²⁸Department of Radiology, Kagawa Medical School. *²⁹Department of Radiology, Ehime University, School of Medicine. *³⁰Department of Radiology, Faculty of Medicine, Kyushu University

A multi-center clinical study was performed in patients with hepatic disorders to evaluate the clinical usefulness of ^{99m}Tc -DTPA-galactosyl serum albumin (^{99m}Tc -GSA), a new radiopharmaceutical which binds to asialoglycoprotein receptors on hepatocytes. The blood clearance and hepatic accumulation were evaluated on the basis of the dynamic data and serial hepatic images obtained for 20 min after ^{99m}Tc -GSA injection.

The blood clearance and hepatic accumulation

indices of ^{99m}Tc -GSA demonstrated the followings.

1) In acute liver diseases, these indices reflected the clinical features of the disease and correlated with the laboratory test indices for the blood coagulation system. 2) In chronic liver diseases, these indices changed in direct proportion to the progression of the hepatic disorder and correlated well with the conventional laboratory test results. 3) In obstructive jaundice, these indices aided evaluation of the liver function despite the high serum bil-

irubin level. 4) The indices reflected the change in the number of hepatocytes before and after hepatectomy. The scintigraphic findings with ^{99m}Tc -GSA permitted both functional and morphological evaluations of the liver and provide additional information compared with conventional liver scintigraphy. These results suggest that ^{99m}Tc -GSA

scintigraphy may be useful for evaluating both the function and morphology of the liver from a new viewpoint of receptor-mediated accumulation.

Key words: Technetium-99m-DTPA-galactosyl human serum albumin (^{99m}Tc -GSA), Neoglycoprotein, Asialoglycoprotein receptor imaging, Liver function, Liver diseases.