

《原 著》

## $^{99m}\text{Tc}$ -DTPA-galactosyl-human serum albumin の コンパートメントモデル解析

河 相吉\* 小島 通真\* 田中 敬正\*

**要旨**  $^{99m}\text{Tc}$  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 ( $^{99m}\text{Tc}$ -GSA) は、肝実質細胞のアシアロ糖タンパク受容体結合性肝シンチグラフィ製剤である。健常者 3 例および肝硬変患者 11 例に 1 mg/185 MBq (5 mCi) の  $^{99m}\text{Tc}$ -GSA を投与し、60 分間の心肝の時間放射能曲線を得た。体内動態について、1) 肝外血液、2) 肝内血液、3) 受容体、4) 間質液、5) 尿の 5 コンパートメントを設定した。心肝曲線の曲線回帰式を求め、その外挿値をもとに血液中  $^{99m}\text{Tc}$ -GSA 量と肝血液容量を算定した。受容体結合には Michaelis-Menten 型飽和モデルをあてはめ、これより成立する連立微分方程式を数値解析した。その結果、健常者での肝血流量は  $1,651 \pm 131$  ml/min、リガンド最大除去量は  $0.547 \pm 0.069$  mg/min であり、肝硬変例ではともに有意な低下を示した。本法は肝血流量と受容体量を分離評価できる新しい肝機能検査法であると考えられた。

### I. はじめに

G. Aschwell と A. Morell ら<sup>1,2)</sup> を始めとする最近の生化学領域でのアシアロ糖タンパクの研究成果をもとに、臨床核医学において新しい肝シンチグラフィの分野が開かれつつある。すなわち  $^{99m}\text{Tc}$  標識ガラクトシルアルブミンやアシアロオリソムコイド製剤を用いて、肝実質細胞に存在するアシアロ糖タンパク受容体との特異的結合を集積機序とする肝シンチグラフィが試みられている<sup>3-9)</sup>。その肝機能評価の有用性について Vera らは採血測定をもとにした 3 コンパートメントモデル解析<sup>10)</sup> から肝受容体濃度を算出しその臨床的意義<sup>11)</sup> を示している。著者らも動物モデルにおける検討で、 $^{99m}\text{Tc}$  標識合成アシアロ糖タンパクの血中クリアランスが従来の肝機能検査と密に関連することを報告してきた<sup>12,13)</sup>。今回は  $^{99m}\text{Tc}$  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)<sup>14)</sup> のヒトでの検討を行い、新たにコンパートメントモデル解析を試みた。本法は心肝時間放射能曲線について曲線回帰と外挿法を応用することにより採血によらずして血中停滞率を算出し、肝血流量とリガンド最大除去量の両者を結果として得ることが可能である。健常者および肝硬変症例に本法を用いその臨床的意義もあわせて検討した。

### II. 対象と方法

#### 1. 症 例

健常志願者 3 例 (男性 3 例, 年齢 22-23 歳, 平均 22.7 歳) および肝硬変 11 例 (男性 4 例, 女性 7 例, 年齢  $58.0 \pm 9.0$  歳) の計 14 例である。

#### 2. GSA の標識とスタンダード試料の作成

GSA は日本メジフィジックス社より提供を受けた。調整用キット 1 バイアル中に GSA 20 mg を含んでいる。標識はジェネレータより抽出した  $3.7 \text{ GBq}$  (100 mCi) の  $^{99m}\text{TcO}_4^-$  をバイアル内に注入、約 1 分間用手攪拌した後、室温下約 40 分間にて標識を完了した。 $^{99m}\text{Tc}$ -GSA のバイアルより

\* 関西医科大学放射線科

受付: 3 年 9 月 30 日

最終稿受付: 3 年 12 月 5 日

別刷請求先: 守口市文園町 1 (☎ 570)

関西医科大学放射線科

河 相 吉

0.1 ml をメスフラスコ内に注入し、リン酸緩衝液にて 500 ml 量となるよう調整しスタンダード試料とした。

### 3. データ収集

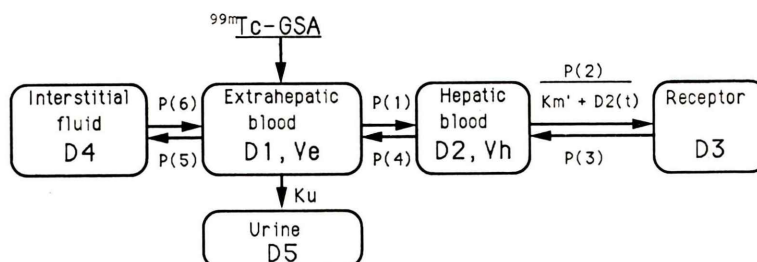
検査法は、被検者を朝食絶食とし、臥位にて約 15 分間の安静を保った後に  $^{99m}\text{Tc-GSA}$  1 mg/185 MBq (5 mCi) を一側肘皮静脈より生理食塩水 20 ml にてボラス注入した。低エネルギー用高分解能コリメータを装着したガンマカメラ (東芝社製 GCA-90B) 下、背臥位にて静注と同時に 60 分間の心肝部前面像の連続データ収集を行った。引き続き肝臓および膀胱部のスポット前面像とスタンダード試料入りメスフラスコを、1 分間の収集時間にて撮像した。健常志願者ではさらに続いて全身前面像も撮像した。投与およびスタンダード試料作成に用いた注射器中の放射能量はキュリメータにて測定した。データ処理は左心室部と右中肺野および肝全体に関心領域を設定し 20 秒ごとに 60 分間の時間放射能曲線を作成しそれぞれ曲線 H, B, L とした。肝、膀胱の投与 60 分後の % injected dose の算定は健常志願者では全身前面像の全カウントを 100% とし、患者症例ではスタンダード試料とのカウント比較から算定し、%L (60), %U (60) とした。この際には当施設で肝ファントム (京都科学標本製) とスタンダード試料との実測値比較から算定した校正係数 1.46 を肝、膀胱カウントに乗じた。これらの測定データについては  $^{99m}\text{Tc}$  の物理的減衰に対する補正を

加えて以降の処理を行った。なお、吸収補正は行わなかった。

### 4. 解析モデルと計算

#### 1) $^{99m}\text{Tc-GSA}$ の薬物速度論モデル

$^{99m}\text{Tc-GSA}$  の体内動態を説明するコンパートメントモデルを Fig. 1 に示した。1) 肝外血液コンパートメントとは、ボラス静注された  $^{99m}\text{Tc-GSA}$  が最初に分布する肝内血液を除く全身循環血液腔である。2) 肝血液コンパートメントとは、肝血流により肝外血液と  $^{99m}\text{Tc-GSA}$  の動的平衡状態を保持する肝内血液腔である。3) 受容体コンパートメントとは、肝細胞膜上に存在するシアロ糖タンパク受容体との結合成分である。受容体結合後に肝細胞内で代謝を受け、肝細胞内→肝内血管内腔→肝外血管内腔へと逆移動する  $^{99m}\text{Tc}$  も  $^{99m}\text{Tc-GSA}$  相当量としてそれぞれのコンパートメント中に含まれる。4) 間質液コンパートメントとは間質液や腹水への拡散、または他の機序による肝、尿以外への移行を包括した成分である。5) 尿コンパートメントとは  $^{99m}\text{Tc-GSA}$  の代謝産物の尿中排泄成分である。以上の 5 コンパートメントにおける投与  $t$  分後の  $^{99m}\text{Tc-GSA}$  量を順に  $D_i(t)$ , ( $i=1, 2, 3, 4, 5$ ) と表記する。コンパートメント間の移行率について説明する。 $p(1)$  は肝流入率 [l/min] で肝血流量 ( $Q$ ) / 肝外血液量 ( $V_e$ ) に等しく、 $p(3)$  は肝流出率 [l/min] で  $Q$  / 肝内血液量 ( $V_h$ ) に等しい。肝血液コンパートメントから受容体コンパートメントへの移行については



**Fig. 1** Compartment scheme for  $^{99m}\text{Tc-GSA}$ . This model is composed of five compartments that are 1) extrahepatic blood, 2) hepatic blood, 3) receptor, 4) interstitial fluid, and 5) urine. The amount of ligand in each compartment is expressed as mg of GSA.  $V_e$  and  $V_h$  are the volume of extrahepatic blood and hepatic blood, respectively. See text for other symbols.

Michaelis-Menten 型パラメータを採用した。すなわち p(2) は <sup>99m</sup>Tc-GSA の受容体結合による最大除去量 [mg/min], Km' [mg] は <sup>99m</sup>Tc-GSA の容量補正 Michaelis 定数である。p(3) [1/min] は <sup>99m</sup>Tc-GSA と受容体の解離率およびその代謝後の血中移行率の和である。p(5), p(6) [1/min] は間質液中への拡散, 逆拡散率である。Ku [1/min] は肝外血液から尿中への排泄率である。

2) コンパートメントデータの作成

(A) 血液中 <sup>99m</sup>Tc-GSA 量曲線の算定

著者らが報告した方法<sup>15)</sup>に従い, 曲線 H から曲線 B を減じた後の 2-60 分値の 2 指数関数回の回帰式を求め, この回帰式の時間 0 値を 100% として標準化し次に <sup>99m</sup>Tc-GSA の投与量に乗じて, 血液中 <sup>99m</sup>Tc-GSA の薬物量曲線 HD [mg] を得た。これは <sup>99m</sup>Tc-GSA の血液中変動が回帰式算出区間外の 2 分以前においても回帰式に従い, その Y 軸切片値 (投与時) は投与 GSA 全量が肝内血液を含めた全身血液中のみに均一に分布し, 受容体, 尿, 間質へは全く移行していない状態を反映するとみなす仮定に基づく。こうして求めた全身血液中 GSA 量曲線 HD(t) と肝外および肝血液コンパートメント間には,

$$HD(t) = D_1(t) + D_2(t), (0 \leq t \leq 60) \quad (1)$$

の関係を得る。

(B) 肝時間放射能曲線の単位変換

曲線 L についても <sup>99m</sup>Tc-GSA 投与 2 分以降を 2 指数関数回として近似し, その回帰式 LR(t) を求めた。投与 60 分後の肝とスタンダード試料の cpm 比より肝における GSA の mg 量を求め, 回帰式の単位を cpm から mg に変換し, 肝の GSA 量曲線 LD(t) を求めた。肝測定値は肝血液コンパートメントと受容体コンパートメントの和とみなし,

$$LD(t) = D_2(t) + D_3(t), (0 \leq t \leq 60) \quad (2)$$

を得る。ここで式 2 が 0-2 分区間を含むのは心と同様に両コンパートメントの和が 2 分以前においても回帰式に従うとする外挿法による。

(C) D<sub>1</sub>, D<sub>2</sub>, D<sub>3</sub>, D<sub>4</sub>, D<sub>5</sub> の算定

LD(0) は, 肝内血液中にのみ <sup>99m</sup>Tc-GSA が存

在し, 肝受容体との結合は存在していない状態とみなすことから,

$$D_3(0) = 0 \quad (3)$$

であり, これを式 2 (t=0) に代入すると

$$LD(0) = D_2(0) \quad (4)$$

を得る。式 4 を式 1 (t=0) に代入すれば

$$D_1(0) = HD(0) - LD(0) \quad (5)$$

を得る。ここで肝血液中と全身循環血液中 <sup>99m</sup>Tc-GSA 量の比は時間によらないある定数とみなすことから,

$$D_2(t) / (D_1(t) + D_2(t)) = LD(0) / HD(0) \quad (6)$$

を得る。式 6 に式 1 を代入すると,

$$D_2(t) = HD(t) \times LD(0) / HD(0) \quad (7)$$

を得る。ここで LD(0), HD(0) は単位変換後の肝および心回帰曲線の Y 軸切片値であり既知値であることから D<sub>2</sub>(t) が定まる。式 7 を式 1, 2 に代入すると

$$D_1(t) = HD(t) - D_2(t) \quad (8)$$

$$D_3(t) = LD(t) - D_2(t) \quad (9)$$

を得, D<sub>1</sub>(t) および D<sub>3</sub>(t) が定まる。つぎに尿データは %U(60) より尿中排泄量 UD(60) [mg] を求めれば, Ku および D<sub>5</sub> は以下のごとくあらわされる。

$$Ku = UD(60) / \int_0^{60} D_1(t) dt \quad (10)$$

$$D_5(t) = Ku \times \int_0^t D_1(t) dt \quad (11)$$

D<sub>4</sub> は投与量と他のコンパートメントでの薬物量の差として以下のごとくあらわされる。

$$D_4(t) = D_0 - (D_1(t) + D_2(t) + D_3(t) + D_5(t)) \quad (12)$$

Ve, Vh は t=0 における <sup>99m</sup>Tc-GSA の肝外血液中濃度と肝内血液中濃度は等しいとするモデルの仮定から以下のごとくあらわされる。

$$Vh = TBV \times (LD(0) / HD(0)) \quad (13)$$

$$Ve = TBV - Vh \quad (14)$$

ここで TBV は全循環血液量であり身長と体重に基づいて算出した<sup>16)</sup>。Km' は先に述べたごとく Michaelis 定数 (1.239 [mg/l]) を対象例の肝血液量で補正した

$$Km' = 1.239 \times Vh \times 10^{-3} \quad (15)$$



により定める。

各コンパートメントについて  $^{99m}\text{Tc-GSA}$  の収支式は以下のごとくあらわされる。

$$\frac{dD_1(t)}{dt} = -(p(1)+p(5)+Ku) \times D_1(t) + p(4) \times D_2(t) + p(6) \times D_4(t) \quad (16)$$

$$\frac{dD_2(t)}{dt} = -\left(\frac{p(2)}{Km'+D_2(t)} + p(4)\right) \times D_2(t) + p(1) \times D_1(t) + p(3) \times D_3(t) \quad (17)$$

$$\frac{dD_3(t)}{dt} = -p(3) \times D_3(t) + \frac{p(2) \times D_2(t)}{Km'+D_2(t)} \quad (18)$$

$$\frac{dD_4(t)}{dt} = -p(6) \times D_4(t) + p(5) \times D_1(t) \quad (19)$$

$D_5$  は式 11 より  $Ku$  がすでに求められているので連立式内には導入しなかった。目的関数の初期条件は

$$D_1(0) = HD(0) - LD(0) \quad (20)$$

$$D_2(0) = LD(0) \quad (21)$$

$$D_3(0) = 0 \quad (22)$$

$$D_4(0) = 0 \quad (23)$$

である。

(D) パラメータ決定のアルゴリズムと初期値

式 16-19 は速度定数の中に薬物量の関数値  $D_2(t)$  を含む非線形式であるため代数的に解くことは不可能であり、Runge-Kutta-Gill 法による数値解析<sup>17)</sup>を用いた。この方法はパラメータについて適当な初期値を与えた後に、時間区分ごとに薬物量関数についての近似解を求めるものである。さらに、最小 2 乗法の Damping Gauss-Newton 法と連結し、パラメータを変化させた反復解法を行い、得られた近似解と入力値との偏差平方和を最小にするパラメータ値を求めた。今回の計算区間としては  $^{99m}\text{Tc}$  の胆道排泄が無視できる投与 30 分後までの  $D_1, D_2, D_3, D_4$  の 1 分ごと、計 120 ポイントのデータを入力値とした。計算時間区分は 1 分ごと、パラメータの刻み変動値は  $1 \times 10^{-6}$  とし、倍精度計算による basic program をコンパイルし、NEC 社製パーソナルコンピュータ、PC-9801RA を用いて行った。Damping Gauss-Newton 法での data の誤差は相対誤差一定と絶対誤差一

定の中間状態として扱った。各パラメータの初期値は、

$$p(1)=0.03, 0.05, 0.1, 0.15, 0.25, 0.35, 0.5, p(2)=0.02, 0.05, 0.1, 0.15, 0.2, 0.3, p(3)=0.03, p(4)=2.0, p(5)=0.1, p(6)=0.1$$

を設定した。  $p(1), p(2)$  は複数の値を与えたので  $6 \times 6 = 36$  通りの組み合わせについて演算し、このうち最小偏差平方和を示す結果を最適収束パラメータ値とした。計算に要した時間は、一通り約 5 分であった。最終結果の  $Q$  は最適  $p(1) \times Ve$  より、 $R_{max}$  は最適  $p(2)$  より求めた。

#### (E) Michaelis 定数の算定

健常志願者 5 例に、1, 5, 10 mg の 3 段階投与量での  $^{99m}\text{Tc-GSA}$  の肝初期除去量と初期血中濃度の両逆数プロット (Lineweaver-Burk plot) より Michaelis 定数を決定した。各プロット値は先に述べた回帰曲線とその外挿法を用いた。すなわち初期除去量は  $D_3(1)$ 、初期濃度は投与 1 分間の平均値として  $(D_2(0) + D_2(1))/2/V_h$  より導いた。

#### 5. 統計学的検討

心、肝の時間放射能曲線と回帰曲線間の回帰性については両者の重相関係数を、対象群別に平均と標準偏差を、コンパートメントモデルのパラメータの信頼性については変動係数をみた。これは各  $p$  値については標準偏差/最終パラメータ値、全誤差については誤差の標準偏差/入力値全平均から求めた。対象群別の結果についてはその平均値を比較し、Student's  $t$  検定を行い、 $p < 0.05$  を有意とした。

### III. 結 果

#### (1) Michaelis 定数の算定

Figure 2 は健常志願者 5 例、3 段階投与量での Lineweaver-Burk プロットを示す。5 点の直線回帰式は  $y = 1.605 + 1.988x$  であり、その  $X$  軸切片値の逆数絶対値 1.239 mg/l が Michaelis 定数である。  $Y$  軸切片値の逆数 0.623 mg/min はプロット法での健常者での最大除去量である。

(2) 心および肝曲線の曲線回帰の重相関係数は、心曲線が NC 群  $0.993 \pm 0.002$ , LC 群  $0.958 \pm$

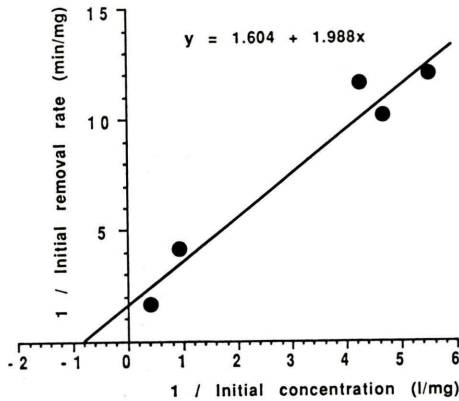
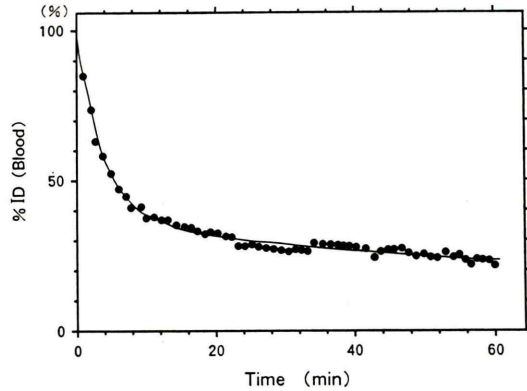
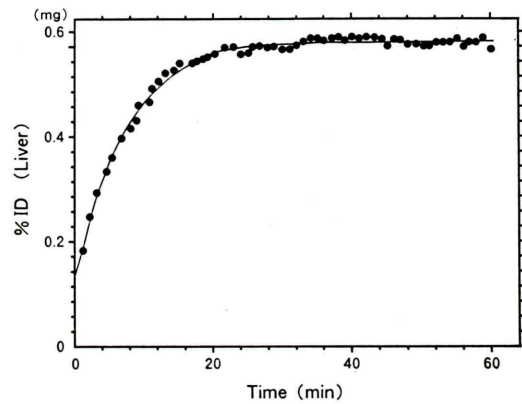


Fig. 2 Lineweaver-Burk plot (double-reciprocal plot) in normal volunteers (n=5) to determine the Michaelis-constant of <sup>99m</sup>Tc-GSA. The abscissa is the reciprocal of the initial concentration that are obtained from the equation of  $(D_2(0) + D_2(1))/2/V_h$ . The ordinate is the reciprocal of the initial removal rate that are obtained from  $D_3(1)$ . The absolute reciprocal of the x-intercept of the linear regression line is the Michaelis-constant (1.239 mg/l). The reciprocal of the y-intercept is the maximal removal rate (0.623 mg/min) by this plot.



a



b

Fig. 3 Representative time course (closed circle) and biexponential regression curve (solid line) for the heart (a) and liver (b) in normal control (No. 2). Multiple correlation coefficient between the observed and regression data is 0.995 for the heart and 0.998 for the liver. Data are expressed in units of %ID in the blood for the heart regression curve, and mg of GSA in the liver for the liver regression curve.

0.034, 肝曲線が NC 群  $0.997 \pm 0.002$ , LC 群  $0.980 \pm 0.059$  といずれも良好な近似を得た。健常例での測定値プロットとその回帰曲線の代表例 (健常者 No. 2) を Fig. 3 に示す。

(3) コンパートメントパラメータの算定結果を Table 1 に示す。肝曲線 Y 軸切片値/投与量比  $LD(0)/D_0$  は NC 群では  $0.133 \pm 0.008$  (mean  $\pm$  SD) であったのに対し LC 群は  $0.098 \pm 0.033$  と平均は低値を示したが分散が大きく  $p=0.098$  と有意ではなかった。変動パラメータの変動係数は  $p_1$  が  $6.9 \pm 4.5\%$ ,  $p_2$  が  $6.4 \pm 4.3\%$ , 入力値に対する計算値の全誤差は  $1.6 \pm 1.1\%$  と、計算結果の統計的信頼性は良好であった。

(4) 対象群別 Q および Rmax

Q は健常者群では  $1,651 \pm 131$  ml/min であったのに対し、肝硬変群では  $803 \pm 345$  ml/min ( $p < 0.01$ ) と有意な低下を示した (Fig. 4)。Rmax は健常者群では  $0.547 \pm 0.069$  mg/min であったのに対し肝硬変群では  $0.082 \pm 0.061$  mg/min と有意な低

下 ( $p < 0.001$ ) を示した (Fig. 5)。

#### IV. 考 察

<sup>99m</sup>Tc-Galactosyl-neoglycoalbumin のキネティックモデルについては 1985 年 Vera ら<sup>10)</sup> が初めて肝血流量と結合反応定数, 受容体量を動態指標とするコンパートメント解析法を提唱した。彼らの方法は 2 分以降の心, 肝測定値を用い, 投与 3

Table 1 Results of parameter estimates

Patient No.	Age/Sex	LD(0) D <sub>0</sub>	Vh (ml)	Km' (mg)	Ku* (min <sup>-1</sup> )	p(1) (min <sup>-1</sup> )	p(2) (mg/min)	CV <sup>††</sup> (%)
Normal control (n=3)					× 10 <sup>-3</sup>			
1	22/M	0.136	591	0.732	6.78	0.440 (7.0) <sup>†</sup>	0.551 (5.7)	2.3
2	23/M	0.124	626	0.776	3.70	0.405 (5.2)	0.614 (4.3)	2.2
3	23/M	0.138	549	0.680	3.43	0.442 (9.2)	0.477 (7.5)	2.0
Liver cirrhosis (n=11)								
4	62/F	0.109	428	0.530	4.08	0.277 (1.1)	0.102 (1.0)	0.3
5	60/F	0.086	266	0.329	3.99	0.208 (5.4)	0.061 (5.8)	2.7
6	66/M	0.112	526	0.652	1.83	0.272 (17.4)	0.109 (17.1)	4.2
7	57/F	0.099	334	0.414	2.14	0.261 (7.2)	0.069 (6.7)	1.7
8	63/F	0.088	284	0.352	3.89	0.230 (3.0)	0.042 (2.7)	0.8
9	40/M	0.157	767	0.950	4.26	0.393 (2.0)	0.248 (2.7)	1.8
10	63/M	0.045	222	0.275	1.83	0.117 (2.7)	0.059 (2.4)	0.3
11	60/F	0.083	265	0.328	4.28	0.199 (4.2)	0.041 (4.0)	0.6
12	61/F	0.147	354	0.439	0.77	0.343 (11.9)	0.082 (11.5)	1.0
13	65/F	0.072	166	0.205	1.63	0.166 (10.5)	0.072 (10.2)	0.9
14	41/M	0.076	309	0.382	2.01	0.228 (10.1)	0.021 (8.6)	1.8

LD(0): initial dose in hepatic blood estimated from liver regression curve

D<sub>0</sub>: total injected dose

\* Urinary elimination rate constant

† Coefficient of variation (%) for each variable parameter in parentheses

†† Coefficient of variation (%) for total residual error (n=120)

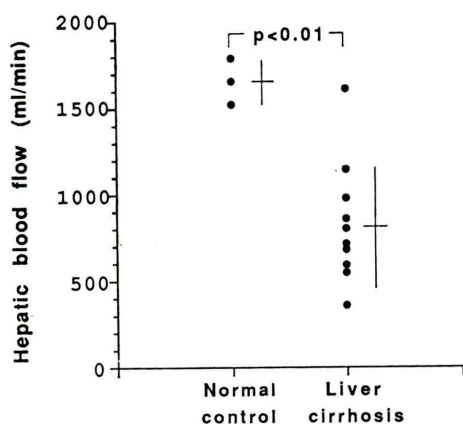


Fig. 4 Comparison of hepatic blood flow (ml/min) in normal controls and in patients with liver cirrhosis.

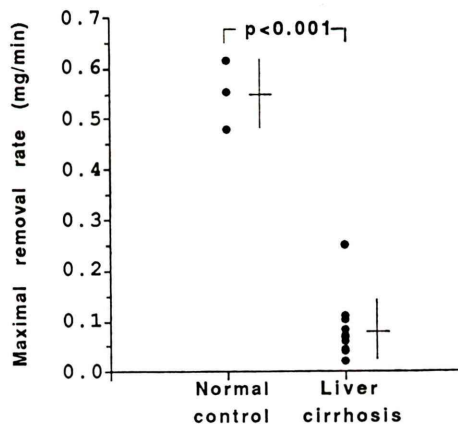


Fig. 5 Comparison of maximal removal rate (mg/min) in normal controls and in patients with liver cirrhosis.

分後の採血測定値を用いている。著者らのコンパートメントモデル解析の特徴は、1) 心時間放射能曲線の指数関数回帰から <sup>99m</sup>Tc-GSA の血中 %ID を算定し、これと 2) 肝時間放射能曲線の指数関数回帰をあわせて肝内血液と全身循環血液

の容量比を算定し、3) 受容体との結合過程には Michaelis-Menten 型の飽和モデルを採用した点である。

静注後 1 分位までの心曲線は注入速度や、肺および全身での初回循環状態などにより、複雑な相



を示すが、その後は滑らかな曲線を示し、2分以降についてみれば、Fig. 3 に示すように2指数関数に良好に回帰し得ることから、投与2分後までに、 $^{99m}\text{Tc}$ -GSA は全身血液中に均一に分布し、動的平衡状態に達しているとみなされる。ここで2分以後の心曲線から肺野曲線をバックグラウンドとして除去した後の回帰曲線の時間0への外挿点は $^{99m}\text{Tc}$ -GSA が血管外腔にはまったく移行していない状態を反映すると仮定した。ここで述べる投与全量とは $^{99m}\text{Tc}$ -GSA がすべて心に集積しているのではなく、全身血液中(肝血液も含める)に一樣に分布していると想定される状態での心ROI中の血液カウントである。さらに0から2分の区間についても外挿法をあてはめ、血液中の均一な分布と動的平衡状態が回帰曲線上に反映されるとみなした。これらの仮定をもとに、心曲線は放射能単位からGSAの重量単位に全時間について変換され、血液中の%IDは採血によらずして任意の時間について知ることが可能となった。本法による $^{99m}\text{Tc}$ -GSAの血液中%ID算定の信頼性については、既報に<sup>15,18)</sup>示すとおりである。

スタンダード試料とのカウント比較によりmg単位への変換を行った肝回帰式は肝薬物量曲線とも言え、肝内血液中と肝受容体結合成分両者の和とみなされる。投与直後の分布相の後に、肝内血液中に $^{99m}\text{Tc}$ -GSAは均一に存在し、時間経過とともに受容体による肝摂取が進行していく。2分以後の肝曲線の回帰式について先に述べた仮定によれば、その時間0への外挿値は、受容体との結合が存在せず、肝血液中のみに $^{99m}\text{Tc}$ -GSAが存在している状態を反映するとみなせる。この外挿値と全投与量の比 $LD(0)/D_0$ は、肝内と肝外血液中濃度は常に等しいとする仮定から肝内血液量と全循環血液量の比に等しく、時間によらず一定であるとみなしうる。この比を用いることにより肝薬物量曲線を肝血液中成分と受容体結合成分に分離でき、これらをコンパートメント中薬物量としてそれぞれ独立させることが可能となった。正常人の肝内血管容積は全循環血液量の14%<sup>19)</sup>とされ今回の健常者での平均値0.133はこれとほぼ一

致しており、本モデルにおける仮定の妥当性を示唆した。一方、肝障害例では類洞の毛細管化<sup>20)</sup>、線維化の進行により肝内血管内腔が減少することは容易に想定され、肝硬変症で0.098と低値の傾向を示したことはこれらの所見に合致するものと考えられた。

$^{99m}\text{Tc}$ -GSAの肝集積は反応基質である受容体量によって定められるある限界が存在するとみなしうる。肝血液から受容体コンパートメントへの移行率として設定した $p(2)/(K_m'+D_2)$ は、 $D_2$ が $K_m'$ よりはるかに少ないときには $p(2)/K_m'$ に等しく結合速度 $p(2) \times D_2/K_m'$ は $D_2$ に対し一次線形を示す。一方 $D_2$ の増加につれて移行率は減少し、 $D_2$ が $K_m'$ よりはるかに多いときには結合速度は $D_2$ によらず、限界量に達する。この時の結合速度(単位時間最大除去量)を $p(2)$ は示している。臨床例に対し飽和量を投与することは実際には種々の困難が伴い、著者らも最大投与量は10mg 1例のみであったが、ラットにおけるasialoorosomuroidの検討<sup>21)</sup>でMichaelis-Menten型の結合過程が示されている。今回の投与量1mgでの $D_2$ 初期値は $K_m'$ の約20%前後と最大除去量の評価としては比較的少量の負荷量であったにも関わらず、数値解析による健常者の $p(2)$ 値は平均0.547mg/minとプロット法による算定値0.623mg/minと近似した結果を得た。しかしさらに負荷量を増した場合も検討する余地があると考えられる。また、Michaelis-Menten定数について著者らは健常人5例での検討結果から得た値を肝障害例にも共通値とした。変数としなかった根拠はアシアロ糖タンパクの受容体結合量は受容体数の変動<sup>22,23)</sup>がその要因であり、結合親和性は変動しないとの知見<sup>21,24)</sup>に基づいている。Veraらは受容体結合過程を結合親和性(kb)と初期受容体量( $R_0$ )の積とし<sup>10)</sup>、両者をともに変動パラメータとして最小2乗法の計算内に組み込んでいる。しかし未知変数同士の積を独立して個別に定めるにはさらに他の条件やデータが必要であり、この点でVeraらの解析法には疑問が残る。本研究では他の方法による肝血流量測定や受容体量の結合

アッセイは行っておらず、その結果の信頼性については今後の検討をまたねばならない。しかし健常人での Q は色素法による肝血流量 (1,497 ml/min)<sup>25)</sup> に近い値を得たこと、肝硬変例での Rmax 平均値は健常人の約 15% と明瞭な低値を示し、重複することなく両者を分離し得たことは本法の精度の高さを示唆するものと考えられる。

## V. 結 論

<sup>99m</sup>Tc-GSA の体内動態について肝外血液、肝内血液、受容体、間質液、尿の 5 コンパートメントを設定し、そのモデル解析より以下の結論を得た。

1) 全循環血液量に対する肝血液量は健常人に比して肝硬変例で低下する傾向を認めた。

2) 肝血流量は健常人に比して肝硬変例で有意な低下を認めた。

3) 健常人における最大除去量はプロット法による値とほぼ一致し、肝硬変例では著明な低値を示した。

本法は肝血流量と肝受容体量を分離して評価できる新しい肝機能検査法と考えられた。

謝辞：<sup>99m</sup>Tc-GSA をご提供下さいました日本メジフイジックス社に感謝いたします。

## 文 献

- 1) Morell AG, Irvine RA, Sternlieb I, et al: Physical and chemical studies on ceruloplasmin. V. Metabolic studies on sialic acid free ceruloplasmin in vivo. *J Biol Chem* **243**: 155-159, 1968
- 2) Pricer WE, Ashwell G: The binding of desialylated glycoproteins by plasma membranes of liver. *J Biol Chem* **246**: 4825-4833, 1971
- 3) van Rijk PP, van den Hamer CJA: Labelled asialo-orosomucoid in liver function studies. *Nuklearmedizin* **14** (Suppl 1): 570-572, 1977
- 4) Krohn KA, Vera DR, Steffen SM: [<sup>99m</sup>Tc]-Neogalactalbumin: a general model for some bifunctional carbohydrates. *J Label Comp Radiopharm* **18**: 91-93, 1980
- 5) 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
- 6) 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
- 7) 工藤正俊, 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 <sup>99m</sup>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**: 1653-1661, 1987
- 8) Galli G, Maini CL, Orlando P, et al: A radiopharmaceutical for the study of the liver: <sup>99m</sup>Tc-DTPA-asialo-orosomucoid. II: Human dynamic and imaging studies. *J Nucl Med Allied Sci* **32**: 117-126, 1988
- 9) 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 Commun* **11**: 469-475, 1990
- 10) 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
- 11) Stadalnik RC, Vera DR, Woodle S, et al: Technetium-99m NGA functional hepatic imaging: preliminary clinical experience. *J Nucl Med* **26**: 1233-1242, 1985
- 12) 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
- 13) 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 <sup>99m</sup>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
- 14) 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 <sup>99m</sup>Tc-GSA の第 1 相臨床試験. *核医学* **28**: 1321-1331, 1991
- 15) 河 相吉, 小島通真, 菅 豊, 他: 曲線回帰法による <sup>99m</sup>Tc-DTPA-galactosyl-human serum albumin の血中濃度評価. *核医学* **28**: 425-427, 1991
- 16) 藤田達士: 循環血液量. 呼吸と循環 **18**: 13-24, 1970
- 17) Yamaoka K, Nakagawa T: A nonlinear least squares program based on differential equations, MULTI (RUNGE), for microcomputers. *J Pharmacobiodyn* **6**: 595-606, 1983
- 18) 河 相吉, 小島通真, 田中敬正, 他: 慢性肝障害症例に於ける <sup>99m</sup>Tc-DTPA-galactosyl-human serum albumin の曲線回帰法による血中濃度評価. *肝臓* **34**: 432-433, 1991
- 19) Lauth WW: Hepatic vasculature: A conceptual review. *Gastroenterology* **73**: 1163-1169, 1977



- 20) Schaffner F, Popper H: Capillarization of hepatic sinusoids in man. *Gastroenterology* **44**: 239-242, 1963
- 21) Appel M, Potrat P, Fegar J, et al: In vivo quantification of removal of asialoorosomucoid from the circulation in anaesthetized streptozotocin-diabetic rats. *Diabetologia* **29**: 383-387, 1986
- 22) 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
- 23) 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 diseases with or without hepatocellular carcinoma. *Gastroenterol Jpn* **20**: 201-208, 1985
- 24) Dodeur M, Durand D, Dumont J, et al: Effects of streptozotocin-induced diabetes mellitus on the binding and uptake of asialoorosomucoid by isolated hepatocytes from rats. *Eur J Biochem* **123**: 383-387, 1982
- 25) Bradley SE, Ingelfinger FJ, Bradley GP, et al: Estimation of hepatic blood flow in man. *J Clin Invest* **24**: 890-897, 1945

## Summary

### A Compartment Model of Tc-99m-DTPA-Galactosyl-Human Serum Albumin for Evaluating Liver Function

Sang Kil Ha-KAWA, Michimasa KOJIMA and Yoshimasa TANAKA

*Department of Radiology, Kansai Medical University*

Technetium-99m-diethylenetriaminepentaacetic acid-galactosyl-human serum albumin (<sup>99m</sup>Tc-GSA) is a new liver scintigraphy agent which binds to asialoglycoprotein receptor in hepatocyte. Studies were performed in three normal volunteers and 11 patients with liver cirrhosis. Time-activity curves for the heart and liver were obtained for 60 min following an i.v. injection of <sup>99m</sup>Tc-GSA (1 mg/185 MBq). We introduced five compartments to describe <sup>99m</sup>Tc-GSA: 1) extrahepatic blood, 2) hepatic blood, 3) receptor, 4) interstitial fluid and 5) urine. The %ID of <sup>99m</sup>Tc-GSA in blood and the hepatic blood volume were obtained from the extrapolation of the biexponential fitting for the heart and liver curves. Michaelis-Menten type saturation kinetics was applied to the

process of receptor-ligand binding. Numerical analysis solved the simultaneous differential equations that were introduced from the compartment model. Hepatic blood flow was  $1,651 \pm 131$  ml/min, maximal removal rate for the ligand was  $0.547 \pm 0.069$  mg/min in normal controls. Both results were significantly decreased in patients with liver cirrhosis compared with normal controls. Present study may provide a novel method for the diagnosis of liver function that allows independent quantification of the hepatic blood flow and the receptor population.

**Key words:** <sup>99m</sup>Tc-galactosyl-human serum albumin, Compartment model, Hepatic blood flow, Asialoglycoprotein receptor, Liver cirrhosis.