

《原 著》

肝機能イメージング剤 ^{99m}Tc -GSA の臨床的有用性について

——特に経直腸門脈シンチグラフィとの対比——

塩見 進* 黒木 哲夫* 池岡 直子* 福田 勝彦*
植田 正* 小林 絢三* 越智 宏暢**

要旨 肝細胞表面の asialoglycoprotein レセプタに特異的に結合する ^{99m}Tc -GSA を用いて、41 例の慢性肝疾患患者（慢性肝炎 11 例，肝硬変 30 例）を対象に肝シンチグラフィを行い，種々の肝機能検査との関係を検討した。 ^{99m}Tc -GSA の血中消失速度の指標となる HH15 および肝集積率の指標となる LHL15 は，慢性肝炎と非代償性肝硬変の間で有意な差を示し，アルブミン量，プロトロンビン時間など各種肝機能検査値と有意の相関関係を示した。また，一部の症例において $^{99m}\text{TcO}_4^-$ を用いた経直腸門脈シンチグラフィにより経直腸門脈シャント率を算出したところ，HH15 および LHL15 との間に相関関係を認めた。HH15 および LHL15 は新しい肝機能指標として臨床的に応用可能であると思われ， ^{99m}Tc -GSA は受容体を介した取り込みという新しい原理に基づく肝機能イメージング剤として，臨床的に有用な検査法と考えられた。

(核医学 30: 735-741, 1993)

I. 緒 言

asialoglycoprotein レセプタは哺乳類の肝臓のみに存在する細胞膜表面受容体であり，asialoglycoprotein のガラクトース残基を特異的に認識し肝細胞内に取り込むことにより，血中の糖タンパクの代謝に重要な役割を担っている。近年，糖タンパクの非還元末端のシアル酸をはずしてガラクトースを露出させる代わりにヒトアルブミンにガラクトースを結合させることにより，asialoglycoprotein と全く同様に asialoglycoprotein レセプタによって結合認識をうける analog ligand を合成することが可能となってきた¹⁾。 ^{99m}Tc -GSA（日本メジフィジックス社製）は diethylenetriamine-pentaacetic acid (DTPA) を介して ^{99m}Tc を

galactosyl human serum albumin に結合させたもので，肝細胞表面の asialoglycoprotein レセプタに特異的に結合する。今回，われわれは ^{99m}Tc -GSA を用いたシンチグラフィを慢性肝疾患患者に施行し，種々の肝機能検査との関係を検討した。さらに，経直腸門脈シンチグラフィを用いて門脈循環動態との関連も検討した。

II. 対象および方法

1) 対 象

大阪市立大学医学部附属病院第三内科に入院した慢性肝疾患 41 例（慢性肝炎 11 例，肝硬変 30 例）を対象とした。診断は 29 例は腹腔鏡検査または超音波下肝生検にて行い，12 例は腹部超音波検査，肝シンチグラフィ，臨床症状などにより行った。年齢は 23 歳から 76 歳（平均年齢 56 歳），男性 29 例，女性 12 例であった。肝硬変患者においてビリルビン値 2 mg/dl 以上，腹水，肝性脳症のいずれかを示す例を非代償性肝硬変とした。

2) 方 法

^{99m}Tc -GSA は ヌ バイアル (1 ml) 中に ^{99m}Tc

* 大阪市立大学医学部第三内科

** 同 核医学研究室

受付：5 年 2 月 8 日

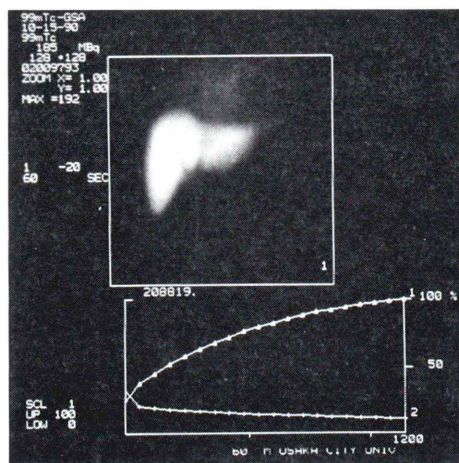
最終稿受付：5 年 4 月 15 日

別刷請求先：大阪市阿倍野区旭町 1-5-7 (☎ 545)

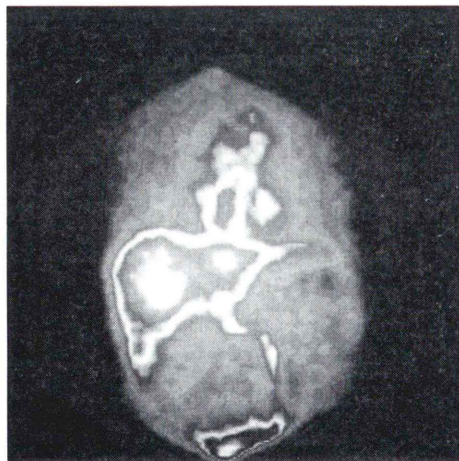
大阪市立大学医学部第三内科

塩 見 進

185 MBq を galactosyl human serum albumin-dietylenetriaminepentaacetic acid (GSA) 3 mg に標識した水性の注射液 (日本メジフィジックス社製) である。検査方法は検査前禁食とした被検者を仰臥位にし、シンチカメラ (Shimadzu 社製) を胸腹部前面に当て、 ^{99m}Tc -GSA 185 MBq を肘静脈より急速注入した。静注直後より 20 分間データをコンピュータに収集した。



A



B

Fig. 1 A: Scintigram (15 min post injection) and time-activity curves of the liver and heart with ^{99m}Tc -GSA in Case 1. \triangle — \triangle : time-activity curve of the liver, $+$ — $+$: time-activity curve of the heart. B: Per-rectal portal scintigram with ^{99m}Tc -pertechnetate in Case 1.

心および肝全体に関心領域 (ROI) を設定し ^{99m}Tc -GSA の血中消失速度を示す指標として、 ^{99m}Tc -GSA 投与 3 分後の心における放射能に対する 15 分後の放射能の比 (15 分後の心放射能/3 分後の心放射能: HH15), および ^{99m}Tc -GSA の肝集積率を示す指標として、 ^{99m}Tc -GSA 投与後 15 分における肝および心の放射能に対する肝の放射能比 (15 分後の肝の放射能/15 分後の肝の放射能 + 15 分後の心の放射能: LHL15) を求めた。

肝機能検査として血清アルブミン量 (g/dl), 総ビリルビン値 (mg/dl), 血小板数 (/mm³), プロトロンビン時間 (%), ヘパプラスチンテスト (%), ICG15 分値 (%) を測定した。

肝硬変 30 例において食道静脈瘤, 腹水など臨床症状との関係を検討し, さらに肝硬変の重症度を示す指標として, Pugh のスコアを算出した²⁾。

一部の症例において $^{99m}\text{TcO}_4^-$ による経直腸門脈シンチグラフィを行い門脈循環動態との関係を調べた。方法は $^{99m}\text{TcO}_4^-$ 370 MBq を上部直腸腔内に注入し, シンチカメラ・コンピュータを用いて経直腸門脈シンチグラムを作成, 同時に得られた肝臓および心臓の time-activity curve より経直腸門脈シャント率を算出した³⁾。

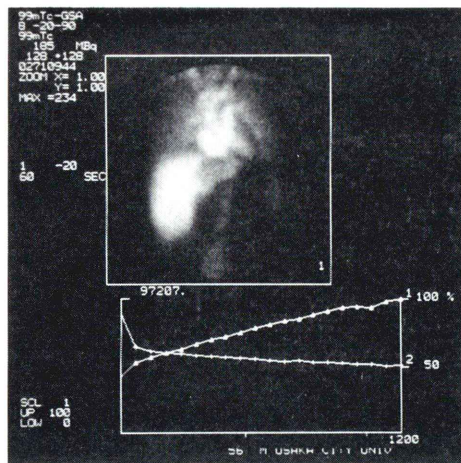
3) 統計処理

疾患別の HH15 および LHL15 は平均値 ± 標準偏差を算出し, 有意差検定は Mann Whitney U test にて行った。また, 各種血液検査値, 経直腸門脈シャント率と HH15 および LHL15 との相関は Spearman の順位相関係数による検定を用いた。

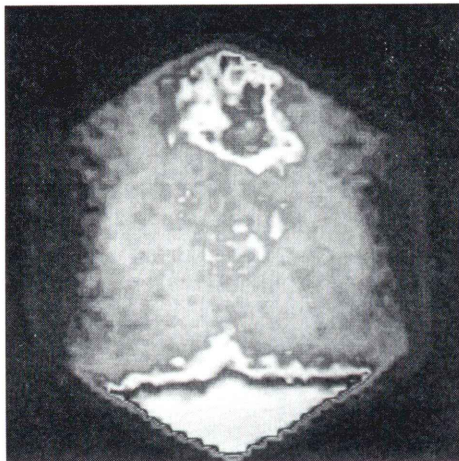
III. 成 績

1. 症 例

症例 1: 59 歳, 男性。肝機能異常を主訴に入院, 腹腔鏡下肝生検にて肝硬変と診断された。GOT 97 IU/dl, GPT 147 IU/dl, アルブミン 3.9 g/dl, 総ビリルビン 0.4 mg/dl, ヘパプラスチンテスト 60% プロトロンビン時間 92%, ICG15 分値 12.4% であり, 腹水, 肝性脳症などは認めず代償性肝硬変と診断した。 ^{99m}Tc -GSA の 15 分後のイメージでは肝は明瞭に認められたが心はほとんど描出さ



A



B

Fig. 2 A: Scintigram (15 min post injection) and time-activity curves of the liver and heart with ^{99m}Tc -GSA in Case 2. \triangle — \triangle : time-activity curve of the liver, +—+: time-activity curve of the heart. B: Per-rectal portal scintigram with ^{99m}Tc -pertechnetate in Case 2.

れず、HH15は0.670、LHL15は0.900であった (Fig. 1A). また、経直腸門脈シャント率は6%であり門脈循環異常は認めなかった (Fig. 1B).

症例 2: 56歳, 男性. 食道静脈瘤破裂のため緊急入院となった. 入院時, 肝性脳症および腹水を認め非代償性肝硬変であった. 血液検査では GOT 41 IU/dl, GPT 41 IU/dl, アルブミン 2.6

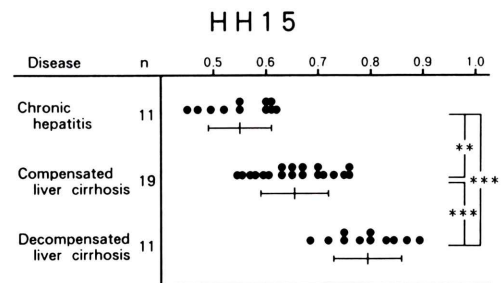


Fig. 3 HH15 in patients with chronic liver disease.

***p<0.0001, **p<0.001

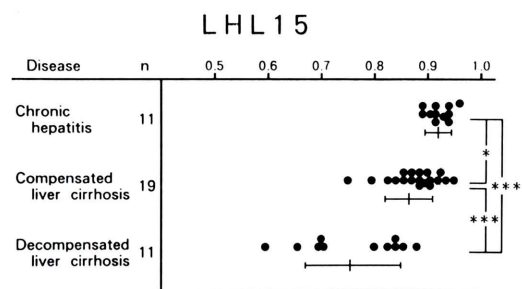


Fig. 4 LHL15 in patients with chronic liver disease.

*** $p < 0.0001$, * $p < 0.005$

g/dl, 総ビリルビン 1.9 mg/dl, ヘパプラスチンテスト 43%, プロトロンビン時間 51%, ICG15 分値 48.2% であった. ^{99m}Tc -GSA の 15 分後のイメージでは肝だけでなく心も強く描出しており, HH15 は 0.870, LHL15 は 0.710 であった (Fig. 2A). また, 経直腸門脈シャント率は 88% であり高度の門脈循環異常を認めた (Fig. 2B).

2. 各種肝疾患と HH15 および LHL15

HH15 は慢性肝炎では 0.553 ± 0.064 , 代償性肝硬変では 0.655 ± 0.072 , 非代償性肝硬変では 0.791 ± 0.064 であり, 各疾患間に有意差を認めた (Fig. 3). LHL15 は慢性肝炎では 0.921 ± 0.023 , 代償性肝硬変では 0.877 ± 0.049 , 非代償性肝硬変では 0.762 ± 0.095 であり, 各疾患間に有意差を認めた (Fig. 4).

3. 肝硬変の臨床症状と HH15 および LHL15

肝硬変30例において臨床症状との関係を調べた。
腹水に関して HH15 は非合併群で 0.660 ± 0.073
であるのに対し合併群は 0.795 ± 0.066 であり有意

Table 1 Correlation of HH15 and LHL15 with the conventional liver function tests

	n	HH15		LHL15	
		r	prob	r	prob
Albumin	41	-0.658	<0.0001	0.611	<0.0001
Total bilirubin	41	0.587	<0.0001	-0.671	<0.0001
Platelet	41	-0.598	<0.0001	0.504	0.0008
ICG R-15	32	0.728	<0.0001	-0.674	<0.0001
Prothrombin time	40	-0.711	<0.0001	0.747	<0.0001
Hepaplastin test	40	-0.717	<0.0001	0.740	<0.0001
Pugh score	30	0.691	<0.0001	-0.692	<0.0001

n: number of patients, r: Correlation coefficient, prob: probability of significance.

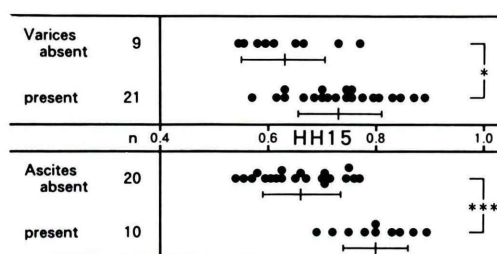


Fig. 5 Relationship of HH15 to esophageal varices and to ascites in patients with cirrhosis of the liver. *** $p<0.0001$, * $p<0.005$

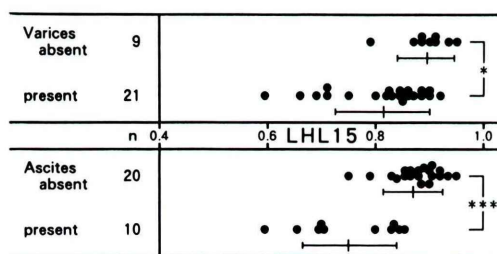


Fig. 6 Relationship of LHL15 to esophageal varices and to ascites in patients with cirrhosis of the liver. *** $p<0.0001$, * $p<0.005$

の高値を示した ($p<0.0001$), LHL15 は非合併群で 0.877 ± 0.048 であるのに対し合併群で 0.750 ± 0.092 であり有意の低値を示した ($p<0.0001$). 食道静脈瘤に関して HH15 は非合併群で 0.633 ± 0.078 であるのに対し合併群は 0.736 ± 0.085 であり有意の高値を示した ($p<0.005$), LHL15 は非合併群で 0.893 ± 0.047 であるのに対し合併群で 0.810 ± 0.091 であり有意の低値を示した ($p<0.005$) (Figs. 5, 6).

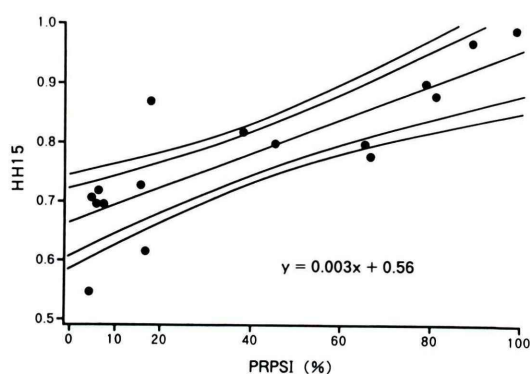


Fig. 7 Correlation of HH15 with the per-rectal portal shunt index (PRPSI). $r=0.879$, $p<0.0001$

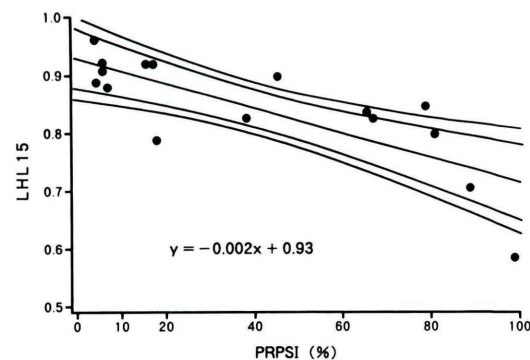


Fig. 8 Correlation of LHL15 with the per-rectal portal shunt index (PRPSI). $r=-0.793$, $p=0.008$

4. 各種血液検査値と HH15 および LHL15

HH15 および LHL15 は各種肝機能検査値と有意の相関関係を認めた. HH15 は血小板数, ICG15 分値とより高い相関を認め, LHL15 は総ビリルビン値, プロトロンビン時間とより高い相関を認めたが, 有意ではなかった (Table 1).

5. 経直腸門脈シンチグラフィと HH15 および LHL15

経直腸門脈シンチグラフィより算出した経直腸門脈シャント率は HH15 との間に、 $r=0.879$ (Fig. 7), LHL15 との間に $r=-0.793$ の相関関係を認めた (Fig. 8). HH15 との相関関係がやや高かったが、有意ではなかった。

IV. 考 察

肝臓に対する核医学検査には主として網内系機能を反映するコロイド肝シンチグラフィと、主として肝細胞機能を反映する肝・胆道シンチグラフィがあり、いずれも肝疾患のび慢性病変の診断に有用である。今回、われわれが検討を試みた ^{99m}Tc -GSA は肝細胞膜面に存在する asialoglycoprotein に対するレセプタを利用する方法であり、本剤を用いたシンチグラフィは新しいイメージング剤となる可能性がある。asialoglycoprotein レセプタは哺乳類の肝臓のみに存在する細胞膜受容体であり⁴⁾、その生化学的性質は多くの報告により明らかになりつつある⁵⁾。asialoglycoprotein レセプタは血中 asialoglycoprotein と特異的に結合し、これを肝細胞内へ取り込み lysosome へ輸送する働きを持っており、血中の糖タンパクの homeostasis に重要な役割を果たしている。血中 asialoglycoprotein は種々の肝疾患において増加することが報告されており⁶⁻⁹⁾、肝臓での asialoglycoprotein レセプタの減少がその原因であることが示されている¹⁰⁾。したがって、asialoglycoprotein レセプタ量を測定することにより従来とは異なった肝細胞機能の評価が可能である。ラジオアイソトープを用いた肝機能の評価として、従来より ^{99m}Tc -PMT を用いた肝・胆道シンチグラフィより得られる肝の放射能曲線を解析する方法が行われてきた¹¹⁾。 ^{99m}Tc -GSA は肝臓への集積機序が明らかであり、重症例でも肝への特異性が低下せず、肝の放射能曲線の解析から肝機能を評価するには優れている¹²⁾。

慢性肝疾患、特に肝硬変においてその病態の把握には肝細胞機能と肝循環動態(特に門脈循環)の

両面からの評価が不可欠である。われわれは以前より経直腸門脈シンチグラフィを用いて慢性肝疾患における門脈循環動態の測定を行ってきた³⁾。本法は非侵襲的に門脈循環動態の測定が可能であり、肝細胞機能の影響を受けず門脈循環のみを評価できるのが特徴である。 ^{99m}Tc -GSA による肝シンチがむしろ肝細胞機能の影響を強く受けることは、肝硬変の臨床症状において、食道静脈瘤の有無による有意差は腹水の有無ほど高くなかったことにも表れている。このことは、経直腸門脈シンチグラフィが食道静脈瘤の有無により著明な有意差を認めることと対照的である。今回16例の慢性肝疾患において、 ^{99m}Tc -GSA による肝シンチと経直腸門脈シンチグラフィを同時に施行しその関連を検討し、HH15, LHL15 ともに有意の相関関係を認めた。LHL15 に比べ HH15 とやや高い相関を認めたが、その差は有意ではなかった。さらに経直腸門脈シンチグラフィは肝硬変の予後の予測にも有用であることが示されている¹³⁾。このことは ^{99m}Tc -GSA シンチから得られたデータが現在の肝予備能の評価だけでなく、肝硬変の予後の推測にも有用である可能性を示唆している。

asialoglycoprotein が肝臓にのみ特異的に結合するのであれば、HH15 と LHL15 は完全な逆相関を示さなければならない。しかし、実際種々の肝機能検査との相関を検討すると両者は全く同一の様相を示さなかった。われわれの検討では HH15 は ICG15 分値など主として肝循環動態を反映する検査とより高い相関を認め¹⁴⁾、LHL15 は総ビリルビン値やプロトロンビン時間など肝細胞機能を反映する検査とより高い相関を認めた^{2,15)}。しかし、HH15, LHL15 いずれも各種肝機能検査と高い相関を示し、新しい肝機能検査として臨床的に応用可能であると思われた。asialoglycoprotein レセプターを用いた肝機能の評価と一般肝機能検査との間に良好な相関関係を示すとの報告がいくつかの施設ですでになされているが¹⁶⁻¹⁸⁾、今後多くの施設で多数例において検討する必要がある。 ^{99m}Tc -GSA は受容体を介した取り込みという新しい原理に基づく肝機能イメージング剤であり、

まだ未知の部分が多くこれからも検討の余地を残すが、臨床的に有用な検査法と考えられた。

文 献

- 1) Lee YC, Stowell CP, Krantz MJ: 2-imino-2-methoxyethyl-1-thioglycosides: New reagents for attaching sugars to proteins. *Biochem* **15**: 3956-3963, 1976
- 2) Pugh RNH, Murray-Lyon IM, Dawson JL, Pietroni MC, Williams R: Transection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices. *Brit J Surg* **60**: 646-649, 1973
- 3) Shiomi S, Kuroki T, Kurai O, Kobayashi K, Ikeoka N, Monna T, et al: Portal circulation by technetium-99m pertechnetate per-rectal portal scintigraphy. *J Nucl Med* **29**: 460-465, 1988
- 4) Morell AG, Gregoriadis G, Scheinberg H, Hickman J, Ashwell G: The role of sialic acid in determining the survival of glycoproteins in the circulation. *J Biol Chem* **246**: 1461-1467, 1971
- 5) Ashwell G, Morell AG: The role of surface carbohydrates in the hepatic recognition and transport of circulating glycoproteins. *Adv Enzymol* **41**: 99-128, 1974
- 6) Marshall JS, Green AM, Pensky J, Williams S, Zinn A, Carlson DM: Measurement of circulating desialylated glycoproteins and correlation with hepatocellular damage. *J Clin Invest* **50**: 555-562, 1974
- 7) Marshall JS, Williams S, Jones P, Hepner GW: Serum desialylated glycoproteins in patients with hepatobiliary dysfunction. *J Lab Clin Med* **92**: 30-37, 1978
- 8) Arima T, Motoyama Y, Yamamoto T, Nagata K, Kondo T: Serum glycoproteins in the liver diseases. III. Desialylated glycoproteins in the acute hepatitis. *Gastroenterol Jpn* **12**: 39-42, 1977
- 9) Sawamura T, Kawasaki S, Tsuda M, Naitoh Y, Shiozaki Y, Sameshima Y: 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
- 10) Sawamura T, Nakada H, Hazama H, Shiozaki Y, Sameshima Y, Tashiro Y: Hyperasialoglycoproteinemia in patients with chronic liver disease and/or liver cell carcinoma. *Gastroenterology* **87**: 1217-1221, 1984
- 11) 柏木 徹, 東 正祥, 松田裕之, 吉岡博昭, 石津弘視, 満谷夏樹, 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
- 12) 鳥塚莞爾, 池窪勝治, 河 相吉, 菅 豊, 田中敬正, 日野 恵, 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
- 13) Shiomi S, Kuroki T, Ueda T, Nishiguchi S, Kobayashi K, Kurai O, et al: Prediction of esophageal varices in cirrhosis by per-rectal portal scintigraphy. *Hepatogastroenterol* **37**: 544-545, 1990
- 14) Reemtsma K, Hottinger GC, Degraff AC, Creech O: The estimation of hepatic blood flow using indocyanine green. *Surg Gynecol Obstet* **110**: 353-356, 1960
- 15) Christensen E, Schlichting P, Fauerholdt L, Gluud C, Andersen PK, Juhl E, et al: Prognostic value of Child-Turcotte criteria in medically treated cirrhosis. *Hepatology* **4**: 430-435, 1984
- 16) Stadalnik RC, Vera DR, Woodle ES, Trudeau WL, Porter BA, Ward RE, et al: Technetium-99m NGA functional hepatic imaging: Preliminary clinical experience. *J Nucl Med* **26**: 1233-1242, 1985
- 17) Kudo M, Vera DR, Stadalnik RC, Trudeau WL, Ikekubo K, Todo A: In vivo estimates of hepatic binding protein concentration: Correlation with classical indicators of hepatic functional reserve. *Am J Gastroenterology* **85**: 1142-1147, 1990
- 18) 鳥塚莞爾, 河 相吉, 工藤正俊, 久保田佳嗣, 山本和高, 伊藤和夫, 他: 新しいイメージング剤 ^{99m}Tc -GSA の第 3 相臨床試験——多施設による検討——. *核医学* **29**: 159-181, 1992

Summary

Evaluation of Clinical Usefulness of ^{99m}Tc -GSA, a Functional Hepatic Imaging Agent —Correlation with Per-rectal Portal Scintigraphy—

Susumu SHIOMI*, Tetsuo KUROKI*, Naoko IKEOKA*, Katsuhiko FUKUDA*,
Tadashi UEDA*, Kenzo KOBAYASHI* and Hironobu OCHI**

**Third Department of Internal Medicine, **Division of Nuclear Medicine,
Osaka City University Medical School, Osaka*

Liver scintigraphy using ^{99m}Tc -GSA, which binds specifically to the asialoglycoprotein receptors on the surface of the hepatocytes, was performed in 41 patients with chronic liver disease (11 chronic hepatitis cases and 30 liver cirrhosis) to investigate the correlations between the images and the various liver function tests. Two liver functional indexes, HH15 for plasma clearance of ^{99m}Tc -GSA and LHL15 for liver accumulation of ^{99m}Tc -GSA, showed significant differences between the chronic hepatitis group and the decompensated liver cirrhosis group. These indexes also showed significant

correlations with the liver function tests such as serum albumin level and prothrombin time. HH15 and LHL15 correlated with the per-rectal portal shunt index obtained in 10 patients by $^{99m}\text{TcO}_4^-$ per-rectal portal scintigraphy. These results suggest that HH15 and LHL15 have value as new liver functional indexes.

Key words: Technetium-99m-DTPA-galactocyl human serum albumin (^{99m}Tc -GSA), Liver scintigraphy, Chronic liver disease, Per-rectal portal scintigraphy, Liver function tests.