

《原 著》

 ^{99m}Tc -GSA を用いたラット肝血行遮断モデルにおける
肝血流量の評価

平 口 悦 郎*

要旨 肝血行遮断が ^{99m}Tc -GSAの肝集積に及ぼす影響を明らかにする目的で、正常肝ラットおよび四塩化炭素投与による慢性肝障害ラットを用いて、それぞれ単開腹(LAP)、肝動脈結紮(HAL)、門脈結紮(PVL)、両者結紮(HAL+PVL)の4つの肝血行遮断モデルを作成し、 ^{99m}Tc -GSAの血中消失をあらわすパラメータ(HH4, Kd)および肝集積をあらわすパラメータ(LHL4, Ku)を測定した。正常肝群でも、肝障害群においても、それぞれHH4の値はLAPに対してHAL, PVL, HAL+PVLの順に上昇し、LHL4, Kd および Ku の値は HAL, PVL, HAL+PVL の順に低下した。レーザードップラー血流計によって測定した肝組織血流変化率と HH4, LHL4, Kd および Ku の間には有意な高い相関が認められた。以上の結果より ^{99m}Tc -GSAパラメータは正常肝においても慢性肝障害においても血行遮断による肝血流量の変化と有意に相関することが示された。

(核医学 32: 453-463, 1995)

I. はじめに

近年、肝臓外科の進歩にともない、肝癌、肝門部胆管癌などに対して肝切除術が広く行われるようになり、術前の肝予備能の正確な評価がますます重要になっている。肝切除術に際して、肝門部胆管癌では肝動脈もしくは門脈の合併切除・再建を要する場合があります、また肝癌ではその多くが肝硬変を合併していることから、術前の肝機能評価に際して、肝血流を評価することは重要である。

一方、以前より肝臓の実質細胞の細胞膜表面にはアシアロ糖蛋白受容体(asialoglycoprotein receptor: 以下 ASGPR)が存在し^{1,2)}、ASGPRは種々の肝疾患で減少することが報告されていた^{3,4)}。近

年、このASGPRに特異的に結合する合成糖タンパクを放射性同位体で標識し、これを利用した肝シンチグラフィが可能となった^{5,6)}。本邦でもASGPRに特異的に結合する合成糖タンパクであるガラクトシルヒト血清アルブミンジエチレントリアミン五酢酸テクネシウム(^{99m}Tc -DTPA-galactosyl-human serum albumin: 以下 ^{99m}Tc -GSA)が開発され⁷⁾、これを用いた ^{99m}Tc -GSA肝シンチグラフィによる肝機能の評価が試みられるようになった⁸⁾。その結果、シンチグラムから算出される ^{99m}Tc -GSAの血中消失および肝集積をあらわすパラメータと従来の肝機能検査成績との間の高い相関性が報告されている⁹⁾。 ^{99m}Tc -GSAの体内分布、代謝経路などについては、これまでも多くのモデルによる検討が行われている¹⁰⁻¹²⁾が、肝血流の変化が ^{99m}Tc -GSAの肝集積に及ぼす影響についての詳細な検討はいまだなされていない。そこで、今回、肝血行遮断が ^{99m}Tc -GSAの肝集積に及ぼす影響を解析し、 ^{99m}Tc -GSAによる肝血流評価の可能性を明らかにする目的で、正

* 北海道大学医学部第二外科

受付: 7年2月1日

最終稿受付: 7年3月20日

別刷請求先: 札幌市北区北14条西5丁目 (☎ 060)

北海道大学医学部第二外科

平 口 悦 郎

常肝ラットおよび四塩化炭素投与によって作成した肝障害ラットの肝血行遮断モデルを用いて、 ^{99m}Tc -GSA の血中消失および肝集積をあらわすパラメータを測定し、レーザードップラー血流計によって測定された肝組織血流量との相関性について検討を行ったので報告する。

II. 対象と方法

1. 実験動物

実験動物には Wistar 系雄性ラットを用い、餌や水は自由に摂取できる状態で飼育し、以下の2群に分けた。

- 1) 正常肝群：体重 300 g 前後の未処置のラットを正常肝群として実験に用いた。
- 2) 肝障害群：体重 150 g 前後のラットを用い、フェノバルビタール水溶液 (藤永製薬) 35 mg/dl 自

由飲水下に、四塩化炭素 (関東化学) とオリーブ油 (関東化学) の等量混合液を 0.2 ml/100 g 体重、週 2 回、13 週間皮下注射投与し、慢性肝障害ラットを作成した。ただし投与前には体重を測定し、前回投与時より 5% 以上の体重減少を認めた場合には、元の体重に復するまで投与を休止した。最終投与から 2 週間後に実験に供した。四塩化炭素の投与を行ったラットの総数は 100 匹であるが、実験開始時までの生存は 79 匹であった。

2. 肝血行遮断モデルの作成

エーテル麻酔下に開腹し、以下の操作によって正常肝群、肝障害群の両群をさらに各々 4 亜群の肝血行遮断モデルに分けた。

- 1) 単開腹亜群 (simple laparotomy: 以下 LAP 亜群)
- 2) 肝動脈結紮亜群 (hepatic artery ligation: 以下

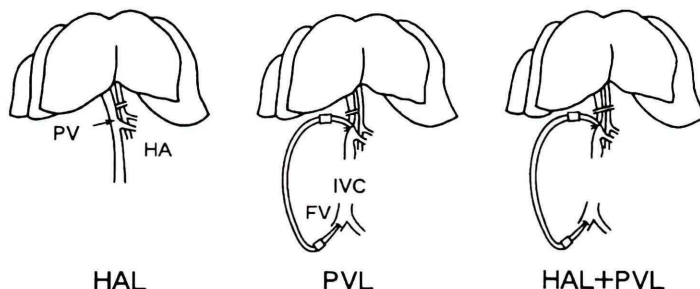


Fig. 1 Scheme of experimental model.

HA: hepatic artery, PV: portal vein, FV: femoral vein, HAL: hepatic artery ligation, PVL: portal vein ligation

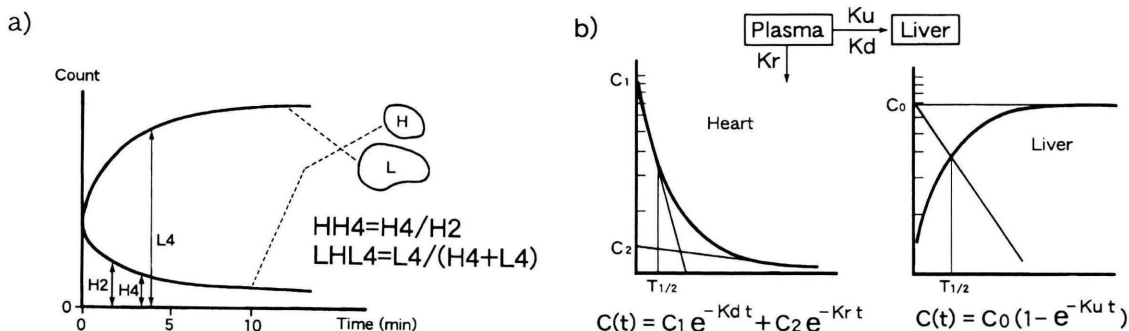


Fig. 2 Methods of scintigraphic data analysis.

a) HH4, LHL4 b) Kd, Ku

HAL 亜群)

3) 門脈結紮亜群 (portal vein ligation: 以下 PVL 亜群)

4) 肝動脈および門脈結紮亜群 (以下 HAL + PVL 亜群)

PVL 亜群および HAL + PVL 亜群では腸管のうっ血を避けるため、結紮時に右大腿静脈と門脈にカニキュレーション (メジキット社, 22 G ハッピーキャス) し、あらかじめヘパリン加生食水を

満たしたポリエチレンチューブ (トップ社, X-1 50, 内容量 0.4 ml) で接続し、門脈ー下大静脈シャントを設置した (Fig. 1).

3. ^{99m}Tc -GSA の投与, データ収集および解析

上記のモデル作成後、ただちに組織血流測定用のプローブを肝に固定し、5 分間観察した後、 ^{99m}Tc -GSA 50 $\mu\text{g}/100\text{g}$ 体重を左大腿静脈より注射した。その後、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, GCA-602A) を用いて、前面より 20 秒/frame (128 \times 128 matrix) で 15 分間データ収集を行った。データの解析には核医学専用コンピュータ (東芝, GMS-550U) を使い、心臓および肝臓全体に関心領域を設定して時間放射能曲線 (time activity curve: 以下 TAC) を作成し、以下の 4 つのパラメータを算出した (Fig. 2a, b).

- 1) 血中消失率の指標として 2 分後に対する 4 分後の心臓のカウント比 (H4/H2: 以下 HH4)

Table 1 Results of laboratory variables

	Normal (n=17)	CCl ₄ (n=31)	p-Value
Alb	3.8 \pm 0.23	2.8 \pm 0.36	<0.0001
Bil	0.2 \pm 0.16	0.2 \pm 0.17	0.98
GOT	93 \pm 16	175 \pm 101	0.004
GPT	45 \pm 15	135 \pm 73	<0.0001
AKBR	0.46 \pm 0.20	0.33 \pm 0.20	0.026
ICGK	0.21 \pm 0.035	0.16 \pm 0.044	0.024

Normal: Normal liver group

CCl₄: CCl₄ induced chronic liver injury group

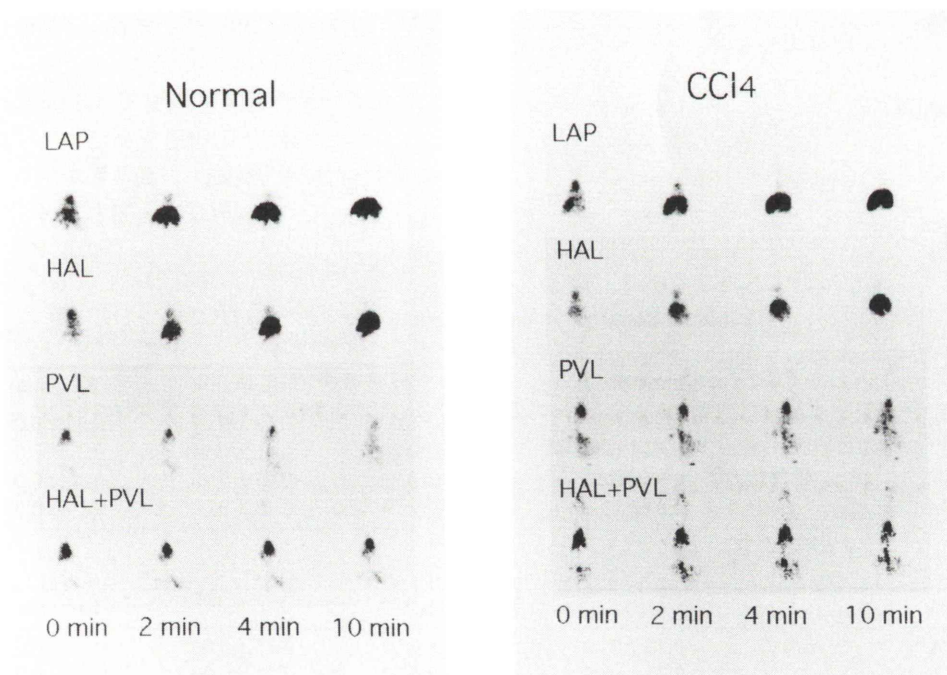


Fig. 3 Scintigrams with ^{99m}Tc -GSA.
LAP: simple laparotomy

- 2) 肝摂取率の指標として4分後の心臓+肝臓のカウントに対する4分後の肝臓のカウント比 ($L4/(H4+L4)$): 以下 LHL4)
- 3) 心臓の TAC を 2 指数関数フィッティング処理して得られる第1相の心消失係数 (Kd)
- 4) 肝臓の TAC を立ち上がり指数関数フィッ

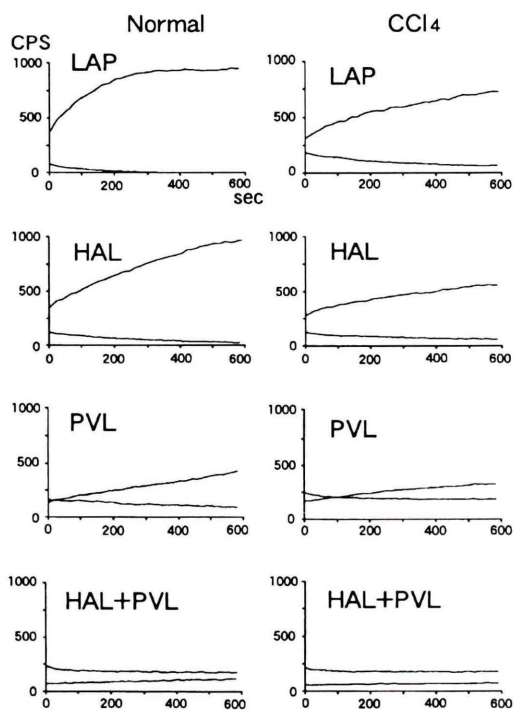


Fig. 4 Time activity curves of the heart and liver.

ティング処理して得られる肝摂取係数 (Ku)

4. 肝組織血流量の測定

肝組織血流はレーザードップラー血流計 (Perimed 社, Periflux Laser Doppler Flowmeter PF3) を用い, 開腹後, 直接肝外側左葉にプローブを固定し, 肝血流遮断前, 遮断後 0, 2, 4, 6, 8 分後の組織血流量を測定した. 結果は肝血流遮断前値に対する遮断後の値の変化率: 肝組織血流変化率 (hepatic tissue blood flow ratio: 以下 HTBFR) として%で算出した.

結果はすべて平均値±標準偏差 (Mean±SD) で表示した. また有意差の検定には対応のない t-test を用い, $p < 0.05$ をもって有意とした.

III. 結 果

1. 肝障害群における肝障害度の評価

今回作成した肝障害群が慢性肝障害モデルとして適当であるか否か, その肝障害度を評価するために, 肝障害群のうち 31 匹を用いて各種血清生化学的肝機能検査を行った. これらのラットはシンチグラフィには用いずに屠殺し, 採取した肝の病理組織学的検索を行った.

まずエーテル麻酔下に ICG 5.0 mg/kg を静注し, 血漿消失率 (ICGK 値) を測定した. その翌日に腹部大動脈より採血し, 血清アルブミン, 総ビリルビン, GOT, GPT, 動脈血ケトン体比

Table 2 Results of scintigraphic parameters with ^{99m}Tc -GSA

Normal					
	n	HH4	LHL4	Kd (/min)	Ku (/min)
LAP	11	0.58 ± 0.12	0.96 ± 0.03	0.53 ± 0.07	0.37 ± 0.08
HAL	11	0.64 ± 0.11	0.94 ± 0.04	0.46 ± 0.14	0.32 ± 0.06
PVL	11	0.85 ± 0.10	0.72 ± 0.23	0.27 ± 0.16	0.24 ± 0.04
HAL+PVL	10	0.97 ± 0.02	0.34 ± 0.04	0.13 ± 0.08	0.19 ± 0.03
CCl ₄					
	n	HH4	LHL4	Kd (/min)	Ku (/min)
LAP	12	0.70 ± 0.09	0.91 ± 0.03	0.45 ± 0.06	0.23 ± 0.05
HAL	11	0.83 ± 0.07	0.85 ± 0.03	0.32 ± 0.09	0.18 ± 0.02
PVL	11	0.90 ± 0.04	0.47 ± 0.08	0.20 ± 0.08	0.13 ± 0.02
HAL+PVL	11	0.95 ± 0.04	0.33 ± 0.04	0.11 ± 0.04	0.11 ± 0.02

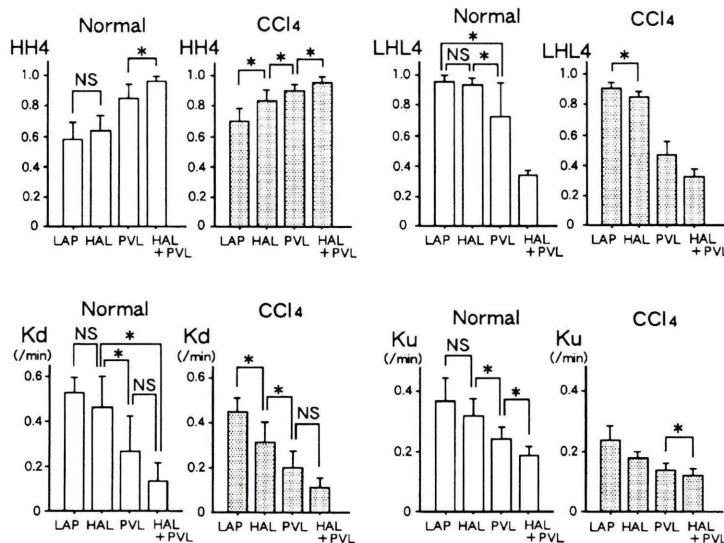


Fig. 5 Results of ^{99m}Tc -GSA parameters.
NS: not significant, *: p < 0.05, others p < 0.01

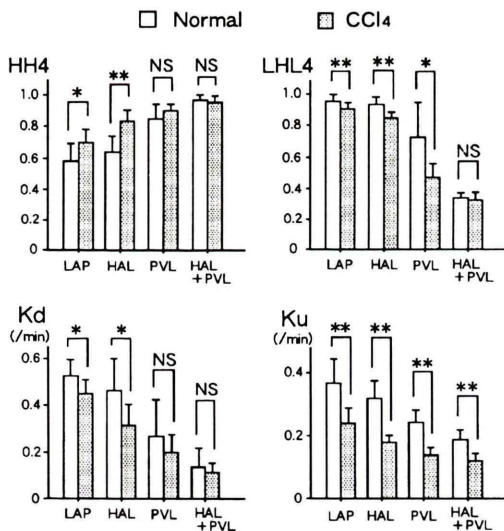


Fig. 6 Results of ^{99m}Tc -GSA parameters, comparing normal group and CCl₄ group.
*: p < 0.05, **: p < 0.01

(AKBR) を測定した。同様に測定した正常肝群 17 匹の各値と比較したところ、総ビリルビン値を除いていずれも両群の間に有意差が認められた (Table 1)。

HE 染色による病理組織像では、多少の個体差はあるものの、いずれも肝細胞の空胞変性および線維化、偽小葉の形成が認められ、明らかな慢性肝障害像を示していた。

2. 肝シンチグラム

正常肝群および肝障害群における各亜群の ^{99m}Tc -GSA 投与後 0, 2, 4, 10 分のシンチグラムを Fig. 3 に示した。正常肝群において、LAP 亜群および HAL 亜群では肝への ^{99m}Tc -GSA 取り込みは良好であり、比較的早期に心血液プール像は消失し、肝集積像のみが認められた。これに対して、PVL 亜群では門脈血流の遮断を反映して肝集積の低下および心血液プール像消失の遷延が認められた。HAL+PVL 亜群では肝集積像がほとんど認められなかった。肝障害群においても同様の所見が認められた。肝障害群と正常肝群との比較では、肝障害群の LAP 亜群および HAL 亜群で正常肝群に比べて肝辺縁の鈍化が認められた。

3. 心および肝の TAC

正常肝群および肝障害群における各亜群の心および肝の TAC を Fig. 4 に示した。正常肝群において、LAP 亜群では ^{99m}Tc -GSA 注入後に心カウン

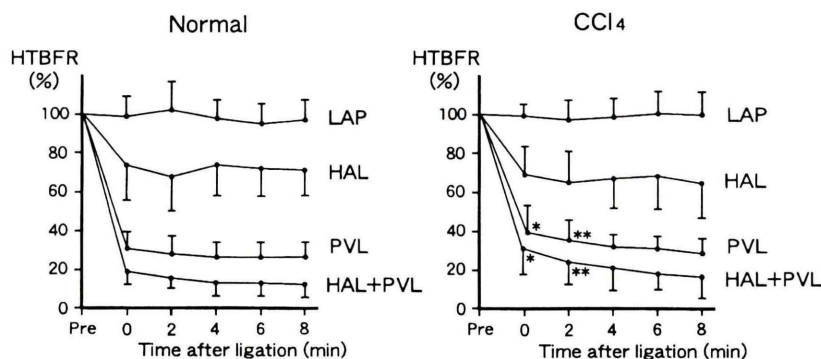


Fig. 7 Hepatic tissue blood flow rate (HTBFR).

* and **: $p < 0.05$, others $p < 0.01$

Table 3 Results of HTBFR

Normal		HTBFR (%) after ligation					
	n	0 min	2 min	4 min	6 min	8 min	
LAP	11	97.6 ± 10.2	102.4 ± 14.8	96.2 ± 9.8	93.6 ± 10.3	98.4 ± 10.3	
HAL	11	73.2 ± 17.4	66.9 ± 16.6	73.1 ± 15.6	71.0 ± 13.8	70.2 ± 12.3	
PVL	11	31.0 ± 8.7	27.0 ± 9.6	25.7 ± 7.5	25.7 ± 7.8	26.3 ± 7.2	
HAL+PVL	10	17.8 ± 6.4	14.4 ± 4.7	12.6 ± 5.9	12.7 ± 5.9	11.7 ± 6.0	

CCl ₄		HTBFR (%) after ligation					
	n	0 min	2 min	4 min	6 min	8 min	
LAP	12	98.9 ± 5.6	97.7 ± 10.7	98.6 ± 9.4	99.6 ± 11.9	99.8 ± 11.5	
HAL	11	68.5 ± 14.5	64.3 ± 15.7	66.1 ± 14.3	67.5 ± 16.0	62.4 ± 16.7	
PVL	11	39.3 ± 13.9	34.5 ± 10.7	30.7 ± 6.7	30.7 ± 6.2	27.7 ± 7.4	
HAL+PVL	11	31.3 ± 12.7	23.5 ± 11.1	20.4 ± 10.9	18.6 ± 7.6	16.8 ± 9.2	

ト数は急速に低下し、肝カウント数は増加した。これに対して HAL, PVL, HAL+PVL の各亜群では心 TAC の初期勾配は漸次緩やかとなり、肝 TAC の立ち上がりも HAL, PVL, HAL+PVL の各亜群の順に漸次緩やかとなった。肝障害群においても同様の所見が認められた。肝障害群と正常肝群との比較では、肝障害群の方が正常肝群に比べて肝 TAC の立ち上がりが緩やかであった。

4. ^{99m}Tc-GSA パラメータ

1) HH4

HH4 は、正常肝群の LAP, HAL, PVL および HAL+PVL 各亜群でそれぞれ 0.58 ± 0.12 ($n=11$),

0.64 ± 0.11 ($n=11$), 0.85 ± 0.10 ($n=11$), 0.97 ± 0.02 ($n=10$) であり、肝障害群ではそれぞれ 0.70 ± 0.09 ($n=12$), 0.83 ± 0.07 ($n=11$), 0.90 ± 0.04 ($n=11$), 0.95 ± 0.04 ($n=11$) であった (Table 2)。正常肝群では LAP 亜群と HAL 亜群の間で HH4 の値に有意差が認められなかったが、他の組み合わせの間にはそれぞれ有意差が認められた。肝障害群においては LAP, HAL, PVL および HAL+PVL の各亜群間でそれぞれ有意差が認められた (Fig. 5)。肝障害群と正常肝群との比較では、LAP 亜群および HAL 亜群において HH4 の値に有意差が認められた (Fig. 6)。

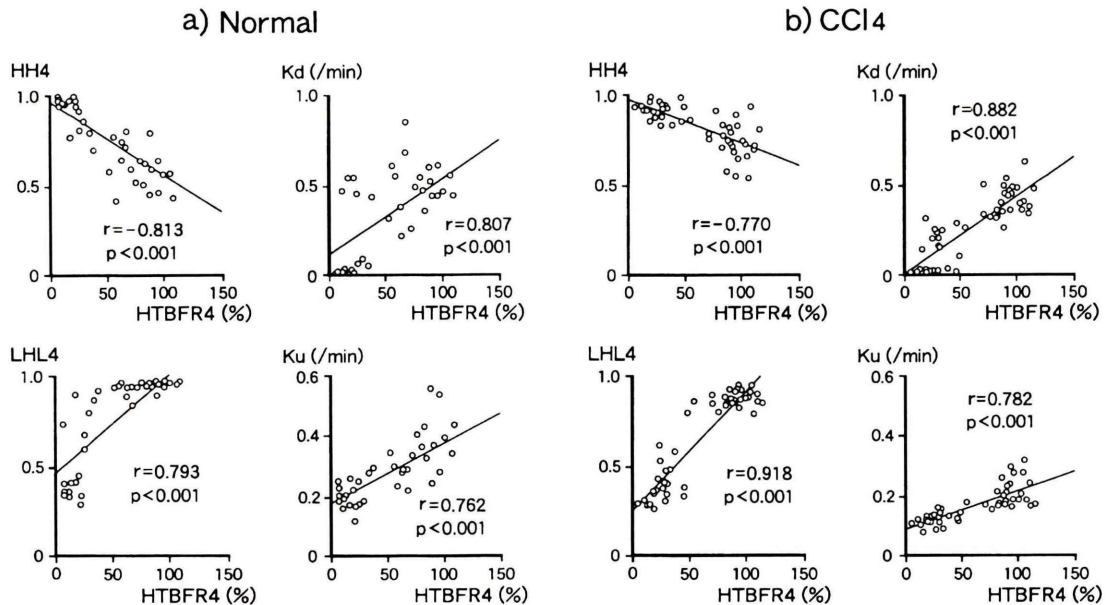


Fig. 8 Correlation of ^{99m}Tc -GSA parameters with HTBFR of 4 min after ligation (HTBFR4).
a) Normal b) CCl_4

2) LHL4

LHL4 は、正常肝群の LAP, HAL, PVL および HAL+PVL 各亜群でそれぞれ 0.96 ± 0.03 , 0.94 ± 0.04 , 0.72 ± 0.23 , 0.34 ± 0.04 であり、肝障害群ではそれぞれ 0.91 ± 0.03 , 0.85 ± 0.03 , 0.47 ± 0.08 , 0.33 ± 0.04 であった (Table 2). 正常肝群では LAP 亜群と HAL 亜群の間で LHL4 の値に有意差が認められなかったが、他の組み合わせの間にはそれぞれ有意差が認められた。肝障害群においては LAP, HAL, PVL および HAL+PVL の各亜群間でそれぞれ有意差が認められた (Fig. 5). 肝障害群と正常肝群との比較では、LAP, HAL および PVL の各亜群において LHL4 の値に有意差が認められた (Fig. 6).

3) Kd

Kd は、正常肝群の LAP, HAL, PVL および HAL+PVL 各亜群でそれぞれ 0.53 ± 0.07 , 0.46 ± 0.14 , 0.27 ± 0.16 , 0.13 ± 0.08 であり、肝障害群ではそれぞれ 0.45 ± 0.06 , 0.32 ± 0.09 , 0.20 ± 0.08 , 0.11 ± 0.04 であった (Table 2). 正常肝群では LAP 亜群と HAL 亜群および PVL 亜群と HAL

+PVL 亜群との間で Kd の値に有意差が認められなかったが、他の組み合わせの間にはそれぞれ有意差が認められた。肝障害群においては PVL 亜群と HAL+PVL 亜群との間で有意差が認められなかったが、他の組み合わせの間にはそれぞれ有意差が認められた (Fig. 5). 肝障害群と正常肝群との比較では、LAP 亜群および HAL 亜群において Kd の値に有意差が認められた (Fig. 6).

4) Ku

Ku は、正常肝群の LAP, HAL, PVL および HAL+PVL 各亜群でそれぞれ 0.37 ± 0.08 , 0.32 ± 0.06 , 0.24 ± 0.04 , 0.19 ± 0.03 であり、肝障害群ではそれぞれ 0.23 ± 0.05 , 0.18 ± 0.02 , 0.13 ± 0.02 , 0.11 ± 0.02 であった (Table 2). 正常肝群では LAP 亜群と HAL 亜群の間で Ku の値に有意差が認められなかったが、他の組み合わせの間にはそれぞれ有意差が認められた。肝障害群においては LAP, HAL, PVL および HAL+PVL の各亜群間でそれぞれ有意差が認められた (Fig. 5). 肝障害群と正常肝群との比較では、LAP, HAL, PVL および HAL+PVL の各亜群において Ku の値に

有意差が認められた (Fig. 6).

5. 肝組織血流変化率 (HTBFR)

血行遮断後, HTBFR は速やかに減少し, その後安定した値を示した (Fig. 7). 遮断 4 分後の HTBFR (以下 HTBFR4) は, 正常肝群の LAP, HAL, PVL および HAL+PVL 各亜群でそれぞれ 96.2 ± 9.8 , 73.1 ± 15.6 , 25.7 ± 7.5 , 12.6 ± 5.9 であり, 肝障害群ではそれぞれ 98.6 ± 9.4 , 66.1 ± 14.3 , 30.7 ± 6.7 , 20.4 ± 10.9 であった (Table 3). 正常肝群でも, 肝障害群においてもそれぞれ LAP, HAL, PVL および HAL+PVL の各亜群間で有意差が認められた.

6. HTBFR と ^{99m}Tc -GSA パラメータの相関性

HTBFR4 と HH4 との間には, 正常肝群で相関係数 (r) = -0.81 , $p < 0.001$, 肝障害群で $r = -0.77$, $p < 0.001$ の有意な高い相関が認められた. また HTBFR4 と LHL4 との間には, 正常肝群で $r = 0.79$, $p < 0.001$, 肝障害群で $r = 0.92$, $p < 0.001$, HTBFR4 と Kd との間には, 正常肝群で $r = 0.81$, $p < 0.001$, 肝障害群で $r = 0.88$, $p < 0.001$, HTBFR4 と Ku との間には, 正常肝群で $r = 0.76$, $p < 0.001$, 肝障害群で $r = 0.78$, $p < 0.001$ といずれも有意な高い相関が認められた (Fig. 8a, b).

IV. 考 察

従来, 肝機能の評価には種々の肝機能検査法が用いられてきたが, いずれも単独では肝機能全体を把握することは難しく, いくつかの検査法を組み合わせる形で検討されてきた^{13,14}. ^{99m}Tc -GSA シンチグラフィは哺乳類の肝細胞に特異的な受容体である ASGPR を介して肝細胞に選択的に集積し画像化するという新しい方法である. ASGPR は肝疾患の病態によって減少することが知られており^{3,4}, ^{99m}Tc -GSA の肝への集積率および血中からの消失率を解析することによって, 既存の検査法とは異なる観点から肝疾患の病態や肝機能の評価が可能になると期待されている.

一方, 肝切除を要する患者では, しばしば肝硬変などの慢性肝疾患を伴うことがあり, 肝血流の評価は病態の把握にきわめて重要である. これま

でも電磁血流計による直接計測法, 色素, 放射性同位元素, 水素などを用いたクリアランス法により肝血流の測定が行われてきた¹⁵⁻¹⁸. 近年では超音波ドップラー法, MRI, レーザードップラー法を用いた測定も行われている¹⁹⁻²¹. ^{99m}Tc -GSA の体内動態は肝動脈および門脈からジヌソイドを介した肝細胞表面の ASGPR への供血をも反映しており, 肝血流による影響はきわめて大きいと考えられる. これまでも ^{99m}Tc -GSA を用いた肝血流評価の報告^{22,23}はあるが, 他の血流評価法との比較による検討はなされていない. 今回われわれは, 他の血流評価法としてレーザードップラー法による組織血流測定を採用し, ^{99m}Tc -GSA の血中消失および肝集積をあらわすパラメータと, レーザードップラー血流計によって測定された肝組織血流量との相関性について検討を行った.

レーザードップラー法は無侵襲で簡便に連続測定が可能であり, 従来主に行われていた水素クリアランス法との間にも高い相関性が報告されている^{21,24}. 今回の測定では, 正常肝群においても肝障害群においても血行遮断後, LAP 亜群に比べて HAL, PVL, HAL+PVL 亜群の順に有意な HTBFR の減少が認められた. すなわち, 今回設定した血行遮断操作によって確かに肝血流量が変化していることが示された. 正常肝群では血行遮断 4 分後の HTBFR は LAP 亜群に比べ HAL 亜群で 23.1%, PVL 亜群で 74.3% 減少しており, 肝動脈門脈血流比は 1 : 3.2 と推定された. これに対して肝障害群ではそれぞれ 32.5%, 67.9% の 1 : 2.0 であった. 今回用いた測定機器では, その構造上肝組織血流量を絶対値で表すことができず, 前値に対する変化率として検討を行った. このため, 正常肝群と肝障害群との間で肝血流量を絶対値で直接比較することはできないが, 肝動脈門脈血流比をみる限り, 正常肝群に比べ肝障害群では全肝血流に占める肝動脈血流の割合が高くなっており, これまでヒトで報告されてきた結果と同様であった^{15,25,26}.

^{99m}Tc -GSA の血中消失および肝集積のパラメータとして, 今回, 4 つのパラメータに関して検討

した。HH4 および LHL4 は工藤ら²⁷⁾の報告に準じて行ったラットでの値であり、臨床試験²⁸⁾に用いられた HH15 (3 分後に対する 15 分後の心臓のカウント比) および LHL15 (15 分後の心臓+肝臓のカウントに対する 15 分後の肝臓のカウント比) との関連性については不明である。ラットでこれらの値を用いた理由は、基礎データとして正常肝群における LAP 亜群の肝 TAC を検討した結果、今回の投与条件 (^{99m}Tc -GSA 50 $\mu\text{g}/100\text{ g}$ 体重) では肝への集積は 8 分後にはピークに達しており、肝集積ピーク時間前の投与 4 分後を検討時間として設定することが妥当と考えたためである。さらに、血中消失率の指標として心 TAC を 2 指数関数フィッティング処理⁹⁾して得られる 2 相のうち第 1 相の心消失係数 Kd と肝 TAC を立ち上がり指数関数フィッティング処理して得られる肝摂取係数 Ku は、従来の肝集積薬剤の体内動態評価に使用されている方法である。

肝障害群では肝血行遮断後、HTBFR の有意な減少に伴い、LAP 亜群に比べて HH4 は HAL, PVL, HAL+PVL 亜群の順に有意に増加し、LHL4, Kd および Ku は HAL, PVL, HAL+PVL 亜群の順に有意に低値を示した。正常肝群においては、LAP 亜群と HAL 亜群との間には有意差を認めなかったが、その他の組み合わせの間では、HH4, LHL4, Kd および Ku の各パラメータの値に肝障害群と同様な有意の変化が認められた。また HTBFR と HH4, LHL4, Kd および Ku の各パラメータとの間には正常肝群、肝障害群のいずれにおいてもそれぞれ有意な高い相関が認められた。これらの結果は、今回検討した ^{99m}Tc -GSA パラメータは肝血流量の変化と有意に相関することを示している。

正常肝群と肝障害群との比較でみると、肝血行遮断のない状態 (LAP 亜群) では、正常肝群と肝障害群との間で HH4, LHL4, Kd および Ku のすべてに有意差を認めており、 ^{99m}Tc -GSA パラメータは慢性肝障害による ASGPR の減少、すなわち有効肝細胞数の減少をよく反映することが示唆された。また肝動脈遮断下 (HAL 亜群) でも正常肝群

と肝障害群との間で 4 つのパラメータすべてに有意差が認められたが、門脈遮断下 (PVL 亜群) では HH4 と Kd に、肝動脈門脈遮断下 (HAL+PVL 亜群) では HH4, LHL4 および Kd に有意差が認められなかった。すなわち ^{99m}Tc -GSA パラメータは慢性肝障害による有効肝細胞数の減少を反映するが、極端に肝血流の減少した状態では肝障害度の差としては評価できない場合もあることが示唆された。

今回、正常肝群において HAL 亜群で HTBFR が 20% 低下しているにもかかわらず ^{99m}Tc -GSA パラメータは、LAP 亜群のそれとの間に有意差が認められなかった。この理由としては ^{99m}Tc -GSA の肝集積における濃度依存性の影響が考えられる。河らによるラットにおける検討⁸⁾、また鳥塚らによる臨床での検討²⁹⁾によれば、 ^{99m}Tc -GSA 投与量 (リガンド量) と ^{99m}Tc -GSA パラメータの間にはほぼ直線的な濃度依存性が認められ、投与後早期の血中から肝臓への移行は投与リガンド量が少ないほど速やかで、多くなるほど遅延すると報告されている。その結果、比較的高濃度の投与量では ^{99m}Tc -GSA パラメータは主として受容体活性 (ASGPR 量) を反映したものとなり、受容体活性に影響されない低濃度域、すなわち肝内流入 ^{99m}Tc -GSA が 100% 近く摂取結合される投与量を選択すれば、 ^{99m}Tc -GSA パラメータは主として有効肝血流量を反映したものとなると考察されている⁸⁾。今回の実験における投与量は 50 $\mu\text{g}/100\text{ g}$ 体重で比較的高濃度であるが、正常肝ラットにおける肝動脈遮断による 20% 前後の血流変化は肝細胞レセプター飽和に有意に影響しなかったのではないかと推測される。このことは、少量の肝血流変化を評価するためには、受容体活性を考慮にいった投与量の調節が必要となる場合もあることを示していると考えられた。

V. 結 語

1. ^{99m}Tc -GSA パラメータ (HH4, LHL4, Kd, Ku) は正常肝においても慢性肝障害においても血行遮断による肝血流量の変化と有意に相関するこ

とが示された。

2. ^{99m}Tc -GSA パラメータは慢性肝障害による有効肝細胞数の減少によっても影響されることが示された。しかし、門脈遮断および肝動脈門脈遮断といった極端に肝血流の減少した状態では慢性肝障害と正常肝との差を評価することが困難な場合もあることが示唆された。

3. ^{99m}Tc -GSA パラメータによって少量の肝血流変化を評価するためには、受容体活性を考慮にいたした投与量の調節が必要となる場合もあることが示唆された。

謝辞：稿を終えるにあたり、ご指導、ご校閲を賜りました北海道大学医学部外科学第二講座加藤紘之教授に深甚なる謝意を表します。また本研究に際し、直接ご指導いただきました北海道大学核医学講座伊藤和夫助教授に深謝いたします。ならびにご助言、ご指導いただきました外科学第二講座大野耕一先生、ご協力いただきました医学部附属病院放射線部鈴木幸太郎技師、勝浦秀則技師、荒井博史技師に心から感謝いたします。

また試薬提供を快く引き受けてくださいました日本メジフィジックス株式会社に深謝いたします。

なお、本論文の要旨は 1993 年第 41 回日本消化器外科学会において発表した。

文 献

- Morell AG, Irvine RA, Sternlieb I: Physical and chemical studies on ceruloplasmin. V. Metabolic studies on siliac acid-free ceruloplasmin in vivo. *J Biol Chem* **243**: 155-159, 1968
- Ashwell G, Morell AG: The role of surface carbohydrates in the hepatic recognition and transport of circulating glycoproteins. *Adv Enzymol* **41**: 99-128, 1974
- Sawamura T, Nakada H, Hazama H, Shiozaki Y, Sameshima Y, Tashiro Y: Hyperasialoglycoproteinemia in patients with chronic liver diseases and/or liver cell carcinoma. *Gastroenterology* **87**: 1217-1221, 1984
- Sawamura T, Kawasato 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 disease with or without hepatocellular carcinoma. *Gastroenterol Jpn* **20**: 203-208, 1985
- Vera DR, Krohn KA, Stadalnik RC, Scheibe PO: Tc-99m-galactosyl-neoglycoalbumin: In vitro characterization of receptor-mediated binding. *J Nucl Med* **25**: 779-787, 1984
- Vera DR, Krohn KA, Stadalnik RC, Scheibe PO: Tc-99m-galactosyl-neoglycoalbumin: In vivo characterization of receptor-mediated binding to hepatocytes. *Radiology* **151**: 191-196, 1984
- 久保田佳嗣, 小島通真, 羽間 弘, 河 相吉, 中沢 緑, 西山 豊, 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, 西山 豊, 中沢 緑, 長谷川武夫, 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 ^{99m}Tc 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, 小島通真, 村瀬登志彦, 奥野裕康, 他: アシロ糖タンパク—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
- 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
- Galli G, Maini CL, Orland P, Cobelli C, Thomaset K, Deleide G, et al: A radiopharmaceutical for the study of the liver: ^{99m}Tc -DTPA-ASIALO-OROSOMUCOIDO II: Human dynamic and imaging studies. *J Nucl Med Allied Sci* **32**: 117-126, 1988
- Bossuyt A, De Geeter F, Jacobs A, Camus M, Thornback JR: 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
- 水本龍二, 野口 孝: 肝機能予備力と手術危険度. *肝胆脾* **3**: 887-895, 1981
- 水本龍二: 肝臓外科における手術危険度と手術適応の拡大. *日消外会誌* **23**: 2175-2184, 1991
- Moreno AH, Burchell AR, Rousselot LM: Portal blood flow in cirrhosis of the liver. *J Clin Invest* **46**: 436-445, 1967
- Graszmán RJ: The measurement of the liver blood flow using clearance technique. *Hepatology* **3**: 1039-1040, 1983
- Sarper R, Fajman WA, Ryoins EB, Henderson JM, Tarcan YA, Galambos JT: A noninvasive method for measuring portal venous/total hepatic blood flow by

- hepatosplenic radionuclide angiography. *Radiology* **141**: 179–184, 1981
- 18) 柿本隆生: 水素クリアランス法による肝局所血流量の研究. *日消病会誌* **79**: 2267–2276, 1982
- 19) 森安史典, 西田 修, 伴 信之, 川崎俊彦, 木村 達, 玉田 尚, 他: 各種肝疾患における門脈血流量の測定——超音波パルスドップラー複合装置による定量的測定——. *肝臓* **26**: 208–214, 1985
- 20) 玉田 尚, 森安史典, 小野成樹, 梶村幸三, 宋 泰成, 木村 達, 他: 磁気共鳴映像 (MRI) による門脈血流測定の検討——Direct Bolus Injection 法の使用——. *日消誌* **86**: 1654–1660, 1989
- 21) 川本智章, 井戸健一, 高橋仁志, 寺田智彦, 堀口正彦, 木村 健, 他: レーザードップラー法による肝組織血流測定の基礎的研究. *日レーザー医学会誌* **5**: 615–618, 1985
- 22) Ha-Kawa SK, Tanaka Y: A quantitative model of Technetium-99m-DTPA-galactosyl-HSA for assessment of hepatic blood flow and hepatic binding receptor. *J Nucl Med* **32**: 2223–2240, 1991
- 23) 河 相吉, 小島通真, 田中敬正: ^{99m}Tc -DTPA-galactosyl-human serum albumin のコンパートメントモデル解析. *核医学* **29**: 203–211, 1992
- 24) 井戸健一, 寺田友彦, 川本智章, 高橋仁志, 堀口正彦, 木村 健, 他: レーザードップラー法による犬肝組織血流の検討. *肝臓* **26**: 215–221, 1985
- 25) Schenk W, McDonald JC, McDonald K: Direct measurement of hepatic blood flow in surgical patients. *Ann Surg* **156**: 463–471, 1962
- 26) Steegmuller KW, Marklin HM, Hollis HW: Intraoperative hemodynamic investigation during porta-caval shunt. *Arch Surg* **119**: 269–273, 1984
- 27) 工藤正俊, 藤堂彰男, 池窪勝治, 福井俊彦, 櫻田博史, 伊吹康良, 他: 肝細胞膜表面 asialo glycoprotein 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
- 28) 鳥塚莞爾, 河 相吉, 工藤正俊, 北川真一, 久保田佳嗣, 田中敬正, 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
- 29) 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

Summary

Evaluation of Hepatic Blood Flow Using ^{99m}Tc -GSA in Rats with Hepatic Blood Flow Manipulation

Etsuo HIRAGUCHI

Second Department of Surgery, Hokkaido University School of Medicine, Sapporo, Japan

Blood clearance and hepatic uptake parameters of ^{99m}Tc -DTPA-galactosyl human serum albumin (^{99m}Tc -GSA) were evaluated in two groups of rats, normal liver group and CCl_4 induced chronic liver injury group. In each group, four subgroups were classified as follows: simple laparotomy (LAP), hepatic artery ligation (HAL), portal vein ligation (PVL) and both hepatic artery and portal vein ligation (HAL + PVL). ^{99m}Tc -GSA was intravenously injected ($50 \mu\text{g}/100 \text{ g}$ B.W.) to rats. Heart and liver were targetted as region of interest and time activity curves (TACs) were obtained. The blood clearance parameters (HH4 and Kd) and the hepatic uptake parameters (LHL4 and Ku) were calculated from these TACs. In normal liver group, the mean HH4 of LAP was significantly different from those of PVL and HAL + PVL. Similarly, the

other three parameters (LHL4, Kd and Ku) of LAP were significantly different from those of PVL and HAL + PVL. CCl_4 induced chronic liver injury group showed significant difference on all four parameters in four subgroups. Hepatic tissue blood flow rates (HTBFR) calculated by Laser Doppler flowmeter correlated well with ^{99m}Tc -GSA parameters in both groups. These results suggest that ^{99m}Tc -GSA is useful to estimate hepatic blood flow not only in rats with normal liver, but also in rats with CCl_4 induced chronic liver injury.

Key words: ^{99m}Tc -DTPA-galactosyl human serum albumin (^{99m}Tc -GSA), CCl_4 induced chronic liver injury, Hepatic tissue blood flow, Hepatic artery ligation, Portal vein ligation.