

《原 著》

^{99m}Tc-galactosyl serum albumin の血中消失補正肝摂取率 LHL/HH の肝機能指標としての有用性

河 相吉* 菅 豊* 池田 耕士* 永田 憲司*
村田 貴史* 田中 敬正*

要旨 185 MBq/3 mg の ^{99m}Tc-galactosyl serum albumin (GSA) 肝シンチによる肝機能評価の指標として血中消失補正肝摂取率 LHL/HH を算定した。^{99m}Tc-GSA の 3 つの比率指標である肝摂取率 LHL15, 血中消失率 HH15, 両者の商 LHL/HH を血中停滞率 (%ID15), CTC スコアによる肝疾患重症度と比較検討した。対象は 78 例の慢性肝疾患患者である。LHL15 は %ID15 の低値域では平坦相を形成するために、両者は直線相関を示さなかった。これに対して、LHL/HH は %ID15 の変動と全区間に於いて良好な直線近似を示した。重症度別の比較では、機能正常群と軽症群間では LHL/HH ($p < 0.001$) は LHL15 ($p = 0.005$) よりも強い有意差を示し、また軽症群と中等症群間では HH15 ($p = 0.07$) が有意でなかったのに対し、LHL/HH ($p = 0.032$) は有意差を示した。LHL/HH は特別な解析手順を必要とせずに簡便に算出でき、血中消失率と肝摂取率の両者を一元化した動態指標とみなすことができ、^{99m}Tc-GSA を用いた肝機能評価を行う上で有用と考えられた。

(核医学 30: 1333-1339, 1993)

I. はじめに

^{99m}Tc-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 (GSA) は肝細胞膜に特異的に存在するアシアロ糖タンパク (ASGP) との受容体結合を集積機序とする新しい肝シンチグラフィ製剤である。^{99m}Tc-GSA が従来のコロイド肝シンチ製剤と大きく異なる特徴はその血中消失、肝摂取が ASGP 受容体の変動ときわめて密な対応関係を示す^{1,2)} ことであり、この点から、本検査においては肝のイメージングだけではなく、投与した薬剤の動態指標を算出することが重要である。GSA の動態指標としては指數関数近似^{3~6)}、コンパートメント解析^{7~9)} などが報告されているが、特別な解析プログラムを必要とし、一般に広

く普及するまでには至っていない。臨床検査において用いられた LHL15, HH15 は心臓、肝臓の時間放射能曲線の 2 点のカウント値だから簡便に算出できる利点があり、重症度別の有意差も認められている^{10,11)}。しかし、両者の内部相関をみると LHL15 は肝機能良好域で、HH15 は機能不良域での判別能が低い特性があり、正常から重症まですべての症例の機能指標として用いるには両者をともに考慮することが必要となる。そこで著者は、LHL15 を HH15 で除することにより血中消失補正肝摂取率の指標として両者を一元化した LHL/HH の算出を試み、^{99m}Tc-GSA の血中停滞率との相関および肝障害重症度群別分布について検討を行ったので報告する。

II. 対象と方法

1. 対象

慢性肝疾患および肝腫瘍患者 78 例 (男性 55 例、女性 23 例) で、年齢は 19 から 80 歳 (平均 58.8 歳) である。症例の内訳は、慢性肝炎、肝硬変で

* 関西医科大学放射線科

受付: 5 年 5 月 31 日

最終稿受付: 5 年 7 月 28 日

別刷請求先: 大阪府守口市文園町 1 (番 570)

関西医科大学放射線科

河 相吉

肝癌を有さないものが14例、肝癌を合併するものの54例、転移性肝癌もしくはその疑いで検査が施行され、肝機能的には異常を認めなかつたものが10例であり、これを重症度別評価における対照群とした。

2. 方 法

全例仰臥位にて一側肘静脈より^{99m}Tc-GSAを急速注入した。投与直後から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 GCA-90B(東芝製)を用いて、マトリックス 64×64 、10秒/フレームの条件下で30分間のデータ収集を行つた。心臓および肝臓全体に関心領域(ROI)を設定し、時間放射能曲線を作成した。ROI内のカウントから、既報¹⁰⁾のごとくGSAの血中消失の指標としてHH15(3分後に対する15分後の心臓(H)のカウント比:H15/H3)を、肝集積の指標としてLHL15(15分後における心臓(H)+肝臓(L)に対する肝臓のカウント比:L/(H+L))を求めた。次にHH15に対するLHL15の比を血中消失補正肝摂取の指標 LHL/HHとして算出した。血中^{99m}Tc-GSAの血中濃度(% dose)の算定は既報⁴⁾に示すごとく、肺野曲線をバックグラウンドとして除去後の心曲線の2-30分値を2つの指数関数和 $y(t) = A_1 \times e^{-k_1 t} + A_2 \times e^{-k_2 t}$ に回帰させ、時間0に外挿したy軸切片値を投与量に相当する100%とし、これに対する15分後の値を血中停滞率(%ID15)とした。

3. 統計学的処理

LHL15, HH15, LHL/HHと%ID15間に相関

については1次回帰のほかに2,3次回帰式でも評価した。CTC Pughスコア¹²⁾に基づく重症度別にみた各指標の平均と標準偏差の群別有意差検定についてはStudent's t testを用い $p < 0.05$ 以下を有意とした。

III. 結 果

1. 重症度別の LHL15, HH15, LHL/HH の分布

CTC Pughスコアの算定が可能であった57例についてスコアが5,6をMild, 7-9をModerate, 10-15をSevereとして分類し、これに基づいたLHL15, HH15, LHL/HHの平均と標準偏差をTable 1に示す。ControlとMild間はいずれの指標も有意であったが、LHL/HHはLHL15よりも良好な有意差を示した。MildとModerate間ではHH15は有意でなかったのに対してLHL15とLHL/HHは有意であった。ModerateとSevere間においてはいずれの指標も有意差を認めなかつた。

2. LHL15とHH15の関係

LHL15とHH15の関係は有意な逆相関を示したが($r = -0.876, p < 0.001$)その関係は直線的ではなかつた(Fig. 1)。曲線回帰での相関係数は $r = 0.949$ (2次), $r = 0.964$ (3次)と3次回帰においてより良好な近似が得られた。両者を比較すると肝機能障害の軽度域ではLHL15の変動はHH15のそれに比べて小さく、重症域では逆にHH15の変動はLHL15のそれに比べて小さかつた。

Table 1 Correlation of LHL15, HH15, and LHL/HH with the severity of chronic liver disease

Severity	n	LHL15		HH15		LHL/HH	
		Mean \pm S.D.		Mean \pm S.D.		Mean \pm S.D.	
Control	10	0.949 \pm 0.014		0.530 \pm 0.042		1.802 \pm 0.167	
Mild	37	0.888 \pm 0.060	$p = 0.005$	0.658 \pm 0.042	$p < 0.001$	1.400 \pm 0.310	$p < 0.001$
Moderate	6	0.808 \pm 0.089	$p = 0.007$	0.752 \pm 0.089	$p = 0.070$	1.099 \pm 0.263	$p = 0.032$
Severe	4	0.700 \pm 0.048	$p = 0.060$	0.838 \pm 0.029	$p = 0.104$	0.837 \pm 0.082	$p = 0.095$

n: Number of patients

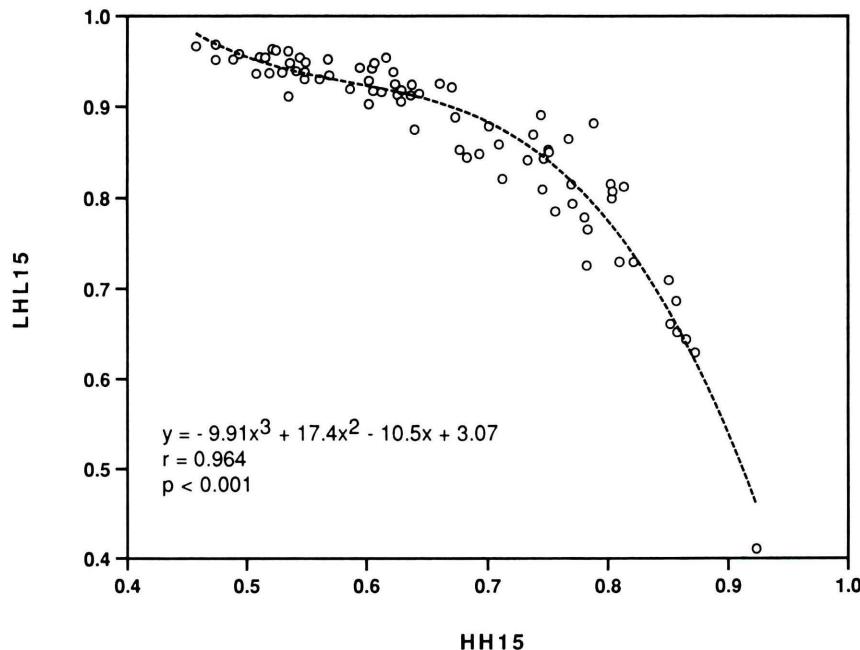


Fig. 1 Correlation between LHL15 and HH15. These two parameters show a nonlinear, inverse correlation.

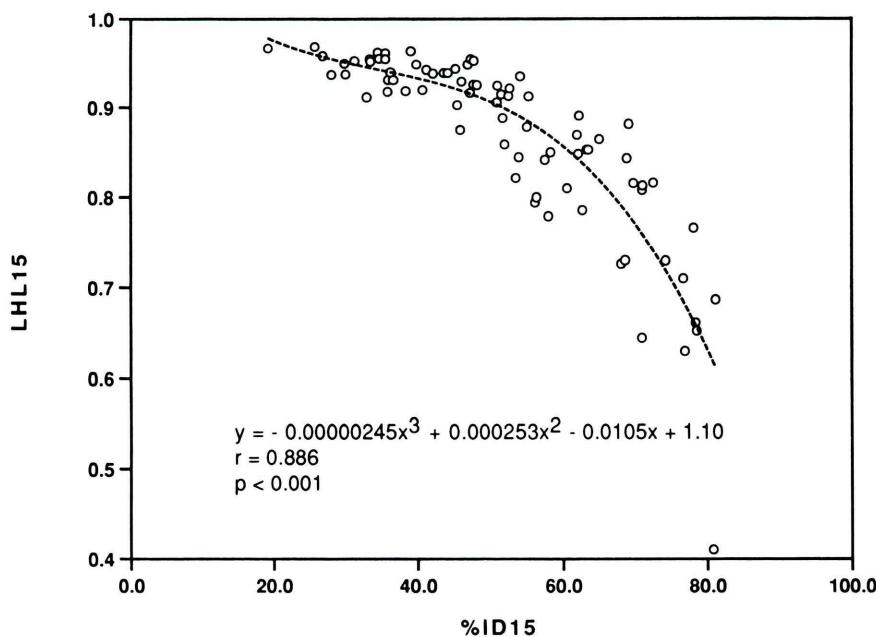


Fig. 2 Correlation between LHL15 and blood retention rate of ^{99m}Tc -GSA at 15 min after injection. LHL15 forms a plateau phase in the lower-value range for blood retention rate.

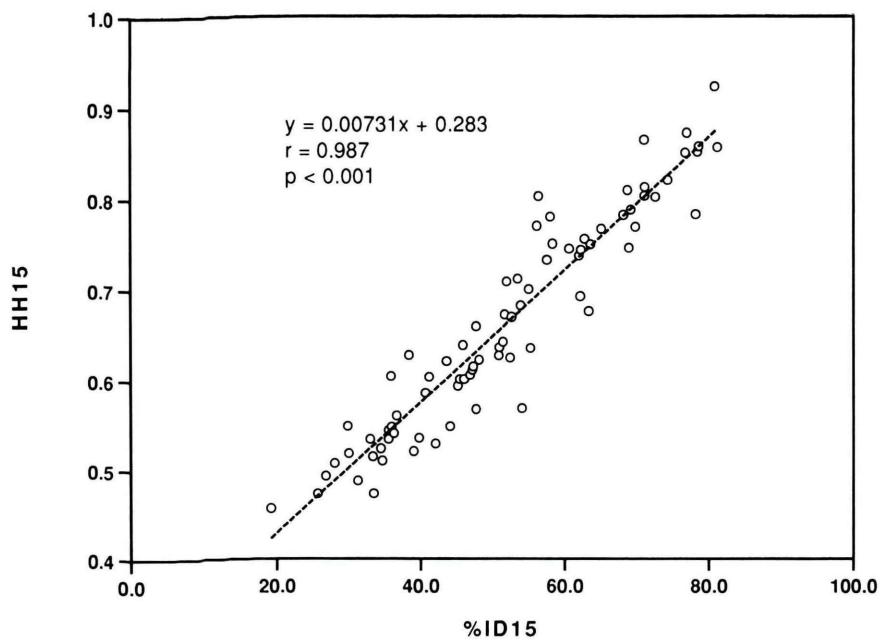


Fig. 3 Correlation between HH15 and blood retention rate of ^{99m}Tc -GSA at 15 min after injection. HH15 shows a markedly high, linear correlation with blood retention rate.

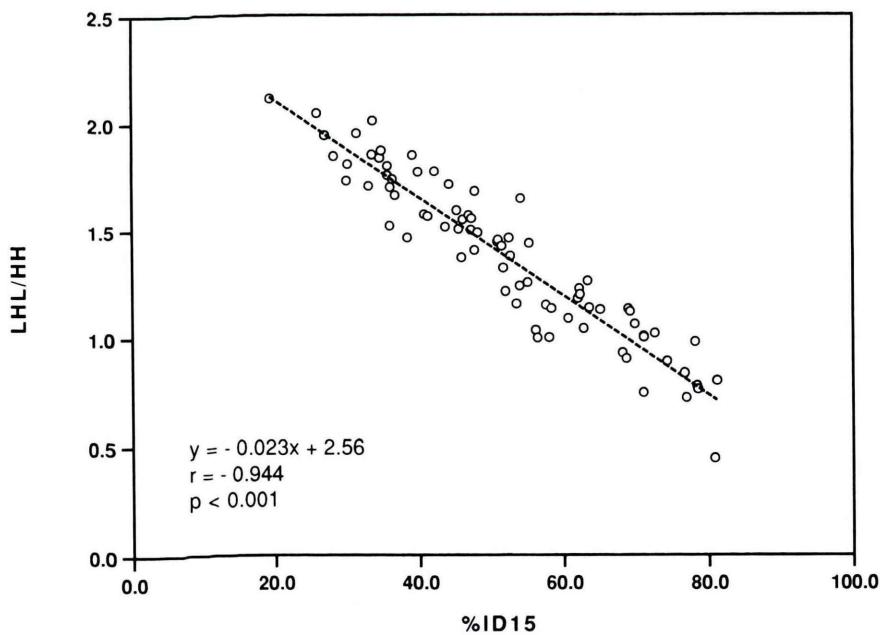


Fig. 4 Correlation between LHL/HH and blood retention rate of ^{99m}Tc -GSA at 15 min after injection. LHL/HH shows a high linear, inverse correlation with blood retention rate.

3. LHL15, HH15, LHL/HH と %ID15 の関係

LHL15 と %ID15 の関係は有意な逆相関を示したが ($r = -0.824$, $p < 0.001$) %ID15 が 50% 以下の低値域ではその減少に比して LHL15 の増加は軽微なため、全体の分布を直線で回帰させることは困難であった。曲線回帰での相関係数は $r = 0.881$ (2 次), $r = 0.886$ (3 次) と、3 次回帰においてさらに良好な近似が得られた (Fig. 2). HH15 と %ID15 の関係は良好な直線的相関 ($r = 0.987$, $p < 0.001$) を示した (Fig. 3). LHL/HH と %ID15 の関係は有意な逆相関 ($r = -0.892$, $p < 0.001$) を示し、相関係数は 3 次までのいずれの回帰式でも同一であり、全範囲にわたって直線で良好な近似を得ることができた (Fig. 4).

IV. 考 察

^{99m}Tc-GSA の時間放射能曲線の解析方法のうち簡便に算出できる指標として、工藤らは肝／(心+肝) 比¹³⁾を用い、その後第 2 相、第 3 相臨床試験の報告でも肝摂取率の指標としての LHL15 が、血中消失率の指標としての HH15 とともに検討され、いずれも肝機能重症度別の有意差を認めた^{10,11)}.

臨床試験での LHL15 と HH15 の関係をみると両者は直線的な対応を示さず、肝機能高度障害領域では HH15 が、反対に軽度障害領域では LHL15 の変動が乏しく、今回の著者らの結果もこれと合致するものであった。臨床試験での慢性肝炎の非活動性と活動性群間の比較では HH15 は有意であったのに対し LHL15 は有意ではなく、LHL15 が HH15 に比して機能良好域においては判別能に劣ることを示した¹¹⁾。同様な傾向は工藤らの報告でもみられる¹⁴⁾。肝硬変に比して肝機能上軽症である慢性肝炎などでは、肝予備能指標である血清アルブミンなどの異常はみられず、この点から軽症域においても高い判別能を持つ指標は、^{99m}Tc-GSA の有用性を発揮する上で重要と考えられる。

%ID15 が 50% 以下の機能良好域において LHL15 がこれと対応した変動を示し得なかった

理由は LHL15 の分母 (H + L) を投与量相当のカウントとして設定している点に起因しているといえよう。心血液プールの容量は通常、約 500 ml まであり、心の ROI から得られるカウント値は 3-4 L に及ぶ全循環血液中の ^{99m}Tc-GSA 量の一部分を示しているにすぎないことは明らかである。すなわち H15 は血液中に残存する ^{99m}Tc-GSA の一部分でありこれと L15 との和を全投与量に相当する値とみなすことには無理がある。とりわけ血中濃度が低下している機能良好例では H15 のカウントが少なくなるために LHL15 と %ID15 の対応変化が小さくなると考えられる。

LHL15 のこの問題点を改善するために今回著者らは HH15 で除することにより、つまり 3 分から 15 分までの ^{99m}Tc-GSA の血液中からの消失速度を肝摂取率に盛り込んだ指標として LHL/HH を算定した。この指標は生理的絶対値としての意味は持たないものの、%ID15 と良好な直線相関を示し、血中停滞率を強く反映する。また本指標は HH15 で LHL15 を除することにより機能良好域で LHL15 と比べより鋭敏に機能を反映し、一方、機能不良域でも肝機能の弁別能が損なわれないことを明らかにした。^{99m}Tc-GSA の血中停滞率絶対値の肝機能評価指標としての有用性をすでに著者らは報告¹⁵⁾しているが、採血の侵襲性と試料のカウント測定の煩雑さはいなめない。無採血で血中停滞率を算出する方法⁴⁾にはソフトウエアプログラムを用いた手順が必要となる。これに対し LHL/HH は時間放射能曲線の 3 点のカウントの四則演算のみで算出できる簡単な指標でありながら、広い範囲に及ぶ機能障害に対して良好な判別能を示した。^{99m}Tc-GSA の血中停滞率は受容体と結合した量の残り成分とみなすことができる。%ID15 と直線的な逆相関が得られたことから、LHL/HH は ^{99m}Tc-GSA の肝摂取率を反映した指標とみることができる。よって患者の LHL/HH とその正常平均値 1.802 の比をとれば、健常者を 100% としてみた場合の肝摂取量、すなわち肝機能総量を % 量で表現することも容易となり、個体間の比較や同一人での変動比較が感覚的に把握し

易く、患者にも説明しやすい利点があることを著者らは強調したい。今後さらに、健常者間での年齢別や性別における LHL/HH の分布変動を検討することも必要と考えられる。

中等一重症群間での LHL/HH は相違はあるものの有意差を認めなかつた。これは今回の対象例に黄疸や腹水を伴うような高度重症例が少なかつたことが主因と考えられ、さらに多数例での検討が必要と思われる。

$^{99m}\text{Tc-GSA}$ の動態指標として LHL/HH は肝摂取と血中消失を一元化したものとみなすことができ、LHL15 と HH15 を個々に比較対比する煩雑さから逃れられる利点があり、さらに他の肝機能検査や重症度別の比較、同一人での経時的変化をみるとうえでの簡便化をはかることもできると考えられる。

V. 結 語

慢性肝疾患患者 78 例に $^{99m}\text{Tc-GSA}$ を用いた肝シンチグラフィを行い、動態指標の検討を行つた。

1) GSA の肝摂取指標 LHL15 は血中停滞率とは直線的な対応を示さず、その回帰には曲線近似が必要であった。

2) GSA の血中消失肝摂取率 LHL/HH は血中停滞率と直線的な対応を示した。

3) 肝障害重症度別にみた血中消失肝摂取率 LHL/HH は、機能正常一軽症群間では LHL15 よりも、軽症一中等症群間では HH15 よりも高い判別能を示し、両者を一元化した指標として有用と考えられた。

文 献

- 1) 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ー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
- 2) 羽間 弘, 河 相吉, 久保田佳嗣, 小島通真, 村瀬 登志彦, 奥野祐康, 他: アシアロ糖タンパクー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
- 3) Bossuyt A, De Geeter F, Jacobs A: Initial clinical experience with a new kit formulation of $^{99m}\beta$ -galactosylated albumin for functional hepatic imaging. Nucl Med Commu 11: 469-475, 1990
- 4) 河 相吉, 小島通真, 菅 豊, 黒川弘晶, 板垣 康, 田中敬正: 曲線回帰法による $^{99m}\text{Tc-DTPA-galactosyl-human serum albumin}$ の血中濃度評価. 核医学 28: 425-428, 1991
- 5) 河 相吉, 小島通真, 田中敬正, 北川真一, 久保田 佳嗣: 慢性肝障害症例に於ける $^{99m}\text{Tc-galactosyl serum albumin}$ の曲線回帰法による血中濃度評価. 肝臓 32: 432-433, 1991
- 6) 福井弘幸, 柏木 徹, 笠原彰紀, 平松直樹, 松永 隆, 尾下正秀, 他: $^{99m}\text{Tc-Galactosyl-human serum albumin}$ 肝シンチグラフィを用いた肝機能評価の有用性の検討. 核医学 28: 1333-1341, 1991
- 7) Vera DR, Krohn KA, Scheibe PO, Stadnik RC: Identifiability analysis of an in vivo receptor-binding radiopharmacokinetic system. IEEE Trans Biomed Eng; BME-32: 312-322, 1985
- 8) Galli G, Maini CL, Orlando P, Cobelli C, Thomaset K: A radiopharmaceutical for the study of the liver: $^{99m}\text{Tc-DTPA-asialo-orosomucoid}$. II: Human dynamic and imaging studies. J Nucl Med Allied Sci 32: 117-126, 1988
- 9) Ha-Kawa SK, Tanaka Y: A quantitative model of technetium-99m-DTPA-galactosyl-HSA for the assessment of hepatic blood flow and hepatic binding receptor. JNM 32: 2233-2240, 1991
- 10) 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 $^{99m}\text{Tc-GSA}$ の第2相臨床試験. 核医学 29: 85-95, 1992
- 11) 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: 新しい肝機能イメージング剤 $^{99m}\text{Tc-GSA}$ の第3相臨床試験——多施設による検討——. 核医学 29: 159-181, 1992
- 12) Pugh RNH, Murray-Lyon IM, Dawson JL, Pietroni MC, Williams R: Transection of the esophagus for bleeding esophageal varices. Br J Surg 60: 646-649, 1973
- 13) 工藤正俊, 篠堂彰男, 池窪勝治, 日野 恵, 伊藤秀臣, 山口晴二, 他: 肝細胞膜レセプター結合性薬剤 $^{99m}\text{Tc-Galactosyl Neoglycoalbumin}$ 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
- 14) 工藤正俊, 池窪勝治, 篠堂彰男, 三村 純, 岡部純弘, 横田博史, 他: レセプターイメージングによる肝機能評価——臨床的有用性の検討——. 日消誌 89: 1349-1359, 1992
- 15) 河 相吉, 中西佳子, 小島通真, 田中敬正, 北川 真一, 久保田佳嗣, 他: $^{99m}\text{Tc-DTPA-galactosyl-human serum albumin}$ を用いたアシアロ糖タンパク受容体肝シンチグラフィの臨床応用. 日医放 51: 1489-1497, 1991

Summary

Usefulness of Blood Disappearance Corrected Hepatic Uptake Ratio (LHL/HH) as a Hepatic Functional Index Using 99m Tc-Galactosyl Serum Albumin

Sang Kil Ha-KAWA, Yutaka SUGA, Koshi IKEDA, Kenji NAGATA,
Takashi MURATA and Yoshimasa TANAKA

Department of Radiology, Kansai Medical University, Osaka

The authors introduced blood disappearance corrected hepatic uptake ratio (LHL/HH) as an index of hepatic function using 185 MBq/3 mg of 99m Tc-galactosyl serum albumin (GSA). Three ratio parameters, the hepatic uptake ratio (LHL15), blood disappearance ratio (HH15), and LHL15 divided by HH15 (LHL/HH) were evaluated with percent injected dose of 99m Tc-GSA in blood at 15 min after injection (%ID15) and hepatic functional severity graded by Child-Turcotte criteria score. Seventy eight patients with chronic liver disease were studied. There was a poor linear correlation between the LHL15 and %ID15, because the LHL15 formed a plateau phase in the lower-value range for %ID15. In contrast, LHL/HH showed an excellent linear correlation with

%ID15 in its whole range. In the comparison with the clinical functional severity, LHL/HH gave a more highly significant difference ($p<0.001$) than LHL15 ($p=0.005$) between the normal and mild dysfunction groups and gave a significant difference ($p=0.032$) between the mild and moderate groups, in which HH15 showed no meaningful difference ($p=0.07$). This index is obtained with no difficult procedures and can be regarded as a unified parameter for hepatic uptake and blood disappearance. It is hoped that LHL/HH will prove useful in the diagnosis of hepatic functional severity using 99m Tc-GSA.

Key words: Liver scintigraphy, Asialoglycoprotein, Liver function, Radiopharmaceuticals.