Table 1 LHL₁₅ and HH₁₅ values by diseases

Liver diseases	N	LHL ₁₅	HH ₁₅
Liver cirrhosis	10	0.83±0.08	0.74±0.10
Chronic hepatitis	8	0.88±0.05	0.63±0.10
Dysfunction	3	0.94±0.02	0.59±0.10

mean±SD, *: p<0.01

Table 2 LHL₁₅ and HH₁₅ values by Child-Turcotte criteria score

CTC score	N	LHL ₁₅	HH ₁₅
≤7	17	0.89±0.06	0.65±0.10
≥8	4	0.76±0.02	0.81±0.04

mean±SD, *: p<0.01

Table 3 Correlation of HH₁₅ and LHL₁₅ with conventional laboratory tests

Index	ICGR ₁₅ * ¹	Alb* ²	PT* ³	HPT* ⁴	ChE* ⁵
LHL ₁₅	r -0.904	0.797	-0.891	0.759	0.728
	p <0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
HH ₁₅	r 0.807	-0.763	0.781	-0.611	-0.715
	p <0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01

*¹ ICGR₁₅: serum ICG value of 15 min, *² Alb: serum albumin, *³ PT: prothrombin time, *⁴ HPT: hepaplastin test, *⁵ ChE: cholinesterase

Table 4 Correlation of HH₁₅ and LHL₁₅ with colloid liver scintigraphy (n=18)

Index		Colloid liver scintigraphy S/L ratio* ¹	BM/BKG* ²
LHL ₁₅	r	-0.716	-0.486
	p	<0.01	<0.05
HH ₁₅	r	0.675	0.521
	p	<0.01	<0.05

*¹ S/L ratio: spleen liver ratio, *² BM/BKG: bone marrow background ratio

肝硬変群, 慢性肝炎群, 軽症肝機能障害群の3群において比較したところ, 肝障害の進行に伴って LHL₁₅ は低値を, HH₁₅ は高値を示した。肝硬変群の LHL₁₅ は軽症肝機能障害群に対し有意に低値を, また肝硬変群の HH₁₅ は慢性肝炎群, 軽症肝機能障害群の両者に対して有意に高値を示した。

3・2 CTC score との比較 (Table 2)

対象は CTC score 8 以上の中等症 4 例, 7 以下の軽

症 17 例に分類されたが, 中等症のものは軽症のものに比較して, LHL₁₅ は低値を, HH₁₅ は高値を示し, いずれも有意差を示した。

3・3 肝機能検査諸値との比較 (Table 3)

LHL₁₅, HH₁₅ ともに ICG 15 分値, 血清アルブミン値, 血中プロトロンビン時間, ヘパプラスチンテスト, コリンエステラーゼと良好な相関を示し, とくに ICG 15 分値とは最も良い相関を示した。このほか, 血清ビリルビン値, 血清 GOT 値, 血清 GPT 値, 血清 LDH 値とは有意な相関は認められなかった。

3・4 コロイド肝シンチグラフィとの比較 (Table 4)

画像の視覚的比較では, ^{99m}Tc-GSA および ^{99m}Tc-phytate の肝内分布は 21 例全例でほぼ同一であり, 明らかな違いは認められなかった。また, ^{99m}Tc-phytate 肝シンチグラムより算出した S/L 比は HH₁₅, LHL₁₅ とは弱い相関を示したが, BM/BKG 比はいずれとも有意な相関は示さなかった。

4. 考 察

肝臓の画像診断は, X線 CT, 超音波, MRI の発展によって肝シンチグラフィの活躍の場はごく限られてきている。すなわち, 肝内占拠性病変の検出に関する意義は減少し, むしろ画像による肝機能評価としての役割が大きくなってきている。従来の肝シンチグラフィは放射性コロイドが肝臓のクッパー細胞に貪食されることを利用した方法が主流であり, 画像のパターンと肝機能が乖離する症例が少なからず見られた。一方, 肝細胞表面の ASGPR と結合するイメージング剤は合成糖蛋白 galactosyl-neoglycoalbumin (NGA) や⁷⁾, 天然のアシアロオロソムコイドを用いた試み⁸⁾ がすでに報告されているが, ^{99m}Tc-GSA も同様に ASGPR と特異的に結合する。ASGPR は血中アシアロ糖蛋白を認識し生体内蛋白の処理機構に関与しており, また, 種々の肝障害においてその量の変動し, アシアロ糖蛋白の血中濃度が上昇することが報告されている^{3), 4)}。このことから, ^{99m}Tc-GSA の肝臓への取込みおよび血

中クリアランスを測定することは肝細胞機能の評価に有用と考えられる。

今回われわれは慢性肝障害における ^{99m}Tc -GSA の肝機能評価の有用性について検討した。肝摂取率の指標にはLHL₁₅を, 血中クリアランスの指標にはHH₁₅を用いた。疾患群間の検討では, 肝硬変群, 慢性肝炎群, 軽症肝機能障害群の3群に分類して比較したところ, LHL₁₅は肝障害の進行に伴って低下, HH₁₅は増加の傾向を認めた。また, CTC score では, 対象は score 7 以下の軽症群, score 8 以上の中等症群の2群に分類され, 中等症群においてLHL₁₅は有意に低下を, HH₁₅は有意に高値を示した。これらの結果より, 肝機能障害では ^{99m}Tc -GSA の肝臓への取込みの低下および血中クリアランスの遅延が見られ, その程度は肝障害の進行および重症化に伴って大きくなる傾向が認められた。

現在行われている肝機能検査値との相関の検討では, LHL₁₅, HH₁₅ともにICG 15分値と最も良い相関を示し, 血清アルブミン値, プロトロンビン時間, ヘパラスチンテスト, コリンエステラーゼとも比較的良好な相関を示した。この結果から ^{99m}Tc -GSA は肝機能評価に有用と考えられた。

^{99m}Tc -phytate を用いた肝シンチグラムとの画像による比較では肝内RI分布はほぼ同様であったが, 両者の集積機序は異なることから, さらに症例を増やした場合には肝内分布状態に乖離を生じる可能性がある。

^{99m}Tc -phytate 肝シンチグラムによる肝障害の程度の指標としてS/L比, BM/BKG比を算出しLHL₁₅, HH₁₅との相関を検討したが, S/L比が弱い相関を示したのみで, 肝細胞の状況が必ずしも網内系細胞の状態には反映されていないと考えられた。

^{99m}Tc -GSA のもたらす情報が何を反映しているのかについてはいまだ充分解明されたとは言えない。現在, 肝臓への集積, 血中クリアランスの経時的变化をコンパートメントモデル等を用いて解析が進められており, ASGPR量の定量化, 肝血流量の推定が可能となれば肝疾患患者の診断, 治療法の選択, 治療効果の判定等に有用な情報が得られるものと思われる。

5. ま と め

^{99m}Tc -GSA の慢性肝疾患の肝機能評価における有用性について検討した。

(1) 疾患群間の検討では, 肝障害の進行に伴ってHH₁₅は高値を, LHL₁₅は低値を示した。

(2) CTC score では中等症では軽症に比較して, LHL₁₅が有意に低値を, HH₁₅が有意に高値を示した。

(3) 肝機能検査との比較では, LHL₁₅とHH₁₅のいずれもICG 15分値と最も良く相関した。

(4) コロイド肝シンチグラムとの比較ではS/L比, BM/BKG比との相関は弱く, 異なる情報を与えてくれるものと考えられた。

以上の結果より, ^{99m}Tc -GSA による肝シンチグラフィは肝機能評価に有用と考えられたが, この臨床的意義についてはさらに検討が必要と考えられた。

本論文の要旨は第31回日本核医学会総会(平成3年10月, 松山市)にて発表した。

^{99m}Tc -GSA を提供いただいた(株)日本メジフィジックスに感謝いたします。

文 献

- 1) 久保田佳嗣, 小島通真, 羽間 弘, 河 相吉, 中沢 緑, 西山 豊, 中川三郎, 村瀬登志彦, 奥野裕康, 内藤雄二, 鷲野弘明, 長谷川武夫, 沢村隆也, 田代 裕, 田中敬正, 塩崎安子, 鮫島美子: 核医学, **23**, 899-905 (1986)
- 2) Pricer, W.E. and Ashwell, G.: *J. Biol. Chem.*, **246**, 4825-4833 (1971)
- 3) Sawamura, T., Nakada, H., Hazama, H., Shiozaki, Y., Sameshima, Y. and Tashiro, Y.: *Gastroenterology*, **87**, 1217-1221 (1984)
- 4) Marshall, J.S., Green, A.M., Pensky, J., Williams, S., Zin, A. and Carlson, D.M.: *J. Clin. Invest.*, **54**, 555-562 (1974)
- 5) 一矢有一, 駕海良彦, 鴨井逸馬, 井本 武, 平田秀紀, 塩崎 宏, 松浦啓一: 核医学, **17**, 1285-1292 (1980)
- 6) Christensen, E., Schlichting, P., Fauerholdt, L., Gluud, C., Andersen, P.K., Juhl, E., Poulsen, H., Tygstrup, N. and the Copenhagen Study Group for Liver Disease: *Hepatology*, **4**, 430-435 (1984)
- 7) Vera, D.R., Stadalnik, R.C. and Krohn, K.A.: *J. Nucl. Med.*, **26**, 1233-1242 (1985)
- 8) Galli, G., Maini, C.L., Orlando, P., Cobelli, C., Thomaset, K., Deleide, G. and Valle, G.: *J. Nucl. Med. Allied Sci.*, **32**, 117-126 (1988)

Abstract

Evaluation of the Liver Function for Patients with Chronic Liver Damage Using ^{99m}Tc -Galactosyl Human Serum Albumin. Masayuki SASAKI, Tomonori YOSHIKAI, Yuichi ICHIYA, Yasuo KUWABARA, Makoto OTSUKA, Toshimitsu FUKUMURA, Kouji MASUDA and Shigeru SAKAMOTO*: Department of Radiology, *Third Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, Kyushu University, 3-1-1 Maidashi, Higashi-ku, Fukuoka-shi 812, Japan.

^{99m}Tc -Galactosyl human serum albumin (^{99m}Tc -GSA) is a new liver imaging radiopharmaceutical which specifically binds to the asialoglycoprotein-receptor on the liver cell membrane.

We investigated the usefulness of ^{99m}Tc -GSA

for evaluation of the liver function in patients with chronic liver damage. We calculated LHL_{15} for the index of hepatic uptake and HH_{15} for the index of clearance. In patients with liver cirrhosis, LHL_{15} value was higher and HH_{15} value was lower than those of other groups. Both decrease in LHL_{15} value and increase in HH_{15} value were correlated with the severity of the liver damage. Significant correlation was also observed between the prolongation of ICG clearance and both decrease in LHL_{15} value and increase in HH_{15} value.

In conclusion, these findings indicate that ^{99m}Tc -GSA can be a useful agent for evaluation of the liver function in patients with chronic liver damage.

(Received November 21, 1991)