



99mTc-GSAにおける新しい体内動態解析法 : 2コンパートメントモデル解析を用いて

野村, 曜子
山崎, 克人
河野, 通雄

(Citation)

神戸大学医学部紀要, 58(4):239-245

(Issue Date)

1998-03

(Resource Type)

departmental bulletin paper

(Version)

Version of Record

(URL)

<https://hdl.handle.net/20.500.14094/00177400>



^{99m}Tc -GSA における新しい体内動態解析法

— 2 コンパートメントモデル解析を用いて —

神戸大学医学部放射線医学講座

野村曜子・山崎克人・河野通雄

(平成10年1月22日)

要 約

^{99m}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}Tc -GSA) は、肝実質細胞のアシアロ糖蛋白受容体結合性肝シンチグラフィ製剤である。

この ^{99m}Tc -GSA の新しい体内動態解析法を考案した。

本法では ^{99m}Tc -GSA は血中と肝の間で双方向の移動のみ存在するとし、全血液と肝の二つのコンパートメントとそれぞれの速度定数 k_1 (血液→肝), k_2 (肝→血液) の二つのパラメータからなる2コンパートメント2パラメータモデルを設定し、各コンパートメントの微分方程式を解いた。更に心、肝の時間放射能曲線を解析し、 k_1 , k_2 を算出した。その結果 k_1/k_2 は肝に対する ^{99m}Tc -GSA の結合能を表す指標となった。また理論的的最大肝摂取量として VLmg ($\text{mg}/3\text{mgGSA}$) を定義した。次に肝障害が疑われた6例を対象として従来の指標 (HH15, LHL15, LHL/HH, LU15) と2コンパートメント2パラメータモデルに基づく k_1 , k_2 , k_1/k_2 , VLmg を算出した。そして各指標と肝機能検査値との相関、各指標間の相関を検討した。その結果、 k_1/k_2 と VLmg はLU15以外の従来の指標と良好な相関を示し、肝機能検査値では血清アルブミン値、LAP と良好な相関を示した。2コンパートメント2パラメータモデル法はこれまで報告された動態解析法の中でも最も簡便かつ非侵襲的であり、得られる k_1/k_2 及び VLmg は肝機能指標として臨床応用の可能性が示唆された。

I. 緒 言

肝機能を評価する指標として生化学的検査による血清アルブミン値、コリンエステラーゼ値や ICG 試験が臨床的に用いられているが核医学的手法としては、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テクネチウム (^{99m}Tc -galactosyl-human

serum albumin: ^{99m}Tc -GSA) を用いた新しい肝シンチグラフィが行われるようになっている。近年 Vera らが血清アルブミンと糖を結合させた合成糖蛋白 (galactosyl-neoglycoalbumin: NGA)¹⁾ に ^{99m}Tc を標識した ^{99m}Tc -NGA を開発したが²⁾、わが国においても人血清アルブミンジエチレントリアミン五酢酸テクネチウム (diethylenetriaminopentaacetic acid: DTPA) を介して ^{99m}Tc を標識することにより開発されたトレーサが ^{99m}Tc -GSA である³⁾。これらのトレーサは天然のアシアロ糖蛋白 (asialo-glycoprotein: ASGP) と同様の構造をもち、生理的に ASGP と等価に肝細胞膜上の ASGP 受容体に特異的に結合するため⁴⁾、肝細胞量を反映したより直接的な肝機能診断への応用が検討されている。 ^{99m}Tc -GSA を用いて肝機能を評価する場合、その体内動態を何らかの方法で解析する必要があり、これまでに簡便な LHL15, HH15 をはじめ5コンパートメントモデルを用いた高度な定量解析まで数種類の方法が報告されている⁵⁾⁻⁹⁾。しかしながら何れの方法においても簡便性と肝機能指標としての信頼性という相反する要求において一長一短がある。今回我々はガンマカメラを用いるだけで採血などの侵襲無く解析の簡便化が可能な2コンパートメント2パラメータモデル解析法を開発したので報告する。

II. 方 法

1. 対 象

慢性肝疾患患者及び肝機能低下が疑われた他疾患患者6例 (男性3例, 女性3例, 年齢23-67歳, 平均 52.3 ± 16 歳) を対象とした。

2. 方 法

被験者を仰臥位とし、心臓、肝臓が有効視野内に入るようガンマンカメラ (ADAC Vertex) を設定し

Key words: ^{99m}Tc -GSA, 肝機能指標, 2コンパートメント2パラメータモデル, 肝シンチグラフィ, 薬剤の体内動態解析

た後, $^{99m}\text{Tc-GSA185MBq}$ (GSA 量として 3 mg) を一側肘静脈より生理食塩水 20 ml にてボラス注入した。RI 注入と同時に 1 フレーム 30 秒の間隔で 30 分間, 256×256 マトリックスにて連続データ収集を行った。尚, 測定データに対しては, 測定開始から終了まで 30 分と短時間であることから減衰補正は行わなかった。

3. 理論

$^{99m}\text{Tc-GSA}$ (以下 GSA) の体内動態は血液プールと肝実質の二つのコンパートメントで供述される「非飽和 2 コンパートメント 2 パラメータモデル (以下 2C2P モデル)」に従うと仮定する。(Fig.1)

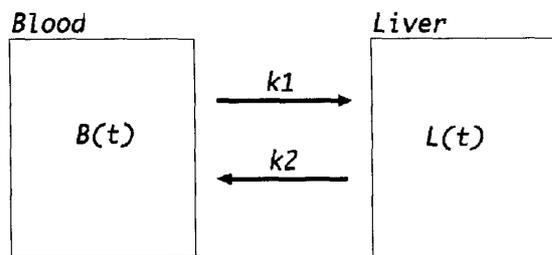


Fig.1 Two-compartment and two-parameter model

肝の血液プールを含めた全身血液プール内の GSA 量を $B(t)$, 肝実質内の GSA 量を $L(t)$, 血液→肝移行速度定数を k_1 , 肝→血液移行速度定数を k_2 とすると, 以下の (1), (2) 式の微分方程式が得られる。¹⁰⁾

$$dB(t)/dt = k_2 \cdot L(t) - k_1 \cdot B(t) \quad (1)$$

$$dL(t)/dt = k_1 \cdot B(t) - k_2 \cdot L(t) \quad (2)$$

(1), (2) 式に初期条件 ($t=0$ において $B(0)=D$, $L(0)=0$, D : 投与全量) を与えて解き, 血液, 肝のコンパートメント内の薬物濃度をそれぞれ $CB(t)$, $CL(t)$ とすると, (3), (4) の式が得られる。

$$CB(t) = A + B \cdot e^{-\beta t} \quad (3)$$

$$CL(t) = A' (1 - e^{-\beta t}) \quad (4)$$

(3), (4) 式は各コンパートメント中の濃度を表しており, 存在量ではないため, 血液, 肝の GSA 分布容積をそれぞれ VB , VL とすると以下の (5), (6) 式が成り立つ。

$$B(t) = CB(t) \cdot VB \quad (5)$$

$$L(t) = CL(t) \cdot VL \quad (6)$$

(1) - (6) 式から k_1 , k_2 について解くと, 以下の (7), (8) 式が得られる。¹¹⁾

$$k_1 = B\beta / (A + B) \quad (7)$$

$$k_2 = A\beta / (A + B) \quad (8)$$

投与された GSA は理論的平衡に達する時点では,

血液と肝の間で以下の (9) の式のごとく分配され変形すると (9)' 式が得られる。

$$VB: VL = k_2: k_1 \quad (9)$$

$$VL = (k_1/k_2) \cdot VB \quad (9)'$$

一方 (3), (5) 式において $t=0$ のとき $CB(0) = A + B$, $B(0) = CB(0) \cdot VB = (A + B) \cdot VB = D$ であるから以下の (10) 式が得られる。

$$VB = D / (A + B) \quad (10)$$

(9)', (10) 式より肝の GSA 分布容積 VL について以下の (11) 式が得られる。

$$VL = (k_1/k_2) \cdot D / (A + B) \quad (11)$$

さらに (5), (6) 式より (11)' 式に変形できる。

$$VL = k_1 / (k_1 + k_2) \cdot D / A \quad (11)'$$

一方, 肝において GSA の取り込み・保持は GSA と肝細胞のレセプタとの結合によって行われる。レセプタの能力は, レセプタ数×親和性×レセプタが次の GSA を取り込んでいく回転性と考えられるが, これらを指標として分離することはガンマカメラによる測定のみでは不可能である。しかし, レセプタの能力が肝における GSA の取り込み能で, これが肝機能を表すと考えると肝での GSA の分布容積 VL を求めることで肝機能の推定が可能になると考えられる。

さらに (9)' 式は肝における GSA の分布容積が血液中のその k_1/k_2 倍であることを示しており, k_1/k_2 はレセプタの能力を意味する。また, GSA の投与量 D は放射能で表される。 D を放射能で表すと放射能計数の絶対値は測定系により変化するが, 1 患者に 1 バイアル全量投与すれば, 測定系によらず $D = 3 \text{ mg}$ である。よって GSA 3 mg を投与した場合の肝の理論的分布容量を VL_{mg} で表すと (11)' 式より以下の (12) 式となる。

$$VL_{\text{mg}} = 3k_1 / A(k_1 + k_2) (\text{mg} / 3\text{mg GSA}) \quad (12)$$

4. データ解析

(1) 従来の指標の算出

1) 心および肝の時間放射能曲線の作成

得られた経時的データもとに心全体及び肝全体に関心領域 (region of interest: ROI) を設定し, 心, 肝それぞれの時間放射能曲線 ($H(t)$, $L(t)$) を作成した。 t は各フレームの中央時間 (秒) をもって表すこととした。

2) $H(180)$, $H(900)$ 及び $L(900)$ の算出

GSA 投与後 3 分及び 15 分における心の放射能 ($H(180)$, $H(900)$) と 15 分における肝の放射能 ($L(900)$) を算出した。

3) $HH15$, $LHL15$, LHL/HH , $LU15$ の算出

以下の (13) - (16) 式により $HH15$, $LHL15$,

LHL/HH を算出した。

$$HH15 = H(900) / H(180) \quad (13)$$

$$LHL15 = L(900) / (L(900) + H(900)) \quad (14)$$

$$LHL/HH = LHL15 / HH15 \quad (15)$$

$$LU15 = L(900) / D \quad (D: \text{injection dose}) \quad (16)$$

(2) 2コンパートメントモデル解析

1) 肝, 心の時間放射能変化量比 ($x = \Delta L / \Delta H$) の算出

GSA は静脈内に投与された後, 血中で均一濃度になるのに約5分を要し肝にのみ摂取されて静注後約15分以降に胆道系に排出される¹²⁾。本モデルでは血中と肝以外にGSAは存在しないため, 血中と肝の時間放射能変化量をそれぞれ ΔB , ΔL とすると, $\Delta B = \Delta L$ となる。一方, $H(t)$ は, 心の時間放射能曲線であり, 血中放射能の一部しか測定していないため, $\Delta B = x \cdot \Delta H$ となる心のROIカウントを全血中カウントに戻す係数 x を算出する必要がある。

5分以降の各フレームの肝のカウント ($L(t)$) から肝の5分値 ($H(300)$) を引いた値を ΔL とし, 心の5分値 ($H(300)$) から以降の各フレームの心のカウント ($H(t)$) を引いた値を ΔH として, それぞれ5分以降から最終フレームまで算出し, 各フレームにおける $\Delta L / \Delta H$ の平均 x_1 を求めた。

2) 全血中GSA時間放射能曲線 ($B(t)$) の算出

全血中時間放射能曲線 $B(t)$ は以下の (17) 式の如く $H(t)$ に x_1 を乗じて得られる。

$$B(t) = x_1 \cdot H(t) \quad (17)$$

3) 0時間における肝放射能 ($L(0)$) の算出

$L(t)$ には肝内血液プールの放射能が含まれるため, これを除く必要がある。GSA 投与直後から数分間, GSA の全身循環が安定するまでは, $L(t)$ に含まれる肝内血液プールの放射能が不安定と考え, $L(300)$ 以降の $L(t)$ について残余法を用い, 2指数関数に回帰し $L'(t)$ を求め, 0時間における切片 ($L'(0)$) を得た。

0時間ではGSAは肝実質に存在しないため, $L'(0)$ を肝内血液プールの初期値とした。

4) 肝実質GSA時間放射能曲線 ($L't(t)$) の算出

肝内血液プール放射能を $L_p(t)$, 肝実質放射能を $L_t(t)$ で表すと以下の (18) 式が得られる。

$$L(t) = L_t(t) + L_p(t) \quad (18)$$

また, $L_t(0) = 0$ であるから, $L(0) = L_p(0)$ となる。

さらに $L_p(t)$ は $B(t)$ の一部であるから以下の (19) 式を設定する。

$$B(t) = x_2 \cdot L_p(t) \quad (19)$$

(17), (18), (19) を用い以下の (20) 式が得られる。

$$L_t(t) = L(t) - (x_1 / x_2) \cdot H(t) \quad (20)$$

$H(t)$ においても $H(300)$ 以降を2指数関数に回帰し, $H'(t)$ をもとめ, 0時間における切片 ($H'(0)$) を算出した。

ここで $L'(0) / H'(0)$ から x_1 / x_2 を求め, (20) 式において $L(t)$, $H(t)$ を回帰して求めた $L'(t)$, $H'(t)$ に代えて $L't(t)$ 曲線を得た。

5) 解析の検証: 投与量のDの算出

1) から4) における解析の検証として $D(t) = L't(t) + B(t)$ を用いて $D(t)$ を求め, $D(t)$ が時間に関係なく一定であることを確認した。

$$D(t) = L't(t) + B(t) = \text{constant} \quad (21)$$

6) 肝機能指標 k_1 / k_2 及び VL_{mg} の算出

肝実質GSA時間放射能曲線 ($L't(t)$), 全血中GSA時間放射能曲線 ($B(t)$) を (3), (4) 式に最も近似できるパラメータ A , A' , B , β を最小二乗法を用いて算出し, (7), (8) 式より k_1 , k_2 , k_1 / k_2 および (12) 式から VL_{mg} を算出した。

(3) 統計学的処理

2C2Pモデル解析より得られた k_1 , k_2 , k_1 / k_2 , VL_{mg} と従来のGSA指標との相関を検討するとともに, これらの指標と血液生化学検査値との相関を直線相関に基づく相関係数を算出して検討した。

検討した血液生化学検査は血清アルブミン値 ($Alb.$), GOT, GPT, ALP, LDH, LAP, ChE, γ GTP である。尚, 計算は一般的な表計算ソフトである EXCEL (Ver.5.0) を用い, コンピュータで行った。

III. 結 果

(1) データ解析結果

各症例について算出された従来のGSA指標 ($HH15$, $LHL15$, LHL/HH , $LU15$) と2C2Pモデル解析に基づいた指標 (k_1 , k_2 , k_1 / k_2 , VL_{mg}) の値を Table 1 に示す。

(2) 肝機能検査値と各GSA指標との相関

算出された各々のGSA指標と血液生化学的肝機能検査値との相関を検討した結果 $HH15$, $LHL15$, LHL/HH と $Alb.$, γ GTP, LAP との間及び k_1 / k_2 , VL_{mg} と $Alb.$, LAP との間では, それぞれ良好な相関を示したが, その他の肝機能検査値と各々のGSA指標の間では相関を示さなかった。有意な相関を示した指標との相関係数を Table 2 に示す。

(3) 各々の指標間の相関

2C2Pモデル解析に基づいて算出された k_1 , k_2 , k_1 / k_2 , VL_{mg} と従来のGSA指標 ($HH15$, LHL

15, LHL/HH, LU15) との相関関係を Table3 に示す。k1 と LU15 の間では相関係数 (r) は $r=0.888(P<0.05)$, k2 と LU15 の間では $r=0.886(P<0.05)$ と良好な相関関係を示した。しかし, k1, k2 と LU15 以外の従来の GSA 指標との間には相関を示さなかった。また, $k1/k2$ と HH15, LHL15, LHL/HH の間でそれぞれ $r=-0.985(P<0.01)$, $r=0.805(P<0.1)$, $r=-0.896(P<0.05)$ と良好な相関を示した。さらに VLmg と HH15, LHL15, LHL/HH との間でもそれぞれ $r=-0.986(P<0.01)$, $r=0.811(P<0.1)$, $r=-0.897(P<0.05)$ と良好な相関関係を示した。一方 $k1/k2$, VLmg と LU15 間では相関を示さなかった。

IV. 考 察

血清中アシアロ糖蛋白 (ASGP) は, 種々の疾患において上昇し, 肝疾患の診断に有用であることが知られている⁽¹³⁾。ASGP は, ヒトの肝細胞に存在する ASGP 受容体 (Asialo-glycoprotein receptor: ASGP-R) に結合し肝で代謝される⁽¹⁴⁾。よって, 肝障害時には肝細胞膜上の ASGP-R が減少するために血清中 ASGP が上昇するとされている⁽¹⁵⁾。

Table 1 Results of parameter estimates

Case	HH15	LHL15	LHL/HH	LU15	$k1 \times 10^{-4}$	$k2 \times 10^{-4}$	$k1/k2$	VLmg
1	80.245	71.306	1.1254	39.545	4.851	7.55	0.6426	1.1736
2	69.67	92.181	0.7558	18.136	2.881	2.892	0.9962	1.4972
3	65.336	87.567	0.7461	52.928	1.1	8.368	1.3142	1.7037
4	81.081	65.446	1.2389	31.074	4.089	6.266	0.6526	1.1847
5	69.073	86.711	0.7966	42.412	9.479	8.131	1.1657	1.6148
6	82.426	75.145	1.0969	32.639	4.018	7.657	0.5248	1.0326
SAM	447.831	478.356	5.7597	216.734	26.418	40.864	5.2961	8.2066
Average	74.639	79.726	0.96	36.122	4.403	6.811	0.883	1.368
2SD	14.853	21.189	0.4364	23.576	6.675	4.107	0.6436	0.5471

Table 2 Correlation coefficients between parameters and hepatic function tests

Index	Alb.	γ GTP	LAP
HH15	-0.94	0.77*	0.99
LHL15	0.95	-0.94	-0.98
LHL/HH	0.98	0.92	0.99
$k1/k2$	0.9**	N.S.	-0.95
VLmg	0.88**	N.S.	-0.96

N=6, $P<0.01$, * $P<0.1$, ** $P<0.05$, N.S.: Not significant

この ASGP と同様に ASGP-R に結合する糖蛋白を合成して ^{99m}Tc で標識したものが ^{99m}Tc -GSA である。本剤では受容体イメージングとしての肝シンチグラフィが得られるばかりでなく, 定量的評価を行うことにより, 肝の ASGP-R 量を反映した肝機能の評価できるのが特徴である。 ^{99m}Tc -GSA (以下 GSA) による肝機能評価の指標には, 血中消失率を反映する HH15, 肝集積の指標としての LHL15⁽⁵⁾, この両者を一元化し, 血中消失補正肝摂取率を表す LHL/HH⁽¹⁶⁾, LHL15 の欠点を補った LU15⁽¹⁷⁾, が知られており, さらに種々のコンパートメントモデル解析が行われている⁽¹⁸⁾。HH15, LHL15, LHL/HH, LU15 は肝と心におけるカウント数とその比から求めるもので, 算出法としては簡便でよく用いられるが, ある時点における肝集積又は血中残存を評価しているのみで, 肝の時間放射能曲線に含まれる情報を十分に表しているとはいえない⁽¹⁹⁾。

また, 今までに GSA で提唱されているコンパートメントモデル解析では, 三つのコンパートメントあるいは五つのコンパートメントを設定しており, これらは二つのコンパートメントモデルに比べ, より忠実に実際のトレーサの動態を反映しているとされる⁽⁸⁾。

しかし, いずれも非線型モデルでパラメータの数が

Table3 Correlation coefficients between conventional parameters and two-compartment model parameters

Parameter	HH15	LHL15	LHL/HH	LU15
k1	N.S.	N.S.	N.S.	0.888
k2	N.S.	N.S.	N.S.	0.886
$k1/k2$	-0.985**	0.805*	-0.896	N.S.
VLmg	-0.986**	0.811*	-0.897	N.S.

N=6, $P<0.05$, * $P<0.1$, ** $P<0.01$, N.S.: Not significant

多く、複雑な解析と膨大な演算処理が必要で多大な計算時間を要し、通常の核医学データ処理用のコンピュータでは、演算処理が困難である。よって臨床的には実用的ではないと考えられる。⁽⁸⁾⁽²⁰⁾

さらに、これらの解析には肝に肝内血液と肝細胞(レセプタ)を表す二つのコンパートメントを設定しているが、実際に近似に用いるのは、肝全体の時間放射能曲線であるために、この二つのコンパートメントの分離は容易ではないという問題点がある⁽⁸⁾。

一方、今回我々が考案した2C2Pモデルは線形モデルであり、コンパートメントもパラメータも二つと少ないため、日常診療で使われているコンピュータでデータ処理・計算が容易に行える。また、この線形2C2Pモデルでは、平衡時における肝でのGSA分布容量V_{Lmg}は平衡時における速度定数の比と血中GSA分布容積の積で表せる((10)式-(12)式)。

この分布容量は非線形モデルでの結合親和性とレセプタ量の積算にほぼ等しいとされる⁽²¹⁾。したがって、V_{Lmg}はレセプタの量とその親和性の両方を兼ねた指標として考えることができ、GSAとレセプタの結合能を評価できる点で有用である。

実際の2C2Pモデル解析の結果では血液生化学的肝機能検査値と2C2Pモデル解析によって求められた指標には、良好な相関を示すものがあつた。しかし相関を示さない検査値もあり、今後も検討する必要があると考える。

さらに、GSAの特徴を考えると肝予備能を示す従来の指標との検討やk₁/k₂及びV_{Lmg}の正常範囲を推定することがGSA検査の臨床応用に必要であろう。

また、実際の2C2Pモデルのパラメータk₁, k₂より算出された指標と従来のGSA指標との相関検討ではk₁/k₂, V_{Lmg}とHH15, LHL15, LHL/HHとの間で互いに良好な相関を示した。これらの指標はいずれも肝血流が関連していることが一つの要因と考えられる。

一方、k₁, k₂はHH15, LHL15, LHL/HHとは相関を示さなかったものの、LU15とは良好な相関を示した。逆にk₁/k₂, V_{Lmg}はLU15とは相関を示さなかった。このことは、肝へのGSAの集積度(LU15)においては、血中のGSA移行速度が重要な意味を持つことを示唆している。しかし、単に肝での集積度のみでは肝細胞のレセプタ能すなわち肝細胞量に基づいた肝機能を評価することはできないということを示している。

今回の検討ではk₁, k₂, LU15は肝機能検査値との間に相関は認められなかったが、今後k₁/k₂, V_{Lmg}とは違う意味での肝機能指標に成り得るかどう

か検討を加える必要がある。

以上^{99m}Tc-GSA肝シンチグラフィにおいてトレーサの動態解析モデルとして2C2Pモデルを考案し、定量的指標としてk₁, k₂, k₁/k₂, V_{Lmg}を算出した。

k₁/k₂, V_{Lmg}は従来のGSA指標と良好な相関を示し肝機能検査の中には、これらの指標と良好な相関を示すものがあつた。

2C2Pモデル解析法は簡便で実用的な定量解析法であり、本法により得られるk₁/k₂, V_{Lmg}は肝機能指標として臨床応用の可能性が示唆された。

謝 辞

稿を終えるにあたり御指導・御校閲を賜りました神戸大学放射線医学講座教授河野通雄先生に深謝いたします。

文 献

- 1) Stowell, C.P., Lee, Y.C: The binding of D-glucosyl-neoglycoproteins to the hepatic asialo-glycoprotein receptor. *J. Biol. Chem.*, 253: 6107-6110, 1978.
- 2) Vera, D.R., Krohn, K.A., Stadalnik, R. C., Scheib, P. D.: Tc-99m-galactosyl-neoglycoalubumin: in vivo characterization of receptor-mediated binding to hepatocytes. *Radiology*, 151: 191-196, 1984.
- 3) 久保田佳嗣, 小島通真, 羽間 弘, 河 相吉, 中沢 緑: アシアロ糖タンパク-アシアロ糖タンパク受容体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.
- 4) Pricer, W.E., Ashwell, G.: The binding of desialylated glycoproteins by plasma membranes of rat liver. *J. Biol. Chem.*, 246: 4825-4833, 1971.
- 5) 鳥塚莞爾, 河 相吉, 工藤正俊, 北川真一, 日野 恵: 新しい肝機能イメージング剤^{99m}Tc-GSAの第二相試験. *核医学*, 29: 85-95, 1992.
- 6) 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.
- 7) 工藤正俊, 池窪勝治, 藤常彰男, 三村 純, 岡部純弘, 平佐昌弘: ^{99m}Tc-GSAレセプターイメージングによる肝機能評価-急性肝障害における検

- 討一. 日消誌, 89 : 616-626, 1992.
- 8) 秀毛範至, 油野民雄, 中島憲一, 横山邦彦 : 肝予備能評価における^{99m}Tc-GSA 肝シンチグラフィ定量的解析の有用性 - ^{99m}Tc-PMT, ^{99m}Tc-Sn colloid との比較 -. 核医学, 29 : 573-584, 1992.
 - 9) 羽間 弘, 河 相吉, 久保田佳嗣, 小島通真, 奥野裕康, 西山 豊 : 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^{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.
 - 10) 花野 学, 杉山雄一, 幸田幸直 : 線形コンパートメントモデルによるシミュレーション, ファーマコキネティクス, 花野 学編, 第1版, 南山堂, 東京, P11-39, 1991.
 - 11) 杉山雄一, 花野 学, 澤田康文 : 線形コンパートメントモデルの設定, ファーマコキネティクス, 花野 学編, 第1版, 南山堂, 東京, P113-148, 1991.
 - 12) 鳥塚莞爾, 池窪勝治, 河 相吉, 菅 豊, 伊藤秀臣, 米倉義晴 : 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) Sawamura, T., Nakada, H., Hazama, H., Shiozaki, Y., Sameshima, Y. and Tashiro, Y.: Hyperasialoglyco-proteinemia in patients with chronic liver disease and/or livercell carcinoma. Gastroenterology, 87: 1217-1221, 1984.
 - 14) 田代 裕, 沢村隆也, 中田 博 : 肝アシアロ糖蛋白の取り込みとその異常. 代謝, 20 : 49-60, 1983.
 - 15) Sawamura, T., Kawasato, S., Shiozaki, Y: Decrease of a hepatic binding protein specific for asialoglycoproteins in galactosamine-treated rats. Gastroenterology, 81 : 527-533, 1981.
 - 16) 河 相吉, 菅 豊, 池田耕士 : ^{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. 核医学, 30 : 1333-1339, 1993.
 - 17) Koizumi, K., Uchiyama, G., Arai, T., Ainoda, T., Yoda, Y.: A new liver functional study using Tc-99m DTPA-galactosyl human serum albumin. Evaluation of the viability of several functional parameters. Ann. Nucl. Med., 6 : 83-87, 1992.
 - 18) Ha-Kawa, S. K., Tanaka, Y.: A quantitative model of technetium-99m DTPA-galactosyl-HSA for the assessment of hepatic blood flow and binding receptor. J. Nucl. Med., 32 : 2233-2240, 1991.
 - 19) 鳥塚莞爾, 河 相吉, 工藤正俊 : 新しい肝機能イメージング剤^{99m}Tc-GSA の第3相臨床試験-他施設による検討-. 核医学, 29 : 159-161, 1992.
 - 20) 藤澤英文, 篠塚 明, 武中泰樹 : ^{99m}Tc-GSAdynamic SPECT による全肝および局所肝機能の評価. 核医学, 34 : 885-899, 1991.
 - 21) Mintun, M.A., Raichle, M.E., Kilbourn, M.R: A quantitative model for their vivo assessment of drug binding sites with positron emission tomography. Ann. Neurol., 15 : 217-227, 1985.

A new method for pharmacokinetic analysis of ^{99m}Tc -GSA
using two-compartment and two-parameter model.

Yoko Nomura, Katsuhito Yamasaki and Michio Kono

Department of Radiology, Kobe university school of Medicine

Abstract

Technetium-99m-diethylenetriaminepentaacetic acid-galactosyl-human serum albumin(^{99m}Tc -GSA) is a liver scintigraphy agent which binds to asialoglycoprotein receptor in hepatocyte. Six patients with liver dysfunction were examined with ^{99m}Tc -GSA liver scintigraphy using two-compartment and two parameter model(2C2P model). The ^{99m}Tc -GSA was assumed to move within two compartments(whole blood and liver). k_1 and k_2 were parameters which represented elimination rate constant from blood to liver, and from liver to blood respectively. Two differential equations based on 2C2P model were integrated, so that k_1 , k_2 , k_1/k_2 and VLmg were estimated from the time-activity curves of the heart and liver. VLmg was computed as maximum count of ^{99m}Tc -GSA binding to liver. The results were compared with the liver function tests and the conventional ^{99m}Tc -GSA indexes: HH15, LHL15, LHL/HH and LU15. k_1/k_2 and VLmg values had positive correlation with the result of the serum liver function tests, Alb. and LAP, and also the conventional indexes except for LU15. It is concluded that this new method using 2C2P model is not invasive and simplest in the ^{99m}Tc -GSA liver scintigraphies, and can be useful in evaluating liver function.