



Title	99mTc-GSAによるラット一時的肝静脈遮断モデルにおける肝細胞障害の定量的評価
Author(s)	郷原, 英夫
Citation	日本医学放射線学会雑誌. 1994, 54(6), p. 510-519
Version Type	VoR
URL	https://hdl.handle.net/11094/16084
rights	
Note	

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

^{99m}Tc-GSA によるラット一時的肝静脈遮断モデルにおける 肝細胞障害の定量的評価

郷 原 英 夫

岡山大学医学部放射線医学教室

Usefulness of ^{99m}Tc-GSA Liver Scintigraphy in Evaluating Hepatic Injury in Rats Induced by Temporary Hepatic Vein Occlusion

Hideo Gohbara

^{99m}Tc-DTPA-galactosyl human serum albumin (^{99m}Tc-GSA) is a new liver imaging agent which binds to hepatic binding protein. This study evaluated the sensitivity of ^{99m}Tc-GSA kinetics and imaging anatomy to congestive hepatic injury in rats. Regional hepatic congestion was induced by clamping the left hepatic vein for 5, 10, 20, 40, or 90 min. After recanalization, ^{99m}Tc-GSA was intravenously administered to rats. A dynamic imaging study was performed, followed by static liver imaging performed for 5 min. A hepatic accumulation index, t_{90} , was obtained on the basis of the dynamic data.

A significant difference in t_{90} was observed between the experimental groups and the controls ($p < 0.01$). A significant difference in s-GPT also was observed between the experimental groups and the controls ($p < 0.01$). Excellent correlations were seen between t_{90} and ligation time ($r = 0.967$, $p < 0.001$), and t_{90} and s-GPT ($r = 0.907$, $p < 0.001$). Marked depression in hepatic ^{99m}Tc-GSA uptake

was observed in rats with 40 or 90 min of hepatic vein occlusion. In conclusion, ^{99m}Tc-GSA is useful for evaluating hepatic injury in rats induced by hepatic vein occlusion.

はじめに

肝臓を中心とした腹部領域においても CT^{1),2)}, MRI^{3),4)}, 超音波^{5),6)} など最近の画像診断の進歩は著しい。一方、核医学検査はその優れた定量性から形態診断よりもむしろ他の検査では得られない機能診断を中心に発達してきた。今回用いた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-GSA) は肝細胞に存在するアシアロ糖蛋白受容体 (ASGP-R)⁷⁾ に親和性を有し、肝機能をイメージング化する放射性医薬品であり、従来の検査では得られなかった多くの機能情報を得ようとするものである。

アシアロ糖蛋白レセプター (ASGP-R)⁷⁾ は哺乳類の肝臓にのみ存在し、血中の糖蛋白の代謝上重要な役割をになっている。また生体内の数ある受容体の中で最も早くから単離され、その化学的性質が明らかにされている^{8),9)}。血中の糖蛋白はその非還元末端の脱シアル化により露出するガラクトース残基を、ASGP-R に特異的に認識され肝細胞内に取り込まれ lysosome へ移送される⁹⁾。^{99m}Tc-GSA はこれらの知見に基づいて開発された放射性医薬品であり、安定な^{99m}Tc 標識を図って二官能基キレート剤、ジエチレントリアミ

Research Code No.: 725

Key words: ^{99m}Tc-GSA, Liver scintigraphy,
Quantitative scintigraphy,
Hepatic vein occlusion

Received May. 18, 1993; revision accepted Sep. 8, 1993

Department of Radiology, Okayama University Medical school

ン五酢酸 (DTPA)¹⁰⁾を導入したものである。

一方、画像診断の進歩に伴い、肝腫瘍の検出率は向上し外科領域では積極的な肝切除術も施行されている。肝静脈の下大静脈流入部近傍に肝腫瘍がある場合は肝静脈を合併切除し、再建する必要も時に生じてくる^{11),12)}。その際、一時的に肝静脈を遮断する必要があるが、遮断時間が長くなると遮断した肝静脈領域に障害が残ることが報告され¹²⁾、肝静脈遮断時間は重要な因子とされるが、詳細な検討を行った報告はみられない。今回、ラットの一時的肝静脈遮断モデルを用いて、^{99m}Tc-GSAにより基礎的検討を行い若干の知見を得たので報告する。

対象および方法

1. 実験動物と実験モデル作製

Wistar 系雄性ラット (平均体重 300 g) を使用した。固形飼料および水は自由に与え、実験前2日は絶食とした。エーテル麻酔下に開腹したのち、ヘパリン 0.06ml/kg を投与し、全身を十分ヘパリン化した。肝鎌状間膜を切離して肝静脈が下大静脈に流入する部位を露出させ、血管鉗子にて Fig. 1 のごとく左肝静脈を血流遮断した。遮断時間により、5, 10, 20, 40, 90 分の5群を設定し、遮断解除後 15 分間血流を再開通させたものを5匹ずつ作製した。無処置のラットを対照群とした。

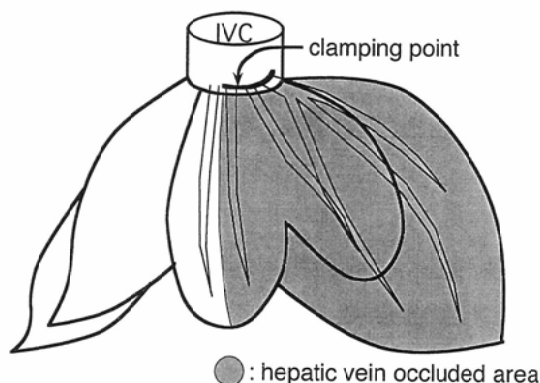


Fig. 1 Schema of hepatic vein occlusion

さらに障害肝の予後を検討するため遮断解除後に閉腹し、2週間生存させたラットを5, 10, 20, 40, 90 分の各群につき5匹ずつ作製した。ただしラットは各日に屠殺した。

2. ^{99m}Tc-GSA を用いた検討

測定方法およびデータ解析方法

開腹したラットを背臥位に固定し、肝臓全体が有効視野に入るようにシンチカメラ (低エネルギー用ピンホールコリメータを装着した PHILIPS 社製 DIAGNOST-C) の位置を設定し、^{99m}Tc-GSA 170 μ g/kg (約 3.7MBq) を下大静脈 (IVC) より急速静注した。RI 注入後より Table 1 のデータ収集条件にて記録した。データ収集時間は、予備実験から必要にして十分と判定された 30 分間を採用した。データ解析はすべて PHILIPS 社製 gamma processor 673 を用いた。また2群間の統計学的有意差検定は Student *t* 検定を用いた。

Table 1 Protocol of data acquisition

	acquisition mode	matrix size	acquisition time(min)
kinetic study (^{99m} Tc-GSA)	dynamic	64×64	30 (120frames)
imaging study (^{99m} Tc-GSA)	static	256×256	5
blood flow study (^{99m} Tc-HSA)	list	128×128*	1 (20frames*)

Energy set: ^{99m}Tc/140keV $\pm$ 10%

* after image conversion

1) 動態曲線に関する検討

データ処理装置に記録されたデータを再生のうえ、第40フレームから43フレームまでのデータを加算した。このデータに9点スムージングを施したのち、バックグラウンド消去を行った画面上より肝全体に関心領域 (ROI) を設定し、時間-放射能曲線を作製した。Woodle ら¹⁴⁾の方法に従って、時間-放射能曲線から ^{99m}Tc-GSA の肝集積の指標として、ピークカウントの90%に達するまでに要した時間 *t*₉₀ を算出した (Fig. 2)。

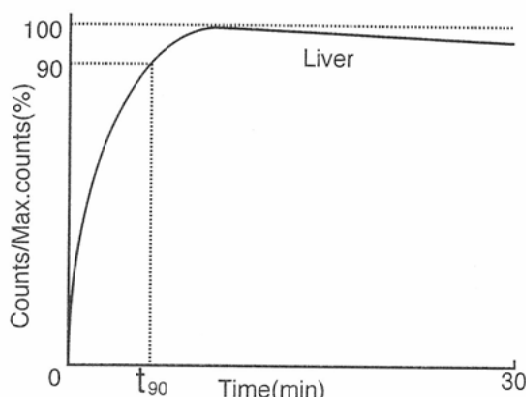


Fig. 2 An index of ^{99m}Tc -GSA hepatic uptake, t_{90} , was the time at which the time-activity curve reached 90% of its peak.

2) イメージングに関する検討

視覚的に肝の描出状態を検討するため、Table 2 の条件にて肝シンチグラムの前面像を動態曲線を求めた同じ位置でラットを固定したまま、 256×256 マトリックス、5分間で撮像した。対照群および各実験群における肝シンチグラム像を、

① RI が肝全体に均一に取り込まれている (type 1).

② 血流遮断部位の RI 集積が非遮断部位に比して軽度低下している (type 2).

③ 血流遮断部位の RI 集積が非遮断部位に比して明瞭に低下している (type 3).

の3群に分類した。

3) 血清生化学的および病理組織学的検討

^{99m}Tc -GSA の動態曲線およびシンチグラムを得たのち、IVC より採血し、血清 GPT 活性を測定した。

さらに、血流遮断を行った部位の肝組織を採取し、ホルマリン固定したのち、HE 染色を行い、病理組織学的検討を行った。

4) ^{99m}Tc -human serum albumin (^{99m}Tc -HSA) を用いた検討

肝静脈遮断を行ったことにより肝臓の血流分布が変化していないかどうか検討するため ^{99m}Tc -HSA を用いて検討した。

実験モデルおよびデータ収集装置は ^{99m}Tc -

GSA での検討と同様とし、Table 1 のデータ収集条件にて記録した。なお、投与量は 1mg/kg (37MBq) とした。

list mode で記録したデータを 1 フレーム 3 秒、マトリックス 128×128 に変換して全体で 20 フレームとした。第 20 フレーム (RI 注入後約 1 分) の画面上より Fig. 3 のように肝全体、心全体に ROI を設定し、それぞれのカウント数から肝への RI 分布の指標として、肝心比を次式より算出した。

$$\text{肝心比} = \frac{(\text{肝のカウント}) + (\text{心のカウント})}{(\text{肝のカウント})}$$

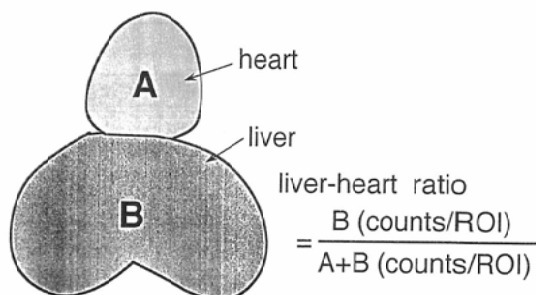


Fig. 3 Schema of ROI definition and calculation method of liver-heart ratio

結 果

1. ^{99m}Tc -GSA を用いた検討

1) 動態曲線に関する検討

a) 肝の時間・放射能曲線

Fig. 4 に各群の代表的な時間-放射能曲線を示す。対照例では肝への RI 集積は早期にピークに達し、その後ゆるやかな下降線をたどったが、肝静脈遮断例では血流遮断時間が長くなるに従って、肝への RI 集積の立ち上がり鈍くなり、ピークに達する時間が遅延していた。

b) 各実験群における t_{90}

各実験群における t_{90} 値を Table 2 に示すが、5 分群から 90 分群まで対照群に比し有意に高値であった。また、5 分群から 90 分群の隣接する

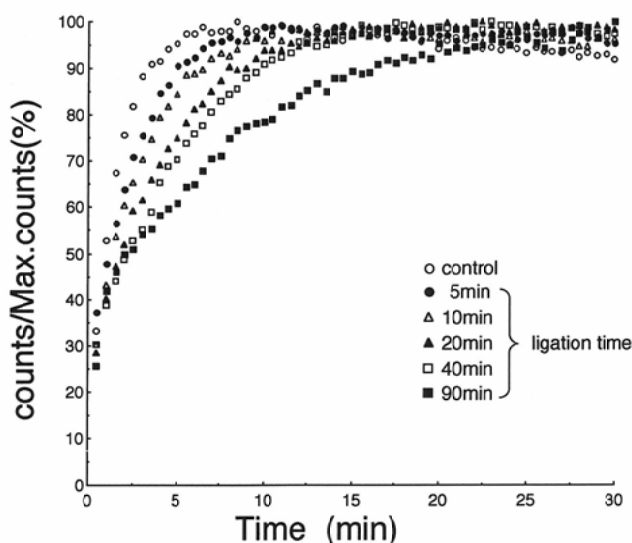


Fig. 4 Representative hepatic time-activity data from the control group and experimental groups

Table 2 Liver uptake index (t_{90}) and serum GPT of liver injury induced by hepatic vein occlusion

ligation time	t_{90}	GPT
Control	3.81 ± 0.61	34 ± 7.9
5min	5.24 ± 0.74	52 ± 9.0
10min	5.91 ± 0.70	56 ± 16.1
20min	7.31 ± 0.63	140 ± 35.7
40min	9.78 ± 2.14	186 ± 56.9
90min	17.27 ± 1.78	1668 ± 722.4

$p < 0.01$ * * $p < 0.05$

2群においては Table 2 に示すように、10 分群と 20 分群、40 分群と 90 分群の間に有意差がみられた。5 分群と 10 分群、20 分群と 40 分群の間には有意差はみられなかった。

c) t_{90} と血清 GPT との関係

各実験群における血清 GPT 活性は Table 2 に示すとおりであるが、 t_{90} 値と血清 GPT 活性との間には高い正の相関が認められた (Fig. 5)。

d) t_{90} と血流遮断時間

t_{90} 値と血流遮断時間との間には極めて高い正の相関が認められた (Fig. 6)。これに対し、血清 GPT 活性と血流遮断時間との間にも正の相関

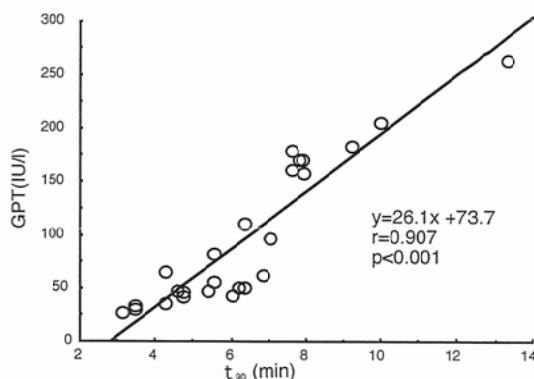


Fig. 5 Correlation of GPT and t_{90} : Excellent correlation is demonstrated

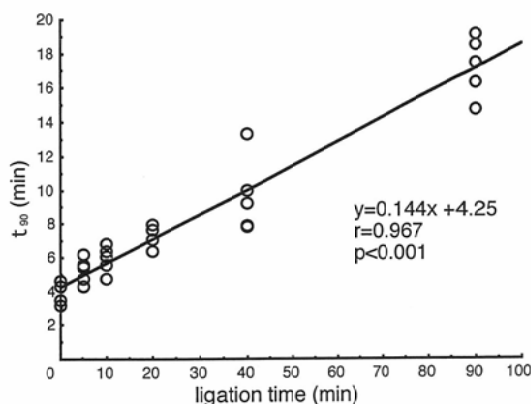


Fig. 6 Correlation of t_{90} and ligation time: Excellent correlation is demonstrated

が認められた。 ($y = 4.37x + 30.9$, $r = 0.920$, $p < 0.001$)

e) 障害肝の予後の検討

実験モデル作製後2週間生存させたラットの t_{90} 値は5分群, 10分群, 20分群では対照群と比較して有意差が認められないまでに回復していたが, 40分群, 90分群では対照群に比し有意差を認めた (Table 3)。

2) イメージングに関する検討

対照群および各実験群における肝シンチグラムは, Table 4に示すごとく分類された。シンチグラム上認められた集積低下は, 血流遮断部位であ

Table 3 Liver uptake index (t_{90}) and serum GPT of liver injury (Reperfusion time, 2weeks)

ligation time	t_{90}	p^*	GPT	p^*
Control	3.81 ± 0.61		34 ± 7.9	
5min	3.46 ± 0.51	NS	45 ± 8.2	NS
10min	3.32 ± 0.56	NS	42 ± 4.8	NS
20min	4.09 ± 0.95	NS	36 ± 7.1	NS
40min	4.70 ± 0.52	< 0.05	62 ± 7.6	< 0.01
90min	4.97 ± 0.46	< 0.05	51 ± 7.9	< 0.01

* Significantly different from control group (Student's t test)

Table 4 Qualitative evaluation of ^{99m}Tc -GSA liver scintigram

ligation time	type1	type2	type3
5min	5	0	0
10min	5	0	0
20min	5	0	0
40min	2	2	1
90min	0	1	4

type1: Number of case with homogenous tracer accumulation

type2: Number of case with focal area of slightly decreased tracer accumulation

type3: Number of case with focal area of severely decreased tracer accumulation



Fig. 7(A) Representative hepatic image in a control rat: Excellent hepatic uptake is seen.

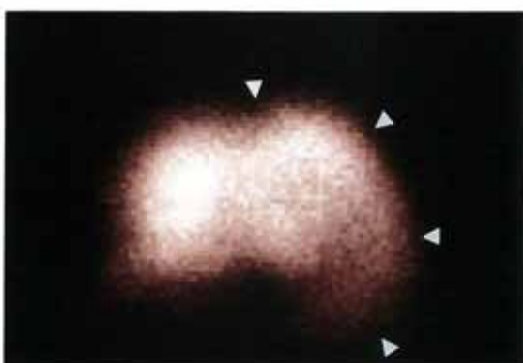


Fig. 7(B) A focal area of moderately decreased tracer accumulation is noted in the lobe (arrowheads) except the caudate lobe in 40min of hepatic vein occluded rat.

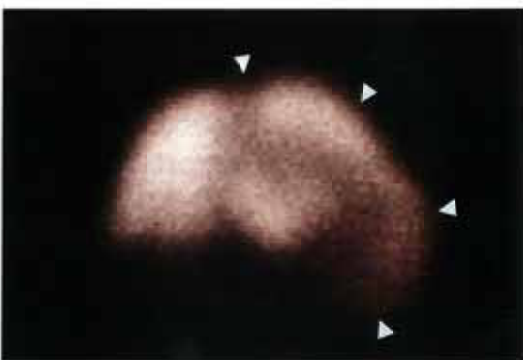


Fig. 7(C) A focal area of severely decreased tracer accumulation is noted in the left lobe (arrowheads) except the caudate lobe in 93min of hepatic vein occluded rat.

る肝左葉に認められ、type 3 では非血流遮断部位とは明瞭に識別可能であった。Fig. 7の (A) (B) (C) に、それぞれ対照群 (type 1) と 40 分群 (type 2) および 90 分群 (type 3) の代表的なシンチグラムを示す。図中の矢頭部位が血流遮断部位を示している。

実験モデル作製後 2 週間生存させたラットでは 40 分群、90 分群で血流遮断部位に一致した RI 集積の低下が認められた (Fig. 8 矢頭部)。

3) 病理組織学的所見

5 分群、10 分群、20 分群では、軽度のうっ血の所見が認められたものの、肝細胞壊死や類洞の破壊などの所見は認められなかった。40 分群では、一部に中心静脈周囲の類洞の破壊の所見が認められたが (Fig. 9(A) 矢頭部)、全体としては肝臓の組織構築は保たれていた。しかし 90 分群では、中心静脈周囲のうっ血のため、類洞の破壊および肝細胞破壊も著明であった (Fig. 9(B))。なお、すべての実験群において中心静脈内の血栓形成は認められなかった。実験モデル作製後 2 週間生存させた群の組織は、いずれも線維化は軽度で肝細胞壊死の残存は認められなかった。

2. ^{99m}Tc -HSA を用いた血流分布の検討

Table 5 に対照群および各実験群の肝心比を示す。血流遮断時間が長くなるに従って高値の傾向が認められるが、対照群に比して有意差はなかつ

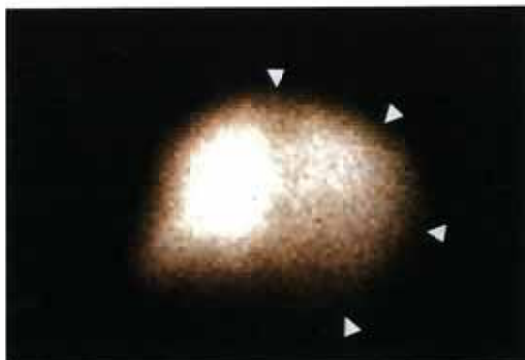


Fig. 8 A focal area of severely decreased tracer accumulation is noted in the left lobe (arrowheads) in 90min of hepatic vein occluded rat (2weeks after operation).

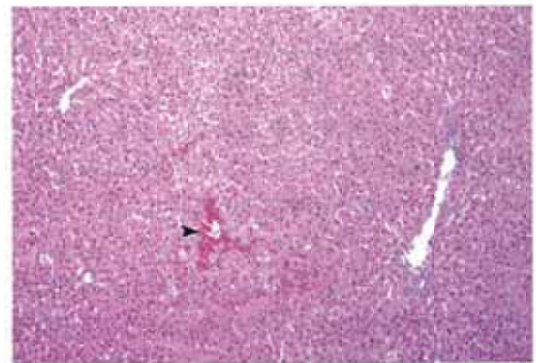


Fig. 9(A) Mild congestion of sinusoids around central veins is seen in a liver specimen (arrowhead) of 40min of hepatic vein occlusion

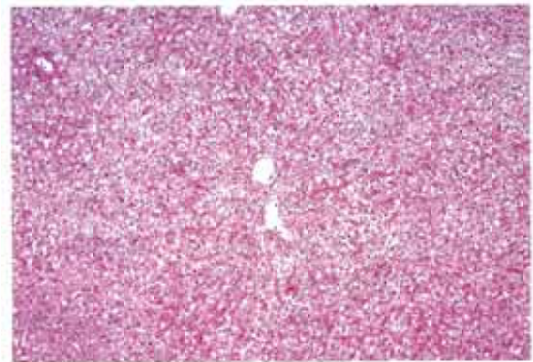


Fig. 9(B) Loss of hepatic architecture, severe congestion of sinusoid around central veins is seen in a liver specimen of 90min of hepatic vein occlusion.

た。

Table 5 Data of liver-heart ratio of experimental group and control group

ligation time	liver-heart ratio	p^*
Control	46.48 $\pm$ 3.74	
5min	46.45 $\pm$ 4.92	NS
10min	47.62 $\pm$ 4.25	NS
20min	47.60 $\pm$ 3.99	NS
40min	51.32 $\pm$ 3.19	NS
90min	51.65 $\pm$ 3.96	NS

* Significantly different from control group(Student's t test)

考 察

ASGP-R は哺乳類の肝臓にのみ存在する細胞膜表面受容体であり、すでに多くの知見が報告されている^{7)~9)}。種々の肝疾患の病態により ASGP-R が減少することが知られ^{15),16)}、Stadlnik ら¹⁷⁾、工藤ら^{18),19)} は ^{99m}Tc -GSA とほぼ同等な合成糖蛋白 (Galactosyl Neo-glycoprotein; NGA) を ^{99m}Tc 標識した化合物を用いて臨床応用し、得られた受容体指標が既存の肝機能指標と相関を示し、イメージング的にも有用であることを示した。

久保田²⁰⁾、河²¹⁾、羽間ら²²⁾ は動物実験モデルにおいて同様の ^{99m}Tc 標識合成糖蛋白を用いた ASGP-R イメージングの有用性および肝、心のクリアランス曲線から得られたパラメータが既存の肝機能検査と相関することを報告した。また、Galli ら²³⁾ はアシアロオロソムコイドを用いて、Bossuyt ら²⁴⁾ は NGA を用いて、ASGP-R イメージングの臨床的有用性を報告した。

^{99m}Tc -GSA による検査もリガンドの肝摂取状態を画像化することにより、ASGP-R の量と分布を評価する手法であり、基礎的実験結果^{25)~27)} から臨床試験結果^{28)~30)} に至るまで多くの報告がある。しかし手術操作に伴う肝細胞障害を核医学的に、特に ASGP-R のレセプターイメージングから検討した報告は Woodle ら¹⁴⁾ の肝移植モデルでの検討以外は見当たらない。

橋村ら³¹⁾ および筆者ら³²⁾ は、すでに正常肝および黄疸肝での、肝虚血後再灌流時の肝細胞障害に関して動物実験モデルで報告した。しかし、一時的肝静脈遮断の動物実験モデルで、しかも ^{99m}Tc -GSA を用いて核医学的に定量的に評価した報告は見当たらない。

今回、 ^{99m}Tc -GSA の肝集積の指標としては Woodle ら¹⁴⁾ の報告に従い t_{90} という簡便な指標を用いたが、これは時間放射能曲線の形態上の特徴から、曲線がピークカウントに達する付近では傾きが 0 に近いこと、さらに曲線の上下の振れもあることから、実際に 100 % に達した時間を測定

するのは困難がともない、再現性も乏しいことから、90% に達する時間を求めたものである。また臨床試験で用いられた LHL₁₈³⁰⁾ 同様 ASGP-R の量を反映する指標と考えられる。

予備実験による検討結果から肝静脈遮断を行った範囲は肝全体の約 70% の領域にあたる事が確認されている。一方、ROI の設定は肝全体としたことから、厳密には肝静脈遮断部位と非遮断部位のデータが混在したものを見ていることになる。

しかし、解剖学的にラットの肝葉には重なりがあり、小動物ということもあって、ROI による分離は困難であった。また、病理組織学的には非遮断部位の肝組織は対照群の組織と同様の所見で、うっ血および虚血性変化は見られなかったことから、今回は肝全体に ROI を取って検討した。しかし、より局所の肝細胞障害の検出の ROI 設定法に関しては今後さらに検討する必要がある。

今回、 ^{99m}Tc -HSA を用いて肝、心の血流分布を検討したが、各実験群間に有意差は認められず、有効肝血流量は一定であると考えた。

今回の実験では 5 分群から 90 分群まで GPT および t_{90} 値はともに対照群に比して有意に高値であったがその間には高い相関が認められ、 t_{90} が一時的肝静脈閉塞に伴う肝細胞障害の程度を反映しているものと思われた。

また肝静脈遮断時間の延長に伴い t_{90} 値は高値となり、遮断時間と t_{90} の間にも非常に高い相関が認められ、遮断時間は肝細胞障害の程度に影響を及ぼす重要な因子と考えられた。さらにシンチグラム上も 40 分群および 90 分群では肝静脈遮断領域と非遮断領域が明瞭に識別可能であり、局所肝細胞障害の評価にも臨床応用可能と思われた。

一時的肝静脈遮断による肝細胞障害部位の予後を検討する目的で術後 2 週間のラットで検討を行ったが、GPT、 t_{90} とも 40 分群および 90 分群で、対照群に比して有意差が認められ、非可逆的な障害の存在を検出し得た。

一方シンチグラム上は 40 分群および 90 分群で肝静脈遮断部位に一致した明瞭な RI 集積の低下が認められたが、GPT が 1 % 以下の有意差であ

ったのに対し、 t_{90} は5%以下の有意差を認めるのにとどまった。これは対象動物が小さいため肝全体にROIを設定せざるを得なかった影響や、肉眼的には認められなかったが肝静脈遮断を行わなかった部位の代償的な肝再生の影響も考えられる。今回は術後の癒着が著しく肝臓のみを摘出することが困難であったため、肝重量の正確な計測は行い得なかった。

また今回は肝障害の指標として血清GPT活性を測定し検討したが、肝予備能の指標のPT(プロトロンビン時間)、HPT(ヘパトプラスチンテスト)などとの相関も今後検討していく必要があると思われる。

今回の検討から、一時的肝静脈遮断により引き起こされる肝細胞障害の機序は、うっ血による圧上昇が類洞面の細胞膜に存在するASGP-Rを障害したためと考えられた。ASGP-Rが肝細胞の類洞面に最も多く存在する⁹⁾ことを考えあわせると、光学顕微鏡ではとらえられない肝細胞膜の障害の存在が推測され、今後は電子顕微鏡を用いた組織検査およびASGP-R量の定量を行う必要がある。

肝腫瘍の切除時に肝静脈を一時的に遮断する必要が生じることは先に述べたが、実際の切除例において43分の肝静脈遮断を施行した例では1カ月後の ^{99m}Tc -フィチン酸を用いた肝シンチグラムで血流遮断部位のRI集積低下が認められている¹²⁾。これは著者らの実験結果を支持するものである。 ^{99m}Tc -フィチン酸の代わりに ^{99m}Tc -GSAを用いた検査を行えば、脾臓などの描出のない肝臓のみのイメージングが得られ、同時に残存肝機能の測定も行うことができ、さらに詳細な情報が得られることが推測される。

また金澤ら³³⁾は、肝細胞癌に対しバルーンカテーテルで一時的に肝静脈を閉塞し、肝動脈リビオドールを注入すれば、より少量のリビオドールで末梢門脈の化学塞栓が可能であることを示唆しているが³³⁾、安全に遮断可能な時間はどの程度なのかについて、動物実験で確認されるべきとしている。今回の実験結果からは2週間後に障害の残らない時間、すなわち40分以内というのが1つ

の目安と思われるが、あくまで動物実験のそれも正常肝における検討であり、障害肝モデルでの検討も重要な問題と思われる。

ま と め

1. ^{99m}Tc -GSAを用いて一時的肝静脈遮断が肝細胞におよぼす影響を核医学的に定量的評価を行った。

2. t_{90} 値およびGPTは5分から90分群まで対照群に比し有意に高値であり、その間には高い相関が認められた。

3. 肝静脈遮断時間が長くなるにしたがって t_{90} 値は高くなり、遮断時間が肝細胞障害の程度に及ぼす重要な因子と考えられた。

4. シンチグラム上も40分群および90分群では肝静脈遮断部位と非遮断部位とは明瞭に識別可能であった。

5. 血流遮断2週間後のラットにおける検討では、GPT、 t_{90} とも40分群および90分群で対照群に比し有意差があり、シンチグラム上でも肝静脈遮断部位に一致した明瞭なRI取り込みの低下が認められた。

6. ^{99m}Tc -GSAは一時的肝静脈遮断の肝細胞に及ぼす影響の評価に有用であり、 t_{90} は簡便でかつ鋭敏な指標であると思われる。

稿を終えるにあたり、ご指導、ご校閲を賜った平木祥夫教授に深甚なる謝意を表すとともに、直接ご指導いただいた河野良寛博士、ご援助いただいた核医学診療室、永谷伊佐雄技官ならびに放射線医学教室諸兄に深く感謝の意を表します。また ^{99m}Tc -GSAをご提供下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、本論文の要旨は第32回日本核医学会総会、第52回日本医学放射線学会総会において発表した。

文 献

- 1) Matsui O, Takashima T, Kadoya M, et al: Dynamic computed tomography during arterial portography: The most sensitive examination for small hepatocellular carcinomas. J Comput Assist Tomogr a: 19-24, 1985

- 2) Joseph FB, Baumgarten DA, Bernardino ME: Hepatocellular carcinoma: CT appearance after percutaneous ethanol ablation therapy. *Radiology* 186: 553-556, 1993
- 3) Mathieu D, Rahmouni A, Anglade MC, et al: Focal nodular hyperplasia of the liver: Assessment with contrast-enhanced turbo FLASH MR imaging. *Radiology* 180: 25-30, 1991
- 4) Stark DD, Weissleder R, Elizondo G, et al: Superparamagnetic iron oxide: Clinical application as a contrast agent for MR imaging of the liver. *Radiology* 168: 297-301, 1988
- 5) Kudo M, Tamiya S, Tochio H, et al: Small hepatocellular carcinoma: Diagnosis with US angiography with intraarterial CO₂ microbubbles. *Radiology* 182: 155-160, 1992
- 6) Goldberg BB, Hilpert PL, Burns PN, et al: Hepatic tumors: Signal enhancement at Doppler US after intravenous injection of a contrast agent. *Radiology* 177: 713-717, 1990
- 7) Morell AG, Gregoriadis G, Scheinberg H, et al: The role of sialic acid in determining the survival of glycoproteins in the circulation. *J Biol Chem* 246: 1461-1457, 1971
- 8) Ashwell G, Morell AG: The role of surface carbohydrates in the hepatic recognition and transport of circulation glycoproteins. *Adv Enzymol* 41: 99-128, 1974
- 9) 田代 裕, 沢村隆也, 中田 博, 他: 肝のアシアロ糖蛋白質の取り込みとその異常. *代謝*, 20: 153-164, 1983
- 10) Hnatowich DJ, Layne WW, Childs RL: The preparation and labeling of DTPA-coupled albumin. *Int J Appl Radiat Isot* 33: 327-332, 1982
- 12) 中村 達: 肝静脈からみた肝癌切除と肝区域. *日本臨床外科医学会雑誌*, 53: 2817-2819, 1992
- 13) 北澤 正, 中村 達, 室 博之: 肝切除における肝静脈温存の意義に関する実験的研究—特に Segment VII+VIII 切除術について—. *日本外科学会雑誌*, 89: 863-870, 1988
- 14) Woodle ES, Vera DR, Stadalnik RC, et al: Tc-NGA imaging in liver transplantation: Pre-clinical studies. *Surgery* 102: 55-62, 1987
- 15) Sawamura T, Kawasato S, Shiozaki Y, et al: Decrease of a hepatic binding protein specific for asialoglycoproteins with accumulation of serum asialoglycoproteins in galactosamin-treated rats. *Gastroenterol* 81: 527-533, 1981
- 16) Sawamura T, Nakada H, Hazama H, et al: Hyperasialoglycoproteinemia in patients with chronic liver diseases and/or liver cell carcinoma. *Gastroenterol* 87: 1217-1221, 1984
- 17) Stadalnik RC, Vera DR, Woodle ES, et al: Technetium-99m NGA functional hepatic imaging: preliminary clinical experience. *J Nucl Med* 26: 1233-1242, 1985
- 18) 工藤正俊, 藤堂彰男, 池窪勝治, 他: 肝細胞膜レセプター結合性放射線薬剤 ^{99m}Tc 標識 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
- 19) 工藤正俊, 藤堂彰男, 池窪勝治, 他: 肝細胞膜表面 asialoglycoprotein 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
- 20) 久保田佳嗣, 小島道真, 羽間 弘, 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
- 21) 河 相吉, 羽間 弘, 小島道真, 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による肝イメージングの検討. *核医学*, 23: 907-916, 1986
- 22) 羽間 弘, 河 相吉, 久保田佳嗣, 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 3 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: 917-926, 1986
- 23) Galli G, Maini CL, Orlando P, et al: A radio-pharmaceutical for the study of the liver: ^{99m}Tc-DTPA-asialo-orosomucoid II: Human dynamic and hepatic imaging studies. *J Nucl Med allied Sci* 32: 117-126, 1988
- 24) Bossuyt A, De Geeter F, Jacobs A, et al: 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
- 25) 河 相吉, 小島道真, 田中敬正, 他: 曲線回帰法を用いた ^{99m}Tc-DTPA-galactosyl-human serum albumin 血中停滞率による肝機能評価. *肝臓*,

- 32: 905-911, 1991
- 26) 福井弘幸, 柏木 徹, 笠原彰紀, 他: ^{99m}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
- 27) 秀毛範至, 油野民男, 中嶋憲一, 他: 肝予備能評価における ^{99m}Tc -GSA シンチグラフィ定量的解析法の有用性— ^{99m}Tc -PMT, ^{99m}Tc -Sn colloid との比較—. 核医学, 29: 573-584, 1992
- 28) 鳥塚莞爾, 池窪勝治, 河 相吉, 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
- 29) 鳥塚莞爾, 河 相吉, 工藤正俊, 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
- 30) 鳥塚莞爾, 河 相吉, 工藤正俊, 他: 新しい肝機能イメージング剤 ^{99m}Tc -GSA の第 3 相臨床試験. 核医学, 29: 159-181, 1992
- 31) 橋村伸二, 河野良寛, 郷原英夫, 他: ^{99m}Tc -GSA によるラット肝虚血後再灌流モデルにおける肝細胞障害の定量的評価. 日本医放会誌, 52: 503-504, 1992
- 32) 郷原英夫, 河野良寛, 栄 勝美, 他: 閉塞性黄疸ラットの虚血後再灌流時の肝細胞障害における ^{99m}Tc -GSA 肝シンチグラフィの有用性の検討. RADIOISOTOPES, 41: 407-410, 1992
- 33) 金澤 右, 道家哲哉, 安井光太郎, 他: 一時的肝静脈閉塞に伴う肝動脈撮影像の変化. 日本医放会誌, 52: 1408-1416, 1992
-