

学 位 論 文 題 名

肝血行遮断モデルラットにおける ^{99m}Tc -GSA の体内動態に関する研究

学位論文内容の要旨

I. 目的

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（以下 ^{99m}Tc -GSA）は、従来の肝機能検査との間に高い相関性が報告され、肝予備機能評価放射性医薬品として期待されている。 ^{99m}Tc -GSAの肝内分布、代謝経路についてはこれまでも多くのモデルにより検討されてきたが、 ^{99m}Tc -GSAの肝細胞レセプター結合に対する血流の関与については詳細な検討はいまだなされていない。今回、肝血流遮断による ^{99m}Tc -GSAの肝集積に及ぼす影響を評価する目的で、肝血流遮断モデルラットを作成し、 ^{99m}Tc -GSAの血中消失および肝摂取動態につき検討した。また、同時に同一モデルを用いて肝血流遮断前後での肝組織血流量の変化を測定し、 ^{99m}Tc -GSA動態との相関性につき検討を加えたので報告する。

II. 実験材料と方法

1. 実験動物

実験には体重250-350gのWistar雄性ラットを用い、エーテル麻酔下に開腹し、以下の4群の肝血流遮断モデルラットを作成した。

- 1) 単開腹のみ(control:以下CONT群)(n=12)
- 2) 肝動脈結紮群(hepatic artery ligation:以下HAL群)(n=10)
- 3) 門脈結紮群(portal vein ligation:以下PVL群)(n=8)
- 4) 肝動脈+門脈結紮群(HAL+PVL群)(n=9)

PVL群、HAL+PVL群では腸管のうっ血を避けるため、右大腿静脈と門脈にカニューレーションし、結紮時に作動する門脈一下大静脈シャントを設置した。 ^{99m}Tc -GSA投与は実験群のラット作成後直ちに1匹当たり体重比で $50\mu\text{g}/100\text{g}$ となるよう尾静脈より注射し、データ収集を行なった。その後、心および肝全体に関心領域を設定し以下のパラメータを算出した。

- ① 血中消失率の指標として心臓部の放射能の4分値(H4)に対する2分値(H2)の比($H4/H2$:以下HH4)。
 - ② 肝摂取率の指標として4分後の肝放射能(L4)の同一時点での心(H4)と肝(L4)の放射能に対する割合[$L4/(H4L4)$:以下LHL4]。
 - ③ 心TACを2コンパートメントフィティングを用いて処理し、算出した第1相（早期）および第2相（晚期）の血中消失係数(K_{H1} , K_{H2})。
 - ④ 肝TACを立ち上がり指数フィティングを用いて処理し、算出した肝摂取係数(K_L)。
- また、ラット肝組織血流を、レーザードップラー血流計を用いて測定し、肝組織血流量の

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=遮断後組織血流量/遮断前組織血流量)を算出し、GSAパラメータとの相関性を検討した。

Ⅲ. 結果

1.HH4

全ラット(n=37)のHH4は 0.75 ± 0.03 であった。群別にみるとCONT群で 0.58 ± 0.04 、HAL群では 0.63 ± 0.04 、PVL群では 0.85 ± 0.04 、HAL+PVL群では 0.97 ± 0.001 であった。PVL群、HAL+PVL群ではCONT群に対して有意の上昇が認められた。

2.LHL4

全ラットのLHL4は 0.77 ± 0.03 (n=37)であった。群別では、CONT群では 0.96 ± 0.001 、HAL群で 0.93 ± 0.01 、PVL群で 0.71 ± 0.07 、HAL+PVL群では 0.41 ± 0.04 であった。PVL群、PVL+HAL群では、CONT群に対し有意の低下が認められた。

3. K_{H1} , K_{H2}

全ラットの K_{H1} は 0.35 ± 0.01 (/min)であった。群別ではCONT群で 0.53 ± 0.03 、HAL群で 0.44 ± 0.06 、これに対してPVL群では 0.27 ± 0.08 、HAL+PVL群では 0.12 ± 0.07 であった。CONT群に対しPVL群、HAL+PVL群では有意の低下を認めた。これに対し全ラットの K_{H2} は 0.10 ± 0.05 (/min)、CONT群では 0.14 ± 0.01 、HAL群では 0.18 ± 0.02 、PVL群 0.06 ± 0.01 、HAL+PVL群では 0.02 ± 0.006 であった。CONT群に対してPVL群、HAL+PVL群では有意の低下を認めた。

4. K_L

K_L は 0.29 ± 0.12 (/min)であった。CONT群では 0.40 ± 0.03 、HAL群では 0.31 ± 0.02 、PVL群では 0.24 ± 0.01 、HAL+PVL群では 0.19 ± 0.01 であった。PVL群、HAL+PVL群ではCONT群に対して有意の低値を示した。

5.HH4と K_{H1} 、LHL4と K_L の相関性

HH4と K_{H1} との間に相関係数 $r=-0.60$ 、LHL4と K_L との間にも相関係数 $r=0.73$ の有意な相関が認められた。

6.HTBFRと ^{99m}Tc -GSAパラメータの相関性

HTBFRは ^{99m}Tc -GSAパラメータの測定にあわせ4分後のHTBFRを対象とした。HTBFRはHH4 ($r=-0.79$)、LHL4 ($r=0.75$)、 K_{H1} ($r=0.58$)、 K_{H2} ($r=0.65$)、 K_L ($r=0.73$)と ^{99m}Tc -GSAパラメータすべてとの間に有意の相関を認めた。

Ⅳ. 考察

これまでの肝血流測定と肝細胞機能面からみた肝予備能評価法と対比すると ^{99m}Tc -GSAは肝細胞膜に存在するASGPに直接結合することによって肝に取り込まれるという特質を持っている。従って ^{99m}Tc -GSA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レセプターへの血流供給に影響されることが予想される。 ^{99m}Tc -GSAの体内動態についてはこれまでも解析に肝血流が関与することが指摘されているが、肝での動態のうち標的肝血流量の変化を他の肝組織血流評価法と比較した検討はなされていない。今回の検討では血中消失率の指標としてのHH4はCONT群に対してPVL群、HAL+PVL群で有意に増加し、また K_{H1} をみると逆にPVL群、HAL+PVL群において有意の低値を示した。すなわち肝血行遮断により、HAL群、PVL群、HAL+PVL群の順に血中消失率の低下が示された。一方、肝摂取率の指標であるLHL4、 K_L はCONT群に対してHAL群、PVL群、HAL+PVL群の順に減少しPVL群、HAL+PVL群においてはCONT群に対し有意の低値を示した。このことからGSAパラメータは肝血流減少を反映し、変化することが示された。

HTBFRと $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -GSAパラメータとの間の相関性の検討ではいずれのGSAパラメータともHTBFRとの間に有意の高い相関性が認められ、GSAの体内動態は肝組織血流をよく反映していることが推察される。

V. 結語

1. $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -GSAの体内動態は肝血流減少をよく反映していた。
2. $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -GSA体内動態を反映するパラメーターは肝組織血流との間に高い相関性が示された。

学位論文審査の要旨

主 査 教 授 加 藤 紘 之

副 査 教 授 玉 木 長 良

副 査 教 授 宮 坂 和 男

学 位 論 文 題 名

肝血行遮断モデルラットにおける ^{99m}Tc -GSA の体内動態に関する研究

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（以下 ^{99m}Tc -GSA）は、従来の肝機能検査との間に高い相関性が報告され、肝予備機能評価放射性医薬品として期待されている。 ^{99m}Tc -GSAの肝内分布、代謝経路についてはこれまでも多くのモデルにより検討されてきたが、 ^{99m}Tc -GSAの肝細胞レセプター結合に対する血流の関与については詳細な検討はいまだなされていない。そこで本研究では肝血流遮断モデルラットを作成し、 ^{99m}Tc -GSAの血中消失および肝摂取動態の検討、および肝組織血流量と ^{99m}Tc -GSA動態との相関性につき検討することを目的とした。

実験には体重250-350gのWistar雄性ラットを用いた。エーテル麻酔下を開腹し、肝動脈結紮群(hepatic artery ligation:以下HAL群)(n=10)、門脈結紮群(portal vein ligation:以下PVL群)(n=8)、肝動脈+門脈結紮群(HAL+PVL群)(n=9)の3群を血行遮断群として作成し、単開腹のみをコントロール群(以下CONT群)(n=10)とした。PVL群、HAL+PVL群では腸管のうっ血を避けるために右大腿静脈と門脈間に結紮時に作動する門脈一下大静脈シャントを設置した。 ^{99m}Tc -GSA投与は実験群のラット作成後直ちに1匹当たり $50\mu\text{g}/100\text{g}$ となるよう注射し、データ収集を行なった。

その後、心および肝全体に関心領域を設定し以下のパラメータを算出した。①血中消失率の指標として心臓部の放射能の4分値(H4)に対する2分値(H2)の比(H4/H2:以下HH4)。②肝摂取率の指標として4分後の肝放射能(L4)の同一時点での心(H4)と肝(L4)の放射能に対する割合[L4/(H4L4):以下LHL4]。③心TACを2コンパートメントフィティングを用いて処理し、算出した第1相（早期）および第2相（晚期）の血中消失係数(K_{H1} , K_{H2})。④肝TACを立ち上がり指数フィティングを用いて処理し、算出した肝摂取係数(K_L)。

また、ラット肝組織血流量を、レーザードップラー血流計を用いて測定し、肝組織血流量の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=遮断後組織血流量/遮断前組織血流量)を算出し、GSAパラメータとの相関性を検討した。

その結果HH4はCONT群に対してHAL群、PVL群、HAL+PVL群の順に高値となった。

PVL群, HAL+PVL群ではCONT群に比し有意に高値であった. これに対してLHL4はCONT群に対してHAL群, PVL群, HAL+PVL群の順に低値となった. PVL群, HAL+PVL群ではCONT群に比し有意に低値であった.

同様に K_{H1} , K_L はCONT群に対してHAL群, PVL群, HAL+PVL群の順に低値となった. K_{H1} , K_L 共にPVL群, HAL+PVL群ではCONT群に比し有意に低値であった.

HH4と K_{H1} との間に相関係数 $r=-0.60$, LHL4と K_L との間に相関係数 $r=0.73$ の有意な相関が認められた. また, HTBFRとGSAパラメータの相関性の検討ではHTBFRはHH4 ($r=-0.79$), LHL4 ($r=0.75$), K_{H1} ($r=0.58$), K_{H2} ($r=0.65$) K_L ($r=0.73$) とGSAパラメータすべてとの間に有意の相関を認めた.

以上の結果から ^{99m}Tc -GSAの体内動態は肝血流減少をよく反映しており, また, ^{99m}Tc -GSA体内動態を反映するパラメータは肝組織血流との間に高い相関性が示された.

公開発表において, 宮坂和男教授よりHAL+PVL群の肝組織血流量についての解釈と, トレーサーの摂取と肝血流量の間に変化点が存在するかどうかについて質問がなされた. ついで玉木長良教授より肝組織血流とGSAパラメータの間の直線的な解釈の妥当性とカント投与量とGSAパラメータの再現性, GSAパラメータ解釈についての質問があった. 最後に加藤紘之教授より臨床におけるGSAの有用性についての質問があったが, 申請者はおおむね適切な回答をおこなった.

^{99m}Tc -GSAの肝細胞レセプター結合に対する血流の関与について血行遮断モデルを用いて肝組織血流との検討を行った本研究の意義は大きく, 審査員協議の結果, 本論文は, 博士(医学)の学位授与に値するものと判定する.