

Tc-99m Galactosylated Serum Albumin (GSA)을 이용한 정량적 간수용체 영상술

경북대학교 의과대학 핵의학교실

이 재 태

= Abstract =

Quantitative Evaluation of Liver Function with Hepatic Receptor Scintigraphy using Tc-99m Galactosylated Serum Albumin (GSA)

Jaetae Lee, M.D.

Department of Nuclear Medicine, Kyungpook National University Hospital, Taegu, Korea

The reduction in the amount of asialoglycoprotein (ASGP) receptor, which resides exclusively on the plasma membrane of functioning mammalian hepatocytes, as a consequence of hepatocellular damage has been demonstrated in various pathologic conditions of the liver. Galactosylated human serum albumin (GSA) is a newly developed receptor-binding agent, specific for the ASGP receptor. Tc-99m GSA binds quantitatively to liver ASGP receptors and the rate of accumulation in the liver is dependent on hepatic function represented as the amount of receptor, as well as the amount of ligand injected, its affinity to the receptor and the hepatic blood flow. The findings of Tc-99m GSA scintigraphy were reported to reflect the hepatic function of the patients with large hepatic tumors, obstructive jaundice, acute and chronic liver disease. Tc-99m GSA scintigraphy is an easy and reliable test and has the clinical potentials to evaluate the liver function in the patients with hepatic disorders. (**Korean J Nucl Med 1998;32:305-13**)

Key Words: Asialoglycoprotein receptor, Tc-99m galactosylated serum albumin scintigraphy, Hepatic function, Liver disease

서 론

Galactosylated Serum Albumin (GSA)은 간의 asialoglycoprotein (ASGP) 수용체에 특이적으로 결

합하는 방사성 의약품으로서 Tc-99m GSA를 이용한 간신티그라피는 간기능의 변화를 정량화할 수 있는 영상검사법이다. 일본 방사성동위원소협회의 보고¹⁾를 인용하면 1982년에 일본에서 시행된 간담도 핵의학 영상검사 건수가 416,000건이었으나, 초음파와 CT/MRI의 도입으로 간내 종양에 이용되는 경우가 줄어들어 1992년에는 75,800건으로 감소하였다고 하며 우리나라에도 유사할 것으로 추측된다. 그러나 새로운 간영상용 방사성화합물인 Tc-99m GSA의 임상이용이 승인된 1992년 9월 이후 간스캔

Corresponding Author: Jaetae Lee, M.D., Department of Nuclear Medicine, Kyungpook National University Hospital Samduk 2-Ga 50, Taegu, 700-412, Korea
Tel: (82)-53-420-5586, Fax: (82)-53-426-3206
E-mail: jaetae@kyungpook.ac.kr

의 임상적 이용이 다시 증가하기 시작하여 1997년에는 1992년에 비하여 2배이상으로 이용건수가 증가되었다 한다. 저자는 Tc-99m GSA를 이용한 ASGP수용체 영상술의 이론적 배경과 임상적 응용에 관하여 기술하고자 한다.

간기능 검사법

간은 아미노산과 탄수화물의 대사, 단백질과 당단백의 분해 및 합성, 약물 및 호르몬의 분해 및 대사, 지방과 콜레스테롤의 대사조정, 그외 각종물질의 대사 및 항상성 조절역할을 수행한다. 간은 순환혈액내의 교질을 제거하는 망상내피계 세포(Kupffer 세포, 15%)와 대사기능에 관여하는 간실질세포(85%)로 구성되어 있다. 간기능의 평가에서 간조직 검사는 가장 확실하게 병리조직학적 소견을 제시할 수는 있으나 침습적이어서 환자의 전신상태에 따라 임상적으로 적응이 되지 않는 경우도 많고 반복적으로 시행하기가 어려우며, 국소부위에서 채취한 소량의 간조직에 나타난 병변이 전체 간의 상태를 대변하지 못하는 경우도 있다²⁾. 비침습적인 간기능 평가법으로는 ① AST, ALT 등 간효소치 ② 혈청 알부민, 빌리루빈과 같은 간내 생성물질의 농도 ③ 프로트롬빈 시간 ④ Child-Turcotte classification score ⑤ 혈청 cholinesterase 효소의 활성도 측정법이 이용되고 있으나 간기능의 정량적 분석에는 한계가 있다³⁾. 정량적인 간기능 측정법으로 알려져 있는 갈락토즈 제거능 (galactose elimination capacity), indocyanine green의 최대제거능 (ICG R max), aminopyrine 호흡검사법 등은 검사방법이 복잡하고 검사 시간이 길어 임상에서 일반적으로 시행하는데는 어려움이 있다⁴⁻⁶⁾. 특히 ICG는 진한 청녹색의 tricarbocyanine 염료로서 정맥주사시 신속하게 혈장단백과 결합하여 주사 후 2-3분에 혈중에 균등하게 분포하고 빠르게 간세포내로 섭취된 후 20분에는 주사량의 97% 정도가 담즙으로 배설되므로 심박출량과 순환시간의 측정에 이용되었다. 또한 혈장에서의 ICG 제거율, 정체를, 간혈류량 등을 측정하여 간기능의 정량화에 이용되나, 간기능 평가시 순환기계의 상태에 따라 측정값의 오차가 심하고 검사간 재현성이 낮으

며 혈액을 자주 채취하는 등의 불편함이 있어, 비침습적이며 보다 손쉽게 이용할 수 있는 정량적인 간기능 검사법의 개발이 요구되어 왔다⁴⁻⁶⁾. 핵의학적인 방법에 의한 Tc-99m 교질 간스캔은 추적자가 간실질세포가 아닌 탐식세포 (Kupffer cell)에서 섭취되므로 간세포의 기능을 직접적으로 반영하지는 않는다는 문제점이 있고, 빌리루빈과 유사한 기전으로 섭취되고 배설되는 Tc-99m IDA (iminodiacetic acid) 유도체들을 이용한 간 신틸그람은 간추출율이 82-98%, 50% 간배설율이 17-108분으로서 간담도계 기능을 평가할 수는 있으나 간세포에 비특이적으로 섭취되고 빠른 시간내에 담도로 배설되므로 간기능의 정량화에는 적당하지 않다⁷⁾.

Asialoglycoprotein (ASGP) 수용체와 Galactosylated Serum Albumin (GSA)

혈장 당단백에서 탄수화물말단의 생물학적 중요성은 오랫동안 알려지지 않았다. Ashwell과 Morell⁸⁾은 orosomucoid, fetuin 등과 같은 많은 종류의 당단백에서 탄수화물말단의 끝에 있는 시알산 (sialic acid)을 제거하여 갈락토즈를 노출시킨 "시알산이 떨어진 당단백"(asialoglycoproteins, ASGP)이 되면 원래의 당단백보다 혈청소실율이 빨라지고 대부분 간에 집적된다는 것을 보고하였다. 이러한 현상은 혈액에 존재하는 많은 종류의 당단백의 간대사 기전으로 중요하다는 것이 밝혀졌고, 여기에 ASGP 수용체가 관련이 있다는 사실이 동물실험에서 증명되었다^{9,10)}. ASGP수용체는 포유류의 간세포에만 특이하게 존재하여 조류에서는 나타나지 않으며, 렉틴 (lectin), HBP (hepatic binding protein)이라는 이름으로 명명되었다. ASGP수용체는 당단백의 대사와 연관되어 있어, 체내에서 생성되거나 외부에서 유입된 당단백을 대사시킨다. 갈락토즈가 말단에 위치한 당단백은 ASGP수용체와 특이하게 결합한 후, 수용체 매개에 의한 세포내 유입과정(receptor mediated endocytosis)으로 간세포내의 라이소솜으로 이동되고 대사된다^{11,12)}. 그러나 시알산과 다음에 위치한 갈락토즈가 떨어져서 만노즈(mannose)가 노출이 된 당단백은 간 Kupffer세포의 "만노즈 특이성 ASGP

수용체”(mannose specific ASGP receptor)에 결합하여 대사되게 된다. 이러한 연구는 단클론 항체를 이용한 종양의 진단과 치료에서 간내 방사능 섭취를 줄여 종양/배후방사능치를 감소시켜 종양의 진단율을 높이고 간에 불필요한 방사능 노출을 줄이고자 항체의 대사를 변화하고자 하는 시도로서 연구되었는데¹³⁾, Arano 등¹⁴⁾은 단클론 항체에 만노즈를 부착한 당단백은 Kupffer세포에 섭취되어 간내에서 오래 정체되고 장관으로의 배설이 적다고 보고하였다. ASGP수용체 수는 간세포 수와 비례하므로 ASGP와 수용체와의 결합정도를 평가함으로써 기능을 유지하고 있는 간세포의 용적(functioning hepatic mass)을 정량적으로 평가할 수 있고, 간의 기능적 예비능(hepatic functional reserve)을 평가할 수 있는 근거가 된다. 특히 galactosamine 등에 의한 급성 간손상 백서나, 간경변증이나 간암환자에서는 간세포의 ASGP수용체 농도의 감소와 연관되어 ASGP의 혈중농도가 증가된다는 것이 알려져서¹⁵⁻¹⁷⁾ ASGP수용체를 영상화하면 간기능의 정량화가 가능하다고 판단되었다.

1984년 Vera 등^{18,19)}은 ASGP수용체에 특이적으로 결합하는 당단백 방사성리간드를 합성하고 간의 수용체 영상화에 성공하였는데, 이들은 알부민에 갈락토즈를 붙여 방사성리간드를 제조하여 기존의 연구에서 당단백을 효소로 처리하여 가장 바깥쪽에 붙

어있는 시알산을 제거함으로써 갈락토즈가 노출되게 하였던 방법과는 다르게 방사성의약품으로 합성하였고, Tc-99m표지 neogalactosylated serum albumin (NGA)라고 명명하였다. Galactosylated Serum Albumin (GSA)는 일본에서 개발된 NGA와 유사한 화합물로서 양기능성 킬레이터인 DTPA가 사용되어 화학적으로 더욱 안정하다고 한다. Tc-99m GSA는 당단백의 갈락토즈말단에 특이한 간의 ASGP수용체에 결합하여, 리간드-수용체 접합체는 간세포내로 들어가 리간드는 이화작용을 거치고 수용체는 재생되어 세포막으로 이동되어 재활용되며, 대사물은 대부분 담도계로 배설된다.

Tc-99m Galactosylated Serum Albumin (GSA)를 이용한 간 수용체 영상술

1. Tc-99m GSA

Technetium-99m diethylenetriamine pentaacetic acid (DTPA) galactosylated human serum albumin (이하 Tc-99m GSA)의 구조는 Fig. 1에 나타난 바와 같이 인혈청 알부민(human serum albumin, HSA)의 아미노산기 한쪽 끝에는 아미딘 결합본드를 이용하여 갈락토즈를 붙였고, 다른 한편에는 DTPA를 이용하여 Tc-99m을 표지시킬 수 있도록 하였다. 현재 Medi-Physics 회사(Nishinomía, Japan)에서 제조

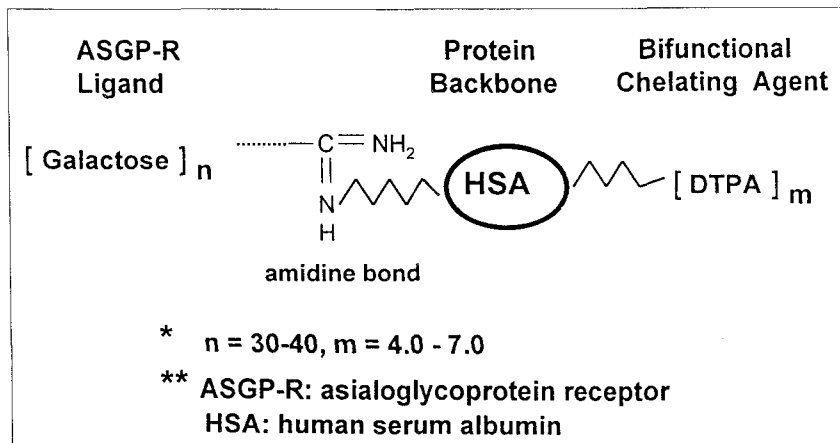


Fig. 1. Structure of Tc-99m Galactosylated Serum Albumin (GSA). Galactose and GSA are linked by an amidine bond and DTPA is attached for the binding of Tc-99m.

하여 1992년 9월 임상이용이 승인된 후, 일본에서 사용 중인 GSA화합물은 1 몰의 알부민에 30-44개의 갈락토즈가 부착되어 간세포의 수용체와 결합하고, 4-7개의 DTPA가 연결되어 Tc-99m을 표지하도록 되어 있으며, 분자량은 대략적으로 76,000 정도이다. Tc-99m GSA의 간섭취는 기능성 간세포의 전체 수와 비례하는 간세포 표면의 수용체 밀도와 수용체-리간드의 순방향 결합상수(forward binding constant)에 의하여 결정되고, 주사한 리간드의 양, 간 혈류량도 관련된다.

Tc-99m GSA와 ASGP수용체 결합은 높은 친화력을 가진 비가역적인 반응으로 다음과 같은 특징을 가지고 있다^{20,21}. ①, 표적장기가 간으로서 리간드의 간조직에 대한 결합 특이도가 매우 높다.(high organ specificity) ② 수용체에 다른 리간드의 비특이 결합이 없고, Tc-99m GSA가 ASGP수용체와 특이적으로 결합함으로써 분자특이도가 높다.(high molecular specificity) ③ 간세포와의 친화력이 있고, 결합 후 세포내로 섭취되므로 세포간질내 분포가 적다.(interstitial distribution is minimal) ④ 수용체와 방사성리간드 간에는 비직선형의 반응곡선을 보이며, 다량의 리간드로 수용체가 포화되기 전에는 second- order kinetics로 결합한다.(saturability and dose- dependent uptake) ⑤ 수용체와 방사성리간드의 결합은 리간드를 간으로 이동시키는 간혈류량과

수용체 농도 및 결합친화력과 관련되어 있다.(affinity dependent uptake)

2. 방사약품 표지 및 영상방법

방사성의약품은 GSA cold vial에 1.2 ml의 생리 식염수로 녹이고, Tc-99m pertechnetate를 혼합하여 50℃에서 30분간 배양하여 표지한다. 방사화학적 순도는 pH 8.6 바비튜레이트 완충액에서 cellulose acetate film에 표지용액을 점액 후 박막영동 후 감마계수기로 방사표지율을 구하며, 표지효율은 대부분 98%이상이다. ASGP수용체 영상에는 185 MBq (5 mCi), 3 mg Tc-99m GSA을 정맥내 주사하고, 저에너지 평행구멍조준기를 장착한 감마카메라로 와위에서 128×128 matrix size, 면당 20초의 간격으로 30분간 동적영상을 얻어 핵의학컴퓨터에 저장한다. 동시에 5분, 10분, 15분, 20분, 30분, 1시간의 정적영상을 얻는다. 정적영상에서는 시간별 간섭취와 심장의 방사능 소실 정도를 육안적으로 평가하고, 동적영상의 분석은 컴퓨터에 저장된 자료에서 심장과 간부위에 관심영역을 정하고 시간-방사능곡선을 얻어 수용체지수(receptor index)를 구하는 방법을 이용한다. Vera 등^{18,19}은 혈장, 간, 간의 영역으로 구분한 3-구획 분석(compartment analysis)방법을 이용한 약역학적 방법으로 자료를 분석하여 얻어진 지표들과 수용체 농도가 기존의 간기능 검사치

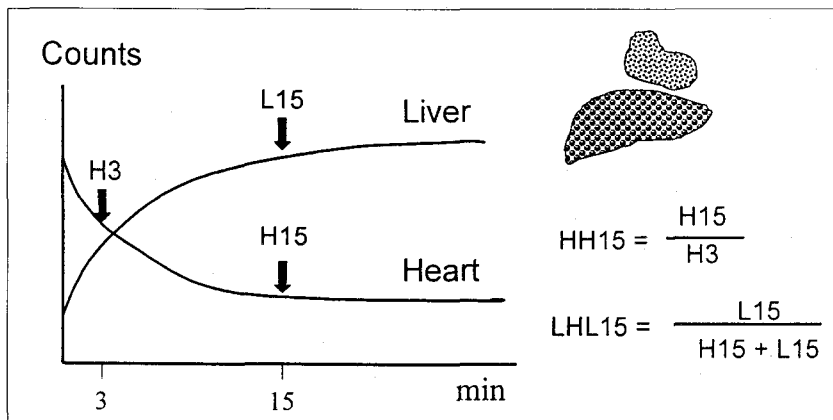


Fig. 2. Time-activity curves of the liver and heart-ROI (region of interest) of Tc-99m GSA imaging. Calculation of the functional indices was demonstrated.

수와 잘 비례한다고 하였고, Patlak 방법에 의한 섭취율 측정법, 5-구획을 기준으로 한 방법 등도 이용이 되었다^{23,24}). 이들의 보고에서는 간혈류와 전신 및 간 혈액량에 의하여 결정되는 혈역동기(hemodynamic phase)와 수용체의 농도와 수용체와 리간드의 순방향 결합율(forward-binding constant)로 결정되는 수용체 결합기(receptor-binding phase)로 구성된 역동학적 모형에서 얻어진 지수로서 간기능 정도를 정량적으로 평가하였다. 그러나 이러한 방법들은 컴퓨터를 이용한 복잡한 계산방법으로 널리 사용되지는 못하였다. 보다 간편하고 재현성이 높은 영상지표들을 얻고자, Hashimoto 등²⁵), Ha 등²⁶)은 심장영역에서 얻은 혈액방사능치와 간영역에서 간섭취의 시간-방사능 곡선에서 시간별 방사능치를 비교하여 구한 반정량적 지수들을 제시하였다. 반정량적 방법 중 임상적으로 가장 많이 이용되는 지수들은 간내 수용체량 정도를 반영하는 LHL₁₅, 혈액으로 부터의 제거 정도를 나타내는 HH₁₅, 두가지 지수를 혼합한 MRI 등이다.(Fig. 2) 간기능 손상이 심할수록 LHL₁₅와 MRI치는 감소되고 HH₁₅치는 증가하게 된다.

Receptor Index or Hepatic Uptake Index:

$$LHL_{15} = L_{15} / (L_{15} + H_{15})$$

Blood Clearance Index:

$$HH_{15} = H_{15} / H_3$$

Modified Receptor Index:

$$MRI = LHL_{15} / HH_{15}$$

(L₁₅; liver at 15 min, H₃ and H₁₅; heart at 3-min and 15 min)

3. Tc-99m GSA의 체내분포 및 대사

정맥주사된 Tc-99m GSA는 혈중에서 빠르게 소실되어 생쥐를 이용한 동물실험에서는 주사 후 10분에 주사량의 1% 이하(혈액 1 gm당 0.47%)만 혈액 내에 잔류하고 90% 이상(간조직 1 gm당 74%, 평균 간무게는 1.3 gm)이 간에 분포하게 된다¹⁷). 정상인에서의 혈중소실도 매우 빨라 정맥주사 후 혈중 반감기는 11분 이내이며, 주사한 대부분의 방사능치가 간에 분포하여, 주사 후 5분영상에서 간의 방사능

치는 매우 적고, 10분에는 90% 이상이 간에 축적된다²³). 또한 교질제제를 이용한 영상에서 관찰되는 비장과 골수의 섭취는 없어 깨끗한 간영상을 얻을 수 있다. Fig. 3은 정상지원자의 Tc-99m GSA 영상과 간과 심장의 시간-방사능곡선이다. 정상인에서는 10분과 30분 영상에서 혈액방사능이 보이지 않고 간섭취가 선명하게 보인다. 간기능이 저하된 환자에서는 혈중에서의 Tc-99m GSA의 소실율이 감소하고 간내섭취가 지연되어 주사 후 20-30분이 지나도 심장의 방사능섭취가 관찰된다. 정상인의 경우 주사 후 1시간에는 간에 섭취된 리간드가 대사된 후 담도를 통하여 장관으로 배설되고, 대사된 소량의 산물은 소변으로 배설된다. 간세포섭취는 주사 5-10분 내에는 주로 간혈류량에 의하여 영향을 받으며, 10-15분에는 ASGP수용체의 농도에 의하여 간내로의 섭취율이 결정된다. 초창기의 연구에서는 GSA 1 mg을 정맥주사하였으나, 혈중에 존재하는 내인성 ASGP에 의한 경합적 반응의 효과를 감소하고 혈류량의 변화에 의존적인 부분을 감소시키기 위하여 비교적 다량인 3 mg을 정맥주사하고 있다²⁴). 지금까지 Tc-99m GSA의 주입에 따른 부작용이나, 혈청 간효소치 검사상의 변화, 합병증은 발생된 바가 없다고 한다.

Tc-99m GSA 영상술의 임상적 이용

Tc-99m GSA 영상 소견의 정성적 판독 및 정량적인 분석 결과치들은 기존의 간기능 평가지수들과도 잘 일치하여, LHL₁₅치, HH₁₅치, MRI치는 프로트롬빈시간(prothrombin time), 혈청 알부민농도, 혈청 cholinesterase농도, indocyanine green 검사의 15분 혈장잔류치 및 Rmax치, Child-Turcotte score 등의 변화와 서로 비례한다고 보고되고 있다^{27,28}). Ha-Kawa 등²⁹)은 Table 1에 나타낸 바와 같이 LHL₁₅, HH₁₅, LHL/HH 지수로 만성 간질환의 정도를 구분하여 임상 진료의 지표로 사용한다고 하였다^{31,32}). Fig. 4는 만성 간질환 환자의 검사소견을 표시하였다. 간경변환자의 Tc-99m GSA 영상에서는 10분 영상에서 간섭취가 적고 30분 영상에서도 심장내 방사능치가 지속적으로 관찰되며, LHL₁₅, HH₁₅, LHL/

HH 지수는 Ha-Kawa 등 기준에 의하면 심한 간손상에 해당됨을 알 수 있다.

Tc-99m GSA 간영상은 급성 전격성 간염의 예후 판정 및 간기능 상태의 평가^{30,31)}, 급성 간염과 만성 간질환에서 간기능의 정량적 평가³²⁾, 간절제술을 예정하는 간세포암 환자에서 간기능의 평가 및 간이식술 대상환자의 적응여부 결정³³⁾, 독성 간염의 예후 판정 및 간기능의 평가¹⁷⁾, 기타 간담도계 질환의 간기능 평가에 유용하다고 보고되었다^{27,28)}. 특히 급성

간세포 손상을 유도한 동물실험이나 급성 전격성 간부전에서도 임상적인 소견이나 혈청 간기능 검사소견보다 조기에 간기능의 이상이나 간기능의 회복여부를 예측할 수 있게 한다. Morgagas 등³⁰⁾은 급성 전격성간염 환자에서 Tc-99m GSA 간영상 소견은 간기능의 평가나 간기능의 회복가능성 판정을 기존의 간기능 평가지수인 프로트롬빈 시간보다 빠르게 예측하였다고 하였고, Shiomi 등³¹⁾도 급성 전격성 간염과 급성간염의 진단과 예후판정에 유용하다고

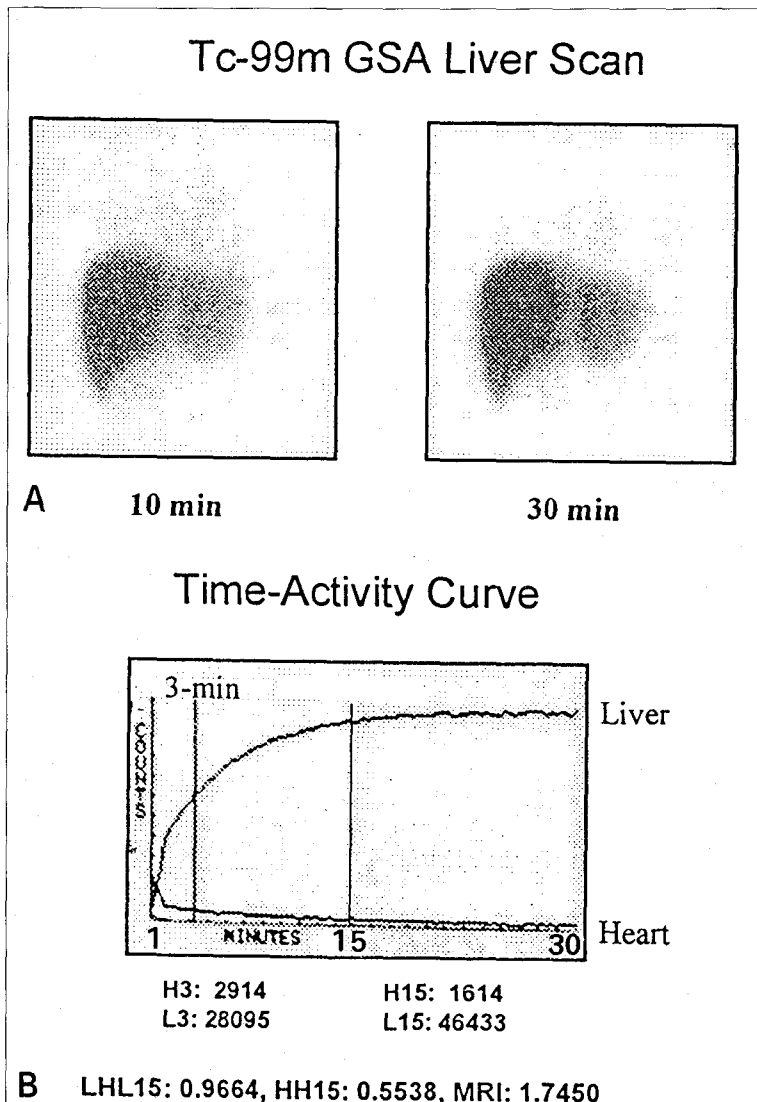


Fig. 3. Tc-99m GSA images (A) and functional indices derived from time-activity curve (B) of the normal subject.

Table 1. Correlation of LHL₁₅, HH₁₅, and LHL/HH with the Severity of Chronic Liver Disease according to Literature

Severity	Mean±SD		
	LHL ₁₅	HH ₁₅	LHL/HH (MRI)
Control	0.949±0.014	0.530±0.042	1.802±0.167
Mild	0.888±0.060	0.658±0.042	1.400±0.310
Moderate	0.808±0.089	0.752±0.089	1.099±0.263
Severe	0.700±0.048	0.838±0.029	0.837±0.082

(Ha-Kawa et al. Jap J Nucl Med 1993)

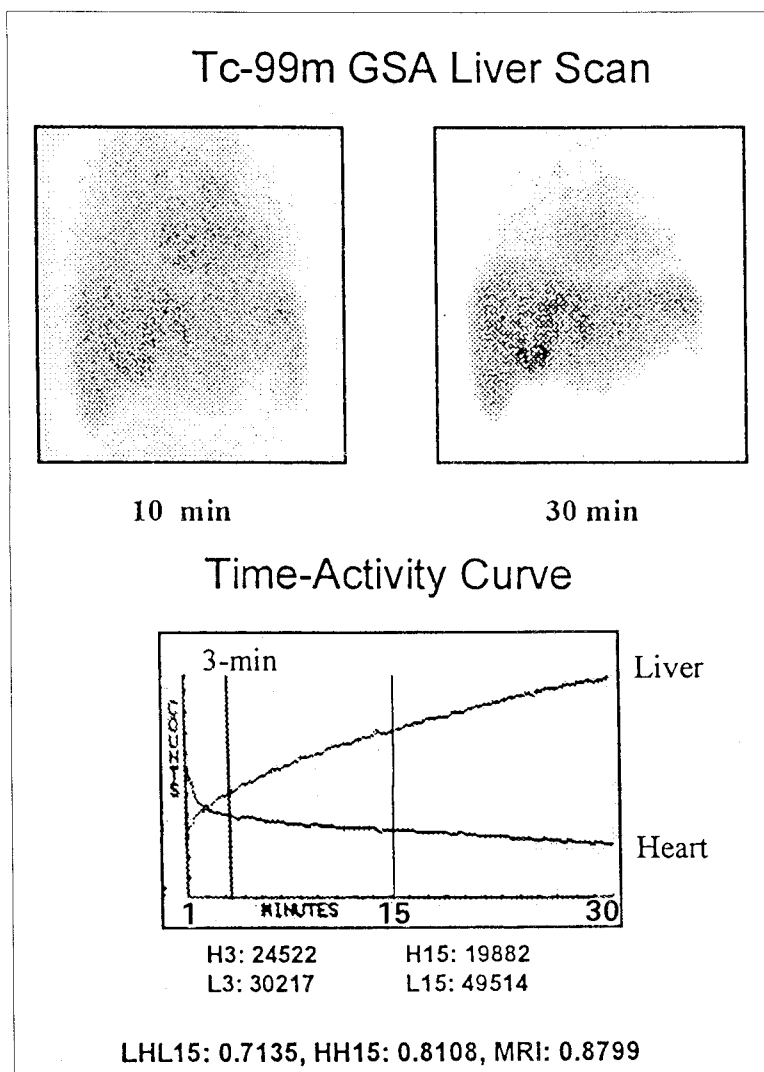


Fig. 4. Tc-99m GSA images (A) and functional indices derived from time-activity curve (B) of the patient with liver cirrhosis.

보고하였다. Kawasaki 등²⁾은 만성 간질환에서 간경화증 환자와 비경화증에서 총 간세포수의 유의한 차이가 있었고, 이러한 차이를 Tc-99m GSA 간영상 소견으로 확인할 수 있다고 하였다. 최근의 연구들은 Tc-99m GSA 검사가 중재적 시술 및 간암환자에서 간절제술 후의 간기능의 예비능을 측정할 수 있어 수술의 적응여부를 결정하거나^{28,33)}, 간손상 후 간세포의 재생과정을 추적하는 경우에도 유용할 것으로 보고하고 있다³⁴⁾.

결 론

GSA는 간에 특이하게 존재하는 ASGP수용체에 특이한 결합하는 리간드로서, 간손상 정도를 외부영상술을 통하여 정량적으로 평가할 수 있는 간수용체 영상용 방사성의약품으로 개발되었다. Tc-99m GSA 간수용체 영상은 급만성 간질환에서 간기능의 평가와 수술을 예정 중인 환자에서 술후 간예비능의 정량적 평가에 유용하게 이용되고 있다. Tc-99m GSA 간스캔은 핵의학 영상술이 가진 정량적 분석법의 도입으로, 향후 임상적 이용이 더욱 증가할 것으로 전망되는 유망한 검사법으로 사료된다.

참 고 문 헌

- 1) Yamamoto K. Nuclear medicine for evaluation of liver functions. *Jap J Nucl Med* 1994;31:521-6.
- 2) Kawasaki S, Imamura H, Bandai Y, Sanjo K, Idezuki Y. Direct evidence for the intact hepatocyte theory in patients with liver cirrhosis. *Gastroenterology* 1992;102:1351-5.
- 3) Zakim D, Boyer TD. *Hepatology: A textbook of liver disease*. 3rd ed. Philadelphia: Saunders; 1996.
- 4) Lindskov J. The quantitative liver function as measured by the galactose elimination capacity. II. Prognostic value and changes during disease in patients with cirrhosis. *Acta Med Scand* 1982;212:303-8.
- 5) Moody FG, Rikkers LF, Aldrete JS. Estimation of the functional reserve of human liver. *Ann Surg* 1974;180:592-8.
- 6) Schneider JF, Baker AL, Haines NW, Hatfield G,

- Boyer JL. Aminopyrine N-demethylation: A prognostic test of liver function in patients with alcoholic liver disease. *Gastroenterology* 1980;79:1145-50.
- 7) Krishnamurthy S, Krishnamurthy GT. Technetium-99m-iminoacetic acid organic anions: Review of biokinetics and clinical application in hepatology. *Hepatology* 1989;9:139-63.
- 8) Ashwell G, Morell AG. The role of surface carbohydrates in the hepatic recognition and transport of circulating glycoproteins. *Adv Enzymol* 1974;41:99-128.
- 9) Ashwell G, Steer CJ. Hepatic recognition and catabolism of serum glycoprotein. *JAMA* 1981;246:2358-64.
- 10) Ashwell G, Hartfort J. Carbohydrate-specific receptors of the liver. *Ann Rev Biochem* 1982;51:531-54.
- 11) Stockert RJ, Morell AG. Hepatic binding protein: The galactose specific receptor of mammalian hepatocytes. *Hepatology* 1983;3:750-7.
- 12) Chang TM, Chang CL. Hepatic uptake of asialoglycoprotein is different among mammalian species due to different receptor distribution. *Biochim Biophys Acta* 1988;942:57-64.
- 13) Duncan JR, Welch MJ. Intracellular metabolism of In-111-DTPA-labeled receptor targeted proteins. *J Nucl Med* 1993;34:1728-38.
- 14) Arano Y, Mukai T, Uezono T, Wakisaka K, Motonari H, Akizawa H, et al. A biological method to evaluate bifunctional chelating agents to label antibodies with metallic radionuclides. *J Nucl Med* 1994;35:890-8.
- 15) Sawamura T, Kawasato S, Shiozaki Y, Same-shima Y, Nakada H, Tashiro Y. Decrease of a hepatic binding protein specific for asialoglycoproteins with accumulation of serum asialoglycoproteins in galactosamine-treated rats. *Gastroenterology* 1981;81:527-33.
- 16) Sawamura T, Nakada H, Hazama H, Shiozaki Y, Same-shima Y, Tashiro Y. Hyperasialoglycoproteinemia in patients with chronic liver diseases and/or liver cell carcinoma. Asialoglycoprotein receptor in cirrhosis and liver cell carcinoma. *Gastroenterology* 1984;87:1217-721.
- 17) Hyun DW, Lee J, Chun KA, Lee SW, Kim DH, Kwon YO, et al. Hepatic scintigraphy using Tc-99m GSA: Biodistribution in mice with thioacetamide induced hepatic injury. *Kor J Hepatol*

- 1998 in press.
- 18) Vera DR, Krohn KA, Stadalnik RC, Scheibe PO. Tc-99m galactosyl-neoglycoalbumin: In vivo characterization of receptor-mediated binding to hepatocytes. *Radiology* 1984;151:191-6.
 - 19) Vera DR, Krohn KA, Stadalnik RC, Scheibe PO. Tc-99m galactosyl-neoglycoalbumin: In vitro characterization of receptor-mediated binding. *J Nucl Med* 1984;25:779-87.
 - 20) Kudo M, Vera DR, Stadalnik RC, Trudeau WL, Ikekubo K, Todo A. In vivo estimates of hepatic binding protein concentration: Correlation with classical indicators of hepatic functional reserve. *Am J Gastroenterol* 1990;85:1142-8.
 - 21) Kudo M, Todo A, Ikekubo K, Hino M. Receptor index via hepatic asialoglycoprotein receptor imaging: Correlation with chronic hepatocellular damage. *Am J Gastroenterol* 1992;87:865-70.
 - 22) 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 validity of several functional parameters. *Ann Nucl Med* 1992;6:83-7.
 - 23) Stadalnik RC, Vera DR, Woodle ES, et al. Technetium 99m-NGA functional hepatic imaging: Preliminary clinical experience. *J Nucl Med* 1985;26:1233-42.
 - 24) Ha-Kawa SK, Tanaka Y, Hasebe S, Kuniyasu Y, Koizumi K, Ishii Y, et al. Compartmental analysis of asialoglycoprotein receptor scintigraphy for quantitative measurement of liver function: A multicentre study. *Eur J Nucl Med* 1997;24:130-7.
 - 25) Hashimoto J, Ishibashi A, Kajitani T, Kurihara T, Fukamizu Y, Kitahora T, et al. Quantitative evaluation of liver function with Tc-99m GSA scintigraphy using extraction index. *Jap J Nucl Med* 1994;31:1093.
 - 26) Ha-Kawa SK, Suga, Y, Ikeda K, Nakata K, Murata T, Tanaka Y. Usefulness of blood disappearance corrected hepatic uptake ratio (LHL/HH) as hepatic functional index using Tc-99m galactosyl serum albumin. *Jap J Nucl Med* 1993;30:1333-9.
 - 27) Torizuka K, Ha-Kawa SK, Kudo M, Kubota Y, Yamamoto K, Itoh K, et al. Phase III multicenter clinical study on Tc-99m GSA, a new agent for functional imaging of the liver. *Jap J Nucl Med* 1992;29:159-81.
 - 28) Matsuzaki S, Onda M, Tajiri T, Kim DY. Hepatic lobar differences in progression of chronic liver disease: Correlation of asialoglycoprotein scintigraphy and hepatic functional reserve. *Hepatology* 1997;25:828-32.
 - 29) Moragas M, Pavia J, Gines A, Ros D, Sola M, Huguet M. et al. Tc-99m galactosyl-neoglycoalbumin hepatic scintigraphy in fulminant hepatic failure. *Clin Nucl Med* 1995;20:329-33.
 - 30) Shiomi S, Kuroki T, Kuriyama M, Takeda T, Nishiguchi S, Nakajima S, et al. Evaluation of fulminant hepatic failure by scintigraphy with technetium-99m-GSA. *J Nucl Med* 1997;38:79-82.
 - 31) Imaeda T, Kanematsu M, Asada S, Seki M, Doi H, Saji S. Utility of Tc-99m GSA SPECT imaging in estimation of functional volume of liver segments in health and liver disease. *Clin Nucl Med* 1995;20:322-8.
 - 32) Kwon A, Ha-Kawa SK, Uetsuji S, Kamiyama Y, Tanaka Y. Use of technetium-pentaacetic acid-galactosyl-human serum albumin liver scintigraphy in the evaluation of preoperative and postoperative hepatic functional reserve for hepatectomy. *Surgery* 1995;117:429-34.
 - 33) Ha-Kawa SK, Nakanishi Y, Kojima M, Tanaka Y, Kitagawa S, Kubota Y, et al. Clinical application of asialoglycoprotein receptor-mediated liver scintigraphy using Tc-99m DTPA-galactosyl-human serum albumin. *Jap J Radiol* 1991;51:1489-97.
 - 34) Kouda K, Ha-Kawa SK, Tanaka Y. Increased technetium-99m-GSA uptake per hepatocyte in rats with administration of dimethylnitrosamine or hepatocyte growth factor. *J Nucl Med* 1998;39:1463-7.