

臨床肝機能檢査法으로서의 膠質形放射性金の 血中消失率의 意義에 關한 研究*

서울大學校 大學院 醫學科 內科學教室

<指導 韓 沁 錫 教授>

洪 昌 基

—Abstract—

A Study on the Significance of the Colloidal Radiogold Disappearance Rate as a Simple Clinical Liver Function Test

Changgi Hong, M.D.

Dept. of Int. Med., College of Medicine, Seoul National University

(Director: Prof. Shim Suk Hahn, M.D.)

Liver functions in diffuse parenchymal liver disease such as cirrhosis of the liver depend largely on the effective hepatic blood flow rather than on the individual cell functions.

Clinical methods of measuring the hepatic blood flow were developed recently by the application of colloidal disappearance rate.

In order to correlate the radiogold disappearance rate to conventional biochemical liver function tests, 21 normal subjects and 80 cases of cirrhosis of the liver were studied with both methods.

The results are summarized as following:

1. The validity of external counting method to measure the blood disappearance rate of colloidal radiogold was confirmed by in vitro counting of the serial blood samples.
2. The blood disappearance rate of collidal radiogold was essentially the same as the liver uptake rate of colloidal radiogold in normal and cirrhotic subjects with various degrees of functional disturbance. And it seemed there was no serious extrahepatic removal of the colloidal radiogold.
3. The disappearance rate of colloidal radiogold was not significantly changed by the posture change, but was enhanced by ingestion of 500 ml of water.
4. The disappearance rate of colloidal radiogold was not influenced by single dose of Telepaque, while BSP retention was increased after Telepaque.
5. The mean disappearance half time of colloidal radiogold in normal subjects was 2.49 ± 0.391 (S.D.) minutes. The mean normal disappearance rate constant (K value) was 0.285 ± 0.0428 (S.D.) / minute.
6. The colloidal radiogold disappearance half time was abnormally prolonged (over 3.2 min.) in 87.7 ± 3.68 (S.D.) % of cirrhotic subjects.
7. In patients of liver cirrhosis the blood disappearance rate of colloidal radiogold correlated well to

* 本 論 文 의 要 旨 은 1967 年 10 月 2 日 第 19 次 大 韓 內 科 學 會 學 術 大 會 및 1968 年 11 月 30 日 第 7 次 大 韓 核 醫 學 會 學 術 大 會 席 上 에 서 發 表 料 였 을 。

serum albumin and globulin levels and BSP retention which were considered to reflect functions of hepatic parenchymal cells. There was, however, no correlation between colloidal disappearance rate and thymol turbidity test, serum glutamic pyruvic transaminase, and serum alkaline phosphatase activities. The latter were considered to be associated with the activity of liver disease.

緒 論

肝機能은 肝實質을 灌流하는 有効血流量과 密接한 關係가 있다는 見地에서 正常人 및 各種 肝疾患患者에서 肝血流量을 測定하고자 하는 努力이 일찍부터 企圖되어 왔다. 1945年 Bradley等¹⁾이 生人體에서 Sulfobromophthalein (B.S.P.)을 一定 速度로 繼續적으로 靜注하면서 肝靜脈導子法에 依하여 肝靜脈血을 採取하고 아울러 動脈血의 採取도 實施하여 Fick 氏의 稀釋法原理에 依한 肝血流量測定을 처음으로 試圖한 以來 많은 著者들이 이 BSP 法으로서 正常人 및 肝疾患患者에 있어서의 肝血流量에 關한 測定成績을 報告하여 왔다.²⁻⁸⁾ 또 1952年에 Dobson^{9,10)}은 放射性 ^{51}Cr 을 使用한 膠質形 磷酸크롬 (radioactive colloidal chromic phosphate)을 製造하여 이를 靜注後 磷酸크롬粒子的 末梢血中消失率을 測定하고 그 結果를 數學적으로 處理하므로써 肝血流量을 計測하였다. 그러나 Dobson 等의 方法도 採血用導子를 肝靜脈에 挿入하는 不便을 避할 수는 있었으나 BSP 法과 마찬가지로 末梢血液을 短時間內에 10餘回나 採血하여야 하는 번거로움 때문에 널리 利用되지는 못하였다. 1954年 Vetter等¹¹⁾은 gamma 線을 放出하는 粒子인 膠質形 放射性 金 (colloidal radiogold, ^{198}Au)을 使用하여 非觀血의 血中粒子濃度의 經時的인 變動을 動的으로 測定할 수 있는 體外計測法 (external counting method)을 肝血流量測定에 처음으로 適用하였다. 그러나 Vetter 等이 提示한 肝血流量 算出方法은 同時에 別個方法으로 全循環血液量을 測定하여야 하므로 實際 臨床에서 肝機能을 反映하는 하나의 指標로서 손쉽게 應用되지 못하는 短點이 있는 것이다.

本 研究은 膠質形 放射性 金을 靜注한後 體外計測法에 依한 이의 血中消失曲線과 肝攝取曲線을 描記하여, 肝血流量의 index 인 K 值를 左右하는 膠質의 血中消失半減時間과 膠質의 肝攝取率半減時間을 測定하므로써, 膠質形 放射性 金의 血中消失率測定이 臨床에 簡單히 利用될 수 있는지를 檢討함과 아울러 이것이 各種 生化學的 肝機能檢査成績과 어느 程度의 相關關係를 갖고 있는지를 觀察하여 興味있는 成績을 얻었기에 이에 報告하는 바이다.

實驗對象 및 方法

1. 實驗對象

放射線醫學研究所를 來訪한 肝硬變症患者 70例와 首

都陸軍病院에 入院한 肝硬變症患者 10例를 對象으로 하였으며 病歷, 理學的 所見, 檢査室 成績 등으로 肝, 心臟 및 其他 循環器系 障礙를 證明할 수 없었던 21例를 正常 對照群으로 하였다.

2. 膠質形 放射性 金 (colloidal radiogold, ^{198}Au)

本 實驗에 使用한 膠質形 放射性 金은 英國의 Radiochemical Centre 會社의 製品으로 粒子의 平均直徑이 $25\text{m}\mu$ 이었다. 投與量은 肝스캐닝을 實施하였던 例에서는 $200\text{ }\mu\text{Ci}$ (金 1mg 以下를 包含)를, 血中消失率만을 測定한 例에서는 10 乃至 $20\text{ }\mu\text{Ci}$ 를 靜注하였다.

3. 血中消失曲線 (blood disappearance curve) 및 肝攝取曲線 (liver uptake curve)의 描記

曲線描記에 使用한 基本器機는 (1) wide angle collimator를 附着한 3-inch NaI(Tl) crystal detector에 (2) ratemeter와 (3) chart recorder를 連結한 體外計測裝置이었다. 血中消失率曲線을 描記하기 爲한 detector는 左側 側頭部에 密着시켰으며 肝攝取曲線을 描記하기 爲한 detector는 肝濁音界의 中央部에 密着시켰는 바 wide angle collimator를 使用하여 肝의 一局所가 아닌 全體의 放射能이 反映되도록 努力하였다.

4. 血液試料의 採取 및 그의 放射能測定

膠質形 放射性 金의 靜注後 血中消失曲線 및 肝攝取曲線을 描記함과 同時에 이들 體外計測結果와 血液의 實際放射能을 測定하여 얻는 結果와의 一致如否를 觀察하고자 末梢血液을 採取 計測하였다. 即 膠質形 放射性 金을 注射한 反對側 前肘靜脈에서 注射後 4分間隔으로 4回 採血하여 이들의 放射能을 3-inch NaI (Tl) well-type detector를 使用하여 計測하였다.

5. 血中消失率 (blood disappearance rate) 및 肝攝取率 (liver uptake rate)의 計算

血中消失半減時間 (blood disappearance half time, $T_{1/2}$): 側頭部에서 體外計測한 放射能值를 x-軸은 時間 (分單位)으로, y-軸은 放射能值 (cpm 單位)를 對數目으로 表示한 片對數表에 옮겨 얻어지는 直線으로부터 半減時間을 求하였고 血液試料에서 實測한 放射能值도 마찬가지로 方法으로 片對數表에 옮겨 얻어지는 直線으로부터 亦是 半減時間을 얻었다.

肝攝取率半減時間 (liver uptake half time, $T_{1/2}$):

肝部位에서 描記한 肝攝取曲線은 早晚間 一直線에 收斂하게 되는데 이 收斂直線과 攝取曲線과의 差를 經時的으로 求하여 亦是 片對數表에 옮겨 얻어지는 直線으로

부터 攝取率半減時間을 求하였다.

血中消失率常數(blood disappearance rate constant, K) 및 肝攝取率常數(liver uptake rate constant, K):

이들 常數는 前記한 方法으로 얻은 各各의 半減時間($T_{1/2}$)을 다음 公式에 代入하여 얻는다.

$$K = \frac{\ln 2}{T_{1/2}} = \frac{0.693}{T_{1/2}}$$

6. 體位 및 水分代謝와 膠質形 放射性 金の 血中消失率의 關係

肝을 灌流하는 有効血流量에 미치는 體位의 影響을 觀察하기 爲하여 同一個體에서 臥位와 立位를 取하고 그 狀態에서 30分 安靜시킨後 膠質形 放射性 金の 血中消失率을 測定하였다.

또한 水分代謝가 膠質形 放射性 金の 血中消失率에 미치는 影響을 觀察하기 爲하여 14時間 絶食시킨 狀態와 500 ml의 水分을 經口投與한 後 30分에 各各 膠質形 放射性 金の 血中消失率을 測定하였다.

後述하는 바와 같이 體位의 變動은 膠質形 放射性 金の 血中消失率에 有意한 變動을 招來하지 않으나 脫水 狀態에서는 膠質形 放射性 金の 血中消失率이 低下되므로 肝機能檢査法으로서의 膠質形 放射性 金の 血中消失率을 測定할 때에는 脫水を 矯正한 後에 實施하였으나, 甚히 脫水되어 있지 않은 例를 除外하고는 水分投與의 前處置없이 測定하였다.

7. 肝스캐닝

一部例에 있어서는 Magnascanner를 使用하여 肝硬變症에 있어서 肝機能障害의 程度에 따르는 形態學的 變化를 肝스캐닝에서 觀察하였다.

8. Telepaque® 負荷

膽囊造影을 爲한 Telepaque의 投與는 BSP 貯留 및 血清 bilirubin 値에 影響을 주는 것으로 되어 있어 Telepaque 負荷가 膠質形 放射性 金の 血中消失率에 미치는 影響을 觀察하기 爲하여 一部例에서 標準 1回量의 Telepaque를 經口控與하고 14時間後 即 通常 膽囊 撮影을 實施하는 時間에 膠質形 放射性 金の 血中消失率을 測定하였다.

9. 生化學的 肝機能檢査

血清 albumin 및 globulin 値, BSP 貯留試驗, thymol turbidity test (TTT) 및 serum glutamic pyruvic transaminase (SGPT), 血清 alkaline phosphatase (Bodansky unit) 등의 活性度의 測定等 常例의인 生化學的 肝機能檢査는 臨床檢査室에서 널리 使用되는 標準方法으로 施行하였다.

實驗 成績

1. 體外計測法 및 採血에 依한 膠質形 放射性 金の

血中消失率間의 關係

Vetter 法에 依하여 體外計測된 放射能值의 變動이 果然 然이나 充實하게 末梢血液內 放射能值의 變動을 反映하여 주는가를 檢討하기 爲하여 52例에서, 側頭部에서 體外計測法으로 描記한 血中消失曲線으로 부터 算出된 膠質形 放射性 金の 血中消失半減時間과 末梢血液을 經時的으로 採取하여 測定한 膠質形 放射性 金の 血中消失半減時間을 比較한 結果는 第1圖에서 보는 바와 같다. 이들 間의 相關係數(r)는 0.815로서 有意한 相關關係가 있음을 보였다 ($F=102.5 > F_{0.05}(1, 50)=4.03$). 그 回歸直線의 方程式은 $y=0.97x-1.79$ (x 는 血液試料 測定에 依한 血中消失半減時間이고 y 는 體外計測法에 依한 血中消失半減時間)이었다. 따라서 末梢血液中 放射能值의 變動을 觀察하기 爲한 方法으로서의 體外計測法의 妥當성이 證明되었다.

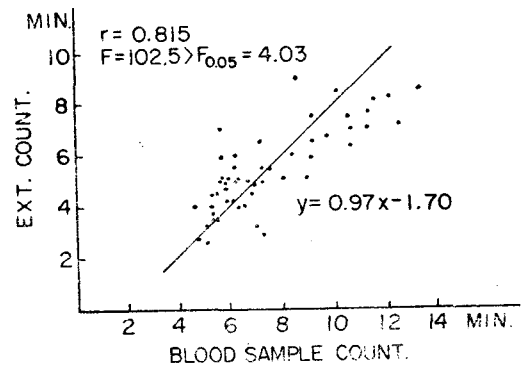


Fig. 1. Correlation between colloidal radiogold disappearance half times measured by blood sample counting and external counting.

2. 膠質形 放射性 金の 血中消失率과 肝攝取率間의 關係

어떤 物質의 血中消失率을 測定하므로써 肝血流量을 算出하려면 그 物質이 肝에 依하여서만 循環血液으로부터 除去되고 肝以外的 他器官에 依하여서는 除去되지 않는다는 前提條件이 充足될 때에만 可能한 것이며 따라서 循環血液으로부터 除去된 膠質形 放射性 金の 全部가 果然 肝에 依하여 除去되었는지를 確證할 必要가 있기 때문에 著者は 131例에서 膠質形 放射性 金の 血中消失半減時間과 肝攝取率半減時間을 同時에 測定比較하여 얻은 結果는 第2圖에서 보는 바와 같다. 이들 間의 相關係數(r)는 0.93으로서 有意한 相關關係가 있음을 나타내었고 ($F=86.5 > F_{0.05}(1, 125)=3.92$) 그 回歸直線의 方程式은 $y=1.09x-0.39$ (x 는 肝攝取率半減時間, y 는 血中消失半減時間)이었다. 따라서 循環血液으

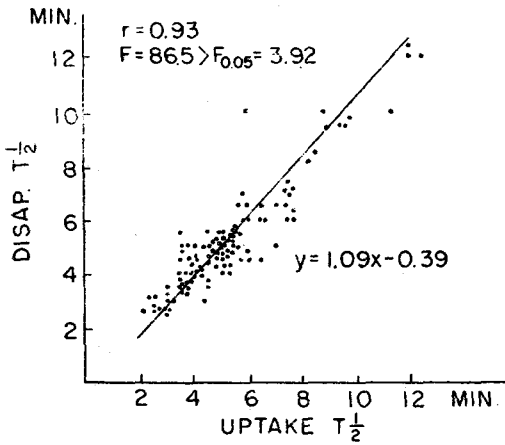


Fig. 2. Correlation between colloidal radiogold disappearance half time and liver uptake half time.

로부터 除去된 膠質形 放射性 金の 大部分은 肝에 依하여 攝取되어 肝內에 集積됨을 알 수 있었다.

3. 體位의 影響

體位에 따라서 內臟血管系의 灌流血流量 特히 肝血流量에 變動이 招來될 것을 考慮하여 膠質形 放射性 金の 血中消失半減時間을 正常人 8例와 肝硬變症 2例에서 空腹時와 水分 500 ml 投與後에, 各各 臥位와 立位로 測定한 結果는 第1表에서와 같았다.

即 空腹時에 臥位에서는 膠質形 放射性 金の 平均血中消失半減時間이 3.47±0.875(S.D.)分이었고 立位에서는 3.14±0.822(S.D.)分이었다. 立位에서 오히려 臥位보다 血中消失半減時間이 短縮되는 傾向이 보이거나 (6例에서는 短縮되었고 4例에서는 延長되었다) 이들 兩者間에 統計學的으로 有意한 差異는 없었다(P<0.50).

水分을 投與한 後에는 臥位에서 膠質形 放射性 金の 平均血中消失半減時間이 2.52±0.531(S.D.)分이었으며 立位에서는 2.50±0.964(S.D.)分으로 亦是有意한 差異가 없었다(P<0.50).

4. 水分負荷의 影響

總循環血液量의 變動에 依하여 肝血流量이 變化한다는 것은 쉽게 理解할 수 있는 事實이며 肝血流量의 變動에 銳敏한 肝機能檢査를 實施함에는 一定한 水分代謝 狀態下에서 이를 施行하여 그 結果를 比較함이 合理的이기 때문에 著者가 前記한 10例의 臥位에서 14時間(overnight) 禁食시킨 後와 500 ml의 水分을 負荷시킨後 30分에 各各 膠質形 放射性 金の 血中消失半減時間을 測定한 結果는 第1表에서 보는 바와 같다.

即 14時間 禁食시킨 後에는 臥位에서 測定한 膠質形 放射性 金の 平均血中消失半減時間이 3.47±0.875(S.D.)分이었고, 水分負荷後에는 2.52±0.531(S.D.)分으로 이들 兩者間에는 有意한 差異를 보였다(P<0.01).

Table 1. Effects of changing position and water loading on the colloidal radiogold disappearance half time

Case No.	Fasting		Water loading	
	Erect	Supine	Erect	Supine
1*	min. 4.25	min. 5.50	min. 2.80	min. 3.35
2*	4.85	4.20	2.80	3.25
3	2.30	3.45	2.05	3.15
4	2.25	3.25		2.10
5	3.20	3.90	2.70	2.55
6	2.20	2.80	2.60	2.20
7	3.10	2.75	2.75	2.30
8	3.55	3.00		2.25
9	3.05	3.25		2.15
10	2.65	2.60	2.10	1.90
Mean	3.14	3.47	2.50	2.52
S.D.	0.822	0.875	0.964	0.531

*Liver cirrhosis.

5. Telepaque 負荷의 影響

生化學的 肝機能檢査法中 BSP 貯留試驗, 血清 bilirubin 值等 一部の 檢査는 膽囊造影을 爲한 Telepaque 投與의 影響을 받기 때문에 Telepaque 投與後 1週間은 이들의 檢査成績이 別로 意義가 없는 것으로 되어 있으며 著者가 膠質形 放射性 金の 血中消失半減時間에 미치는 Telepaque의 影響을 正常人 5例와 肝硬變症 2例에서 觀察한 結果는 第2表에서 보는 바와 같다.

Table 2. Effects of Telepaque on BSP retention and colloidal radiogold disappearance half time

Case No.	Before Telepaque		After Telepaque	
	BSP	T 1/2	BSP	T 1/2
1*	% 5.5	min. 5.50	% 8.0	min. 5.20
2*	6.0	4.20	7.5	4.00
3	4.0	3.45	7.0	2.75
4	6.5	3.25	10.0	3.10
5	5.0	3.90	6.5	3.80
6	2.0	2.80	6.0	2.50
7	2.0	2.75	7.0	3.25
Mean	4.4	3.69	7.4	3.51
S.D.	1.84	0.956	1.31	0.915

* Liver cirrhosis.

即 Telepaque 負荷前의 平均 BSP 45分貯留値는 4.4±1.84(S.D.)%이었고 膠質形 放射性 金の 平均血中消失半減時間은 3.69±0.956(S.D.)分이었으며 Telepaque 負荷

後에는 各各 7.4±1.31(S.D.)%와 3.51±0.915(S.D.)分으로, BSP 貯留値는 Telepaque 負荷後 有意한 上昇을 보여 주었으나(P<0.005)膠質形 放射性 金の 平均血中消失半減時間에는 有意한 差異를 볼 수 없었다(P<0.50).

6. 正常人에서의 膠質形 放射性 金の 血中消失率 및 肝攝取率

病歴, 理學的 所見 및 檢査成室績에 依하여 肝 및 其他循環器系의 疾病을 證明할 수 없었던 21例를 正常對照群으로 하여 膠質形 放射性 金の 血中消失率과 肝攝取率을 測定하였다. 消失半減時間과 消失率常數를 計算하고 이들의 平均値를 算出한 結果는 第3表에서 보는 바와 같았다.

即 正常人의 膠質形 放射性 金の 平均血中消失半減時間은 2.49±0.391(S.D.)分이었고, 平均 消失率常數는 0.285±0.0428(S.D.)/min 即 28.5±4.28(S.D.)%/min 이었다. 正常人의 95%를 包含하는 血中消失半減時間의

Table 3. Mean blood disappearance half time, disappearance rate constant, liver uptake half time, and liver uptake rate constant in 21 normal subjects

Case No.	Blood disappearance		Liver uptake	
	T _{1/2} min.	K /min.	T _{1/2} min.	K /min.
1	2.5	0.277	2.2	0.315
2	2.0	0.346	2.25	0.308
3	3.0	0.231	3.0	0.231
4	2.5	0.277	2.25	0.308
5	3.25	0.213	3.0	0.231
6	2.5	0.277	2.25	0.308
7	2.0	0.346	2.8	0.247
8	2.5	0.277	2.0	0.346
9	2.5	0.277	2.2	0.315
10	3.0	0.231	3.25	0.213
11	2.0	0.346	2.2	0.315
12	3.0	0.231	2.0	0.346
13	2.5	0.277	2.75	0.252
14	2.25	0.308	2.75	0.252
15	2.2	0.315	2.55	0.272
16	2.8	0.315	3.0	0.231
17	2.5	0.277	3.0	0.231
18	2.1	0.330	2.8	0.247
19	2.0	0.346	2.2	0.315
20	2.2	0.315	2.75	0.252
21	3.0	0.231	2.8	0.247
Mean	2.49	0.285	2.57	0.275
S.D.	0.391	0.0428	0.383	0.0410

上限을 統計學的으로 求하면(M+1.65 S.D.) 3.135 분이므로 3.2分(正常人의 98%를 包含하는 上限)을 超過하는 例는 非正常으로 看做하였다. 血中消失半減時間 3.2分은 消失率常數 0.217/min. 에 該當하였다.

正常人의 膠質形 放射性 金の 平均肝攝取率半減時間은 2.57±0.383(S.D.)分이었고 平均 肝攝取率常數는 0.275±0.0410(S.D.)/min. 이었다.

7. 生化學的 肝機能檢査成績과 膠質形 放射性 金の 血中消失半減時間의 比較

常例의 臨床生化學檢査로 使用되는 血清 albumin, 血清 globulin, BSP 貯留試驗, TTT, SGPT 및 血清 alkaline phosphatase 活性度等과 膠質形 放射性 金の 血中消失半減時間을 正常人 12例와 肝硬變症 80例에서 測定 比較한 結果는 第3~8圖에서 보는 바와 같았다.

即 血清 albumin 値는 膠質形 放射性 金の 血中消失半減時間이 延長됨에 따라 漸次 낮아지는 傾向을 볼 수 있고 이 兩者間의 相關係數(r)는 -0.455로서 有意한 negative linear correlation을 갖었으며 (F=24.2>F_{0.05}(1,90)=3.95) 그回歸直線의 方程式은 y=-0.66x+5.19(x는 膠質形放射性 金の 血中消失半減時間, y는 血清 albumin 値)이었다. 그러나 血中消失半減時間이 7分以上으로 延長되는 例에 있어서도 血清 albumin이 全無할 수는 없는 것이 事實이므로 negative linear correlation이 아니고 exponential curve로 血清 albumin이 減少하는 關係라고 볼 수 있다.

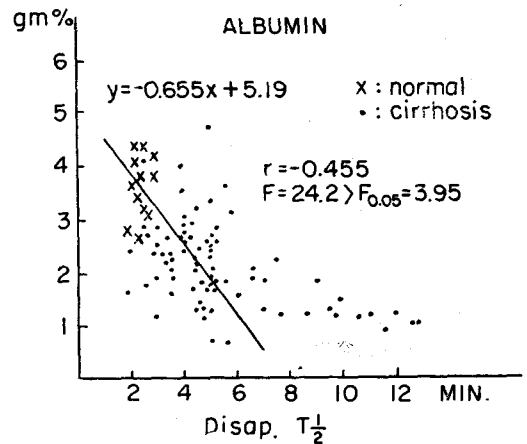


Fig. 3. Colloidal radiogold disappearance half time and serum albumin level in liver cirrhosis.

한편 肝硬變症例에 있어서 膠質形 放射性 金の 血中消失半減時間이 異常(3.2分 以上)으로 나타나는 百分率은 87.7±3.68(S.D.)%인데 比하여 血清 albumin 値가 異常(3.5 gm/dl 以下)으로 나타나는 百分率은 93.8±2.71(S.D.)%이었다.

血清 globulin 値는 膠質形 放射性 金の 血中消失半減時間이 延長됨에 따라 漸次 增加하는 傾向이 있는바 이 兩者間의 相關係數(r)는 0.65로서 有意한 相關關係를 가진다 ($F=7.0 > F_{0.05}(1, 90)=3.95$). 그 回歸直線의 方程式은 $y=0.532x+0.694$ (x 는 膠質形 放射性 金の 血中消失半減時間, y 는 血清 globulin 値)이었다.

또 肝硬變症에 있어서 血清 globulin 値가 異常(3.0 gm/dl 以上)으로 나타나는 百分率은 71.5 ± 5.04 (S.D.)% 이었다.

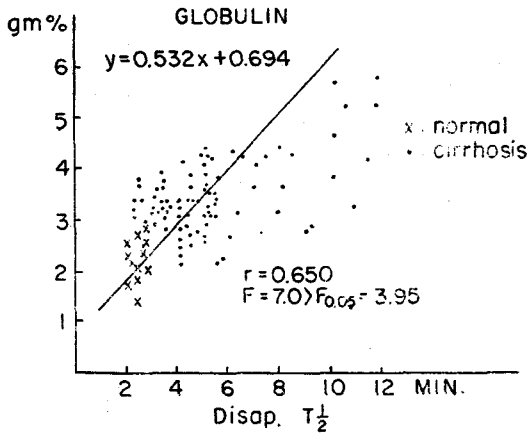


Fig. 4. Colloidal radiogold disappearance half time and serum globulin level in liver cirrhosis.

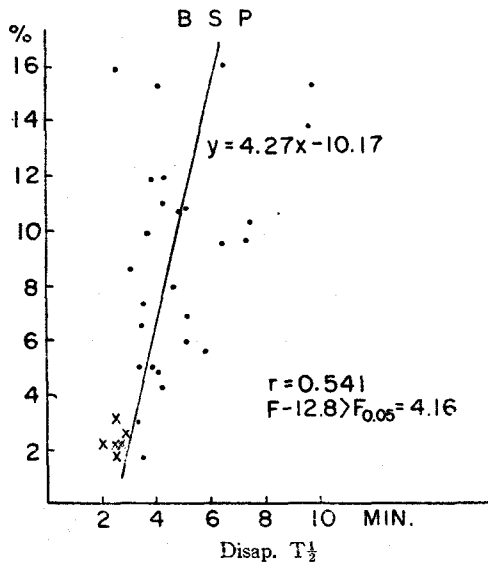


Fig. 5. Colloidal radiogold disappearance half time and BSP retention in liver cirrhosis.

BSP 45分貯留値는 膠質形 放射性 金の 血中消失半減時間이 延長됨에 따라 急激하게 增加하는 傾向이 있는바 이 兩者間의 相關係數(r)는 0.541로서 有意한 相關關係를 가졌으며 ($F=12.8 > F_{0.05}(1, 30)=4.17$) 그

Table 4. Diagnostic reliability of following parameters in liver cirrhosis

	Criteria of abnormality	% of abnormality (M±S.D.)
Disappearance $T_{1/2}$	>3.2 min.	87.7±3.68
Serum albumin	<3.5 gm.%*	93.8±2.71
Serum globulin	>3.0 gm.%*	71.5±5.04
BSP retention	>5.0 %*	81.5±2.36

* Beeson, P.B. and McDermott, W. (Eds.) Textbook of Medicine, Philadelphia, W.B. Saunders Co., 1967.

回歸直線의 方程式은 $y=4.27x-10.17$ (x 는 膠質形 放射性 金の 血中消失半減時間, y 는 BSP 貯留値)이었다. 또 肝硬變症에 있어서 BSP 貯留値가 異常(45分에 5.0% 以上)으로 나타나는 百分率은 81.5 ± 2.36 (S.D.)% 이었다.

肝硬變症에 있어서의 TTT 値는 膠質形 放射性 金の 血中消失半減時間이 延長됨에 따라서 增加하는 傾向이 있으나, 消失半減時間 3.2分을 超過하는 例에서 TTT 値가 5.0 u. 以上으로 나타나는 百分率은 57.7 ± 5.86 (S.D.)%, 消失半減時間 3.2分을 超過하면서 TTT 値가 5.0μ 以下로 正常範圍內에 있는 例은 42.3 ± 5.86 (S.D.)%로서 이들 兩者間에는 差異가 없고 ($P < 0.50$) 따라서 肝硬變症에 있어서 單獨肝機能檢法으로서의 TTT 値의 價値는 없는 것을 알 수 있었다.

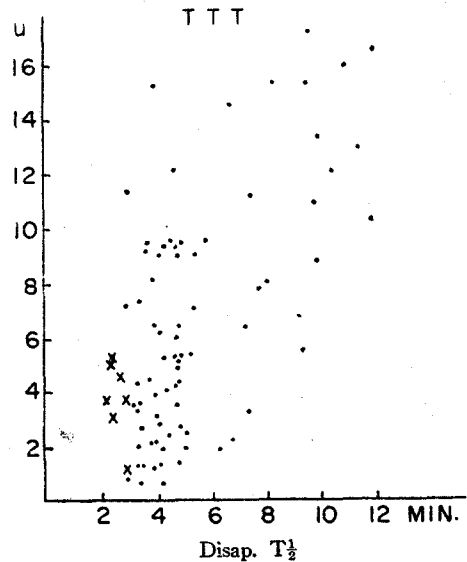


Fig. 6. Colloidal radiogold disappearance half time and TTT in liver cirrhosis.

肝硬變症에 있어서 SGPT 活性度와 膠質形 放射性 金の 血中消失半減時間과의 關係를 보면, 血中消失半減時間이 中等度로 延長된 例(3.2分~7.0分)에서는 SGPT 活性도가 74.5 ± 5.80 (S.D.)%에서 正常値보다 높고 25.5

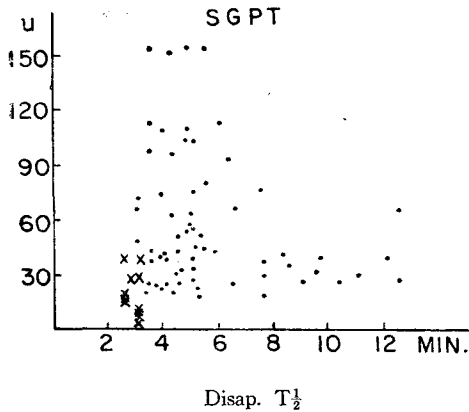


Fig. 7. Colloidal radiogold disappearance half time and SGPT activity in liver cirrhosis.

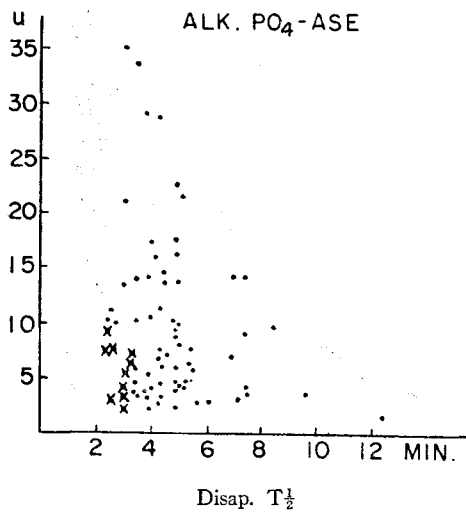


Fig. 8. Colloidal radiogold disappearance half time and serum alkaline phosphatase activity in liver cirrhosis.

±5.80 (S.D.) %에서 正常値를 보여 주었으나 血中消失半減時間이 7.0分 以上으로 甚히 延長된 例에서는 SGPT 活性도가 42.8±13.3(S.D.)%에서 正常値보다 높았으며 또 SGPT 活性도가 그다지 높지 않아 50 u를 넘는 例는 14例中 2例뿐이었으나 3.2~7.0分으로 延長된 群에서는 오히려 甚히 높은 SGPT 活性도를 보여주고 있다.

肝硬變症에 있어서의 血清 alkaline phosphatase 活性도와 膠質形放射性 金의 血中消失半減時間과의 關係를 보면 大體로 SGPT 에서와 같은 傾向을 보여주고 있는 바 中等度로 消失半減時間이 延長된 (3.2~7.0分)群에서는 血清 alkaline phosphatase 活性도가 높으며, 消失半減時間이 甚히 延長된 群에서는 (7.0分 以上) 오히려 別로 增加되어 있지 않는 傾向을 보았다.

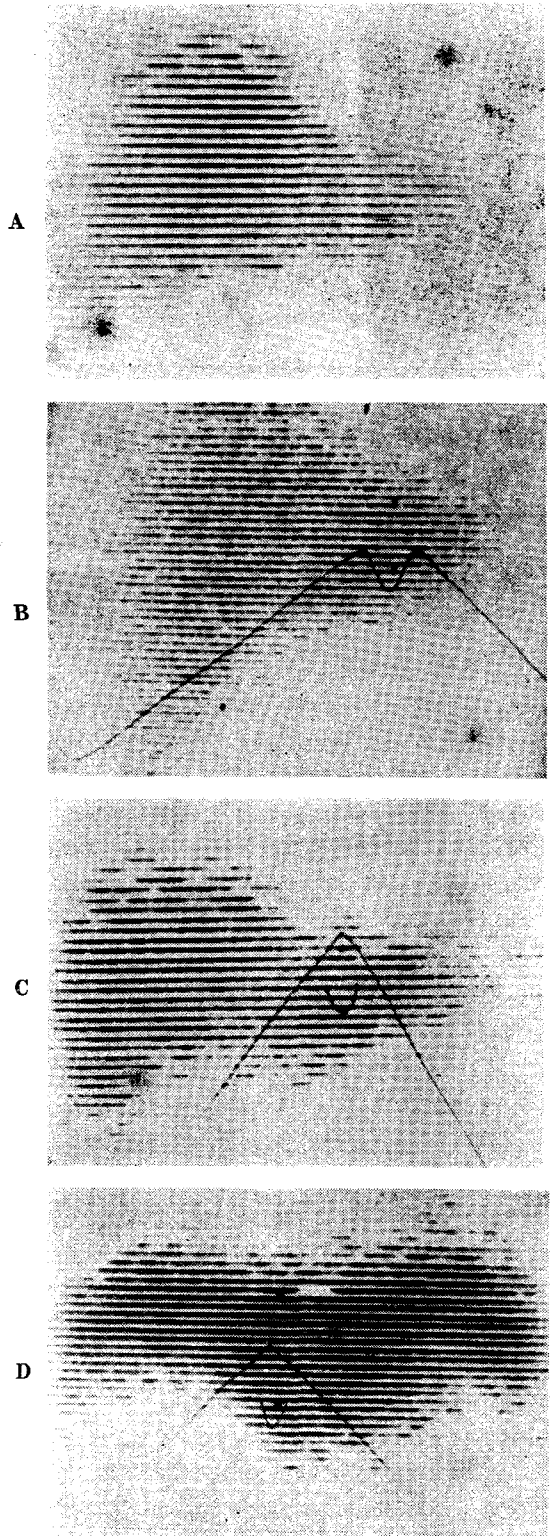


Fig. 9. Liver scans of normal (A) and cirrhotic subjects. (B,C,D)

8. 肝硬變症에서의 膠質形放射性 金을 사용한 肝스캔

肝機能의 輕度障害가 疑心되는 群(膠質形放射性 金の 血中消失半減時間이 4.0 分以下인 群)에서는 肝스캔 上 變化가 없고 間或 輕한 肝腫大와 함께 肝左葉領域에서의 放射能이 正常에 比하여 增加되어 있는 例가 있었다 (Fig. 9-B).

肝機能障害가 中等度로 甚한 群에 있어서는 (膠質形放射性 金の 血中消失半減時間이 4.0~7.0 分) 大體로 肝右葉의 周邊部에 있어서는 減少된 放射能과 肝左葉領域에서의 增加된 放射能 및 脾像의 出現이 觀察되었다 (Fig. 9-C).

肝機能障害가 甚한 群(膠質形放射性 金の 血中消失半減時間이 7.0 分 以上)에 있어서는 前述한 變化가 더욱 甚하게 나타나며 심지어는 肝의 크기가 正常보다 萎縮되며 脾 및 脊柱의 骨髓像이 出現하는 例도 있었다 (Fig. 9-D).

總括 및 考按

慢性彌蔓性 肝實質變化를 招來하는 肝硬變症에 있어서 肝實質의 機能은 個個의 肝細胞의 機能低下에 依하는 것보다는 肝을 有効하게 灌流하는 血流量의 減少에 더 크게 左右되며¹³⁾ 이러한 見地에서 正常人 및 各種病의 狀態에 있어서의 肝血流量을 測定하려는 試圖가 일찍 부터 있었으나 人體에서 肝血流量을 測定하는 方法은 그 技術上의 難點 때문에 最近에 와서 비로소 開發되었다.

이들 方法을 大別하면 Fick 氏 稀釋法 原理에 依하는 方法과 血中除去率測定에 依하는 方法으로 區分할 수 있다. 即 前者는 BSP,^{14,17)} rose bengal, indocyanine green 等肝에서 排泄되는 色素物質, 或은 ethanol, urea⁸⁾ 等肝에 依하여 代謝處理되는 化合物의 動靜脈濃度差를 測定하여 肝血流量을 計算하는 方法이다. 이 方法은 正確하기는 하지만 肝靜脈導子를 挿入하는 等 複雜한 操作으로 因하여 臨床檢査法으로 適用하기에는 困難한 點이 있다.

한편 後者는 粒子狀의 磷酸크롬(⁵¹Cr), 膠質形 放射性 金, 加熱處理에 依하여 變質 凝集시킨 血清 albumin-¹³¹I 等 粒子狀의 放射性 追跡子를 靜注한 後 그들이 循環血中에서 除去되는 消失率을 測定하므로써 肝血流量을 計算하는 比較的 簡單한 方法이다.

어떤 膠質形 粒子의 血中消失率을 測定하여 肝血流量을 算出기 爲하여는 다음의 基本的인 2가지 前提條件을 充足시킬때가 理想的이다. 即 (1) 肝의 1回 灌流中에 그 粒子가 血液으로부터 完全히 除去될 것과 (2) 肝以外的 他器管에 依하여서는 除去되지 않아야 한다는 것이다. 그러나 아직까지는 이렇게 理想的인 條件을 具備

한 物質은 알려져 있지 않다. BSP 및 indocyanine green 等の 色素는 肝實質細胞에 依하여 血液으로부터 攝取除去되는 것이며 膠質形 金 및 微少凝集 albumin 等 粒子狀 物質은 Kupffer 細胞에 依하여 喰食되므로써 血液으로부터 除去되는 것이다.

Dobson 및 Jones⁹⁾는 動物實驗에 依하여 膠質形 磷酸크롬(⁵¹Cr)이 前記條件을 大略 充足하여 肝血流量測定에 利用될 수 있다고 하였고 Vetter 等¹¹⁾은 膠質形 放射性 金을 처음으로 利用하여 肝血流量의 測定을 人體에서 試圖하였다. Vetter 等¹³⁾은 膠質形 放射性 金을 使用하여 正常人에서 相當히 낮은 值의 肝血流量을 測定 報告하면서 商品으로 製造된 膠質形 放射性 金은 그 粒子의 크기가 均一하지 않을 때에 肝以外에도 脾 및 骨髓에 依하여 除去되므로 肝血流量의 測定에 適合하지 못하다고 하였다.^{14,15)} Dobson 等과 Little 等^{10,16)}은 平均 25 m μ 크기의 粒子는 80% 前後의 肝除去率을 보인다고 報告하였다. Shaldon 等¹⁷⁾은 보다 均一한 크기의 粒子를 얻기 爲하여 ¹³¹I 標識 血清 albumin 을 加熱處理 하여 微細粒子로 凝集시켰으며 이것을 使用하므로써 90% 以上の 肝除去率을 얻었다고 報告하였다.

肝除去率이 100% 未滿일 때에는 實際 肝血流量보다 過少評價하게 되므로 이들 完全히 除去되지 않는 物質을 使用하여 計算된 肝血流量을 最少肝血流量(minimal hepatic blood flow, MHBF)이라 하며, 肝除去(extraction rate, E %)率에 對한 矯正을 加한 值를 總肝血流量(total hepatic blood flow, THBF)라 하여 區分하여 表示한다.

이들의 計算은 循環血液量(BV)을 알면

$$\text{MHBF}(\text{ml}/\text{min.}) = \text{BV}(\text{ml}) \times \text{K}(\text{min.}^{-1})$$

$$\text{THBF} = \text{MHBF} \times \frac{100}{\text{E}}$$

의 公式에 依하여 쉽게 이루어진다. 한편 이들 肝除去率에 對한 矯正이 正常人의 肝血流量測定時에는 比較的 容易하나 肝硬變症에서는 Kupffer 細胞로 內覆되어 있지 않은 肝內 門脈-肝靜脈吻合 所謂 internal Eck fistula 를 通하여 血液이 by-pass 하기 때문에 肝除去率이 더욱 低下되며 이런 結果는 組織學的 所見에 依하여 充分히 考慮할 수 있는 變動이다.^{18,19)} 따라서 膠質의 血中消失率에 依하여 計算된 MHBF 는 functioning sinusoids 를 灌流하는 血液의 量을 測定한다고 할 수 있고 實際로 肝內 shunt 가 없는 正常人이나 門脈-空靜脈吻合術을 實施한 肝硬變症例에서는 이 MHBF 가 THBF 와 近似值를 보였다고 하였다.¹⁷⁾ 또한 Kupffer 細胞에 到達되는 血液만이 肝實質細胞에 到達하는 血液일 것이므로 肝硬變症에 있어서 肝實質의 機能을 左右하는 것은 이 MHBF 이며 이러한 意味에서 有效肝血流量(effective hepatic blood flow, EHBFB)이라고도 부르는 것이다.

循環血液量을 測定하지 않고 膠質의 血中消失率만을 測定하므로서 有効肝血流量(EHBF)이 全體循環血液量에서 占하는 分比(proportion)을 即時算出할 수 있기 때문에 $\left(\frac{EHBF}{BV} = K\right)$ 이 方法은 簡單한 臨床檢査法으로 適用할 수 있으며 計算된 總肝血流量보다 이 K 値나 或은 血中消失半減時間의 測定이 더욱 臨床적으로 有用하다고 하였다.^{13,20,21)}

더구나 採血된 末梢血液의 放射能測定에 依한 膠質의 血中消失率과 體外計測法에 依한 膠質의 血中消失率이 密接한 相關關係를 보이고 있기 때문에 (Fig. 1) 採血함이 없이 體外計測法에 依하여 放射性膠質의 血中消失率을 測定할 수 있으므로 患者의 負擔을 덜어줄 수 있다.

또한 膠質形 放射性 金を 靜注하고 血中消失率과 肝攝取率을 觀察하는 30分間은 이 兩者가 잘 一致하고 있으므로 (Fig. 2) 肝外의 膠質除去源이 本試驗에 큰 誤差를 가져오지 않음을 알 수 있다. 肝의 實質變化가 甚한 重症 肝硬變症에 있어서는 膠質의 肝外除去가 重要하다고 하였는데²²⁾ 著者成績에서는 肝攝取率半減時間이 甚히 延長되어 있는 例에서도 膠質의 血中消失半減時間이 比較의으로도 短縮되어 있지 않음을 보아 肝外除去가 크게 問題되지 않는 것을 알 수 있다.

肝血流量을 決定하는 重要한 生理學的因子로는 (1) 末梢小動脈抵抗 따라서 大動脈壓 및 下空靜脈壓과 (2) sinusoid 前後의 sphincters가 있으며 그 밖에도 交感神經系가 內臟血管에 分布하여 調節하므로 여러가지 神經反射가 肝血流量에 影響을 미치며²³⁾ 運動中 및 運動後에는 肝血流量이 減少되며²⁴⁾ 立位에서도 肝血流量의 減少를 보았다고 報告하였다.²⁵⁾

著者は 肝血流量에 敏感하게 變動하는 膠質의 血中消失率을 測定함에 있어 이들 肝血流에 影響을 주는 여러가지 要素를 一定하게 하고자 體位變動 및 水分負荷試驗을 併行하였던바 立位에서 오히려 膠質의 血中消失半減時間이 若干 短縮됨을 보았지만 臥位와 立位間에 有意한 差異는 없었다. 이는 Culbertson 등²⁵⁾이 立位에서의 肝血流減少를 報告한 것과 一致되지 않는 結果이다.

한편 水分負荷試驗에 있어서는 水分負荷後 30分에 有意한 膠質血中消失率의 增加($T_{1/2}$ 의 短縮)를 觀察할 수 있었다. 이는 腸管에서 水分이 吸收됨에 따라 門脈血流量이 增加 할뿐 아니라 presinusoidal sphincter가 開大하기 때문이라고 생각된다.²³⁾ 또한 循環血液量의 減少가 있을 때는 肝血流量도 減少할 것이므로 著者は 모든 試驗前에 脫水狀態가 있는 例에서는 이를 矯正하였다.

正常人에서 測定한 膠質形放射性 金の 血中消失率常數는 $0.287 \pm 0.007/\text{min.}$ (Shaldon),¹⁷⁾ $0.29/\text{min.}$ (Baptista),²⁶⁾ $0.22/\text{min.}$ (Antognetti),²⁷⁾ $0.166/\text{min.}$ (Taplin),²⁰⁾

$0.158/\text{min.}$ (Krook),²¹⁾ $0.1431 \pm 0.0216(\text{S.D.})/\text{min.}$ (Lee)²⁸⁾ $0.209/\text{min.}$ (Bakk)²⁹⁾로 報告되었고 正常人の 血液量을 體重의 6.9%³⁰⁾乃至 8.0%²³⁾로 計算하여 이들 血液量의 28.7% 即 $1.5 \sim 1.8 \text{ l/min.}$ 의 肝血流量을 算出하였는 바 이 結果는 다른 著者^{1,3,4,7)} 및 本研究에서의 結果 $0.285 \pm 0.0428(\text{S.D.})/\text{min.}$ 와 거의 一致하고 있다.

肝硬變症에 있어서의 生化學的 肝機能檢査成績과 膠質形 放射性 金の 血中消失率과의 關係를 比較考察할 때 兩者間에 有意한 相關關係를 觀察할 수 있었던 것은 血清 albumin 値, 血清 globulin 値 및 BSP 貯留値에 있어서였다.

血清 albumin 値는 膠質의 血中消失半減時間이 延長됨에 따라서, 즉 有効肝血流量이 減少함에 따라서 漸次 低下하며 (Fig. 3) 血清 globulin 値는 有効肝血流量이 減少함에 따라서 漸次 增加하고 있음을 볼 수 있었다 (Fig. 4).

肝硬變症에 있어서의 血清 albumin의 減少는 肝에 있어서의 albumin 合成의 低下가 그 主機轉이며, 血清 globulin의 增加는 肝損傷時에 惹起되는 mesenchymal reaction의 結果라고 한다.³¹⁻³⁸⁾ 따라서 肝硬變症에 있어서의 血清蛋白質의 前記한 變動은 有効肝血流量의 減少에 따라서 漸次 甚하여지는 肝實質機能의 低下의 結果라고 理解할 수 있다.

또한 肝硬變症에 있어서 BSP 貯留値가 膠質의 血中消失半減時間이 延長됨에 따라 漸次 增加하는 有意한 相關關係를 보여주었다 (Fig. 5). 따라서 BSP 貯留値의 增加로서 有効肝血流量의 減少를 大略 推測할 수 있겠다. Leevy³⁴⁾ 및 Cohn³⁵⁾도 BSP 貯留試驗은 肝血流量의 減少에 따라 銳敏하게 變動하는 것이며, 單一한 肝實質機能檢査法으로는 가장 優秀한 試驗이라고 하였다.

그러나 BSP 貯留試驗에 있어서는 膽囊造影劑의 投與나 黃膽等에 依하여 그 試驗値가 影響을 받기 때문에 制限을 받는 例가 頻繁하다.^{37,38)} 이점에 있어 膠質의 血中消失率測定은 bilirubin이나 BSP 代謝에 關與하는 肝實質細胞와 關係없이 Kupffer 細胞機能에 依存하는 肝膽囊造影劑 投與에 拘得됨이 없이 適用할 수 있음이 本實驗成績에서 證明되었다 (Tab. 3).

肝硬變症에 있어서 TTT 値와 膠質의 血中消失率과의 關係를 보면, 膠質의 血中消失半減時間이 延長됨에 따라서 TTT 値가 增加하는 傾向은 있으나 統計學的으로 有意한 相關關係는 없었다 (Fig. 6). TTT는 活動性 肝細胞病變과 關聯되어서 陽性으로 나타나는 것이므로³⁷⁾ 進行된 肝硬變症에서 有効肝血流量과 平行하는 TTT 値의 變動이 반드시 期待되는 것은 아니다.

肝硬變症에서 SGPT 活性度亦是 膠質의 血中消失半減時間과 一定한 相關關係는 없었지만 有効肝血流量의 中

等度減少가 있는 예에서는 높은 SGPT 活性도를 觀察하는 예가 많았으나 有効肝血流量이 甚히 減少된 예에서는 오히려 正常値에 가까운 SGPT 活性도를 보여주었다. (Fig. 7). 肝疾患에 있어서 SGPT 活性도는 進行되고 있는 肝細胞壞死와 密接한 關係를 가지는 것이므로³⁷⁾ 肝實質의 機能自體를 反映하는 것은 아니며 따라서 有効肝血流量과는 關係없이 變動할 수 있는 것이다. 따라서 重症肝硬變例에 있어서 正常値에 가까운 SGPT 活性도를 보이고 輕症乃至中等度の 肝硬變症에서 높은 SGPT 活性도를 보이는 것은 病變의 進行과 關係있는 것으로 理解할 수 있다.

肝硬變症에 있어서 血清 alkaline phosphatase 活性度亦是 膠質의 血中消失率과 一定한 樣狀의 相關關係를 볼 수 없었으며 大體로 SGPT 活性도와 平行하는 듯한 傾向이 보였다. 肝硬變症에 있어서 血清 alkaline phosphatase 活性도는 肝機能障害程度와 平行하지 않으며 甚히 上昇된 血清 alkaline phosphatase 活性도는 閉塞性 黃膽이나 原發性 및 轉移性 肝內腫瘍에서 觀察된다.³⁸⁾ 本實驗에서 血清 alkaline phosphatase 活性度の 甚한 上昇을 보여준 例中에서 發見되지 않은 肝內腫瘍이 있었는지는 追試를 못한 關係로 알 수 없지만 적어도 血清 alkaline phosphatase 活性도가 有効肝血流量과는 有意한 關係가 없음을 알 수 있었다.

肝硬變症에 있어서의 肝스캔上 變化에 關하여는 많은 報告가 있으나 肝硬變症에 特異한 變化는 아니라고 하였다.^{39,40)} 그러나 肝硬變症에서 肝機能障害의 程度가 漸次 甚하여짐에 따라서 肝스캔上의 變化가 一定한 型에 따라서 進行하기 때문에 肝스캔上變化에 依하여 彌蔓性肝實質病變의 程度를 推測할 수는 있었다.⁴¹⁾ 即 肝硬變症에서 觀察되는 最初의 變化는 全體的인 肝腫大像이었다 (但 重症肝硬變症에서는 오히려 肝의 萎縮像이 觀察되는 例가 있다). 그 다음은 肝右葉의 周邊部의 放射能減少와 肝左葉領域의 放射能增加를 招來하는 肝內放射能分布의 異常과 脾像의 出現 및 脾腫大像이다. 甚한 例에서는 脊柱內 骨髓에도 높은 放射能의 集積을 볼 수 있었다.

結 論

膠質形 放射性 金의 血中消失率을 體外計測法으로 測定한 成績과 血液試料에서 測定한 成績을 比較하고, 膠質形 放射性 金의 血中消失率과 肝攝取率을 比較觀察하였으며, 肝硬變症 80 例에서 體外計測法에 依하여 測定한 膠質形 放射性 金의 血中消失率을 生化學的 肝機能 檢査成績과 比較하여 다음과 같은 結論을 얻었다.

1. 膠質形 放射性 金의 血中消失率을 測定함에 있어 體外計測法은 血液試料에서 測定한 成績과 密接한 相關關

係를 가지므로서, 體外計測法 單獨應用的 妥當法을 보여주었다.

2. 膠質形 放射性 金의 血中消失率과 肝攝取率は 正常人 및 廣範圍한 肝機能障害가 있는 例에서도 密接한 相關關係를 가지므로 本檢査成績에 有意한 變動을 招來할 만한 膠質의 重要 肝外除去源은 考慮하지 않아도 좋았다.

3. 膠質形 放射性 金의 血中消失率は 體位變動의 影響은 받지 않았으나 水分의 經口投與에 依하여서는 有意한 充進을 보여주었다.

4. Telepaque 의 負荷에 依하여 BSP 貯留値는 有意한 增加를 보였으나 膠質形 放射性 金의 血中消失率은 變動이 없었다.

5. 膠質形 放射性 金의 正常 平均血中消失半減時間은 2.49 ± 0.391 (S.D.) 분이었고 平均血中消失率常數는 0.285 ± 0.0428 (S.D.) / min. 였다.

6. 肝硬變症에서 膠質形放射性 金의 血中消失半減時間이 異常(3.2 分以上)으로 나타나는 頻度는 87.7 ± 3.68 (S.D.) % 이었고, 血清 albumin 値가 異常(3.5 gm% 以下)으로 나타나는 頻度는 93.8 ± 2.71 (S.D.) 이었고, 血清 globulin 値가 異常(3.0 gm% 以上)으로 나타나는 頻度는 71.5 ± 5.04 (S.D.) % 이었으며, BSP 貯留値가 異常(45 分에 5.0% 以上)으로 나타나는 頻度는 81.5 ± 2.36 (S.D.) % 이었다.

7. 肝實質의 慢性惡變性 病變이 있는 肝硬變症例에서 膠質形放射性 金의 血中消失率은 肝實質細胞의 機能 即 血清蛋白質値 및 BSP 貯留値와는 좋은 相關關係를 보여 주었으나, TTT, SGPT, 血清 alkaline phosphatase 活性度等 病變의 活動性的 指標가 되는 肝機能檢査成績과는 一定한 關係를 보여주지 않았다.

(끝으로 本研究를 始終 指導하여 주시고 本論文을 校閲하여 주신 韓沁錫 教授任과 끊임없는 激勵로 本實驗을 完遂케 하여 주신 放射線醫學研究所 高昌舜 先生님께 深甚한 感謝를 드리며, 아울러 많은 協力を 아끼지 않은 放射線醫學研究所 同位元素研究室의 여러분에게 感謝를 드립니다.)

REFERENCES

- 1) Bradley, S.E., Ingelfinger, F.J., Bradley, G.P., and Curry, J.J.: *The estimation of hepatic blood flow in man. J. Clin. Invest.* 24:890, 1945.
- 2) Bradley, S.E.: *Variations in hepatic blood flow in man during health and disease. New Eng. J. Med.* 240:456, 1949.
- 3) Bradley, S.E., Ingelfinger, F.J., and Bradley, G.P.: *Hepatic circulation in cirrhosis of the liver. Circul.* 5:419, 1952.

- 4) Sherlock, S., Bearn, A.G., Billing, B.H., and Paterson, J.C.S.: *Splanchnic blood flow in man by the bromsulfalein method: the relation of peripheral plasma bromsulfalein level to the calculated flow* *J. Lab. Clin. Med.* 35:529, 1950.
- 5) Wilkins, R.W., Culbertson, J.W., and Ryvut, A. A.: *The hepatic blood flow in resting hypertensive patients before and after splanchnicectomy*. *J. Clin. Invest.* 31:529, 1952.
- 6) Shackman, R., Graber, I.G., and Melrose, D.G.: *Liver blood flow and general anesthesia*. *Clin. Sc.* 12:307, 1953.
- 7) Myers, J.D.: *The hepatic blood flow and splanchnic oxygen consumption of man—their estimation from urea production or bromsulfalein excretion during catheterization of the hepatic veins*. *J. Clin. Invest.* 26:1130, 1947.
- 8) Bondy, P.K., James, D.F., and Farrar, B.W.: *Studies of the role of the liver in human carbohydrate metabolism by the venous catheter technic. I. Normal subjects under fasting conditions and following the injection of glucose*. *J. Clin. Invest.* 28:238, 1949.
- 9) Dobson, E.L., and Jones, H.B.: *The behavior of intravenously injected particulate material: its rate of disappearance from the blood stream as a measure of liver blood flow*. *Acta Med. Scandinav.* 144 (suppl.): 273, 1952.
- 10) Dobson, E.L., Warner, G.F., Finney, C.R., and Johnston M.E.: *The measurement of liver circulation by means of the colloid disappearance. I. Liver blood flow in normal young men*. *Circul.* 7:690, 1953.
- 11) Votter, H., Falkner, R., and Neumayr, A.: *The disappearance rate of colloidal radiogold from circulation and its application to the estimation of liver blood flow in normal and cirrhotic subjects*. *J. Clin. Invest.* 33:1594, 1954.
- 12) Sodeman, W.A., and Sodeman, W.A., Jr.: *Pathologic Physiology*. Philadelphia. W.B. Saunders Co., 1967.
- 13) Vetter, H., Grabner, G., Hoefer, R., Neumayr, A., and Parzer, O.: *Comparison of liver blood flow values estimated by the Bromsulphalein and by the radiogold method*. *J. Clin. Invest.* 35:825, 1956.
- 14) Vetter, H.: *Discussion on radiocolloid methods of measuring liver blood flow*. in *Radioaktive Isotope in Klinik und Forschung*, Fellingner, K. and Vetter, H. (Eds.), Muenchen, Urban and Schwarzenberg, 1958.
- 15) Playoust, M.R., McRae, J., and Boden, R.W.: *Inefficient hepatic extraction of colloidal gold: Resulting inaccuracies in determination of hepatic blood flow*. *J. Lab. Clin. Med.* 54:728, 1959.
- 16) Little, R.C., and Kelly, H.B.: *Removal of radioactive gold colloid by the perfused mammalian liver*. *Am. J. Physiol.* 173:265, 1953.
- 17) Shaldon, S., Chiandussi, L., Guevara, L., Cassar, J., and Sherlock, S.: *Estimation of hepatic blood flow and intrahepatic shunted blood flow by colloidal heat-denatured human serum albumin labeled with I-131*. *J. Clin. Invest.* 40:1361.
- 18) McIndoe, A.H.: *Vascular lesions of portal cirrhosis*. *Arch. Path. (Chicago)* 5:23, 1928.
- 19) Popper, H., Elias, H., and Petty, D.E.: *Vascular pattern of cirrhotic liver*. *Am. J. Clin. Path.* 22:717, 1952.
- 20) Taplin, G.V., Hayashi, J., Johnson, D.E., and Dore, E.: *Liver blood flow and cellular function in hepatobiliary disease: Tracer studies with radiogold and rose bengal*. *J. Nuc. Med.* 2:204, 1961.
- 21) Krook, H.: *Circulatory studies in liver cirrhosis*. *Acta. Med. Scand.* 156 (suppl. 318):160, 1956.
- 22) Rankin, J.G., Playoust, M.R., and Beal, E.D.: *Significance of alterations in extraction and distribution of colloidal chromic phosphate in patients with liver disease*. *J. Lab. Clin. Med.* 58:920, 1961.
- 23) Best, C.H. and Taylor, N.B.: *The physiological basis of medical practice*, 8th ed., Baltimore, Wilkins Co., 1966.
- 24) Clearfield, H.R.: *Anatomy and physiology of the liver*. in *Bockus, H.L. (Ed.) Gastroenterology*, Philadelphia, W.B. Saunders Co., 1965.
- 25) Culbertson, J.W., Wilkins, R.W., Ingelfinger, F. J., and Bradley, S.E.: *The effect of the upright posture upon hepatic blood flow in normotensive and hypertensive subjects*. *J. Clin. Invest.* 30:305, 1951

- 26) Baptista, A.M., and Carvalho, J.S.: *A study of the liver blood flow using gamma-emitting radionuclides.* in *Proceedings of the second United Nations international conference on the peaceful uses of atomic energy, Geneva, 1958, Vol.26 p. 157, United Nations, New York, 1958.*
- 27) Antognetti, L., Ferrini, O., and Bestagnos, M.: *Aspetti applicativi dei radioisotopi nella semeiologica funzionale del fegatoe dell apparate gastroenterico.* *Minerva Nuclear, 4:37, 1960.* (Cited from. 20).
- 28) Lee, M. et al.: *A study of the liver function with radioactive colloidal gold (^{198}Au).* *J. Kor. Med. Ass. 7:959, 1964.*
- 29) Bahk, Y.W.: *Blood disappearance rates of colloidal ^{198}Au in normal and cirrhotic subjects: a control and clinical study* *Kor. J. Nuc. Med. 2: 15, 1968.*
- 30) Berlin, N.L., Lawrence, J.H., and Gartland, J.: *Blood volume in polycythemia as determined by P-32 labelled red blood cells.* *Am. J. Med. 9: 747, 1950.*
- 31) Kukral, J.C., Sporn, J., and Winzler, R.J.: *Synthesis of alph- and beta-globulins in normal and liverless dogs.* *Am. J. Physiol. 204:262, 1963.*
- 32) Miller, L.L., and Bale, W.F.: *Synthesis of all plasma protein fractions except gamma-globulin by the liver.* *J. Exper. Med. 94:431, 1954.*
- 33) Glagov, S., Kent, G., and Popper, H.: *Relation of splenic and lymphnode changes to hypergammaglobulinemia in cirrhosis.* *Arch. Path. 67:9, 1959.*
- 34) Paronetto, F., Rubin, E., and Popper, H.: *Local formation of gamma-globulin in the diseased liver, and its relation to hepatic necrosis.* *Lab. Invest. 11:150, 1962.*
- 35) MacLagan, N.F.: *Liver function tests.* in Schiff, L. (Ed.) *Diseases of the liver, Philadelphia, J. B. Lippincott Co., 1956.*
- 36) Leevy, C.M.: *Dye extraction by the liver.* in Popper, H. and Schaffner, F. (Eds.) *Progress in liver diseases, New York, Grune & Stratton, 1961.*
- 37) Cohn, E.M.: *Liver function tests and other diagnostic procedures.* in Bockus, H.L. (Ed.) *Gastroenterology, Philadelphia, W.B. Saunders Co., 1965.*
- 38) Shotton, D., Carpenter, M., and Rinehart, W.B.: *New Eng. J. Med. 264:No. 11, 1961.* (Cited from Ref. 32)
- 39) Christie, J.H., and MacIntyre, W.J.: *Radioisotope scanning in hepatic cirrhosis.* *Radiol. 81:455, 1963.*
- 40) McAfee, J.G., Ause, R.G., and Wagner, H.N., Jr.: *Diagnostic value of scintillation scanning of the liver.* *Arch. Int. Med. 116:95,*
- 41) Koh, C.S., Hong, C., and Hahn, S.S.: *Liver function and scintiscanning in cirrhosis of the liver* (in press).