

《原 著》

^{99m}Tc-(Sn)-DTPAによる腎内動態の検討と その臨床的効用について

石井 靖* 高橋 正治* 鳥塚 莞爾* 藤田 透**
小西 淳二** 細川 進一*** 川村 寿一***

核医学における腎機能検査用製剤としては、¹³¹I ヒップランが RPF 物質として用いられ、ヨードサラミン酸が GFR 物質として用いられており、これら物質の腎での摂取排泄過程がレノグラムとして評価されてきた。近年、被曝線量を軽減するためと、シンチカメライメージングに適しているための理由によって、短寿命で高γ放射性物質としての^{99m}Tc を種々物質に標識することが一般化してきたが、腎もその例外でない。

今回は GFR 物質として知られる^{1), 2)} ^{99m}Tc (Sn) DTPA^{3), 4)} を使用する機会をえたので報告する。本邦においても既に本剤使用の報告があるが^{5), 6)} 本剤によってイメージングされるものの実体についての考按は少ない。そこで、我々はその実体を明らかにするために若干の基礎的検討を行ない、本剤の臨床的効用についてあきらかとする試みを行なったので報告する。

対象および方法

対象は京大病院中央放射線部において腎スキャン検査を依頼してきた71例であり、症例の内訳は男子35例、女子36例、年齢は3ヶ月から72歳までであった。症例別では腎尿路系疾患34例、高血圧

症11例、心血管系疾患11例、その他15例であった。これらの疾患のうち33例は腎イメージのみ行ない、残り38例は加えて左右別レノグラムを同時に作成した。又これらのうち16例は別にバックグラウンド曲線を同時に記録し定量的解析の対象とした。その結果は¹³¹I ヒップランによる平川ら⁷⁾ のレノグラムシミュレーション法の解析結果と比較した。他日腎血管造影の機会をえて造影上ほぼ正常に近いと考えられた例はカテーテルを通じて本剤の同時投与を¹³¹I ヒップランとあわせて行ない、本剤の腎内動態検討の対象とした。また8例の主として腎性高血圧症が疑われた例は他日 rapid sequence IVP を行ない、本剤投与後の腎内排泄過程と比較した。

使用した^{99m}Tc (Sn) DTPA はダイナボット社の DTPA キットに2~8 ml の^{99m}Tc pertechnetate を加えて振盪作成したものである。

使用した装置は Nuclear Chicago の Pho/Gamma III と Data store play back system 及び低エネルギー用高分解能コリメータである。

まず本剤の腎内動態の実体をあきらかにするために、腎血管造影にひきつづいて本剤の2~3 mCi と¹³¹I ヒップランの300 μCi とをカテーテルを通じて腎内に一回投与し、以後の過程を記録した。記録は腎を背面よりシンチカメラによって行ない、いったん VTR に収録し Play back して種々関心領域についての経時的変動曲線を再生して解析の対象とした。

本剤の末梢投与に際しては、被験者に検査30分

*京大放射線科

**京大病院中央放射線部

***京大泌尿器科

受付：49年12月27日

別刷請求先：京都市左京区聖護院川原町（〒606）

京都大学医学部放射線科

石井 靖

Extraction
 $R_H/R_0 = 83.5 \pm 6.6\%$
 $R_D/R_0 = 34.5 \pm 4.0\%$
 $(n=4)$

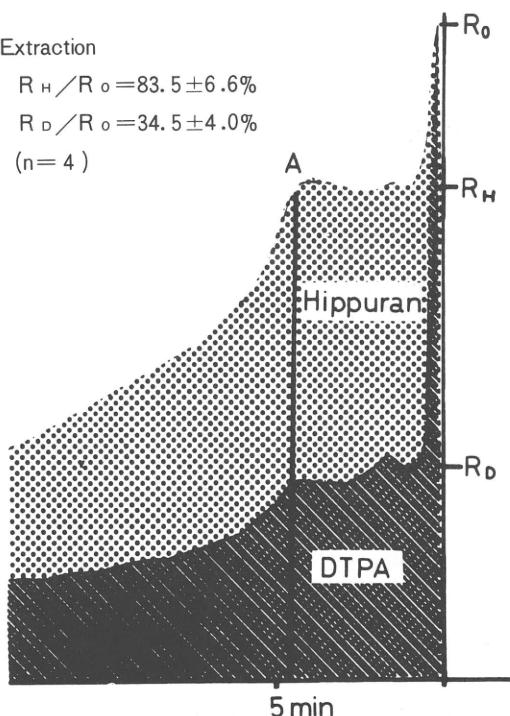


Fig. 1 Simultaneous Impulse Introduction of ^{131}I Hippuran & $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -DTPA

前300mlの水負荷を行ない、坐位で背面から記録した。この際あらかじめ投与量の1/10を投与し、左・右両腎の位置を確認し、両腎がそれぞれ確実に含まれる様関心領域を設定した。しかるのち本剤の3～5mCiを静注投与し、投与後1～2分とそれ以後適度のタイミングでイメージの推移をポラロイドカメラで撮影した。またこの間の過程のレノグラムを左・右別で得、加えて腎外部よりバックグラウンド曲線を得た。

結 果

腎動脈内一回投与による基礎的検討

$^{99\text{m}}\text{Tc}$ (Sn) DTPAの腎内での摂取転送過程を明らかとするために、カテーテルを通じて本剤の腎動脈内一回投与を行ない以後の過程を検討した。 ^{131}I ヒップランもあわせて投与し比較した。

投与されたトレーサーの大半は一回の腎内通過で捕捉され、以後3～6分間は腎内で保持転送され、やがて腎外に排泄される。この保持転送過程

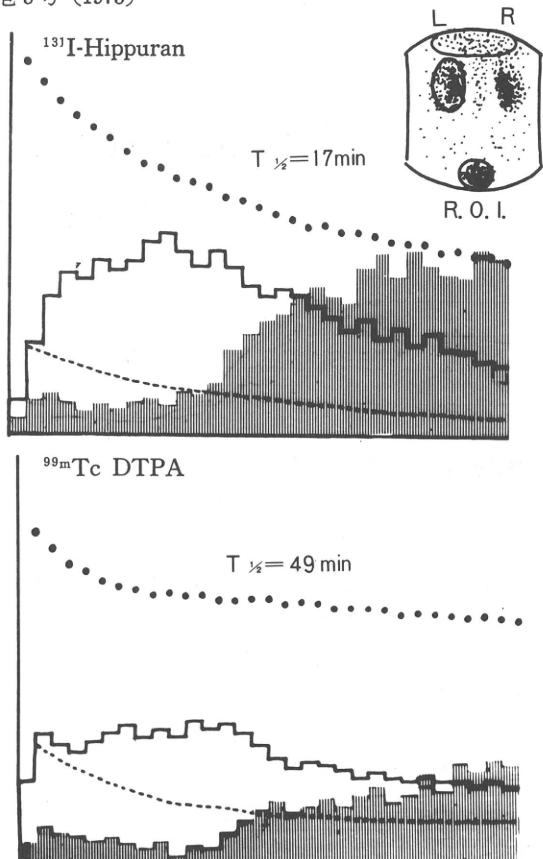


Fig. 2

は ^{131}I ヒップランと $^{99\text{m}}\text{Tc}$ (Sn) DTPAともに時相の上で一致している。すなわちFig 1に示す排泄開始の時間Aは全例について両者で同一であった。また一回通過時の循環曲線の頂点の高さ R_0 と腎内保持転送時のプラトーの高さをヒップランで R_H 、DTPAで R_D としてその比を試算したところ ^{131}I ヒップランで $83.5 \pm 6.6\%$ であり、DTPAで $34.5 \pm 4.0\%$ であった。これらは本検討の対象とした4例の平均であり前者はほぼRPF物質の摂取率に、後者はGFR物質の摂取率に相応するものである。

又腎内転送時の過程を関心領域を腎外縁部、腎内側部とに分けて観察したが、ヒップラン、DTPAともに投与後多少の活性低下のうちに再上昇し2～3分後には再下降し腎外縁部より腎内側部に移行して行くことが認められた(Fig. 3)。イ

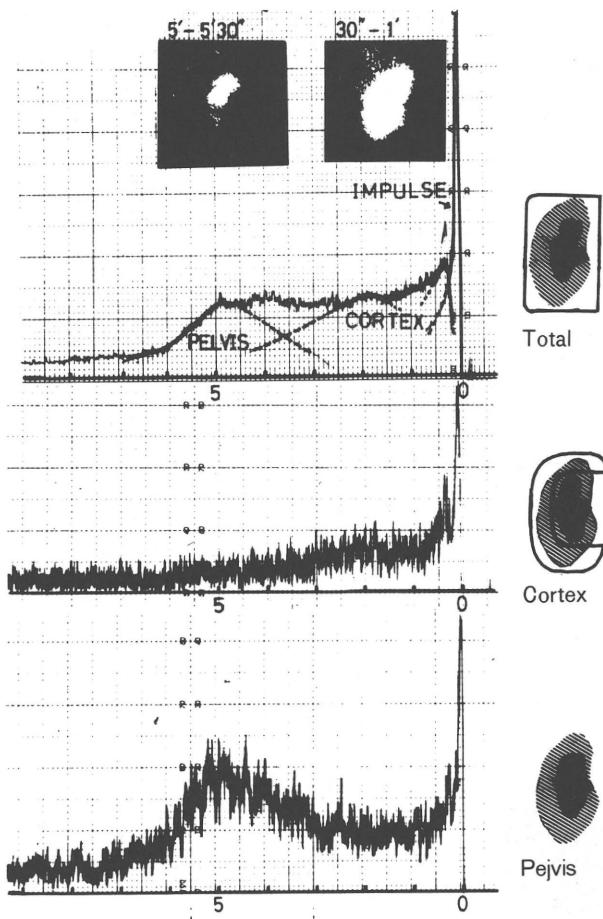


Fig. 3 Impulse Injection

イメージの上では2～3分迄は皮質集積のイメージを形成し次第に腎孟部に集中蓄積していくイメージである (Fig. 3)。

尚本検討を行なった例の一部は他日、¹³¹I ヒップラン、^{99m}Tc (Sn) DTPA の同時末梢投与を行ないダイバージンコリメータで両側腎・膀胱が同一視野内に収まる様照準し観察した (Fig. 2)。両者ともにレノグラムを形成するが、頂点の時相は一致し、それ以降で、膀胱での活性増加が認められる。また頂点に至る蓄積上昇曲線の勾配はヒップランが DTPA の4倍程度であり、これは肝臓部で得た腎外バックグラウンド曲線の減少勾配がおなじく4倍である事実に相応している。この差は GFR/RPF 比すなわち FF に相応していると考えられた。

腎モデル

以上の基礎的検討から ^{99m}Tc(Sn)DTPA の腎での摂取排泄過程は Fig. 4 に示す腎モデルで近似しうる。

血管床内に導入されたトレーサーは、ここで混和されながら血管床外に拡散移行する一方、糸球体濾過値 GFR に応じて腎ネフロン内に移行する。移行したトレーサー

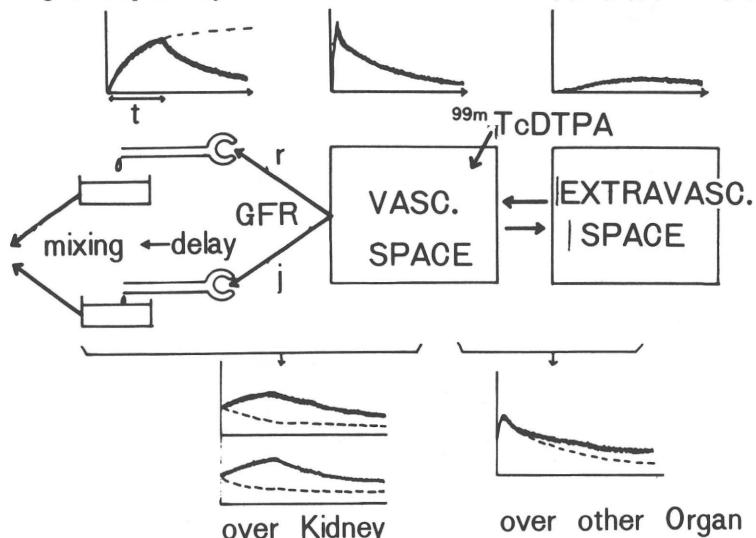


Fig. 4

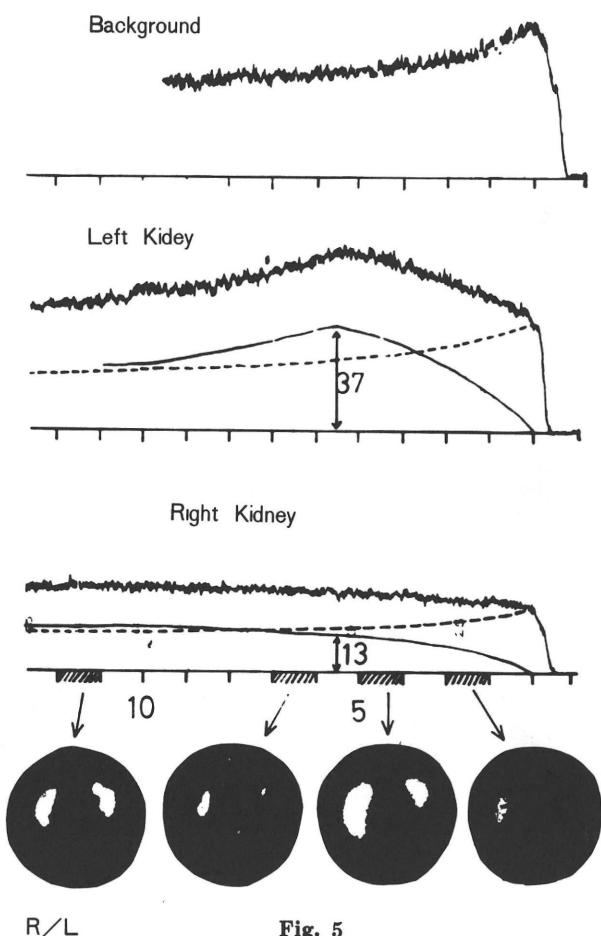


Fig. 5

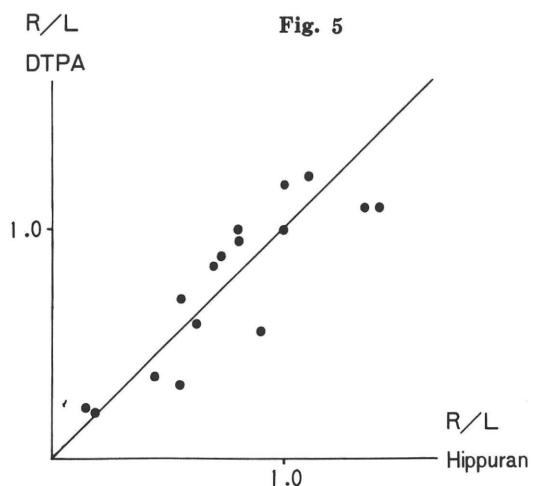


Fig. 6

は腎内を転送され、しかるのち腎孟に至り、ここで

稀釈混和されて腎外に去り膀胱内に蓄積される。これらの過程は数学モデルとして以下の如く示される。

$$R_{DTPA} = \alpha_1 \cdot K + \alpha_1 \cdot P + \alpha_2 \cdot BCG \quad \dots(1)$$

$$K = GFR \left(\int_{t_0}^t Bdt - \int_{t_0-\Delta t}^{t-\Delta t} Bdt \right) \quad \dots\dots\dots(2)$$

$$V_p \cdot P = U(GFR \int_{t_0-\Delta t}^{t-\Delta t} Bdt - \int_{t_0-\Delta t}^{t-\Delta t} Pdt) \quad \dots\dots\dots(3)$$

$$BCG = \alpha_2 \cdot V_d \cdot B \quad \dots\dots\dots(4)$$

DTPA レノグラム R_{DTPA} は腎実質曲線 K 、腎盂曲線 P 、腎外バックグラウンド曲線 BCG の合成されたものである。また腎実質曲線 K は血中活性曲線 B が GFR だけ腎に移行蓄積し Δt の遅れで腎外に去る過程である。腎盂曲線 P は一種の混合室での稀釈過程であり容量 V_p で尿流量 U の稀釈効果を示す。バックグラウンド BCG は時間とともに拡大する稀釈スペース V_d と血中活性 B との積で表現できる。ここで測定の係数 α_1 は、左・右両腎が確実に閑心領域内にあれば総蓄積量を表現するものであり両腎で同一である。しかし α_2 は腎外部バックグラウンドのすべてが視野内にあれば α_1 と同一であるが、閑心領域を限定しているので、これと同一でない。ところで $DTPA$ は腎摂取率が低いので腎部曲線の初期値を BCG 曲線の初期値とほぼ同一とすれば、両者を同じ測定係数として扱うことができる。

DTPA レノグラム

腎モデルの仮定に従い、ルーチンな $DTPA$ レノグラムの評価を以下の如く定めた。

Fig. 5 に左側腎性高血圧症例を示すが、まず左・右別レノグラムの初期値にバックグラウンド曲線の初期値を重ね、これを差引いて左右別腎部曲線を得る。このようにして得た両腎曲線の頂点迄の過程のゲイン比を比較し GFR の R/L 比とする。本法による R/L 比を平川らのアナログシミュレーション法による R/L 比と比較したがよく相関している (Fig. 6)。

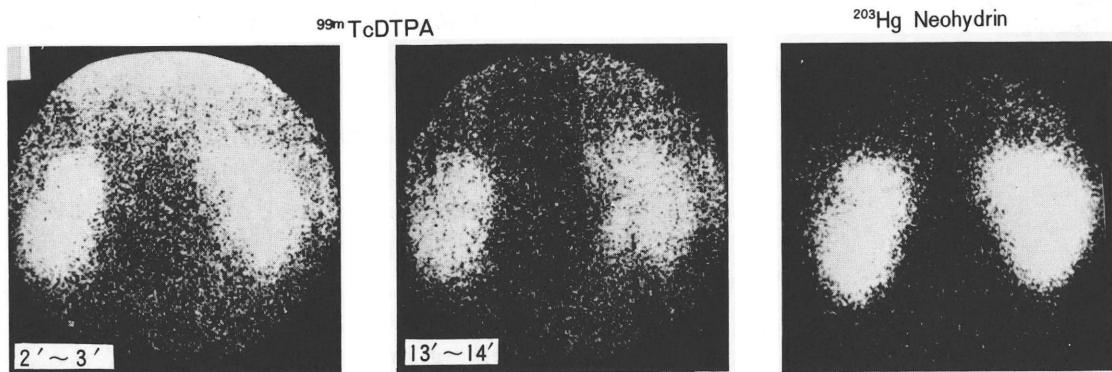


Fig. 7 Renal Infarction

腎イメージング

腎イメージングは1~3分迄のものを撮影し腎皮質像とした。これ以降のものは皮質以外の成分を含む。

Fig. 7は心不全と腎梗塞合併例であるが、背面像の初期分布像において左腎上外側にくさび状の欠損を認める。後半のイメージになるとトレーサーは腎内側に集中し外側の欠損は明らかにしえない。初期像もGFRが低下しているため血中バックグラウンドと区別することが困難である。これに反し²⁰³Hgクロルメロドリンによる腎イメージングではバックグラウンドが少なくDTPAより優れている。

トレーサーの腎内停滞は腎実質内転送時間のおくれによる場合と腎孟部での停滞による場合とがあるが、これは従来のレノグラムのみではいずれも第2相の延長として認められ区別できない。Fig. 8の例は水腎症の例であるが、イメージの上でトレーサーの停滞が腎孟部にあることがあきらかである。そこで皮質部のみを関心領域として区域レノグラムを得ると腎内転送はほぼ正常であり停滞が尿路閉塞性のものであることが確認できた。イメージングに加えて区域レノグラムを得ることの有用性を示した。

本剤投与後のイメージの推移は本質的にIVPと同様であると考えられる。ウログラフィンを投与してrapid sequence IVPを行なう造影剤の腎

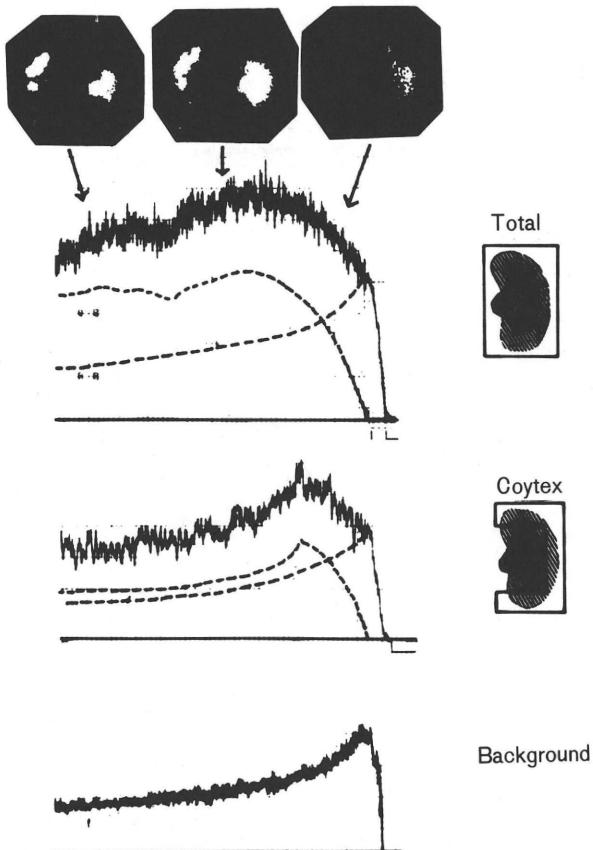


Fig. 8 Bil. Hydronephrosis

杯出現時間と皮質のみの区域レノグラムの頂点迄の時間とを比較したところ両者の時相はよく一致した(Fig. 9)。

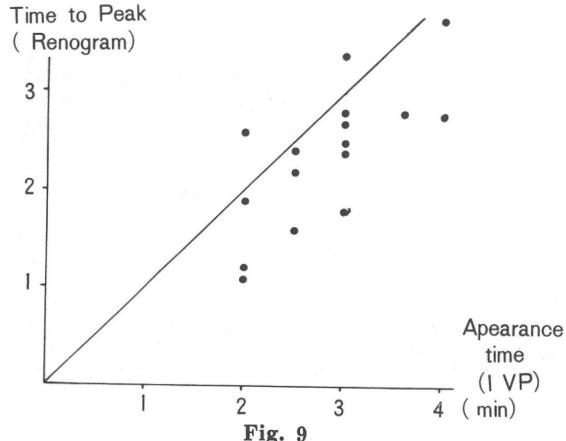


Fig. 9

考 按

EDTA と DTPA は治療のうえでキレート物質としてよく用いられ腎での排泄が速いことが特長である。これに放射性物質を標識しても体内で代謝をうけないで糸球体濾過によって体外に排泄されることが知られている⁸⁾⁻¹²⁾。^{99m}Tc を標識したもののうちでは^{99m}Tc (Sn) DTPA が最も安定で、ヨードサラミン酸との比較において測定し

たGFR 値は両者でよく一致し、その相関は 0.92 であったと報告されている¹³⁾。

この様な^{99m}Tc 製剤によってシンチカメライメージングが可能となつたが、これによって得るイメージングの推移を正しく評価するためには、本剤の腎内動態がまずあきらかとされる必要がある。

本剤のレノグラムの特徴はスケール変化がヒップランの 1/4 であり、第一回循環部分が以降の腎内蓄積過程と区別可能である点にある。Rosenthal は第一回循環曲線の頂点を比較して左・右腎血流量比としているが¹⁴⁾これに従えば本剤レノグラムにおいても可能であり、従って RPF と GFR 両者の左 / 右比の評価が可能である。しかしこの場合腎にかさなる肝及び脾の成分が考慮される必要がある¹⁵⁾。この様な目的でなくとも第1回循環部分が確実に同定できることは、バックグラウンド除去に際してスケールの決定の手掛りとなるので都合がよい。これによって腎部のみのレノグラムを得ることができる。これに比べてヒップランレノグラムによっては、摂取率が高いのでこの部

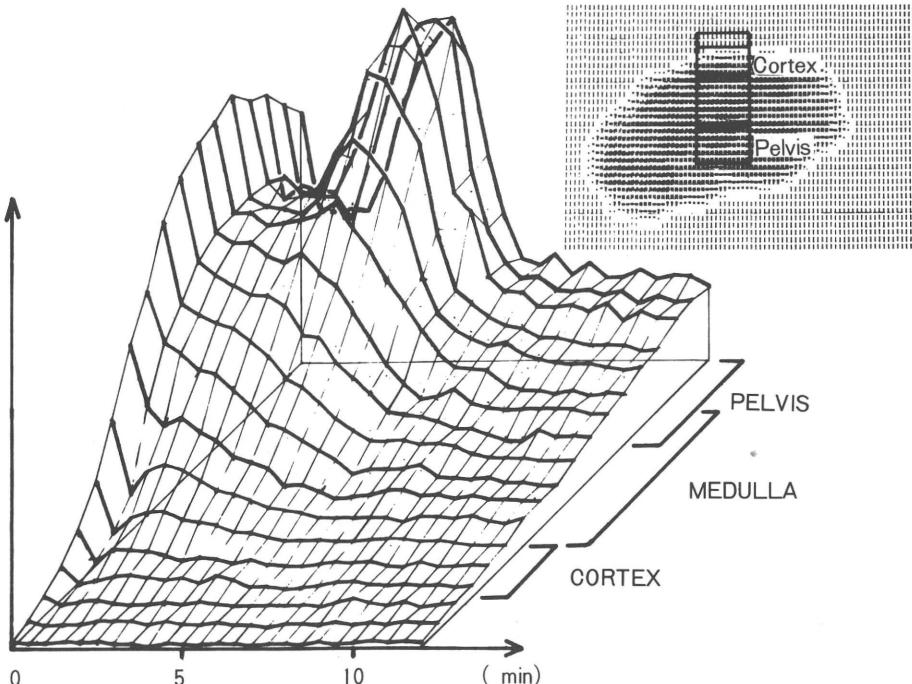


Fig. 10

分を区別して同定することは困難であり、レノグラム定量化的障礙となっている¹⁶⁾。今回の検討によってGFRのR/L比は信頼しうるものであることを示したが、腎における蓄積曲線の勾配はGFRの程度の表現であり、バックグラウンドが除去できればTaplinの試みた方法¹⁷⁾、すなわち蓄積率からGFRの程度を推定することもできよう。

本剤による腎内転送過程はネフロン通過時の時間おくれ要素と腎孟部での稀釈要素とからなると考えられるが、この際ネフロンは百万以上の集合体であり、時間おくれ要素にもかなりの分布幅があると考えられる。我々がかつて検討したところでは¹⁸⁾イヌリン様物質の腎内転送曲線は2峰性であり皮質から腎内側に移行するにつれて第2峰は増加延長していく¹⁸⁾(Fig. 10)。これは本剤が糸球体濾過のうちヘレンループを一たん内側に下りし再び上行して外側に出現し、以後徐々に集合管を内側腎孟部へと下行して行く過程を反映しているものと推定した。同様の現象は螢光物質を用いた zum Winkel らの実験で認められている¹⁹⁾。

これらの事実から本剤の示すイメージングは、たとえ初期のものであっても単なる皮質像ではなく複雑なネフロン内転送過程の合成と考えられる。従ってイメージングを目的とする物質としては²⁰³Hg クロルメロドリンの方が目的にかなっている。本剤は皮質細尿管に摂取蓄積される物質である。この意味で近年開発された^{99m}Tc DMSA²⁰⁾の方がイメージング剤としてはDTPAより適当である。

この様に^{99m}Tc (Sn) DTPAは腎形態の観察よりその動態の観察に適している。特に腎内尿流の動態に関しては不明な点が多く²¹⁾解像力が向上されればその解明のために、いわゆる in vivo micropuncture study として使用しうる可能性がある。ちなみに本態性高血圧症の腎内動態について、Xeを併用し血流と尿流とについて観察する試みを行なったが²²⁾、腎血流の低下にかかわらず腎内転送時間は短縮し、これは腎性高血圧症に見られる所見と逆であった。

この様に腎機能は腎内血流及び尿流の両動態との関連において解明さるべき問題をかかえているが、この点において本剤の様な製剤とシンチカメラによる腎内動態の詳細な観察が今後必要と考えられる。

結 論

1) 本剤を一回腎内投与して、腎内転送過程を観察した処、尿流に従ってネフロン内を移動し腎孟を経て排泄るものであることを認めた。

2) これより本剤の示す腎イメージングは、腎内尿流動態の合成されたものであり、単なる静的腎イメージング剤として評価さるべきでないことを示した。

3) 本剤によって得るレノグラムは関心領域を適確に定めることによって、従来のレノグラムに比べより信頼度の高いものとなることを示した。

文 献

- 1) Atkins HL, Cardinale KG, Eckelman WC et al : Evaluation of ^{99m}Tc-DTPA prepared by three different methods. Radiology 98 : 674, 1971
- 2) Klopper JF, Hauser W, Atkins HL et al : Evaluation of ^{99m}Tc-DTPA for the measurement of glomerular filtration rate. J Nucl Med 13 : 107, 1972
- 3) Eckelman WC and Richards P : Instant ^{99m}Tc-DTPA. J Nucl Med 11 : 761, 1970
- 4) Hauser W, Atkins HL, Nelson KG et al : Technetium-99m DTPA-A new radiopharmaceutical for brain and kidney scanning. Radiology 94 : 679, 1970
- 5) 大石幸彦, 千葉一夫, 松井謙吾, 他 : γ -レノグラフィーによる^{99m}Tc-(Sn) DTPA の評価. 核医学 11 : 541, 1974
- 6) 宮前達也, 坪郷義崇 : ^{99m}Tc-Sn-DTPA とシンチカメラによる腎動態撮影とレノグラムの臨床評価. Radioisotopes 23 : 563-569, 1974
- 7) Hirakawa A, Kuwahara M, and Ueyama H : Analog Computer-aided RI renogram diagnosis. in "Radionuclide in Nephrology". Grune & Stratton NY & London, 1972, p. 303
- 8) Favre HR and Wing AJ : Simultaneous ⁵¹Cr edetic acid, inulin, endogenous creatinine clearances in 20 patients with normal disease. Br Med J 1 : 84, 1968

- 9) Lavender S, Hilton PJ and Jones NF et al : The measurement of glomerular filtration in renal disease. *Lancet* 2 : 126, 1969
- 10) Reba RC, Hosain F and Wagner HN Jr : Indium-113m, diethylene triaminepentaacetic acid (DTPA) : A new radiopharmaceutical for study of the kidneys. *Radiology* 90 : 147, 1968
- 11) Sziklas JJ, Hosain F, Reba RC et al : Comparison of ¹⁶⁹Yb-DTPA, ^{113m}In-DTPA, ¹⁴C-inulin and endogenous creatinine clearance to estimate glomerular filtration. *J Nucl Biol Med* 15 : 122, 1971
- 12) Hosain F, Reba RC and Wagner HN Jr : Measurement of glomerular filtration rate using chelated Yb-169
- 13) Klopper JF, Hauser W, Atkins HL et al : Evaluation of ^{99m}Tc-DTPA for the measurement of the glomerular filtration rate. *J Nucl Med* 13 : 107, 1972
- 14) Rosenthal L : Radiotechnetium renography and serial radiohippurate imaging for screening renovascular hypertension. in "Seminars in Nuclear Medicine" 4 : 97, 1974
- 15) Raynoud C, Rechards, Karan Y et al : The use of the renal puptake of ¹⁹⁷Hg as a method for testing functional value of each kidney. *J Nucl Med* 11 : 125, 1970
- 16) Farmelant MH, Sachs CE, Burrows BA : The influence of tissue background radioactivity on the apparent renal accumulation of radioactive compounds. *J Nucl Med* 11 : 112, 1970
- 17) Taplin GV, Dore EK, Johnson DE : The quantitative radiorenogram for total and differential renal blood flow Measurement. *J Nucl Med* 4 : 404, 1963
- 18) 石井 靖, 鳥塚莞爾他 : シンチカメラによる腎内動態の観察. 第11回核医学会シンポジウム, 東京
- 19) zumWinkel K, Jost H, Ometzkus F et al : Renal function studies with radioisotopes. in "Dynamic studies with radioisotopes in medidine" IAEA Vinna, 1971, p 229
- 20) Enlander D, Weber PM, des Remedios LV : Renal cortical imaging in 35 patients : superior quality with ^{99m}Tc-DMSA. *J Nucl Med* 15 : 743, 1974
- 21) Farmelant MH, Bakos K, Burrows BA : Physiological Determinants of renal tubular passage times. *J Nucl Med* 10 : 641, 1969
- 22) Ishii Y, Takanashi M, Hara A et al : Intrarenal blood flow in man. Proceedings of the first world congress of nuclear medicine. Tokyo & Kyoto, 1974, p. 76

Summary

Intrarenal Dynamics of 99m-Tc (Sn) DTPA and Its Clinical Implications

Yasushi ISHII, Masaji TAKAHASHI, Kanji TORIZUKA

The Department of Radiology

Toru FUJITA, Junji KONISHI

The Central Clinical Isotope Division

Shinichi HOSOKAWA, Juichi KAWAMURA

The Department of Urology, Kyoto University Medical School

In order to clarify the details of intrarenal dynamics of 99m-(Sn)-DTPA, a single bolus of this tracer was rapidly injected simultaneously with 131-I Hippuran into a renal artery via a catheter. Subsequent action was observed using a scintillation camera and a videotape recorder with play back system. This tracer was extracted immediately at the rate of $34.5 \pm 4.0\%$, whereas the extraction rate of Hippuran was $83.5 \pm 6.6\%$. The subsequent dynamics of these tracers appeared to be the same; namely, transport via the nephrons to the renal pelvis without evidence of additional secretion or reabsorption, as would have been creditable for GFR or RPF substances. On the basis of this experiment, a protocol for routine examinations was established. After determining the exact locations of

the kidneys and the background region using test dose, serial imaging and selected time activity curves were simultaneously recorded by the camera after the administration of 3 to 5 mCi DTPA. The time activity curves of both kidneys proved to be reliable indicators for individual renal functions concerning GFR when subtractiong background activity from the curves. Compartmental renography by selecting the cortical part of each kidney may well differentiate the causes of transit delay through the kidney, whether of obstructive or parenchymatous origin. A sequence of recorded images of this process appeared to be comparable with that of rapid sequence intravenous pyelography which was done simultaneously.