

《原 著》

 ^{99m}Tc -dimercapto succinic acid (^{99m}Tc -DMSA)

による腎シンチグラムについて

石 井 靖* 細 川 進 一** 藤 田 透***
川 村 寿 一** 鳥 塚 莞 爾*

腎シンチグラム製剤としては、腎実質に摂取蓄積され経時的な変化の少ないものがのぞましい。この意味で ^{203}Hg -クロルメロドリンが腎イメージング製剤として永らく使用されてきたが、物理的半減期が長く被曝線量は無視しえないものがある。 ^{99m}Tc は短寿命核種であり、そのエネルギーはシンチカメラによるイメージング作成に適している。 ^{99m}Tc のこのように優れた物理的特性を利用して、近年種々の本剤標識物質が開発されている。腎イメージング製剤としては、まず ^{99m}Tc -DTPA等のいわゆるGFR物質があり、これは腎での摂取率は高いが直ちに腎内を転送排泄されるので、動態観察には適当であるが静的なシンチグラム製剤としては不適当である¹⁾。次いで ^{99m}Tc -penicillamine acetazolamide complex(^{99m}Tc -PAC)^{2), 3)}, ^{99m}Tc -caseidin^{4), 5)}, ^{99m}Tc -Fe-ascorbate^{6), 7)}等があるが、いずれも腎で摂取されてのち排泄が遅いので、静的シンチグラム製剤として適当と考えられる。最近、同種の製剤として ^{99m}Tc -dimercapto-succinic acid (以下 ^{99m}Tc -DMSAと略す)が開発され優れた腎シンチグラム製剤であることが報告されている^{8), 9), 10)}。我々も日本メジフィジックス

社の提供により本剤を使用する機会を得たので、静的腎シンチグラム製剤としての有用性について、その生体内カイネティクスを検討し、加えて若干の臨床成績について検討を行なった。本邦においても既に動物実験による同様な検討がなされているが¹¹⁾。我々の人における成績もほぼそれを裏づけるものであった。

対象及び方法

対象は京大病院中央放射線部において腎シンチグラフィを依頼された36例(男子15例, 女子21例)であり、年齢は1歳3ヶ月から72歳までであった。症例別では水腎症を含む尿路閉塞性疾患14例, 正常腎6例, 腎のう腫, 腎癌, 腎盂腫瘍等の腫瘍性疾患8例, 多発性のう胞腎, L型腎等の先天性異常疾患4例, その他高血圧症を含む心血管系疾患4例であった。

腎機能のほぼ正常な4例については、本剤の体内カイネティクスの概要を知る目的で、本剤投与後15分, 30分, 1時間, 3時間, 6時間, 12時間, 24時間に採血し、それぞれ血清と全血中の放射エネルギーをウェル型カウンタで測定し、同時にヘマトクリット値(Hct)を測定した。また2時間, 3時間, 5時間, 10時間, 15時間, 24時間に分画採尿し、尿量測定とあわせてこれら尿中の放射エネルギーをウェル型カウンタで測定した。これらの被検者は他日 ^{131}I -RISAを投与して循環血流量を測定し、 ^{99m}Tc -DMSAの拡散スペースとの比較を行なった。

*京大放射線科

**京大泌尿器科

***京大放射線部

受付: 50年9月8日

採用: 50年12月4日

別刷請求先: 京都市左京区聖護院川原町53 (〒606)

京都大学医学部放射線科

石 井 靖

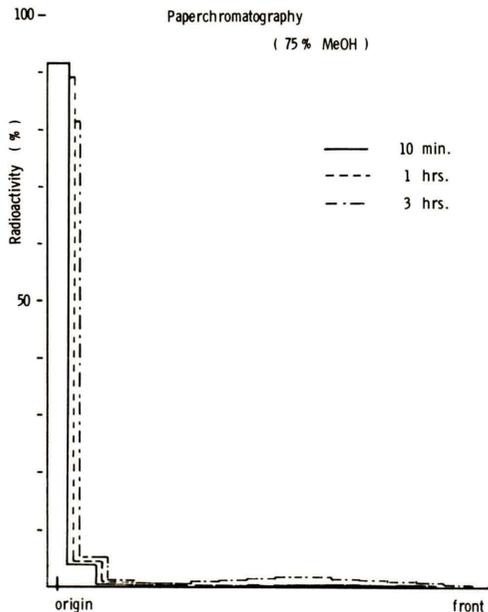


Fig. 1 Paper chromatography of ^{99m}Tc DMSA.

^{99m}Tc -DMSAの作成は日本メジフィジックス社の仕様書に従い、DMSA及び塩化第一スズを含む(甲液)1.5 mlを5 mCi/1.5 mlの放射能を有する $^{99m}\text{TcO}_4^-$ 生理食塩水に加えて振盪した後、室温に放置し10~30分の間に被験者に投与した。

すなわち5 mCiまでの本剤を被験者に一回静注投与し、原則として1~2時間後にシンチグラフィを施行した。使用した装置はNuclear Chicago Pho/Gamma IIIに低エネルギー用高分解能コリメータを装着したものである。被験者は原則として背面斜位(PA)、右背面斜位(RPO)、左背面斜位(LPO)3方向より、400k~200kのカウントを収集し腎シンチフォトを作成した。なお一部の例では5 mm口径のピンホール・コリメータを装置した上で拡大シンチグラムの作成も行なった。また、必要に応じて呼吸停止像の作成も適宜行なったが、約30秒の呼吸停止で100 kカウントのシンチフォト作成が可能である。加えて初期の10数例については全身サーベイとくに甲状腺領域のシンチフォト作成を行ない、同領域の ^{99m}Tc 集積の有無を確かめた。

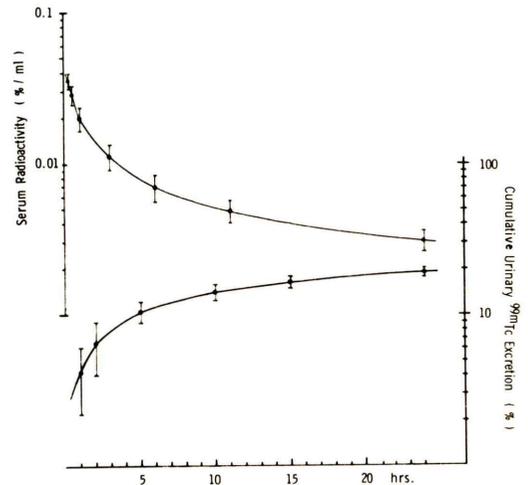


Fig. 2 Blood clearance curve (upper) and urine cumulative curve (lower) of ^{99m}Tc -DMSA.

結果

1. 調製液の検討

調製液作成後ペーパー・クロマトグラフィ(75%メタノール)にて本剤を展開し経時的に放射活性の移動を検討した。調製後10分で92%、1時間後で89%、3時間後で82%が原点部分に存在し、室温にては少なくとも遊離 $^{99m}\text{TcO}_4^-$ の有意な存在は認めなかった(Fig. 1)。

2. 体内カイネティクスの検討

血清クレアチニン値が2.0 mg/dlをこえない4例について本剤の体内カイネティクスを推定する対象とした。

その血中消失曲線は投与後1時間位までは、ほぼ一相性の指数関数減少であり、その半減時間($T_{1/2}$)は50 min (S.D. \pm 7 min)であった。しかしながら、それ以降の減少勾配は次第にゆるやかとなり、投与後24時間までの減少過程は2ないし3相性の合成指数関数で近似できる。その活性減少の4例の平均値および標準偏差は、%/mlの単位で15分後 0.0356 ± 0.0041 、30分後 0.0288 ± 0.0048 、1時間後 0.0200 ± 0.0035 、3時間後 0.0111 ± 0.0022 、6時間後 0.0070 ± 0.0014 、12時間後 0.0049 ± 0.0008 、24時間後 0.0031 ± 0.0005 であっ

た (Fig. 2).

初期減少勾配の初期値外挿によって推定した DMSA の拡散スペース (DV) と ¹³¹I-RISA で算出した循環血流量 (CSV) と比較したところ, 全例において DV は CSV をやや上まわる値を示したが, その差は大きくない. すなわち DV/CSV 比は 123±12% であった.

次に DMSA の赤血球内摂取の有無を検討した. すなわち ^{99m}Tc-DMSA が赤血球に摂取されればその摂取比は $\{Cb - (Cp[1 - Hct])\} / Cb$ として計算できる. ここで Cb は血液活性量であり, Cp は血清活性量である. かくて算出された摂取比は各採血時の検体について一定の変動傾向は認められず, ほぼ 1.6~8.0% であり, 全例平均で 4.07% であり, ほとんど無視しうる量であることがあきらかとなった.

以上の検討から本剤の体内拡散スペースはほぼ循環血流量に一致しているものと考えて差支えない. 全例の平均循環血流量は 2682ml であるが, これより総投与量の血中減少率を算出すると, 15分後 95%, 30分後 77%, 1時間後 54%, 3時間後 30%, 6時間後 18%, 12時間後 13%, 24時間後 8% と試算できる.

本剤の尿中への排泄は, 尿中活性値と尿量とより, 総蓄積排泄率として算出したが, 1時間後 4.15±2.05%, 2時間後 6.50±2.55%, 5時間後 10.45±1.63%, 10時間後 14.10±1.27%, 15時間後 19.10±0.57% であった (Fig. 2).

血中より消失した追跡子のすべてが腎臓に移行するものと仮定すると, 腎内蓄積曲線は血中減少

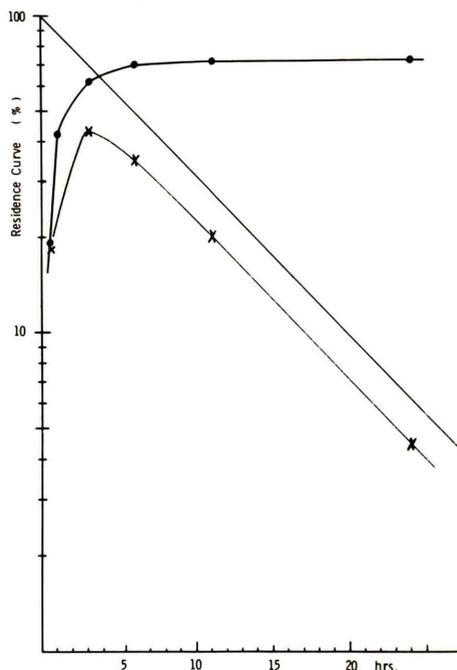


Fig. 3 Estimated residence curve in the kidney (black dots), and its corrected curve of radioactive decay of ^{99m}Tc (x dots).

曲線と尿中排泄曲線との差として推定することができる. Fig. 3 にその推定曲線を示すが, 1~2 時間ではほぼ 50% が腎内に蓄積移行し, 5 時間以降ほぼ 70% に達し以降プラトーを形成している. この曲線に ^{99m}Tc の減衰率を考慮すると 2~4 時間でほぼ最高の活性値を示すことが明らかである.

3. 腎シンチグラム

^{99m}Tc-DMSA による腎シンチグラフィを 36 例について行なったが, このうち 16 例は他日 ^{99m}Tc-



Fig. 4 Normal scintigrams.

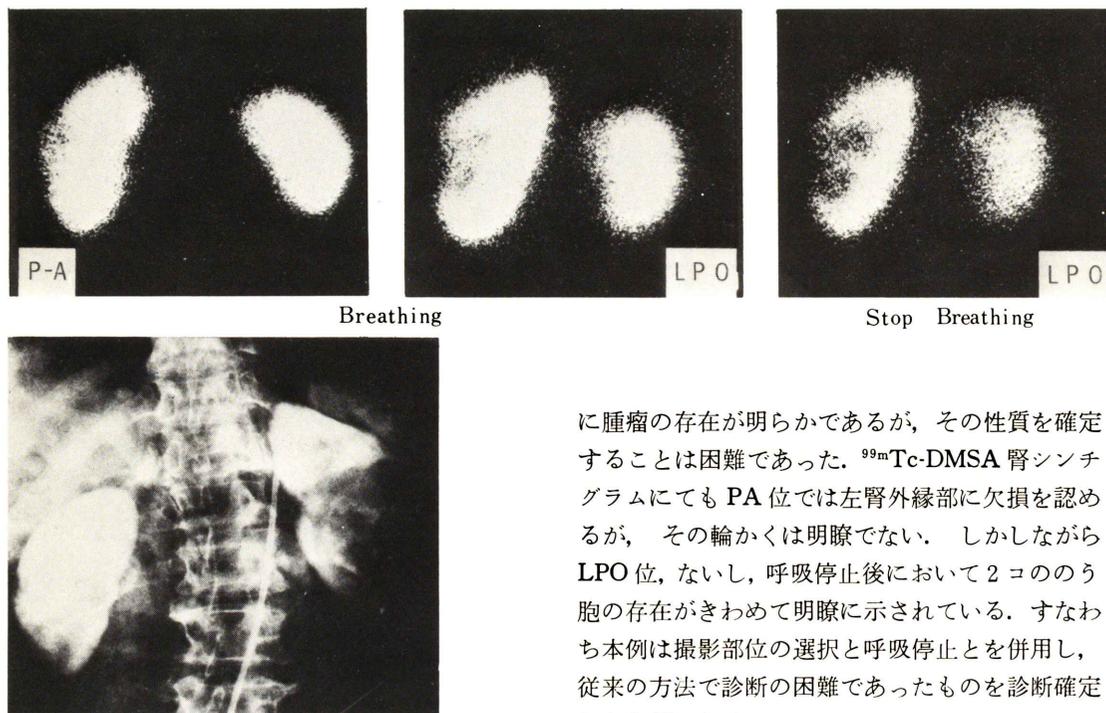


Fig. 5 L-renal cyst. Two well-circumscribed defects were seen particularly in LPO position with breath-holding (upper right). These defects were hardly predictable on selective renal angiography (lower left).

DTPA を投与して、経時的シンチグラム作成とレノグラム作成をあわせて行ない¹⁾、25例については腎盂造影検査、8例については更に腎血管造影検査を行ない診断を確定した。以下本法が有用であった症例を呈示する。

Fig. 4 に示す例は、microhematuria を主訴とする45歳男子の例で、諸検査にて特に異常を認めず正常腎と考えられる。PA位にて一見均一なイメージングであるが腎内側にとりこみのうすい部分を認め腎盂部にはほぼ一致している。これを斜後方より観察すると外縁部にかけて同様にとりこみのうすい部分をいくつか認める。この様にとりこみ低下像の混在は、おそらく腎のピラミッド構築を反映するものと考えられた。

Fig. 5 は頻尿を主訴とする71歳男子の腎シンチグラムである。IVP及び腎動脈造影にて左腎外縁

に腫瘤の存在が明らかであるが、その性質を確定することは困難であった。^{99m}Tc-DMSA腎シンチグラムにもPA位では左腎外縁部に欠損を認めるが、その輪かくは明瞭でない。しかしながらLPO位、ないし、呼吸停止後において2コこのう胞の存在がきわめて明瞭に示されている。すなわち本例は撮影部位の選択と呼吸停止とを併用し、従来の方法で診断の困難であったものを診断確定しえた例である。

Fig. 6 は血尿を主訴とする62歳男子の例であり、IVPにて左腎上極に腎盂腎杯の圧排像を認め同部に腫瘍の存在を疑わせた。^{99m}Tc-DMSA投与直後初期のイメージでは同部に血流供給の存在することが明らかであり、2時間後の皮質像では、同部は欠損像となっている。腎血管造影にて明らかなる如く本例は腎癌であった。同じく腎下極に圧排像を示した腎のう胞の例を示すが、本例では初期血流分布像においても後の皮質像においても同部の一致した欠損像を示し、腎癌の例と対照的である。この様に腎腫瘤の存在が疑われる例では投与直後の腎シンチグラフィをあわせて施行しておく、腫瘤の性質を推定する上で参考になる。

Fig. 7 は原発性アミロイドーシスの例であり、主たる臨床症状は心不全である。腎クリアランス法によるRPF値は170ml/minと正常の1/3に低下している。^{99m}Tc-(Sn)DTPAによる腎シンチグラムでは、周囲バックグラウンドと区別して右腎の存在を認めることが困難であった。しかしながら^{99m}Tc-DMSA投与後5時間の腎シンチグラ

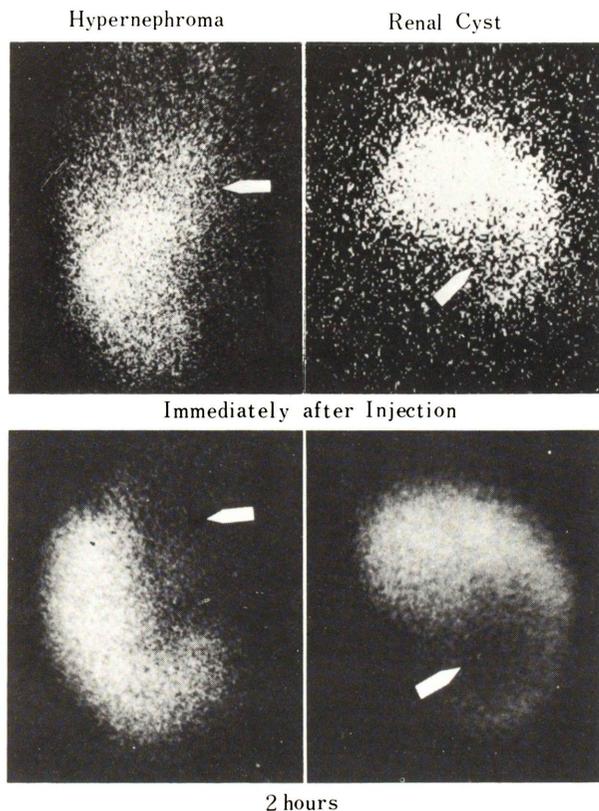


Fig. 6A Scintigrams immediately after the tracer introduction in the case with renal cell carcinoma (upper left) and with renal cyst (upper right), and scintigrams two hours after the tracer injection in each case (lower left & lower right), respectively. Notes characteristic contrast between these cases as indicated by arrows.

ムでは右腎にわずかなとりこみを認め、しかも萎縮変形していることが明らかである。この際の両腎の左・右活性比は7対1であるので右腎への血流供給は正常の1/20以下と推定できる。この様な事実から高度の機能低下腎においても ^{99m}Tc -DMSA 投与後充分な時間経過後に腎シンチグラフィを施行すれば腎形状の描出が可能であることが示唆された。

Fig. 8は45歳男子で腎結石症である。シンチグラフィ施行時の IVP ではほとんど異常は認めない。 ^{99m}Tc -DMSA による腎シンチグラムでは、PA位にて左腎上半部にとりこみの低下した部分を認

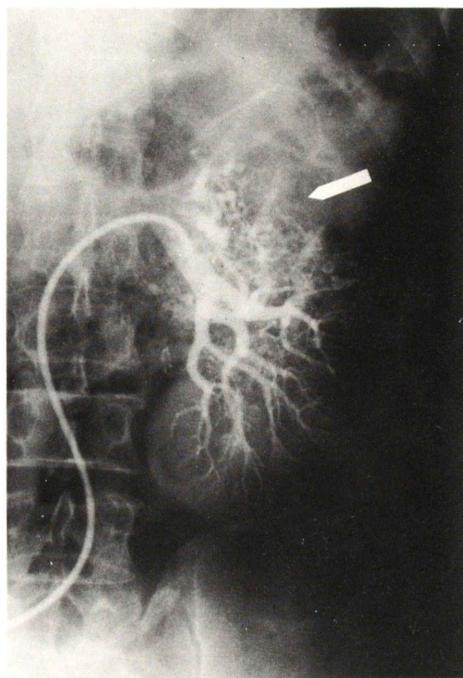


Fig. 6B Selective renal angiography in the case with renal cell carcinoma (Fig. 6 A, left), representing a plenty of blood supply for the tumor.

め、LPO位にて上半部に加えて下半部にも同様とりこみの低下を認める。加えて ^{99m}Tc -DTPA による腎シンチグラフィを他日施行したところ、とりこみ低下部に一致して投与10分後のシンチグラムで同部に追跡子の停滞を認める。軽度の尿路閉塞性変化と局所的腎機能低下が存在するものと考えられる。進行した水腎症の例ではこの様な所見はより明確に示された。すなわち尿路閉塞性疾患の診断は ^{99m}Tc -DMSA と ^{99m}Tc -(Sn)DTPA との併用が有用であり、場合によっては IVP よりはすぐれていると考えられた。

いずれにせよ本剤は、きわめて優れた腎イメージング製剤であると考えられ、特に腎皮質の局所的機能低下及び変形の診断に極めて有用である。加えて ^{203}Hg -クロルメロドリンに比べて大幅に被曝線量を軽減しえて簡便に施行しうるので、特に小児の腎疾患に有用であろう。Fig. 9に小児に有

用であった腎性高血圧症の例、及びL字型腎の例を示す。また形態観察の点においても、尿路系の関与が全くないのでここに示す様な例についてはとくに有用である。Fig. 9に示す移行上皮癌の例はIVP、腎血管造影等にてシンチグラムで示された左腎中心部の帯状の欠損像の存在は予測しえなかった (Fig. 9B)。

考 察

本剤投与後、初期における血中活性の減少はほぼ一相性の指数減少であり、しかもその初期外挿値より求められる拡散スペースは循環血流量にほぼ一致するものである。この際拡散スペースがや

や高めの値を示したことは、循環系内における本剤の初期不完全混和の状態を反映したものと考えてよい。加えて赤血球内へのとりこみもほとんど認められない事から、少なくとも腎シンチグラフィ施行の時点において、本剤は循環血清プール内のみに局在し腎内に移行するものと考えてよい。

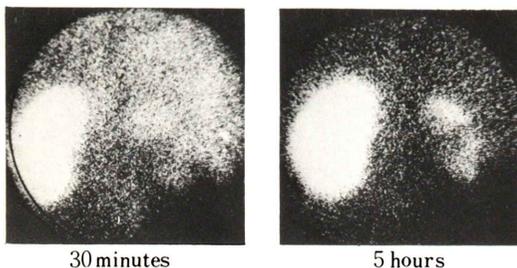


Fig. 7 Scintigrams of the case with primary amyloidosis combined with congestive heart failure. Scintigram after five hours delineated contracted right kidney well differentiating from surrounding background activities (right).

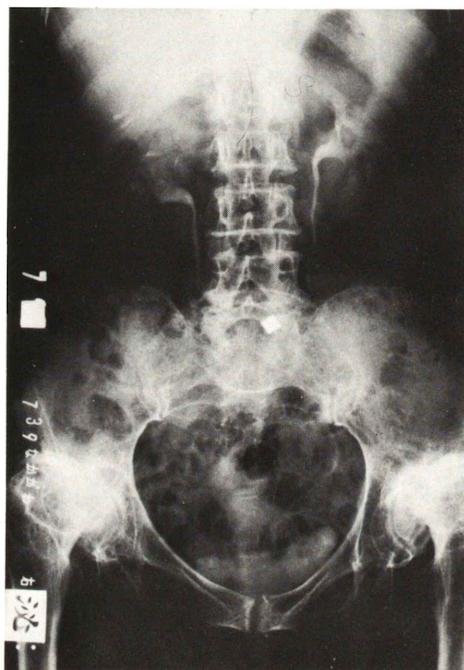
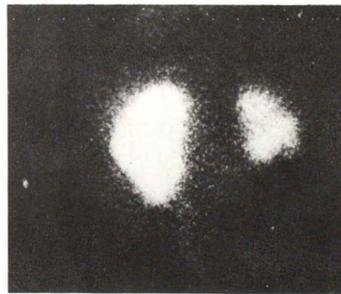


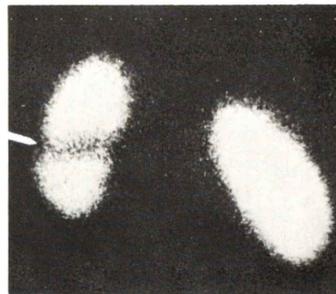
Fig. 8B Intravenous pyelography in the case with a history of renal stone (Fig. 8A), representing a normal finding.



Fig. 8A Scintigram of the patient with a history of renal stone. Faint reduction of the activities as seen in the DMSA scintigram (left) were corresponded with hot spots due to DTPA retention (right).



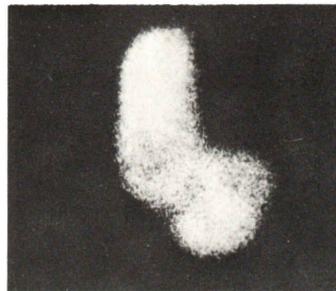
H.O. 6y. F.
Renal Hypertention



H.H. 68y. F.
Transitional Cell Carcinoma



T.S. 44y. F.
Polycystic Kidney



T.K. 10y. F.
L-shaped Kidney

Fig. 9A Renal scintigrams of various renal diseases.

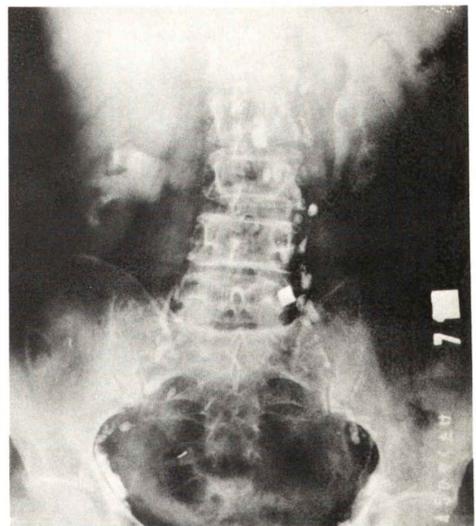
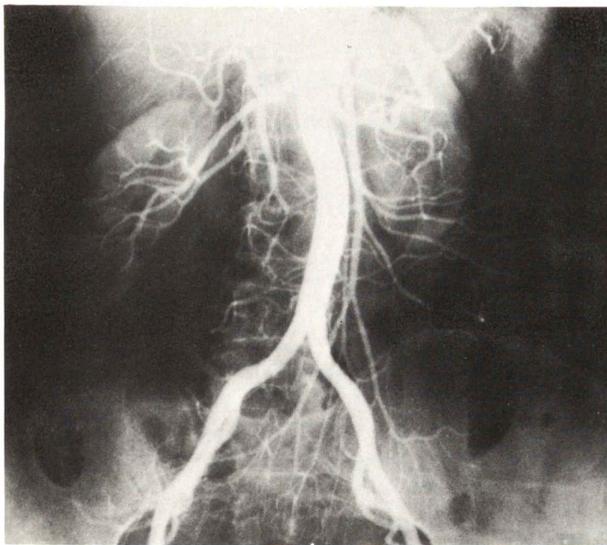


Fig. 9B Angiogram (left) and IVP (right) of transitional cell carcinoma as shown in Fig. 9A. Although abnormal finding was suggested (arrow), band-like defect was hardly predictable.

本剤の大半は血中において血清蛋白と結合した状態にあるとする成績¹²⁾は、この様な推定を裏付けるものである。本剤のこの様な性質は、直ちに糸球体濾過される DTPA が、ほとんど血清蛋白と結合しないとす事実¹³⁾と極めて対照的である。糸球体濾過によって尿細管、腎盂系が同時に描出されることは腎シンチグラム読影の支障となることは言うまでもない。

他方、本剤はほぼ選択的に腎に摂取されるものであることが動物実験によって確かめられているので^{11), 12)}、腎と重なり合う他臓器、すなわち肝脾の存在は読影の支障とならない。とくに腎機能の低下した例では有利であろう。

この様に本剤はほぼ選択的に循環血清プールから腎に移行し、しかも容易に腎より排泄されないことから本剤の腎内停滞時間はきわめて長く、一時間後には本剤の約50%以上が腎内に存在し、ほぼ steady state に達することになる。この点現在までに開発された他の ^{99m}Tc 標識製剤に比べて本剤は、静的腎シンチグラム製剤としてすぐれていると言えよう。ちなみに ^{99m}Tc-Fe-ascorbate の1時間後の腎蓄積率は9%、^{99m}Tc-caseid のそれは24%、glucoheptanate のそれは22%にすぎないとされている⁹⁾。

1時間50%程度の腎摂取率は、一回の腎内通過における摂取率、すなわち Extraction ratio が約4~5%程度と試算されるが、他は血清蛋白と結合した形で循環していると考えられる。従って投与直後、初期の腎イメージは腎内血管床プールを示す事になり、いわば RI アンギオグラフィ製剤として評価しうる。この様な本剤の時間的経過による二面性を理解して使用すると診断上有用である。たとえば既述の如く、腎腫瘍の vascularity の程度を同時に知ると、腎癌とその他腫瘍との鑑別が可能となる (Fig. 6)。

本剤の優れた点は、言うまでもなく腎を特異的に明確にイメージングすることにあるが、これは皮質への集積率がきわめて高いことによっている。すなわち投与後1時間における本剤の皮質/髓質の蓄積比は230であり¹²⁾ これは ²⁰³Hg-クロル

メドリンのそれに匹敵するものである。ちなみに他の腎イメージング製剤 ^{99m}Tc-glucoheptanate のそれは5.1、^{99m}Tc-Fe-ascorbate のそれは5.7であるとされており¹²⁾ これ等製剤による腎シンチグラムは DMSA の如く皮質部分のみを選択的に描出するものではない。

元来、腎機能において皮質部分の占める役割はきわめて重要であり、腎の体液保持機能の大勢は皮質血流分布に依存するものであり^{14), 15)}、^{99m}Tc-DMSA が皮質血流供給に依存する皮質機能の詳細な状況を視覚化し得るものであれば、その臨床的意義は極めて大きいと考えられる。しかしながらその様な立場での本剤によるシンチグラムの解読を可能にするためには、従来の形態及び機能診断法併用による種々臨床例の集積及び検討が今後必要であろう。

結 論

1) ^{99m}Tc-DMSA 投与後の甲状腺摂取の有無及びペーパークロマトグラフィによる検討において、in vitro, in vivo における遊離 ^{99m}TcO₄ の有意な存在を認めなかった。

2) 腎機能の正常な4例について ^{99m}Tc-DMSA の静注一回投与後の体内カイネティクスを検討したが、その初期拡散スペースは、ほぼ循環血流量に一致し、また赤血球内への有意な摂取を認めなかった。また血中消失曲線及び尿中排泄曲線より試算した本剤の腎内蓄積率は1時間後に50%以上に達し、以降ほぼプラトーを形成するものであることを認めた。

3) 35例の各種腎疾患において、鮮明な皮質イメージングを作成し得たが、撮影方向、呼吸停止、初期分布像及び ^{99m}Tc-(Sn)-DTPA シンチグラフィの併用等の工夫によって、IVP、腎血管造影等で明らかとし得なかった例の診断を確定することができた。

文 献

- 1) 石井靖, 高橋正治, 鳥塚莞爾他: ^{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。

- 核医学 12 : 245, 1975
- 2) Halpern S E, Tubis M, Endow S J et al : ^{99m}Tc penicillamine-acetazolamide complex, a new renal scanning agent. J Nucl Med 13 : 45, 1972
 - 3) Halpern S E, Tubis M, Golden M, et al : ^{99m}Tc PAC, a new renal scanning agent. II Evaluation in humans. J Nucl Med 13 : 723, 1972
 - 4) Lin M S, Weber P M, Winchell H S et al : Renal imaging in humans with the technetium-labeled polypeptide caseidin. J Nucl Med 13 : 517, 1972
 - 5) Winchell H S, Lin M S, Shipley B et al : Localization of polypeptide caseidin in the renal cortex: A new radioisotope carrier for renal studies. J Nucl Med 12 : 678, 1971
 - 6) Blum A S, Poppiti R J : Detailed kidney structure with ^{99m}Tc-Fe-complex and pinhole Anger camera. J Nucl Med 12 : 418, 1971
 - 7) Winston M A, Halpern S E, Weiss E R et al : A critical evaluation of ^{99m}Tc-Fe-ascorbic acid complex as a renal scanning agent. J Nucl Med 12 : 171, 1971
 - 8) Lin T H, Khentigan A, Winchell H S : A ^{99m}Tc-chelate substitute for organoradiomercurial renal agents. J Nucl Med 15 : 34, 1974
 - 9) Enlander D, Weber P M, dos Ramedios L V : Renal cortical imaging in 35 patients : superior quality with ^{99m}Tc-DMSA. J Nucl Med 15 : 743, 1974
 - 10) Handmarken H, Young B W, Lowenstein J M : Clinical experience with ^{99m}Tc-DMSA, a new renal imaging agent. J Nucl Med 16 : 28, 1975
 - 11) 安東醇, 油野民雄, 久田欣一, 平木辰之助, 安東逸子 : 新しい腎スキャンニング剤. ^{99m}Tc-Dimercaptosuccinic acid と他の腎スキャンニング剤との比較. ラジオアイソトープ 24 : 46, 1955
 - 12) Arnold R W, Subramanian G, McAfee J G et al : Comparison of ^{99m}Tc complexes for renal imaging. J Nucl Med 16 : 357, 1975
 - 13) Howser W, Atkins H L, Nelson K G et al : Technetium-99m-DTPA, a new radiopharmaceutical for brain and kidney scanning. Radiology 94 : 679, 1970
 - 14) Ishii Y, Takahashi M, Mukai T et al : Intrarenal blood flow in man. In Proceedings of the first world congress of Nuclear Medicine, Tokyo and Kyoto. 1974, p. 86
 - 15) Ishii Y, Kawamura J, Mukai T et al : Functional imaging of intrarenal blood flow using scintillation camera and computer. J Nucl Med 16 : 899, 1975

Summary

Clinical Experience with ^{99m}Tc -DMSA

Yasushi ISHII, Shinichi HOSOKAWA, Toru FUJITA,
Juichi KAWAMURA and Kanji TORIZUKA

*Dept. of Radiology, Dept. of Urology and the Central Clinical Isotope Division,
Kyoto Univ. Medical School.*

Results are reported from the clinical evaluation of a new radiopharmaceutical for renal imaging, ^{99m}Tc -DMSA. Primarily, four of thirty-five patients were investigated for kinetic studies. The initial distribution was approximately the plasma volume with negligible quantities of the label on red cells. Plasma clearance as well as urine accumulation data indicated that more than 50% of the administered dose was retained

in the kidney with steady state, at least, during the interval until 24 hours. These characteristics appear to be well suited for static renal imaging superior to other reported renal agents. Excellent cortical imaging of patients with a variety of renal diseases facilitated establishment of final diagnosis even in an equivocal case who underwent pyelography and/or selective renal angiography.