

《原 著》

 ^{99m}Tc MAG3 による腎機能評価

——Bubeck 法による tubular extraction rate 定量を中心に——

山崎 哲郎* 丸岡 伸* 坂本 澄彦*

要旨 ^{99m}Tc MAG3 は従来の製剤と比較して優れた画像が得られる新しい動態腎シンチグラフィ用製剤であり、また、従来の製剤同様、腎機能の定量的評価も可能である。1 回採血による簡便な定量法である Bubeck 法により、31 名の患者の TER を算出し、一般臨床検査値、他の核医学的腎機能指標と対比し、その臨床的有用性を検討した。Bubeck 法により算出された TER はパラアミノ馬尿酸クリアランス、 ^{131}I OIH の同時投与で測定された有効腎血漿流量、2 compartment model から算出された血漿クリアランス値などと良好な相関を示し、臨床的に導入も容易であることから、有用な腎機能指標であると考えられた。

(核医学 32: 1199-1206, 1995)

I. はじめに

新たな腎動態シンチグラフィ用製剤として、 ^{99m}Tc mercaptoacetyl triglycine (MAG3) が本邦でも使用可能となり、従来の製剤に優る画質を供しうる特徴を持った薬剤として期待されている¹⁻⁴⁾。

画像のみならず、従来の製剤で腎機能の定量的評価が可能であったのと同様、 ^{99m}Tc MAG3 を用いた場合も、腎機能の定量的評価が可能であり、いくつかの方法が報告されている⁵⁻⁷⁾。このなかで、Bubeck の考案した方法 (Bubeck 法) は、 ^{99m}Tc MAG3 の血漿クリアランスを tubular extraction rate (TER) という指標として用いるものであるが、1 回の採血で TER の算出が可能であり、また、採血した血漿の放射能濃度を循環血漿量で補正するという計算方法を用いることにより、より

高精度な結果が得られる上、小児でも成人と同一の形で定量が可能とされ、比較的簡便に腎機能を定量的に評価する方法として注目される⁶⁾。

われわれは、Bubeck 法を用いて腎機能の定量を行い、臨床腎機能検査値、他の核医学的腎機能定量値などと対比し、その臨床的有用性について検討したので、その結果を報告する。

II. 対象, 方法

1994 年 12 月から 1995 年 5 月の間に、東北大学医学部附属病院放射線科にて、 ^{99m}Tc MAG3 を用いて腎動態シンチグラフィを施行した 31 名を対象とした。内訳は男性 14 名、女性 17 名、年齢は 19-77 歳 (平均 47 歳) である。疾患は、慢性糸球体腎炎 7 例、本態性高血圧 7 例、糖尿病性腎症 4 例、腎血管性高血圧 4 例、ネフローゼ症候群 2 例、その他 7 例である。

検査の 30 分前に約 300 ml の飲水負荷を行い、 ^{99m}Tc MAG3 約 200 MBq を静注した。投与前後にシリンジをキュリーメータで測定し、正味の投与量を求めた。20 分および 30 分に採血を行い、採取された血液を遠心分離し、血漿 1 ml を採り、

* 東北大学医学部放射線医学教室

受付: 7 年 6 月 13 日

最終稿受付: 7 年 8 月 14 日

別刷請求先: 仙台市青葉区星陵町 1-1 (〒980)

東北大学医学部放射線医学教室

山崎 哲郎

ウェル型シンチレーションカウンタにて放射能濃度を測定した。 ^{99m}Tc MAG3の投与量, 身長, 体重, 静注から採血までの時間, 採血から放射能濃度までの時間, 採血された各サンプルの血漿放射能濃度, シンチレーションカウンタとキュリーメータとのキャリブレーションファクターから2回の採血でのサンプルの血漿放射能濃度に基づくTERを個別に算出, その平均値を各患者のTERとして用いた。これは使用したプログラムが, 不適切な採血に基づく誤差をチェックするため, なるべく2回採血を行うことを推奨しているのに従ったものである。

画像データ収集には MultiSPECT2 (Siemens 社), データ処理は ICON AP を用いている。低エネルギー用汎用コリメータを用い, $141\text{ KeV} \pm 10\%$ のエネルギーウィンドウで下胸部から腹部を背臥位で後面から動態画像を撮像した。Tracer の静注直後から60秒間は1秒/frame, 60秒から180秒までは5秒/frame, 以後40分まで10秒/frameで, 64×64 のマトリックスサイズで収集を行った。

一般臨床検査値との比較として, 血清クレアチニン値 (SCr), 血中尿素窒素値 (BUN), 24時間クレアチニンクリアランス値 (CCr), パラアミノ馬尿酸クリアランス値 (CPAH) との対比を行った。CCr は ^{99m}Tc MAG3 による腎シンチグラフィの前後1か月以内, CPAH は2週間以内, 他は1週間以内のデータを用いた。CPAH は31例中13例で検討可能であり, 他は全例で検討可能であった。

他の核医学的定量値との比較として, ^{131}I orthiodohippurate (OIH) の同時投与によって求めた有効腎血漿流量 (ERPF), ^{99m}Tc dimethylenetriaminepentaacetic acid (DTPA) による腎シンチグラフィの際に Gates 法で算出された糸球体濾過率 (GFR) および 2 compartment model で心血液プールの時間放射能曲線 (TAC) を解析することによって算出された ^{99m}Tc MAG3 のクリアランス (CLR) を用いた。ERPF は ^{131}I OIH を ^{99m}Tc MAG3 と同時に投与し, 44 分に採血を加え, 血漿中の ^{131}I

OIH の放射能濃度を測定し, Tauxe の式を用いて算出した。GFR は, 全例, ^{99m}Tc MAG3 の検査の前後6日以内に ^{99m}Tc DTPA 約 200 MBq を用いて腎動態シンチグラフィを施行し, ガンマカメラ

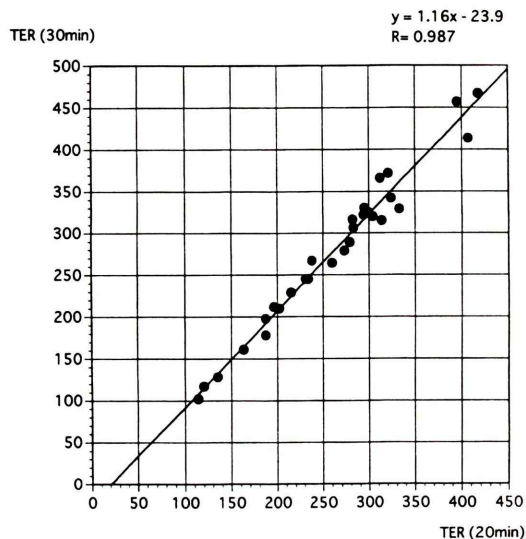


Fig. 1 Correlation between TER based on the blood sample at 20 minutes after IV ^{99m}Tc -MAG3 and TER at 30 minutes after injection. ($r=0.987$, $p<0.001$)

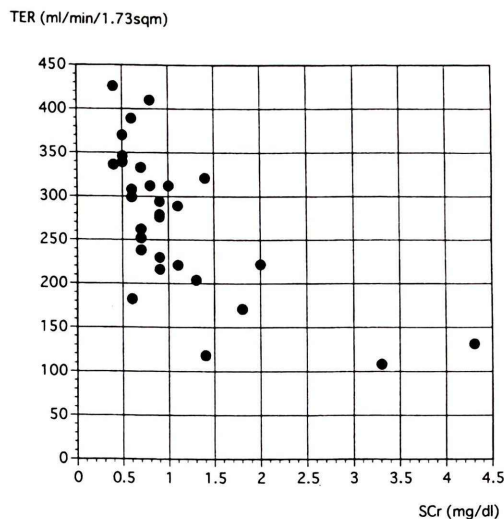


Fig. 2 Correlation between TER and serum creatinin concentration.

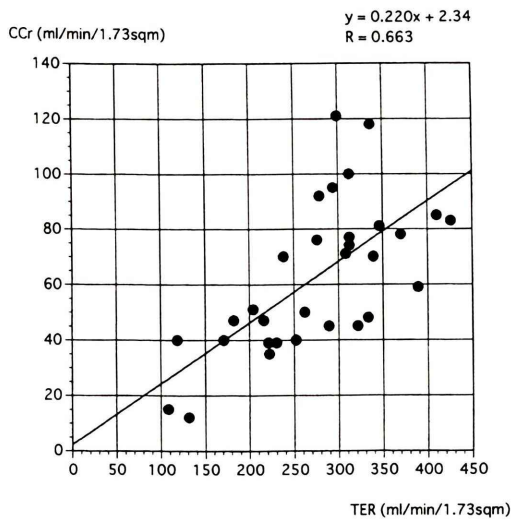


Fig. 3 Correlation between TER and creatinin clearance. ($r=0.663$, $p<0.001$)

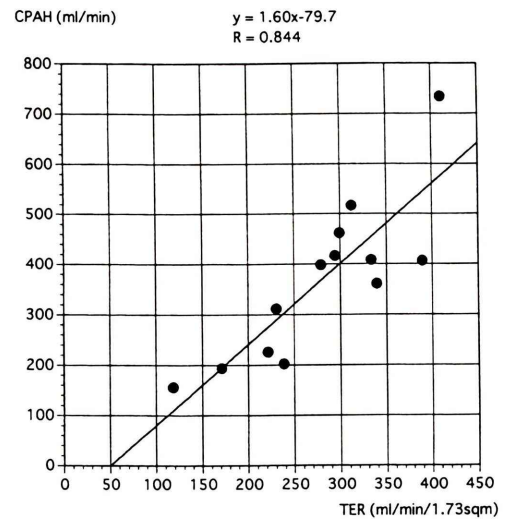
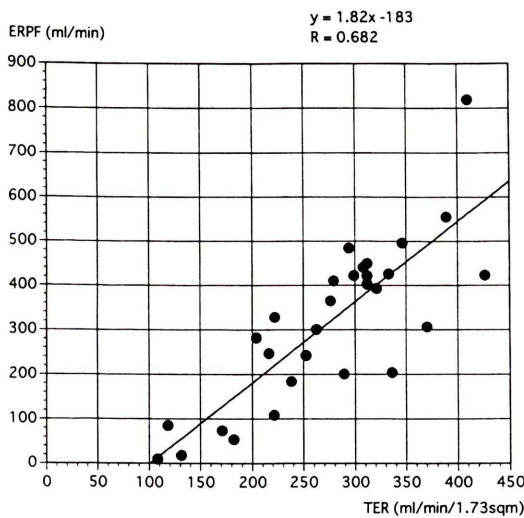
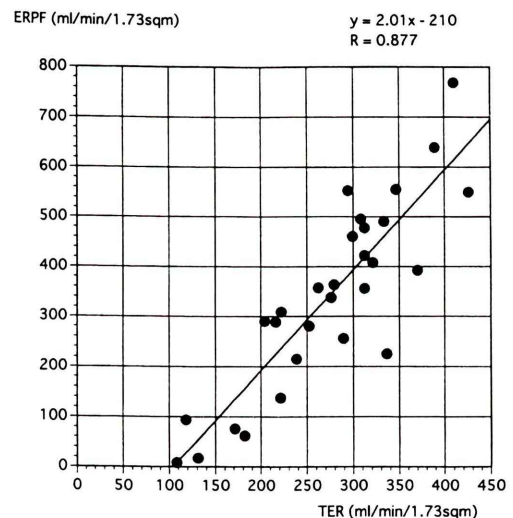


Fig. 4 Correlation between TER and paraamino-hippurate clearance. ($r=0.844$, $p<0.001$)



a



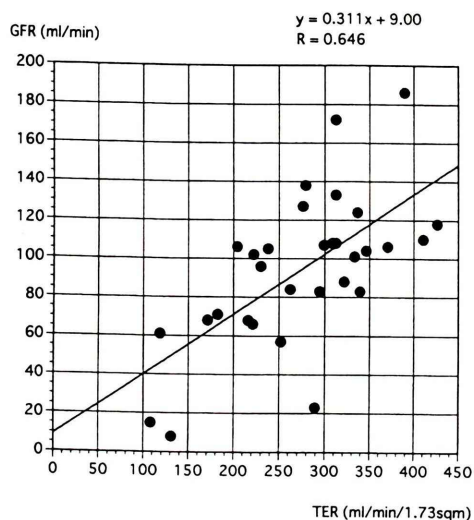
b

Fig. 5 (a) Correlation between TER and ERPF calculated with Tauxe's method ($r=0.682$, $p<0.001$). (b) Correlation between TER and ERPF corrected with body surface area ($r=0.877$, $p<0.001$).

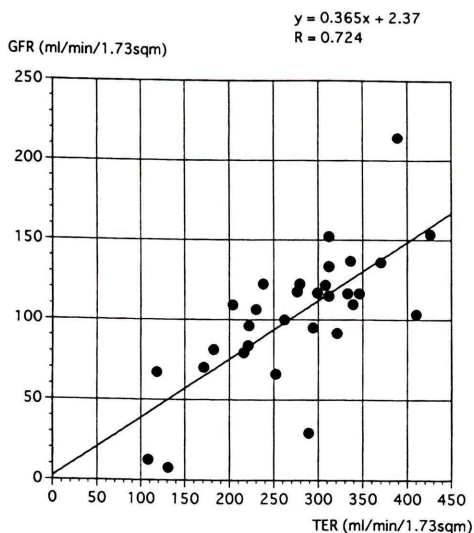
Σ 400 (Ohionuclear) とシンチパック700 (島津製作所) を用いて算出した。CRL は、ガンマカメラで収集した画像データで心に関心領域を設定、この領域の時間放射能曲線を血中からの放射能消失曲

線とみなし、非線形最小 2 乗法により $y = A \exp(\alpha) + B \exp(\beta)$ の曲線にフィッティングを行い、1 回の採血によりガンマカメラのカウントを血中放射能濃度に換算することにより、曲線下面積か

ら求めた。Bubeck 法による TER 同様、2 回の採血から別々に求めた値を平均して用いた。GFR と CLR は 31 例全例で、ERPF は 29 例で比較可能であった。



a



b

Fig. 6 (a) Correlation between TER and GFR by Gates' method ($r=0.646$, $p<0.001$). (b) Correlation between TER and GFR corrected with body surface area ($r=0.724$, $p<0.001$).

III. 結 果

1. 2 回の採血で算出された TER の比較

20 分の採血により算出された値と 30 分での値では後者が 10% 程度高い傾向がみられたが、大きな差ではなく、臨床的にはいずれを用いても大きな影響はないと考えられた (Fig. 1).

2. 一般臨床検査値との比較

SCr を横軸に、TER を縦軸にプロットすると SCr が高値を示すもので TER が低値を示す傾向が強く認められ、いずれも統計学的に有意の負の相関が認められた ($p<0.001$) (Fig. 2). BUN を横軸にプロットした場合にもほとんど同様であった。

CCr と TER, CPAH と TER との間にも相関係数がそれぞれ 0.663 ($p<0.001$), 0.844 ($p<0.001$) の統計学的に有意の相関が認められた (Fig. 3, 4).

3. 他の核医学的定量値との比較

TER と Tauxe の式で求めた ERPF との間に有意の相関 ($r=0.682$, $p<0.001$) を認めた。値を体表面積で補正することにより、相関がよくなった ($r=0.877$, $p<0.001$) (Fig. 5). ERPF が 0 に近い値

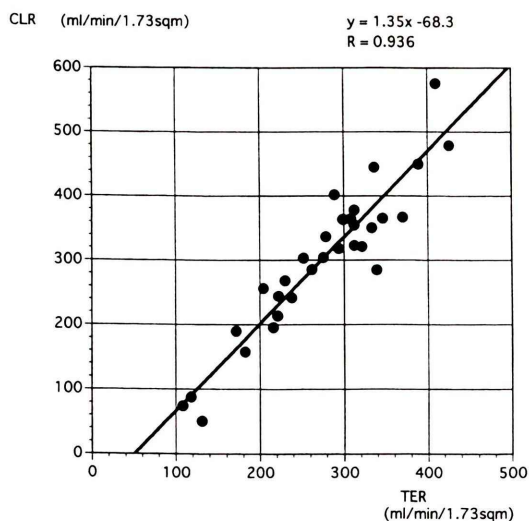


Fig. 7 Correlation between TER and plasma MAG3 clearance calculated with two-compartment analysis. ($r=0.936$, $p<0.001$)

を示す症例で TER は 100 程度で、回帰直線は原点付近を通らなかった。

TER と GFR の間には弱い相関関係 ($r=0.646$, $p<0.001$) を認めた。GFR を体表面積で補正したものをを用いるとやや相関がよくなった ($r=0.724$, $p<0.001$) (Fig. 6)。

TER と CLR との間には相関係数 0.936 ($p<0.001$) と、強い相関が認められた (Fig. 7)。

IV. 考 察

^{99m}Tc MAG3 は比較的新たに開発された動態腎シンチグラフィ用製剤で⁸⁾、本邦では 1994 年から市販されている。パラミノ馬尿酸 (PAH)、 ^{131}I OIH などと同様、近位尿細管から分泌を受け、再吸収されず、そのクリアランスは ERPF を反映するとされている。 ^{99m}Tc 製剤であり、従来動態腎シンチグラフィに用いられてきた ^{131}I OIH などと比べると多量の投与が可能であること、糸球体濾過物質の ^{99m}Tc DTPA と比較して血中から腎への移行が速やかであることから、優れた画質を提供しうる製剤として期待される¹⁻⁴⁾。

また、これらの薬剤の血漿クリアランスを算出し、腎機能を定量的に評価することも行われているが、 ^{99m}Tc MAG3 は PAH、 ^{131}I OIH と比べると尿細管での抽出率が低く、血漿クリアランス値は PAH の場合の 56%、 ^{131}I OIH の場合の 67% 程度であるとされ、そのクリアランス値をそのまま ERPF と表現して良いか、議論の余地が残されている⁹⁾。

^{99m}Tc MAG3 の定量法として、いくつかの方法が報告されているが、そのうち、Bubeck は ^{99m}Tc MAG3 の血漿クリアランスを tubular extraction rate: TER という独立した腎機能の指標として用いることを提唱し¹⁰⁾、独自の定量法を報告した⁶⁾。以下、この方法を概説する。 ^{99m}Tc MAG3 の静注後、ある一定時間に採血した血漿中の放射能濃度は、腎機能のほか、個々の患者での分布容積や血漿量にも関係がある。このため、成人で compartment model 法ならびに steady state 法で求めた ^{99m}Tc MAG3 のクリアランスすなわち TER から、

一定時間後の血漿中の放射能濃度との相関を求めても、小児など、極端に体の大きさの異なる患者では正確な値が算出されない。そこで、血漿中の放射能濃度を循環血漿量、あるいはこれと比例関係にある体表面積で補正した値を相関式に用いることにより、相関式の精度を高めることができ、小児にも適用が可能になる。その相関式は $\text{TER} = A + B \text{Ln } x$ (x は補正された血漿放射能濃度) という対数関数で表すことが可能である。さらに何点か時間を変えて採血を行いそれぞれの時間での相関式を求め、上式の係数 A, B を採血時間の関数とすることにより、採血する時間に幅を持たせることができる。この結果、TER は以下の計算式により求めることができる。

$$\text{TER (MAG3)} = -517 \text{Exp}(-0.011t) + 295$$

$$\text{Exp}(-0.016t) \text{Ln}(\text{cn}_t)$$

t : 採血時間 (分) 成人では 20–50、小児では 25–45

cn_t : 体表面積で補正された、時間 t での血漿放射能濃度 ($\text{kBq/ml}/1.73 \text{sqm}$)

われわれはこの方法が、高い精度が期待でき、かつ時間を特定しない 1 回の採血で定量が可能で比較的簡便な方法であることから、この方法を用いて ^{99m}Tc MAG3 での腎機能定量評価を行い、実際の臨床の場での有用性を検討した。

まず、2 回の採血で個別に TER を算出しているので、両者の差異を検討した。採血時間の違いによる TER の差は、20 分と 30 分での値の比較では、10% 程度であり、臨床的には 1 回の採血で十分であると考えられた。日常の検査では 1 回採血を行い、この際、採血が適切に行われればこれによって TER を算出し、画像データの収集が終わり次第、検査を終了してよいと思われる。採血が不適切と思われた場合には引き続き再度採血を行うことにより、算出された値の適否を評価できる。 ^{99m}Tc MAG3 によるシンチグラムの撮像は 20–30 分程度で終了することが多いと思われるので、採血も 20–25 分程度の早い時間帯に行うのが合理的と考えられる。

一般臨床検査値との対比では、もっとも手軽な

腎機能の指標といえる SCr, BUN と比較すると, TER が高値を呈する症例では SCr, BUN は正常範囲内に収まり, TER が低値になると SCr, BUN が高くなるという傾向が認められ, 統計学的に有意の負の相関を認めた。また, 腎機能定量法として臨床的に広く用いられている CCr とは弱い相関を認めた。CPAH は検査に制約があり, 比較し得た症例はやや少なかったが良好な相関を認めた。CPAH は腎血漿流量の一般的な指標であり, TER が CPAH と強く相関することは, TER が腎血漿流量をよく反映していることを意味していると考えられる。これらの結果から, TER は ERPF を反映した腎機能を表す指標として, 臨床的に利用価値が高いと判断された。

他の核医学的検査との対比では, Tauxe¹¹⁾ の計算式によって算出された ERPF と TER の間には良好な相関が認められた。原法から求めた ERPF を, TER 同様, 体表面積補正することにより, さらに相関はよくなった。Gates 法¹²⁾ による GFR と比較すると, 弱い有意の相関を認めた。この結果も臨床検査値との対比の場合と同様, TER が ERPF 同様, 腎血漿流量の良好な指標であることを示唆するものと考えられた。

2 compartment model による腎機能解析には, 複数回採血によるもの^{6,13)} と, 体外計測で血液プールの TAC を血中放射能消失曲線の代わりに用いる方法がある^{7,14,15)}。後者はさらに 1 回採血により分布容積 (Vd) を求める方法¹⁴⁾ と, 分布容積の代わりに推定循環血液量あるいは循環血漿量を用いる方法に分けられる^{7,15)}。複数回採血法は術者, 患者とも負担が大きく, 実際の臨床の場で用いるには困難が多く, 実的でない。体外計測法は, 血液プールの TAC がバックグラウンドの影響などを受け正確には血中放射能消失曲線とはならないものの, これを良好に反映するものと考えられ, 前者に比べれば導入が容易である。血漿放射能濃度は Bubeck 法の場合と同一の計測値を用いることができるのでこれを用いて Vd を算出し, CLR を求めると, 計算原理が全く異なるにも関わらず, TER と CLR は非常によく相関した。こ

れは両者とも ^{99m}Tc MAG3 の実際の血漿クリアランス値をよく反映していることを表していると考えられる。しかし, 両者の計算値は, 腎機能不良の症例では TER の方がやや高い値を, 腎機能良好な症例では CLR の方が高い値を呈する傾向を示した。この原因のひとつの要素として, 実際の血中放射能消失曲線と TAC が一致しないことによることが考えられた。一方, Bubeck 法による TER も, 腎機能不良の症例で Tauxe の式で算出された ERPF などと比較しても, 大きな値をとる傾向があり, ^{99m}Tc MAG3 は少量肝からの排泄がある¹⁶⁾ ことを考慮しても, ERPF の低下している症例での精度について, 再検討の必要があるように思われた。臨床的な腎機能指標としては両者はほぼ同等と考えられ, いずれの方法も有用と考えられるが, 計算方法は Bubeck の方法が簡便であり, また, 2 compartment model 法では良好な曲線近似を得るためにはやや長い時間の計測が必要であり¹⁴⁾, ガンマカメラの占拠時間が長くなり, 患者負担も重くなることを考えると, Bubeck 法の方が実用的であると思われる。

V. 結 語

1. ^{99m}Tc MAG3 を用い, Bubeck の計算式により, 31 名の患者について TER を算出した。
2. TER と他の核医学的定量値の間には相関が認められ, 同じ ERPF 物質である ¹³¹I IOH とは良好な相関が得られた。また, 体外計測法で求めた心プールの TAC を 2 compartment model で解析して得られた CLR とは強い相関があり, 両者はともに実際の ^{99m}Tc MAG3 の血漿クリアランス値を良好に反映することを示唆していると考えられた。
3. Bubeck 法は 1 回の採血と簡単な計算式で TER を求めるもので, 算出された値は一般臨床検査値ともよく相関し, 臨床的に有用性が高いと考えられた。

文 献

- 1) Jafri RA, Britton KE, Nimmon CC, Solanki K, Al-

- Nahhas A, Bomanji J, et al: Technetium-99m MAG3, a comparison with iodine-123 and iodine-131 orthoiodohippurate, in patients with renal disorders. *J Nucl Med* **29**: 147–158, 1988
- 2) Taylor A Jr, Ziffer JA, Steves A, Eshima D, Delaney VB, Welch JD: Clinical comparison of I-131 orthoiodohippurate and the kit formulation of Tc-99m mercaptoacetyltriglycine. *Radiology* **170**: 721–725, 1989
- 3) 佐藤始広, 平山浩一, 石川演美, 武田 徹, 呉 勁, 板井悠二, 他: 腎機能障害患者における ^{99m}Tc -MAG3 による腎シンチグラフィの臨床的評価. *核医学* **31**: 75–84, 1994
- 4) 足立 至, 末吉公三, 杉岡 靖, 小森 剛, 田淵耕次郎, 小倉康晴, 他: ^{99m}Tc -MAG3 による腎動態イメージング検査の臨床的有用性の検討—— ^{99m}Tc -DTPA, ^{99m}Tc -DMSA, ^{131}I -OIH との対比——. *核医学* **31**: 131–142, 1994
- 5) Russell CD, Thorstad BL, Yester MV, Stutzman M, Dubovsky EV: Quantitation of renal function with technetium-99m MAG3. *J Nucl Med* **29**: 1931–1933, 1988
- 6) Bubeck B, Piepenburg R, Frethe U, Ehrig B, Hahn K: A new principle to normalize plasma concentrations allowing single-sample clearance determinations in both children and adults. *Eur J Nucl Med* **19**: 511–516, 1992
- 7) 河 相吉, 菅 豊, 佐藤寿男, 田中敬正: ^{99m}Tc -MAG3 を用いた有効腎血漿流量の測定——2-コンパートメントモデルによる解析——. *核医学* **31**: 175–181, 1994
- 8) Fritzberg AR, Kasina S, Eshima D, Johnson DL: Synthesis and biological evaluation of technetium-99m-MAG3 as a hippuran replacement. *J Nucl Med* **27**: 111–116, 1986
- 9) Eshima D, Taylor A Jr: Technetium-99m (^{99m}Tc) Mercaptoacetyltriglycine: Update on the new ^{99m}Tc renal tubular function agent. *Semin Nucl Med* **22**: 61–73, 1992
- 10) Bubeck B, Brandau W, Eisenhut M, Weidenhammer K, Georgi P: The tubular extraction rate (TER) of ^{99m}Tc -MAG3: A new quantitative parameter of renal function. *NucCompact* **18**: 260–267, 1987
- 11) Tauxe WN, Dubovsky EV, Kidd T Jr, Diaz F, Smith LR: New Formulas for the calculation of effective renal plasma flow. *Eur J Nucl Med* **7**: 51–54, 1982
- 12) Gates GF: Glomerular filtration rate: Estimation from fractional renal accumulation of ^{99m}Tc -DTPA (Stannous). *AJR* **138**: 565–570, 1982
- 13) Sapirstein LA, Vidt DG, Mandel MJ, Hanusek G: Volumes of distribution and clearances of intravenously injected creatinine in the dog. *Am J Physiol* **181**: 330–336, 1955
- 14) 菅野 理: 体外計測による RI クリアランス法を用いた定量的腎機能検査法. *日泌尿会誌* **77**: 1549–1558, 1986
- 15) 菅 豊, 佐藤寿男, 杉林慶一, 松浦久美子: 2-コンパートメントモデル解析による腎有効血漿量の測定. *核医学技術* **13**: 8–12, 1992
- 16) 石井勝己, 石橋 晃, 鳥塚莞爾: メルカプトアセチルグリシルグリシルグリシンテクネチウム (^{99m}Tc) (^{99m}Tc -MAG3) の第 I 相臨床試験. *核医学* **30**: 181–188, 1993

Summary

Quantification of Renal Function with ^{99m}Tc -MAG3 —Quantification of Tubular Extraction Rate Using Bubeck's Method—

Tetsuro YAMAZAKI, Shin MARUOKA and Kiyohiko SAKAMOTO

Department of Radiology, Tohoku University School of Medicine

^{99m}Tc -mercaptoacetyltriglycine (MAG3) is a new agent for dynamic renal scintigraphy. It provides not only superior quality of imaging to conventional agents such as ^{131}I -orthoiodohippurate or ^{99m}Tc -demethylenetriaminepentaacetic acid but also quantification of renal function as do the latter agents. The aim of the present study was to evaluate the value of the tubular extraction rate (TER) using ^{99m}Tc -MAG3 calculated by Bubeck's method, a simple technique for quantifying renal function. In 31 patients with renal disorders, we compared the TER thus obtained

with laboratory data, plasma paraaminohippurate clearance, effective renal plasma flow calculated by Tauxe's method, and plasma ^{99m}Tc -MAG3 clearance calculated according to the two-compartment model. TER was easily applicable in clinical settings, and showed close parallels with the other indexes of renal function. We believe, therefore, that it can serve as a useful parameter of renal function.

Key words: ^{99m}Tc -MAG3, Dynamic renal scintigraphy, Renal function, Tubular extraction rate (TER).