

《総 説》

腎の核医学

井 上 登 美 夫*

要旨 昨年の米国核医学会誌に3つのコンセンサスレポートが掲載された。そのレポートの課題は、腎クリアランス測定、腎血管性高血圧の検出のためのACE阻害剤レノグラフィ、上部尿路拡張を調べる利尿レノグラフィの3つである。腎臓核医学は腎機能評価に有用な手法であるが、施設間での検査手技、検査方法、解釈などのバラツキが大きかった。このコンセンサスレポートによる標準化は日常の腎臓核医学検査のレベルの向上の一助となるであろう。 ^{99m}Tc -MAG₃の導入は、その早いクリアランスとガンマカメラによるイメージングに適したガンマ線エネルギーによって、腎臓核医学の有用性をさらに高めた。本稿では、 ^{99m}Tc -MAG₃を用いたクリアランス測定、ACE阻害剤レノグラフィ、利尿レノグラフィの検査原理、手技、検査の解釈について概説する。

(核医学 34: 1149-1153, 1997)

長年にわたり腎臓核医学に重要な役割を果たしてきた ^{131}I ヒプランはその役割を終え、わが国ではレノグラフィ製剤としては ^{99m}Tc -mercapto-acetyltriglycine (MAG₃)が中心的な放射性医薬品となった。MAG₃は、血中からのクリアランスが早く、かつガンマカメラに適したエネルギーを持つ ^{99m}Tc で標識されているため画質の良い腎動態画像が得られる。本稿ではMAG₃を用いたクリアランス測定法、ACE阻害剤負荷レノグラフィ、利尿剤負荷レノグラフィについて概説する。

クリアランス測定法

クリアランスという言葉は“取りかたづけ”とか“取りのける”などの意味をもつ。腎のクリアランスとは、血液中に存在するいろいろな代謝産物(老廃物)を体外に尿として排泄する(取りかた

第37回日本核医学会総会教育講演の内容を総説として編集委員会が投稿をお願いした。

*群馬大学医学部核医学教室

受付: 9年12月3日

別刷請求先: 群馬県前橋市昭和町3-39-22 (〒371)
群馬大学医学部核医学教室

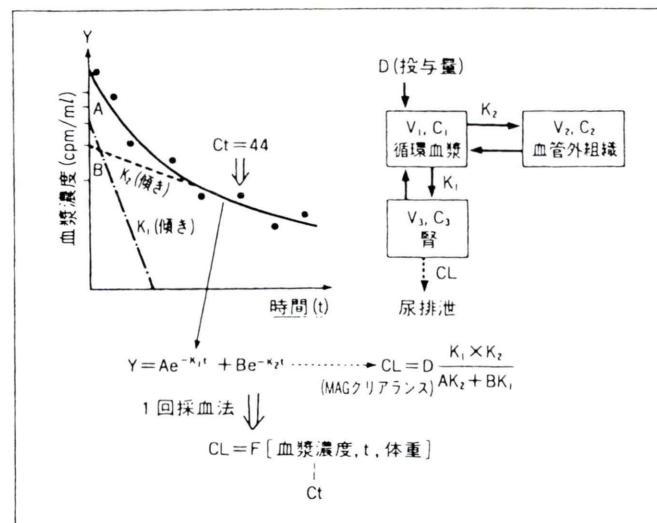
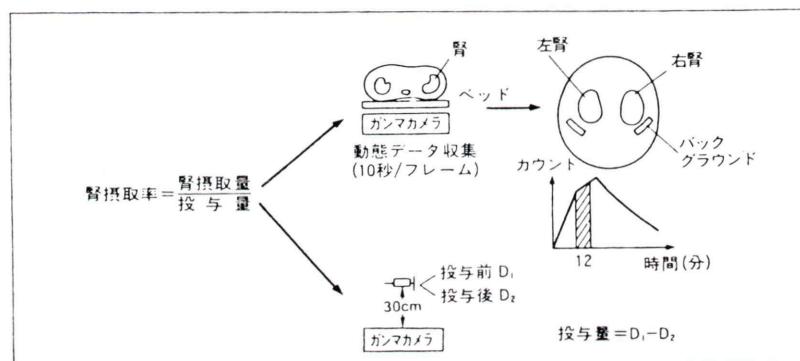
井 上 登 美 夫

づける)能力として定義される。その能力を定量するためには、腎から速やかに排泄される薬剤を投与し、それが尿中にどれくらい速やかに排泄されるかを測定することが腎機能を評価することになる。

MAG₃は近位尿細管から排泄される物質であることから、MAG₃の腎クリアランスを測定すると、有効腎血漿流量(ERPF)に関連した近位尿細管機能を定量的に測定できることになる。パラアミノヒプラン(PAH)に代表される古典的なクリアランス測定法をベースに、投与一定時間後の薬剤血中濃度からクリアランスを予測する経験式を用いる方法は、従来からのレノグラム製剤のOIHで行われていた。この手法をそのままMAG₃に適応する研究が重ねられ、経験式が求められ実用化されている。

1回静注と2コンパートメントモデルによるクリアランス測定

クリアランスを薬剤1回投与後の血中の薬物濃度の消失速度としてとらえる方法が、Sapirstein¹⁾によって考えられた(Fig. 1)。投与した薬剤の

Fig. 1 Schema of MAG_3 blood clearance and 2 compartment model¹¹⁾.Fig. 2 Gamma-camera based measurement of MAG_3 clearance¹¹⁾.

血液中の薬剤濃度が速やかに低くなれば腎のクリアランス機能が高いことを意味する。

この方法の基本的な概念は、

- (1) 体内に投与した薬剤は第1のコンパートメントである血液中(血管内)に瞬時に均等に分布する。
 - (2) 次に濃度勾配にしたがって血管外の第2コンパートメントに移行すること。
 - (3) 第一コンパートメントである血管内から腎のみを介して体外に排泄されること。
- を前提としている。6-8回の採血データに2コンパートメントモデルを当てはめて血中クリアラン

スを求める方法は精度の高い方法であるが、実際の臨床の現場で行うには手技がやや繁雑である。そこで簡便法として1回の採血でクリアランスを推定する方法が開発されている。一回採血法の回帰式としては、Bubeck²⁾あるいはRussell³⁾の式が標準的である。血液中のトレーサ濃度からクリアランスを推定する方法は、第2コンパートメントが大きくなった状態、すなわち腹水や浮腫が顕著な病態では、クリアランスを過大評価してしまう精度上の限界があることに留意しなくてはならない。

ガンマカメラを用いたクリアランス測定

クリアランス測定の古典的な測定法は尿を採取するものであり、さらに投与後の血液中のトレーサ濃度を測定し消失する状態を解析する方法も、採尿、採血といった煩雑さがある。尿、血液のかわりに腎を測定対象とし、採血、採尿を必要としない方法がガンマカメラ法である。この方法は、レノグラム検査と同時に見え、かつ左右腎のクリアランスを別々に測定できる。ガンマカメラ法は Shlegel⁴⁾ や Gates⁵⁾ らによって導入された手法であり、¹³¹I 馬尿酸による有効腎血漿流量 (ERPF) や、^{99m}Tc-DTPA による糸球体濾過率 (GFR) を投与後 1-2 分の腎のカウントから経験式をもとに求めること。

MAG₃ については、Taylor ら⁶⁾ が 8 回採血法の 2 コンパートメントモデル解析で求めた MAG₃ クリアランスと MAG₃ 投与 1-2 分間、1-1.2 分間、2-3 分間の腎摂取率との回帰式を提案している。わが国では伊藤ら⁷⁾ も腎摂取率と血中クリアランスの回帰式を提唱している。これらは方法論としては Shlegel や Gates の方法を踏襲したものである。

1-2.5 分後の腎摂取率から MAG₃ クリアランスを求める Taylor の式は、

$$CL (\text{ml}/\text{min})$$

$$= 10.8 (\% \text{ dose at 1-2.5 min}) (\text{BSA}/1.73 \text{ m}^2) - 2.5 \quad (1)$$

であり、% dose at 1-2.5 min は MAG₃ 投与 1-2.5 分の間の腎摂取率、BSA は被検者の体表面積 (m²) である。ガンマカメラ法の場合、腎摂取率すなわち“投与量のうち何%が腎に集まったかを示す指標”を求めるためには、投与量の測定とトレーサ (MAG₃) の腎放射能測定の 2 つの測定が必要である。投与量は注射前後のシリンジのカウント差として求める。実際の測定は、シリンジを撮影台の上にのせて、下側のガンマカメラで撮影し、台のガンマ線吸収を被検者と同じ状態とする (Fig. 2)。腎のカウントは、実際にはガンマカメラレノグラフィを行う過程で求める。一定時間後、たとえば 1-2.5 分間の加算画像を作成して、腎および周囲のバックグラウンド関心領域 (ROI) を設定し、

バックグラウンド補正した左右腎カウントの総和を求める。この際、どのような ROI を設定するかはコンセンサスが得られていないため、各施設ごとに一定した方式で行う必要がある。できれば、自動的に ROI を設定し、再現性を高めることが望ましい。

腎は体深部にあるため、ガンマカメラにその γ 線の情報が到達するまでに、体内で吸収されてしまう。もし、そのままシリンジのカウントで割って腎摂取率を計算すると、クリアランスを過小評価することになる。そこで腎の深さを計測して γ 線の吸収を補正する必要があるが、CT や超音波検査で患者ごとに腎の深さを計測することは煩雑であるため、身長や体重から推定する。

織内らにより開発された 1 コンパートメントモデルによるガンマカメラ法は、経験式ではなく 1 コンパートメントモデルを用いた理論式に基づく測定法である⁸⁾。MAG₃ は血漿蛋白との結合が 80-90% と高く血管外への拡散が少なくかつ、尿中以外の排泄がほとんどない。そこで、投与した MAG₃ は腎からのみ消失し、投与早期には尿中への移行がないと仮定すると、1 コンパートメントモデルを適用できる。すなわち、血中からの MAG₃ の放射能消失速度は血漿中の MAG₃ の放射能 (B(t)) に比例し、かつ腎の摂取量 R(t) と血漿中の MAG₃ の総和 B(t) が投与量に等しいという 2 つの式を基本とする。

$$dB(t)/dt = -k \times B(t) \quad (2)$$

$$R(t) + B(t) = ID \quad (3)$$

ここで k は移行速度定数、B(t) は時間 t における血中放射能、R(t) は時間 t における腎放射能、ID は投与量を表す。

この式を R(t) について解くと

$$R(t) = ID \times (1 - e^{-kt}) \quad (4)$$

となり時間 t₁ から t₂ について腎摂取率 (RUR) は

$$RUR = (t_2 - t_1) + (e^{-kt_2} - e^{-kt_1})/k \quad (5)$$

となる。この式は k について解くことはできないが、

$$k = A \times (e^{B \times RUR} - 1) \quad (6)$$

で近似することができる。MAG₃ 投与 1-2 分間の

腎摂取率を求める場合,

$$k = 0.48026 \times (e^{1.35315 \times RUR} - 1) \quad (7)$$

となる. クリアランスを別の見方をすると, 消失速度と薬剤の分布容積の積で表せる.

$$\text{クリアランス } CLMAG_3 = k \times \text{循環血漿量} \quad (8)$$

すなわち, ガンマカメラで RUR を求めれば, (7) 式によって消失速度 k が求まる. 循環血漿量は身長, 体重, ヘマトクリットから推定できるので, 採血することなく MAG_3 のクリアランスが求まる. 本法による MAG_3 クリアランスの健常者 29 人の平均と標準偏差は $412.5 \pm 56.51 \text{ (ml/min/1.73 m}^2)$ であり, 平均 -2sd を正常下限とすると $300 \text{ ml/min/1.73 m}^2$ が正常下限である.

このほかガンマカメラ法によるクリアランス測定法には, ダイナミックスキヤンによりパトラックプロット法を用いた方法も考案されている.

ACE 阻害剤負荷レノグラフィ

アンジオテンシン転換酵素(ACE)阻害剤負荷レノグラフィは, 腎血管性高血圧の診断に有用であるが, 欧米ではこの検査の有用性が高いことからコンセンサスレポートがだされ, 検査法とその解釈の標準化が進められている⁹⁾. 被検者は検査 4 時間前より固体食の摂取を禁じ, MAG_3 あるいは DTPA の投与 60-90 分前に ACE 阻害剤であるカプトプリル 25 mg の錠剤を碎いて水 200 ml と共に飲用する. レノグラムは, grade 0 を正常, grade 1 を軽度異常 (Tmax 5 分以上でかつバックグラウンド補正後レノグラムで 20 分値対ピーク値比 0.3 以上), grade 2 を著明な排泄遅延 (排泄相が残っている), grade 3 を排泄相がない閉塞性パターン, grade 4 を腎放射能が認められる腎不全型, grade 5 を腎放射能が測定できない腎不全型(血液バックグラウンド型)として 6 型に分類する (Fig. 3). 本法の基本的な測定方法は, ACE 阻害剤を投与しない状態のレノグラムが ACE 阻害剤負荷後にどの程度変化するかを観察することである. コンセンサスレポート⁹⁾では, 腎血管性高血圧に対する診断基準の high probability ($>90\%$) とは, 片方の腎臓のレノグラム上の変化が以下のいずれか

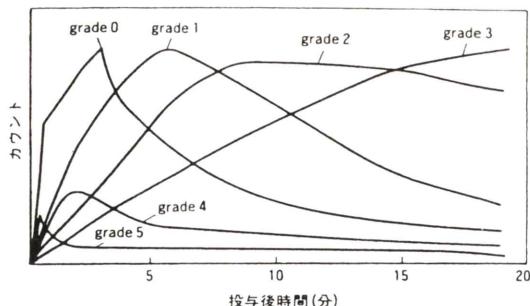


Fig. 3 Classification of renogram pattern in ACE inhibitor renography¹¹⁾.

の条件を満たすときとしている.

(1) レノグラムの 2 grade 以上の悪化, (2) Tmax (投与後ピーク値に達する時間) の 2 分以上または 40% 以上の延長, (3) 20 分値対ピーク値の 0.15 以上の変化, (4) 相対腎摂取率の 10% 以上の変化(頻度は低いが特異性が高い)

逆に low probability ($<10\%$) の診断基準は,

(1) ACE 阻害剤負荷時のレノグラムが grade 0 (正常) の場合, (2) ベースラインスタディで grade 1 or 2 のレノグラムが薬剤負荷によって改善した場合, (3) ベースラインスタディで grade 1 または腎摂取率 30% 以上の状態で薬剤負荷で不变である場合である.

利尿剤負荷レノグラフィ

利尿剤負荷レノグラフィは上部尿路拡張症例に対し, 閉塞か非閉塞性かの鑑別に有用とされている. しかし, この検査法も手技や解釈に施設間でバラツキがあるため, 標準化を目的としたコンセンサスレポートが出された¹⁰⁾. 一般的には, アイソトープ (MAG_3) 投与 20 分後に furosemide を静注し, さらに 15 分観察するため計 35 分の検査時間となる. furosemide を MAG_3 投与 15 分前に投与する方法もある. 腎機能に関係なく, 正常の反応があれば正常と解釈する. 利尿剤投与後遅れてピークが出現するサインを Homsy's sign あるいは delayed double peak sign といい, 間欠的な水腎症 (intermittent hydronephrosis) であることを示す. GFR が 15 ml/min 以下の腎機能である場合は, 利

尿が少ないため判定に注意が必要である。

おわりに

新たに実用化された MAG_3 の出現に伴い、腎臓核医学検査の精度は高くなっている。しかし、検査手技や解析法に施設間でのばらつきがあるため、従来その定量的指標の信頼性に疑問があったのも事実である。最近の検査法や解析法の標準化の試みは検査の信頼性を高め、今後 MAG_3 を用いた腎臓核医学検査の普及につながるであろう。

文 献

- 1) 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
- 2) Bubeck B: Renal clearance determination with one blood sample: improved accuracy and universal applicability by a new calculation principle. *Semin Nucl Med* **23**: 73-86, 1993
- 3) Russell CD, Taylor AT, Dubovsky EV, Eshima D: A single injection, two-sample method for measuring renal technetium-99m-MAG3 clearance in both children and adults. *Nucl Med Biol* **22**: 55-60, 1995
- 4) Shlegel JU, Hamway SA: Individual renal plasma flow determination in 2 minutes. *J Urol* **116**: 282-285, 1976
- 5) Gates GF: Glomerular filtration rate: estimation from fractional renal accumulation of Tc-99m DTPA (stannous). *AJR* **138**: 565-570, 1982
- 6) Taylor A Jr, Corrigan PL, Galt J, et al: Measuring technetium 99m-MAG3 clearance with an improved camera-based method. *J Nucl Med* **36**: 1689-1695, 1995
- 7) Ito K, Tsukamoto E, Kazaki H, et al: Comparative study of renal scintigraphy with ^{99m}Tc -mercapto-acetyl-triglycine and ^{123}I -orthoiodohippurate. *Nucl Med Commun* **14**: 644-652, 1993
- 8) Oriuchi N, Tokunaga M, Suzuki H, et al: Unilateral effective renal plasma flow measurement using one-compartment analysis of ^{99m}Tc -MAG3 and gamma-camera renography. *Nippon Acta Radiol* **55**: 757-762, 1995
- 9) Taylor A, Nally J, Aurell M, et al: Consensus report on ACE inhibitor renography for detecting renovascular hypertension. *J Nucl Med* **37**: 1876-1882, 1996
- 10) O'Reilly P, Aurell M, Britton K, et al: Consensus on diuresis renography for investigating the dilated upper urinary tract. *J Nucl Med* **37**: 1872-1876, 1996
- 11) 井上登美夫: 腎の核医学診断の進歩— Tc-99m MAG_3 を用いた腎動態機能検査, 成清卓二, 浅野泰編, 別冊・医学のあゆみ, 腎疾患 Ver 2-State of arts. 医歯薬出版, 東京, 1997, pp. 139-142

Summary

Nuclear Nephrology

Tomio INOUE

Department of Nuclear Medicine, Gunma University School of Medicine

Three consensus reports entitled "renal clearance," "ACE inhibitor renography for detecting renovascular hypertension," and "diuresis renography for investigating the dilated upper urinary tract" were published in *The Journal of Nuclear Medicine* in 1996. Although nuclear nephrology is useful technique to evaluate renal function, there were wide variations of technical procedure and their interpretations among different centers. Minimal standardization by these consensus reports may help to raise the level of practice of renal nuclear medicine. The introduction of ^{99m}Tc -MAG₃

(MAG₃) enhanced the utility of renal nuclear medicine because of the rapid clearance and suitable γ -ray energy for imaging by gamma camera. In this chapter, the principle, procedures, and interpretations of renal nuclear medicine examinations using MAG₃ regarding renal clearance measurements, ACE inhibitor renography, and diuresis renography are explained and discussed.

Key words: ^{99m}Tc -MAG₃, ACE inhibitor, Diuretic renography, Clearance.