

《原 著》

 ^{99m}Tc -DMSA による腎機能解析法

——投与初期データのデジタルシミュレーション法による解析——

石 根 正 博*

要旨 ^{99m}Tc -DMSA 投与初期データのデジタルシミュレーションによる解析法を考案し、腎摂取率の予測、飽和時間、腎血流量の算出を試みるとともに、その臨床的有用性につき検討を行った。方法は DMSA 投与後20分間の腎部の時間・放射能曲線を採取し、その近似式を設定し、最小自乗法により究極の腎摂取率等のパラメーターの算出を行うものである。予測摂取率は2時間後の実測値と良好な相関が認められ、本法の信頼性が確認された。また予測摂取率は RPF、クレアチニン・クリアランスとも良好な相関が得られた。閉塞性尿路疾患においては、摂取率、飽和時間、腎血流量と病変の進行度とはそれぞれ特徴的な関係を示し、各パラメーターとも進行度をよく反映していると考えられた。本解析法により待ち時間なしで正確な DMSA 腎摂取率や各種パラメーターの算出が可能で、臨床上有意義であると考えられた。

I. 緒 言

^{99m}Tc -Dimercaptosuccinic acid (以下 DMSA とする) は腎皮質集積性が高いこと、尿中排泄が少ないことなど、腎シンチグラフィー剤として優れた特性を有している¹⁻³⁾。またその腎摂取率の測定は、腎皮質機能を表現する特異な定量的分腎機能検査法の1つとしての意義が報告されている⁴⁻⁶⁾。しかしながら本法は検査に2時間程度の待ち時間が必要であるという問題点を有している。これを解決し、併せて腎機能評価のための有効な指標を得ることを目的として今回著者は DMSA 投与初期データのデジタルシミュレーションによる解析法を考案し、腎摂取率の予測、飽和時間、%腎血流量等の算出を行い、臨床応用への可能性を検討した。

II. 対象ならびに方法

1. 対 象

解析の対象は Table 1 に示すごとく腎機能正常群 9 例、腎占拠性病変群 4 例、水腎症 13 例、腎血管性病変群 4 例、びまん性腎疾患 3 例の計 33 例である。病型分類は、検尿、生化学的諸検査、排泄性腎盂造影、超音波検査、レノグラム、血管造影および臨床経過等により総合的に判定した。

2. 方 法

被験者に DMSA 4 mCi を静注投与し、背面よ

Table 1 Subjects

Normal Subjects	9
Space Occupying Lesion (bilateral 1, unilateral 3)	4
Hydronephrosis (bilateral 2, unilateral 11)	13
Renal Vascular Disorder	
Renovascular Hypertension	2
Renal Infarction (bilateral 2, unilateral 2)	2
Diffuse Parenchymal Disease	
Chr. Glomerulonephritis	2
Chr. Renal Failure	1
Total	33

* 愛媛大学医学部放射線科

受付: 59 年 3 月 7 日

最終稿受付: 59 年 6 月 26 日

別刷請求先: 愛媛県温泉郡重信町大字志津川 (☎791-02)

愛媛大学医学部放射線科

石 根 正 博

り腎部に照準したシンチカメラ(サール社, LFOV)およびミニコンピュータ(島津社, シンチバック 1200)により 10 秒間隔で 20 分間のデータ収集を行った. 次いで Fig. 1 に示すごとく両腎, および血中バックグラウンドとして腸骨稜部に関心領域を設定し, それぞれの時間・放射能曲線を得, 後述する計算法により腎摂取率の計算を行った. RN 投与 2 時間後に腎シンチグラフィを得ると同時に, 30 秒間のデータ収集を行い, 川村らの方法⁴⁻⁶⁾に従って両腎の DMSA 摂取率を求めた(実測値). 腎の深さの補正に関しては Tauxe の式⁷⁾を用いて行った.

3. 計算法

腎への時刻 t における DMSA 集積量を示す近似式として Table 2, (1) 式を設定した. $Y(t)$ は時刻 t における RN 集積量の実測値であり, 右辺第 1 項は時刻 t までに腎皮質に摂取された RN 量を,

第 2 項は時刻 t で腎内血管床に存在する RN 量を表わしている. DMSA の特性の 1 つとして尿中排泄率は 1 時間で 4~8% と微量であることから^{2,8)}, 尿中排泄は計算上除外した. 腎血液プール中の RN 量は DMSA 投与後一定時刻を経て均等分布した後は単一指数関数的に減少することから, 第 2 項のように表わされ, 一方 t までに腎皮質に摂取された RN 量は第 2 項の 0 から t までの積分値に比例し, 第 1 項のごとく表現し得ることになる. ここで U^∞ は究極的な腎への集積量を, λ は血中よりの消失率を, v は $t=0$ の外挿値を表わす.

次いで (1) 式と実測データより (2) 式のように最小自乗法を用いてパラメーター U^∞ , λ , v が算出される. ここで初期値決定には Simplex 法を, 最終値決定には共役勾配法を用いて行った. 予測摂取率 U^∞ (%) は, 求められた U^∞ から細川ら

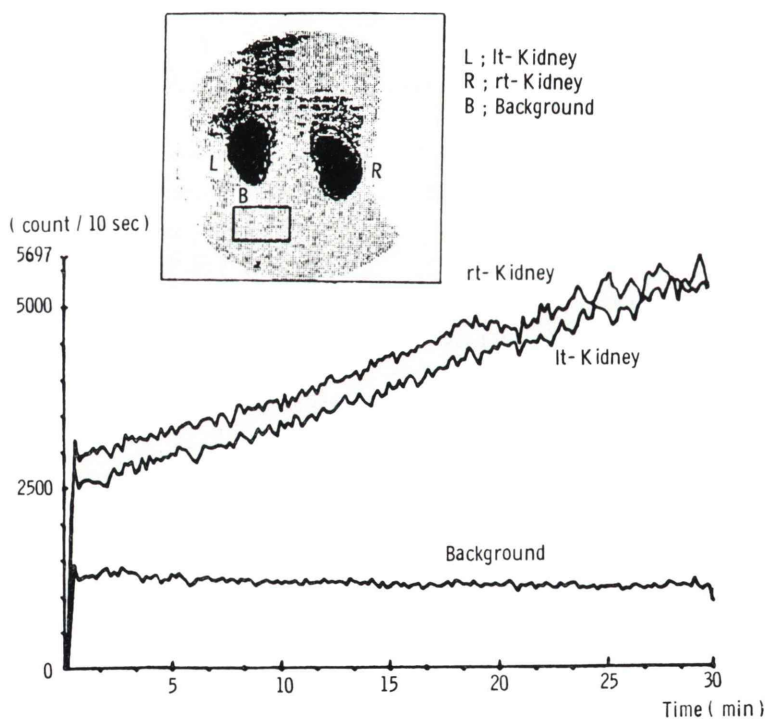


Fig. 1 An example of time-activity curves of both kidneys, and background in initial phase after ^{99m}Tc -DMSA administration.
Inset; L, R, and B show setting of ROIs respectively.

Table 2 Analytical method; Equations for calculating various parameters

$$y(t) = \underbrace{U^\infty(1 - e^{-\lambda t})}_{\text{Uptaken RN amount by Time "t."}} + \underbrace{v \cdot e^{-\lambda t}}_{\text{RN amount in renal blood pool at Time "t."}} \quad (1)$$

$y(t)$; Measured RN amount in kidney at Time "t."
 U^∞ ; Ultimate RN amount in kidney
 λ ; Disappearance rate in blood pool
 v ; RN amount in renal blood pool at Time "0."

$$S = \sum_k \{\hat{y}(t_k) - y(t_k)\}^2 \Rightarrow \min. \quad \text{-----} (2)$$

$\hat{y}(t_k)$; Measured RN amount in kidney at Time "t_k."
 $y(t_k)$; Formula of Simulation Curve

$$T_{95} = -\frac{\log 0.05}{\lambda} \quad \text{-----} (3)$$

の方法に従って⁶⁾バックグラウンド、深さ補正を行った後、投与サンプル量で除して求めた。また同様に投与量に対する v の比から、循環血液量に対する % 腎血液量、 $v(\%)$ が算出される。

さらに DMSA の飽和時間として各腎における最大集積率の 95% に達するまでの時間、 T_{95} が (3) 式により算出される。すなわち (1) 式の $y(t)$ に $0.95 U^\infty$ を、 t に T_{95} を代入すると、

$$0.95 U^\infty = U^\infty(1 - e^{-\lambda T_{95}}) + v \cdot e^{-\lambda T_{95}}$$

となり、これを変換すると、

$$T_{95} = -\frac{1}{\lambda} \log \left(\frac{0.05}{1 - \frac{v}{U^\infty}} \right)$$

となる。十分な時間を経た後は、 $\frac{v}{U^\infty}$ は 0 に近似できるので (3) 式が得られることになる。

以上の解析法により以下の各項目につき検討を加えた。

1) $U^\infty(\%)$ に関して;

本解析法の信頼性を評価するため検査対象全例で予測摂取率 $U^\infty(\%)$ と 2 時間後の実測摂取率 $U^{2hr}(\%)$ との比較検討を行った。また各病態腎における $U^\infty(\%)$ の変化や、 $U^\infty(\%)$ と各種腎機能指標との相関についても検討した。

2) 水腎症の進行度との関係;

水腎症 13 例および腎機能正常群 9 例につき、排泄性腎盂造影所見による進行度と $U^\infty(\%)$, $v(\%)$, T_{95} 等のパラメーターとの比較検討を行った。

3) データ収集時間に関して;

データ収集時間の計算の精度に及ぼす影響につき検討を加えた。

III. 結 果

1) $U^\infty(\%)$ に関して;

Figure 2 に予測摂取率 $U^\infty(\%)$ と 2 時間後の実測値 $U^{2hr}(\%)$ の相関を示す (33 例, 52 腎)。回歸直線式 $Y = 0.944X + 1.162$, 相関係数 0.960 ときわめて良好な相関が得られた。

Figure 3 に $U^\infty(\%)$ の疾患別分布を示す。ここで片側性障害例では患側のみを、両側障害例および腎機能正常群では両側の $U^\infty(\%)$ をプロットしてある。正常群では平均値 ± 標準偏差は $15.6 \pm 3.8\%$ となり、各疾患ごとに水腎症、び慢性腎疾患群で病態に応じ低下傾向を示しているが、正常群との重なりも大きい。

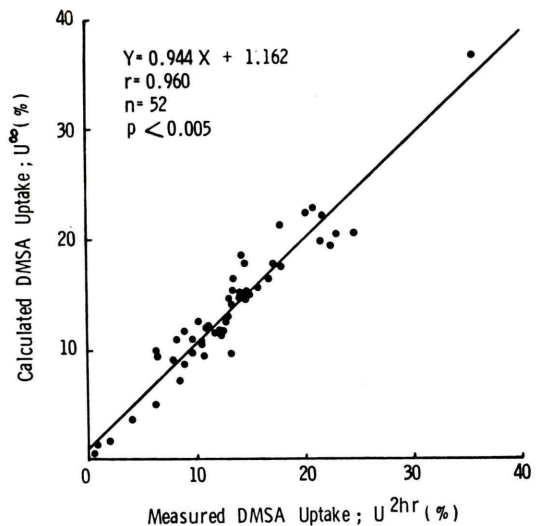


Fig. 2 Correlation between calculated DMSA renal uptake rate, $U^\infty(\%)$ and measured one, $U^{2hr}(\%)$.

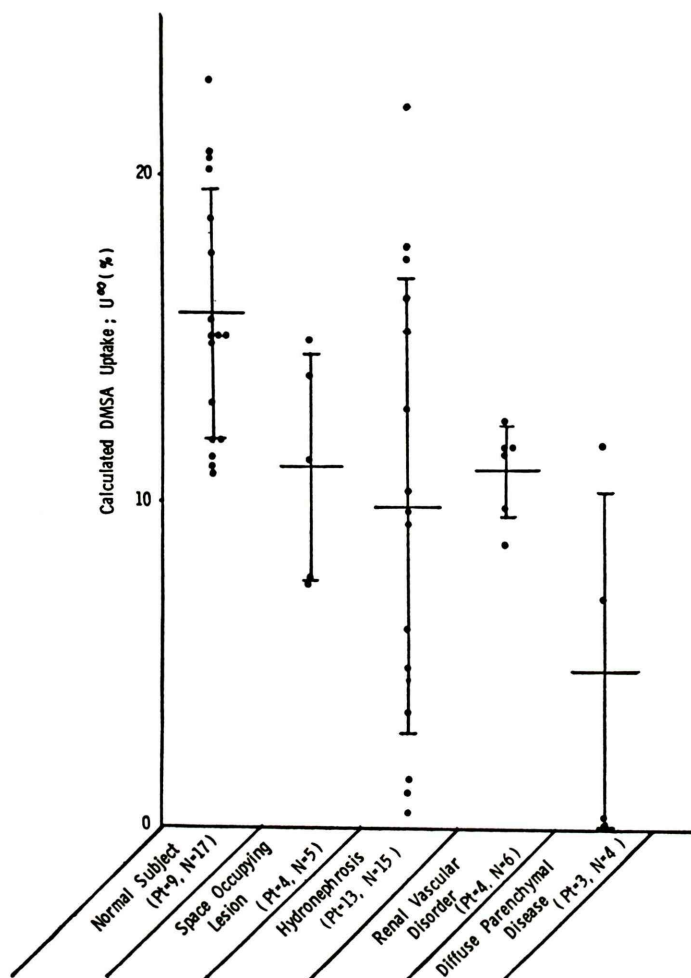


Fig. 3 Distribution of calculated uptake rate, U_{∞} (%) in various renal disorders.

次に U_{∞} (%) と従来より行われている腎機能指標 RPF, GFR との関係を見てみた。Fig. 4 は ^{131}I -OIH レノグラムで平川らのアナログシミュレーション法⁹⁾により求めた分腎 RPF と U_{∞} (%) との相関をみたものであるが相関係数 0.796 と良好な相関を示した。Fig. 5 は 24 時間内因性クレアチニン・クリアランスと両腎の U_{∞} (%) の和との相関をみたものであるが同様に良好な相関が認められた。

2) 水腎症の進行度との関係;

排泄性腎盂造影所見により水腎症を Table 3 のごとく 4 段階に分類し検討を加えた。

Table 3 Grading of hydronephrosis by IVP

H-0:	Normal Subject
H-I:	Mild Hydronephrosis (slight caliectasis visualization of ureter)
H-II:	Moderate Hydronephrosis (moderate caliectasis no visualization of ureter)
H-III:	Severe Hydronephrosis (severe caliectasis no visualization of ureter)

Figure 6 は進行度ごとに U_{∞} (%) の分布をみたものであるが、H-II, H-III と病変が進行するに伴い U_{∞} (%) が急速に低下する傾向が認められた。

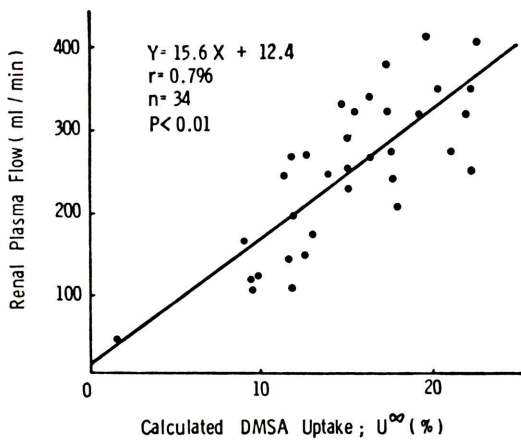


Fig. 4 Correlation between renal plasma flow by analogue simulation method using ^{131}I -OIH and calculated uptake rate, U^{∞} (%).

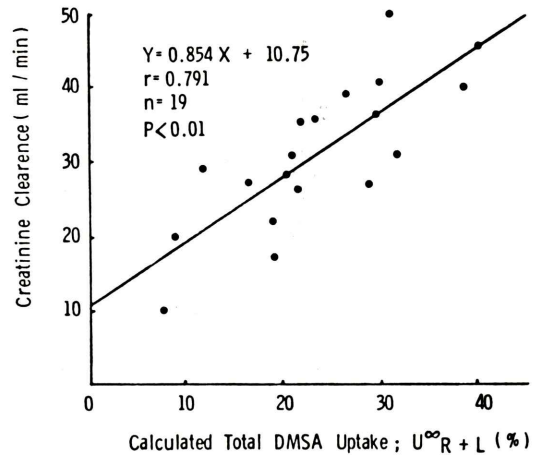


Fig. 5 Correlation between creatinine clearance and calculated total uptake rate, U^{∞}_{R+L} (%).

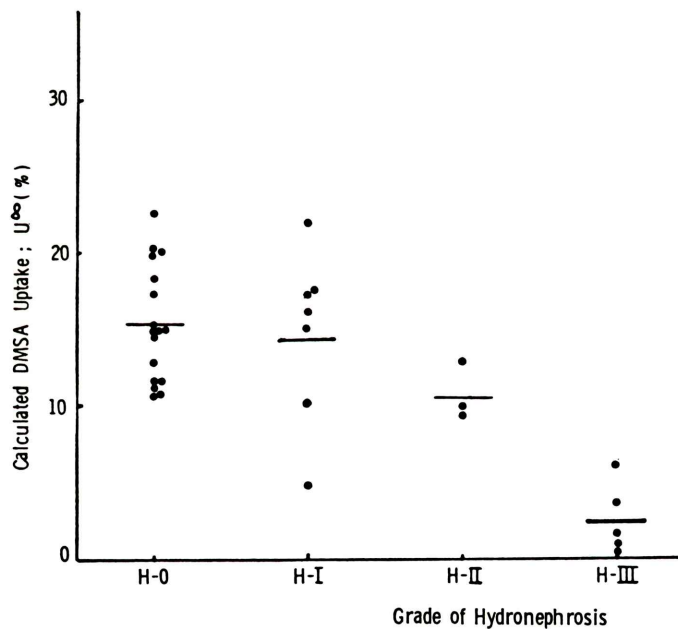


Fig. 6 Distribution of calculated uptake rate, U^{∞} (%) in four grades of hydronephrosis.

%腎血液量 v (%) に関しては Fig. 7 のごとく H-I, H-II では H-0 と有意の差はみられないが H-III で、著明な低下が認められた。

飽和時間 T_{95} では Fig. 8 に示すごとく正常群 (H-0) の平均値は 128 分であった。水腎症の進行

度が増すにつれ T_{95} の短縮が認められた。

3) データ収集時間;

5 分, 10 分, 15 分, 20 分のデータ収集時間から算出される摂取率 U^{∞} (%) と実測値 U^{2hr} (%) とのそれぞれの相関を Table 4 に示すが、当然の

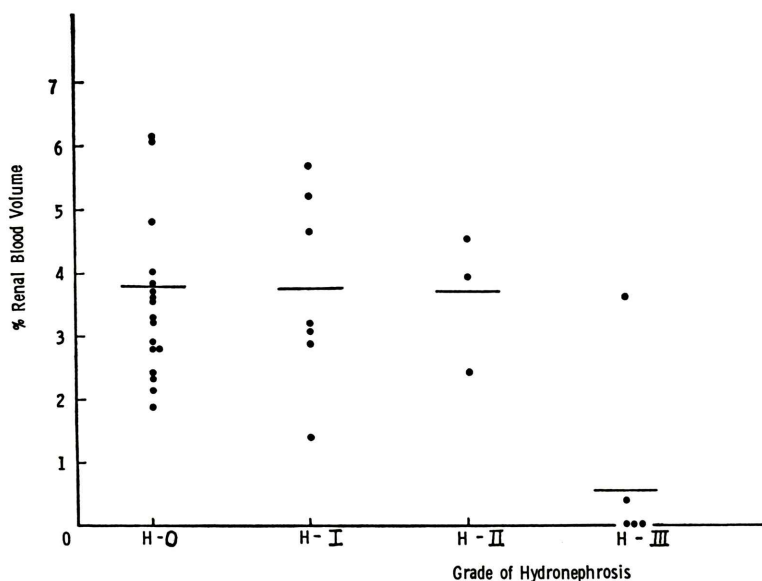


Fig. 7 Distribution of calculated percent renal blood volume in four groups of hydronephrosis.

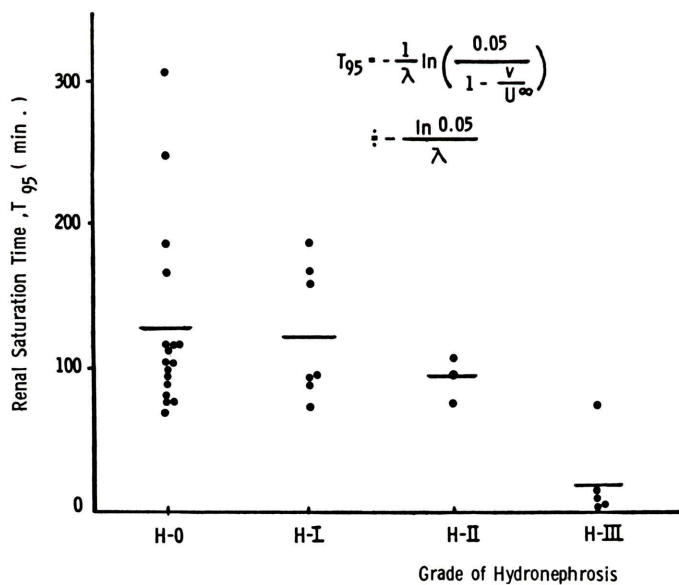


Fig. 8 Distribution of calculated renal saturation time, T_{95} in four groups of hydronephrosis.

Table 4 Relationship between $U^{2\text{hr}}$ (%) and U^∞ (%) values predicted from various sampling time

Sampling time	Number of data	Correlation coefficient	Regression equation
20 min.	29	0.959	$Y=0.979X-0.166$
15 min.	29	0.879	$Y=0.800X+1.987$
10 min.	29	0.780	$Y=0.870X+3.344$
5 min.	29	0.545	$Y=0.628X+7.850$

ことながら、時間を短縮するほど、精度も悪くなり少なくとも 10 分間のデータ収集が必要と考えられた。

IV. 考 案

^{99m}Tc -DMSA の腎摂取率の測定はすでに川村らの報告⁴⁻⁶⁾ にもあるように、尿排泄状態に左右されず、腎皮質機能を表現する定量的分腎機能検査として有意義と考えられる。しかしながら DMSA の血中クリアランスは遅く、2~4 時間で腎内最高活性を示すとされ^{3,8)}、日常検査において約 2 時間の検査時間を必要とする。著者は DMSA 投与初期データを解析し、デジタルシミュレーション法により腎摂取率の予測、飽和時間、% 腎血流量等の算出を行い、その精度および臨床的意義につき検討を行った。本解析法の特徴として腎内に存在する RN 量を実質に摂取された RN 量のみならず腎血管床内に存在する RN 量を独立させて評価し両者の和として近似させている点が挙げられる。ことに DMSA を用いた場合は、初期の血中バックグラウンドは高く、腎血管床内の RI 量は無視できない値となる。この点を考慮することにより、推定値と実測値は 52 腎で相関係数 0.960 ときわめて精度の高い結果が得られた。

予測摂取率の疾患別分布に関しては正常群平均値が 15.6% と川村らの値⁴⁻⁶⁾ に比べ低値を示したが、今回の検討症例には基礎疾患として本態性高血圧症患者が多く潜在的な腎血管障害を有する症例が含まれていることに帰因することが推察される。また各病変群ともそれぞれの病態に応じて予測摂取率は低下傾向を示したが水腎症やび慢性疾患群では病期の相違により偏差が大きい。一方、

予測摂取率は従来より行われている RPF, GFR とも良好な相関を示し、本法による予測摂取率は有効な腎機能指標と考えられる。

% 腎血流量に関しては、水腎症の進行度別の検討で正常群平均値 3.8% となり、高度の病群で著明な低下が認められた。病変の進行による皮質の菲薄化に伴う腎血管床の減少を反映しているものと考えられた。飽和時間は正常群平均が 128 分で、水腎症が進行するに伴い短縮する傾向が認められたが、原因として肝、脾など他臓器への集積が増加し、これらの経路よりの排泄の増加が示唆される。

計算の精度に関しては、今回は 20 分間のデータ収集にて良好な成績が得られたが、Table 4 の結果より临床上 10 分~15 分間でも可能であろうと考えられる。本解析法は計算も比較的簡単であり、待ち時間なしで正確な DMSA 腎摂取率や各種パラメータの算出が可能であり临床上有意義であると考えられる。

V. 結 語

^{99m}Tc -DMSA 投与初期データのデジタルシミュレーションによる解析法を考案し、臨床例に応用し検討を行った結果、

1. 計算上の腎摂取率と 2 時間後の実測値との間にはきわめて良好な相関が認められ ($r=0.960$)、2 時間後の摂取率の予測は可能であると考えられた。
2. 予測摂取率は RPF、内因性クレアチニン・クリアランスと良好な相関を示した。
3. 閉塞性尿路疾患において病態の進行に伴い予測摂取率の低下、% 腎血流量の減少、飽和時間の短縮が認められた。
4. 本解析には少なくとも 10 分間のデータ収集が必要と考えられた。

以上の結果より本解析法は定量的分腎機能検査法として临床上有意義であろうと考えられた。

本論文の要旨は第 21 回日本核医学会総会において発表した。

なお、本研究をご指導いただいた愛媛大学医学部放射線科、浜本研教授、村瀬研也先生、および高知医科大学情報処理部、山本皓二先生に謝意を表します。

文 献

- 1) Lin TH, Khentigan A, Winchell HS: A ^{99m}Tc -chelate substitute for organoradiomercurial renal agents. *J Nucl Med* **15**: 34-35, 1974
- 2) Enlander D, Weber PM, dos Remedios LV: Renal cortical imaging in 35 patients. *J Nucl Med* **15**: 743-749, 1974
- 3) Handmaker H, Young BW, Lowenstein JM: Clinical experience with ^{99m}Tc -DMSA, a new renal-imaging agent. *J Nucl Med* **16**: 28-32, 1975
- 4) Kawamura J, Hosokawa S, Yoshida O, et al: Validity of ^{99m}Tc -DMSA renal uptake for an assessment of individual kidney function. *J Urol* **119**: 305-309, 1978
- 5) Kawamura J, Hosokawa S, Yoshida O: Renal function studies using ^{99m}Tc -DMSA. *Clin Nucl Med* **4**: 39-46, 1979
- 6) 細川進一, 川村寿一, 吉田 修: シンチカメラによる腎機能検査法に関する臨床的研究(第IV報). 泌尿紀要 **23**: 653-665, 1977
- 7) Tauxe NW, Burke FC: Kidney depth and isotope renography. *J Nucl Med* **9**: 225, 1968
- 8) 石井 靖, 細川進一, 藤田 透, 他: ^{99m}Tc -dimer-captosuccinic acid (^{99m}Tc -DMSA) による腎シンチグラムについて. 核医学 **13**: 7-16, 1976
- 9) Hirakawa A, Kuwahara M, Ueyama H: Analog computer aided RI renogram diagnosis. In: *Radionuclides in Nephrology*. Edited by Blafox MD, JL Funk Brentano. New York, Grune & Stratton, pp. 303-313, 1972

Summary

A Digital Simulation Method for Analyzing Renal Function by Using ^{99m}Tc -DMSA

Masahiro ISHINE

Department of Radiology, Ehime University School of Medicine, Ehime

A digital simulation method for quantitative evaluation of renal function by using ^{99m}Tc -DMSA was proposed. The ultimate renal DMSA uptake rate, saturation time, and percent renal blood volume were calculated by this method, and its clinical usefulness was evaluated. This analytical method was thought to be reliable from the fact that calculated renal uptake rates showed a significant correlation with observed values after 2hrs' administration. Furthermore, calculated renal uptake rates were significantly correlated

with the values of renal plasma flow and creatinine clearance. In the cases with obstructive uropathy, calculated renal uptake rate, saturation time, and percent renal blood volume were thought to reflect the grade and the feature of the disease. From these results, my proposed method was considered to be clinically useful as a quantitative renal function test.

Key words: ^{99m}Tc -DMSA, Renal scintigraphy, Digital simulation method, Renal uptake rate.