

《技術報告》

 ^{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—

河 相吉* 菅 豊* 佐藤 寿男* 田中 敬正*

要旨 新しく開発された腎動態シンチグラフィ製剤 ^{99m}Tc -mercaptoacetyltriglycine (^{99m}Tc -MAG3) を用い、2-コンパートメントモデル解析に基づいた採血不要な有効腎血漿流量 (ERPF) の算出 (クリアランス法) を試み、腎・尿路疾患の診断における本剤の有用性を検討した。 ^{99m}Tc -MAG3 と ^{123}I -ortho-iodohippurate (^{123}I -OIH) を比較したところ ($n=9$)、クリアランス法で求めた両薬剤の血中消失速度定数および ERPF、ならびに Schlegel 法で算出した両薬剤による ERPF はいずれも良好な相関を示した (それぞれ $r=0.88$, $r=0.83$ および $r=0.85$)。また、 ^{99m}Tc -MAG3 を用いてクリアランス法で算出した ERPF を Schlegel 法と比較したところ ($n=11$)、両者は良好な相関を示した ($r=0.95$)。 ^{99m}Tc -MAG3 は ^{123}I -OIH と同様に ERPF が測定可能であり、また ^{123}I -OIH に比してより良好な血流画像および経時的画像が得られ、腎・尿路疾患の診断に有用な放射性医薬品と考えられた。

(核医学 31: 175-181, 1994)

I. はじめに

^{99m}Tc -mercaptoacetyltriglycine (^{99m}Tc -MAG3) は ortho-iodohippurate (OIH) と同様、主に近位尿細管から分泌され¹⁾、コントラストの良好な腎・尿路イメージおよび識別性の高いレノグラムが同時に得られる放射性医薬品である²⁻⁴⁾。有効腎血漿流量 (ERPF) の測定は腎機能の障害の程度や病態の変化を定量的に評価できるために、腎疾患において重症度の診断や経過観察に有効である。これまでに、 ^{99m}Tc -MAG3 を用いて求められる ERPF は、OIH による ERPF と良好に相関することが諸家により報告されている⁵⁻⁷⁾。しかし、これらの報告は放射性核種の腎摂取率に基づく Schlegel 法^{5,8)} や、Tauxe ら^{6,7,9)}、Blaufox ら¹⁰⁾ による血中クリアランス法など、従来からの OIH

による ERPF の測定方法によるものである。 ^{123}I -OIH を用いる Schlegel 法は ^{99m}Tc -MAG3 を用いた場合、核種の違いによる吸収・散乱を考慮する必要があり、また、血中クリアランス法は数回の採血が必要であり、測定手技が繁雑であるなどの問題を有する。

一方、共同研究者の菅らが開発した放射性医薬品の心臓における時間一放射能曲線の 2-コンパートメントモデル解析による方法¹¹⁾ (以下、クリアランス法) は採血や投与量の測定が不要であり、 ^{123}I -OIH を用いた検討において、本法で得られる消失速度定数は血清クレアチニン値と良好に相関し、また ERPF も Schlegel 法で算出された ERPF とよく相関することから、簡便で信頼性の高い ERPF 算出法であることが示された¹¹⁾。このクリアランス法は標識核種のエネルギーの影響を考慮する必要がないために、核種の異なる ^{99m}Tc -MAG3 を用いて ERPF の測定を行うのに適した方法であると考えられる。

今回、われわれは ^{99m}Tc -MAG3 の供給を受ける機会を得て、 ^{99m}Tc -MAG3 を用いたクリアラ

* 関西医科大学附属病院放射線科

受付: 5年8月30日

最終稿受付: 5年11月24日

別刷請求先: 守口市文園町1 (☎570)

関西医科大学附属病院放射線科

河 相 吉

ンス法による ERPF の算出を試み、その臨床的有用性を検討したので報告する。

II. 対象および方法

1. 対 象

腎・尿路疾患患者 10 例を対象とした。内訳は腎癌 4 例、腎結石 2 例、尿路通過障害 2 例、腎盂腎炎 1 例、尿路結石 1 例の計 10 例 (年齢 44~80 歳: 平均 65.1 歳, 男性 6 例, 女性 4 例) であった。腎癌の 1 例については 2 回の検査を行っており、のべ症例数は 11 例であった。

2. 検査方法

検査 30 分前に 300 ml の水を摂取させ、検査直前に排尿させた後、仰臥位にて $^{99m}\text{Tc-MAG3}$ 既調製注射液 (日本メジフィジックス社製: 以下、本剤) 370 MBq (1 例は 185 MBq) を静注内投与した。

使用したガンマカメラおよび核医学データ処理装置は東芝社製 GCA-90B および GMS-55A 型で、低エネルギー用コリメータを装着した検出器を心臓および腎臓が視野内に入るように設定し、 64×64 のマトリックスで投与直後から 1 秒/フレームで 60 フレーム、その後 30 分まで 10 秒/フレームでデータ収集を行った。シンチグラムは投与直後から 3 秒/フレームで 16 フレームの血流画像と 1 分/フレームで 30 フレームの経時画像を作成した。

レノグラム作成の際には、両腎の下方に扇形の関心領域 (以下、ROI) を設定し、バックグラウンドとした。心の時間一放射能曲線の作成に際しては、腸骨動脈部に ROI を設定しバックグラウンドとした。

また、9 例においては $^{123}\text{I-OIH}$ を用いて、投与量 (37 MBq) および使用コリメータ (中エネルギー用) 以外は本剤と同じ条件で検査を実施した。バックグラウンド処理についてはレノグラムに関しては本剤と同様、心の時間一放射能曲線に関してはバックグラウンド処理は行わなかった。両薬剤の検査間隔は 8 例で 7 日以内、1 例では 2 か月であったが、いずれも両検査間での著しい病態の変化はみられなかった。

3. 有効腎血漿流量 (ERPF) の測定

1) クリアランス法

菅らが開発したクリアランス法¹¹⁾を概説する。心臓における時間一放射能曲線を 2-コンパートメントモデルにより近似する。関心領域下でのクリアランス (CLrs) は、

$$\text{CLrs} = \text{投与量} / \text{AUC}$$

となる。

ここで AUC は心時間一放射能曲線下面積、投与量は回帰式の時間 0 の値であり、

$$\text{CLrs} = (A + B) / (A/\alpha + B/\beta)$$

で表せる。

ここで、A、B は心の時間一放射能曲線を 2-コンパートメントモデルで近似したときの指数関数の時間 0 での値であり、 α 、 β はそれぞれの指数の係数であることから、CLrs は関心領域下の容積に影響されない、単位容積での値となる。

ここで、クリアランス (CL)、分布容積 (V) および速度定数 (K) の間には

$$\text{CL} = V \times K$$

の関係があるが、クリアランスは単位容積あたりの値であることから、分布容積は単位容積となる。したがって、

$$\text{CL} = K = \text{CLrs}$$

となり、関心領域下消失速度定数 (K) が求まる。腎消失速度定数 (Kr) は K に従うものとする。分布容積を全循環血液量 (TBV) と仮定することにより、腎クリアランス、すなわち ERPF が求められる。

$$\text{CLr} = \text{TBV} \times \text{Kr} = \text{ERPF}$$

TBV は被験者の身長と体重に基づいて算出した¹²⁾。

2) Schlegel 法

既報の方法^{5,8)}に従って、投与後 1 分から 2 分までのレノグラムカーブ下の面積、正味の投与量および身長・体重から ERPF を算出した。

なお、本試験は「医薬品の臨床試験の実施に関する基準」(GCP) を遵守して行い、本院治験審査委員会の承認を得た後、被験者に治験薬および本試験に関し十分な説明をしたうえで被験者本人か

ら文書または口頭による同意を得て行った。

III. 結 果

1. $^{99m}\text{Tc-MAG3}$ と $^{123}\text{I-OIH}$ との比較

1) 血中消失速度定数

クリアランス法で求めた本剤および $^{123}\text{I-OIH}$ の血中消失速度定数の比較を Fig. 1 に示す。

本剤および $^{123}\text{I-OIH}$ により求めた値をそれぞれ T_c および I とすると、 $T_c = 0.88I + 0.0087$ の関係にあり、両者は良好な相関を示した ($r = 0.88$, $p < 0.005$)。

2) クリアランス法による ERPF

本剤および $^{123}\text{I-OIH}$ を用いてクリアランス法により算出した ERPF の比較を Fig. 2 に示す。両者は $r = 0.83$ と良好な相関が認められた ($p < 0.005$, $T_c = 0.78I + 48.6$)。

3) Schlegel 法による ERPF

本剤と $^{123}\text{I-OIH}$ を用いて Schlegel 法で算出された ERPF の比較を Fig. 3 に示す。両者の間で $r = 0.85$ と良好な相関がみられたが ($p < 0.005$)、クリアランス法と比較して、回帰直線は切片が高く、勾配が小さいために ERPF の低値領域では本剤を用いて求めた ERPF の方が高値、高値領域では $^{123}\text{I-OIH}$ を用いて求めた ERPF の方が高値となる傾向がみられた ($T_c = 0.56I + 84.6$)。

2. 本剤を用いた Schlegel 法とクリアランス法による ERPF の比較

Fig. 4 に本剤を用いてクリアランス法および Schlegel 法により算出した ERPF (それぞれ C , S とする) の比較を示す。両方法の間では $C = 0.78S + 31.3$, $r = 0.95$ と高い相関が見られたが ($p < 0.001$)、Schlegel 法で算出した ERPF の方がやや高値であった。

なお、本剤を投与したのべ 11 症例において、本剤に起因すると考えられる自・他覚症状の変化および臨床検査値の異常変動は認められなかった。

3. 症例呈示

症例 54 歳 男性 腎癌 (経皮動脈塞栓術前後)

3 か月前より血尿を認め、多発性肺転移を伴う左腎癌と診断され入院。血管造影において左腎下

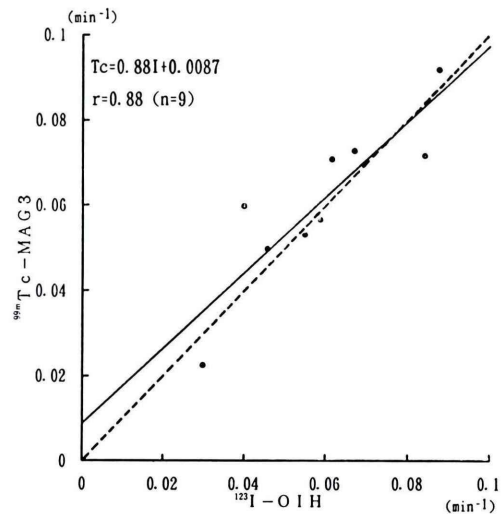


Fig. 1 Comparison of disappearance rate constants between $^{99m}\text{Tc-MAG3}$ (T_c) and $^{123}\text{I-OIH}$ (I).

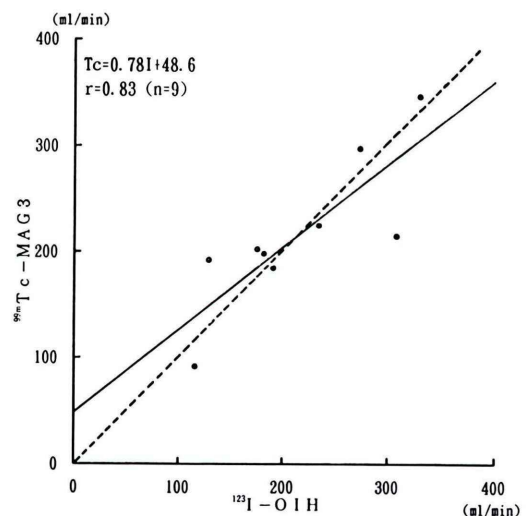


Fig. 2 Comparison of ERPF values evaluated by clearance method between $^{99m}\text{Tc-MAG3}$ (T_c) and $^{123}\text{I-OIH}$ (I).

極に腫瘍血管の増生と腫瘍濃染を認め、ethanol と gelfoam を用いた腎動脈の経皮動脈塞栓術 (TAE) を施行した。TAE 施行前後における $^{99m}\text{Tc-MAG3}$ の血流画像、経時画像およびレノグラムを Fig. 5 に示す。

TAE 施行前の投与後 19~21 秒の血流画像にお

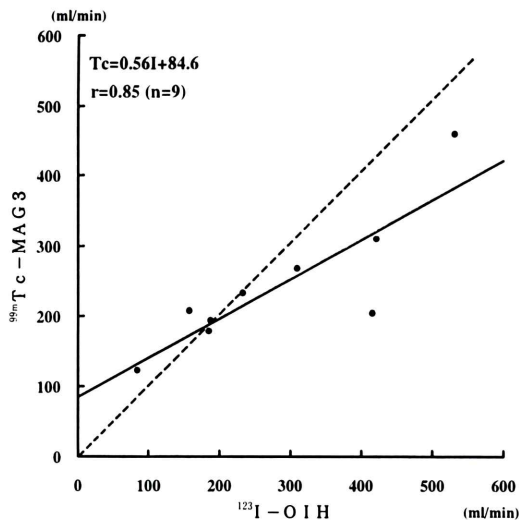


Fig. 3 Comparison of ERPF values evaluated by Schlegel's method between ^{99m}Tc -MAG3 (Tc) and ^{123}I -OIH (I).

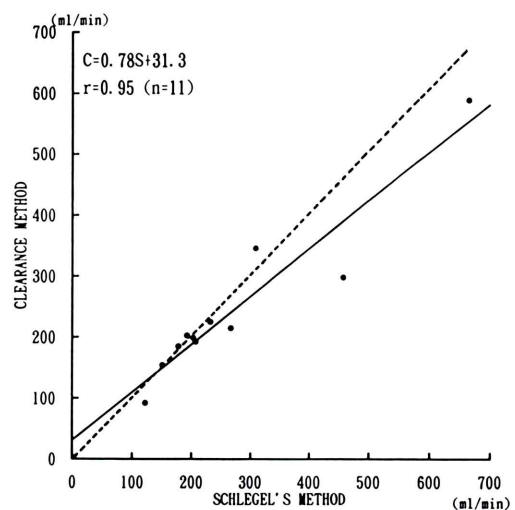


Fig. 4 Comparison of ERPF values using ^{99m}Tc -MAG3 between clearance method (C) and Schlegel's method (S).

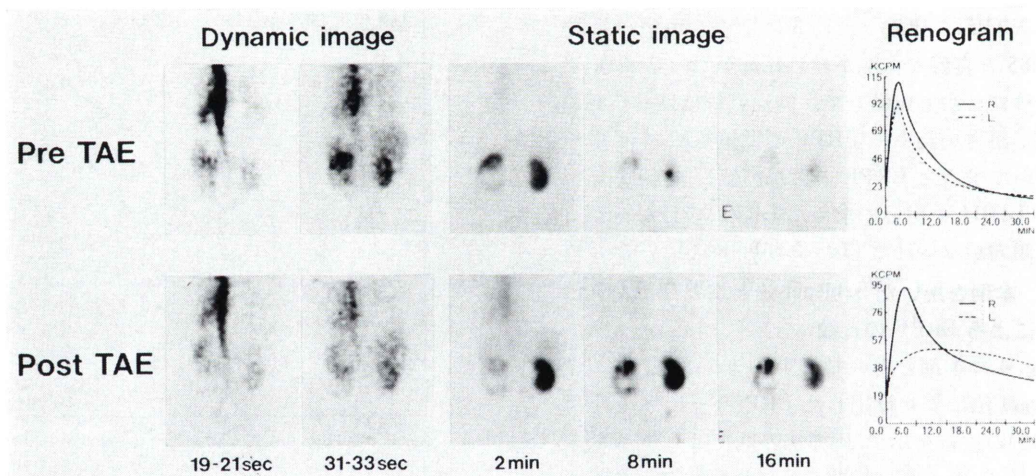


Fig. 5 The scintigrams and the renograms of a patient with left renal cell carcinoma. After the transcatheter arterial embolization (TAE), the blood flow and the accumulation of ^{99m}Tc -MAG3 to the left kidney decreased and the left renogram changed from normal to hypofunctional patterns due to the TAE.

いて、左腎において脾臓および右腎と同程度の均一な本剤の集積がみられ、腫瘍への血流が保たれていることが示唆されたが、投与後 30 秒以降では左腎下部の腫瘍が欠損として描出された。TAE 施行後では、同一時間の血流画像において、右腎

は脾臓と同程度の RI 集積がみられるが、左腎はほとんど描出されず、TAE により左腎の血流が著しく低下したことが示唆された。

経時画像は、TAE 前において腫瘍部への RI 集積はみられないが、左腎上極は右腎とほぼ同様の

RI の集積および排泄を示し、正常に機能していることが示唆された。TAE 後では、左腎上極で RI の取り込みが下極と同程度に低下し、また、排泄も緩徐となり、左腎全体の機能低下が示唆された。

レノグラムは以上のシンチグラム所見を反映し、TAE 前では両腎ともに正常パターンを示し、TAE 後では左腎は機能低下型を、また、右腎は若干のピークと排泄の遅延はみられるものの、ほぼ正常パターンを示した。

クリアランス法に基づいて本剤を用いて算出された ERPF は、TAE の施行前後において右腎では 106 ml/分から 100 ml/分と著変はないものの、左腎では 96 ml/分から 54 ml/分と著しく低下し、前述のシンチグラムおよびレノグラム所見と一致し、TAE の両腎への影響を示したものと考えられた。

IV. 考 察

^{99m}Tc -MAG3 は主に近位尿細管から分泌される ^{99m}Tc 標識腎動態シンチグラフィ用製剤として開発された製剤であり^{1~4)}、 ^{99m}Tc -MAG3 で求められた ERPF は OIH と良好な相関を示すことが報告されている^{5~7)}。

今回、われわれは共同研究者の菅らが開発した採血および投与量の測定を必要としないクリアランス法¹¹⁾に基づいて本剤を用いた ERPF の測定を試み、Schlegel 法と比較し、また同一患者において ^{123}I -OIH を用いた定量値とも比較した。

その結果、本剤および ^{123}I -OIH を用いてクリアランス法で求めた消失速度定数 (Fig. 1) および ERPF (Fig. 2)、ならびに Schlegel 法で算出された ERPF (Fig. 3) は両薬剤間で良好な相関がみられた。このように血中消失速度定数およびクリアランス、ならびに投与後早期の腎への集積を反映する指標が、いずれも両薬剤間で良好な相関を示したことから、本剤は ^{123}I -OIH と類似した薬物体内動態を示す放射性医薬品であり、また ^{123}I -OIH と相関の高い ERPF が簡便に測定できることが示された。

Schlegel 法は元来 ^{131}I -OIH を用いて、分布容積を被験者の身長と体重から算出し、レノグラムの初期のカウントから ERPF を算出する統計学的手法である⁵⁾。したがって、採血は不要であるが、核種が異なる ^{123}I -OIH や ^{99m}Tc -MAG3 を用いて ERPF を算出する際には、体内での吸収や散乱を考慮し、補正する必要がある。また、Tauxe ら^{6,7,9)} や Blaufox ら¹⁰⁾ が提唱した血中クリアランス法は放射性医薬品の血中クリアランスの測定に基づいた算出法のため、正確ではあるが、数回の採血が必要であり、測定手技が繁雑である。

一方、共同研究者の菅らが開発した放射性医薬品の心における時間一放射能曲線の 2-コンパートメントモデル解析による方法¹¹⁾ (クリアランス法) は、投与量を回帰式の時間 0 の値とし、また、分布容積を全循環血液量と仮定しており、採血や投与量の測定が不要である。 ^{123}I -OIH を用いた検討において本法で得られる消失速度定数は血清クレアチニン値と良好に相関し、また、ERPF も Schlegel 法で算出された ERPF とよく相関することから、簡便で信頼性の高い ERPF 算出法であることが示された。

今回の検討では、Schlegel 法で求めた本剤および ^{123}I -OIH の ERPF は相関係数は $r=0.85$ と良好であったものの $\text{Tc}=0.56\text{I}+84.6$ と勾配が小さく、ERPF が高値の領域では、本剤より ^{123}I -OIH の方が高値を示した (Fig. 3)。これは、 ^{123}I -OIH と本剤の間においても、前述のようにエネルギーの違いによる体内での吸収や散乱の差が影響したためと考えられる。また、 ^{123}I -OIH は、本剤と比較して、たん白結合が少なく、また、赤血球への結合が多いために分布容積が大きくなるが¹³⁾、 ^{123}I -OIH と本剤の分布容積を同一の値としたことも影響していると考えられる。

また、クリアランス法および Schlegel 法により求めた本剤の ERPF は相関係数 $r=0.95$ と良好な相関を示したが、 $C=0.78S+31.3$ と勾配が 1 よりやや小さく Schlegel 法で求めた ERPF の方が若干高値を示した (Fig. 4)。これは、すでに述べたように Schlegel 法では身長と体重から分布容積を

求めているが, $^{123}\text{I-OIH}$ と本剤では分布容積が異なり¹³⁾ さらに, 吸収・散乱の影響があるが, クリアランス法ではそれらの影響がない¹¹⁾ ことによるものと考えられる。

呈示症例で示したように, $^{99\text{m}}\text{Tc-MAG}_3$ により得られるシンチグラム所見は, TAE 施行前後における両腎の局所的な血流および機能の変化を詳細に捉え, また, クリアランス法で得られた ERPF もこれらの病態の変化をよく反映したものと考えられた。

V. 結 語

$^{99\text{m}}\text{Tc-MAG}_3$ は 2-コンパートメントモデル解析法および Schlegel 法による ERPF の検討から, $^{123}\text{I-OIH}$ と類似した体内動態を示した。また, 本剤は簡便で正確な ERPF の測定が可能であり, 画質の良好なシンチグラムが得られることから, 優れた腎動態シンチグラフィ用の放射性医薬品であると考えられる。

文 献

- 1) Muller-Suur R, Muller-Suur C: Glomerular filtration and tubular secretion of MAG_3 in the rat kidney. *J Nucl Med* **30**: 1986–1991, 1989
- 2) Fritzberg AR, Kasina S, Eshima D: Synthesis and biological evaluation of Technetium-99m MAG_3 as a hippuran replacement. *J Nucl Med* **27**: 111–116, 1986
- 3) Taylor A Jr, Eshima D, Fritzberg AR, Christian PE, Kasina S: Comparison of Iodine-131 OIH and Technetium-99m MAG_3 renal imaging in volunteers. *J Nucl Med* **27**: 795–803, 1986
- 4) Freeman LM: *Nuclear Medicine Annual* 1991, Raven Press, New York, 1991, pp. 1–34
- 5) Abdel-Dayem HM, Sadek S, Al-Bahar R, Sabha M, El-Sayed M: Comparison of Tc-99m mercaptoacetyltriglycine and I-131 orthoiodohippurate in determination of effective renal plasma flow (ERPF). *Nucl Med Commun* **10**: 99–107, 1989
- 6) Russell CD, Thorstad BL, Yester MV, Stutzman M, Dubovsky EV: Quantitation of renal function with Tc-99m MAG_3 . *J Nucl Med* **29**: 1931–1933, 1988
- 7) Muller-Suur R, Bois-Svensson I, Mesko L: A comparative study of renal scintigraphy and clearance with Technetium-99m- MAG_3 and Iodine-123-hippurate in patients with renal disorders. *J Nucl Med* **31**: 1811–1817, 1990
- 8) Schlegel JU, Hamway SA: Individual renal plasma flow determination in 2 minutes. *J Urol* **116**: 282–285, 1976
- 9) 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
- 10) Blaufox MD, Merrill JP: Simplified hippuran clearance: Measurement of renal function in man with simplified hippuran clearance. *Nephron* **3**: 274–281, 1966
- 11) 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, 1993
- 12) 藤田達士: 循環血液量. *呼吸と循環* **18**: 13–24, 1970
- 13) Bubeck B, Brandau W, Weber E, Kalble T, Parekh H, Georgi P: Pharmacokinetics of technetium-99m- MAG_3 in humans. *J Nucl Med* **31**: 1285–1293, 1990

Summary

The Estimation of Effective Renal Plasma Flow (ERPF) Based on Two Compartment Analysis Using ^{99m}Tc -Mercaptoacetyltriglycine (^{99m}Tc -MAG3)

Sang Kil Ha-KAWA, Yutaka SUGA, Hisao SATOU and Yoshimasa TANAKA

Department of Radiology, Kansai Medical University

The effective renal plasma flow (ERPF) of patients with renal-urinary disorders were estimated employing ^{99m}Tc -mercaptoacetyltriglycine (^{99m}Tc -MAG3) and a newly-developed clearance method which needs no blood sampling and is based on two-compartment fitting of the cardiac time-activity curves. In comparison with ^{123}I -ortho-iodohippurate (^{123}I -OIH) (n=9), the disappearance rate constants and ERPF values estimated by the clearance method and the ERPF values by Schlegel's method showed a good correlation between the two agents (r=0.88, r=0.83

and r=0.85, respectively). The ERPF values evaluated using ^{99m}Tc -MAG3 and the clearance method correlated well with those by Schlegel's method (n=11, r=0.95). These results suggest that ^{99m}Tc -MAG3 shows pharmacokinetics which are similar to those of ^{123}I -OIH and that it might be a useful diagnostic tool for estimating the ERPF in patients with renal disorders.

Key words: ^{99m}Tc -mercaptoacetyltriglycine (^{99m}Tc -MAG3), ^{123}I -ortho-iodohippurate (^{123}I -OIH), Effective renal plasma flow (ERPF), 2-compartment model analysis, Schlegel's method.