

〈原 著〉

2 コンパートメントモデル解析に基づく ^{99m}Tc -MAG₃ と ^{131}I -OIH の薬物動態の比較

秀毛 範至* 高塩 哲也* 佐藤 順一** 石川 幸雄**
 斎藤 泰博* 山本和香子* 油野 民雄* 水永 光博***
 金子 茂男*** 八竹 直*** 小川 裕二**** 菊池健次郎****
 笹嶋 唯博***** 久保 良彦*****

要旨 ^{99m}Tc -MAG₃, ^{131}I -OIH を同時投与した 50 例を対象に、血液中の両トレーサの時間放射能データをもとに 2 コンパートメントモデル解析を施行した。各モデルパラメータを両トレーサ間で比較した結果、血液を含む中心コンパートメントから血管外組織を含む末梢コンパートメントへの移行速度定数、分布容量、クリアランス(血漿クリアランス)において、 ^{131}I -OIH が ^{99m}Tc -MAG₃ に比し有意に大きい値($p < 0.01$)を示した。両トレーサ間での各パラメータの相関を検討した結果、いずれのパラメータ間にも有意な相関($p < 0.0002$)が認められ、特にクリアランスにおいて良好な相関($r = 0.891$, $p < 0.0001$)が認められた。しかし、クリアランス比(MAG₃/OIH)と血清クレアチニン濃度との間には有意な負の相関($r = -0.363$, $p < 0.01$)が認められ、クリアランスの相間に及ぼす影響は小さいものの、GFR 低下域ではクリアランス比が小さくなる傾向が示唆された。これらの結果から、 ^{99m}Tc -MAG₃ と ^{131}I -OIH の薬物動態は異なるものの、クリアランスにおいては良好な相関が認められ、 ^{99m}Tc -MAG₃ クリアランスは、 ^{131}I -OIH クリアランスに代わりうる腎機能指標であることが確認された。

(核医学 33: 513-520, 1996)

I. はじめに

^{99m}Tc 標識 MAG₃ (mercaptoacetyltriglycine) は、放射性ヨード標識 OIH (orthoiodohippurate) に代わる ^{99m}Tc 標識腎機能診断薬剤として Flitzberg らに

より開発された¹⁾。主として、近位尿細管から排泄され²⁾、その腎集積は腎血漿流量と尿細管機能に依存すると考えられる。同系の放射性薬剤として従来より用いられてきた ^{123}I もしくは ^{131}I 標識 OIH との比較では、血漿蛋白との結合、血球への移行率、腎での抽出率、糸球体濾過による排泄の割合、分布容量などが両トレーサ間で異なることが報告されている^{1~4)}。しかしながら、腎機能指標となるクリアランス値においては、MAG₃ は OIH に比し小さい値を示すものの、両者はよい相関を示し、MAG₃ クリアランスは OIH クリアランスに代わり得る腎機能指標と考えられている^{2~6)}。今回、われわれは ^{99m}Tc -MAG₃ と ^{131}I -OIH の同時投与後の血漿中の時間放射能濃度データをもとに 2 コンパートメントモデル解析を行い、ク

* 旭川医科大学附属病院放射線科

** 同 中央放射線部核医学部門

*** 同 泌尿器科

**** 同 第一内科

***** 同 第一外科

受付：8年2月23日

最終稿受付：8年3月8日

別刷請求先：旭川市西神楽4線6号3番地の11

(☎ 078)

旭川医科大学附属病院放射線科

秀毛範至

リアランスをはじめとする各種モデルパラメータに基づいて両トレーサの分布、排泄速度、分布容量などの薬物動態について比較した。また、両トレーサのクリアランス比と腎糸球体濾過量の指標である血清クレアチニン濃度との関連や、クリアランス比に及ぼす血漿蛋白濃度や、トレーサの血球移行の影響の有無を検討した。

II. 対象と方法

対象は、軽～中等度の腎機能異常が疑われ、 ^{99m}Tc -MAG₃腎シンチグラフィ施行時に同時に ^{131}I -OIH投与を行った50例(男性37例、女性13例)である。年齢は22～85歳に分布し、 61 ± 14 歳(平均土標準偏差)であった。血清クレアチニン値は0.5～2.2mg/dlに分布し、 0.96 ± 0.38 mg/dl(平均土標準偏差)であった。

方法は、 ^{99m}Tc -MAG₃標識用キット(第一ラジオアイソトープ研究所、東京)を用いて既報に従って調整した185～222MBqの ^{99m}Tc -MAG₃⁷⁾と5.4～7.4MBqの既標識の ^{131}I -OIH(第一ラジオアイソトープ研究所、東京)を右肘静脈より急速静注し、対側肘静脈より、静注後2, 4, 6, 10, 15, 20, 30, 44分に2mlずつ8点採血を行った。 ^{99m}Tc -MAG₃、 ^{131}I -OIHのシリンジは、それぞれデジタルキュリーメータ(IGC-2B, Aloka社、東京)と甲状腺摂取率測定装置(UTC-8形、島津製作所、京都)にて注射前後の放射能を測定し、ウェルカウンタとの更正のため、 ^{99m}Tc -MAG₃と ^{131}I -OIHの注射標準液も同時にそれぞれ放射能を測定した。各血液サンプルから血漿を遠心分離後、500μlずつ試験管に分注し、両トレーサの1,000倍希釈注射標準液とともに、翌日ウェルタイブシンチレーションカウンタ(auto well gamma system ARC-500, Aloka社、東京)にて ^{99m}Tc (エネルギーインドウ133～147keV)と ^{131}I (エネルギーインドウ272～433keV)の双方の放射能を測定した。両エネルギーインドウ間のクロストークは、注射標準液の両インドウにおける測定放射能からクロストークの割合を算出し、これを用いて補正した。得られた血漿中の放射能濃度(CPM/ml)と、注射

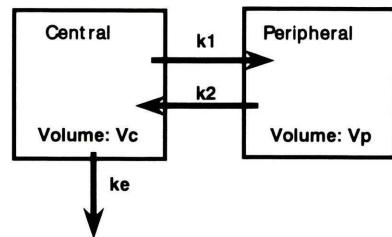


Fig. 1 Schematic representation of 2 compartment model with central elimination. k_1 and k_2 are inter-compartmental rate constants. k_e represents elimination rate constant.

前後のシリンジの放射能から計算された総投与放射能(CPM)から、各時間におけるトレーサ濃度(% injected dose/ml plasma)を各トレーサについて求めた。

解析モデルとして腎シンチグラフィ用薬剤によく用いられる2コンパートメントモデル(Fig. 1)を採用した^{8,9)}。血液を含む中心コンパートメントと血管外組織を代表する末梢コンパートメントとの2つのコンパートメントを考え、各コンパートメントをつなぐ移行速度定数を、中心から末梢(k_1)、末梢から中心(k_2)、中心コンパートメントからの排泄(k_e)の3つとし、これに中心コンパートメントの分布容量(V_c)、中心、末梢の両コンパートメントの総分布容量(V_{dss} : $V_c + V_p$)、血漿クリアランス(CL)を加えた6つのパラメータを評価の対象とした。このモデルにおける血漿中の放射能濃度($C(t)$)を表す理論式は、投与総量(ID)と上記モデルパラメータを用いて以下に示す2指數関数で与えられる(式1)。

$$C(t) = \frac{ID(k_2 - \alpha)}{V_c(\beta - \alpha)} e^{-\alpha t} + \frac{ID(k_2 - \beta)}{V_c(\alpha - \beta)} e^{-\beta t} \quad (\text{式 } 1)$$

(α, β は $s^2 - (k_1 + k_2 + k_e)s + k_2 \cdot k_e = 0$ のsの2解である)

式1において、右辺の第1項、第2項の係数をそれぞれ、A, Bとすると、それぞれの速度定数、分布容量ならびにクリアランス(CL)は、2指數関数中の定数であるA, B, α , β を用いて逆に計算することができる^{10,11)}。重み付き非線形最小2

乗法を用いて、血漿の8点の時間放射能濃度データを式1にあてはめ、A, B, α , β を決定し、これらを用いて各モデルパラメータを求めた。A, B, α , β の初期値はカーブストリッピングで求め、各データ点の重みとしては各測定データの2乗の逆数を用いた。今回検討したパラメータとその計算式を以下に示す(式2~7)。

$$k_2 \text{ (l/min)} = (A\beta + B\alpha)/(A + B) \quad (\text{式 } 2)$$

$$k_e \text{ (l/min)} = \alpha\beta/k_2 \quad (\text{式 } 3)$$

$$k_1 \text{ (l/min)} = \alpha + \beta - k_2 - k_e \quad (\text{式 } 4)$$

$$V_c \text{ (ml)} = ID/(A + B) \quad (\text{式 } 5)$$

$$V_{dss} \text{ (ml)} = (1 + k_1/k_2)V_c \quad (\text{式 } 6)$$

$$Cl \text{ (ml/min)} = ID/(A/\alpha + B/\beta) \quad (\text{式 } 7)$$

上記6つのモデルパラメータおよび、従来よりよく使用されている α , β から直接計算される半減時間($\alpha T_{1/2}$, $\beta T_{1/2}$)について、 ^{99m}Tc -MAG₃と ^{131}I -OIH間で平均値の差の有意性、ならびに相関の有意性を検討した。なお、分布容量、クリアランスに関しては、身長と体重から推定した体表面積¹²⁾で補正し、体表面積 1.73 m²あたりの値に換算してから検討した。

両トレーサの血球への移行を比較するために、対象例中14例については、上記方法にて、血液と血漿のそれぞれの%ID/mlを求める、以下の式(式8, 9)に基づいて、血球/血漿のトレーサの濃度比(Cbc/Cp)ならびに血球/血液のトレーサ存在比(Fbc)を算出した¹³⁾。式8, 9において、Cb, Cp, Cbc, Hは、それぞれ血液、血漿、血球中のトレーサ濃度、ヘマトクリット値を表す。

$$\frac{C_{bc}}{C_p} = \frac{H - 1 + (C_b/C_p)}{H} \quad (\text{式 } 8)$$

$$F_{bc} = \frac{H(C_{bc}/C_p)}{H(C_{bc}/C_p) - H + 1} \quad (\text{式 } 9)$$

^{99m}Tc -MAG₃と ^{131}I -OIHとのクリアランス比(MAG₃/OIH)と血清クレアチニン濃度、血漿蛋白濃度、ならびにトレーサの血球存在比との関連を検討するため、腎シンチグラフィ施行前後3日以

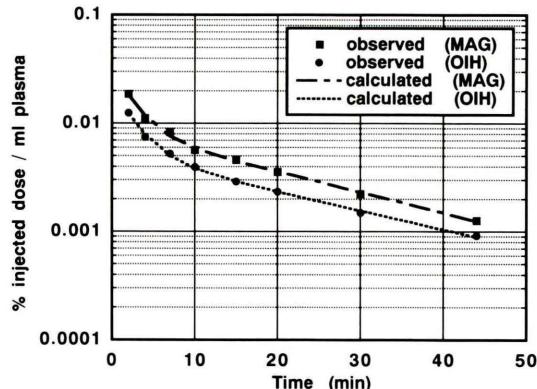


Fig. 2 Fitted example of time-concentration profiles of ^{99m}Tc -MAG₃(MAG) and ^{131}I -OIH (OIH) from 1 patient. Both profiles were fitted well to 2 exponential function.

Table 1 Mean and s.d. of each calculated parameter. Significant differences were found in k₁, V_c, V_{dss}, Cl, and $\alpha T_{1/2}$

Model parameters	Calculated values (mean \pm s.d., n=50)	
	^{99m}Tc -MAG ₃	^{131}I -OIH
k ₂ (l/min)	0.10 \pm 0.03	0.10 \pm 0.02
k _e (l/min)	0.09 \pm 0.03	0.09 \pm 0.03
k ₁ (l/min)	0.13 \pm 0.04	0.14 \pm 0.06**
V _c (ml/1.73 m ²)	3209 \pm 887	4776 \pm 1272**
V _{dss} (ml/1.73 m ²)	7003 \pm 1459	11015 \pm 2280**
Cl (ml/min/1.73 m ²)	272 \pm 99	418 \pm 144*
$\alpha T_{1/2}$ (min)	2.57 \pm 0.59	2.40 \pm 0.64*
$\beta T_{1/2}$ (min)	24.75 \pm 8.28	24.34 \pm 5.54

Significant difference (*p<0.05, **p<0.01)

内に実施された血液検査結果からの血清クレアチニン濃度、血漿蛋白濃度(総蛋白、アルブミン)、ならびに式8, 9より求めたFbcとクリアランス比(MAG₃/OIH)とのそれぞれの相関の有無を検討した。

各パラメータの平均値の比較、相関の有意性の検定は、それぞれ paired t test, F test を用い、危険率5%で検定した。

III. 結 果

血漿中の時間放射能濃度曲線を2指数関数にあてはめた結果、良好な近似が得られ、全例で A,

Table 2 Correlations of parameters between ^{99m}Tc -MAG₃ and ^{131}I -OIH. Correlation coefficients and corresponding p-values are summarized

Model parameters	Correlation coefficients between ^{99m}Tc -MAG ₃ and ^{131}I -OIH (n=50)	
k ₂ (1/min)	0.507	(p<0.0002)
k _e (1/min)	0.751	(p<0.0001)
k ₁ (1/min)	0.617	(p<0.0001)
V _c (ml/1.73 m ²)	0.831	(p<0.0001)
V _{dss} (ml/1.73 m ²)	0.773	(p<0.0001)
C _l (ml/min/1.73 m ²)	0.891	(p<0.0001)
$\alpha T_{1/2}$ (min)	0.533	(p<0.0001)
$\beta T_{1/2}$ (min)	0.588	(p<0.0001)

B, α , β を最小 2 乗解として得ることができた。あてはめ結果の一例を示す (Fig. 2)。各採血時間において、 ^{99m}Tc -MAG₃ の濃度の方が ^{131}I -OIH に比し高いものの、両者の時間放射能濃度曲線は平行して変化しているのがわかる。この傾向は全例に認められた。50 例についての各推定パラメータ値の平均と標準偏差、ならびに両トレーサ間での平均値の比較を行った結果を Table 1 に示す。有意な差が認められたのは、 $\alpha T_{1/2}$, k₁, V_c, V_{dss}, C_l で、 $\alpha T_{1/2}$ では、 ^{131}I -OIH の方が小さい値を示し ($p<0.05$), k₁, V_c, V_{dss}, C_l では、いずれも ^{131}I -OIH の方が大きい値を示した ($p<0.01$)。両トレーサ間で各パラメータについて相関を検討した結果を Table 2 に示す。いずれのパラメータにおいても有意な相関が認められた。最も良好な相関は、クリアランスにおいて認められ ($r=0.891$, $p<0.0001$)、 ^{99m}Tc -MAG₃ から ^{131}I -OIH のクリアランスを推定した場合の平均推定誤差は 66 ml であった (Fig. 3)。

14 例を対象に、両トレーサの血球／血漿濃度比 (Cbc/Cp), 血球存在比 (Fbc) の平均を求めた結果を Table 3 に示す。いずれも ^{131}I -OIH の方が有意に大きい値を示し ($p<0.001$)、血球への移行が ^{99m}Tc -MAG₃ に比し大であることが確認された。

両トレーサのクリアランス比 (MAG₃/OIH) と、血清クレアチニン濃度、血漿総蛋白、ならびにアルブミン濃度との相関を検討した結果を Fig. 4 に示す。クリアランス比と血清クレアチニン濃度と

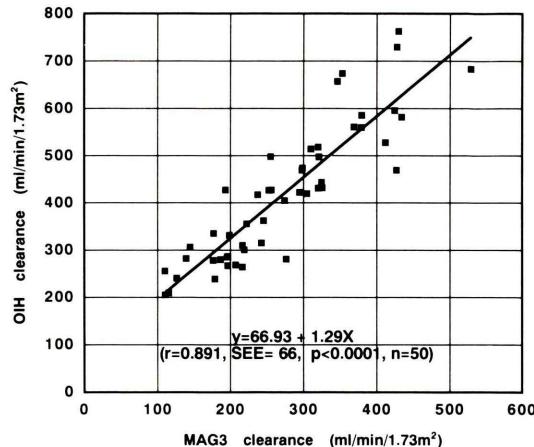


Fig. 3 Correlation between ^{131}I -OIH plasma clearance (OIH clearance) and ^{99m}Tc -MAG₃ plasma clearance (MAG₃ clearance). Fairly good correlation was found with correlation coefficient (r), 0.891 and standard error of estimate (SEE), 66 ml/min/1.73 m².

Table 3 Blood cell concentration to plasma concentration ratio (Cbc/Cp) and blood cell binding fraction (Fbc)

	^{99m}Tc -MAG ₃ (n=14)	^{131}I -OIH (n=14)
Cbc/Cp	0.06±0.02	0.29±0.01*
Fbc (%)	3.7±1.0	15.7±0.9*

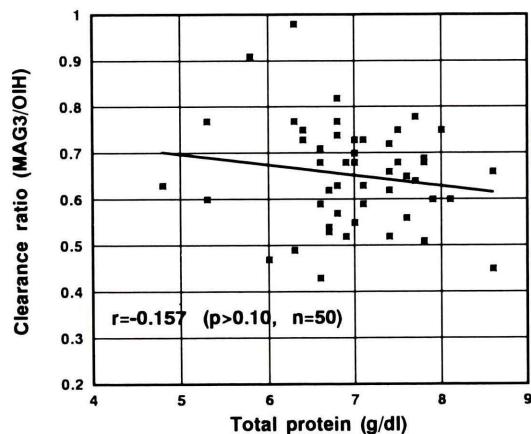
* Significant difference ($p<0.0001$)

の間に弱い負の相関が認められた。また血漿総蛋白、ならびにアルブミン濃度との間には有意な相関は認められなかった。クリアランス比と両トレーサの血球存在比 (Fbc) との間には、有意な相関は認められなかった。

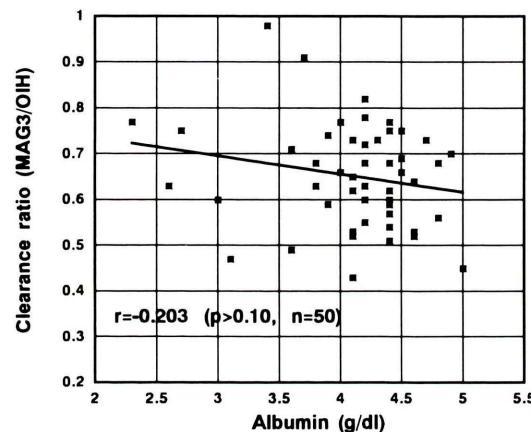
IV. 考 案

今回の解析に用いた血漿中時間放射能濃度データは、トレーサ投与後 44 分までの 8 点のデータであるが、Fig. 2 に示すごとく、2 指数関数の 2 つの相は、よく分離されており、非線形最小 2 乗法による曲線あてはめ結果においても全例で、A, B, α , β を決定可能であった。得られた $\alpha T_{1/2}$, $\beta T_{1/2}$ の値も (Table 1), Bubeck らの報告値³⁾, Prenan らの報告値¹⁶⁾ とほぼ同様の範囲内にある。

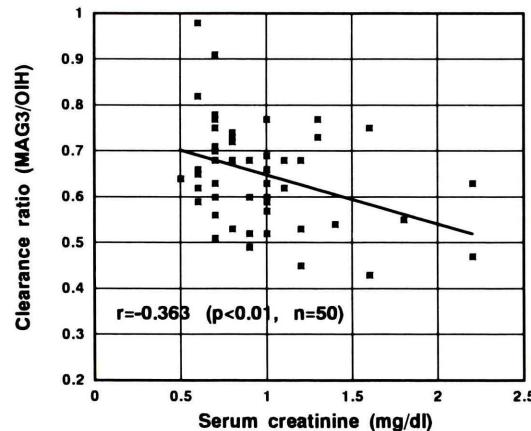
(1)



(2)



(3)



データ収集時間と推定クリアランス値の関連を検討した Taylor らの報告では、0-30 分と 0-180 分の結果では、小さいながら有意差が認められているが、0-60 分と 0-180 分の間では有意差は認められていない⁴⁾。また、0-30 分のデータでも ^{99m}Tc -MAG₃ と ^{131}I -OIH の薬物動態の相対的比較においては問題ないと報告している。以上のことから、今回の投与後 44 分までのデータに基づく解析結果に、過去の報告値との普遍性における問題はほとんどないと考える。

今回の結果から、 ^{99m}Tc -MAG₃、 ^{131}I -OIH の分布に関するパラメータを比較してみると、中心コンパートメントの分布容量 (Vc) は、体表面積補正した値の平均で、 ^{99m}Tc -MAG₃、 ^{131}I -OIH は、それぞれ $3147 \text{ ml}/1.73 \text{ m}^2$ 、 $4736 \text{ ml}/1.73 \text{ m}^2$ であり、 ^{99m}Tc -MAG₃ は体表面積と血漿量の相関式¹⁴⁾から推定した標準体表面積 (1.73 m^2) に対応する推定血漿量 ($2802 \text{ ml}/1.73 \text{ m}^2$) に近い値を示し、中心コンパートメントはほぼ血漿に一致すると考えられた。これに対して ^{131}I -OIH の Vc は ^{99m}Tc -MAG₃ の約 1.5 倍を呈し、明らかに推定血漿量よりも大きい値を示した。また、Vdss や、中心コンパートメントから末梢コンパートメントへの移行速度 (k1) も、差は小さいながらも ^{131}I -OIH の方が有意に大きい値を示し、これらの結果は、 ^{131}I -OIH の方が ^{99m}Tc -MAG₃ に比し、血漿外組織分布容量が大きく、また血漿中から血漿外組織への移行が速いことを示している。これらの両トレーサーの分布様式の差については、 ^{131}I -OIH が、 ^{99m}Tc -MAG₃ に比し血球への移行分画が大きいこと、血漿蛋白との結合分画が ^{99m}Tc -MAG₃ に比し小さいことの 2 点が主な原因と推定される^{2,3)}。

排泄に関するパラメータでは、中心コンパート

Fig. 4 Correlation between clearance ratio (MAG₃/OIH) and total protein (1), albumin (2), serum creatinine (3). No statistically significant correlation was found between clearance ratio and plasma protein level. Weak but statistically significant correlation was found between clearance ratio and serum creatinine.

メントからの排泄率(ke)は、両トレーサ間で有意な差を認めなかった。 ke は、中心コンパートメントの分布容量(V_c)に対するクリアランスの比(Cl/V_c)で与えられ、クリアランスは、腎血漿流量(RPF)にトレーサの腎における抽出率(EF)を乗じたものである。これらの関係から、 ke は、 $RPF \cdot EF/V_c$ で与えられる。ここで、 ke に差が認められなかっただ点から、 EF/V_c が両トレーサ間で有意差がないことが示唆される。すなわち、 $^{99m}\text{Tc}-\text{MAG}_3$, $^{131}\text{I}-\text{OIH}$ 間のEFと V_c の比が等しいために、 EF/V_c が両トレーサ間で差を示さず、 ke に有意差が認められなかっただと考えられる。

実際に臨床上、汎用されている腎機能指標はクリアランスであるが、両トレーサのクリアランスは値は異なるものの、良好な相関が認められた。 $^{99m}\text{Tc}-\text{MAG}_3/^{131}\text{I}-\text{OIH}$ のクリアランス比は、今回の検討では 0.65 ± 0.11 (平均土標準偏差)であった。過去の報告では、 $0.5 \sim 0.7$ 付近に分布し^{2~4, 15~17}、今回のわれわれの結果もほぼこの範囲にある。このクリアランス比は両トレーサの腎におけるEF(extraction fraction)の比と等価と考えられるが、EF比が種々の要因に影響されず、腎血流の低域から高域まで保たれれば、 $^{99m}\text{Tc}-\text{MAG}_3$ は全く $^{131}\text{I}-\text{OIH}$ の代用として使用可能である。このクリアランス比に影響を及ぼすと考えられる因子には、各トレーサの蛋白結合率、血漿蛋白濃度、血球存在比、腎血流、糸球体濾過量(GFR)、糸球体濾過分画などが考えられる。今回、これらの要因のうち、GFRの指標としての血清クレアチニン濃度、血漿蛋白濃度、両トレーサの血球存在比との相関を検討したが、血漿蛋白濃度や、血球存在比とクリアランス比との間には有意な相関は認められなかっただ。両トレーサ間で、血漿蛋白との結合、血球への移行は異なるものの、これらの要因はクリアランス比には影響しないことが示された。

クリアランス比と血清クレアチニン濃度との間には弱いながらも有意な相関が認められた。血清クレアチニン濃度はGFRの指標と考えられるが、 $^{99m}\text{Tc-DTPA}$ を用いた検討では、RPFに対するGFRの比率($^{99m}\text{Tc-DTPA}$ のEF)とGFRとの間に

は有意な負の相関が存在し、GFR低下域では、相対的にRPFに対するGFRの比率が増大することが示唆されている¹⁸。一方、 $^{131}\text{I}-\text{OIH}$, $^{99m}\text{Tc}-\text{MAG}_3$ のクリアランスに占める糸球体濾過に依存する分画は、それぞれ27, 11%と報告されており²、 $^{131}\text{I}-\text{OIH}$ の方が大きい。今回、血清クレアチニン濃度の上昇(GFRの低下)により、クリアランス比(MAG_3/OIH)が小さくなる傾向が認められたのは、 $^{99m}\text{Tc}-\text{MAG}_3$ クリアランスの方がGFRに依存する分画が小さいために、GFR低下域では $^{131}\text{I}-\text{OIH}$ クリアランスに比し相対的により低下が大きくなるためかもしれない。

血清クレアチニン濃度とクリアランス比の回帰直線(Fig. 4(3))から、血清クレアチニン濃度上昇に伴うクリアランス比の低下は、今回検討した血清クレアチニン濃度範囲では約0.7から約0.5程度であった。これは報告されているクリアランス比の範囲内の動きである。このことから、 $^{99m}\text{Tc}-\text{MAG}_3$ クリアランスから $^{131}\text{I}-\text{OIH}$ クリアランスを推定する場合、このクリアランス比の低下に起因する誤差は、全体の推定誤差に比し小さいと考えられる。したがって、 $^{99m}\text{Tc}-\text{MAG}_3$ クリアランスから絶対値として $^{131}\text{I}-\text{OIH}$ クリアランス値を推定し腎機能評価に用いる場合には、このクリアランス比の低下は、さほど問題にならないであろう。

GFRとクリアランス比の関連については、Kengenらの14例の検討ではGFR, filtration fractionとクリアランス比との間には有意な相関はないと報告されており¹⁹、われわれの結果とは異なる。GFR低下域におけるクリアランス比の低下に関しては、中等度以上の腎機能障害患者を中心に対象例を増やし、GFRの同時測定を含めて今後さらに検討を加える必要があろう。

V. まとめ

$^{99m}\text{Tc}-\text{MAG}_3$, $^{131}\text{I}-\text{OIH}$ の血中時間放射能データをもとに両者の薬物動態を2コンパートメントモデル解析した結果、以下の結果を得た。

- 1) 分布に関するパラメータを検討した結果、 $^{99m}\text{Tc}-\text{MAG}_3$ の中心コンパートメントの分布容量

は、推定血漿量にはほぼ等しかった。これに対し 131 I-OIH は、 99m Tc-MAG₃ の約 1.5 倍の有意に大きい分布容量を示した。また、 131 I-OIH の方が中心コンパートメントから、末梢コンパートメントへの移行速度定数が有意に大きい値を示した。いずれのパラメータも両トレーサ間で有意な相関を認めた。

2) 排泄に関するパラメータでは、排泄率には両トレーサ間で有意な差は認められなかった。クリアランスは 131 I-OIH の方が 99m Tc-MAG₃ に比し大きい値を示したが、両トレーサ間で良好な相関が認められた ($r=0.891$, $p<0.0001$)。

3) 両トレーサのクリアランス比と、血漿蛋白濃度、血清クレアチニン濃度、トレーサの血球存在比との相関を検討した結果、血漿蛋白濃度、血球存在比との間には有意な相関は認められなかつたが、血清クレアチニン濃度との間に弱いながらも有意な負の相関 ($r=-0.363$, $p<0.01$) が認められた。

謝辞：本研究の一部は、平成 7 年度文部省科学研究費補助金(課題番号 07770715)を用いて行われたことを付記し、謝意を表します。

文 献

- 1) 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
- 2) Eshima D, Taylor AJ: Technetium-99m (99m Tc) mercaptoacetyltriglycine: update on the new 99m Tc renal tubular function agent. *Semin Nucl Med* **22**: 61–73, 1992
- 3) Buback B, Brandau W, Weber E, Kalble T, Parekh N, Georgi P: Pharmacokinetics of technetium-99m-MAG₃ in humans. *J Nucl Med* **31**: 1285–1293, 1990
- 4) Taylor AJ, Eshima D, Fritzberg AR, Christian PE, Kasina S: Comparison of iodine-131 OIH and technetium-99m MAG3 renal imaging in volunteers. *J Nucl Med* **27**: 795–803, 1986
- 5) Taylor AJ, 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
- 6) Itoh K, Tsukamoto E, Kakizaki H, Nonomura K, Furudate M: Comparative study of renal scintigraphy with 99m Tc-mercaptoacetyltriglycine and 123 I-orthoiodohippurate. *Nucl Med Commun* **14**: 644–52, 1993
- 7) 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
- 8) Sapirstein LA, Vedit DG, Mandel MJ, Hanusek G: Volumes of distribution and clearances of intravenously injected creatinine in the dog. *Am J Physiol* **181**: 330–336, 1955
- 9) Blaufox MD: Compartmental analysis of the radio-renogram and kinetics of 131 I-hippuran. *Progr Nucl Med* **2**: 107–124, 1972
- 10) Gibaldi M, Perrier D: *Pharmacokinetics*, Marcel Dekker, INC., New York, 1982, pp. 84–89
- 11) Rowland M, Tozer TN: *Clinical pharmacokinetics: concepts and applications*, Lea & Febiger, 1989, pp. 297–307
- 12) Haycock GB, Schwartz GJ, Wisotsky DH: Geometric method for measuring body surface area: a height-weight formula validated in infants, children, and adults. *J Pediatr* **93**: 62–661111, 1978
- 13) Rowland M, Tozer TN: *Clinical pharmacokinetics: concepts and applications*, Lea & Febiger, 1989, pp. 476–477
- 14) Dissmann T, Gotzen R, Neuber K, Offermann B, Schwab M: Erythrocyte and plasma volume as well as the relationship between body hematocrit and venous hematocrit in various stages of essential and renovascular hypertension. *Klin Wschr* **49**: 915–927, 1971
- 15) Jafri RA, Britton KE, Nimmon CC, Solanki K, Al-Nahhas A, Bomanji J, Fettich 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
- 16) Prenen JA, de Klerk JM, van het Schip AD, van Rijk PP: Technetium-99m-MAG3 versus iodine-123-OIH: renal clearance and distribution volume as measured by a constant infusion technique. *J Nucl Med* **32**: 2057–2060, 1991
- 17) Russell CD, Thorstad B, Yester MV, Stutzman M, Baker T, Dubovsky EV: Comparison of technetium-99m MAG3 with iodine-131 hippuran by a simultaneous dual channel technique. *J Nucl Med* **29**: 1189–1193, 1988
- 18) Aburano T, Shuke N, Yokoyama K, Matsuda H, Takayama T, Michigishi T, et al: Renal perfusion with Tc-99m DTPA-simple noninvasive determination of extraction fraction and plasma flow. *Clin Nucl Med* **18**: 573–577, 1993
- 19) Kengen RA, Meijer S, Beekhuis H, Piers A:

Technetium-99m-MAG₃ clearance as a parameter of effective renal plasma flow in patients with protein-

uria and lowered serum albumin levels. J Nucl Med 32: 1709-1712, 1991

Summary

Pharmacokinetics of ^{99m}Tc-MAG₃ and ¹³¹I-OIH: Comparative Study Based on 2 Compartment Model Analysis

Noriyuki SHUKE*, Tetsuya TAKASHIO*, Junichi SATO**, Yukio ISHIKAWA**, Yasuhiro SAITO*, Wakako YAMAMOTO*, Tamio ABURANO*, Mitsuhiro MIZUNAGA***, Shigeo KANEKO***, Sunao YACHIKU***, Yuji OGAWA****, Kenjiro KIKUCHI****, Tadahiro SASAJIMA***** and Yoshihiko KUBO*****

*Department of Radiology, **Central Radiology Service, ***Department of Urology,

****First Department of Internal Medicine, *****First Department of Surgery,

Asahikawa Medical College Hospital

We studied 50 patients with mild to moderate renal dysfunction to compare pharmacokinetics of ^{99m}Tc-MAG₃ with that of ¹³¹I-OIH. After simultaneous bolus injection of both ^{99m}Tc-MAG₃ and ¹³¹I-OIH, 8-point venous blood sampling was performed from 2 to 44 min post injection. Aliquotted plasma samples were counted for radioactivity along with the injected standard to obtain % injected dose/ml plasma for each tracer. Using obtained time-concentration data, classical 2 compartment model analysis was performed for both tracers to obtain various pharmacokinetic parameters, including distribution volumes (Vds), inter-compartmental rate constants, and plasma clearance. In these parameters, Vd of central compartment, Vd at steady state, central to peripheral inter-compartmental rate constant, and plasma clearance were significantly

larger for ¹³¹I-OIH. In all parameters, significant correlation was found between ^{99m}Tc-MAG₃ and ¹³¹I-OIH. The best correlation was seen in plasma clearance ($r = 0.891$, $p < 0.0001$). Plasma clearance ratio (^{99m}Tc-MAG₃/¹³¹I-OIH), however, showed weak but significant negative correlation with serum creatinine, although this correlation was not likely to affect the overall correlation of clearance between ¹³¹I-OIH and ^{99m}Tc-MAG₃.

From these results, we confirmed that ^{99m}Tc-MAG₃ clearance could be used as an alternative to ¹³¹I-OIH clearance, although pharmacokinetic behavior of ^{99m}Tc-MAG₃ was not exactly the same as that of ¹³¹I-OIH.

Key words: ^{99m}Tc-MAG₃, ¹³¹I-OIH, Pharmacokinetics.