

《総 説》

腎臓核医学における定量的腎機能解析法

——クリアランス、摂取率および通過時間——

伊 藤 和 夫*

要旨 腎臓核医学検査は腎臓の形態情報と機能情報を同時に評価できる方法である。腎機能に関しては、すでに様々な定量法が報告されている。それらは採血および採尿による方法と、体外計測法と大きく二分される。採血法は精度および再現性の高い方法であるが、手技が多少複雑であり、日常検査法として必ずしも適した方法ではない。一方、体外計測法は手技が簡便でかつ検査終了と同時に腎機能を評価でき、日常検査法として適している。しかし、その診断精度が低いのが問題とされている。本論文ではこれまでに報告されている定量的腎機能評価法の特徴に関して概説した。

(核医学 34: 53-58, 1997)

1. はじめに

腎臓の主たる機能は、生体内で代謝された産物と過剰な水分を尿として体外に排泄することである。このような腎固有の機能状態を評価するためには、これまで様々な検査法が開発されてきた。尿および血液の生化学的検査は最も簡便で、腎疾患の診断に第一に選択される臨床検査である。一方、経静脈性腎盂造影、超音波断層法(US)あるいはCTスキャンなどの画像診断も腎疾患の診断には欠くことができない重要な検査法である。

放射性医薬品を用いた腎臓核医学検査の特徴は、画像診断法の一つとして腎臓の形態診断情報と、糸球体濾過率(GFR)あるいは尿細管分泌能などの限定した腎機能情報を同時に評価できる点で

ある。特に、核医学検査に期待されるのは腎機能の定量的解析である。USあるいはCTスキャンの進歩によって腎臓の形態診断の精度は著しく向上したが、腎機能の定量的評価は依然として困難である。したがって、本論文では、これまで報告されている腎機能の様々な核医学的定量的評価法の特徴に関して概説した。

2. 検査法の分類

これまで報告されている腎機能の定量的評価法は、大きく二つに分類される。一つは採血あるいは採尿を必要とする方法であり、他の一つは体外計測法である(Table 1)。

2.1. 古典的腎機能評価法—持続注入法¹⁾

血液中に存在する様々な代謝産物を体外に尿として排泄する腎の本来の機能はクリアランスで表現され、クリアランスは下記の式で求められる。

$$Cx (\text{ml}/\text{min}) = Vx \cdot Ux/Px$$

Cx : 物質 X のクリアランス (ml/min)

Vx : 一定時間内の尿量 (ml/min)

Ux : 一定時間内に排泄された尿中濃度 (mg/ml)

Px : 血液中の濃度 (mg/ml)

第6回 AOCNMB および第36回日本核医学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。

* 北海道大学医学部核医学講座

受付: 8年12月11日

別刷請求先: 札幌市北区北15条西7丁目 (〒060)
北海道大学医学部核医学講座

伊 藤 和 夫

血漿内に含まれる代謝産物は様々で、指標とする物質によりクリアランス値は異なる。腎機能を代表するクリアランスは糸球体から濾過されるイヌリンあるいは^{99m}Tc-DTPAを用いて算出される糸球体濾過率(GFR)と、近位尿細管より排泄されるパラアミノ馬尿酸(PAH)あるいは放射性ヨード標識馬尿酸(OIH)を用いて得られる有効腎血漿流量(ERPF)である。^{99m}Tc-MAG3はOIH同様近位尿細管から尿中に排泄されるため、その腎クリアランスはERPFを表すことになる。しかし、一回循環での腎除去率が60%前後と低いことから²⁾、眞の腎血漿流量よりかなり低い値となる。そのため、ERPFに替わる尿細管除去能(tubular extraction rate: TER)³⁾という概念で表される場合もある。

持続注入法は腎クリアランスの唯一の算出法で、検査データの信頼性が最も高く、腎機能の“gold standard”となる。しかし、手技的に煩雑であるため研究を目的とした場合以外、臨床的に用いられる機会はきわめて少ない。

2.2. 2-compartment法^{1,4,5)}

この方法の基本的概念は、血液内に投与されたOIHあるいは^{99m}Tc-DTPAは生体内では血管内と血管外の2つのコンパートメントに分布し、その血液内濃度は腎臓からの排泄にのみ依存するとする考え方である(Fig. 1)。理論的背景に関しては省略するが、血液濃度曲線とモデル解析の結果から2次指数曲線の係数の値が決定され、下記の式に代入することで血液クリアランスが算出される。

$$Cx = ID \cdot a \cdot b / (A \cdot b + B \cdot a)$$

この方法は先に記した持続注入法と比較して、採血だけが必要とされる点で多少手技的に簡便である。診断精度は採血回数に依存し、最低6回の採血が必要とされている。採血の時間は^{99m}Tc-DTPAでは最低3~4時間、一方、血液濃度の低下が速やかなOIHや^{99m}Tc-MAG3では1~2時間が必要とされている⁶⁾。この方法は新しい放射性医薬品が開発された場合の血液クリアランスを算出

Table 1 Classification of techniques for quantification of renal function

Blood and/or Urine Sampling Methods

1. Steady state—constant infusion
2. Single injection
 - a. multiple blood sampling
 - 1) 2-compartment model
 - 2) single compartment model
 - 3) Stewart-Hamilton principle
 - b. single blood sampling

External Counting Methods

1. Transit time
2. Renal uptake (per injected dose)

Combined Sampling and Counting Methods

1. 1- or 2-compartment model

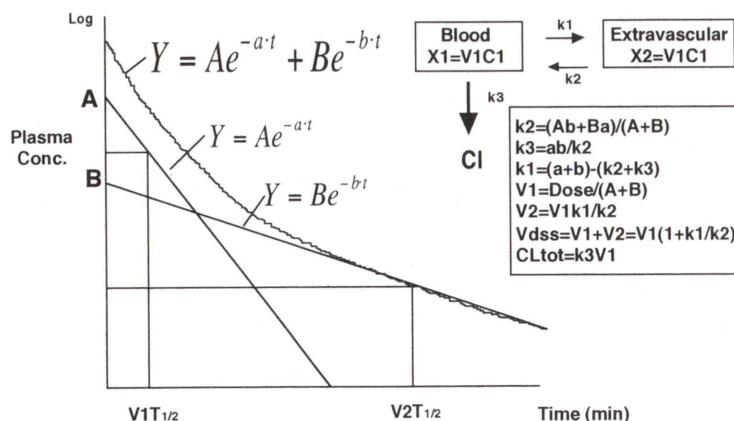


Fig. 1 Two exponential curve fitting of blood time-activity curve in 2-compartment model.

Table 2 Algorithm for calculation of plasma clearance by single blood sample technique

Reporter	Radioagents	Sampling time (min)	Algorithm
Fawdry et al ⁹⁾	^{99m} Tc-DTPA	180	GFR=31.94(V180+16.92) ^{0.5} -161.7
Constable et al ¹¹⁾	⁵¹ Cr-EDTA	180	GFR=24.5(V180-6.2) ^{0.5} -67
Ham et al ¹⁰⁾	^{99m} Tc-DTPA	120	GFR=2.602V120-0.273---(*)
Tauxe et al ⁸⁾	¹³¹ I-OIH	44	ERPF=1126.20[1-e ^{-0.080(V44-7.80)}]
Russell et al ¹²⁾	^{99m} Tc-MAG3	44	ERPF=632[1-e ^{-0.0138(V44-6.33)}]
Bubeck et al ¹³⁾	^{99m} Tc-MAG3	20-50	TER=-517e ^{-0.011t} +295e ^{-0.016t} ln(Vt)
Piepsz et al ¹⁴⁾	^{99m} Tc-MAG3	35	ERPF=665.89/V35-1.89 ---(*)

Vn=(ID/Ct/1L)/(L), (*): for children

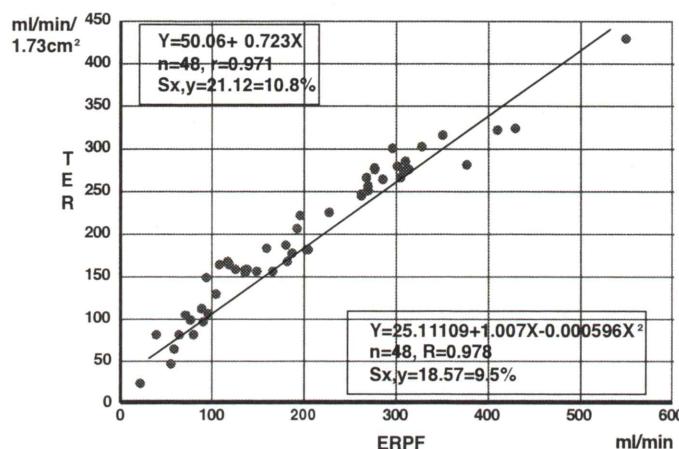


Fig. 2 Correlation between effective renal plasma flow (ERPF) estimated by Russell's algorithm and tubular extraction rate (TER) estimated by Bubeck's algorithm in single blood sample method.

する方法として定着しているが、採血回数が多いために実際の臨床検査に応用されることは持続注入法同様に稀である。

2.3. 一回採血法

Tauxe ら^{7,8)}は OIH の 1 回静注後、一定時間に採血した血漿濃度と腎機能 (ERPF) との間に一次指數関数式 $A[1-e^{-ax}]$ が成り立つことを経験的に見いだした。その後、^{99m}Tc-DTPA^{9,10)}、⁵¹Cr-EDTA¹¹⁾、^{99m}Tc-MAG3^{12,13)} の各薬剤で検討され、現在までに一回採血による腎機能定量法が報告されている (Table 2)。

この方法は採血法としては総腎機能を量化する上で最も簡便で、臨床的な実用性も高い。しかし、どのアルゴリズムを用いても同じ値が算出さ

れるわけではない点に留意する必要がある。われわれは ^{99m}Tc-MAG3 の代表的な一回採血法である Russell¹²⁾ と Bubeck¹³⁾ の方法で算出される ERPF について検討した。その結果、両者はきわめて良好な相関を示すが、Russell 法では ERPF が高く算出された (Fig. 2)。

3. 体外計測法

腎臓核医学検査の最も代表的な計測法はレノグラムに代表される体外計測法であろう。レノグラム作製に関連する計測装置はプローベ型から gamma カメラに、記録装置はアナログ記録計からコンピュータ処理に変化している¹⁵⁾。レノグラムを基本とする機能パラメータは時間とカウントとに関

Table 3 Regression equation between renal uptake (%ID) and clearance parameters

Reporters	Radioagents	Sampling time	Algorithms
Schlegel et al ¹⁹⁾	¹³¹ I-OIH	1~2 min	ERPF=(Cr.1×Y ²)/ID×100
Gates et al ²⁰⁾	^{99m} Tc-DTPA	2~3 min	GFR=9.81272×%ID-6.82519
Authors ²²⁾	^{99m} Tc-DTPA	2~3 min	GFR=13.15×%ID ^{0.787}
Authors	^{99m} Tc-MAG3 (adult) (children) ²³⁾	1.5~2.5 min 1~2 min	ERPFb=12.218×%IDb-67.337 ERPFs=11.621×%IDs-21.579 ERPFb=20.373×%IDb-98.509 ERPFs=19.917×%IDs-43.799

Y: renal depth, ERPFb: both kidney, ERPFs: single kidney, ID: injected dose

連した二つのパラメータに分けることができる¹⁶⁾.

3.1. 通過時間^{17,18)}

レノグラムの時間パラメータとしては注射から最大カウントに達するまでの時間(T_{max})と最大カウントが半減するまでの時間($T_{1/2}$)が最も知られている。一方、deconvolution(重畠積分)解析法では腎臓の通過時間が算出され、算出された平均通過時間は腎実質機能を反映する信頼性の高いパラメータとされている。一般的に、腎機能の低下に伴い通過時間は延長する。

この方法の利点は、解析結果に腎の幾何学的影響や関心領域の大きさの影響を受けにくいことである。しかし、いずれの時間パラメータも、GFRあるいはERPFに対応する値として求めることはできないのが問題である。

3.2. カウントを基本とした解析法^{19~23)}

^{99m}Tc-DTPAあるいは^{99m}Tc-MAG3の腎臓への集積と排泄は腎機能に依存する。したがって、投与後一定時間内の腎臓の摂取率(腎臓のカウント数/全投与量)は腎機能を反映したパラメータとして利用することができる。この摂取率(%ID)は以下の式で算出される。

$$\% \text{ ID} = (\text{Cr}/e^{-\lambda d t} + \text{Cl}/e^{-\lambda d l})/\text{ID} \times 100 (\%)$$

CrおよびClは左右腎の一定時間内のバックグラウンドを補正した正味カウント数で、 $e^{-\lambda d t}$ および $e^{-\lambda d l}$ はそれぞれの腎臓の深さに対応する組織吸収補正項である。 λ は線吸収係数で、^{99m}Tcの140 KeVの生体内(水)の値は0.15であるが、実際に

Accuracy & Reproducibility

• Steady-state Infusion

- Multiple Blood Sampling
- Single Blood Sampling
- External Counting
- Laboratory Tests

Applicability & Practicability

Fig. 3 Relationship between accuracy and practicability in quantitative methods on renal function.

は0.1から0.15までの範囲で使用されている。IDは空气中で計測した全投与量で、注射器の投与前と投与後の計数値の差から算出される。腎摂取率の算出は^{99m}Tc-DTPAおよび^{99m}Tc-MAG3とも投与後1分から3分までの間の1分間のカウント数が用いられている。腎摂取率(%ID)からGFRあるいはERPFを算出するにはさらに摂取率とそれらの腎機能パラメータとの回帰式が必要で、Table 3にこれまで報告されている代表的な回帰式を記載した。

本検査法の特徴は1)採血を必要としないため、検査がきわめて簡便である。2)検査終了と同時に腎機能の解析が可能である。3)総腎機能と分腎機能を同時に評価できる。一方、計測誤差が採血法に比較して大きいことが欠点とされている。

4. まとめ

腎臓核医学における定量的腎機能解析法に関して概説した。日常検査法としての定量的腎機能評

価法は精度が高く、簡便でかつ実用的な方法が最も推奨される。しかし、各検査法の精度と実用性あるいは簡便性とは反比例の関係にある（Fig. 3）。現時点では、様々な要因を加味して、総腎機能は一回採血法、分腎機能は体外計測法が最適と考えられる。しかし、この検査でないといけないといった決まりはない。大切なことは、各検査の特徴を理解し、その施設に適した検査方法を選択することであろう。

文 献

- 1) Cohen ML: Radionuclide clearance techniques. *Semin Nucl Med* **4**: 23–38, 1974
- 2) Eshima D, Fritzberg AR, Taylor A Jr: 99m Tc renal tubular function agents: current status. *Semin Nucl Med* **20**: 28–40, 1990
- 3) Bubeck B, Piepenburg R, Grethe U, Ehrig B, Hahn K: A new principle to normalize plasma concentration allowing single-sample clearance determinations in both children and adults. *Eur J Nucl Med* **19**: 511–516, 1992
- 4) 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
- 5) Dubovsky EV, Russell CD: Quantitation of renal function with glomerular and tubular agents. *Semin Nucl Med* **12**: 308–329, 1982
- 6) Bubeck B: Methodology: quantitative evaluation of clearance. Murary IPC, Ell PJ edited in “Nuclear Medicine in Clinical Diagnosis and Treatment (vol 1),” Churchill Livingstone, London, 1994, pp. 229–239
- 7) Tauxe WN, Maher FT, Taylor WF: Effective renal plasma flow: estimation from theoretical volume of distribution of intravenously injected 131 I-orthoiodohippurate. *Mayo Clin Proc* **46**: 524–531, 1971.
- 8) Tauxe WN, Dubovsky EV, Kidd TE: Comparison of measurement of effective renal plasma flow by single sample and plasma disappearance slope/volume methods. *Eur J Nucl Med* **9**: 443–445, 1984
- 9) Fawdry RM, Gruenewald SM: Three-hour volume of distribution method: an accurate simplified method of glomerular filtration rate measurement. *J Nucl Med* **28**: 510–513, 1987
- 10) Ham HR, Piepsz A: Estimation of glomerular filtration rate in infants and in children using a single-plasma sample method. *J Nucl Med* **32**: 1294–1297, 1991
- 11) Constanble AR, Hussein MM, Albrecht MP, et al: Single sample estimates of renal clearances. *Br J Urol* **51**: 84–87, 1978
- 12) Russell CD, Taylor A, Eshima D: Estimation of technetium-99m-MAG3 plasma clearance in adults from one or two blood samples. *J Nucl Med* **30**: 1955–1959, 1989
- 13) 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
- 14) Piepsz A, Gordon I, Hahn K, et al: Determination of the technetium-99m-mercaptoacetyltriglycine plasma clearance in children by means of a single blood sample: multicentre study. *Eur J Nucl Med* **20**: 244–248, 1993
- 15) Britton KE, Brown NJG, Nimmon CC: Clinical renography: 25 years on. *Eur J Nucl Med* **23**: 1541–1546, 1996
- 16) Blaufox MD, Britton KE, Nimmon CC, Wedeen RP: The radionuclide renogram. Blaufox MD edited in “Evaluation of Renal Function and Disease with Radionuclides: The Upper Urinary Tract (2nd),” Basel, Karger, 1989, pp. 89–129
- 17) Diffey BL, Hall FM, Corfield JR: The Tc-99m-DTPA dynamic renal scan with deconvolution analysis. *J Nucl Med* **17**: 352–355, 1976
- 18) Piepsz A, Ham HR, Erbsmann F, et al: A cooperative study on the clinical value of dynamic renal scanning with deconvolution analysis. *Br J Radiol* **55**: 419–433, 1982
- 19) Schlegel JU, Hamway SA: Individual renal plasma flow determination in 2 minutes. *J Urol* **116**: 282–285, 1976
- 20) Gates FG: Glomerular filtration rate: Estimation from fractional renal accumulation of 99m Tc-DTPA (stannous). *AJR* **138**: 566–570, 1982
- 21) Russell CD: Estimation of glomerular filtration rate using Tc-99m-DTPA and the gamma camera. *Eur J Nucl Med* **12**: 547–552, 1987
- 22) Itoh K, Arakawa M: Re-estimation of renal function with 99m Tc-DTPA by the Gates method. *KAKU IGAKU (Jpn J Nucl Med)* **24**: 389–396, 1987
- 23) Itoh K, Nonomura K, Yamashita T, et al: Quantification of renal function with a count-based gamma camera method using Technetium-99m-MAG3 in children. *J Nucl Med* **37**: 71–75, 1996

Summary

Quantitative Analysis in Nuclear Nephrourology: Clearance, Uptake and Transit Time

Kazuo ITOH

Department of Nuclear Medicine, Hokkaido University School of Medicine

Radionuclide renal study is only a method that can provide anatomical as well as functional information on the kidney. There have been many reports on quantification of the renal function using radionuclides. They are summarized to two groups: blood and/or urine sampling method and external counting method. The former is accurate and reproducible in quantification of the renal function, but is rarely applicable in a routine practice due to technical complexity.

On the contrary, the external counting method by means of a gamma camera and dedicated computer system is simple and practical in a routine use, but is less in reliability of quantitated renal function than sampling method. In this paper, technical and diagnostic characteristics of the quantitative methods on renal function using the radionuclide are reviewed.

Key words: Renal function, Radionuclide, Clearance, Uptake, Transit time.