

《技術報告》

1 コンパートメントモデルに基づく ^{99m}Tc -MAG3 血漿クリアランス算出法 (MPC 法) の小児への応用

小泉 潔* 東田 耕輔** アリ S アルバブ*** 遠山 敬司***
新井 誉夫**** 吉富 達也****

要旨 1 コンパートメントモデルに基づき ^{99m}Tc -MAG3 血漿クリアランスを算出する MPC 法を小児に応用し、その算出結果に影響を及ぼす腎の深さ測定法と分布容積(循環血漿量)推定法に検討を加えた。小児腎の深さの推定は伊藤(和夫)により報告された式が適していると考えられた。ヘマトクリットが正常から大きく隔たっていないと想定されれば、循環血漿量は体重の 5% と推定してもよいと考えられた。以上の 2 点を取り入れた MPC 簡便法は Russell の 1 点採血法による値と有意な正相関を示し、したがって、MPC 法による ^{99m}Tc -MAG3 血漿クリアランス測定法は小児においても適用可能な方法と結論できた。

(核医学 34: 259–265, 1997)

I. はじめに

^{99m}Tc -mercaptoacetyltriglycine (^{99m}Tc -MAG3) は腎シンチグラフィ用放射性医薬品であり、1 回の腎循環により高い除去率で近位尿細管より分泌される^{1~4)}。したがって、その血漿からのクリアランスを測定することにより有効腎血漿流量を算定することができる^{5,6)}。放射性薬剤の血漿からのクリアランスを測定する方法として 1 回ないし複数回採血する採血法と採血の不要なガンマカメラ法の 2 つの方法に大別され、 ^{99m}Tc -MAG3 血漿クリアランス(以下、MAG3 クリアランスと略)に関する

てもいくつかの方法が報告されている⁷⁾。今回、ガンマカメラ法のひとつである織内ら⁸⁾の考案した 1 コンパートメントモデルに基づく MAG3 クリアランス算出法(MPC 法)を、特に、小児に応用し、その算出結果に影響を及ぼす因子のいくつかに検討を加えた。

II. 対象と方法

対象はネフローゼ症候群や腎炎などを中心とした軽度腎疾患小児 12 例(男児 7 例、女児 5 例)であり年齢は 0~14 歳(平均 7.0 ± 4.4)、体重は 7.5~53 kg(平均 26.2 ± 14.4)、身長は 60~173 cm(平均 120.7 ± 32.6) に分布していた。

データ収集は、日本メディフィジックス社製 ^{99m}Tc -MAG3 を一律に 222 MBq 投与後、低エネルギー用高分解能コリメータを装着した東芝製ガンマカメラ GCA7100A を用い、 128×128 マトリックスサイズにて 1 フレーム 2 秒で 60 秒間、引き続いて 1 フレーム 20 秒で 33 分間行った。注射器の撮像は注射前後において、 256×256 マトリックスサイズにて 15 秒間収集した。

* 東京医科大学八王子医療センター放射線科

** 山梨医科大学小児科

*** 同 放射線科

**** 同 附属病院放射線部

受付: 9 年 2 月 10 日

最終稿受付: 9 年 4 月 4 日

別刷請求先: 東京都八王子市館町 1163 (〒193)

東京医科大学

八王子医療センター放射線科

小泉 潔

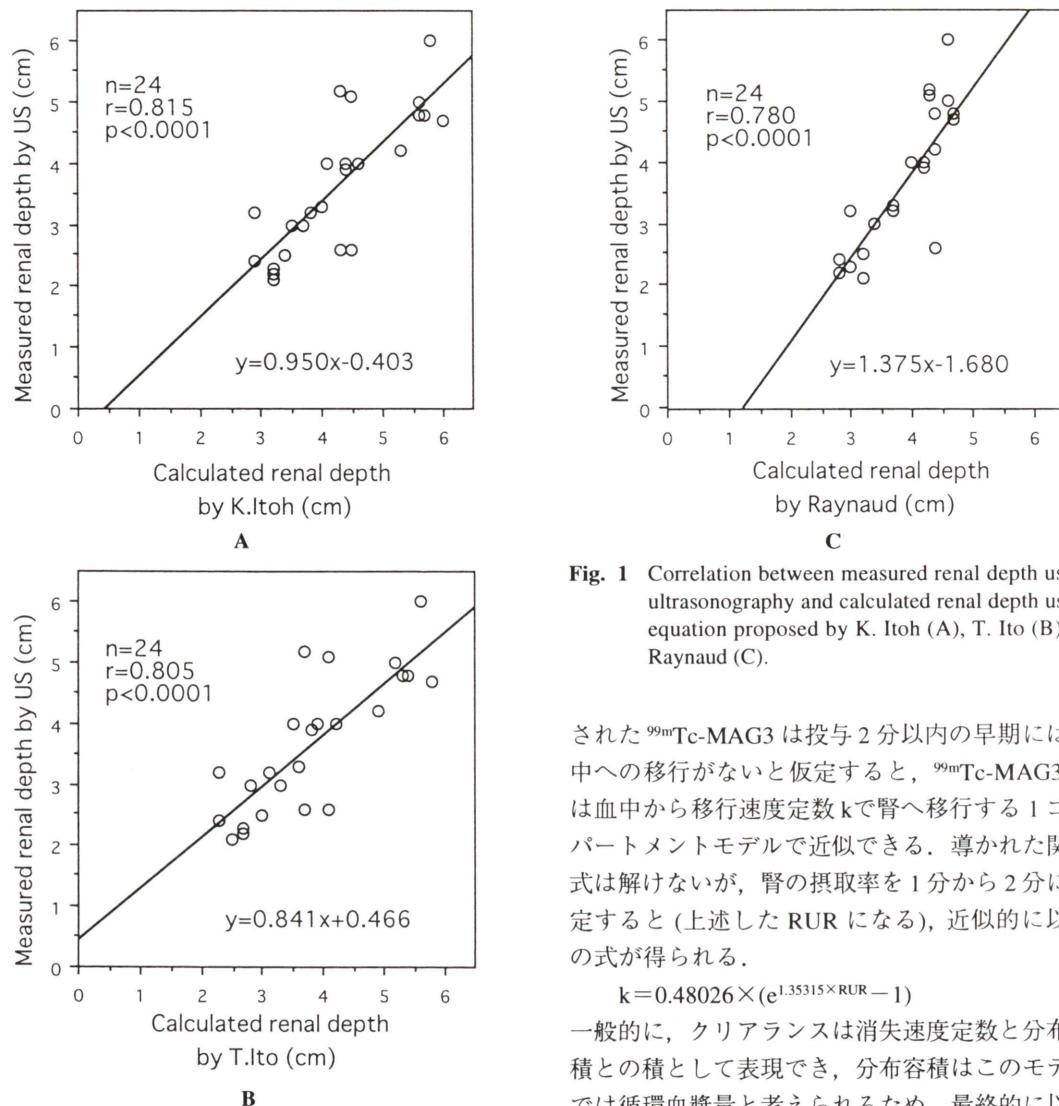


Fig. 1 Correlation between measured renal depth using ultrasonography and calculated renal depth using equation proposed by K. Itoh (A), T. Ito (B), or Raynaud (C).

された^{99m}Tc-MAG3は投与2分以内の早期には尿中への移行がないと仮定すると、^{99m}Tc-MAG3量は血中から移行速度定数kで腎へ移行する1コンパートメントモデルで近似できる。導かれた関係式は解けないが、腎の摂取率を1分から2分に固定すると(上述したRURになる)、近似的に以下の式が得られる。

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

一般的に、クリアランスは消失速度定数と分布容積との積として表現でき、分布容積はこのモデルでは循環血漿量と考えられるため、最終的に以下の式が得られる。

$$\text{MAG3クリアランス} = k \times \text{循環血漿量}$$

検討した項目は、まず、RUR算出時に必要となる腎の深さの推定方法であり、患者を坐位にして超音波により背側より実測した値に対し、身長(H)体重(W)より求める以下の3種の異なる推定式を検討した。

伊藤(和夫)の式⁹⁾:

$$\text{右腎深さ} = 13.6361 \times (W/H)^{0.6996}$$

$$\text{左腎深さ} = 14.0285 \times (W/H)^{0.7554}$$

バックグラウンドを減算した腎の時間放射能曲線を作成し、その曲線の立ち上がりを0分とした1分から2分までの1分間の積分値をrenal uptake ratio(RUR)とし、以下の計算に用いた。なお、腎の深さによる吸収を補正するための線減弱係数は織内ら⁸⁾がファントム実験で求めた値である0.125 cm⁻¹を用いた。

MAG3クリアランスの算定には織内ら⁸⁾の方法に従ったが、以下に簡潔に記載する。静脈内投与

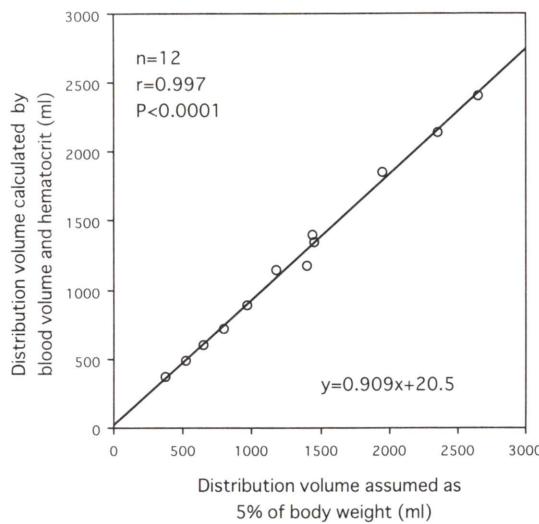


Fig. 2 Correlation between distribution volume calculated by blood volume as 7.5% of body weight and hematocrit and distribution volume assumed as 5% of body weight.

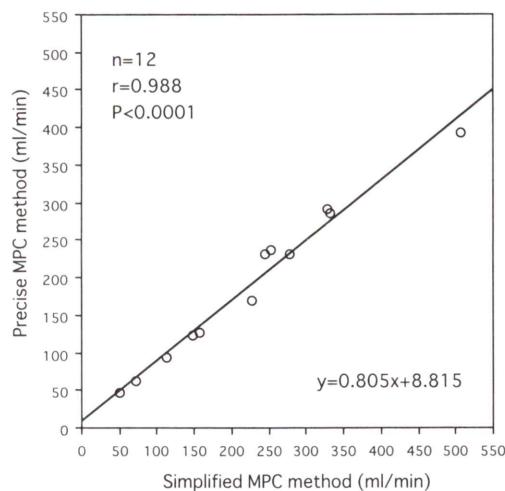


Fig. 3 Correlation between precise MPC method, which utilized renal depth and hematocrit for plasma volume estimation, and simplified MPC method, which utilized calculated renal depth and assumed plasma volume.

伊藤(綱朗)の式¹⁰⁾：

$$\text{右腎深さ} = 16.55 \times W/H + 0.66$$

$$\text{左腎深さ} = 17.05 \times W/H + 0.13$$

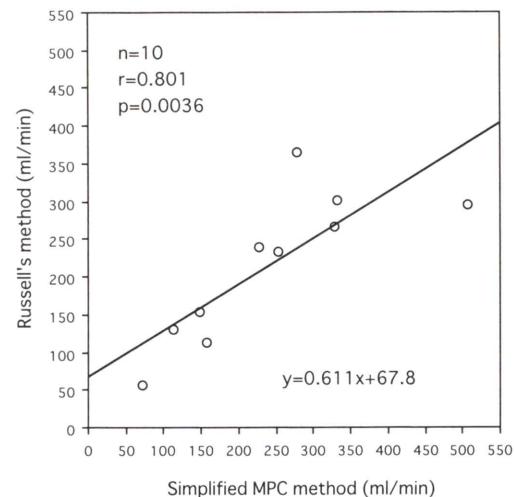


Fig. 4 Correlation between Russell's method and simplified MPC method.

Raynaud の式^{11,12)}：

腎深さ (0~9 歳)

$$= 2.366 + 0.083W - 0.00281H$$

腎深さ (9~19 歳)

$$= 3.686 + 0.028W - 0.00248H$$

次に検討したのは循環血漿量の推定法であり、小児の循環血液量を体重の 7.5% (体重 kg あたり 75 ml) として¹³⁾ それと実測したヘマトクリットより求めたものと、小児の循環血漿量は体重の 5% として¹⁴⁾ 求めたものとを比較検討した。

MPC 法の妥当性を検討するため、小児に適用できる Russell¹⁵⁾による 1 点採血法による MAG3 クリアランスと比較検討した。

III. 結 果

超音波にて実測した腎の深さに対する、伊藤(和)の式、伊藤(綱)の式、および Raynaud の式により算出した腎の深さの関係をそれぞれ Fig. 1 (A-C) に示す。伊藤(和)の式により求めた値との相関が最もよく、また、 $y=x$ にも近い関係であった。

体重の 7.5% として計算した循環血液量と実測したヘマトクリットを用いて算出した循環血漿量と、体重の 5% として計算した循環血漿量との相

関をFig. 2に示した。相関係数は0.997と非常に高く、ほぼ $y=x$ に近い関係であった。

上記の2点の結果よりMPC簡便法として、腎の深さ補正是伊藤(和)の式を用いて行い、循環血漿量は体重の5%としてMAG3クリアランスを算出した。この値と、MPC精密法として、超音波で実測した腎の深さ、および、体重から推定した循環血液量と実測ヘマトクリットから算出した循環血漿量とを用いて算定したMAG3クリアランスとの相関をFig. 3に示す。相関係数0.988と良好な相関であった。

上記のMPC簡便法とRussellによる1点採血法との相関をみると、Fig. 4に示すように、相関係数0.801の有意な正の相関が得られた。

IV. 考 察

MPC法によるMAG3クリアランスの結果を左右する因子としては次のものが挙げられる。RURを算定するための腎およびバックグラウンドの描き方、腎の深さの推定法と線減弱係数の値、循環血漿量ないし循環血液量の推定法、投与量を算定するための注射器の撮像法などである。このうち、特に、小児に本法を適用する際に問題となる腎の深さの推定法および循環血漿量の算出法に関し検討を加えた。その他の因子に関しては、成人における測定に際しても共通して問題となるので、今回は特に検討を加えなかった。

腎の深さは実測するのが理想であり、しかも、シンチグラフィ撮像体位と同じ仰臥位で行うことのできるCTによる方法が正確であるが、特に、小児では放射線被曝に対してはより慎重にあるべきで、したがって、今回、超音波検査により実測した。その際にも、仰臥位を取ればよいのであるが、实际上、超音波検査を仰臥位で行い、腎の深さを背側皮膚面から算出するのは困難である。したがって、やむを得ず坐位にて施行した。その値と既報の3種の異なる推定式との相関を検討した結果、伊藤(綱)法およびRaynaud法では相関係数がやや劣り、 $y=x$ からも少しずれる傾向であり、伊藤(和)法が最も適していると考えられ

た。なお、伊藤(和)法は1歳から87歳の234例(平均52.1歳)に対してCTを用いて検討されたものであり、伊藤(綱)法は3歳から76歳の48例(平均37.3歳)に対して坐位の超音波検査を用いて検討されたものである。今回の検討は伊藤(綱)法と同じ坐位の超音波検査を用いたが、その一致性はむしろ異なる体位と検査法である伊藤(和)法により高かった。その理由として、腎の深さは体位による影響もあるが、それよりも相関式を求めた際の対照群、特にその中に含まれる小児の例数が関与しているのではないかと推定された。

本来なら腎の深さの補正法の違いが、最終的なMAG3クリアランスの値にどの程度影響するかを検討することが大切であるが、前述したように、MAG3クリアランスに影響する因子は腎の深さのみならず他にもいくつかあり、また、MAG3クリアランスのゴールドスタンダード値も後述するように何に求めるべきか問題点も多いので、今回は、腎の深さはそれのみ超音波で測定した実測値をゴールドスタンダードとして検討した。なお、今回検討した中で腎の深さの実測値と伊藤(和)法からの推定値との最大解離例は実測値が2.6cmであるのに対し、推定値が4.5cmと算定され、約73%も過大評価された。しかし、その最終結果としてMPC簡便法で求めた分腎MAG3クリアランスは実測値を使った場合82ml/min、推定値を使った場合106ml/minと算定され、その誤差は24ml/minと約29%の過大評価にとどまった。

MPC法において推奨されている循環血漿量の推定法は身長と体重を用いた小川の式¹⁶⁾から計算される循環血液量と実測されたヘマトクリットより算出される。しかし、この式は小児や老齢者には当てはまらないとされ¹⁶⁾、今回検討した結果でも、特に年齢の低い女児においては小川の式より計算された循環血液量と体重の7.5%として算出された循環血液量とは大きな隔たりのあることが判明した。したがって、小児においては小川の式を適用するには問題があるものと考えられた。

ヘマトクリットは実測値を使うべきであるが小

児ではその測定のための採血の煩わしさもあり、ヘマトクリットの測定を省略し、循環血液量の計算もせず、循環血漿量を一律体重の 5% であると想定して解析する検討を行った。その結果、この値と、ヘマトクリットと循環血液量を用いて算定した循環血漿量との相関係数は 0.997 と非常に良好であった。

以上より、腎の深さ推定法は伊藤(和)の式を用い、循環血漿量は体重の 5% と推定して解析を行う MPC 簡便法を提唱した。この方法により算出した MAG3 クリアランスは実測したヘマトクリットと腎の深さを用いる MPC 精密法による算出値と相関係数 0.988 と良好であった。したがって、例えば、貧血などでヘマトクリットが正常より大幅にずれる病態でなければ MPC 簡便法を十分適用できるものと考えられる。なお、今回検討した症例のヘマトクリットは 33.3% から 44.1% の範囲(平均 $38.0 \pm 2.8\%$)に分布していた。

MPC 法の妥当性を 1 点採血法と比較した。1 点採血法としては種々報告されているが^{15,17~20)}、小児にも適用でき、複数回採血法との相関がよく、体表面積補正の行わない値も算出できるなどの点で、1996 年に報告された Russell による 1 点採血法¹⁵⁾を今回採用した。症例数は必ずしも多くはないが、MPC 簡便法とこの Russell 法との相関は相関係数 0.801 と有意な正の相関を示していた。また、MPC 精密法との相関も相関係数 0.817 とほぼ同じ程度であった。ただ、少しばらつきがみられていたが、MPC 法自体に問題がある可能性も否定できないものの、1 点採血法自体も複数回採血法と比べ誤差があるので¹⁷⁾その影響もあるものと考えられる。

腎の時間放射能曲線から RUR を求める際、1 分から 2 分までの 1 分間の積分値を用いるのであるが、その 0 分をどこに設定するかでわずかながら誤差が生じる。一般に、RI 静注時(データ収集開始時)を 0 分にする場合が多いが、特に、小児では血管確保されたラインから RI を静注する場合が多く、その場合、RI が腎に達するのにやや時間がかかる。したがって、腎の時間放射能曲線

の立ち上がりを 0 分とするのが好ましいと考える。

前述したように、MPC 法による MAG3 クリアランスの結果を左右する因子としては今回検討した項目以外にもまだいくつか存在する。今後、それらの因子も詳細に検討する必要があるものと考える。

V. まとめ

MPC 法による^{99m}Tc-MAG3 血漿クリアランス測定を小児に応用し、腎の深さ推定法と循環血漿量推定法に検討を加えた結果、次の結論を得た。

- 1) 腎の深さの推定は伊藤(和)の式が適している。
- 2) ヘマトクリットが正常から大きく隔たっていないと想定されれば、循環血漿量は体重の 5% と推定してもよい。
- 3) 腎の深さは伊藤(和)の式を用い、循環血漿量は体重の 5% として行う MPC 簡便法を提唱した。
- 4) MPC 簡便法による値と Russell の 1 点採血法による値は有意の正相関を示した。

以上、MPC 法による^{99m}Tc-MAG3 血漿クリアランス測定は小児においても適用可能な方法と結論できる。

謝辞：稿を終えるに当たり、データ解析を手伝っていただいた日本メディフィジックス株式会社学術部宮部裕子氏、および群馬大学核医学科遠藤啓吾、井上登美夫、福島裕美諸先生を中心とした MPC 法定量検討会での貴重なご意見に感謝いたします。

文 献

- 1) Fritzberg AR, Kasina S, Eshima D, Johnson D: Synthesis and biological evaluation of Tc-99m-MAG3 as a hippuran replacement. J Nucl Med **27**: 111-116, 1986
- 2) Taylor A Jr, Eshima D, Fritzberg AR, Christian P, Kasina S: Comparison of iodine-131-OIH and Tc-99m-MAG3 renal imaging in volunteers. J Nucl Med **27**: 795-803, 1986
- 3) Taylor A Jr, Eshima D, Alazraki N: Tc-99m-MAG3, a new renal imaging agent: preliminary results in

- patients. Eur J Nucl Med **12**: 510-514, 1987
- 4) Bubeck B, Brandau W, Weber E, Kalble T, Parekh N, Georgi P: Pharmacokinetics of Tc-99m-MAG3 in humans. J Nucl Med **31**: 1285-1293, 1990
 - 5) Abdel-Dayem HM, Sydek S, Al-Bahar R, Sabha M, El-Sayed M: Comparison of Tc-99m-MAG3 and I-123-OIH in determination of ERPF. Nucl Med Commun **10**: 99-107, 1989
 - 6) Itoh K, Tsukamoto E, Kakizaki H, Nonomura K, Furudate M: Comparative study of renal scintigraphy with Tc-99m-MAG3 and I-123-OIH. Nucl Med Commun **14**: 644-652, 1993
 - 7) Eshima D, Taylor A Jr: Tc-99m-MAG3: Update on the new Tc-99m renal tubular function agent. Semin Nucl Med **22**: 61-73, 1992
 - 8) 織内 昇, 徳永真理, 鈴木英樹, 井上登美夫, 大西良浩, 井上智浩, 他: 1 コンパートメントモデルを適用した Tc-99m-MAG3 ガンマカメラノグラフィによる有効腎血漿流量の簡便な測定法. 日医放誌 **55**: 757-762, 1995
 - 9) 伊藤和夫, 荒川正憲: Tc-99m-DTPA 腎摂取率による腎機能算出法(Gates 法)の再評価. 核医学 **24**: 389-396, 1987
 - 10) 伊藤綱朗, 竹田 寛, 豊田 俊, 前田寿登, 北野外紀雄, 中川 毅, 他: Tc-99m-DTPA 腎摂取率による糸球体濾過率の評価. 核医学 **21**: 1579-1586, 1984
 - 11) Raynaud C, Jacquot C, Freeman LM: Measuring renal uptake of ¹⁹⁷HgCl₂ by gamma camera. Radiology **110**: 413-417, 1974
 - 12) Maneval DC, Magill HL, Cypress AM, Rodman JH: Measurement of skin-to-kidney distance in children: Implications for quantitative renography. J Nucl Med **31**: 287-291, 1990
 - 13) 潑田誠司: 水電解質代謝異常, 楠 智一編, 必修小兒科学, 南江堂, 東京, 1991, p. 230
 - 14) 岡田伸太郎: 代謝疾患, 前川喜平, 辻 芳郎, 倉繁隆信編, 標準小兒科学, 医学書院, 東京, 1994, p. 187
 - 15) Russell CD, Taylor A, Dubovsky EV: Measurement of renal function with Tc-99m-MAG3 in children and adults. J Nucl Med **37**: 588-593, 1996
 - 16) 藤田達士: 循環血液量. 呼吸と循環 **18**: 13-24, 1970
 - 17) Russell CD, Taylor A, Eshima D: Estimation of Tc-99m-MAG3 plasma clearance in adults from one or two blood samples. J Nucl Med **30**: 1955-1959, 1989
 - 18) Muller-Suur R, Magnusson G, Bois-Svensson I, Jansson B: Estimation of Tc-99m-MAG3 clearance by use of one single plasma sample. Eur J Nucl Med **18**: 28-31, 1991
 - 19) Piepsz A, Gordon I, Hahn K, Kolinska J, Kotzerke J, Sixt R: Determination of the Tc-99m-MAG3 plasma clearance in children by means of a single blood sample: a multicenter study. Eur J Nucl Med **20**: 244-248, 1993
 - 20) 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

Summary

Application of Measuring ^{99m}Tc -MAG3 Plasma Clearance Based on One-Compartment Model (MPC Method) to Pediatric Patients

Kiyoshi KOIZUMI*, Kousuke HIGASHIDA**, Ali S. ARBAB***, Keiji TOYAMA***,
Takao ARAI**** and Tatsuya YOSHITOMI****

*Department of Radiology, Tokyo Medical College, Hachioji Medical Center

**Department of Pediatrics, Yamanashi Medical University

***Department of Radiology, Yamanashi Medical University

****Department of Radiology, Yamanashi Medical University Hospital

Measurement of ^{99m}Tc -MAG3 plasma clearance based on 1-compartment model (MPC method) were applied to 12 pediatric patients and evaluated for the factors which might affect the calculated results. Depth correction is a critical factor for the measurement of renal uptake. Three different equations for estimating renal depth were compared with the real depth measured by ultrasonography. The equation proposed by K. Itoh was suitable though the equations by T. Ito and Raynaud were insufficient. Estimation of distribution volume, which is regarded as circulating plasma volume (CPV), is also critical for the calcula-

tion of MAG3 clearance by MPC method. Precisely, hematocrit measured by venous sampling and circulating blood volume (CBV) calculated as 7.5% of body weight are used for estimation of CPV. However, assumed CPV as 5% of body weight was acceptable if the hematocrit was not severely deviated from the normal value. Simplified MPC method utilizing two factors mentioned above gave a positive correlation with Russell's one point sampling method. In conclusion, MPC method is applicable for pediatric patients.

Key words: ^{99m}Tc -MAG3, Plasma clearance, Renal function, Radionuclide renal study.