

《原 著》

^{99m}Tc -MAG3 血漿クリアランス計測法としての 一点採血法の比較検討

伊藤 和夫* 塚本江利子** 望月 孝史** 鐘ヶ江香久子**
加藤知恵次** 玉木 長良**

要旨 ^{99m}Tc -MAG3 の血漿クリアランス算出法として報告されている 3 つの一点採血法, Russell 法, Bubeck 法および Piepsz 法の相互関係について検討した。15 歳以上の 48 例(平均年齢 53 歳)に関しては Russell 法と Bubeck 法, 15 歳以下の 9 例(平均年齢 5.8 歳)に関しては Piepsz 法と Bubeck 法について比較した。3 つの方法はいずれもきわめて高い相関関係のあることが示された。しかし、Russell 法および Piepsz 法は Bubeck 法よりもおよそ 1.4 倍程度血漿クリアランス値が高く算出された。3 つの方法は相互に高い相関性があるが、一点採血法の基準的方法としては成人および小児に共通して適応できる点で Bubeck 法が好ましいように思われる。

(核医学 35: 689-695, 1998)

I. はじめに

1986 年, Fritzberg らにより ^{131}I -馬尿酸(OIH)に替わる新しい腎シンチグラフィ用放射性医薬品として開発された ^{99m}Tc -MAG3 が臨床で使用されるようになって、すでに 10 余年が経過している¹⁾。この間、 ^{99m}Tc -MAG3 の放射性医薬品としての特徴ならびに臨床的特徴に関して明らかにされ^{2~5)}、 ^{99m}Tc -MAG3 血漿クリアランスは有効腎血漿流量(ERPF)あるいは近位尿細管分泌機能(tubular extraction rate; TER)の腎機能指標とされている。

^{99m}Tc -MAG3 の日常臨床における血漿クリアランス計測に関しては、手技的簡便性と比較的高い測定精度の観点から一点採血法が提唱されてい

る。成人では Russell らの方法⁶⁾が、小児では Piepsz らの方法⁷⁾が、さらに、Bubeck らの方法⁸⁾は成人および小児両者に共通して適応されている。これらの算出法はいずれも各報告者の個別的経験とデータに基づいて得られたものであり、計測法の相互的関係はいまだ十分に明らかにされていない。本論文では 3 つの一点採血法 (Russell 法, Bubeck 法, Piepsz 法) の関係について検討した。

II. 対象ならびに方法

対象は腎機能障害が疑われて ^{99m}Tc -MAG3 動態腎シンチグラフィを施行した 57 例である。15 歳以上の症例が 48 例(男/女=28/20, 平均年齢 53 歳), 15 歳以下の症例が 9 例(男/女=5/4, 平均年齢 5.8 歳)であった。全例検査前に検査の内容を説明し、了解を得た後検査を施行した。

^{99m}Tc -MAG3 は cold キット(第一ラジオアイソトープ研究所、東京)を使用し、使用書に準じて院内で標識した。投与量は成人は 1.5 ml 中に 300 MBq, 小児は体重 kg 当たり 5 MBq に調整した。

* 札幌鉄道病院放射線科

** 北海道大学医学部核医学講座

受付: 10 年 3 月 2 日

最終稿受付: 10 年 4 月 28 日

別刷請求先: 札幌市中央区北 3 条東 1 丁目

(☎ 060-0033)

札幌鉄道病院放射線科

伊 藤 和 夫

Table 1 Equation of ^{99m}Tc -MAG3 plasma clearance by means of a single plasma sample**Russell's equation for adults**

$$\text{ERPF (ml/min)} = 632(1 - e^{(-0.0138(1/c - 6.33))}) \quad \dots \dots \dots \text{Eq. 1}$$

c = plasma concentration (/L)/injection dose (ID)

$$\text{ERPFbs (ml/min/1.73 m}^2\text{)} = \text{ERPF} \times 1.73/\text{BS} \quad \dots \dots \dots \text{Eq. 2}$$

Bubeck's equation

for adults

$$\text{TER (ml/min/1.73 m}^2\text{)} = -318.63 + 145.91 \ln(V44 \times 1.73/\text{BS}) \quad \dots \dots \dots \text{Eq. 3}$$

V44 = volume of distribution at 44 min post-injection

= injection dose (ID)/Plasma concentration (/L)

for children

$$\text{TER (ml/min/1.73 m}^2\text{)} = -351.8 + 168 \ln(V35 \times 1.73/\text{BS}) \quad \dots \dots \dots \text{Eq. 4}$$

V35 = volume of distribution at 35 min post-injection

= injection dose (ID)/plasma concentration (/L)

Piepsz's equation for children

$$\text{ERPF (ml/min)} = 665.89/\text{P35} + 1.8 \quad \dots \dots \dots \text{Eq. 5}$$

P35 (%ID) = Injection Dose (ID)/Plasma concentration (/L) $\times 100$

$$\text{ERPFbs (ml/min/1.73 m}^2\text{)} = \text{ERPF} \times 1.73/\text{BS} \quad \dots \dots \dots \text{Eq. 6}$$

Calculation formula for body surface area (BS, m^2)

$$\text{BS} = \text{BW}^{0.425} \times \text{H}^{0.725} \times 0.007184$$

BW: body weight (kg)

H: height (cm)

see appendix which review's original formula.

検査 20 分前に 8 ml/体重 (kg), 最大 300 ml の水を服用させた後, 背臥位で ^{99m}Tc -MAG3 溶液を急速静注した. 静注後, ガンマカメラで動態腎シンチグラムを 20 分から 30 分間撮像すると同時に, 成人では 44 分, 小児では 35 分に注射に使用した反対側の前腕部静脈より 3~5 ml を抗凝固剤チューブに採血した. 遠心分離血漿 1 ml の放射能 (Ct) を井戸型シンチレーションカウンターで計測し, 同時に投与した注射液 1 ml の 10^5 希釀溶液 1 ml 中の放射能 (Ci) を計測した.

血漿濃度および投与量それぞれの値から 1 点採血法での血漿クリアランス算出に必要な分布容積 Vt および全投与量に対する血漿 1 L 中濃度 (%ID/L) を以下の方針で算出した.

$$\text{ID} = \text{Ci} \times \text{希釀率} (1.5 \times 10^5)$$

$$\text{Vt} = \text{ID} / (\text{Ct} \times 1000)$$

$$\% \text{ID/L} = (\text{Ct} \times 1000) / \text{ID} \times 100$$

上記の値をこれまで報告されている 3 つの血漿クリアランス算出式 (Table 1) に代入して, 個々人の血漿クリアランスを算出した.

III. 結 果

1. 成人における比較

Russell 法 (X) と Bubeck 法 (Y) ではきわめて高い相関関係が示された (Fig. 1). 特に, 体表面積補正值で比較すると両者の相関係数はほぼ 1 に近くになり, 最も高い相関係数の回帰式は $Y = 19.50 + 0.963X - 0.000523X^2$ ($n = 48$, $r = 0.994$, $S_{xy} = 9.21$) であった (Fig. 1C), 一方, 両者のきわめて高い相関関係にも関わらず, Russell 法で算出された値は Bubeck 法よりも有意に高い値を示した.

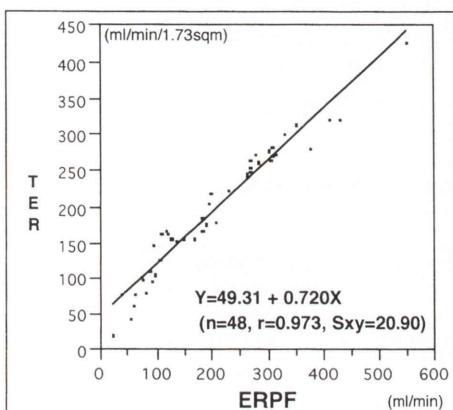
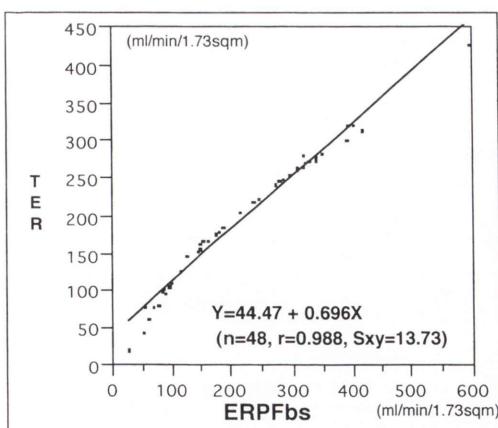
2. 小児における比較

Piepsz 法で得られる値と Bubeck 法の値を直接比較した場合, 両者の相関はきわめて低い結果となった (Fig. 2A). しかし, 体表面積補正值で比較すると両者の関係は成人におけると同様非常に高い相関関係が示され (Fig. 2B), 小児において最も高い相関係数を有する回帰式は 2 次式 $Y = -1.82 + 1.283X - 0.00109X^2$ ($n = 9$, $r = 0.998$, S_{xy}

=5.61) で示された (Fig. 2C). また、小児においても Piepsz 法は Bubeck 法に比して高い値を示した (Fig. 2C).

3. 成人および小児のまとめ

Russell 法および Piepsz 法でそれぞれ単独に算出された成人および小児の全症例の値を Bubeck 法の値と比較したところ、両者はきわめて高い相関が示され、回帰式は $Y = 16.2751 + 1.0042X - 0.000573X^2$ ($n=57$, $r=0.992$, $S_{xy}=10.68$) (Fig. 3) であった。

A**B**

IV. 考 案

^{99m}Tc-MAG3 の一点採血による血漿クリアランス計測法としては今回検討した 3 つの方法がよく知られている。しかし、それぞれの算出法の相互関係に関しては必ずしも明確にされていない。Russell 法⁶、Piepsz 法⁷ および Bubeck 法⁸ のアルゴリズムはいずれも採血時点の血漿濃度を全投与量で除した値、つまり分布容積 V_d あるいは全投与量に対する血漿濃度 (%ID/L) をパラメータとした mono-compartment 法を基準にしている。したがって、それぞれの算出法に高い相関性があることはある程度予想された結果である。しかし、Russell 法および Piepsz 法では Bubeck 法と比較しておよそ 1.4 倍程度血漿クリアランスが高く算出されることは予想外の結果であった。

Bubeck 法が他の 2 法と異なる点は二点に要約される。一つは Bubeck 法では V_d 算出に関してさらに体重を考慮した補正值を採用している点である。したがって、Bubeck 法で算出された血漿クリアランスの単位は $ml/min/1.73 m^2$ で示され、他の 2 法では ml/min で示される。しかし、Russell 法および Piepsz 法と Bubeck 法による算出

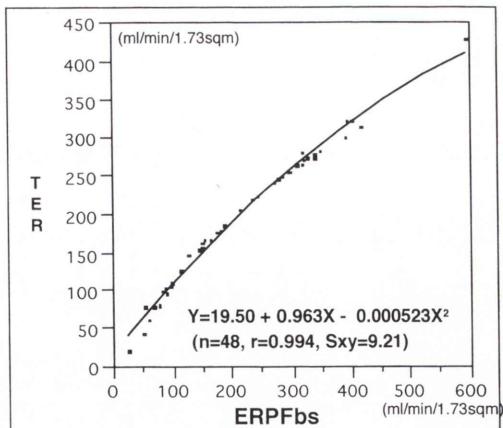
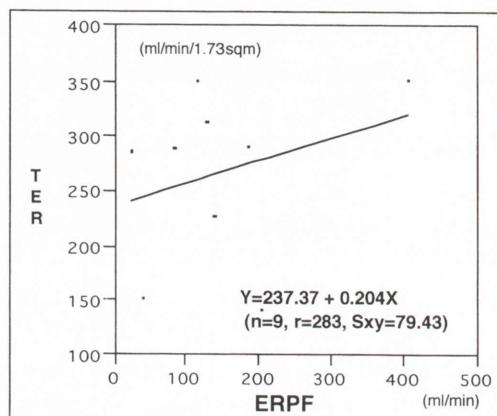
C

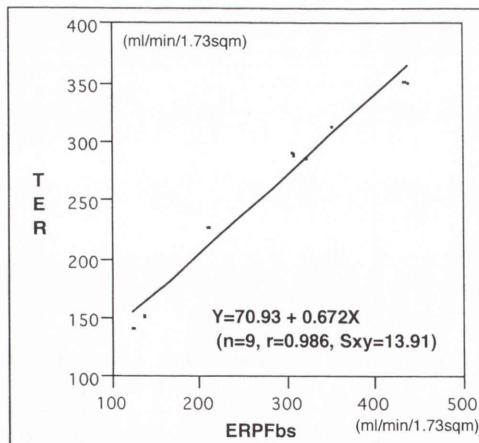
Fig. 1 Correlation between Russell's (X) and Bubeck's (Y) methods in adults. A: Eq. 1 vs. Eq. 3, B and C: Eq. 2 and Eq. 3

値の差がこれらの算出法の単位の違いにあるとは考えられない。Russell法およびPiepsz法の算出値を体表面積補正後の値で比較してもBubeck法とは明らかな差があるからである。したがって、Russell法およびPiepsz法とBubeck法の算出値の差は他の要因に基づくことが推測される。Bubeck法がRussell法およびPiepsz法と異なるもう一つの点は、参照した^{99m}Tc-MAG3血漿クリアランス算出法の違いである。

A



B



C

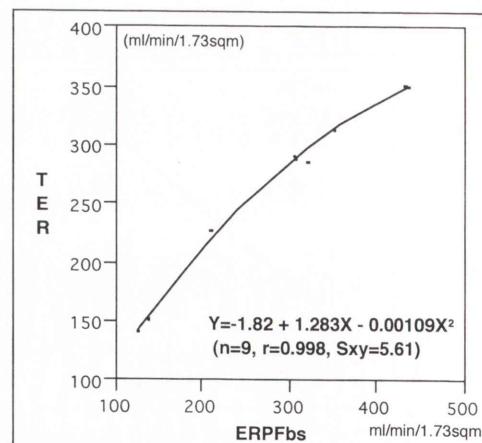


Fig. 2 Correlation between Piepsz's (X) and Bubeck's (Y) methods in children. A: Eq. 5 vs. Eq. 4, B and C: Eq. 6 and Eq. 4

Bubeck法では一点採血データと持続注入法で決定した血漿クリアランスを比較し、後者の2つの方法は^{99m}Tc-MAG31回静注後の多点採血法で算出した血漿クリアランスと比較している。腎臓から排泄される放射性医薬品の血漿クリアランス算出法としては持続注入法がgold standardとして推奨されている^{9,10}。1回静注後の多点採血法で算出された血漿クリアランスが、持続注入法で算出された腎クリアランスと一致するのは、投与された放射性医薬品の100%が腎臓から排泄される場合である。もし、放射性医薬品の一部が腎臓以外から排泄される場合には、血漿中からの消失速度が速くなるため、血漿クリアランスは真の腎クリアランスよりも高く算出される。^{99m}Tc-MAG3は一部が肝臓から胆汁中に排泄される傾向のあることが指摘されている^{1,3}。したがって、1回静注後の多点採血法で得た血漿クリアランスをgold standardとしたRussell法およびPiepsz法は、持続注入法を採用したBubeck法よりも高いことが推測される。しかし、Bubeck法で採用されている持続注入法は、持続注入中の血液中の放射能濃度が平衡状態にある場合の注入量は腎からの排泄量、つまり、尿中排泄量に一致すると仮定して、

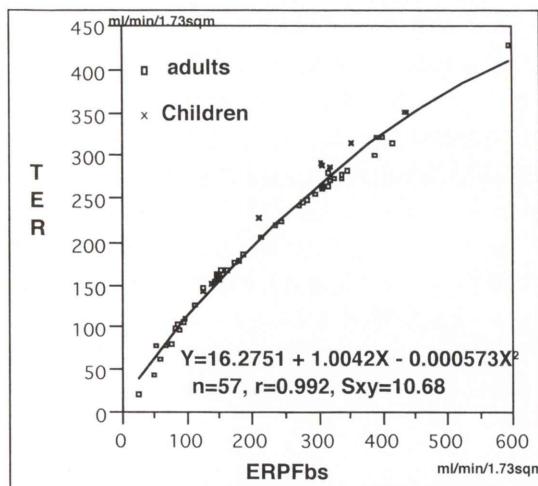


Fig. 3 Relation of all data of plasma clearance which is calculated by Russell's and Piepsz's algorithms in terms of X-axis versus by Bubeck's algorithm in terms of Y-axis.

その注入量をクリアランス値として採用している。採血と採尿を同時に並行して行う従来の持続注入法とは異なった方法で、この点では腎以外の排泄の影響を完全に取り除いたクリアランスとは言いがたい。^{99m}Tc-MAG3の尿中排泄率計測を行わない持続注入法では、どの程度の腎以外の排泄の関与があるのか、また、^{99m}Tc-MAG3の持続注入法と1回静注多点採血法で算出した血漿クリアランスの一貫性に関しては、今後検討しなければならない課題であろう。

^{99m}Tc-MAG3は機能低下腎においても比較的明瞭な腎実質および尿排泄像が観察されることがこれまでしばしば指摘されている^{2,4,11}。このような薬剤特性は^{99m}Tc-MAG3の腎不全例への適応を広げ、臨床的には好ましい性状と認識されている。しかし、腎機能低下に影響されることなく明瞭な腎描出像が得られるということは、一方では、腎臓描出の視覚的判定から機能を評価をすることを難しくする要因ともなっている。今回検討した一点採血法は、簡便性および計測精度の点で血漿クリアランスの算出法として提唱された^{10,12}。われわれもRussell法およびPiepsz法をガンマカメラ

腎摂取率法との相関性の決定に利用してきた^{4,13}。今回の結果は^{99m}Tc-MAG3血漿クリアランスの決定に一点採血法を用いた場合、いずれもきわめて高い相関関係があり、その点では3つの方法いずれを採用しても問題はないことを示唆している。しかし、Russell法およびPiepsz法とBubeck法では明らかに算出される血漿クリアランスが異なっていた。したがって、一点採血法とガンマカメラ摂取率法との関係を比較するような場合には、基準となる一点採血法を採用すべきかもしれない¹⁴。

今回の検討から、われわれは^{99m}Tc-MAG3血漿クリアランス一点採血法の基準となる方法として、Bubeck法が適しているのではないかと考えている。その理由は、Bubeck法が1)成人ばかりではなく小児にも共通して利用できること、2)算出式が持続注入法による血漿クリアランスを基準にしていること、および、3)採血時間によって直線回帰式の係数が決定され、比較的採血時間による計測値の変動が少ない点が挙げられる。

V. 結 語

^{99m}Tc-MAG3血漿クリアランス計測法として報告されている3つの一点採血法、Russell法、Bubeck法、Piepsz法に関して比較検討した。

1. Russell法(X, ml/min/1.73 m²)とBubeck法(Y)ではY = 19.50 + 0.963X - 0.000523X² (n=48, r=0.994, Sxy=9.21)の回帰式が得られた。
2. Piepsz法(X, ml/min/1.73 m²)とBubeck法(Y)ではY = -1.82 + 1.283X - 0.00109X² (n=9, r=0.998, Sxy=5.61)の回帰式が得られた。
3. Russell法およびPiepsz法(X, ml/min/1.73 m²)とBubeck法(Y)ではY = 16.28 + 1.004X - 0.00057X² (n=57, r=0.992, Sxy=10.68)の回帰式が得られた。
4. Bubeck法は他の2法に比して血漿クリアランスはおよそ0.7程度低く算出される結果が示された。
5. 一点採血法の基準的方法としては成人および小児に共通して適応できる点でBubeck法が好ましいように思われる。

〔付 記〕

われわれが今回検討した3つの一点採血法による血漿クリアランス算出式に関して記載する。

Russell らの報告した一般式は Tauxe ら¹²⁾の方法に準じたもので、下記の式で示される。

Cl (MAG3, ml/min)

$$= F_{\max} (1 - e^{-a(t/c - V_{lag})}) \quad \text{式 1}$$

c = 全投与量に対する血漿濃度分画 (L)

t = 注射後の採血時間 (35分から55分)

$$F_{\max} = 0.0400t^2 - 8.20t + 915$$

$$a = 6.50 \times 10^{-6}t^2 - 8.60 \times 10^{-4}t + 3.91 \times 10^{-2}$$

$$V_{lag} = -0.00150t^2 + 0.0100t + 8.79$$

採血時間 t=44 を上記式に代入すると

$$c = 0.0340$$

$$F_{\max} = 632$$

$$a = 0.0138$$

$$V_{lag} = 6.33$$

となり、式1はTable 1のEq. 1で示される。

Bubeck らの一般的算出式は

TER (MAG3, ml/min/1.73 m²)

$$= A + B \ln (\text{ID}/\text{cnt})$$

$$= A + B \ln (Vt/1.73 * \text{BS}) \quad \text{式 2}$$

ID = 注射量 (cpm)

t = 注射後の採血時間 (分)

cnt = 体表面積 1.73 m² で正規化した血漿

濃度 (cpm/L/1.73 m²)

Vt = 採血時の分布容積 = ID/Pt

Pt = 採血時の血漿濃度 (L)

BS = 体表面積 (m²)

係数 A および B は時間 t の関数で下記の関係を有している。

$$A = -517e^{-0.011t} \quad \text{式 3}$$

$$B = 295e^{-0.016t} \quad \text{式 4}$$

式1, 2, および3にt=44を代入するとTable 1での成人での算出式 Eq. 3が得られる。

小児の場合では t=35 を代入するので Eq. 4 となる。

Piepsz 法の血漿クリアランス算出式は

$$Cl (\text{MAG3, ml/min}) = A/Pt e^{-a(t-35)} + B \quad \text{式 4}$$

Pt = 採血時の全投与量に対する血漿中濃度

(%ID/L)

で示される。係数 A, B および a は採血時間が30から40分ではそれぞれ A=665.89, B=1.89, a=0.0298512の定数となる。したがって、採血時間 t=35 の算出式は Table 1 の Eq. 5 で示される。

謝辞：放射性医薬品の調整および血液データ計測に協力いただいた北海道大学医学部附属病院放射線部 RI 検査室の技師諸兄に心よりお礼申し上げます。また、本研究は文部省科学研究費(課題番号 08670995)の助成を受けて施行されたものである。

文 献

- Fritzberg AR, Kashima S, Eshima D, Johnson DL: Synthesis and biological evaluation of technetium-99m-MAG3 as a hippuran replacement. *J Nucl Med* **27**: 111-116, 1986
- Taylor A, Eshima D, Fritzberg AR, Cristin PE, Kashima S: Comparison of I-131-OIH and technetium-99m-MAG3 renal imaging in volunteers. *J Nucl Med* **29**: 147-158, 1988
- Eshima D, Fritzberg AR, Taylor A Jr: ^{99m}Tc renal tubular function agents: current status. *Semin Nucl Med* **20**: 28-40, 1990
- Itoh K, Tsukamoto E, Kakizaki H, Nonomura K, Furudate M: Comparative study of renal scintigraphy with ^{99m}Tc-mercaptoacetyltriglycine and ¹²³I-ortho-iodohippurate. *Nucl Med Comm* **14**: 644-652, 1993
- Prenen JAC, de Klerk JMH, 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
- 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
- Piepsz A, Gordon I, Hahn K, Kolinska J, Kotzerke J, Sixt R: Determination of the technetium-99m mercaptoacetyltriglycine plasma clearance in children by means of a single blood sample: a multicentre study. *Eur J Nucl Med* **20**: 244-248, 1993
- 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
- Cohen M: Radionuclide clearance techniques. *Semin Nucl Med* **4**: 23-38, 1974

- 10) Dubovsky EV, Russell CD: Quantitation of renal function with glomerular and tubular function. *Semin Nucl Med* **XII**: 308-329, 1982
- 11) 石井勝己, 石橋晃, 塚本江利子, 伊藤和夫, 山本和高, 石井靖, 他: ^{99m}Tc-MAG3 の第II相臨床試験——5施設による共同研究——. *核医学* **30**: 411-422, 1993
- 12) Tauxe WN, Maher FT, Taylor WF: Effective renal plasma flow: estimation from theoretical volumes of distribution of intravenously injected ¹³¹I orthoiodohippurate. *Mayo Clin Proc* **46**: 524-531, 1971
- 13) Itoh K, Nonomura K, Yamashita T, Kanegae K, Murakumo M, Koyanagi 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
- 14) 久保敦司, 橋本順, 中村佳代子, 岩崎隆一郎, 宮崎知保子, 油野民雄, 他: 多施設による ^{99m}Tc-MAG3 腎機能定量解析の精度の検討. *核医学* **34**: 1101-1109, 1997

Summary

Comparison of Single Sample Methods for Determination of Plasma Clearance Using ^{99m}Tc-MAG3

Kazuo ITOH*, Eriko TSUKAMOTO**, Takafumi MOCHIZUKI**, Kakuko KANEGAE**, Chietsugu KATOH** and Nagara TAMAKI**

*Department of Radiology, JR Sapporo General Hospital

**Department of Nuclear Medicine, Hokkaido University School of Medicine

We compared relationship among three single blood sampling methods which have been proposed for determination of plasma clearance with ^{99m}Tc-MAG3. Russell's and Bubeck's algorithms were employed for 48 adults (average age: 53 years) and Bubeck's and Piepsz's algorithms were used in 9 children (average age: 5.8 years). Three methods showed very high correlation among them. However, Russell's and Piepsz's methods were about 1.4 times higher than Bubeck's method in calculating plasma

clearance of ^{99m}Tc-MAG3.

The present study indicates that three methods discussed here are useful for the determination of plasma clearance with ^{99m}Tc-MAG3. In addition, Bubeck's method may be preferable as a reference for single plasma sampling method because of common application to adults and children.

Key words: ^{99m}Tc-MAG3, Single sample method, Renal function.