

ヨウ化ヒブル酸ナトリウム (^{123}I) 注射液の第3相臨床試験

— 多施設による検討 —

兵庫医科大学核医学科 (主任: 福地 稔教授)	北里大学医学部放射線科 (主任: 石井勝己教授)
福地 稔, 石村 順治	石井 勝己
山形大学医学部放射線科 (主任: 山口昂一教授)	京都府立医科大学放射線医学教室 (主任: 村上晃一教授)
駒谷 昭夫, 蟻 眞弘	山下 正人, 石原 潔
群馬大学医学部核医学講座 (主任: 佐々木康人教授)	奈良県立医科大学腫瘍放射線科 (主任: 大石 元教授)
佐々木康人, 織内 昇	大石 元, 今井 昭彦
慶応義塾大学医学部放射線科 (主任: 橋本省三教授)	神戸大学医学部放射線医学教室 (主任: 河野通雄教授)
久保 敦司, 橋本 順	河野 通雄, 松井 律夫
東邦大学医学部腎臓学研究室 (主任: 平田清文教授)	神戸市立中央市民病院核医学科 (医長: 池窪勝治)
水入 苑生, 伏見 達夫	池窪 勝治, 日野 恵
北里大学医学部泌尿器科 (主任: 小柴 健教授)	愛媛大学医学部放射線科 (主任: 濱本 研教授)
石橋 晃	濱本 研, 棚田 修二

THE PHASE III MULTI-CENTER CLINICAL TRIAL ON ^{123}I -ORTHOIODOHIPPURATE (^{123}I -OIH)

Minoru Fukuchi and Junji Ishimura

From the Department of Nuclear Medicine, Hyogo College of Medicine

Akio Komatani and Masahiro Kera

From the Department of Radiology, Yamagata University, School of Medicine

Yasuhito Sasaki and Noboru Oriuchi

From the Department of Nuclear Medicine, School of Medicine, Gumma University

Atsushi Kubo and Jun Hashimoto

From the Department of Radiology, School of Medicine, Keio University

Sonoo Mizuiri and Tatsuo Fushimi

From the Department of Nephrology, Toho University, School of Medicine

Akira Ishibashi and Katsumi Ishii

From the Department of Urology and Department of Radiology, School of Medicine, Kitasato University

Masato Yamashita and Kiyoshi Ishihara

From the Department of Radiology, Kyoto Prefectural University of Medicine

Hajime Ohishi and Teruhiko Imai

From the Department of Tumor Radiology and Department of Urology, Nara Medical University

Michio Kohno and Ritsuo Matsui

From the Department of Radiology, Kobe University School of Medicine

Katsuji Ikekubo and Megumu Hino

From the Department of Nuclear Medicine, Kobe City General Hospital

Ken Hamamoto and Shuji Tanada

From the Department of Radiology, Ehime University School of Medicine

A multi-center clinical trial was performed to evaluate the clinical usefulness of ^{123}I -orthoiodohippurate (^{123}I -OIH) in patients with renal and urinary disorders. ^{123}I -OIH was evaluated to be "safe" in all 259 cases it was injected. ^{123}I -OIH was useful in all 248 cases analyzed for the overall clinical usefulness evaluated by the investigators. The clinical significance of the drug was also evaluated in terms of renal blood flow function, renal parenchymal function, urinary function and the ability to differentiate between renal and urinary disorders. In the comparison with ^{131}I -OIH (90 cases), ^{123}I -OIH was superior as evaluated by the investigators and the Committee both. In the comparison with $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -DTPA (113 cases), ^{123}I -OIH was evaluated as superior by the investigators, but no significant difference was found by the Committee. In image qualities, ^{123}I -OIH was evaluated as superior to ^{131}I -OIH and equal to $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -DTPA by the Committee. In overall efficiency, ^{123}I -OIH was evaluated as being more valuable than ^{131}I -OIH in 92% of the 90 cases and more valuable than $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -DTPA in 50% of the 113 cases. ^{123}I -OIH was evaluated as being less valuable than ^{131}I -OIH in no cases and less valuable than $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -DTPA in 7% of the 113 cases. These results suggest that ^{123}I -OIH is superior to ^{131}I -OIH and equal or superior to $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -DTPA as a radiopharmaceutical for gamma camera-renalography.

(Acta Urol. Jpn. 36: 371-382, 1990)

Key words: ^{123}I -orthoiodohippurate (^{123}I -OIH), Renogram, Renal imaging, Comparative study

緒 言

腎排泄性放射性医薬品を用いた RI レノグラフィおよび腎動態シンチグラフィは、非侵襲的かつ簡便に腎機能を評価できる検査法として広く普及している。「ガンマカメラレノグラフィ」は、RI レノグラムと腎動態シンチグラムが同時に得られ、RI レノグラムのより正確な解釈と、腎・尿路系の局所的な診断が可能であるため、臨床的に高く評価されている。

「ガンマカメラレノグラフィ」用の放射性医薬品として、本邦では ^{131}I 標識ヨウ化ヒプル酸ナトリウム (以下 ^{131}I -OIH) および $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 標識ジエチレントリアミン五酢酸 (以下 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -DTPA) が用いられている。

^{131}I -OIH は 1 回循環で約 80~85% が近位尿管から排泄され、有効腎血漿流量 (ERPF) をあらわす¹⁾。腎へ高率に取り込まれるため^{1,2)}、腎への集積が早く、腎・尿路機能検査に適した体内挙動を示す^{3,4)}。しかし、 ^{131}I の物理学的特性が核医学イメージングに不向

きであり、かつ患者への被曝の観点から投与量が制限される^{2,5)} ため、画質が良好なシンチグラムが得られないという欠点を有する。

$^{99\text{m}}\text{Tc}$ -DTPA は $^{99\text{m}}\text{Tc}$ の物理学的特性が核医学イメージングに適しており、分解能が高い明瞭なシンチグラムを得ることができることから「ガンマカメラレノグラフィ」用の放射性医薬品としての評価は高い。

しかし、 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -DTPA は糸球体からは濾過されるが、尿管からは排泄や再吸収されない糸球体濾過 (GFR) 物質であるため、1 回の循環における腎内摂取率は、 ^{131}I -OIH の約 4 分の 1 と低い¹⁾。したがって、 ^{131}I -OIH に比し腎/バックグラウンド比が低くなるため、特に腎機能が低下した症例でのレノグラムの識別性やシンチグラムのコントラストが ^{131}I -OIH と比べ劣るという欠点を有する^{3,4)}。

ヨウ化ヒプル酸ナトリウム (^{123}I) 注射液 (以下本剤) はこれら両薬剤の欠点を改善する目的で、物理学的特性が核医学イメージングに適した ^{123}I で OIH を標識した腎・尿路機能診断薬である。本剤は明瞭な

Table 1. Institutions collaborating in the trial

Department of Radiology, Yamagata University School of Medicine
Department of Nuclear Medicine, School of Medicine, Gunma University
Department of Radiology, School of Medicine, Keio University
Department of Nephrology, Toho University School of Medicine
Department of Urology and Department of Radiology, School of Medicine, Kitasato University
Department of Radiology, Kyoto Prefectural University of Medicine
Department of Oncoradiology and Department of Urology, Nara Medical University
Department of Nuclear Medicine, Hyogo College of Medicine
Department of Radiology, Kobe University School of Medicine
Department of Nuclear Medicine, Kobe City General Hospital
Department of Radiology, Ehime University School of Medicine

レノグラムと高分解能のシンチグラムが同時に得られることから、臨床的有用性はきわめて高いものと考えられる。

本剤の第2相臨床試験の結果、本剤の安全性および有効性が明らかにされた。また、実際の臨床での投与量は 37 MBq (1.0 mCi) を標準として、年齢、体重あるいは検査目的、腎障害の程度に応じて 18.5~74 MBq (0.5~2.0 mCi) の範囲で増減するのが適当であるとの成績を得た。

以上の経緯から、1988年11月から5カ月間にわたり全国11医療機関 (Table 1) の共同研究として、 ^{131}I -OIH および $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -DTPA を対照薬剤とした臨床試験を実施し、安全性および腎・尿路系疾患での診断上の有効性につき検討した。

対象および方法

1. 対象症例の選択

^{131}I -OIH または $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -DTPA による腎シンチグラフィを施行する必要がある腎・尿路系疾患患者を対象とした。ただし、妊婦または妊娠の可能性のある婦人、授乳中の婦人、腎盂造影や外因性クリアランス試験が施行された直後 (1週間以内) の患者、およびその他、担当医が本試験の対象として好ましくないと判断した患者は除外した。また、特に ^{131}I -OIH を対照薬剤とする場合には、 ^{131}I -OIH に対するアレルギーおよびその既往歴を有する患者も除外した。

なお、本剤の投与に先立って、被験者またはその家族に本剤を用いた検査についての説明を行い、試験参加に対する同意を得た。

2. 検討薬剤

(1) 試験薬剤

本剤は 1.0 ml 中、ヨウ素-123として 37 MBq (1.0 mCi) のオルトヨウ化ヒプルス酸 1.0 mg を含有する水性の注射剤 (日本メジフィジックス社製) である。

(2) 対照薬剤

対照薬剤として ^{131}I -OIH または $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -DTPA を用いた。

3. 本剤を用いる検査方法

(1) 投与量および投与方法

第2相臨床試験の結果に基づき、本剤の投与量は 37 MBq (1.0 mCi, 検定日において) を標準とし、静脈内に投与した。ただし投与量は検査目的、腎障害の程度および年齢・体重に応じて 18.5~74 MBq (0.5~2.0 mCi) の範囲で適宜増減した。

(2) 核医学検査方法

原則として、本剤投与30分前に 200~300 ml の水

を被験者に飲用させた。投与後早期からシンチグラムの撮像およびデータ処理装置へのデータ収集を行い、以下のデータ表示を行った。

- 1) 分腎レノグラム (各腎臓全体における時間放射能曲線)
- 2) 区域レノグラム (腎皮質部および腎盂腎杯部の各区域内における時間放射能曲線)
- 3) 血流相画像 (薬剤静注後早期の 1~5 秒毎の連続画像)
- 4) 動態画像 (薬剤静注後の 1~3 分毎の連続画像)
- 5) 機能指標
 - ① T_{max} (静注後、腎臓部の放射能が最大になるまでの時間)
 - ② $T_{1/2}$ (腎臓部の放射能が最大になってから半減するまでの時間)
 - ③ ERPF (有効腎血漿流量)
- 6) ファンクショナルイメージ (機能指標の腎臓内の分布図)

ただし、1) 分腎レノグラム、2) 区域レノグラム、4) 動態画像、および 5) 機能指標の ① T_{max} と ② $T_{1/2}$ は必須とした。

4. 対照薬剤を用いる検査方法

本剤を用いた検査の前後1週間を目処として対照薬剤を用いた検査を施行した。ただし、両検査が施行される間に、病態が著しく変化すると予想される患者は除外した。

(1) 投与量および投与方法

^{131}I -OIH の投与量はシンチグラムを得ることを考慮して 9.25~18.5 MBq (0.25~0.5 mCi) の範囲とし、 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -DTPA の投与量は一般的な投与量を参考として 370 MBq (10 mCi) を標準とした。いずれも本剤と同様、適宜増減した。

(2) 核医学検査方法

検査方法は原則として、本剤を用いる場合と同様の方法 (3. (2) 項) とした。

5. 自・他覚症状および臨床検査値

本剤の投与前後の被験者の自・他覚症状の変化を検討した。

また、以下に示す臨床検査が投与前後に行われている場合は、その結果を記載することとした。

- ・血液学的検査: 赤血球数、ヘモグロビン量、ヘマトクリット値、白血球数、白血球分画、血小板数
- ・血液生化学的検査: 総蛋白、アルブミン、BUN、尿酸、クレアチニン、総ビリルビン、GOT、GPT、LDH、Al-P

なお、本剤投与後に異常変動を認めた場合は追跡調

査を実施した。

自・他覚症状の変化または臨床検査値の異常変動が認められた場合は、本剤投与との関連性を、「関係なし」、「関係はないと思われる」、「関係があるかもしれない」、「多分関係あり」および「明らかに関係あり」の5段階で判定した。

6. 担当医による判定（担当医判定）

担当医は薬剤ごとに3.（2）項にしたがって得られたレノグラム、シンチグラムおよび機能指標から、患者の腎血流、腎実質機能、尿路機能（腎盂・尿路の通過状態）および腎臓の形態を評価し、これらをもとに以下の項目につき各々判定を行った。

（1）得られた情報の有効度の判定

検査で得られた情報を、a. 分腎機能に関する情報、b. 局所腎実質機能に関する情報、c. 尿路機能に関する情報、d. 腎実質機能障害と尿路機能障害との鑑別に関する情報の4項目に分け（以下「有効度判定のための4項目」）、それぞれの有効度を、以下の基準にしたがい5段階で判定した。

- A：機能を判定する際に検査の価値がきわめて高い
- B：機能を判定する際に検査の価値が高い
- C：機能を判定する際に検査の価値がある
- D：機能を判定する際に検査の価値が低い
- E：機能を判定する際に検査の価値がない

ただし、薬剤以外の要因により有効度が判定できない場合には「判定不能」とし、患者にとってその情報が必要でない場合には「検討せず」とした。

対照薬剤による検査を実施した場合にも同様の判定を行った。

（2）本剤と対照薬剤との総合比較判定

本剤と対照薬剤を比較した症例ではそれぞれの薬剤を用いた検査の価値を総合的に比較し、以下の基準に従って判定した。

「本剤の方がより価値が高い*」

「対照薬剤の方がより価値が高い*」

「いずれの検査も同程度の価値がある」

「いずれの検査も価値が低い」

検査の価値に差がある（*）と判定した場合にはその理由を次の中から選択した。

- a)：より良好な画像が得られ診断が容易であった
- b)：レノグラムの識別性がよく診断が容易であった
- c)：局所的な腎機能が把握でき診断に役立った
- d)：より短時間のうちに十分な情報が得られた
- e)：患者への被曝が少ないと考えられた

（3）本剤の有効性の判定

本剤を用いた核医学検査と他検査（対照薬剤による

検査を除く）と比較することにより、本剤の有効性を以下の基準に従って4段階、および「判定不能」の別で判定した。

「きわめて有効」：患者にとって他検査では得難い貴重な情報が得られた

「有効」：患者にとって被曝や煩雑などを考慮に入れてもそれを補うだけの情報が得られた

「やや有効」：患者にとって被曝や煩雑などを考慮に入れると得られた情報の価値が低かった

「無効」：患者にとって有益な情報が全く得られなかった

「判定不能」：何らかの理由で有効性を判定できなかった。

（4）本剤の安全性の判定

本剤投与前後の被験者の臨床症状の変化、臨床検査値の変動をもとに、本剤の安全性を「安全」、「安全とはいえない」および「安全でない」の3段階で判定した。

（5）本剤の有用性の判定

上記の有効性および安全性の判定に基づき、本剤の総合的な有用性を、以下の基準に従って4段階で判定した。

「きわめて有用」：安全できわめて有効

「有用」：安全で有効

「やや有用」：安全でやや有効

「無効」：安全とはいえない、または安全でない、あるいは無効

7. 委員会による判定（委員会判定）

統一化された読影基準で有効性をより客観的に判定するため判定委員会を組織し、以下の検討および判定を行った。

（1）問題症例の検討

試験プロトコールに合致しない症例などの問題症例について、解析対象例として採用するか否かを、協議のうえ判定した。

（2）得られた情報の有効度および動態画像の画質の判定

担当医から提出されたシンチグラム、レノグラムおよび機能指標について、施設名、使用薬剤および担当医の所見を伏せた状態で、症例ごとに新たに読影し、得られた情報の有効度および動態画像の画質について判定を行った。

得られた情報の有効度については、担当医判定と同様の項目および基準（6.（1）項）で判定を行った。

動態画像の画質については、以下の基準にしたがって4段階で判定した。

「Excellent」: カウントが十分で, 詳細な診断が可能である

「Good」: カウントが適当で, 診断が可能である

「Fair」: カウントが少なく, 診断がやや困難である

「Poor」: カウントが不足で, 診断が困難である
なお, 判定に先立って, 委員全員で判定基準の統一を図った。

8: データ解析の方法

得られた情報の有効度の各項目および動態画像の画質については本剤と対照薬剤の判定を対応させ, Wilcoxon の符号順位検定を用いて統計学的処理を行った。有意水準は 5% とした。

成 績

1. 解析対象

本試験では 249 例の患者に本剤が投与されたが, うち 10 例は 2 回投与を受けており, 延べ投与症例数は 259 例であった。判定委員会によって Table 2 に示す症例が解析対象から除外された。その結果, 本剤の有効性, ^{123}I -OIH との比較および $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -DTPA との比較について解析対象となった症例数はそれぞれ, 248 例, 90 例および 113 例であった (Fig. 1)。得られた情報の有効度に関する対照薬剤との比較では, 「判定不能」および「検討せず」とされた症例は各項目の解析対象から除外した。

本剤の有効性についての解析対象症例の内訳は男性 154 例, 女性 94 例であり, 年齢は 3 ~ 89 歳 (18 歳以上 227 例, 18 歳未満 21 例), 平均 52 歳であった。投与量は

Table 2. Reasons for exclusion from analysis

1. Excluded from analysis of clinical usefulness of ^{123}I -OIH	(11)
1) Normal cases	9
2) Computer trouble	1
3) Unexpected changes in the renogram	1
2. Excluded from comparison with ^{131}I -OIH	(2)
1) Injection leakage of ^{131}I -OIH	1
2) Computer trouble in ^{131}I -OIH study	1
3. Excluded from comparison with $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -DTPA	(8)
1) Computer trouble in $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -DTPA study	1
2) Long interval (more than 10 days) between ^{123}I -OIH and $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -DTPA studies	7

18 歳以上では全例 37 MBq, 18 歳未満では 18.5 ~ 37 MBq であった。対象疾患の内訳を Table 3 に示した。

安全性の検討は本剤が投与された 259 例全例を対象に行った。

2. 本剤の有用性の判定 (担当医判定)

(1) 有効性の判定

解析対象症例 248 例での担当医による本剤の有効性の判定結果は, 「きわめて有効」が 192 例 (77%), 「有効」が 56 例 (23%) と, 全例「有効」以上の判定であり, 「やや有効」または「無効」と判定された症例はなかった。また, 18 歳以上の症例と 18 歳未満の症例とでは有効性に差はみられなかった。

(2) 安全性の判定

本試験で, 1 例で本剤投与後に原因が確定できない GOT および GPT の一過性の上昇がみられ, 検討の結果, 合併症や併用薬剤がないことから本剤との関連

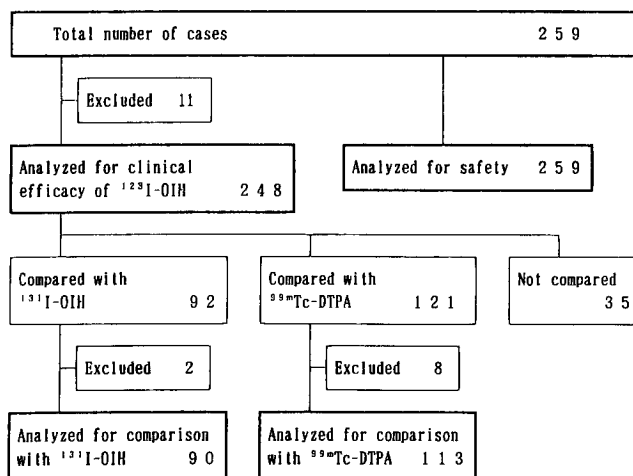


Fig. 1. Numbers of cases analysed and excluded in the trial

Table 3. Patients distribution by diseases in cases analysed for clinical efficacy of ^{123}I -OIH

Target disease for the study	No. of cases
1) Urinary obstruction	62
2) Renal transplant	30
3) Renal failure	20
4) Drug-induced nephropathy	18
5) S.O.L. in kidney	15
6) Renovascular hypertension	14
7) Renal/urinary stone	12
8) Nephrotic syndrome	10
9) Glomerulonephritis	11
10) Diabetic nephropathy	6
11) Nephrosclerosis	6
12) Inflammatory renal diseases	5
13) Renal trauma	5
14) S.L.E.	5
15) Miscellaneous	13
Two combined diseases of either from 1) to 9) or 12)	16
Total	248

性について「関係があるかもしれない」と判定された。しかし、上昇が軽度であり、まもなく正常化したことから、臨床的には特に問題にならないと結論され、安全性の判定では「安全」と判定された。なお、この症例以外に本剤に起因すると考えられる臨床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つ

た。したがって、本剤の安全性については、担当医により259例全例で「安全」と判定され、「安全とはいえない」および「安全ではない」と判定された症例はなかった。

(3) 担当医による有用性の判定

本剤の有用性については担当医による解析対象症例248例全例で「きわめて有用」または「有用」と判定され、「やや有用」または「有用でない」と判定された症例はなかった。

3. ^{131}I -OIH との比較

(1) 得られた情報の有効度の比較(担当医判定および委員会判定)

「有効度判定のための4項目」について判定された本剤および ^{131}I -OIH による核医学検査の有効度の比較を Table 4 に示した。

担当医判定では、いずれの有効度も本剤の成績は ^{131}I -OIH のそれに比較して有意に優れていた。

すなわち、a. 分腎機能に関する有効度については解析対象症例80例中67例(84%)で両薬剤の有効度の判定が等しく、13例(16%)で本剤が優れていた。 ^{131}I -OIH が優れていると判定した症例はなかった。

b. 局所腎実質機能に関する有効度については90例中47例(52%)で判定が等しく、43例(48%)で本剤が優れていた。 ^{131}I -OIH が優れていると判定した症

Table 4. Comparison of clinical significance of information obtained from ^{123}I -OIH and ^{131}I -OIH studies evaluated by investigators and Committee

Items for Evaluation of Significance	Drug and Evaluation	Evaluation by investigators						Evaluation by Committee					
		^{123}I -OIH					Statistical ²⁾ Significance	^{131}I -OIH					Statistical ²⁾ Significance
		A	B	C	D	E ¹⁾		A	B	C	D	E ¹⁾	
a. Individual Renal Function	^{123}I -OIH	A	47	10	2	0	p<0.001 [10 cases] ³⁾	58	17	0	0	0	p<0.0001 [11 cases] ³⁾
		B	0	17	1	0		0	0	1	0	0	
		C	0	0	3	0		0	0	2	1	0	
		D	0	0	0	0		0	0	0	0	0	
		E	0	0	0	0		0	0	0	0	0	
b. Regional Parenchymal Function	^{123}I -OIH	A	15	25	0	1	p<0.0001	14	33	8	1	0	p<0.0001
		B	0	26	15	0		0	5	11	4	0	
		C	0	0	3	2		0	0	12	1	0	
		D	0	0	0	3		0	0	0	1	0	
		E	0	0	0	0		0	0	0	0	0	
c. Urinary Function	^{123}I -OIH	A	9	10	6	0	p<0.0001	9	36	10	1	0	p<0.0001 [3 cases] ⁴⁾
		B	1	13	30	1		0	5	12	0	0	
		C	0	0	14	4		0	1	12	1	0	
		D	0	0	0	2		0	0	0	0	0	
		E	0	0	0	0		0	0	0	0	0	
d. Differentiation between Parenchymal and Urinary Disorders	^{123}I -OIH	A	16	12	3	0	p<0.0001	8	37	10	0	0	p<0.0001
		B	0	12	31	4		0	5	16	1	0	
		C	0	0	7	4		0	2	9	2	0	
		D	0	0	0	1		0	0	0	1	0	
		E	0	0	0	0		0	0	0	0	0	

¹⁾ Criteria for functional evaluation:

A: Highly valuable, B: Valuable, C: Fairly valuable, D: Less valuable, E: Not valuable

²⁾ Wilcoxon signed rank-sum test

³⁾ The information was not necessary for the patients with one kidney.

⁴⁾ Unable to evaluate because of severe parenchymal disorders.

例はなかった。

c. 尿路機能に関する有効度については90例中38例(42%)で判定が等しく, 本剤が優れている症例が51例(57%)あった。 ^{131}I -OIH が優れていると判定された症例は1例(1%)であった

d. 腎実質機能障害と尿路機能障害との鑑別に関する有効度については本剤の判定が優れている症例が90例中54例(60%)あり, 判定の等しい症例は36例(38%)であった。 ^{131}I -OIH が優れていると判定した症例はなかった。

委員会判定でも同様に, いずれの有効度についても本剤の成績は ^{131}I -OIH と比較して有意に優れていた。

(2) 総合比較判定(担当医判定)

本剤と ^{131}I -OIH を用いた検査の価値について担当医により総合的に比較判定が行われた。90例中83例(92%)で「本剤の方がより価値が高い」と判定され, 残る7例(8%)では「同程度の価値がある」と判定された。「 ^{131}I -OIH の方がより価値が高い」または「いずれの検査も価値が低い」と判定された症例はなかった。

^{131}I -OIH と比較した90例中, 「本剤の方がより価値が高い」と判定された理由(複数回答)は, 「より良好な画像が得られ診断が容易であった」が83例(92%), 「患者への被曝がより少ないと考えられた」が31例(37%), 「局所的な腎機能が把握できて診断に役立った」が15例(17%), 「レノグラムの識別性が良く診断が容易であった」が7例(7%)および「より短時間のうちに十分な情報が得られた」が1例(1%)で

あった。

(3) 動態画像の画質の比較(委員会判定)

委員会における画質判定の結果を Table 5 に示した。「Good」以上の判定の割合は本剤で90例中82例(91%)であったのに対し, ^{131}I -OIH では41例(46%)であった。両群の比較では両薬剤の判定が等しかった症例が90例中22例(24%), 本剤の判定が優れていた症例が68例(76%)であり, 対応ある検定(paired-test)では全体として本剤の画質が有意に優れていた($p<0.0001$)

Table 5. Comparison of image qualities of scintigrams with ^{123}I -OIH and ^{131}I -OIH

Drug and Evaluation of Image quality		¹³¹ I-OIH				
		Excellent	Good	Fair	Poor	Total
¹²³ I-OIH	Excellent	2	25	14	0	41
	Good	0	14	25	2	41
	Fair	0	0	5	2	7
	Poor	0	0	0	1	1
	Total	2	39	44	5	90

Wilcoxon signed rank-sum test $p<0.0001$

(4) 症例提示

^{131}I -OIH と比較された代表的症例を提示する。

症例1. O.Y. 75歳, 女性 糖尿病性腎症 (Fig. 2)

「局所腎実質機能に関する有効度」の担当医判定が, 本剤では「A: 検査の価値がきわめて高い」, ^{131}I -OIH では「D: 検査の価値が低い」とされた症例である。本剤による動態画像の腎実質イメージ上, 左腎の多発性欠損と右腎上極の欠損が指摘され, 排泄

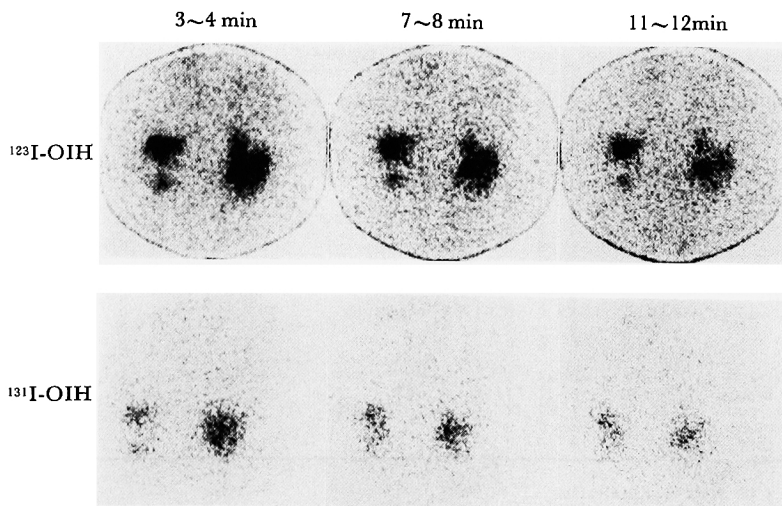


Fig. 2. Comparison of renal images using ^{123}I -OIH (upper) and ^{131}I -OIH (lower) in a patient with diabetic nephropathy

イメージでは左腎杯部に一部放射能のうっ滞がみられる。しかし、 ^{123}I -OIH によるシンチグラムでは実質イメージで左腎における欠損が認められるのみで、右腎での異常は明確でない。その後に行われた超音波検査により、両腎の多発性嚢胞が確認された。

4. $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -DTPA との比較

(1) 得られた情報の有効度の比較 (担当医判定および委員会判定)

「有効度判定のための4項目」について判定された本剤および $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -DTPA による核医学検査の有効度の比較を Table 6 に示した。

担当医判定では、本剤の成績は $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -DTPA と比較して有意に優れていた。

すなわち、a. 分腎機能に関する有効度については解析対象症例95例中79例 (83%) で両薬剤の有効度の判定が等しかったが、14例 (15%) では本剤が優れており、 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -DTPA が優れていると判定された症例は2例 (2%) であった。

b. 局所腎実質機能に関する有効度については113例中95例 (84%) で判定が等しく、13例 (12%) で本剤が優れていた。 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -DTPA が優れていると判定した症例は5例 (4%) であった。

c. 尿路機能に関する有効度については113例中95例 (84%) で判定が等しく、本剤が優れていると判定された症例は15例 (13%)、 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -DTPA が優れてい

ると判定された症例は3例 (3%) であった。

d. 腎実質機能障害と尿路機能障害との鑑別に関する有効度については本剤の判定が優れている症例が113例中16例 (14%) あり、判定の等しい症例は96例 (85%)、 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -DTPA が優れていると判定された症例は1例 (1%) であった。

一方、委員会判定では、いずれの項目についても本剤の判定が優れている症例と $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -DTPA の判定が優れている症例とは同数に近く、全体として、両薬剤の判定に有意な差はみられなかった。

(2) 総合比較判定 (担当医判定)

本剤と $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -DTPA による検査の価値について、担当医により総合的に比較判定された結果は、113例中56例 (50%) で「本剤の方がより価値が高い」と判定され、8例 (7%) で「 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -DTPA の方がより価値が高い」と判定され、残る49例 (43%) では「同程度の価値がある」と判定された。

^{123}I -OIH もしくは $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -DTPA の方がより価値が高いと判定された理由 (複数回答) は、両薬剤を比較した113例中、「より良好な画像が得られ診断が容易であった」がそれぞれ32例 (28%) および1例 (1%)、「レノグラムの識別性が良く診断が容易であった」が41例 (36%) および2例 (2%)、「局所的な腎機能が把握でき診断に役立った」が13例 (12%) および2例 (2%)、「より短時間のうちに十分な情報が得

Table 6. Comparison of clinical significance of information obtained from ^{123}I -OIH and $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -DTPA studies evaluated by investigators

Items for Evaluation of	Drug and Evaluation	Evaluation by investigators						Evaluation by Committee					
		$^{99\text{m}}\text{Tc}$ -DTPA						$^{99\text{m}}\text{Tc}$ -DTPA					
		Significance						Significance					
		A	B	C	D	E ¹⁾	(No. of cases excluded)	A	B	C	D	E ¹⁾	(No. of cases excluded)
a. Individual Renal Function	^{123}I -OIH	A	64	10	1	0	0	87	5	0	0	0	
		B	2	14	3	0	0	2	1	0	0	0	N. S.
		C	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	
		D	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	[18 cases] ²⁾
		E	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
b. Regional Parenchymal Function	^{123}I -OIH	A	63	7	3	0	0	61	7	1	0	0	
		B	5	30	3	0	0	17	11	1	0	0	
		C	0	0	2	0	0	0	0	15	0	0	N. S.
		D	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
		E	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
c. Urinary Function	^{123}I -OIH	A	64	12	0	0	0	52	12	0	0	0	
		B	2	20	2	0	0	13	13	5	0	0	N. S.
		C	1	0	9	1	0	0	1	6	0	0	
		D	0	0	0	2	0	0	0	0	0	0	[1 case] ⁴⁾
		E	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
d. Differentiation between Parenchymal and Urinary Disorders	^{123}I -OIH	A	60	13	1	0	0	56	9	1	0	0	
		B	0	17	1	0	0	14	14	3	0	0	
		C	1	0	14	1	0	0	1	11	2	0	N. S.
		D	0	0	0	5	0	0	0	1	1	0	
		E	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	

¹⁾ Criteria for functional evaluation:

A: Highly valuable, B: Valuable, C: Fairly valuable, D: Less valuable, E: Not valuable

²⁾ Wilcoxon signed rank-sum test

³⁾ The information was not necessary for the patients with one kidney.

⁴⁾ Unable to evaluate because of severe parenchymal disorders.

られた」が3例(3%)および0例であった。

その他 ^{123}I -OIH が優れている理由として、「ERPF (有効腎血漿流量) の測定が可能であった」が2例あった。また、その他に $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -DTPA の方が優れていると判定した理由として、「血流像がみられた」が2例、「検査所見と臨床所見が一致した」が2例あった。

(3) 動態画像の画質の比較 (委員会判定)

委員会における画質判定の結果を Table 7 に示し

Table 7. Comparison of image qualities of scintigrams with ^{123}I -OIH and $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -DTPA

Drug and Evaluation of Image quality		^{99m} Tc-DTPA				
		Excellent	Good	Fair	Poor	Total
¹²³ I-OIH	Excellent	21	28	3	0	52
	Good	24	30	4	0	58
	Fair	0	1	1	0	2
	Poor	0	0	0	1	1
	Total	45	59	8	1	113

Wilcoxon signed rank-sum test N. S.

た。「Good」以上の判定の割合は、本剤では113例中110例(97%), $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -DTPA では113例中104例(92%)であった。対応のある検定 (paired-test) では両群の画質に有意な差を認めなかった。

(4) 症例提示

$^{99\text{m}}\text{Tc}$ -DTPA と比較された代表的症例を提示する。

症例2. S.H. 52歳, 男性 薬剤性腎障害 (Fig. 3)

「腎実質機能障害と尿路機能障害との鑑別に関する有効度」の担当医判定が本剤では「A: 検査の価値がきわめて高い」, $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -DTPA では「C: 検査の価値がある」とされた症例である。本剤によるレノグラムは両腎ともに排泄遅延型を呈しており、軽度の腎実質障害とともに尿路機能の障害も判定可能であった。しかし, $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -DTPA によるレノグラムは両腎ともに無機能型を呈し、腎実質機能の障害は判定可能であるが、尿管への薬剤の排泄がみられないため尿路機能の判定ができなかった。

症例3. A.S. 72歳, 女性 左腎腫瘍 (Fig. 4)

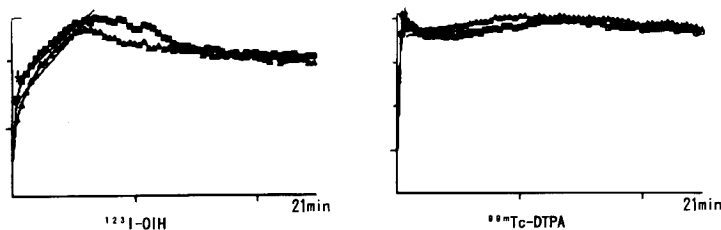


Fig. 3. Comparison of renograms using ^{123}I -OIH (left) and $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -DTPA (right) in a patient drug-induced nephropathy

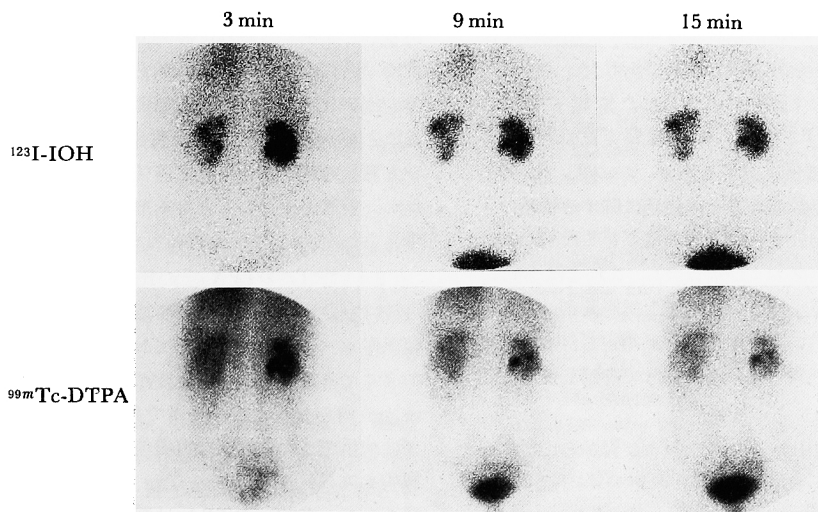


Fig. 4. Comparison of renal images using ^{123}I -OIH (upper) and $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -DTPA (lower) in a patient with left renal tumor

「局所腎実質機能に関する有効度」の担当医判定が、本剤では「A：検査の価値がきわめて高い」、 ^{99m}Tc -DTPA では「C：検査の価値がある」とされた症例である。本剤によるシンチグラムでは、左腎における SOL が明瞭であるが、 ^{99m}Tc -DTPA によるシンチグラムではバックグラウンドが高く左腎の SOL は不明瞭であった。本症例の動態画像の画質の委員会判定は本剤では「 $\pm$ ：Excellent」、 ^{99m}Tc -DTPA では「 $\pm$ ：Poor」であった。

考 察

1. 本剤の有用性

担当医による本剤の有効性の判定の結果、解析対象症例248例全例で「きわめて有効」あるいは「有効」とされており、腎・尿路系疾患の種類にかかわらず本剤が有効であることが示された。

安全性については、GOT (191例中1例)、GPT (189例中1例)の上昇が認められ、本剤の投与と「関係があるかもしれない」と判定された1症例を除き、本剤に起因すると考えられる臨床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。この1例も検査値の変動は軽度かつ一過性であり、無治療で22日以降の臨床検査では完全に正常化したことから臨床的には特に問題にならないと判断された。したがって、担当医による本剤の安全性は、本症例も含め259例全例で「安全」との判定であった。

担当医による有用性の判定では248例全例が「有用」以上であり、高い有用性が示された。

2. 対照薬剤との比較

同一症例における本剤と対照薬剤との比較では、薬剤の有効性をより詳細に検討する目的で、有効性を決定する要素と考えられる項目を選び出した。

すなわち、核医学検査から得られた情報として、a. 分腎機能に関する情報、b. 局所腎実質機能に関する情報、c. 尿路機能に関する情報、および、d. 腎実質機能障害と尿路機能障害との鑑別に関する情報の4項目について、それぞれの「有効度」を5段階にわけて判定した（担当医および委員会）。これとは別に、担当医は検査所見を総合して本剤と対照薬剤のどちらの検査の価値が高いかを症例ごとに判定した。委員会では動態画像の画質を4段階にわけて評価した。

(1) ^{131}I -OIH との比較

^{131}I -OIH は血中からの消失および腎からの排泄が速やかで、したがって腎/バックグラウンド比が高く、腎・尿路機能検査に適した化合物である^{3,4)}。しかし、放出される γ 線のエネルギーが高いために分解能の高

いシンチグラムは得難い難点がある。また、 ^{131}I は半減期が長く、かつ β 線を放出するため、特に腎機能低下の著しい患者での被曝を考慮して投与量が制限されており⁴⁾、統計精度の十分な情報が得難い問題点があった。

本剤は ^{131}I -OIH と化学的には同一の化合物であるが、標識に用いる核種 ^{123}I は短半減期核種であり、 β 線も放出せず、また放出 γ 線のエネルギーが核医学イメージングに適している特徴のため、 ^{131}I -OIH と比較すると患者への被曝を軽減し、かつ統計精度の高いレノグラムとシンチグラムを同時に得ることができることが期待される^{2,6)}。

今回の検討で、得られた情報の有効度の判定結果は、すべての項目について担当医判定、委員会判定ともに本剤が有意に優れており、また担当医による総合比較判定では、92% (83/92) の症例で「本剤の方がより価値が高い」と判定されたことから、 ^{131}I -OIH に対する本剤の優位性が強く示されたといえる。

^{131}I -OIH を用いた RI レノグラフィの臨床の有用性についてはすでに確立されているが、同時に動態シンチグラムを得ることによってレノグラムの解釈は確実かつ容易となり、さらに、腎・尿路機能の局所的な診断が可能となる。

担当医による総合比較判定で「本剤の方がより価値が高い」と判定された全例で、判定理由が「より良好な画像が得られ診断が容易であった」とするもの、また、委員会による動態画像の画質判定でも76% (68/90) の症例で本剤の画質が優れていると判定されたことから、 ^{131}I -OIH に対する本剤の優位性が主に画質の高いシンチグラムが得られたことによるものであることを示している。症例1 (Fig. 2) はその代表例で、画質の良好なシンチグラムが得られたことにより、 ^{131}I -OIH では得られなかった形態学的情報を得ることが可能であった。また、「患者への被曝が少ないと考えられた」とされた例 (37%) が多かったことから、被曝が少ないことも本剤の重要な利点であると考えられた。

(2) ^{99m}Tc -DTPA との比較

^{99m}Tc -DTPA は ^{99m}Tc の放出 γ 線のエネルギーが核医学イメージングに適しており、かつ投与量を比較的多くできるため、統計精度が高く、鮮明なシンチグラムが得られることが長所である。また、 ^{131}I -OIH では検出できない軽度の腎機能障害を検出できたとの報告もみられる⁸⁾。

しかし、 ^{99m}Tc -DTPA は腎内摂取率が低いため、腎実質機能障害がさほど高度でない患者でも腎への集

積が著しく低下する。したがって、腎臓のイメージが不明瞭となったり、レノグラムが平坦化するなど、重症度と相関した所見が得難い場合があり、また、腎からの排泄がみられず尿路機能に関する情報が得られなくなるなどが欠点として指摘されてきた^{3,4,9,10)}

得られた情報の有効度の判定において、担当医判定ではいずれの項目でも本剤の優位性を示す成績であったが、委員会判定では両薬剤の有効度に有意な差は認められなかった。その理由として、委員会では両薬剤の所見についてそれぞれを独立して判定を行ったのに対し、担当医は両薬剤を対にして同時に判定したため、両者の差の検出により敏感であったためと考えられた。

担当医による両薬剤の総合比較判定で、50% (56/113) の症例で「本剤の方がより価値が高い」と判定され、「 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -DTPAの方がより価値が高い」と判定されたのはわずか7% (8/113) であった。後者の判定理由は、8例中2例が「検査所見が臨床症状と一致した」であった。これら2例は腎機能障害が軽度であったため本剤の検査所見が正常となった例である。他の6例は画像がより良好であった例や、血流画像が得られた例などであり、比較的大量投与が可能であるという $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -DTPAの利点を示した症例と考えられた。

一方、「本剤の方がより価値が高い」と判定された56例における判定理由は、「レノグラムの識別性が良く判定が容易であった」が41例、「より良好な画像が得られ診断が容易であった」が32例であった。これらは前述したような、レノグラムが平坦化したり腎イメージが不明瞭となる $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -DTPAに対する本剤の優位性を示す成績と考えられる。症例2および症例3はこれらの優位性を特徴的に示す代表例といえる。症例2 (Fig. 3) では本剤の方がレノグラムの識別性が高く、 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -DTPAでは評価困難な尿路機能障害が本剤では判定可能であった。症例3 (Fig. 4) では本剤で明瞭に描出された左腎の部位占拠性病変が $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -DTPAでは不明瞭であった。

委員会による動態画像の画質判定の結果、本剤は投与量が少ないにもかかわらず画質が $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -DTPAと同等と判定されたことは、腎に高率で速やかに摂取される本剤の特性が「ガンマカメラレノグラフィ」に適していることを示す成績と考えられる。

以上、今回の検討から、本剤は安全性が高く、識別性の高いレノグラムと良好な画質のシンチグラムが同時に得られることから、腎・尿路機能診断薬としての高い有用性が確認された。

結 語

本剤が投与された259例全例で、担当医により安全と判定された。また、担当医による有効性の総合判定は、解析対象症例248例全例で有効以上と判定された。

^{131}I -OIHと比較した90例で、有効度判定の全項目において、担当医および委員会判定ともに本剤の方が優れているとした。

$^{99\text{m}}\text{Tc}$ -DTPAと比較した113例で、有効度判定の全項目で、担当医判定では本剤が優れているとしたが、委員会判定では両者の間に差が認められなかった。

委員会による画質判定では、本剤の画質は ^{131}I -OIHより優れており、 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -DTPAとは差がなかった。

担当医による本剤および対照薬剤の検査所見の有効性の総合比較判定では、83例 (92%) で本剤の方が ^{131}I -OIHより価値が高いと判定され、逆に判定された例はなかった。

また、56例 (50%) で本剤の方が $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -DTPAより価値が高く、8例 (7%) では $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -DTPAの方が価値が高いと判定された。

以上の結果から、本剤は腎・尿路系疾患の診断薬として、安全性が高く、また ^{131}I -OIHより優れ、 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -DTPAと同等以上の有効性を有する「ガンマカメラレノグラフィ」に適した放射性医薬品であると考えられた。

文 献

- 1) McAfee JG and Subramanian G: Radioactive agents for imaging. In: Clinical Scintillation Imaging. Edited by Freeman LM and Johnson DM. pp. 13-14, Grune & Stratton, New York, 1975
- 2) Stadalnik PC, Vogel JM, Jansholt A, Krohn KA, Matolo NM, Lagunas-Solar MC and Zielinski FW: Renal clearance and extraction parameters of orthoiodohippurate (I-123) compared with OIH (I-131) and PAH. J Nucl Med 21: 168-170, 1980
- 3) Scharf SC and Blaufox MD: Radionuclides in the evaluation of urinary obstruction. Semin Nucl Med 7: 254-264, 1982
- 4) Blaufox MD, Kalika V, Scharf S and Milstein D: Applications of nuclear medicine in genitourinary imaging. Urol Radiol 4: 155-164, 1982
- 5) Elliott AT and Britton KE: A review of the physiological parameters in the dosimetry of ^{123}I and ^{131}I -labelled hippuran. Int J Appl Radiat Isot 29: 571-573, 1978

- 6) Schlegel JU, Halikiopoulos HL and Prima R: Determination of filtration fraction using the gamma scintillation camera. *J Urol* **122**: 447-450, 1979
- 7) Zeilinski FW, Holly FE, Robinson GD and Bennet LR: Total individual kidney function assessment with iodine-123 orthoiodohippurate. *Radiology* **125**: 753-759, 1977
- 8) 大石幸彦, 千葉一夫, 松井謙吾, 山田英夫, 入倉英雄, 飯尾正宏, 南 武, 町田豊平: γ -カメラレノグラフィによる $^{99m}\text{Tc}-(\text{Sn})\text{-DTPA}$ の評価—閉塞性腎障害と実質性腎障害の鑑別について—. *核医学* **11**: 541-551, 1974
- 9) 道岸隆敏, 瀬戸 光, 杉原政美, 鈴木 豊, 久田欣一, 松平正道: $^{99m}\text{Tc}-(\text{Sn})\text{-DTPA}$ による腎動態機能検査: 従来のレノグラムならびに腎スキャンとの比較. *核医学* **12**: 67-77, 1975
- 10) Jewkes RF and Jeyasingh K: Comparison of 123-I Hippuran and ^{99m}Tc DTPA. *Nucl Med Commun* **2**: 278-289, 1981

(Received on October 6, 1989
Accepted on November 16, 1989)

(迅速掲載)