

腎機能診断薬ヨウ化ヒプル酸ナトリウム (¹²³I) 注射液の臨床的有用性に関する検討

—至適投与量の検討を中心に—

兵庫医科大学核医学科 (主任: 福地 稔教授)

福地 稔, 石村 順治

京都府立医科大学放射線医学教室 (主任: 村上晃一教授)

山下 正人, 石原 潔

神戸大学医学部放射線医学教室 (主任: 河野通雄教授)

松井 律夫, 金川 公夫

神戸市立中央市民病院核医学科 (医長: 池窪勝治)

池窪 勝治, 日野 恵

CLINICAL EVALUATION OF ¹²³I-ORTHOIODOHIPPURATE (¹²³I-OIH) FOR DIAGNOSIS OF RENAL FUNCTION: DOSE FINDING STUDY

Minoru Fukuchi and Junji Ishimura

From the Department of Nuclear Medicine, Hyogo College of Medicine

Masato Yamashita and Kiyoshi Ishihara

From the Department of Radiology, Kyoto Prefectural University of Medicine

Ritsuo Matsui and Kimio Kanegawa

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

The safety, clinical usefulness and the optimal dose of ¹²³I-orthoiodohippurate (¹²³I-OIH) were evaluated in patients with mild renal disorders. ¹²³I-OIH was administered intravenously to 45 patients, and 39 of those patients were analyzed for the clinical usefulness. The numbers of cases analyzed were 10 for 9.25 MBq (0.25 mCi), 18.5 MBq (0.5 mCi) and 74 MBq (2.0 mCi) and 9 for 37 MBq (1.0 mCi). Neither adverse reaction nor abnormal laboratory findings due to ¹²³I-OIH administration were observed in the 45 patients. The clinical usefulness of the drug was evaluated in terms of individual renal function, regional renal functions, renal blood flow, parenchymal function and urinary function, and ability to differentiate between the renal and urinary functions, and the overall clinical usefulness. In the evaluation by the investigators, there were no significant differences in each of these parameters among any of the doses administered. In the evaluation by the Committee, however, the usefulness with 74 MBq superior to those with 9.25 MBq and 18.5 MBq, while there was no significant differences between those with 37.5 MBq and 74 MBq. The qualities of the blood flow phase images, functional phase images, functional images, and the statistical noises of the individual and the regional kidney renograms were also evaluated by the Committee. The image qualities and the statistical noises with 37 MBq were superior to those with 9.25 MBq and 18.5 MBq except for the functional image quality, and there were no significant differences between those with 37 MBq and 74 MBq other than the regional renograms and the functional images, which were superior with 74 MBq. These results suggest that the optimal dose of ¹²³I-OIH is 37 MBq for routine renography and 74 MBq is recommended when regional renograms

or functional images are deemed useful.

(Acta Urol. Jpn. 36: 197-205, 1990)

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

結 言

RI レノグラフィは腎選択性の高い放射性同位元素標識薬剤を静脈内投与し、その腎における放射能の变化を経時的にとらえ解析することにより、腎の血流、尿流、腎機能を鋭敏に反映する成績が得られる。特に分腎機能を非侵襲的に診断できるため、スクリーニングおよび経過観察等の腎機能検査法として、日常診療上不可欠な方法として確立され長い歴史を有する。

RI レノグラフィに用いられる放射性医薬品として古くから ^{131}I -orthoiodohippurate (^{131}I -OIH)¹⁾ が最も広く利用されてきた。しかし ^{131}I は放出 γ 線のエネルギーが 365 keV と高く、核医学イメージングには不適である。また β 線を放出するため、患者被曝の観点から投与放射能に制限があった。

ヨウ化ヒブル酸ナトリウム (^{123}I) 注射液 (以下本剤) は、OIH を ^{123}I で標識した新しい RI レノグラフィ用製剤である。

^{123}I は γ 線のみを放出するため、患者被曝を著しく軽減することができる。そのエネルギーも 159 keV と核医学イメージングに適し、シンチレーションカメラを用いて良好な画像を得ることが可能である。したがって、従来、レノグラムのみでは得られなかった腎・尿路系の局所の機能診断が可能となることが期待されている。

今回、本剤の腎・尿路系疾患の機能診断における有効性、安全性および至適臨床投与量を評価する目的で臨床的検討を行った。

なお、本研究は京都府立医科大学放射線医学教室、兵庫医科大学核医学科、神戸市立中央市民病院核医学科および神戸大学医学部放射線医学教室による協同研究として、1988年6月から7月まで実施した。

対象および方法

1. 対象患者

腎・尿路系疾患の患者を対象とした。本試験の主要な目的が投与量の検討であることから、腎機能の範囲を一定とするため、血中尿素窒素値が 20~40 mg/dl、血清クレアチニン値が 1.5~2.0 mg/dl の範囲内にある軽度の腎実質機能障害患者を対象とした。ただし、以下の患者は対象から除外した。

1) ^{131}I -OIH に対するアレルギーおよびその既往を有する患者

2) 重篤な合併症を有する患者

3) 妊婦または妊娠の可能性のある婦人および授乳中の婦人

4) 18歳未満の患者

5) その他、本試験の対象として安全性あるいは有効性の判定上、不適当であると担当医が判断した患者

2. 被験者の同意

本剤の投与に先立って、被験者もしくはその保護者に対して本剤および本試験に対する十分な説明を行い、文書または口頭で同意を得た。

3. 試験薬剤

本剤は 1.0 ml 中、 ^{123}I として 37 MBq (1.0 mCi) (検定日時において) のオルトヨウ化ヒブル酸 1 mg を含有する水性の注射剤である。

4. 投与量および投与方法

本剤 9.25 MBq (0.25 mCi), 18.5 MBq (0.5 mCi), 37 MBq (1.0 mCi), および 74 MBq (2.0 mCi) の4用量のうちいずれかを1回静脈内に投与した。また、前処置として本剤投与30分前に排尿させた後、水約 300 ml を飲用させた。

5. 試験方法

(1) 患者背景

試験に先立ち、疾患名、病歴、治療薬剤、合併症、アレルギー既往等患者背景について調査した。

(2) 撮像およびデータ処理・表示方法

仰臥位にて検出器を被検部後面から指向させ、本剤静注後早期から約15分~20分間動態画像(血流イメージとして3秒毎16~20フレーム、その後機能相イメージとして60秒毎に検査終了まで)を得るとともに、検出器とオンラインで接続した核医学データ処理装置にデータを収集した。収集したデータを以下のごとく処理・再合成して表示した。

1) 分腎レノグラム

左右各腎における時間放射能曲線

2) 区域レノグラム

皮質部および腎盂・腎杯における局所区域内の時間放射能曲線

3) 動態画像

血流相イメージおよび機能相イメージ

Table 1. Summary of instruments used in the study

	Kyoto Prefec- tural Univ. of Medicine	Kobe Univ. Medical School	Hyogo College of Medicine	Kobe City General Hospital
Detector	Toshiba GCA901A	Shimadzu 500R	Hitachi Medico RC-1C-1635LD	Ohio Nuclear Σ410
Collimator	^{123}I -specialized	^{123}I -specialized	LEHR	LEHR
Computer	Toshiba GMS-550U	Shimadzu 500R (Scintipac 2400)	Hitachi Medico BDR-4200	DEC RT-11

4) 機能指標

静注後最高計数に達するまでの時間 ($T_{\max}$),
最高計数に達した後半減するまでの時間 ($T_{1/2}$)
および平均通過時間 (MTT)

5) 機能画像 (ファンクショナルイメージ)

4) の各機能指標を局所的に算出し, その指標の
分布を画像として表示した.

なお, 各施設での使用機器を Table 1 に示した.

6. 安全性の検討

(1) 理学的検査

本剤投与前および検査終了直後に, 理学的検査 (血
圧, 脈拍数, 体温, 呼吸数) を実施した. また, 問
診, 観察等により被験者の状態を調査し, 記録した.

(2) 臨床検査

本剤投与前後それぞれ1週間以内を目処に血液学的
検査 (赤血球数, 白血球数, 白血球分画, 血小板数,
ヘモグロビン量, ヘマトクリット値) および血液生化
学的検査 (総蛋白, アルブミン, 尿素窒素, 尿酸, ク
レアチニン, 総ビリルビン, GOT, GPT, LDH,
ALP) を実施した.

本剤投与後に臨床検査値の異常変動が認められた場
合には, 担当医はその後の経過を追跡し, また, 本剤
との関連性について, (1) 関係なし, (2) 関係はない
と思われる, (3) 関係があるかもしれない, (4)
多分関係あり, および(5)明らかに関係あり, の5段
階で評価した.

(3) 副作用

副作用が発現した場合には, その詳細, 処置および
本剤との関連性について臨床検査値と同様5段階に判
定し, 記録することとした.

7. 担当医判定

(1) データ表示ごとの検査所見の有効度

本剤のシンチグラフィにより得られた情報を各デー
タ表示方法 (分腎レノグラム, 動態画像, 区域レノグ
ラムおよび機能指標) で表し, その所見を記入した.
また, 各データ表示方法による所見が診断に寄与した
貢献の度合を診断的 “有効度” として, 「きわめて有

効», 「有効», 「やや有効», 「無効」の4段階で
判定した. 検査手技, 機器等に問題があり, 本剤の有
効度が判定できない場合は「判定不能」とした.

(2) 得られた情報の有効度

本剤による検査結果から, 各患者の腎機能を総合的
に判定し, 本剤が「分腎機能に関する情報», 「局所
腎機能に関する情報», 「腎血流に関する情報», 「腎
実質機能に関する情報», 「尿路機能に関する情報」お
よび「腎実質機能障害と尿路機能障害との鑑別」 (以
下, 有効度判定の6項目) の情報を得るのに有効であ
ったかを「有効度」として判定した. 判定は「きわめ
て有効», 「有効», 「やや有効», 「無効」の4段階およ
び「判定不能」で行った.

(3) 有効性の総合判定

本剤による検査の有効性を各症例別に総合的に評価
し, 以下の4段階の基準で判定した. 何らかの理由で
有効性が判定できない場合には「判定不能」とした.

「きわめて有効」: 患者にとってきわめて貴重な情報
が容易に得られた.

「有効」: 患者にとって被曝や繁雑などを考慮に入
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繁雑さその他を考
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.

(4) 安全性

本剤投与前後の被験者の状態等から本剤の安全性
を, 「安全», 「安全とはいえない」および「安全で
はない」の3段階で判定した.

(5) 本剤の有用性の判定

本剤の有効性と安全性を総合して本剤の有用性を以
下の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」

「有用でない」: 「安全とは言えない」もしくは「安
全ではない」または「無効」

8. 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、各施設1名の委員および委員長、計5名からなる判定委員会を組織した。

各施設から提出されたデータを投与量について無作為化した後、施設名、疾患名および投与量を盲検下に、他施設の症例について3名の委員で判定を行った。

(1) 問題症例の検討

試験実施要綱に従い、至適投与量の検討上不適当と考えられる問題症例については協議・検討することにした。

(2) 画質判定

投与量を盲検下に、各施設毎の動態画像（血流相イメージおよび機能相イメージ）ならびに機能画像を画質の優れる順に並べた後、各画像の画質について「Excellent」、「Good」、「Fair」および「Poor」の4段階で判定した。

(3) 統計ノイズの判定

投与量を盲検下に、各施設の分腎レノグラムおよび区域レノグラムを統計ノイズの少ない順にならべた後、各レノグラムの統計ノイズについて「統計ノイズがきわめて少ない」、「統計ノイズが少ない」、「統計ノイズがやや多い」および「統計ノイズが多い」の4段階で判定した。

(4) 得られた情報の有効度の判定

各施設から提出されたデータをもとに、本剤による検査で得られた情報の有効度について判定を行った。判定基準は担当医判定と同様とした。

(5) 有効性の総合判定

本剤による検査の有効性を症例別に総合的に評価し、担当医判定と同様の判定基準で判定した。

(6) 安全性の判定

副作用および臨床検査値異常が疑われた症例については、本剤との因果関係につき判断し、再評価を行った。

9. データ解析

判定委員会で判定された結果を各投与量ごとに集計・解析し、シンチグラフィの至適投与量を決定した。検定はKruskal-Wallisの検定²³、Spearmanの順位相関検定²³およびMann-WhitneyのU検定²³を用い、危険率は両側危険率を採用し、有意水準を5%とした。

成 績

1. 解析対象症例

Table 2. Number of cases according to the diseases

	Analysed	Excluded	Total
Diabetic nephropathy	9	1	10
Drug-induced renal disorder	5	1	6
Gouty kidney	4	0	4
Nephrotic syndrome	4	0	4
Nephrosclerosis	3	0	3
Renal failure	5	1	6
Miscellaneous	9	3	12
Total	39	6*	45

* The patients were excluded due to higher BUN value than upper limit of the objective criteria in 3 cases, injection leak in one case and computer trouble in two cases.

本試験で本剤の投与を受けた腎疾患患者は45例である。このうち判定委員会が、解析対象として不適と考えた6例を検討対象から除外し、39例につき有効性および画質ならびに統計ノイズの判定対象とした (Table 2)。

これら39例を投与量別に4群に分け、9.25 MBq 投与群、18.5 MBq 投与群、37 MBq 投与群および74 MBq 投与群をそれぞれI群、II群、III群およびIV群とし、各群の症例数、年齢分布および腎機能指標をTable 3に示した。

症例数は、I群、II群およびIV群でそれぞれ10例、またIII群では9例であった。

年齢分布では高投与量群に高齢者が多い傾向にあったが ($p < 0.1$)、体重分布では対象患者の分布の偏りはなかった。また、腎機能評価に用いた尿素窒素値および血清クレアチニン値にはいずれの群間にも差は認められなかった。

2. 検査担当医判定

(1) 各データ表示による検査所見の有効度の判定

各データ表示（分腎レノグラム、動態画像、区域レノグラム、機能画像および機能指標）による検査所見の有効度に関する検査担当医の判定結果をTable 4に示した。

動態画像の有効度で「やや有効」と判定された症例がI群で2例、II群およびIII群で各1例あったが、その他の症例は全例「有効」以上であった。投与量と有効度の間に関連性は認められず、各群間の有効度にも差はなかった。

機能画像の有効度で「無効」と判定された症例がI群およびII群で各1例、「やや有効」と判定された症例がII群およびIII群で各1例あり、その他の症例は全例「有効」以上であった。投与量と有効度との間に関連性は認められず、各群間の有効度にも差はなかった。

Table 3. Characteristics of the groups

	Administration Dose	No. of Cases	Age (y. o.) ¹⁾			
			60 70 80			
			59	69	79	89
Group I	9.25 MBq (0.25 mCi)	10	3	5	1	1
Group II	18.5 MBq (0.5 mCi)	10	2	1	4	3
Group III	37.0 MBq (1.0 mCi)	9	4	1	3	1
Group IV	74.0 MBq (2.0 mCi)	10	0	1	8	1

	Body Weight (kg) ²⁾				Renal Function ³⁾	
	45 55 65				BUN (mg/dl)	Serum creatinine (mg/dl)
	44	54	64			
Group I	1	7	1	1	30.8 ± 6.18	1.64 ± 0.26
Group II	1	4	5	0	27.1 ± 6.16	1.74 ± 0.26
Group III	4	3	1	1	29.0 ± 5.80	1.68 ± 0.23
Group IV	1	3	6	0	25.5 ± 8.00	1.58 ± 0.40

Kruskal-Wallis test: ¹⁾ p<0.1, ²⁾ N.S., ³⁾ N.S.

Table 4. Usefulness in individual kidney renogram, dynamic images, regional renograms, functional image, and functional indexes evaluated by investigators

	Group	Highly Effective	Effective	Fairly Effective	In-effective	Efficacy Rate ¹⁾
Individual Kidney Renogram	I	7	3	0	0	100%
	II	9	1	0	0	100%
	III	8	1	0	0	100%
	IV	8	2	0	0	100%
Dynamic Image	I	3	5	2	0	80%
	II	6	3	1	0	90%
	III	5	3	1	0	89%
	IV	6	4	0	0	100%
Regional Renogram	I	8	2	0	0	100%
	II	8	2	0	0	100%
	III	7	2	0	0	100%
	IV	9	1	0	0	100%
Functional Image	I	6	3	0	1	90%
	II	6	2	1	1	80%
	III	5	3	1	0	89%
	IV	5	5	0	0	100%
Functional Indexes	I	9	1	0	0	100%
	II	10	0	0	0	100%
	III	8	1	0	0	100%
	IV	8	2	0	0	100%

¹⁾ "Highly Effective" + "Effective" / All cases in the group
No significant difference was found in each item evaluated.

その他のデータ表示による検査所見の有効度は、各投与量群の全症例で「有効」以上と判定され、投与量と有効度の間に関連性は認められず、各群間の有効度にも差はなかった。

(2) 得られた情報の有効度の判定

投与量群毎の有効度判定のための6項目による担当医による有効度の判定結果をTable 5に示した。

「分腎機能に関する情報」、「局所腎機能に関する情報」、「腎実質機能に関する情報」、「尿路機能に関する情報」および「腎実質機能障害と尿路機能障害

との鑑別」の有効度では各投与量群の全症例で「有効」以上と判定された。また、投与量と有効度の間に関連性は認められず、各群間の有効度にも差はなかった。

「腎血流に関する情報」では「やや有効」と判定された症例がI群で2例、II群およびIII群で各1例あったが、その他の症例は全例「有効」以上であった。投与量と有効度との間にも関連性は認められず、各群間の有効度にも差はなかった。

(3) 有効性の総合判定

Table 5. Usefulness in individual function, regional renal function, renal blood flow, parenchymal renal function, urinary function, differentiation between parenchymal and urinary disorders and overall efficacy usefulness evaluated by investigators

	Group	Highly Effective	Effective	Fairly Effective	In-effective	Efficacy Rate ¹⁾
Individual renal function	I	7	3	0	0	100%
	II	9	1	0	0	100%
	III	8	1	0	0	100%
	IV	9	1	0	0	100%
Regional renal function	I	8	2	0	0	100%
	II	8	2	0	0	100%
	III	7	2	0	0	100%
	IV	8	2	0	0	100%
Renal blood flow	I	2	6	2	0	80%
	II	3	6	1	0	90%
	III	3	5	1	0	89%
	IV	3	7	0	0	100%
Parenchymal renal function	I	8	2	0	0	100%
	II	7	3	0	0	100%
	III	7	2	0	0	100%
	IV	8	2	0	0	100%
Urinary function	I	6	4	0	0	100%
	II	8	2	0	0	100%
	III	6	3	0	0	100%
	IV	7	3	0	0	100%
Differentiation between parenchymal and urinary disorders	I	6	3	0	0	100%
	II	8	2	0	0	100%
	III	7	2	0	0	100%
	IV	9	1	0	0	100%
Overall usefulness	I	8	0	2	0	80%
	II	8	0	2	0	80%
	III	8	0	1	0	89%
	IV	10	0	0	0	100%

¹⁾ "Highly Effective" + "Effective" / All cases in the group.
No significant difference was found in each item evaluated.

担当医による有効性に関する総合判定で「有効」以上と判定された症例は、I 群、II 群、III 群および IV 群でそれぞれ 8 例 (80%)、8 例 (80%)、8 例 (89%) および 10 例 (100%) であった。投与量と有効性との間に関連性は認められず、各群間の有効性にも差はなかった (Table 5)。

3. 委員会判定

(1) 得られた情報の有効度の判定

判定委員会判定による「得られた情報の有効度」の判定結果を Table 6 に示した。

「分腎機能に関する情報」、「局所腎機能に関する情報」、「腎実質機能に関する情報」、「尿路機能に関する情報」および「腎実質機能障害と尿路機能障害との鑑別」の有効度では各投与量群の全症例で「有効」以上と判定された。

上記いずれの項目でも投与量と有効度の間に関連性が認められた。また、投与量群別に有効度を比較すると、いずれの項目でも IV 群は I 群および II 群より優れていたが、IV 群と III 群との間には差はみられなかった。

「腎血流に関する情報」では、「有効」以上と判定された症例が、I 群、II 群、III 群および IV 群で

それぞれ 0 例 (0%)、1 例 (10%)、6 例 (67%) および 8 例 (89%) であった。投与量と有効度との間に関連性が認められ、また、各投与量群別の有効度は、III 群および IV 群では I 群および II 群より優れていたが、III 群および IV 群の間には差はなかった。

(2) 有効性の総合判定

委員会による有効性の総合判定では各投与量群とも全症例で「有効」以上であった。

投与量と有効度の間にも関連性が認められた。各群間の有効性を比較すると、I 群、II 群および III 群の各群間には差はみられず、また、IV 群では I 群および II 群の各群より優れていたが、III 群との間には差はみられなかった (Table 6)。

(3) 画質および統計ノイズの判定

判定委員会での「血流相イメージ」、「機能相イメージ」および「機能画像」の画質の判定結果ならびに「分腎レノグラム」および「区域レノグラム」の統計ノイズの判定結果を Table 7 に示した。

いずれの項目でも投与量の多い群でより優れた成績が得られた。各投与量群間で比較したとき、「血流相イメージ」および「分腎レノグラム」では、I 群と II

	Group	Highly Effective	Effective	Fairly Effective	In-effective	Efficacy Rate	Mann-Whitney U-test ¹⁾	Correlation ²⁾
Individual renal function	I	1	9	0	0	100%	] *]	p<0. 01
	II	1	9	0	0	100%		
	III	4	5	0	0	100%		
	IV	5	5	0	0	100%		
Regional renal function	I	1	9	0	0	100%	] *]	p<0. 025
	II	1	9	0	0	100%		
	III	3	6	0	0	100%		
	IV	5	5	0	0	100%		
Renal blood flow	I	0	0	9	1	0%	] ***]	p<0. 001
	II	0	1	9	0	10%		
	III	0	6	3	0	67%		
	IV ³⁾	0	8	1	0	89%		
Parenchymal renal function	I	1	9	0	0	100%	] *]	p<0. 01
	II	1	9	0	0	100%		
	III	4	5	0	0	100%		
	IV	5	5	0	0	100%		
Urinary function	I	1	9	0	0	100%	] **]	p<0. 005
	II	1	9	0	0	100%		
	III	3	6	0	0	100%		
	IV	6	4	0	0	100%		
Differentiation between parenchymal and urinary disorders	I	1	9	0	0	100%	] *]	p<0. 025
	II	1	9	0	0	100%		
	III	3	6	0	0	100%		
	IV	5	5	0	0	100%		
Overall usefulness	I	1	9	0	0	100%	] *]	p<0. 01
	II	1	9	0	0	100%		
	III	4	5	0	0	100%		
	IV	5	5	0	0	100%		

2) Spearman-Rank Correlation

3) One case was excluded from the analysis because previously injected ^{67}Ga affected the renal blood flow image.

	Group	Excellent	Good	Fair	Poor	Excellent & Good	Mann-Whitney U-test ¹⁾	Correlation ²⁾
Quality of blood flow phase image	I	0	0	4	6	0%		p<0. 001
	II	0	1	2	7	10%	**	
	III	0	4	4	1	44%	*** **	
	IV ³⁾	0	7	2	0	78%	***	
Quality of functional phase image	I	0	4	6	0	40%	**	p<0. 001
	II	0	10	0	0	100%	**	
	III	3	6	0	0	100%	*** *	
	IV	7	3	0	0	100%	***	
Statistical noise of whole kidney renogram	I	1	6	3	0	70%		p<0. 001
	II	0	8	2	0	80%	**	
	III	6	3	0	0	100%	** **	
	IV	7	3	0	0	100%	***	
Statistical noise of regional kidney renogram	I	1	1	8	0	20%		p<0. 001
	II	0	4	6	0	40%	**	
	III	2	7	0	0	100%	*** **	
	IV	8	2	0	0	100%	*** *	
Quality of functional image	I	0	9	0	1	90%		p<0. 005
	II	0	6	4	0	60%		
	III	1	5	3	0	67%	*** **	
	IV	7	3	0	0	100%	**	

2) Spearman-Rank Correlation

3) One case was excluded from the analysis because previously injected ^{67}Ga affected the renal blood flow image.

群間には差はみられず、III群あるいはIV群はI群またはII群より優れ、またIII群とIV群間に差が認められなかった。

「機能相イメージ」では、III群とIV群間を除くすべての群間で差がみられ、また、「区域レノグラム」では、I群とII群間を除くすべての群間で差がみられた。

「機能画像」では、I群とII群およびIII群の各群間では差がなかったが、IV群はI~III群に比し優れていた。

6. 安全性

本剤が投与された45例全例で、本剤に起因すると考えられる有害作用ならびに臨床検査値異常は認められず、担当医判定では全例で「安全」との結論であった。

考 察

腎の動態機能の核医学的診断には、従来から ^{131}I -orthoiodohippurate (^{131}I -OIH)¹⁾ および $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -diethylenetriamine pentaacetic acid ($^{99\text{m}}\text{Tc}$ -DTPA)²⁾ が用いられてきた。しかし、 ^{131}I -OIH は主に近位尿細管から分泌され有効腎血漿流量を反映するものの、 ^{131}I の放出 γ 線エネルギーが 365 keV と高いためシンチレーションカメラによるイメージングには不適で、また、 β 線を放出するため、被曝する線量当量の点から十分な放射能量を投与することができない欠点があった。

また、 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -DTPA は、 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ の物理学的特性は核医学検査に適しているものの、主に糸球体から濾過されるため、クリアランス比が ^{131}I -OIH の4分の1と低く、 ^{131}I -OIH のレノグラムと比較して、正常腎の場合でも第2相(分泌相)および第3相(排泄相)の傾きが緩徐となり、機能低下腎におけるレノグラムパターンとの鑑別が困難な場合がある³⁾ などの欠点が指摘されてきた。

本剤は、腎の動態機能の核医学的診断に従来から最も広く用いられ、体内挙動⁴⁾ も周知である ^{131}I -OIH の放射性ヨードを ^{123}I で置き換え、標識した腎機能診断薬である。

^{123}I は β 線を放出せず、また放出 γ 線のエネルギーが 159 keV、半減期が13時間と核医学検査には理想的な物理学的特性を有している。したがって、シンチレーションカメラを用いてレノグラムを得ると同時に、イメージングにより腎・尿管系の局所機能、その障害の程度を把握することが可能であり、 ^{131}I -OIH に比べより詳細な腎機能の診断が可能であると期待さ

れている。

本試験における投与量の設定にあたっては、現在わが国で承認されている ^{131}I -OIH の最大投与量が 18.5 MBq であること⁵⁾、また健康人における ^{123}I -OIH による腎に対する被曝する線量当量が ^{131}I -OIH の約4分の1であることから⁷⁾、検討投与量の上限を 18.5 MBq の4倍量にあたる 74 MBq とした。

また、至適臨床投与量の検討を行うにあたって、有効性や画質が疾患の種類や病態、特に腎機能による影響を避けるため、検討対象を本剤の適応となる種々の腎・尿路系疾患のうち、軽度の腎実質機能障害例に限定した。

解析対象例の年齢分布をみると、Table 2 に示したとおり高投与量群に高齢者の偏りがある傾向がみられた。しかし一般に腎機能は高齢者ほど低下することから、有効性あるいは画質等に対して年齢分布が高投与量群に有利になるとは考えられず、年齢分布に特に問題はないと考えられた。

また、本剤による検査前の血中尿素窒素値および血清クレアチニン値にも、各投与量群間に差が認められなかったことから、各投与量群間において腎機能に有意な差はないと考えられた。

担当医による有効度の判定では、いずれの項目でも各投与量群間に有意の差はみられなかった。この理由として、担当医の場合は1例毎に独立して判定を行っており、投与量が異なる群間での相対的な有効度の差を客観的に識別することが困難であったためと考えられた。

本試験の判定委員会の判定結果に基づいて本剤の至適投与量を検討すると以下のごとくなる。すなわち、37 MBq 投与群 (III 群) は 9.25 MBq (I 群) および 18.5 MBq 投与群 (II 群) に比し腎機能、局所腎機能、腎実質機能、尿路機能に関する情報ならびに腎実質機能障害と尿路機能障害との鑑別では有効度に差がみられなかったものの、腎血流に関する情報の有効度では有意に優れていた。74 MBq 投与群 (IV 群) はいずれの検討項目でも 9.25 MBq (I 群) および 18.5 MBq 投与群 (II 群) に比し、有意に優れていたが、37 MBq 投与群 (III 群) との間には差がみられなかった。

画質および統計ノイズの判定結果では、37 MBq 投与群 (III 群) は、9.25 MBq (I 群) および 18.5 MBq 投与群 (II 群) と比較すると、機能画像では有意な差がなかったものの、血流相イメージ、機能相イメージ、分腎レノグラムおよび区域レノグラムでは有意に優れていた。47 MBq 投与群 (IV 群) はいずれの検

討項目でも 9.25 MBq (I 群) および 18.5 MBq 投与群 (II 群) に比し, 有意に優れていた。また 74 MBq 投与群 (IV 群) は 37 MBq 投与群 (III 群) と比較すると, 区域レノグラムおよび機能画像では優れているが, 血流相イメージ, 機能相イメージおよび分腎レノグラムでは有意な差はなかった。

以上の結果を総合的に判断すると, 本剤の臨床投与量は 37 MBq を標準とし, 区域レノグラムや機能画像を特に重要視しなければならない検査では 74 MBq が適当との結論を得た。

しかし, 閉塞性腎疾患で腎実質機能が低下していない例など, 疾患の種類・程度によっては投与量が少量であっても比較的良好な画質の動態画像が得られることも十分ありうると考えられ, また, 年齢・体重などにより投与量を増減するなど, 個々の患者によって投与量を適宜増減する必要があると考えられた。

結 語

1. 本剤が投与された45例全例で本剤に関連した有害作用ならびに臨床検査値の異常は認められず, 本剤の安全性の判定は全例「安全」と結論できた。

2. 本剤の有効性に関して, 各機能判定における有効度 (6項目) および有効性の総合判定について評価・判定した。担当医判定ではいずれの項目も各投与量群間に差はなかった。委員会判定では, 74 MBq 投与群は 9.25 MBq および 18.5 MBq 投与群に比し優れていたが, 37 MBq 投与群とは差が認められなかった。

3. 画質および統計ノイズについて委員会判定を行った。37 MBq 投与群は, 18.5 MBq および 9.25 MBq 投与群に比し機能画像を除く全項目で優れ, ま

た 74 MBq 投与群に比し, 区域レノグラムおよび機能画像で劣る以外, 他の全項目で差を認めなかった。

4. 以上の結果から, 本剤の投与量は通常の検査では 37 MBq が適当であり, 区域レノグラムや機能画像を重視する必要がある患者の検査では, 74 MBq が適当であり, 腎疾患の種類やその程度, 検査目的および年齢・体重などを考慮に入れて投与量を適宜増減する必要があると考えられた。

文 献

- 1) Nordyke RA, Tubis M and Blahd WH: Use of radioiodinated hippuran for individual kidney function tests. *J Lab Clin Med* 56: 438-445, 1960
- 2) E. L. レーマン: ノンパラメトリックス—順位にもとづく統計の方法—, 鍋谷清治訳, 第1版, 森北出版, 東京, 1981
- 3) Atkins HL, Cardinale KG and Eckelman WC: Evaluation of ^{99m}Tc -DTPA prepared by three different methods. *Radiology* 98: 674-677, 1971
- 4) Blafox MD, Kalika V, Scharf S and Milstein D: Applications of nuclear medicine in genitourinary imaging. *Urol Radiol* 4: 155-164, 1982
- 5) Blafox MD and Wedeen RP: The normal renogram. *Prog Nucl Med* 2: 107-146, 1972
- 6) 日本医薬品集, 日本医薬情報センター編, 1989年版, pp. 1254-1255, 薬業時報社, 東京, 1989
- 7) Elliott AT and Britton KE: A review of the physiological parameters in the dosimetry of ^{125}I and ^{131}I labelled hippuran. *Intern J Appl Rad Isotopes* 29: 571-573, 1978

(Received on August 31, 1989)
(Accepted on September 11, 1989)

(迅速掲載)