

Radioisotope Renogram に関する臨床的研究

第II編 Computer Simulation 法による Radioisotope
Renogram の定量的解析についての研究

京都大学医学部泌尿器科学教室 (主任: 加藤篤二教授)

上 山 秀 磨

CLINICAL STUDIES ON RADIOISOTOPE RENOGRAM

PART II. STUDIES ON QUANTITATIVE ANALYSIS OF RADIOISOTOPE
RENOGRAM BY COMPUTER SIMULATION METHOD

Hidemaro UHEYAMA

*From the Department of Urology, Faculty of Medicine, Kyoto University**(Chairman: Prof. Tokuji Katō, M. D.)*〔I〕 *Quantitative Analysis of Radioisotope Renograms*

Since the introduction of radioisotope renogram in 1956 by Taplin et al., its usefulness as a kidney function test has been evident. Many methods of analysis, both qualitative and quantitative, have been presented. In the earlier studies, the RI renogram was interpreted on a purely qualitative basis, e. g. visual comparison of the tracings. For clinical purposes this method is still widely used. But differences in qualitative interpretations and high incidence of falsely positive or negative results have led to more objective semi-quantitative or quantitative interpretations.

The semi-quantitative methods compare the amplitudes of the curve at different times. Several investigators calculated ratios derived from measurements of amplitudes at selected parts of the curves.

Another method utilizes value calculated from time axis of the renogram curve. Some of the most frequently used parameters are time to maximum count, time to 75 % or 50 % of the maximum count on the descending slope.

More sophisticated mathematical analysis have been reported. One of the most thorough studies is that presented by Pircher et al., who measured 28 parameters derived from normal renograms. Hirakawa et al. suggest a quantitative interpretation by "Renogram Index".

The most advanced mathematical analysis, mostly based on the compartmental analysis, have been reported. Most of these studies are possible only when computers are available. Though these new methods of analysis are closest to a true RI renogram interpretation, their highly specialized content makes them available only to a few persons.

However, the great potential value of a reliable precise method of studying unilateral renal function by RI renogram warrants a more intensive investigation of the possibility for an internationally accepted mode on quantitative analysis.

〔II〕 *Quantitative Analysis of Radioisotope Renogram by Analog Simulation Method*

By analog simulation method, ¹³¹I-Hippuran renogram and ¹³¹I-sodium iothalamate renogram with concomitant 25 minutes excretion rate are analyzed in terms of 1) total RPF and total GFR,

2) their right to left ratio, 3) "Mean Transit Time" as a sum of time delay and time constant. Over 5,000 cases of analysis, this method has been fully evaluated as clinically useful renal function test.

"Mean Transit Time" is an important parameter resulted from analog simulation and it indicates characteristically the delay in excretion of RI in patients with renal artery stenosis, hydronephrosis, polycystic kidney and nephrotic syndrome.

Though the clinical usefulness of the quantitative interpretation of RI renogram by analog simulation method has been established, it does not follow that this method has no problems for argument. Some problems concerning this simulation method and parameters derived from it were discussed. In conclusion, in the quantitative analysis of RI renograms by the analog simulation method in terms of RPF and GFR, the correct urinary excretion rate of given RI and adequate diuretic state of patients are necessary conditions.

[III] Quantitative Analysis of Radioisotope Renogram by Digital Simulation Method

Using a mini-computer and "BASIC" program language, quantitative interpretation of RI renogram by digital simulation method was tried. The principles of this method are the same as that of analog simulation method.

RI renogram counts are registered in the computer with paper tape perforation. Then, using RPF or GFR tracking programs, these counts are computed for calculating RPF or GFR and other parameters. Finally these computed parameters and RI renogram curve are automatically typed by the teletypewriter attached to the computer.

Adopting this digital simulation method, the time for analysis is shorter than that of analog simulation and the simulation is carried out nearly automatically.

目 次

はじめに	
第1章 Radioisotope Renogram の定量的解釈法について	
第2章 Radioisotope Renogram の Analog Simulation 法による定量的解析について	
第3章 Radioisotope Renogram の Digital Simulation 法による定量的解析について	
ま と め	
文 献	

はじめに

Radioisotope renogram は、今や腎機能検査法の一つとしてその有用性が広く認められている。その解釈方法については定性的方法および定量的方法が、内・外ともに多数提唱されている。定性的解釈方法は、曲線を pattern として簡単に解析するものが多く、臨床的な方法として広く定着してきたようである。一方、定量的解釈方法は各種あるが、radioisotope renogram から腎機能そのものを評価する指標を取り出したものはみられない。いずれにしても、radioisotope renogram の解釈には、他の腎機能検

査のような統一した解釈の基準ができていないのが現状である。

著者は、1967年以来 computer を使用した analog simulation 法によって radioisotope renogram の定量的解析をおこない、さらに最近、mini-computer を使って digital simulation 法による解析もあわせておこない、腎機能の評価をおこなってきたが、以下これらについての臨床的検討を中心にして報告する。

第1章 Radioisotope Renogram の定量的解釈法について

1956年 Taplin ら^{1,2)} によってはじめて RI renogram が紹介されてから、すでに15年が経過した。ここで、この15年間に提唱された RI renogram の数多くの解釈方法について簡単にふり返ってみることにする。

初期の解釈方法は、得られたレノグラム曲線を目で見て判断する、純粋に定性的な方法がおこなわれた。臨床上簡単にできることから、この方法は現在でも広くおこなわれている。RI renogram の創始者の一人である Winter は²⁻⁶⁾、この定性的解釈法の支持者で、

この方法は最も誤りの少ない方法で、定量的解釈法にまさるといっている。しかしながら、かれのような豊富な経験の持主の場合にはたしかにそうかもしれないが、定性的解釈法には、往々にして主観的な要素がはいりこむ可能性があり、同一曲線でも、人によってその判定基準が異なり、その結果 false positive や false negative の結果が得られることがある。このようなことから、もっと客観的に解釈しようとして、半定量的方法や定量的方法が提唱されるようになった。文献的にみると、これは1960年代にはいつてからである。半定量的方法は、レノグラム曲線の高さを、いろいろな時間について比較するもので^{1,8-19)}、最も広く使われているもの^{1,8-10)}は、1) 第1相の高さ、2) 曲線のピークの高さ、3) 第3相のいろいろな時間における高さ、等である。定量的方法としては、まずレノグラム曲線から時間を取り出しておこなう方法²⁰⁻²⁴⁾がある。これで最もよく使われているパラメータは、曲線のピークに達するまでの時間、曲線の下降部分がピーク値の75%および50%に達する時間などである。つぎに各種パラメータを数学的に処理して解釈する方

法^{12,19,25-29,31-34)}がある。この中で最も多くのパラメータを使っているのが Pircher 氏¹⁹⁾で、28種類ものパラメータを用いているが、結局その中で信頼できるものは3つであったという。つぎにいくつかのパラメータから面積や角度を計算し、ある指標 (index) を出し、これによって定量的に解釈しようとするものがある。この代表的なものとして、Hirakawa 氏²⁸⁾の“renogram index”や、Krueger 氏²⁷⁾の“concentration index”がある。

Meade 氏³⁵⁾は、以上の各種の定量的解釈方法を総括し (Fig. 1), その中から最も信頼度の高いパラメータとして5つを選び (Table 1), それらによるレノグラム曲線の正常と異常の判定の精度をみている。かれらの選んだパラメータをみると、文献的に最も多く使用されているものと一致しているのは興味深い。

Table 1. Comparison of five best parameters for renogram evaluation (Meade et al.³⁵⁾).

Parameter	Accuracy (%)	
	Normal renogram	Abnormal renogram
1. Time from injection to 75% of peak	75	78
2. Excretory angle	87	91
3. Renogram index	94	89
4. Time from injection to 50% of peak	87	93
5. Time from peak to 50% of peak	87	95

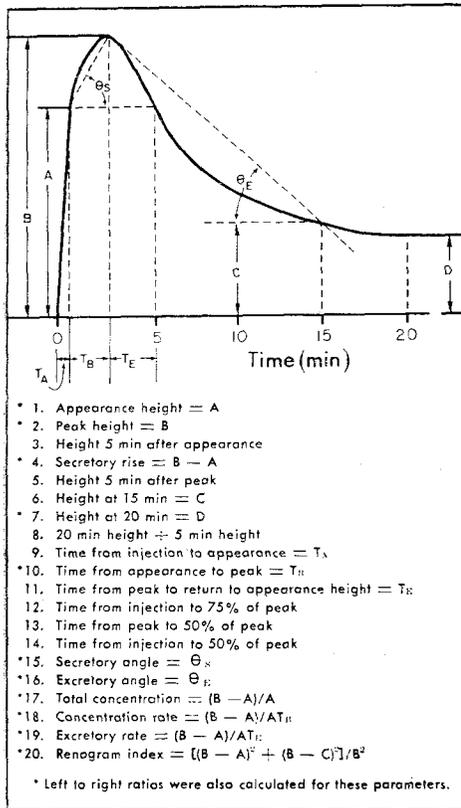


Fig. 1. Parameters used for renogram evaluation. (Meade et al.³⁵⁾

さらに進んだ定量的解釈方法として提唱されているものが、数学を利用して分析するもので、そのほとんどは“compartmental theory”にもとづくもの³⁵⁻⁵²⁾である。この方法は computer が使用できてはじめて可能なものが多い。この方法はもっとも新しい RI renogram の解釈方法であるが、その内容はやや専門的なきらいがあるため、まだ一部の人のあいだでしかおこなわれていないのが現状である。

RI renogram の解釈方法は、1960年代になってつぎつぎと数多くの方法が提唱されたが、その最盛期は1960年前半で、後半にはいつてからは目だって少なくなっている。このあたりで、Timmermanns 氏⁵³⁾もいつているように、これら各種の方法を統合整理して世界に共通する解釈方法の出現を期待したい。

第2章 Radioisotope Renogram の Analog Simulation 法による定量的解析について

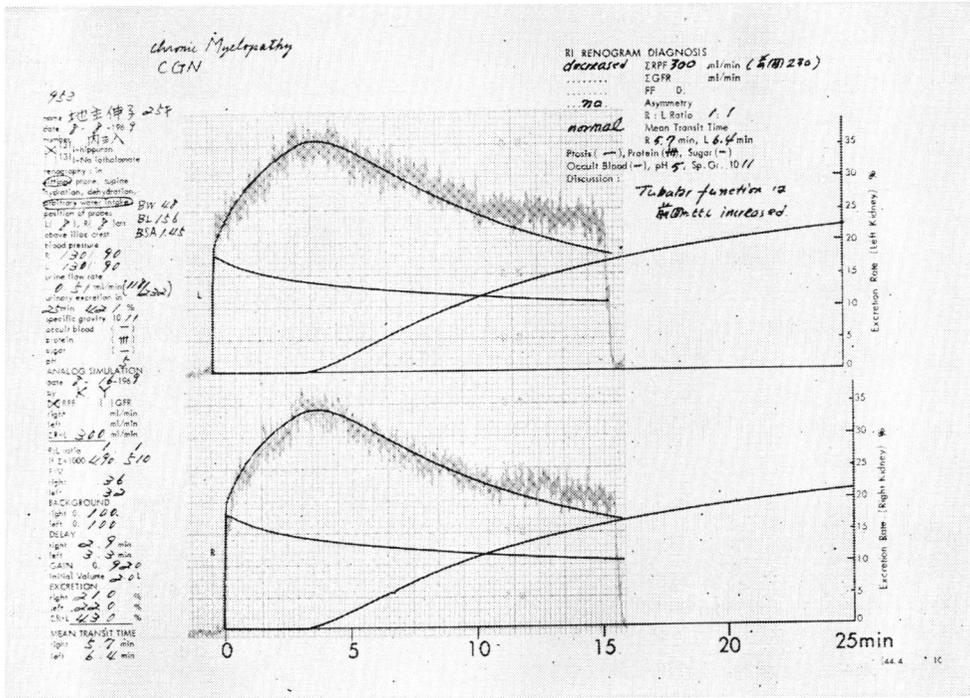


Fig. 2. RI renogram diagnosis by analog simulation method.

1965年, 平川, 桑原ら⁴¹⁾は, RI レノグラムを定量的に解析し, 腎機能を表現する指標を取り出すことを考え, RI レノグラムにおける RI の体内での動態を生理学的な裏づけをもった数学モデルで表現し, これを computer を使った simulation 法によって解析する方法を提唱した. この数学モデルについての詳細は, 第 I 編に述べたとおりである. この定量的解析方法によって, ¹³¹I-Hippuran renogram からは腎血漿流量 (RPF) を, ¹³¹I-sodium iothalamate renogram からは糸球体濾過率 (GFR) を算出することができるようになった. この方法は従来の定量的解釈方法とは根本的に異なる独自の方法である. 著者は, 1967年以來, この方法を用いて RI レノグラム (¹³¹I-Hippuran renogram および ¹³¹I-sodium iothalamate renogram) を解析し, その臨床面での検討をおこなってきたので, 以下報告する.

Analog simulation 法による解析によって RI レノグラム (¹³¹I-Hippuran レノグラムおよび ¹³¹I-sodium iothalamate レノグラム) から得られる临床上重要な parameters はつぎの3つである.

- 1) 左右の RPF および GFR の和
- 2) その左右の比
- 3) 時定数と時間遅れとの和で表わされる「平均通過時間」

この方法によって RI レノグラムを臨床的に診断するにあたっては, 以上の parameter について正常か異常かを判定し, 他の検査結果を参考にして総合的におこなっている. Fig. 2 に実例を示す.

つぎに, 「平均通過時間 (mean transit time,

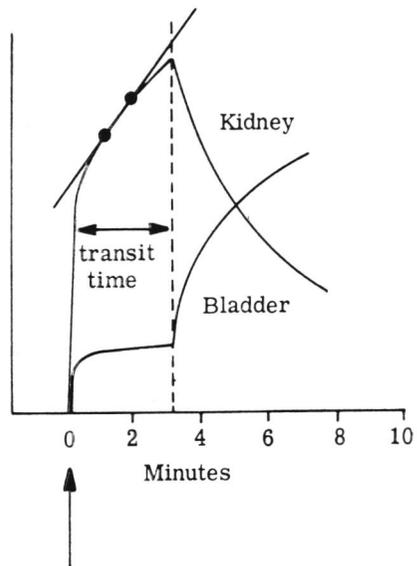


Fig. 3. "Renal Transit Time" (Taplin et al.⁵⁴⁾)

MTT)」について述べる。

RI レノグラムから、RI の排泄に関するこの parameter を取り出して検討したのは、Taplin ら⁵⁴⁾が最初である。かれらは“renal transit time”と呼んでおり、Fig. 3 に示すように、RI 投与時からピークまでの時間で定義している。かれらによると、“transit time”は、腎疾患のない場合には、純粋に尿流量によってのみ変化し、その正常範囲は2.5~5分であるという。尿流量が2 ml/min を超えるときはだいたい一定した値(3分内外)をとり、尿流量が1 ml/min 以下の場合には最高6分まで延長するといっている。また、かれらはこの“transit time”の臨床的意義は、高血圧患者の中から偏側性の腎疾患患者の screening をおこなうことにあるとしている。そして腎血管性高血圧の場合には、患腎側でこの“transit time”の延長がみられるといっている。

Coe ら³⁸⁾は、RI レノグラムの定量的分析の一方法として“mean transit time”の測定を試みている。かれらは、数学モデルを使ってこの“mean transit time”を定義しているが、理論的段階にとどまり、実用化されていないようである。また、Blaufox ら⁵⁵⁾も、この Coe らの方法によって、¹³¹I-Hippuran について“mean transit time”の測定をおこなっているが、Coe らと同様、臨床上使用できるところまでいっていない。

著者の“mean transit time”は、根本的な考え方は Taplin らのそれと同様である。すでに述べたように、著者の“mean transit time”(以下 MTT)は、一次系モデルにおける time constant (V/F) と、輸送時間遅れ (τ) の和で表わされる。Taplin らの“renal transit time”は、著者の時間遅れ (τ) だけを取り出したものである。著者は、Taplin らと同様、正常腎機能保持者を選んでこの MTT を測定し、その正常値を求めた⁵⁶⁾。その結果を Table 2 に示す。尿流量によって変化することがわかる。

Table 2. Normal value of “mean transit time”.

Urine flow rate (ml/min)	Mean transit time (min)
<0.5	5.08±1.14
0.5~1.0	4.54±1.30
1.0~1.5	3.65±0.91
1.5~2.0	3.86±0.89
2.0~3.0	3.20±0.57
3.0~4.0	3.15±0.64
4.0<	3.02±0.49

MTT の臨床的意義については、Taplin らがその一部について述べているが、腎血管性高血圧の場合、患腎側で MTT は延長する。著者は1967年以降取扱った腎血管性高血圧症のレノグラムを分析し、患腎側で、1) MTT の延長がある、2) RPF の比が小さく出る、という特徴ある所見を得た⁵⁷⁾。Table 3 にこれらの分析結果を示す。また、Fig. 4 に腎血管性高血圧の1症例 (Table 3 の T.O. 例) を示す。

Table 3. Cases of renovascular hypertension.

Name	Age	Sex	RPF (ml/min)	Ratio of RPF R/L	MTT (min)		B.P. (mmHg)
					R	L	
M. F.	26	M	400	1* /2.5	5.8*	3.3	202/120
M. K.	16	F	700	1.7/1*	4.5	20.1*	196/110
T. B.	42	M	240	1.2/1*	7.5	11.3*	174/110
M. O.	34	F	500	1* /2.5	10.0*	3.4	214/116
H. M.	27	F	400	1* /2.5	9.3*	5.3	160/ 96
T. U.	22	F	360	1* /3	4.6*	4.1	170/ 98
T. K.	9	F	540	1.1/1*	5.7	7.7*	150/100
T. O.	31	F	570	1* /1.2	14.2*	5.5	180/100
H. H.	24	F	560	1.4/1*	4.2	7.0*	200/110
H. N.	21	M	505	1*/1.5	18.4*	5.6	184/120

*) diseased side.

MTT は、この腎血管性高血圧の場合だけでなく、つぎのような疾患で、特徴的な所見を示し臨床上有意義な parameter となる。すなわち、水腎症、嚢胞腎、ネフローゼ症候群、移植腎の rejection 期などで、MTT は特異的に延長する。Fig. 5~9 に実例を示す。

著者は1967年来、analog simulation 法によって、¹³¹I-Hippuran renogram および ¹³¹I-sodium iothalamate renogram の分析をおこなってきた⁵⁸⁾が、その症例数は1970年末で、5,000例を超えた。現在では、この方法による RI レノグラムの解析方法は、京都大学医学部付属病院の各科に広く知られており、腎機能検査法の routine のひとつになってきている。すなわち、内科においては、腎臓外来はもとより、高血圧外来、脈管外来、糖尿病外来などから、PSP 試験などと同様に、ふつうの腎機能検査として RI レノグラム検査の要求がある。また、小児科では腎臓外来から、腎クリアランスに準ずる検査として依頼が多数あり、泌尿器科では、分腎検査として手術決定の指標のひとつとされており、婦人科からは、子宮癌の術前検査および術後の腎機能の follow up として、IVP と同様の検査依頼が増えてきている。このように広く用いられるようにはなってきたが、この解析方法には全く問題がないわけではない。以下、いくつかの問題点をと

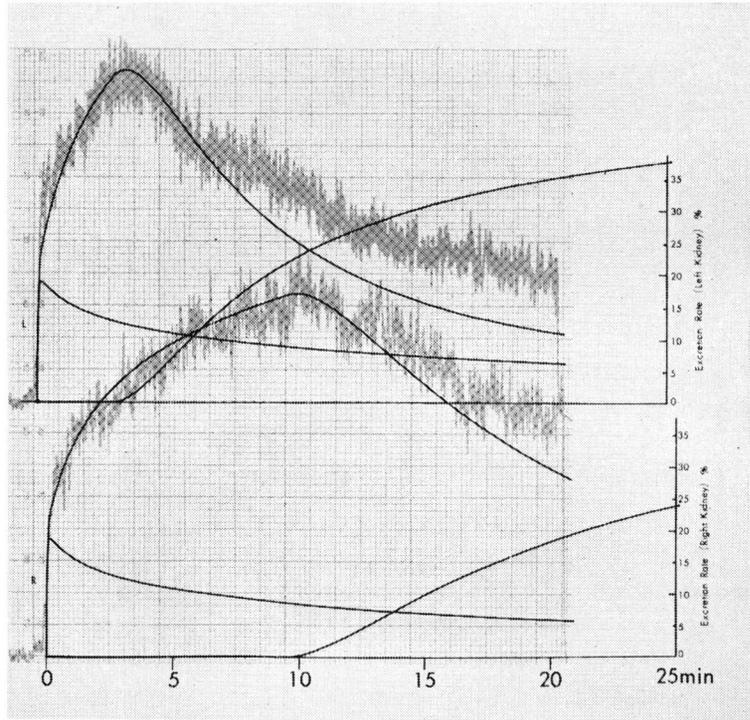


Fig. 4. A case of renovascular hypertension.

Case. T.O. 31-F. Right renal artery stenosis.

RPF=570 ml/min. 25 min excretion rate=59.1%

	Right	Left
R : L Ratio	1	1,2
Background	0,100	0,100
F/V (sec ⁻¹)	0,20	0,40
Delay (min)	9,2	3,0
Excretion (%)	23,6	37,5
MTT (min)	14,2*	5,5
Urine flow rate=0.44 ml/min.		

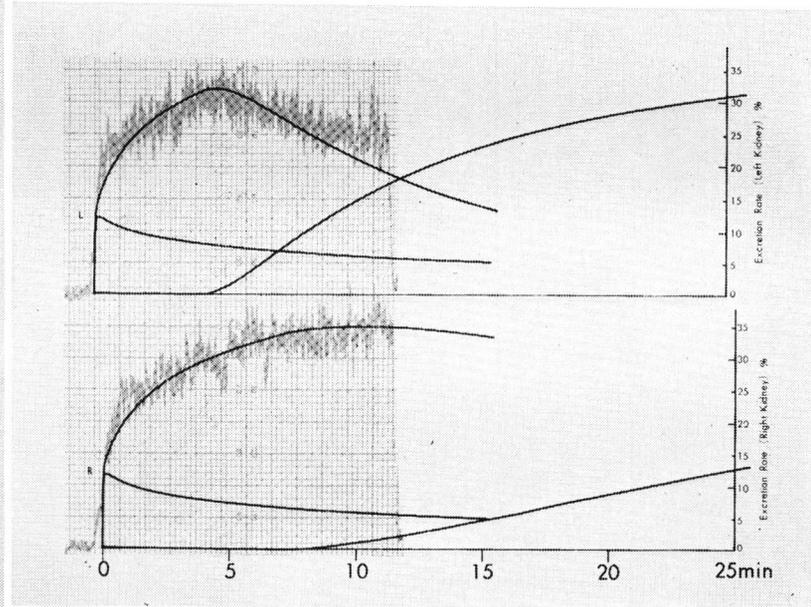


Fig. 5.

Case. T.S. 54-M. Diagnosis : Right renal cyst.

RPF=489 ml/min. 25 min excretion rate=40.6%.

	Right	Left
R : L Ratio	1	1,1
F/V (sec ⁻¹)	0,05	0,30
Background	0,100	0,100
Delay (min)	6,8	4,2
Excretion (%)	12,5	30,9
MTT (min)	26,8*	7,5
Urine flow rate=0.64 ml/min.		

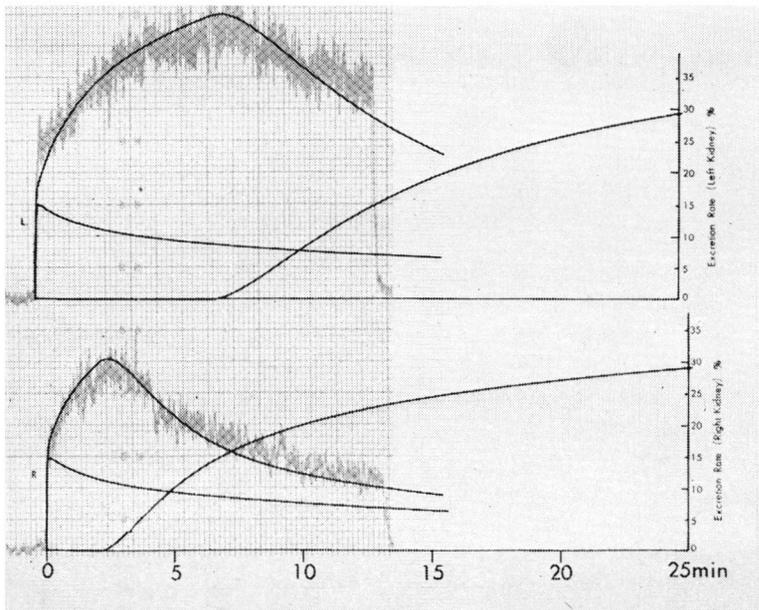


Fig. 6.

Case. K.Y. 14-F. Diagnosis: Left hydronephrosis.
RPF=470 ml/min. 25 min excretion rate=57.5%.

	Right	Left
R:L Ratio	1	1.1
F/V (sec ⁻¹)	0.95	0.30
Background	0.100	0.100
Delay (min)	2.0	6.6
Excretion (%)	28.8	29.1
MTT (min)	3.1	9.9*
Urine flow rate=	1.42 ml/min.	

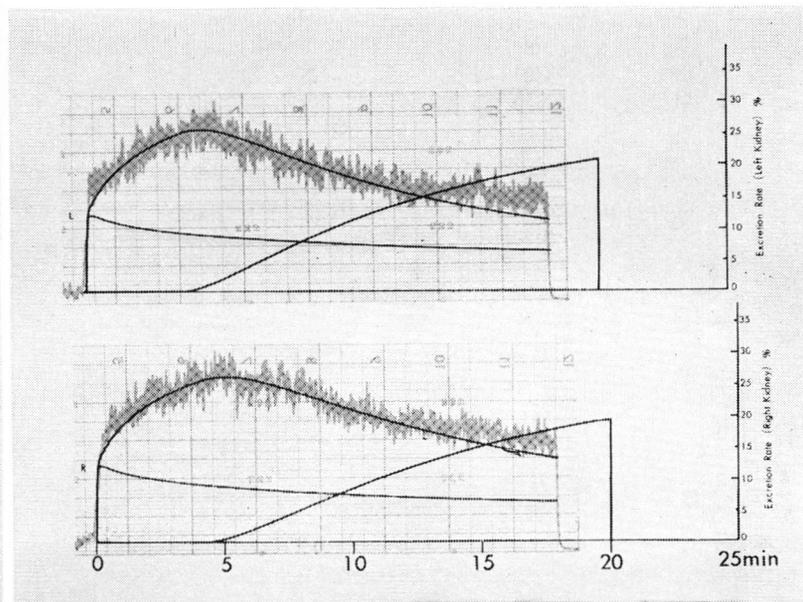


Fig. 7.

Case. S.S. 48-M. Diagnosis: Polycystic kidney.
RPF=335 ml/min. 20 min excretion rate=39.7%

	Right	Left
R:L Ratio	1	1
F/V (sec ⁻¹)	0.24	0.36
Background	0.100	0.100
Delay (min)	4.0	3.6
Excretion (%)	19.1	20.6
MTT (min)	8.2*	6.9*
Urine flow rate=	4.9 ml/min.	

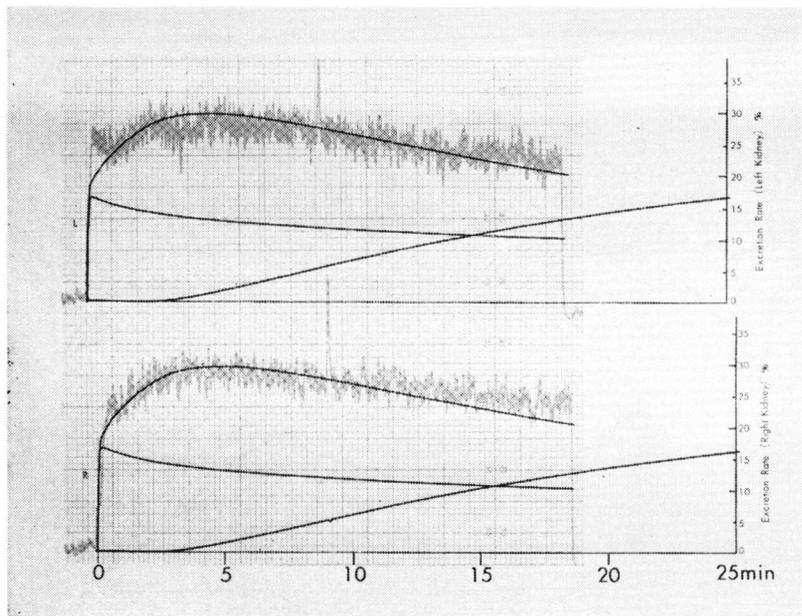


Fig. 8.

Case. S.O. 31-M. Diagnosis : Nephrotic syndrome.
RPF=250 ml/min. 25 min excretion rate=31.7%

	Right	Left
R:L Ratio	1	1
F/V (sec^{-1})	0.13	0.13
Background	0.100	0.100
Delay (min)	2.2	2.2
Excretion (%)	16.0	16.5
MTT (min)	9.9*	9.9*
Urine flow rate	=0.69 ml/min.	

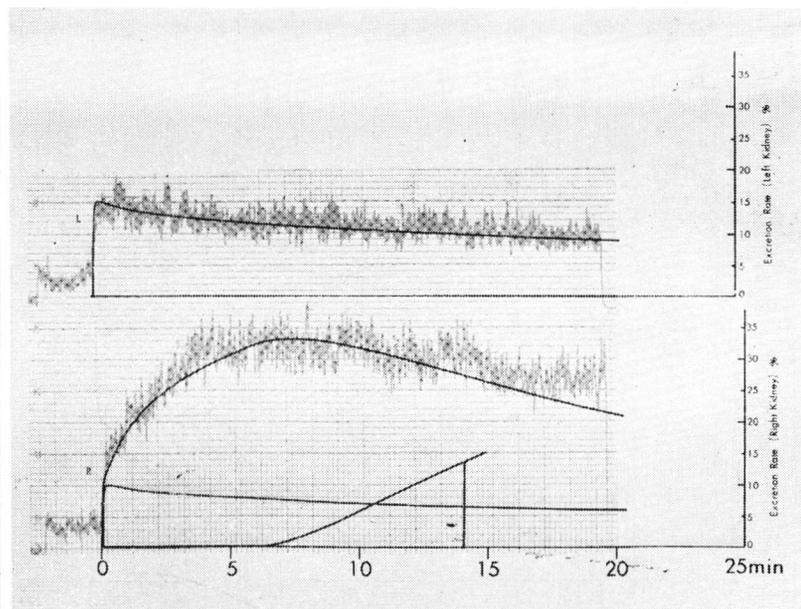


Fig. 9. Transplanted kidney (rejection stage).

Case. H.T. 20-M. Diagnosis : Transplanted kidney.
RPF=240 ml/min. 14 min excretion rate=12.8%

	Right	Left
R:L Ratio	1	0
Background	0.100	0.150
F/V (sec^{-1})	0.14	—
Delay (min)	5.6	—
Excretion (%)	13.5	—
MTT (min)	12.7*	—
Urine flow rate	0.84	

り上げ、検討を加えることにする。

Analog simulation 法による解析で扱われる parameters にはつぎのものがある。

- 1) 左右 RPF (または GFR) の和
- 2) その左右の比
- 3) 時定数
- 4) むだ時間
- 5) Background 値
- 6) Gain
- 7) 投与 RI の尿中排泄率

いま、ここにひとつのレノグラム曲線が与えられたとする。これを analog simulation 法によって解析した場合、いつも同じ値 (RPF や GFR その他) が得られるが、その誤差はどれくらいか、上述の各 parameters の決定はどういう順番になるか等が問題になる。これらの parameters のなかで、解析上最も問題となるのは尿中排泄率である。もし、全面的に信用できる尿中排泄率が与えられれば、これを使って、RPF (または GFR) 値、その左右比、時定数、むだ時間、background 値等が必ずひとつずつ得られることは可能である。しかしながら、尿中排泄率が全面的には利用できない場合 (排尿が完全でない場合、排尿不能の場合、無尿の場合など) には、異なった RPF (または GFR)、異なった時定数、異なった background 値等の組合せによって、ほとんど同一の解を得ることがある。以下、各 parameter について、解析上の問題点を検討してゆくことにする。

(1) RPF (または GFR) 値

排尿が完全で、尿流量が 1 ml/min 以上あり、上部尿路に水腎症のような死腔がなければ、Fig. 10, 11 に示す、従来のクリアランス法による RPF (CPAH) または GFR (CTHIOSULFATE) と、¹³¹I-Hippuran ま

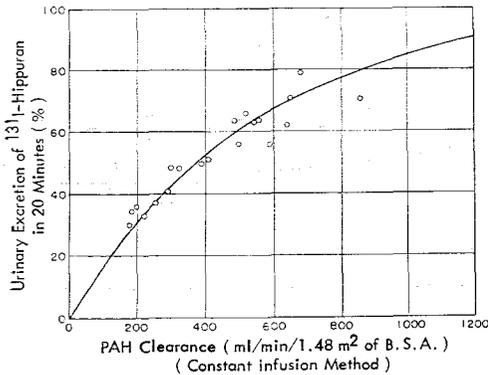


Fig. 10. Correlation between CPAH and urinary excretion rate of ¹³¹I-Hippuran.

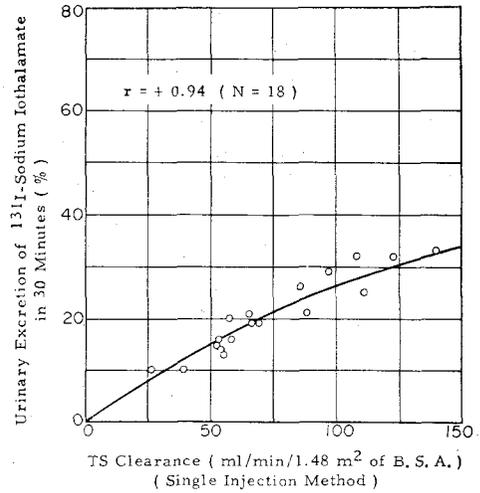
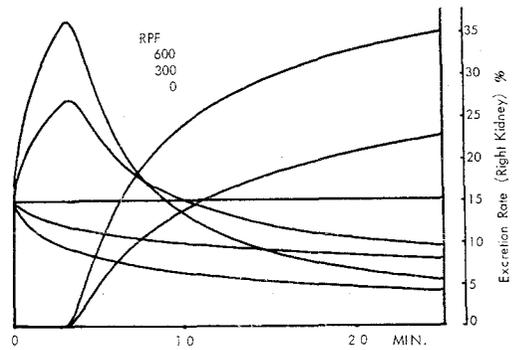
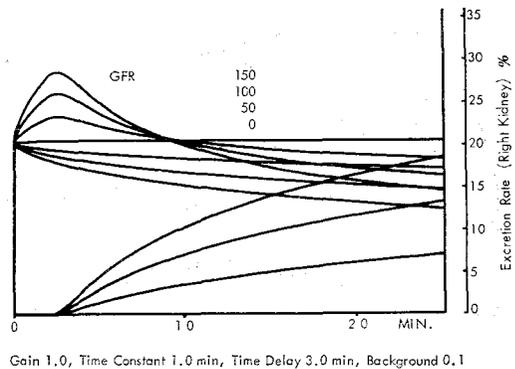


Fig. 11. Correlation between CTS and urinary excretion rate of ¹³¹I-sodium iothalamate.



Gain 0.75, Time Constant 1.0 min, Time Delay 3.0 min, Background 0.1
Fig. 12. Effect of RPF value on renogram curve, urinary excretion rate and background curve (¹³¹I-Hippuran renogram).



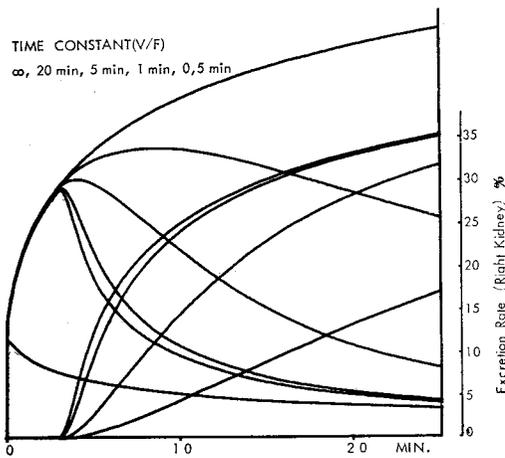
Gain 1.0, Time Constant 1.0 min, Time Delay 3.0 min, Background 0.1
Fig. 13. Effect of GFR value on renogram curve, urinary excretion rate and background curve (¹³¹I-sodium iothalamate renogram).

たは ^{131}I -sodium iothalamate の尿中排泄率との関係を利用して、RPF または GFR 値を決めることができる。すなわち、尿中に70%も ^{131}I -Hippuran が排泄されていれば、RPF はすくなくとも 600 ml/min しなければならないことが Fig. 10 からわかる。RPF (または GFR) 値が変化すると、その尿中排泄率は変化する。すなわち、ある RPF (または GFR) に対応してある尿中排泄率が決まる。逆に、ある尿中排泄率にはある RPF (または GFR) 値が対応する。尿中排泄率は、このように RPF (または GFR) に決定的な影響を与えるが、いったん RPF (または GFR) が決まれば、時定数が少々変化しても尿中排泄率はほとんど変化しない。利尿状態にあるときは、尿流量が 1 ml/min でも 5 ml/min でも尿中排泄率にはほとんど変化しないことが Fig. 14, 15 からわかる。

(2) 時定数と排泄むだ時間

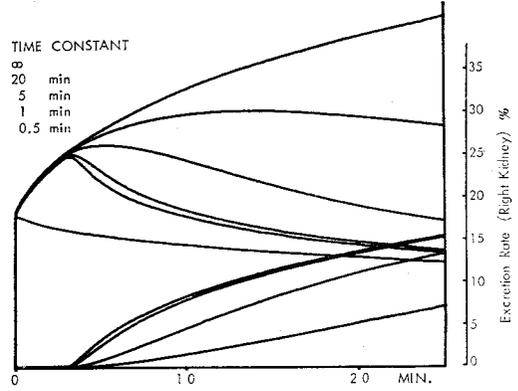
Fig. 14 および 15 は、尿排泄に関する1次系の時定数 (time constant) を変化させたときのレノグラム曲線、尿中排泄率および background 曲線の変化を示している。利尿状態にあるときの時定数は通常 0.5 ~ 2.0 の値をとるが、上述のように時定数の変化は、尿中排泄率へはほとんど影響を与えない。しかし、レノグラム曲線は大きく変化する。

一方、むだ時間は、Fig. 16, 17 に示すように、尿中排泄率には大きく影響するが、それよりもレノグラム曲線の性質を大きく変える。したがって、利尿状態では、あるレノグラム曲線に対するむだ時間は、左右それぞれひとつずつしかない。いいかえると、むだ時



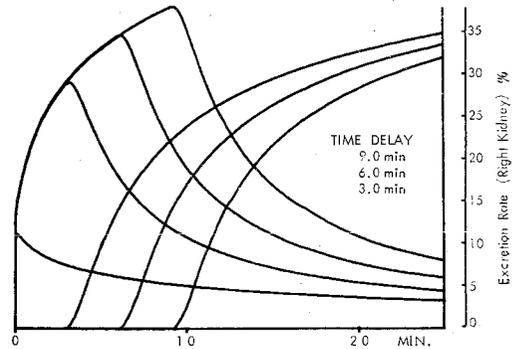
Gain 0.6, RPF 600, Delay 3.0 min, Background 0.1

Fig. 14. Effect of 'Time Constant' on renogram curve, urinary excretion rate and background curve (^{131}I -Hippuran renogram).



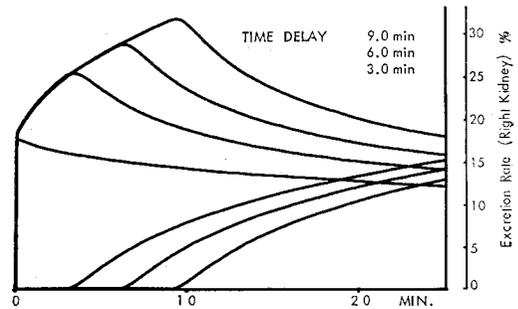
Gain 0.9, GFR 120, Time Delay 3.0 min, Background 0.1

Fig. 15. Effect of 'Time Constant' on renogram curve, urinary excretion rate and background curve (^{131}I -sodium iothalamate renogram).



Gain 0.6, RPF 600, Time Constant 1.0 min, Background 0.1

Fig. 16. Effect of 'Time Delay' on renogram curve, urinary excretion rate and background curve (^{131}I -Hippuran renogram).



Gain 0.9, GFR 120, Time Constant 1.0 min, Background 0.1

Fig. 17. Effect of 'Time Delay' on renogram curve, urinary excretion rate and background curve (^{131}I -sodium iothalamate renogram).

間はもっとも決めやすい parameter である。

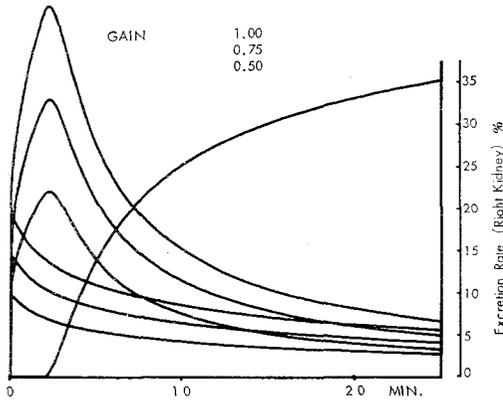
なお, Fig. 14~17 から明らかなように, 尿排泄に関する時定数とむだ時間は, background 曲線を全く変化させず, 尿中排泄率とレノグラム曲線だけを変化させる。これは, 以下に述べる parameters が, 尿中排泄率を変えないで background 曲線の大きさやレノグラム曲線の大きさを変化させるのに対して, 全く異なった性質である。

(3) Gain および Background

尿中排泄率に全く影響を与えない parameter として, 曲線の大きさを決定する gain がある。RI を2倍投与すれば2倍の大きさのレノグラム曲線がえられるのと同じように, gain を大きくとれば, レノグラム曲線の性質を変えることなく大きな曲線がえられる。Fig. 18, 19 に gain を変えたときの曲線の変化を示す。ただし, レノグラム検査では左右の scintil-

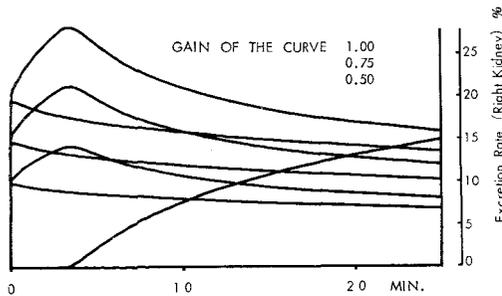
lation detectors は等感度であるから, 左右の gain は等しくなければならない。また, ^{131}I -Hippuran renogram と ^{131}I -sodium iothalamate renogram を同カウント数の希釈液を注射して得た場合には, 同じ gain を使って解析しなければならない。

gain がレノグラム曲線の性質を変えないのに対して, background 値は曲線の大きさを変えるとともにその性質も変えてしまう。Fig. 20, 21 にこの関係を示す。しかしながら, background 値は, collimator の種類や, これと皮膚との距離などによってある範囲に決められる数値であり, その値は腎に摂取されない RI, 例えば ^{131}I -RIHSA をレノグラム検査の前に, レ



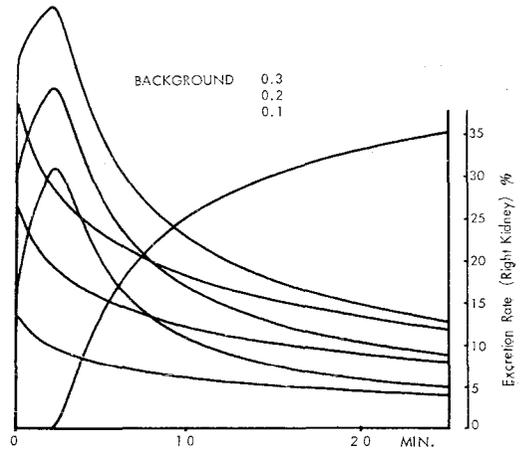
RPF 600, Time Constant 1.0 min, Time Delay 3.0 min, Background 0.1

Fig. 18. Effect of 'Gain' on renogram curve, urinary excretion rate and background curve (^{131}I -Hippuran renogram).



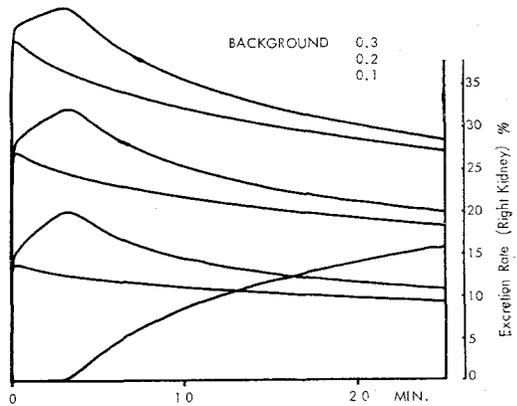
GFR 120, Time Constant 1.0 min, Delay 3 min, Background 0.1

Fig. 19. Effect of 'Gain' on renogram curve, urinary excretion rate and background curve (^{131}I -sodium iothalamate renogram).



Gain 0.7, RPF 600, Time Constant 1.0 min, Time Delay 3.0 min,

Fig. 20. Effect of 'Background' value on renogram curve, urinary excretion rate and background curve (^{131}I -Hippuran renogram).



Gain 0.7, GFR 120, Time Constant 1.0 min, Time Delay 3.0 min,

Fig. 21. Effect of 'Background' value on renogram curve, urinary excretion rate and background curve (^{131}I -sodium iothalamate renogram).

ノグラム検査に使う RI と同量を注射し、そのあとで ^{131}I -Hippuran (または ^{131}I -sodium iohalamate) でレノグラム曲線をとれば、RPF=0 (または GFR=0) とおいたときのレノグラム曲線の高さが、すなわち background の高さとなり、簡単に background 値を推定することができる。

(4) Analog Simulation の技法

いまレノグラム曲線および RI の25分尿中排泄率が与えられた場合、これを analog simulation 法によって解析し、RPF あるいは GFR 値、その左右の比、尿の排泄に関する一次系の時定数、排泄のむだ時間、background 値 (b とする)、gain を決める方法はつぎのとおりである。

i) 与えられた25分尿中排泄率を [ER] とし、正しいものとする。

ii) Fig. 10, 11 の関係から、RPF, GFR は [ER] に相当する、ある (RPF) または (GFR) と等しいかそれ以上でなければならない。したがって [RPF] または [GFR] を正しい求める値とすれば、[RPF] \geq (RPF), [GFR] \geq (GFR) である。

iii) むだ時間の値は、レノグラム曲線のピークまでの時間にほぼ等しいか、または、排泄の遅れている例ではピーク時間よりも短いことがわかっているから、ピーク時間を (PT) とし、正しいむだ時間を $[\tau]$ とすると、 $[\tau] \leq (PT)$ である。

iv) background 値 'b' は、ふつう 0.1 としてよいことがわかっているから⁴³⁾、ひとまず $b=0.1$ と仮定する。

v) 左右の gain は等しくなければならない。

vi) 適当な値を [RPF] \geq (RPF), [GFR] \geq (GFR), $[\tau] \leq (PT)$ に設定し、ついで時定数 V/F に適当な値を入れて simulation をおこない、25分尿中排泄率を計算する。(ER) を計算で得られた排泄率とすると (ER) が [ER] にできるだけ近く、また simulation によって得られたレノグラム曲線が、与えられた曲線にできるだけ一致するように、V/F と gain と RPF (または GFR) の左右の比を、何回か変化させることによって求める。

vii) どうしても合わないときは b 値を変化させてもよい。

以上が analog simulation 法の実際であるが、そのプロセスをみればわかるように、人間の目で曲線の合致度を判定し、人間の手で analog circuit の potentiometers の設定値を変化させるため、結果は simulation をおこなう人によって多少異なってくる。Fig. 22 は2人の operators が別々に ^{131}I -Hip-

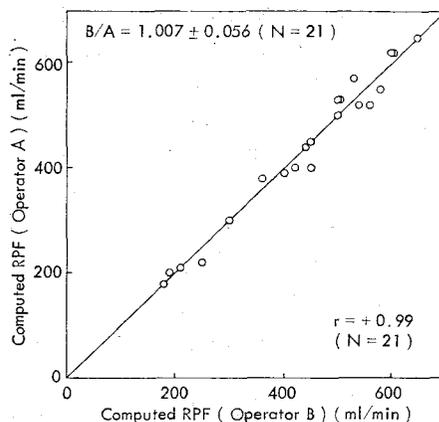


Fig. 22. Comparison of calculated values of RPF by two operators.

puran renogram の simulation をおこなった結果を比較したものである。合致度は 1.007 ± 0.056 で、operator による差はほとんどないことがわかった。しかし、個々の data をみても、 $\pm 10\%$ のバラツキがあることがわかる。したがって analog simulation 法では $\pm 10\%$ 程度の data のバラツキは考慮に入れておく必要があると思われる。しかしながら、従来の標準クリアランス法による data のバラツキが $\pm 20\%$ であることと比べると、この analog simulation 法による data のバラツキは決して悪くないといえよう。

(5) 尿中排泄率が利用できない場合の simulation について

尿中排泄率が、不完全排尿がはっきりしている場合、排尿不能の場合 (尿閉、尿瘻、精神的原因など)、無尿の場合、等で利用できない場合には、正しい simulation は困難で、大きな誤差を含んだものとなる。

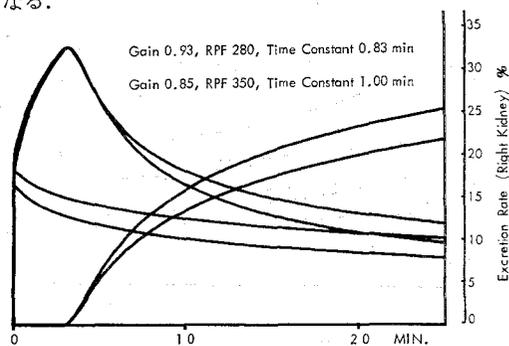
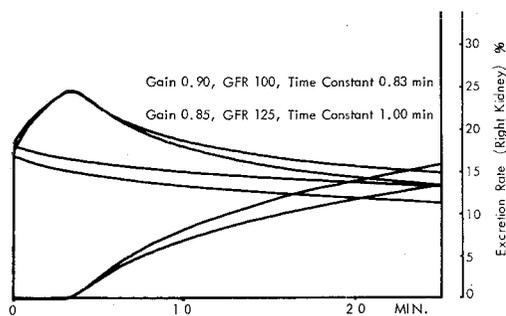
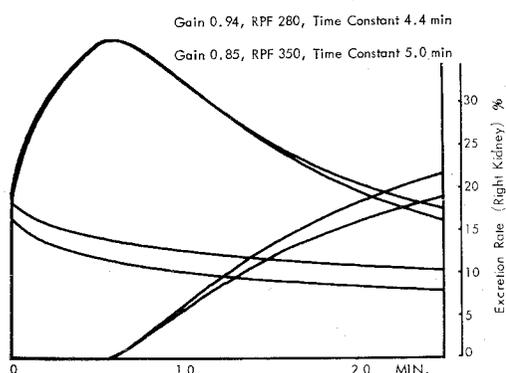


Fig. 23. Difference of renogram curves in diuretic state (^{131}I -Hippuran renogram).



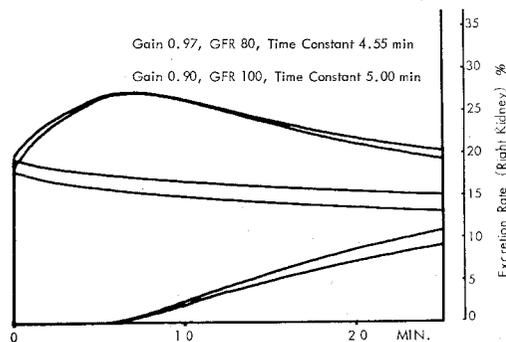
Time Delay 3.0 min, Background 0.1

Fig. 24. Difference of renogram curves in diuretic state (^{131}I -sodium iothalammate renogram).



Time Delay 5.0 min, Background 0.1

Fig. 25. Difference of renogram curves in oliguric state (^{131}I -Hippuran renogram).



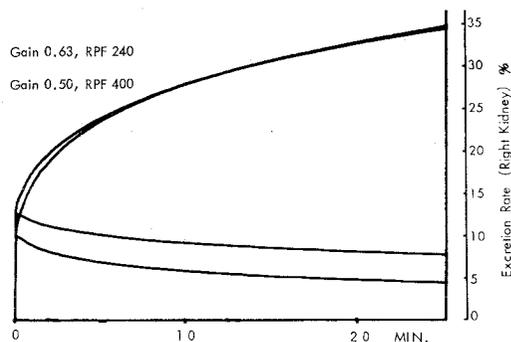
Time Delay 5.0 min, Background 0.1

Fig. 26. Difference of renogram curves in oliguric state (^{131}I -sodium iothalammate renogram).

利尿状態では、Fig. 23, 24 に示すように、時定数は1分前後で、RPF が 380 ml/min と 280 ml/min, GFR が 125 ml/min と 100 ml/min の間では、レノグラム曲線の形はあきらかに異なっている。しかし

ながら、利尿状態にない場合、とくに時定数が5分ぐらゐのときには、Fig. 25, 26 に示すように、RPF, GFR の値の間に20%程度の違いがあっても、これをレノグラム曲線の性質から判定することはほとんど不可能である。gain のわずかな違いが、異なった parameters の組合わせにもかかわらず、ほとんど同一に近いレノグラム曲線をつくり出している。この場合もちろん25分尿中排泄率には相異があることは、右端の排泄の数値をみればわかる。このように尿中排泄率が使えない場合には、レノグラム曲線だけから腎機能を判定しなければならず、大きな誤差を考慮に入れておく必要がある。これと同じことが、レノグラム曲線の定性的解釈の場合にもいえるのではなからうか。

尿の排泄が非常に遅れている場合、すなわち時定数が ∞ の時には、Fig. 27 に示すように、RPF が 400 ml/min と 240 ml/min の2つのレノグラム曲線が、わずかな gain の調節によってほとんど同一の曲線となる。



Time Constant ∞ , Time Delay -, Background 0.1

Fig. 27. Difference of renogram curves in a state of markedly delayed excretion of urine (^{131}I -Hippuran renogram).

以上の検討から、結論的にいえることは、RI renogram を analog simulation 法によって解析し、RPF 値や GFR 値を算出する場合には、被検者はできるだけ利尿状態にあることが望ましく、正しい尿中排泄率が与えられることが重要な条件になるといえよう。

第3章 Radioisotope Renogram の Digital Simulation 法による定量的解析について

ここ数年来、電子計算機は“computer age”と呼ばれるのにふさわしく、著しい発展をとげてきたが、医学への導入もこれにともなって活発になってきている。最近では、さらに進んで電子計算機の高速度と小型化が、新たな局面を開きつつある。

著者は先に述べたように、analog 電子計算機を使い、simulation 法によって RI renogram を定量的に解析し、臨床的に有用な結果を得ることができた。しかしながら analog simulation 法は、レノグラム曲線を人間が目で見ながら、手で各 parameters を順次設定し、最適の状態になるまで trial and error をくり返して、parameters を決定するという方法をとっているため、データの解析には機械以外に人間がかなり関与している。したがって analog 電子計算機を使う場合には、どうしても時間がかかるのが欠点である。RI renogram を analog simulation 法によって定量的に解析するようになってから、年々検査件数が増加し、ここ1年間は、解析処理に追いつかなくなる状態となってきた。このとき、たまたま mini-computer を購入する機会に恵まれたので、これを使って digital simulation 法によって RI renogram の解析

をおこなない、これによって解析の時間を短縮するとともに、人間の手を省こうと考えた。

使用した mini-computer は、Yokogawa-Hewlett-Packard 社製 “YOHPAC 4100A” (記憶容量 8 K) である (Fig. 28)。また、使用したプログラム言語は、1965年アメリカの Dartmouth 大学で開発された “BASIC” 語⁵⁹⁾で、最も新しいものである。この言語の特色をいくつかあげると、i) FORTRAN 語に似ている、ii) ALGOL 語のよいところがとり入れてある、iii) 初心者にとっては大変とつきやすく、また熟練者にとっては使いやすい、iv) プログラムを修正してふたたび実行することがきわめて容易にできる、v) 人間と電子計算機との対話に適する機能がある、等である。著者は、実際に使用して、iv) と v) の特色が強く印象づけられた。

Mini-computer を使った digital simulation 法に

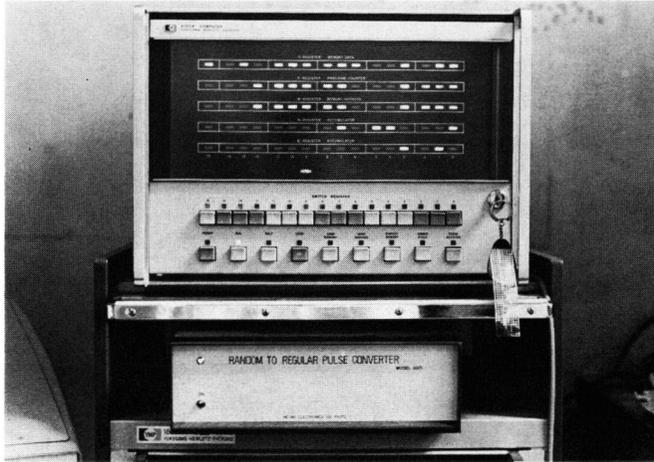


Fig. 28. Mini-computer and 'Pulse converter'.

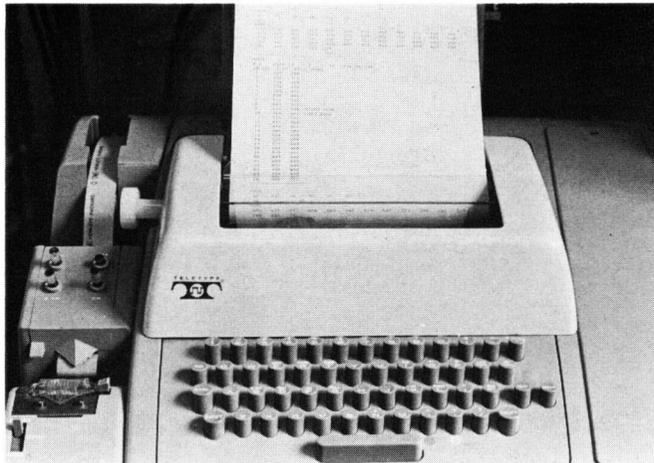


Fig. 29. 'Teletype' and renogram counts.

よる RI renogram の解析の基本原理は、analog simulation 法のそれと同一である。すなわち、第 I 編で述べた数学モデルによる式を、dital 電子計算機を使って解くわけで、analog 法で人間の目と手でおこなったことを、すべてプログラムの中に組み込んで、機械にやらせるのである。以下この digital simulation 法による RI renogram の定量的解析について順に述べる。

(1) レノグラム・データの収録

レノグラムは、従来の方法で曲線を記録すると同時に、レノグラムのカウント数を10秒ごとに平均したうえで、コンピュータを通じて紙テープに収録し、さらに付属のテレタイプで記録する (Fig. 29)。このさいパルス波高分析器の出力は random pulse であるので、これを特製のコンバーター (Fig. 28) で regular pulse に変換してから収録することにした。

(2) RPF (または GFR) 値の算出

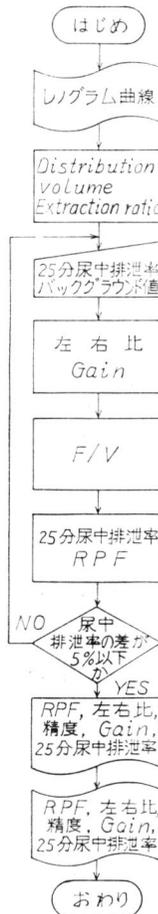


Fig. 30

このように収録されたレノグラム曲線を、つぎに別のプログラムを使って、¹³¹I-Hippuran renogram からは RPF 値を、¹³¹I-sodium iothalamate renogram からは GFR 値を計算する。この過程を簡単に述べると、まずさきに収録したレノグラム曲線をコンピュータに入れ、ついで実測の投与 RI 25分尿中排泄率を入れる。つぎに distribution volume と extraction ratio の経時的变化を関数として表現して計算させる。ついで、尿路容積と尿流量の比で表わされる時定数を、実測値に近くなるまでくり返し計算させる。一方、レノグラム曲線のピーク値を左右で比較し、RPF の左右比および gain を決める。これらの値から25分尿中排泄率を計算し、これが実測値と最もよく合うまで計算をくり返して最終的に RPF (または GFR) 値を決定する。以上の過程をフロー・チャートで示す (Fig. 30)。

以上述べた過程が、analog simulation 法における各種 parameters 設定の過程に相当し、analog 法では人間がおこなっていることを、digital 法ではすべてコンピュータがプログラムにのって自動的におこなうのである。この計算に要する時間は、レノグラム曲線の性質によって異なってくるが、analog 法に

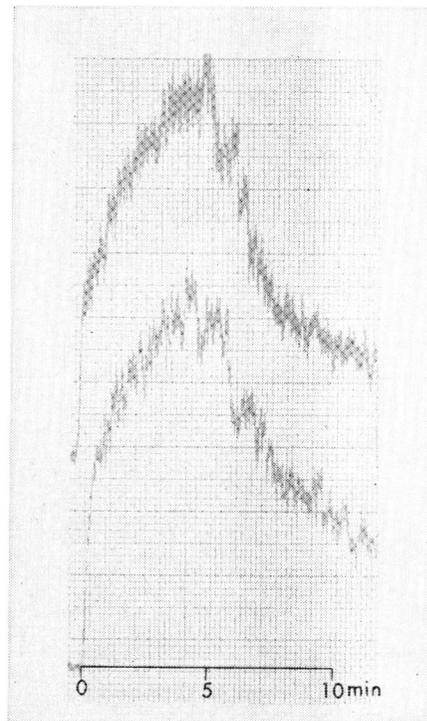


Fig. 31. Original renogram curve (¹³¹I-Hippuran)
(Right renogram : below)
(Left renogram : above)

比べると短く、長くとも10分までである。この計算で算出される parameters は、左右の RPF (または GFR) の和、その左右の比、25分尿中排泄率、gain、左右おのおの MTT、などである。この計算の精度は、実測値と計算値の差の2乗を、実測値の1標準偏差 (S.D.) の2乗で割ったもので表わした。RI のパルスのようにガウス分布を示す数値 (N) では、 $S.D. = \sqrt{N}/N$ の関係が成立するからである。

(3) レノグラム曲線および計算値の打ち出し

(2) で算出された parameters は紙テープに記録されるが、最後にこれを別のプログラムを使って、計算されたレノグラム曲線および各種 parameters をテレタイプで打ち出させる。Fig. 31~34 に digital simulation 法による解析の実例を示す。計算されたレノグ

ラム曲線は、30秒ごとの値が記録されている。analog 法では解析値は線で記録されるが、digital 法ではこのように点として記録される。

以上のように、digital simulation 法では、計算や打ち出しのプログラムさえ与えておけば、あとは人間の手をわずらわすことなく、自動的に計算がおこなわれ、結果が打ち出されるのである。そして、analog simulation 法に比べると、解析に要する時間は短く、人間の介入する過程がきわめて少ない。また得られた結果は、analog 法のそれと同じ臨床的価値をもつ。

(4) Digital simulation 法の問題点

このように digital simulation 法は、analog simulation 法に比べ、人間の手をわずらわすことが少ないが、全く自動的というわけにはいかない。やはり要所

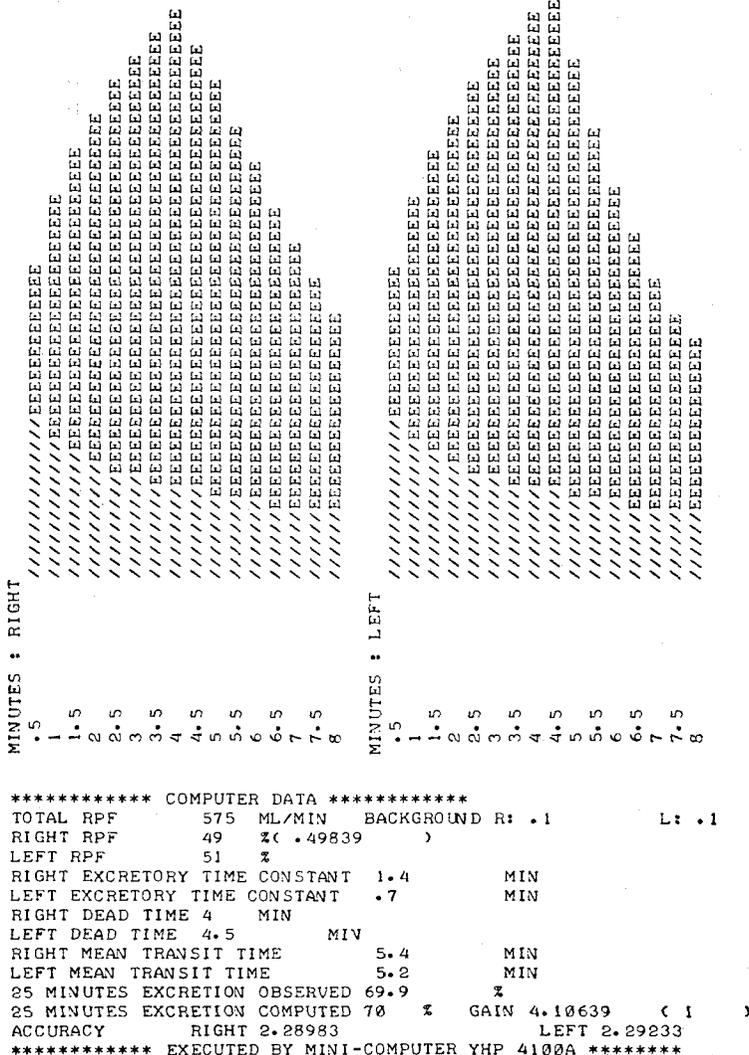


Fig. 32. Computed renogram curve and parameters from Fig. 31.

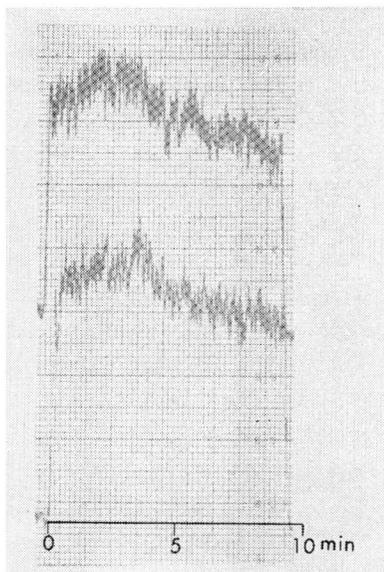


Fig. 33. Original renogram curve (¹³¹I-sodium iothalamate).
(Right renogram : below)
(Left renogram : above)

は人間の目でチェックし、手で操作を加えてやらなければならない。レノグラム曲線の収録は、ほぼ自動的におこなわせることができるが、つぎの RPF または GFR 値その他の parameters の計算の段階では、人間が介入しなければならない。この段階では、事実、プログラムの中に「計算機との対話」のステップが組み入れられているのである。こうすることによって、機械と人間のあいだのすきまが埋められ、より正確な解析が期待できると考えるからである。

analog simulation 法でも問題となった、尿中排泄率の利用できない場合の simulation は、digital 法でも全く同じことがいえる。

ま と め

- (1) Radioisotope renogram の解釈方法には、定性的および定量的な方法が各種あるが、いずれも統一された方法は確立されていない。
- (2) Analog simulation 法による radioisotope renogram の定量的解析によって、RPF、

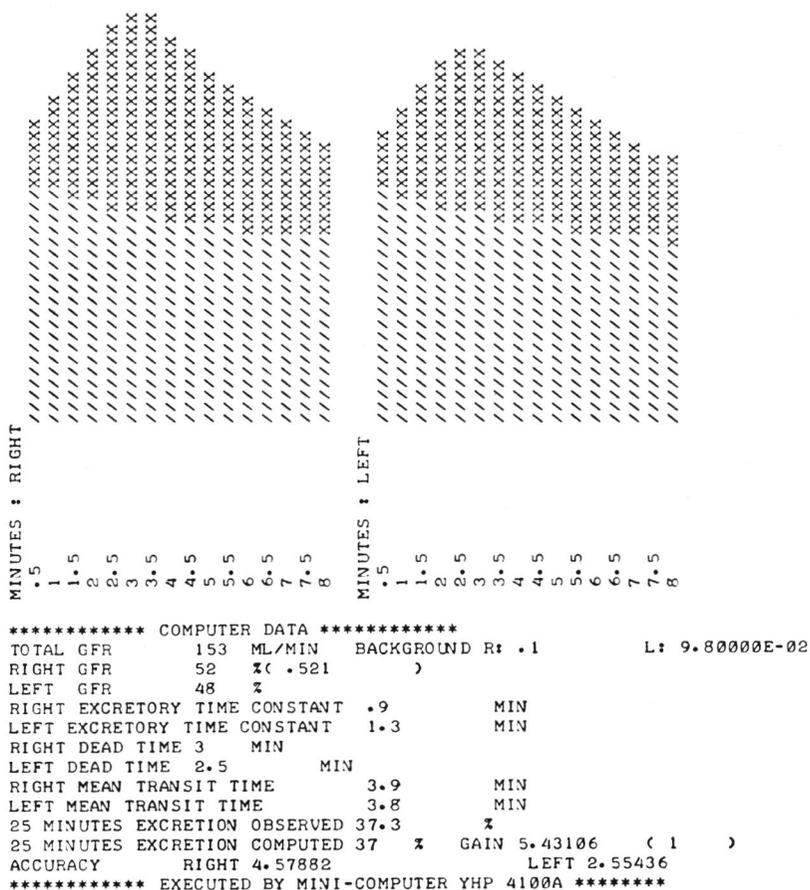


Fig. 34. Computed renogram curve and parameters from Fig. 33.

GFR, "mean transit time" などが算出され、これらは臨的に役立つ指標となることがわかった。

(3) "Mean transit time" は、computer simulation 法による解析で得られる重要な parameter のひとつで、radioisotope の排泄状態を表わし、疾患によって特徴がみられることがわかった。

(4) Analog simulation 法による radioisotope renogram の定量的解析法は、臨的にはほぼ確立されたものとなったが、尿中排泄率が利用できない場合にはかなりの誤差を前提としなければならぬ。

(5) Radioisotope renogram を小型 digital 電子計算機を使って、digital simulation 法によって定量的に解析し、analog simulation 法と同様に RPF や GFR その他を算出することができた。この方法によって、解析時間の短縮と解析の自動化が期待できる。

本論文の要旨は、第10, 11, 12, 13回日本腎臓学会総会、第8, 9, 10, 11回日本核医学会総会、第9回日本アイソトープ会議および第1, 3回近畿核医学研究会で発表した。

稿を終えるにあたり、ご指導ならびにご校閲をいただいた恩師加藤篤二教授に深く感謝いたします。また終始直接ご指導、ご鞭撻いただいた京大内科第Ⅲ講座平川顕名講師に感謝いたします。また、たえずご鞭撻いただいた京都市立病院泌尿器科久世益治部長に感謝いたします。

文 献

- 1) Taplin, G. V., Meredith, O. M., Kade, H. and Winter, C. C.: The radioisotope renogram. An external test for individual kidney function and upper urinary tract patency. *J. Lab. Clin. Med.*, **48**: 866, 1956.
- 2) Winter, C. C.: A clinical study of a new renal function test: the radioactive Diodrast renogram. *J. Urol.*, **76**: 182, 1956.
- 3) Winter, C. C.: Unilateral renal disease and hypertension: use of the radioactive Diodrast renogram as a screening test. *J. Urol.*, **78**: 107, 1957.
- 4) Winter, C. C.: Radioisotope Renography.

- Williams and Wilkins, Baltimore, 1963.
- 5) Winter, C. C.: Pitfalls in the interpretation of the radioisotope renogram. In: Croll, M. N. and Brady, L. W.: *Recent Advances in Nuclear Medicine*, p. 28, Appleton Century Crofts, New York, 1966.
 - 6) Winter, C. C.: The equivocal radioisotope renogram. In: Timmermans, L. and Merchie, G.: *Radioisotopes in the Diagnosis of Diseases of the Kidneys and Urinary Tract*, p. 451, Excerpta Medica Foundation, Amsterdam, 1969.
 - 7) 町田豊平: ラジオアイソトープ・レノグラムの研究. *日泌尿会誌*, **52**: 971, 1961.
 - 8) Tauxe, W. N., Hunt, J. C. and Burbank, M. K.: The radioisotope renogram (ortho-iodo-hippurate-¹³¹I) (standardization of technique and expression of data). *Amer. J. Clin. Path.*, **37**: 567, 1962.
 - 9) Winter, C. C.: Renogram and other radioisotope tests in the diagnosis of renal hypertension. *Amer. J. Surg.*, **107**: 43, 1964.
 - 10) Magnusson, G.: Kidney function studies with ¹³¹I-tagged sodium ortho-iodo-hippurate. *Acta Med. Scand.*, **171**, Suppl., 378, 1962.
 - 11) Doig, A., Lawrence, J. R., Philip, T., Tothill, P. and Donald, K. W.: ¹³¹I "Hippuran" renography in detection of unilateral renal disease in patients with hypertension. *Brit. Med. J.*, **23**: 500, 1963.
 - 12) Block, J. B., Hine, G. J. and Burrows, B. A.: I-131-Diodrast studies in unilateral renal disease. *Circulation*, **22**: 913, 1960.
 - 13) Dore, E. K., Taplin, G. V. and Johnson, D. E.: Current interpretation of the sodium iodo-hippurate-¹³¹I renocystogram. *J. A. M. A.*, **185**: 925, 1963.
 - 14) Wedeen, R. P., Goldstein, M. H. and Levitt, M. F.: The radioisotope renogram in normal subjects. *Amer. J. Med.*, **34**: 765, 1963.
 - 15) Denneberg, T.: Clinical studies on kidney function with radioactive sodium diatrizoate (Hypaque®). *Acta Med. Scand.*,

- Suppl., 442 : 179, 1965.
- 16) Farmelant, M. H., Lipetz, C. A., Bikerman, V. and Burrows, B. A. : Radioisotopic renal function studies and surgical findings in 102 hypertensive patients. *Amer. J. Surg.*, 107 : 50, 1964.
 - 17) Zum Winkel, K. : Nierendiagnostik mit Radioisotopen. Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1964.
 - 18) Friis, T. H. and Krosggaard, A. R. : Isotope nephrography with ^{131}I -Hippuran. II. Experience in arterial hypertension with a particular view of renal artery stenosis. *Acta Med. Scand.*, 176 : 31, 1964.
 - 19) Pircher, F. J., Carr, E. A., Jr. and Panto, M. E. : Evaluation of quantitative aspects of the radioisotope renogram. *J. Nucl. Med.*, 4 : 117, 1963.
 - 20) Witkofski, R. L., Whitley, J. E., Meschan, I. and Painter, W. E. : A method and parameters for the analysis of renal function by external scintillation detector technique. *Radiology*, 76 : 621, 1961.
 - 21) Stewart, B. H. and Haynie, T. P. : Critical appraisal of the renogram in renal vascular disease. *J.A.M.A.*, 180 : 454, 1962.
 - 22) Quinn, J. L., III : The accelerated vascular phase of the radioisotope renogram in renovascular hypertension. *Amer. J. Roentgenol.*, 90 : 135, 1963.
 - 23) Johnson, P. C., Jr. and Odom, D. D. : A diagnostic score useful for evaluating the renogram of hypertensive patients. *J. Nucl. Med.*, 5 : 180, 1964.
 - 24) Sandler, G. and Rickards, D. F. : The diagnostic value of ^{131}I -Hippuran renography in hypertension. *Angiology*, 17 : 31, 1966.
 - 25) Brown, F. A., Gelber, R. H., Youkeles, L. H. and Bennett, L. R. : Quantitative approach to the I-131 renogram. *J.A.M.A.*, 186 : 211, 1963.
 - 26) Poker, N., Marshall, V. F., Becker, D. V. and Evan, J. A. : The radioisotope renogram : A clinical evaluation and some theoretical aspects. *Amer. J. Roentgenol.*, 84 : 866, 1960.
 - 27) Krueger, R. P., Sanders, A. P., De Maria, W. and Baylin, G. J. : Analysis of the radiorenogram curve. *Amer. J. Roentgenol.*, 86 : 819, 1961.
 - 28) Hirakawa, A. and Corcoran, A. C. : I-131 o-iodohippurate excretion and a quantitative formulation of the radioisotope renogram as indices of bilateral and unilateral renal functions. *J. Lab. Clin. Med.*, 61 : 795, 1963.
 - 29) Wax, S. H. and McDonald, D. F. : A quantitative analysis of the I-131 sodium o-iodohippurate renogram in hypertensive patients. *J. Urol.*, 92 : 409, 1964.
 - 30) Meade, R. C. and Shy, C. M. : The evaluation of individual kidney function using radioiodohippurate sodium. *J. Urol.*, 86 : 163, 1961.
 - 31) Boyd, J. D. and Murdock, H. R. : The radiorenogram as a measure of renal function. *Arch. Int. Med. Exp.*, 109 : 654, 1962.
 - 32) Garnett, E. S. : A trial of radioisotope renogram. *Brit. J. Urol.*, 36 : 332, 1964.
 - 33) Tauxe, W. N. : An approach to the standardization of the isotope renogram. *J. Nucl. Med.*, 3 : 221, 1962.
 - 34) 小川秋実 : ラジオアイソトープ・レノグラムの分析. *日泌尿会誌*, 56 : 153, 1965.
 - 35) Meade, R. C., Horgan, G. D. and Madden, J. A. : Comparison of methods for renogram evaluation. *J. Nucl. Med.*, 10 : 40, 1969.
 - 36) Blaufox, M. D., Orvis, A. L. and Owen, C. A. : Compartment analysis of the radiorenogram and distribution of Hippuran I 131 in dogs. *Amer. J. Physiol.*, 204 : 1059, 1963.
 - 37) Pircher, F. J., Wegst, A. V. and Dodson, V. N. : in vitro analysis of the radioisotope renogram test. *J. Nucl. Med.*, 4 : 45, 1963.
 - 38) Kutka, M., Gilardi, R. and Semprebene, L. : Theoretical study of radio-Hippuran renogram, *Int. J. Appl. Radiat.*, 1964.

- 39) Coe, F. L. and Burke, G. : Renal transit time : its measurement by ^{131}I -Hippuran renogram. *J. Nucl. Med.*, **6** : 269, 1965.
- 40) Van Stekelenburg, L. H. M., Truijens, J. H. J., Van Vals, G. H. and Kooman, A. : A quantitative theory of radioisotope renography with Hippuran- ^{131}I . *Phys. in Med. Biol.*, **11** : 451, 1966.
- 41) Hirakawa, A., Kuwahara, M., Nakagawa, T. and Iwai, S. : Indirect measurement of individual renal plasma flow rate by analog computer simulation of radioisotope renogram. In : Abstracts, III. International Congress of Nephrology, Washington, D. C., 1966, II. Free Communications, p. 211.
- 42) Pedersen, F. and Poulsen, P. E. : Hippuran I-131 renography and clearance measurements used for determination of the individual kidney function. *J. Urol.*, **97** : 180, 1967.
- 43) 中川 隆 : RI-Renogram の定量的分析に関する研究. *泌尿紀要*, **12** : 1159, 1966.
- 44) Knudsen, E. and Hojberg, K. S. : Simulation of radioisotope renogram test on an analog computer. *Int. J. Appl. Radiat.*, **18** : 639, 1967.
- 45) Horgan, G. D. Meade, R. C., Madden, J. A. and Tolzala, C. A. : Digital computer simulation study of the radioisotope Hippuran renogram. *Int. J. Appl. Radiat.*, **18** : 797, 1967.
- 46) Meldolesi, U. and Roncari, G. : Problems in the quantitative interpretation of the radioisotope renogram. In : Timmermanns, L. and Merchie, G. : *Radioisotopes in the Diagnosis of the Kidneys and Urinary Tract*, p. 483, Excerpta Medica Foundation, Amsterdam, 1969.
- 47) Britton, K. E. and Brown, N. J. G. : The use of the renogram modified by computer assisted blood background subtraction (C.A.B.B.S.) in clinical medicine. *ibid.*, p. 499.
- 48) Martin, J. and Monot, C. : Analysis of a mathematical model of renal function. *ibid.*, p. 508.
- 49) Cleempoel, H., De Meester, M., Lebedelle, M., Lenaers, A., Mercenier, P., Cantraine, F. and Delcroix, C. : Contribution to the experimental and clinical study of the isotope renogram. *ibid.*, p. 521.
- 50) Turco, G. L. Ghemi, F., Cavalli, P. L. and Segre, G. : Quantitation of renography with digital computing techniques in normal subjects and in cases of hypertension and renal ptosis. *ibid.*, p. 528.
- 51) Linnermann, R. E. and Loken, M. K. : Computerized compartmental renograms to study kidney function. *J. Urol.*, **103** : 532, 1970.
- 52) 古川俊之・稲田 紘・梶谷文彦・橋本宗明・桜井 島 : ガンマ関数によるレノグラム解析. *綜合臨牀*, **20** : 1721, 1971.
- 53) Timmermanns, L. and Merchie, G. : *Radioisotopes in the Diagnosis of Diseases of the Kidneys and Urinary Tract*, p. 35, Excerpta Medical Foundation, Amsterdam, 1969.
- 54) Taplin, G. V. : The sodium iodohippurate I^{131} renocystogram : revised interpretation, terminology and technique. In : Croli, M. N. and Brady L. W. : *Recent Advances in Nuclear Medicine*, p. 20, Appleton Century Crofts, New York, 1966.
- 55) Blaufox, M. D. and Conroy, M. : Measurement of the mean transit time of Hippuran- I^{131} . In : Timmermanns, L. and Merchie, G. : *Radioisotopes in the Diseases of the Kidneys and Urinary Tract*, p. 189, Excerpta Medica Foundation, Amsterdam, 1969.
- 56) 上山秀麿・加藤篤二・平川顕名・高安正夫・桑原道義 : レノグラムの評価—Mean Transit Time について. *核医学*, **7** : 51, 1970.
- 57) 上山秀麿・平川顕名 : 腎血管性高血圧とレノグラム. *日腎誌*, **13** : 173, 1971.
- 58) Hirakawa, A., Kuwahara, M. and Ueyama, H. : Analog computer aided RI-renogram diagnosis. In : Abstracts for Radionuclides in Nephrology (International Symposium), New York, 1971, p. 36.
- 59) Kemeny, J. G. and Kurtz, T. E. 共著, 尾崎義雅, 神山武 共訳 : 「ベータック入門」, 共立出版, 東京, 1971.