

RI-Renogram の定量的分析に関する研究

第 I 編 ^{131}I -Hippuran Renogram に関する 基礎理論と生理学的考察

京都大学医学部泌尿器科学教室 (主任: 稲田 務教授)

助 手 中 川 隆

STUDIES ON QUANTITATIVE ANALYSIS OF ^{131}I -HIPPURAN RENOGRAM

PART I MATHEMATICAL AND PHYSIOLOGICAL STUDIES ON ^{131}I -HIPPURAN RENOGAM

Takashi NAKAGAWA

*From the Department of Urology, Faculty of Medicine, Kyoto University
(Director : Prof. T. Inada, M. D.)*

I. A radioisotope renogram rapidly reflects the changing pattern of plasma isotope-carrier (^{131}I -Hippuran) concentration, dynamic "effective" volume of its distribution in body fluids, and principally its accumulation in renal area and output therefrom.

1. Diffusion and accumulation processes are given as

$$V_{pe}(t)C_p(t) = I - \int_0^t [(RPF)_R + (RPF)_L] C_p(t) dt \quad (1)$$

where I : injected isotope,

$C_p(t)$: its plasma concentration,

$V_{pe}(t)$: distribution space,

RPF : effective renal plasma flow.

2. Excretion process is given as

$$V_{ui}C_{ui}(t) = \int_0^t [(RPF)_i C_p(t) - F_i C_{ui}(t)] dt, \quad i = R \text{ or } L \quad (2)$$

where V_{ui} : equivalent volume of urinary tract,

F_i : urine flow rate,

C_{ui} : urinary concentration.

3. Urinary excretion $e(t)$ is given as

$$\left. \begin{aligned} e(t) &= e_R(t) + e_L(t) \\ e_i(t) &= \int_0^t F_i C_{ui}(t - T_i) dt \end{aligned} \right\} \quad (3)$$

where T_i : transportation lag.

4. Renogram record $r_i(t)$ is given as

$$r_i(t) = k \left[\int_0^t (RPF)_i C_p(t) dt - \int_0^t F_i C_{ui}(t - T_i) dt + (\text{Background})_i \right] \quad (4)$$

where k : a proportional constant.

5. Background will be given as

$$(\text{Background})_i = b_i \cdot V_{pe}(t) C_p(t) \quad (5)$$

where b_t : proportional constant

II. The distribution space of ^{131}I -Hippuran.

1) The volume of the blood and body tissues contaminated by ^{131}I -Hippuran by single injection was measured according to the following formula.

$$V_{ep}(t) = \frac{I - e(t+T)}{C_p(t)}$$

2) Table 1 and Fig. 1 show the distribution space measured with a patient of uterine cancer with renal damage and a normal subject.

3) This values of the distribution space was adopted as the fundamental quality which is assumed to be independent of the renal functions and decides $C_p(t)$ in equation (1).

4) However, further investigations are necessary to decide whether the distribution space $V_{ep}(t)$ is completely independent of personal conditions of individual patients e. g. blood circulation disturbance, renal function disturbance, etc.

III. The renal extraction ratio of ^{131}I -Hippuran.

1) Renal extraction ratios of ^{131}I -Hippuran and PAH were compared by means of the venous canulation technique (Fig. 3) with 19 mongolian dogs.

(a) The extraction ratio of RISA administered by single intravenous injection, which was 0.00 as is shown in Table 2 (Dog No. 1), confirmed that this technique could not significantly affect the renal circulation.

(b) With single injection of ^{131}I -Hippuran (Dogs No. 2, 3, 4, 5, 6), the plasma extraction ratio decreased with the lapse of time (Tables 3, 4, 5, 6, 7 and Fig. 5).

(c) With single injection of PAH (Dogs No. 8, 9, 10, 11, 12, 13), no significant change could be observed in the plasma extraction ratio with the lapse of time.

(d) With continuous injection of ^{131}I -Hippuran (Dogs No. 13, 14, 15, 16), the plasma extraction ratio showed no change with the lapse of time. (Tables 14, 15, 16, 17 and Fig. 8).

(e) With continuous injection of PAH (Dogs No. 17, 18, 19), no change could be observed in the plasma extraction ratio (Tables 18, 19, 20 and Fig. 9).

2) According to true $RPF = C_x/E_x$ (C_x : renal clearance of PAH or ^{131}I -Hippuran, E_x : extraction ratio of PAH or ^{131}I -Hippuran), effective RPF ($C_{^{131}\text{I-Hippuran}}$) by single injection (^{131}I -Hippuran by single injection is used in RI-renography) was confirmed to decrease with the lapse of time, while eff. RPF (C_{PAH}) by single injection showed no change with the lapse of time.

3) The change of the extraction ratio of ^{131}I -Hippuran with the lapse of time is thought to be accounted for either by the existence of free iodine in ^{131}I -Hippuran or by the penetration of ^{131}I -Hippuran from the plasma into the red blood cell. However, further investigation seem to need on this fact.

目 次

第I編 ^{131}I -Hippuran Renogram に関する基礎理論 と生理学的考察
緒 言
第1章 注射後腎に到達するまでの過程, 特に汚染 体積 Distribution Space について
第2章 腎における摂取 Extraction と排泄 Excr- etion の過程, および腎除去率 Extraction Ratio について

第3章 体外計測としての RI-Renogram, 特に Background について

第4章 考案
結 語

緒 言

Radioisotope renogram (以下 RI-renogram と略す) は, 1956年 Taplin, Winter ら^{1,2)} に

よって、 ^{131}I -Diodrast を利用して初めて臨床的に腎機能検査法、特に分腎機能検査法の一つとして紹介された。続いて1960年 Tubisら³⁾が、Hippuran の ^{131}I の標識化に成功し、同年 Nor-dyke ら⁴⁾によって、 ^{131}I -Hippuran が RI-reno-gram に利用され、 ^{131}I -Diodrast によるものよりも多くの点で秀れていることが証明され、以後広く臨床的に用いられて現在にいたっている。

RI-renogram は、いくつかの点において、従来の腎機能検査とは異なる点がある。すなわち

1) RI を利用している体外計測であること。

このことは、検査法としては簡便で、患者に与える負担は少なく、反復検査が可能である。また RI の使用量も少量で、人体におよぼす放射能の影響も、普通のレ線撮影時の千分の1程度である。また左右の腎機能を別々に測定し得るなどの利点を有するが、その反面、体外計測である以上、腎機能とは無関係な要素を含むため、腎機能検査としては定量性に欠けるという欠点を有する。

2) 一回注射による検査法であること。

一回静注であるため、標準腎クリアランス法とは異り、注入 RI は、血液循環によって全血液に拡がり、腎によって摂取、排泄されるとともに、体内組織全体に拡散するので、腎における RI の放射能の表現である RI-renogram は、時間とともに変動するダイナミックな諸量の平衡関係を反映する検査法であるといえる。

3) 腎レベルでの検査法であって、採尿を必ずしも必要としないこと。
などである。

ここで RI-renogram を構成している要素を考えてみると、

1) 腎機能に特異的な要素と、2) 腎機能に非特異的な要素との2つを考えることが出来る。すなわち前者に含まれるものとしては、 ^{131}I -Hippuran の腎除去率の問題と、有効腎血漿流量の問題が考えられる。後者に含まれるものとしては、尿流量、上部尿路の容量、腎に到達した RI が尿中に排泄され照準外に去るまでの時間の遅れ、さらに腎以外の体組織よりの放射能

すなわち background 等の問題が考えられる。

これらの RI-renogram を構成する要素の中から、腎機能に特異的な左右の腎血漿流量だけを取り出して分析するために、以上述べた種々な要因についての理論的、ならびに生理学的な考察を下記の項目について行なってみたい

1) ^{131}I -Hippuran 注射後、腎に到達するまでの過程、特に distribution space について。

2) ^{131}I -Hippuran の腎での摂取と排泄過程、および腎除去率 extraction ratio について

3) 体外計測としての RI-renogram、特に background について。

第1章 注射後腎に到達するまでの過程、特に汚染体積 Distribution Space について

^{131}I -Hippuran renogram 検査時、前腕肘静脈より注入された ^{131}I -Hippuran は、血液循環により、全血液、および体組織に拡散し、同時に腎での摂取排泄をも受けるため、この血中濃度は、時間の経過とともに減少する。この ^{131}I -Hippuran の血中濃度は、腎に摂取される放射能を規定する重要な量と考えられるが、腎機能、特に有効腎血漿流量（以後 RPF と略す）の大小によつて影響をうけるため、 ^{131}I -Hippuran の血中濃度そのものを、腎に蓄積される放射能を決定するための基本的性質として利用することは、意味がないと考えられる。このため、 ^{131}I -Hippuran の1回静注後、これが時間とともに体内全組織に拡散し、従つて ^{131}I -Hippuran で汚染される体積 (distribution space) が、時間とともに大きくなると考え、これを ^{131}I -Hippuran の血漿中濃度を決定する、腎機能より独立した重要な標準量として考えた。この際、血漿中 ^{131}I -Hippuran は実測できるが、組織中の ^{131}I -Hippuran は実測できない。従つて distribution space 中の ^{131}I -Hippuran 濃度は、血漿の濃度と等しいと仮定して、この distribution space は、血漿と等しい (equivalent な) ある量 (volume) として考えられるので、plasma equivalent volume という意味で、 $V_{pe}(t)$ と呼び、この volume の中では ^{131}I -Hippuran は、抵抗なしに自由に移動し得るものと仮定した。この仮定のもとに、I を静注された RI 総量とし、 $(RPF)_R$ 、 $(RPF)_L$ を、左右それぞれの RPF とし、RI の血漿濃度を $C_p(t)$ とすると、

$$C_p(t) V_{pe}(t) = I - \int_0^t [(RPF)_R + (RPF)_L] C_p(t) dt \quad \cdots \cdots \cdots \textcircled{1}$$

が成立する⁵⁾⁶⁾ この際左辺は、時間 (t) において distribution space $V_{ps}(t)$ の中に存在する RI 総量であり、右辺は投与総量から、時間 (t) までにすでに摂取された RI 総量を差し引いた残りであって両者は当然等しいものと考えられる。

実験的には、 $\int_0^t [(RPF)_R + (RPF)_L] C_p(t) dt$ を実測することは不可能であるが、極めて RPF の小さい場合で、 $\int_0^t [(RPF)_R + (RPF)_L] C_p(t) dt$ が I に比して小さく、また腎から尿中排泄までの時間遅れ (T) が、左右腎で大差ないと考えられる時には、時間 ($t+T$) での尿中排泄量を $e(t+T)$ とすると、近似的に

$$I - \int_0^t RPF \cdot C_p(t) dt \doteq I - e(t+T)$$

が成立するため

$$V_{ps}(t) \doteq \frac{I - e(t+T)}{C_p(t)}$$

を用いて、distribution space を実測することができる。

そこで以下述べる方法にてこの distribution space の測定を試みた。

実験方法

症例 A, B の 2 例について測定した。

症例 A：子宮癌末期の両側水腎性萎縮腎で、両側尿

管皮膚移植術を施行した尿毒症の患者(56才, 女子, 51 kg) に、 ^{131}I -Hippuran $50\mu\text{C}$ を急速に前腕正中肘静脈に注射し、注射後 1 分, 3 分, 8 分, 15 分, 30 分, 60 分, 120 分に反対側の肘静脈より約 5ml 採血, 同時に尿管皮膚瘻より腎盂に挿入したネイトンカテーテルより採尿した (この場合, 左腎よりの尿排泄は皆無のため, 右腎よりのみ採尿)。この際適当な尿量を得るため, 注射前 30 分に水 500ml を飲用させた。

また, 症例 B としては 1 例の健康男子学生に, 同様 ^{131}I -Hippuran $50\mu\text{C}$ 静注後, 30 分, 60 分, 90 分, 120 分に, 同様静脈血採取と, 採血 2 分後に自然排尿をさせ, コントロールとした。

血液はヘマトクリットを測定, 全血 1 ml を取った後, 直ちに遠沈して血漿を分離した。 ^{131}I -Hippuran は well type scintillation counter (Model MP-6A, Metro) で全血, 血漿, 尿とも 1 ml ずつ 3 分間, 2 回測定し, その平均よりバックグラウンドのカウンツ数を引いて, counts/ml/min を測定した。

実験成績

Table 1 に各測定値を, Fig. 1 に血漿の distribution space を示した。

Table 1. Plasma Distribution Space per 1.48m² B.S.A.

	1	3	8	15	30	60	90	120 min
Uremic Patient (A)	4.3	7.0	10.3	13.8	16.4	20.2	—	25.1 Liter
Normal Subject (B)	—	—	—	—	12.9	15.3	16.2	17.3 Liter

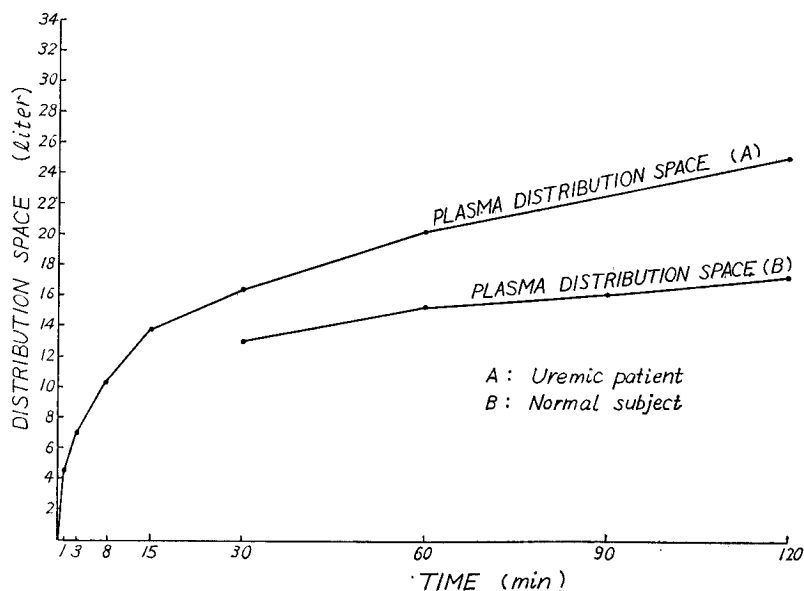


Fig. 1

尿毒症の患者症例Aと正常人症例Bでは distribution space にかんがりの差が見られるが、前者では浮腫による細胞内外体液量の増大による影響、後者ではRPFが大きいため測定誤差が多分に影響しているものと思われる。

第2章 腎における摂取 Extraction と排泄 Excretion の過程、および腎除去率 Extraction Ratio について

血漿中 ^{131}I -Hippuran が、1回の腎循環で、すべて摂取され尿中に排泄されると仮定した場合、腎の(RPF) $_t$ と血漿濃度 $C_p(t)$ 、尿中濃度 $C_{ur}(t)$ および尿路腔 V_{ur} との関係は、Fig. 2, a) に示すようなネフロン中の摂取排泄過程を、Fig. 2, b) に示すような単容量系の拡散プロセスで、近似的に置き換えが可能であると考えられるので、

$$V_{ur} C_{ur}(t) = \int_0^t (RPF)_t C_p(t) dt - \int_0^t F_t C_{ur}(t) dt \quad \dots\dots\dots ②$$

が成立する⁵⁾⁶⁾

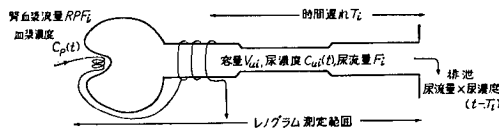


Fig. 2. a)

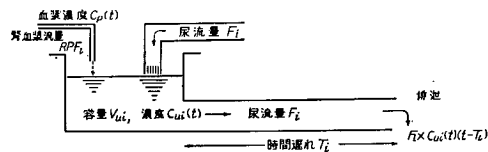


Fig. 2. b)

この際、左辺はある時間 (t) において、 V_{ur} なる体積中に C_{ur} なる濃度で存在する放射能の総量であり、右辺は、時間 (t) までに RPF だけ $C_p(t)$ なる濃度で摂取された放射能の総量から、時間 (t) までに C_{ur} なる尿濃度で、 F_t ml/min の尿流量で排泄された放射能の総量を差引いた残りであって、両辺は当然等しいと考えられる。

$$\frac{V_{ur}}{F_t} F_t C_{ur}(t) = \int_0^t (RPF)_t C_p(t) dt - \int_0^t F_t C_{ur}(t) dt \quad \dots\dots\dots ②'$$

と表わすことができる。この場合 V_{ur}/F_t は、尿中への RI の排泄がどのように、 $C_p(t)$ に較べて遅れるかを決定する時定数 (time constant) と考えられる。上式において V_{ur} の増加と、 F_t の減少は等価的であ

り、このことは RI-renogram において、尿流量の減少と、上部尿路容積 V_{ur} の増加を区別することが不能であることと対応している。すなわち尿量の減少を伴う腎血管性高血圧症と、腎盂腎杯の拡張を伴う水腎症の RI-renogram を本質的に区別できないことは、ともに V_{ur}/F_t という時定数の増大を結果的には招来していることを示しているにすぎない。

また古典的な標準腎クリアランス法では、 $C_p(t)$ 、 $C_{ur}(t)$ をともに一定値となるようにさせた測定法であるので、上式の両辺を微分すると $0 = RPF \cdot C_p - F \cdot C_{ur}$ となり、 $F = V$ 、 $C_{ur} = U$ 、 $C_p = P$ とおくと $RPF = \frac{UV}{P}$ となり、これは腎クリアランスの基本式であり、標準クリアランス法は式①の特殊条件として理解することができる。

また理論的には、ある時間 (t) までの RI の尿中排泄量 $e(t)$ は、

$$e(t) = \int_0^t [F_R C_{uR}(t - T_R) + F_L C_{uL}(t - T_L)] dt \quad \dots\dots\dots ③$$

で表わすことができる⁵⁾⁶⁾。この場合 $\int_0^t F_R C_{uR}(t - T_R) dt$ は右腎よりの、 $\int_0^t F_L C_{uL}(t - T_L) dt$ は左腎よりの尿中排泄放射能であり、 T_t は左右腎から尿中排泄までの時間遅れである。

RI-renogram の観察時間は、せいぜい 20~30 分位のものであるが、この間に RPF は一定値を保つと考えた場合に、上記式②が成立するのであって、もしも、 ^{131}I -Hippuran の腎除去率が、時間的に変化する場合には、この式は腎除去率の変化を加味して書き換えられねばならない。従って ^{131}I -Hippuran の 1 回注射時における腎除去率を、PAH をコントロールとして用いて実験的に検討してみた。

実験方法

成犬 19 頭 (体重 6~14 kg) を使用し、Nembutal (25 mg/kg) にて静脈麻酔を行ない、腰部斜切開で経腹膜外的に腎を露出し、Heparin 5 mg/kg にて全身のヘパリン化を行なった後、腎静脈にポリエチレン製のチューブを挿入固定し (チューブは腎静脈の太さによりできるだけ太いものを使用した)、中心側の腎静脈は結紮して Fig. 3 に示すように、このチューブを股静脈に接続して、腎静脈血のすべてを股静脈に導くようにし、チューブの途中に三方活栓を置いて、採血を容易ならしめた。また股動脈にもチューブを挿入し、同様三方活栓を連結して採血を容易にした。この際反対側の腎は摘出しておいた。

^{131}I -Hippuran, RISA (radioiodinated serum albumin), PAH (10%) の各試薬は前肢静脈より注入、場合によっては反対側の前肢静脈より生理的食塩水、

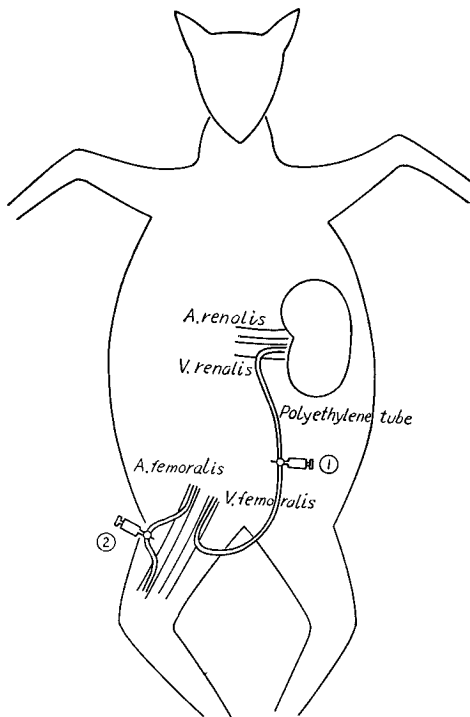


Fig. 3. Scheme showing an experimental method for measurement of extraction ratio (dog).

- 1) Venous blood sample
- 2) Arterial blood sample

あるいは20% Mannitol の点滴を行なった。

19頭を5群に分け、1) 1頭は RISA を、2) 5頭は ^{131}I -Hippuran の1回静注(single injection)を、3) 6頭は PAH の single injection を、4) 4頭は ^{131}I -Hippuran の持続注入(continuous infusion)を、5) 3頭は PAH の continuous infusion を行なった。

採血は三方活栓を利用して、動脈血、静脈血各5ml ずつ同時に原則として1/2分、1分、5分、10分、15分、20分、25分、30分等の間隔で行ない、hematocrit

(Ht) を測定、全血 1ml を取った後、直ちに遠沈して血漿を分離した。

^{131}I -Hippuran は well type scintillation counter で全血、血漿とも 1ml ずつ3分間2回測定、その平均よりバックグラウンドのカウント数を引いて counts/min (cts/min) を測定した。PAH は naphthylethylendiamin 法²¹⁾で測定した。

腎除去率は次式により計算した。

$$E_x = \frac{A_x - V_x}{A_x}$$

E_x : ある物質の腎除去率

A_x : ある物質の腎動脈血中濃度(股動脈血中濃度)

V_x : ある物質の腎静脈血中濃度

実験成績

1) RISA の single injection (dog No. 1)

Table 2 に示すごとく、RISA $10\mu\text{C}$ の single injection による腎除去率は30分まではほぼ0.0で、RISA は腎より排泄されないと考えられるから、本実験による腎除去率の測定でも腎血液循環に有意義の変化は見られないことが判る。

2) ^{131}I -Hippuran の single injection(dog No. 2, 3, 4, 5, 6)

Table 3, 4, 5, 6, 7 および Fig. 4, 5 に示すように、注射直後(1分以内)の ^{131}I -Hippuran の腎除去率は0.73~0.81と良好であるが、時間の経過とともに次第に減少し、注射後20分では0.37~0.61となって来る。また dog No. 2, 3, 4 のように ^{131}I -Hippuran の注射量をそれぞれ $1\mu\text{C}$, $10\mu\text{C}$, $100\mu\text{C}$ と変えても腎除去率の変化は同様である。また血漿の腎除去率、全血の腎除去率ともに同様の時間の経過による減少が見られる。

3) PAH の single injection (dog No. 7, 8, 9, 10, 11, 12)

Table 8, 9, 10, 11, 12, 13 および Fig. 6, 7 に示すように、10% PAH 注射直後(1分以内)の PAH

Table 2. Dog No. 1, 12kg. RISA $10\mu\text{C}$ Single Injection.

	3/4	1	5	10	20	30 min
Ht. A. Blood (%)	38	37	36	35	35	34
Ht. V. Blood (%)	39	38	36	35	36	35
A. Blood (cts/min)	5,497	5,352	5,058	4,782	4,505	4,202
V. Blood (cts/min)	5,537	5,568	5,003	4,921	4,394	4,101
A. Plasma (cts/min)	8,217	8,042	7,440	7,161	6,704	6,281
V. Plasma (cts/min)	8,152	8,360	7,480	7,114	6,765	5,949
Extraction Ratio (Blood)	-0.007	-0.040	0.011	-0.029	0.024	0.024
Extraction Ratio (Plasma)	0.008	-0.040	0.001	0.007	-0.009	0.053

Table 3. Dog No. 2, 14kg. ^{131}I -Hippuran $1\mu\text{c}$ Single Injection.

	1/2	1	5	10	20 min
Ht. A. Blood (%)	40	40	40	40	40
Ht. V. Blood (%)	41	41	41	41	41
A. Blood (cts/min)	513	395	178	116	77
V. Blood (cts/min)	92	91	74	63	47
A. Plasma (cts/min)	735	556	222	149	98
V. Plasma (cts/min)	122	100	78	180	54
Extraction Ratio (Blood)	0.821	0.770	0.584	0.457	0.390
Extraction Ratio (Plasma)	0.834	0.820	0.649		0.449

Table 4. Dog No. 3, 14kg. ^{131}I -Hippuran $10\mu\text{c}$ Single Injection.

	1/2	1	5	10	20 min
Ht. A. Blood (%)	39	39	39	39	39
Ht. V. Blood (%)	40	40	40	40	40
A. Blood (cts/min)	4,839	4,311	1,301	1,003	710
V. Blood (cts/min)	1,147	958	616	519	403
A. Plasma (cts/min)	7,088	4,655	1,735	1,228	847
V. Plasma (cts/min)	1,465	1,238	683	530	456
Extraction Ratio (Blood)	0.763	0.719	0.534	0.483	0.432
Extraction Ratio (Plasma)	0.793	0.735	0.606	0.568	0.462

Table 5. Dog No. 4, 14kg. ^{131}I -Hippuran $100\mu\text{c}$ Single Injection.

	1/2	1	5	10	20 min
Ht. A. Blood (%)	34	34	34	34	34
Ht. V. Blood (%)	35	35	35	35	35
A. Blood (cts/min)	7,685	5,534	2,293	1,647	1,226
V. Blood (cts/min)	2,110	1,618	1,096	788	611
A. Plasma (cts/min)	10,224	7,389	2,821	2,013	1,345
V. Plasma (cts/min)	2,582	1,924	1,075	781	551
Extraction Ratio (Blood)	0.725	0.708	0.521	0.521	0.502
Extraction Ratio (Plasma)	0.747	0.739	0.621	0.621	0.612

Table 6. Dog No. 5, 6kg. ^{131}I -Hippuran $10\mu\text{c}$, Single Injection
20% Mannitol, 1.91ml/min, Infusion using infusion pump.

	3/4	1	5	10	20	30 min
Ht. A. Blood (%)	26	26	26	26	27	26
Ht. V. Blood (%)	26	26	27	27	28	27
A. Blood (cts/min)	5,210	4,603	1,647	1,102	540	377
V. Blood (cts/min)	1,576	1,497	794	541	322	239
A. Plasma (cts/min)	6,125	5,491	1,711	1,097	552	376
V. Plasma (cts/min)	1,662	1,571	644	415	217	154
Extraction Ratio (Blood)	0.678	0.675	0.518	0.509	0.404	0.366
Extraction Ratio (Plasma)	0.729	0.714	0.624	0.622	0.509	0.324

Table 7. Dog No. 6, 11kg. ^{131}I -Hippuran $10\mu\text{c}$ Single Injection.

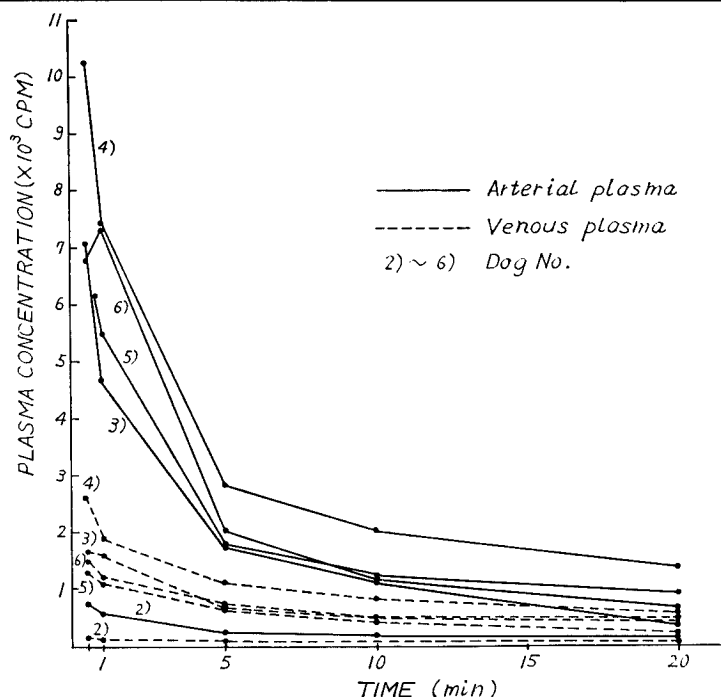
	1/2	1	5	10	20 min
Ht. A. Blood (%)	34	34	34	34	34
Ht. V. Blood (%)	35	35	35	35	35
A. Blood (cts/min)	4,825	5,328	1,661	958	631
V. Blood (cts/min)	1,019	924	644	515	396
A. Plasma (cts/min)	6,719	7,334	1,980	1,171	634
V. Plasma (cts/min)	1,249	1,091	644	503	398
Extraction Ratio (Blood)	0.789	0.827	0.612	0.462	0.370
Extraction Ratio (Plasma)	0.811	0.851	0.675	0.570	0.372

Table 8. Dog No. 7, 7kg. 10% PAH 0.5ml Single Injection.

	3/4	1	5	10	20	30 min
A. Plasma (mg%)	13.76	11.32	2.24	1.20	0.54	0.36
V. Plasma (mg%)	3.44	2.64	0.68	0.32	0.16	0.10
Extraction Ratio	0.750	0.767	0.696	0.733	0.704	0.702

Table 9. Dog No. 8, 6kg. 10% PAH 0.5ml Single Injection.

	3/4	1	5	10	20	30 min
A. Plasma (mg%)	14.00	12.72	2.96	2.00	0.42	0.34
V. Plasma (mg%)	5.52	4.62	0.68	0.32	0.14	0.10
Extraction Ratio	0.606	0.635	0.770	0.804	0.667	0.706

Fig. 4. Arterial and venous plasma concentration of ^{131}I -Hippuran by single injection

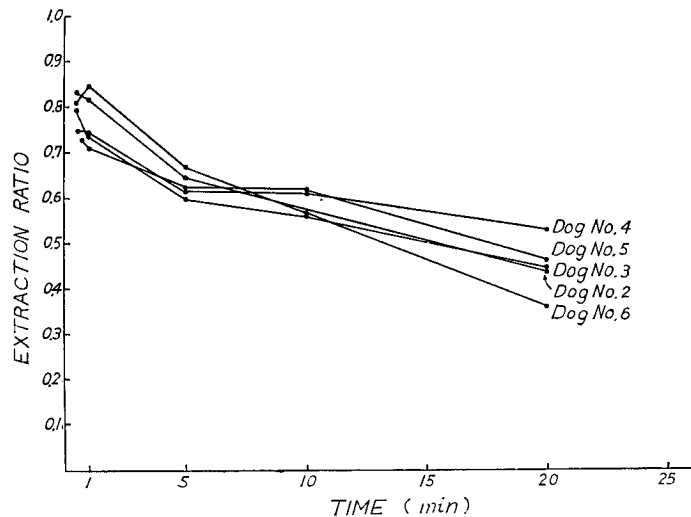
Fig. 5. Plasma extraction ratio of ¹³¹I-Hippuran by single injection

Table 10. Dog No. 9, 6.5kg. 10% PAH 0.5ml Single Injection.

	1/2	1	5	10	20 min
A. Plasma (mg%)	14.60	11.24	4.00	2.48	1.58
V. Plasma (mg%)	5.72	4.08	1.32	0.72	0.54
Extraction Ratio	0.608	0.637	0.670	0.710	0.658

Table 11. Dog No. 10, 14kg. 10% PAH 1.4ml Single Injection.

	1/2	1	5	10	20 min
A. Plasma (mg%)	42.80	23.60	8.00	4.36	3.44
V. Plasma (mg%)	18.24	8.64	2.24	1.32	0.84
Extraction Ratio	0.574	0.634	0.720	0.697	0.756

Table 12. Dog No. 11, 6kg. 10% PAH 0.3ml Single Injection.

	1/2	1	5	10	20 min
A. Plasma (mg%)	10.88	6.72	1.64	0.84	0.44
V. Plasma (mg%)	5.28	3.36	0.64	0.28	0.18
Extraction Ratio	0.515	0.500	0.607	0.667	0.591

Table 13. Dog No. 12, 11kg. 10% PAH 0.5ml Single Injection.

	1/2	1	5	10	20 min
A. Plasma (mg%)	11.82	7.86	2.04	0.92	0.44
V. Plasma (mg%)	2.82	1.32	6.44	0.24	0.04
Extraction Ratio	0.761	0.857	0.784	0.739	0.909

Table 14. Dog No. 13, 10kg.

^{131}I -Hippuran : $10\mu\text{c}$ prime, $20\mu\text{c}/60\text{min}$ infusion (^{131}I -Hippuran
 $20\mu\text{c} + 20\%$ Mannitol 120ml, 1.91ml/min using infusion pump).
 20% Mannitol : 0.794ml/min infusion, using infusion pump.

	1	5	10	20 min
Ht. A. Blood (%)	28	28	28	28
Ht. V. Blood (%)	28	28	28	28
A. Blood (cts/min)	1,316	1,450	1,483	1,749
V. Blood (cts/min)	773	706	794	844
A. Plasma (cts/min)	1,562	1,762	1,789	2,124
V. Plasma (cts/min)	674	707	756	827
Extraction Ratio (Blood)	0.413	0.513	0.465	0.517
Extraction Ratio (Plasma)	0.569	0.599	0.577	0.611

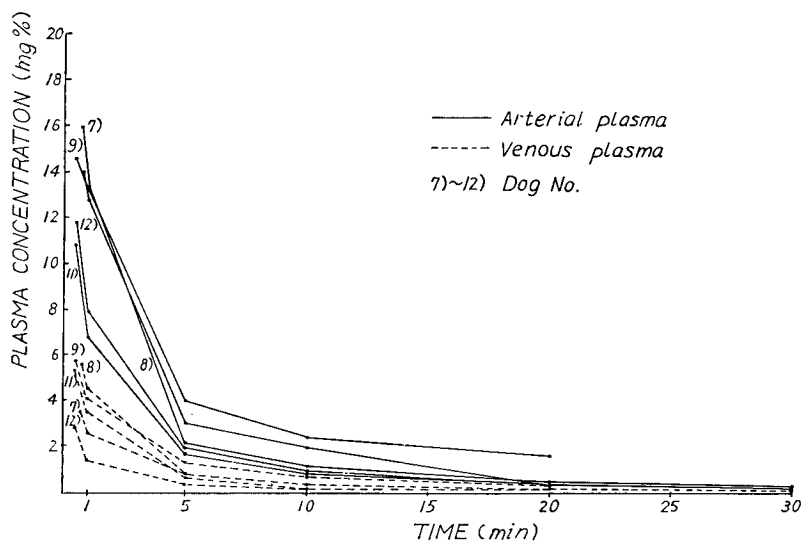


Fig. 6. Arterial and venous concentration of PAH by single injection

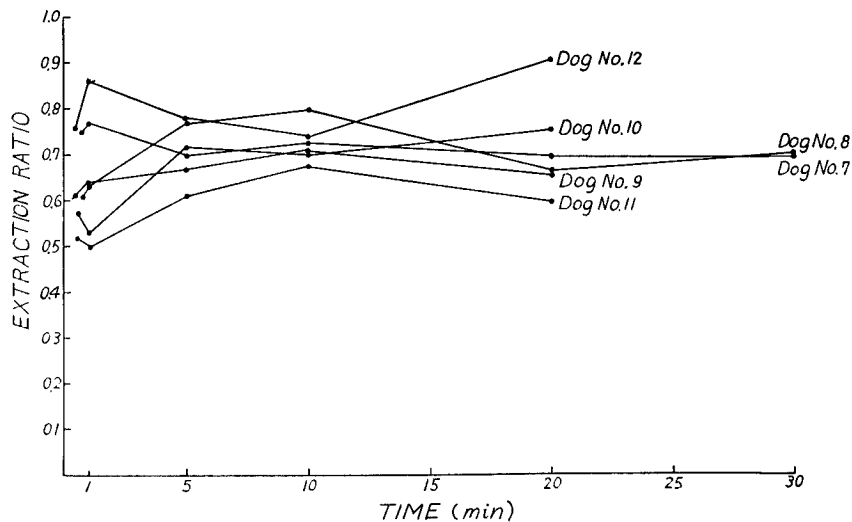


Fig. 7. Plasma extraction ratio of PAH by single injection

Table 15. Dog No. 14, 6kg.

^{131}I -Hippuran : $5\mu\text{c}$ prime, $9\mu\text{c}/60\text{min}$ infusion (20% Mannitol
120ml + ^{131}I -Hippuran $9\mu\text{c}$, 1.91ml/min using infusion pump).
20% Mannitol : 0.764ml/min infusion, using infusion pump.

	1	3	5	10	20	25	30	35	40 min
Ht. A. Blood (%)	33	33	33	33	33	33	33	33	33
Ht. V. Blood (%)	34	34	34	34	34	34	34	34	34
A. Blood (cts/min)	3,325	1,714	1,299	956	827	808	912	964	1,083
V. Blood (cts/min)	954	721	620	450	377	443	463	491	498
A. Plasma (cts/min)	4,607	2,209	1,676	1,219	986	1,084	1,120	1,210	1,395
V. Plasma (cts/min)	1,330	865	678	478	410	547	467	535	548
Extraction Ratio (Blood)	0.713	0.579	0.523	0.529	0.544	0.452	0.492	0.491	0.540
Extraction Ratio(Plasma)	0.709	0.608	0.595	0.608	0.584	0.495	0.587	0.558	0.608

Table 16. Dog No. 15, 9kg.

^{131}I -Hippuran : $5\mu\text{c}$ prime, $9\mu\text{c}/60\text{min}$ infusion (^{131}I -Hippuran $9\mu\text{c}$
+20% Mannitol 120ml, 1.91ml/min using infusion pump).
20% Mannitol : 0.764ml/min infusion, using infusion pump.

	1	3	5	10	20	25	30	35	40 min
Ht. A. Blood (%)	38	38	37	37	36	36	36	36	36
Ht. V. Blood (%)	39	39	38	38	37	36	35	35	35
A. Blood (cts/min)	1,991	1,585	1,045	796	544	648	695	715	774
V. Blood (cts/min)	648	556	496	437	393	397	401	416	422
A. Plasma (cts/min)	2,794	2,159	1,377	925	675	772	819	848	871
V. Plasma (cts/min)	847	667	567	455	395	403	416	424	448
Extraction Ratio (Blood)	0.675	0.649	0.525	0.451	0.278	0.387	0.391	0.418	0.457
Extraction Ratio(Plasma)	0.697	0.691	0.588	0.523	0.415	0.478	0.492	0.500	0.486

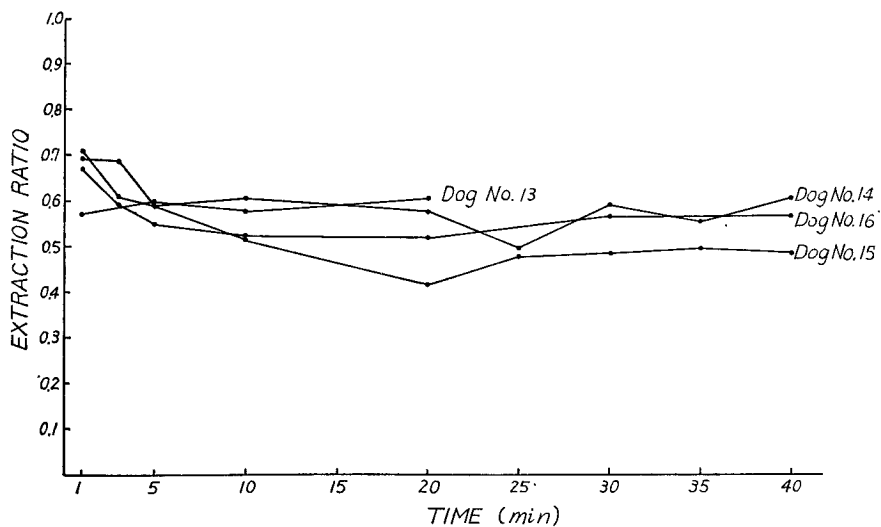
Fig. 8. Plasma extraction ratio of ^{131}I -Hippuran by continuous infusion

Table 17. Dog No. 16, 9kg.

¹³¹I-Hippuran : 10 μ c prime, 18 μ c/60min infusion (¹³¹I-Hippuran 18 μ c +20% Mannitol 120ml, 1.91ml/min using infusion pump).

20% Mannitol : 7.64ml/min infusion, using infusion pump.

	1	3	5	10	20	30	40 min
Ht. A. Blood (%)	13	15	15	16	17	18	19
Ht. V. Blood (%)	15	16	16	17	17	18	18
A. Blood (cts/min)	4,332	2,644	2,002	1,612	1,415	1,798	1,974
V. Blood (cts/min)	1,385	1,103	962	837	703	809	999
A. Plasma (cts/min)	4,978	2,965	2,257	1,746	1,452	1,900	2,136
V. Plasma (cts/min)	1,623	1,204	1,018	834	703	819	922
Extraction Ratio (Blood)	0.680	0.583	0.519	0.481	0.503	0.550	0.494
Extraction Ratio (Plasma)	0.674	0.594	0.549	0.522	0.516	0.569	0.568

Table 18. Dog No. 17, 10kg. 10% PAH 1.0ml prime, 1.8ml/60min infusion (10% PAH 1.8ml+20% Mannitol 120ml, 1.91ml/min using infusion pump).

	20	27	32	40 min
A. Plasma (mg%)	4.76	3.90	3.96	3.98
V. Plasma (mg%)	1.32	1.04	1.16	1.68
Extraction Ratio	0.724	0.733	0.708	0.578

Table 19. Dog No. 18, 9kg. 10% PAH 1.8ml prime, 1.0ml/60min infusion (10% PAH 1.0ml+20% Mannitol 120ml, 1.91ml/min using infusion pump).

	1	3	5	10	20	25	30	35	40 min
Ht. A. Blood (%)	33	32	31	30	28	28	28	28	28
Ht. V. Blood (%)	34	33	32	30	29	29	29	29	29
A. Plasma (mg%)	8.72	8.24	5.78	3.74	2.98	3.44	3.50	3.52	3.58
V. Plasma (mg%)	6.28	4.12	3.02	1.98	1.26	1.46	1.54	1.44	1.44
Extraction Ratio	0.280	0.500	0.478	0.471	0.577	0.576	0.560	0.591	0.598

Table 20. Dog No. 19, 9kg. 10% PAH 1.8ml prime, 4.0ml/60min infusion (10% PAH 4.0ml+20% Mannitol 120ml, 1.90ml/min using infusion pump).

	1	3	5	10	20	25	30	35	40 min
Ht. A. Blood (%)	38	37	36	37	35	36	36	37	38
Ht. V. Blood (%)	39	38	37	36	36	37	37	38	39
A. Plasma (mg%)	20.40	12.18	10.24	9.06	8.20	8.30	8.44	8.82	9.20
V. Plasma (mg%)	10.41	6.20	4.81	4.43	3.65	3.83	3.89	4.09	4.22
Extraction Ratio	0.490	0.491	0.504	0.511	0.555	0.539	0.539	0.536	0.541

の腎除去率は0.5~0.86と相当ばらつきが大きい、これは注射直後の血中濃度をコントロールすることが困難で、 $T_{mp\text{PAH}}$ に近くなったりするための腎除去率の減少によるものであると考えられる。しかしながら ^{131}I -Hippuran の場合とは異なり、PAH の場合は時間の経過とともに除去率の変動は見られない。

4) ^{131}I -Hippuran の continuous infusion (dog No. 13, 14, 15, 16)

Table 14, 15, 16, 17 および Fig. 8 に示すごとく、当然のことながら single injection の場合に比較して除去率の経時的変動は見られない。しかし一般に

腎除去率の低いこと、例えば、40分で0.49~0.61となっているのは、実験が長びき頻回の採血による循環血液量の減少、実験操作による腎障害、麻酔の影響等によるものと考えられる。

5) PAH の continuous infusion (dog No. 17, 18, 19)

Table 18, 19, 20 および Fig. 9 に示すごとく single injection の場合と同様、経時的な除去率の変動は見られないが、40分で0.54~0.60と比較的除去率の悪いのは ^{131}I -Hippuran の continuous infusion の場合と同様の原因によるものと考えられる。

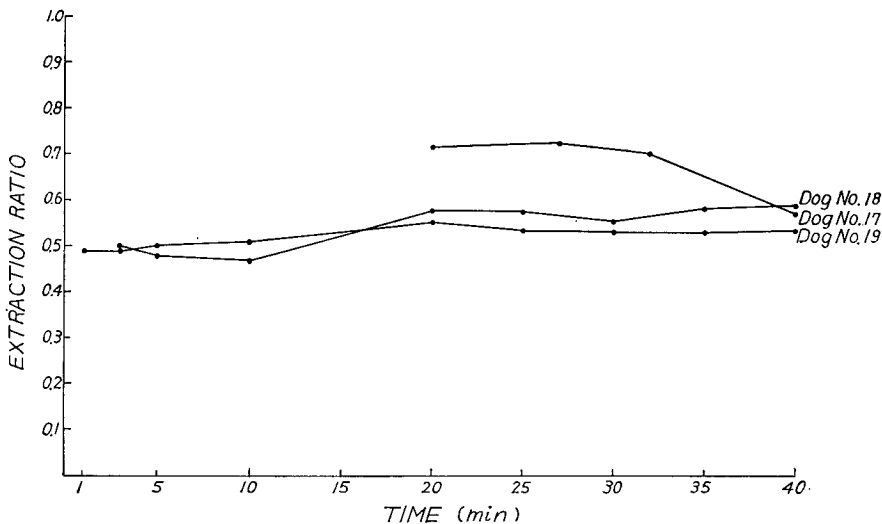


Fig. 9. Plasma extraction ratio of PAH by continuous infusion

第3章 体外計測としての RI-renogram, 特に Background について

RI-renogram は腎臓に蓄積された ^{131}I -Hippuran の放射能、およびそれ以外の部分、すなわち全血液、体組織、排泄作用に関係しない腎組織等よりの、detector の照準内への放射能、すなわち background の和と考えられる。この background を如何に分析するかが、RI-renogram の分析上極めて重要な問題である。しかしこれを実際に測定することは不可能で、計測装置、測定距離や照準等により変化して来るものと考えられ、腎機能には非特異的な因子により影響を受け、RI-renogram の再現性にとばしい大きな原因であると考えられる。

著者は background を全血、体組織等体内に残留する RI 量に比例するものと単純に仮定して考えている。すなわち体内残留放射能の $b\%$ と考えると、

$V_{pe}(t) C_p(t)$ は時間 (t) における体内残留放射能であるから、

$$\text{Background} = b \times V_{pe}(t) C_p(t) \dots \dots \dots (4)$$

が成立する⁵⁾⁶⁾。

臨床的には RISA を用いて、 b の推定を試み(第II編参照)、 $b = 0.05 \sim 0.2$ の値をとるものと考えている。

また RI-renogram は、腎に蓄積された RI と、上記 background の和と考えられるから、 $r_i(t)$ を左右 RI-renogram と考えると

$$r_i(t) = k \left[\int_0^t (RPF)_i C_p(t) dt - \int_0^t F_i C_{ut}(t - T_i) dt + \text{Background} \right] \dots \dots \dots (5)$$

なる式が成立する⁵⁾⁶⁾。この際 $\int_0^t (RPF)_i C_p(t) dt$ は、時間 (t) までに腎によって摂取された放射能の総量であり、 $\int_0^t F_i C_{ut}(t - T_i) dt$ は、時間 (t) までに腎から排泄された放射能の総量で、この場合 T_i は

腎に摂取された RI が尿中に排泄され、detector の照準外に去るまでの時間遅れである。 k は detector や腎の位置等によって変化する一定の比例常数である。

以上 ^{131}I -Hippuran の生理的事実と、RI-renogram についての基礎理論式①～⑤を述べたが、これらの理論式をさらに詳述すれば式①において distribution space $V_{pe}(t)$ を標準量として決定することができれば、I は投与アイソトープ量であるから、各患者の左右 RPF の値により、その患者の血漿濃度 $C_p(t)$ を決定することができる。さらに式②において V_{ul} , F_i に適当な値を設定して与えると、尿濃度 $C_{ur}(t)$ が定まって来る。

従って、式⑥で表わされるレノグラム $r_i(t)$ で、background が式⑥で与えられるものと仮定すれば、時間遅れ T_i を設定すれば、レノグラム $r_i(t)$ は各患者の左右 RPF により決定されることになる。

これらの基礎理論式①～⑥の臨床的応用については第II編にゆずりたい。

第4章 考 按

Hippuran (Sodium ortho-iodohippurate) は 1933年 Swich⁷⁾により、排泄性腎盂造影剤の一つとして初めて紹介され、造影剤として尿中への高排泄率を有することが報告されている。

Hippuran の化学式は $\text{C}_9\text{H}_7\text{INaO}_3 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ で、分子量363.10、化学構造式は Fig. 10 のごとくである。

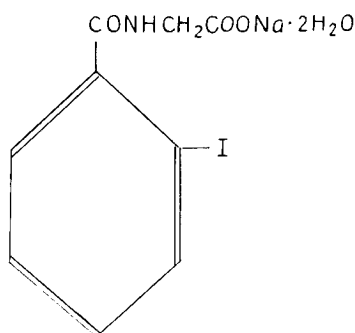


Fig. 10. Sodium ortho-iodohippurate

RI-renogram への利用は1960年 Tubis ら³⁾の ^{131}I -Hippuran の開発に始まり、同年 Nordyke ら⁴⁾により臨床的に応用された時に始まる。

Nordyke ら⁴⁾、Winter ら⁸⁾⁹⁾によれば、 ^{131}I -Hippuran は ^{131}I -Diodrast, ^{131}I -Miokon, ^{131}I -

Hypaque, ^{131}I -Urokon 等よりも血中消失率は高く、尿中排泄率も良好で、 ^{131}I -Hippuran renogram は最も高い amplitude を示し、正常人の左右腎の RI-renogram もパターンはほぼ同様であり、また腎摘出後の nonfunctioning pattern も最も明瞭であるという。

その他多くの人々¹⁰⁾¹¹⁾¹²⁾によって ^{131}I -Hippuran による RI-renogram の優れていることが報告されている。

また ^{131}I -Diodrast で問題となった肝臓への摂取も、Nordyke⁴⁾によれば胆汁中への排泄率は0.04%(20分間)、Meade ら¹³⁾は0.018%(1時間)、0.16%(24時間)と報告している。また甲状腺への uptake も1%以内(Nordyke)⁴⁾。Meade ら¹³⁾は全く認めなかったと報告している。

しかし注射された ^{131}I -Hippuran は、体内各臓器に分布することは明らかで、Magnusson¹⁴⁾によれば、家兎で1分後で両腎36.47%、血液23.66%、肝臓8.57%、全消化管5.36%、膀胱2.84%であり、30分後では膀胱88.39%、全消化管3.13%、血液1.72%、両腎1.08%となり300分後では、膀胱91.92%、全消化管3.39%、甲状腺1.65%、血液0.49%、両腎0.07%と報告している。

従って人においても ^{131}I -Hippuran は腎より尿中に排泄されると共に、各組織に拡散、分布されることは容易に想像されることである。血中の濃度は、全血、血漿ともに指数函数的(exponential)に減少するといわれているが、この血中濃度減少曲線は一般に3つの指数関数の和で近似させることが出来るという¹⁵⁾。

RI-renogram の理論的考察は、この exponential に減少する血中濃度曲線の分析に始まるものが多い¹⁵⁾¹⁶⁾¹⁷⁾¹⁸⁾。

例えば水越¹⁵⁾は上記3つの指数関数の和で表わされることより、血管内、腎、非腎部血管外の3 compartment 間の RI の相互交換を伴う、所謂 multicompartment model により ^{131}I -Hippuran の生体内動態を理論づけ、この compartment 間の ^{131}I -Hippuran の移動率によって、各人の RI-renogram の分析の理論的根拠

としている。

著者は RI-renogram の分析を試みるに際し、患者により異なる血中濃度曲線を基本として使用することは出来ないで、それに代る標準量として distribution space を考えたわけである。この場合の distribution space は、血漿の ^{131}I -Hippuran と等しい濃度で汚染されたと考えた場合の生体内の体積であり、血管内、血管外組織等の濃度差はないものと仮定している。

測定曲線はほぼ3相の経過をとっており、水越の考え方はこの distribution space の曲線の中に含まれるものとする。

distribution space $V_{pe}(t)$ は

$$V_{pe}(t) = \frac{I - e(t+T)}{C_p(t)}$$

によって、腎の無い動物では比較的正確に実測し得る筈であるが、臨床的に RPF が可成り大きい場合には、上式の分母、分子ともに急速に非常に小さくなり、測定誤差が大となる。従ってこの測定には腎機能が悪く、 $e(t)$ の時間的変化の比較的少ない患者を選んで測定した。

従ってこの測定値が健康人、あるいは各種腎障害患者に共通するものかどうかについてはさらに検討を要する。

さらに distribution space のごく初期の値は、血漿濃度 $C_p(t)$ の変化が激しく、実測することは不可能であり、また仮に実測してもその値は信用出来ない。ただ $V_{pe}(t)$ 曲線より外挿的に $t \geq 0$ で知るのみであるが、この値も殆んど信用することは出来ない。

しかし $V_{pe}(t)$ のごく初期の値は、 $C_p(t)$ の初期の大きさ、従って RI-renogram のいわゆる“Point A”に関係する重要な要素であると考えられる。そこで $V_{pe}(t)$ に対して次のような初期補正を行なって、 $V_{pe}(t)$ の初期の値を決定している。すなわちいま血液の循環のごく初期の間 ($0 < t \leq t_1 \leq 0.2\text{min}$) に、腎臓に移行する RI を $\gamma I (\mu\text{C})$ すなわち投与 RI 全量の $\gamma\%$ とすると、

$$\int_0^{t_1} [(RPF)_R + (RPF)_L] C_p(t) dt = \gamma I$$

であり、この期間における $C_p(t)$ の変化 (Fig.

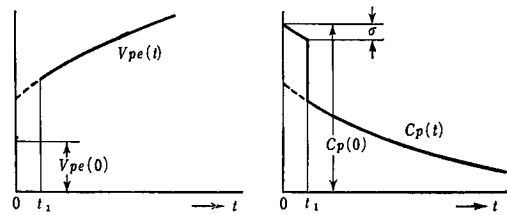


Fig. 11

11 の σ を無視し、 $C_p(t) = C_p(0)$ ($0 < t \leq t_1$) と仮定すると、

$$C_p(0) = \frac{I}{V_{pe}(0)} = \frac{\gamma I}{[(RPF)_R + (RPF)_L] t_1}$$

したがって、

$$V_{pe}(0) = \frac{[(RPF)_R + (RPF)_L] t_1}{\gamma}$$

となる。ここで γ は $[(RPF)_R + (RPF)_L]$ に比例するものと考えられるから、 $V_{pe}(0)$ (initial volume) は腎機能に関係のないパラメータと考えられ、与えられた RI-renogram に合うように、生理学的に妥当な範囲内で、自由に選べるものと考えられる。例えば、心拍出量 5 liter/min に対して両腎血流量を 1 liter/min と考え、最初の循環で投与 RI の 1/5 が、腎に摂取されると考えると、 $t_1 = 0.2\text{min}$ と仮定すると $V_{pe}(0) = \frac{0.6}{0.2} \times 0.2 = 0.6$ と計算され、この $V_{pe}(0)$ の値を 0.6 liter とすればよい。

従ってこの $V_{pe}(0)$ は、注射量の何%がごく短時間の循環のうちに腎に摂取されるかを示す量で、注射方法、心拍出量その他に關係する量と考えられ、従来の RI-renogram 解釈における“Point A”の重要性を否定し得るものではないかと考えられる。

RI-renogram の定量的分析を試みる場合、RI-renogram が ^{131}I -Hippuran の腎での摂取、排泄の経時的動態の表現である以上、 ^{131}I -Hippuran の腎クリアランスの動態を知る必要がある。

現在腎機能を定量的に表現する最も正確な方法は、Van Slyke ら¹⁹⁾に始まり、Smith ら²⁰⁾により確立された腎クリアランス法である。

ある物質の腎クリアランス値とは、その物質が腎によって血液から除かれる場合、単位時間中に尿中に排泄された、その物質を供給するの

に要する血液の量であり、いいかえれば、1分間に尿中に排泄された物質は、血液の何 ml 中に含まれていたかを示すもので、次の式で表わされる。すなわち

$$Cx = \frac{Ux \times V}{Px}$$

ここで Cx : ある物質の腎クリアランス値

Ux : ある物質の尿中濃度

V : 尿流量

Px : ある物質の末梢血中の濃度

である。

またある物質の腎除去率 (extraction ratio) とは、ある物質が腎を1回通過する間に、どれだけ腎より除去され、尿中に排泄されたかを見るもので次の式で表わされる。すなわち

$$Ex = \frac{Ax - Vx}{Ax}$$

Ex : ある物質の腎除去率

Ax : ある物質の腎動脈血中の濃度

Vx : ある物質の腎静脈血中の濃度

である。

腎除去率の高い物質、例えば Diodrast, PAH 等の物質の腎クリアランス値は、腎有効血漿流量 (effective RPF) と呼ばれ、臨床的に腎血漿流量の測定に広く利用されている。

これに対して全血漿流量 (true RPF, total RPF) は、Fick の理論より

$$\text{true RPF} = \frac{Ux \times V}{Ax - Vx} \quad \text{で与えられ}$$

$$\text{さらに} \quad \frac{Ux \times Vx}{Ax - Vx} = \frac{Ux \times V}{Ax} \bigg/ \frac{Ax - Vx}{Ax}$$

であり、ある物質 X が、腎以外の組織より排泄されないものと考えられるならば、 $Ax = Px$ とおけるから $\text{true RPF} = Cx/Ex$ で表わされる²⁰⁾。従って临床上、クリアランス法で測定される RPF は、その測定に用いられた物質の腎除去率の変化により、等価的に変化して来るものである。

腎除去率の測定法は1941年 Courmand, Ranges²²⁾により心博出量の測定に静脈カテーテル法が紹介され、これを応用して1944年 Warren²³⁾に始まる腎静脈カテーテル法による腎静脈血(右側)の採血と、腎動脈血の代りに股動脈

血を採取して測定するのが一般的である。

著者はレ線装置等の不備のため、前記実験方法の項で述べ、Fig. 3 で示した手技によって測定した。この場合腎静脈血の環流が円滑に行なわれるかどうかが問題となるが、実験に長時間を要しない場合には、ほぼ満足すべき結果を得た。また最近クリアランス法以外の腎血流量測定法として Study²⁴⁾の記載している腎静脈カニューレ法があり、これは腎静脈にカニューレを挿入し、これを頸静脈に導き、カニューレの中央に電磁流量計等を連結して腎血流量を測定する方法である。本邦でも武内²⁵⁾の記載に見られる。著者の行なった方法も、腎静脈のシャントの作成はほぼこれに準ずるものと考えられる。

現在 RPF の測定に利用される物質の腎除去率は、犬では White²⁷⁾は Diodrast で 0.74, Corcoran²⁸⁾は 0.84, Phillips²⁹⁾は PAH で 0.87 ± 0.04 , 高木³⁰⁾は $0.65 \sim 0.85$ と報告し、人間では Smith²⁰⁾は PAH で諸家の報告値を平均して 0.92, 大島³¹⁾は 0.85, 上田³⁷⁾は 0.88と報告している。

Smith²⁰⁾によれば Hippuran と PAH の腎除去率は全く同様で、血中濃度が 10mg% 以下であれば20%は糸球体濾過により、80%は尿細管分泌により尿中に排泄され、1回の腎循環によりほぼ完全に清掃されるという。

しかしこの PAH, Hippuran の腎除去率の測定は血中濃度を一定に保って測定した値である。加藤³²⁾によれば従来の研究を総合して、これらの物質の腎除去率は血漿中濃度が 5ml/dl 以上、あるいは 1ml/dl 以下になった場合急激に低下すると述べているように、RI-renogram 検査時に使用する ¹³¹I-Hippuran 中の Hippuran の量は極めて少量であるから、当然 ¹³¹I-Hippuran の腎除去率の減少が予想される。また RI-renogram 検査時には single injection で行なうので、血中濃度の急激な減少が起こり経時的な腎除去率の変動が予想される。

RI-renogram 検査時に使用する ¹³¹I-Hippuran の量は Whitley³⁴⁾ $1\mu\text{c}/3\text{kg.}$, Meade¹³⁾ $0.3\mu\text{c}/\text{kg.}$, Tauxe³⁵⁾³⁶⁾ $30\mu\text{c.}$, Stewart³⁷⁾ $10\sim$

15 μ c/m² of body surface, Nordyke ら⁴⁾, Schwarz ら³⁸⁾ は 0.4 μ c/kg 等であり, 本邦でも町田³⁹⁾は 0.4 μ c/kg を使用しており, 著者も 0.4 μ c/kg 使用するのを常としている. この場合高橋²¹⁾も述べている如く, 0.4 μ c/kg の投与として, 60kg 成人では ¹³¹I-Hippuran 中の hippurate の投与総量は約 0.01mg 程度である.

一方腎クリアランスの標準法はさておき, 簡易法 (single intravenous injection technique) でも使用する PAH は 10% PAH 25ml 程度であるから³⁰⁾. この場合の hippurate の量は 2.5gm である. 従って ¹³¹I-Hippuran と PAH の投与量には著明な差があるといわねばならない.

著者の ¹³¹I-Hippuran の single injection による腎除去率の実験では Table 3~7 に示すように ¹³¹I-Hippuran の投与量は 0.07 μ c/kg (dog No. 2), 0.7 μ c/kg (dog No.3), 0.9 μ c/kg (dog No. 6), 1.6 μ c/kg (dog No. 5), 7 μ c/kg (dog No. 4) であるが, 1分以内の腎除去率は 0.73~0.81と良好であるが, 5分では 0.61~0.68と次第に減少し, 20分では 0.37~0.61と著明な経時的変動が見られる. これは高橋²¹⁾の犬での腎静脈カテーテル法による実験結果, 即ち腎除去率 0.70~0.80を示すのは 0.8 μ c/kg で約10分まで, 1.6 μ c/kg で5分までと報告しているのとはやや成績が異なるが, これは腎静脈血採取の手法の差に起因するものと考ええる. しかし10分を経過すれば腎除去率が著しく低下して来るとの報告は著者の実験成績と一致するものである. また同じく高橋²¹⁾は ¹³¹I-Hippuran の hippurate としての濃度を高めるため, PAH を carrier として投与し, 血中濃度 2.0mg/dl に維持した状態で, ¹³¹I-Hippuran の single injection 時の腎除去率を測定しているが, ¹³¹I-Hippuran の単独投与時と変わらないことを報告している.

このような ¹³¹I-Hippuran の single injection 時の経時的な腎除去率の低下は臨床実験でも, 上記高橋²¹⁾の外, 水越¹⁵⁾も報告している事実である.

一方 PAH の single injection による腎除去率の測定では, Fig. 7に見られる如く, 経時的な変動は見られない. また ¹³¹I-Hippuran の continuous infusion では経時的な腎除去率の変動の見られないことから考えて, ¹³¹I-Hippuran の single injection 時の経時的な腎除去率の低下は, RI-renogram 検査時の如き single injection 時の経時的な ¹³¹I-Hippuran のクリアランス値の減少を意味し, RI-renogram より RPF を読み取る上に十分考慮しなければならない.

PAH と ¹³¹I-Hippuran の腎クリアランスとを continuous infusion にて同時に測定した報告は, 人では Burbank ら⁴⁰⁾, Schlegel ら⁴¹⁾, Schwartz ら⁴²⁾があり, 家兎では Scholz ら⁴³⁾があり, 犬では Meschan ら⁴⁴⁾の報告がある. これらの報告ではいずれも PAH の投与は標準クリアランス法に準じているが, ¹³¹I-Hippuran の投与は RI-renogram 検査時に使用する程度乃至はそれを総量でやや上廻る程度で, hippurate としての血中濃度は PAH に比してはるかに少ない. この場合 ¹³¹I-Hippuran と PAH のクリアランスの比 (clearance ratio) は, Burbank 0.87, Schlegel 0.83, Schwartz 0.814, Scholz 0.66~0.87, Meschan 0.61~0.87 と述べ, いずれも ¹³¹I-Hippuran のクリアランス値は PAH のクリアランス値より低くなっている.

この理由として Schlegel らは ¹³¹I-Hippuran の血清アルブミンあるいはその他の血漿蛋白との結合に起因するのではないかと推測しており, Schwartz らは尿細管での転送機転の PAH との競合によるものか, または蛋白との結合によるのではないかと考えている. しかし Burbank らは Smith²⁰⁾の報告を引用して, Hippuran の蛋白との結合は血漿中では 70% に認められるが, この蛋白との結合解離は腎臓内では peritubular capillary より出る前にすみやかに起こり, 従って尿細管よりの分泌には何ら影響をおよぼさないとしている. この蛋白との結合の問題は Scholz らも否定している. 即ち彼等の報告では蛋白との結合は Hippuran 血漿濃度

0.01mg% で 59.2%, 1mg% で 52.6%, 10mg% で 48.1% であり, 例え蛋白との結合解離が起これなくとも ^{131}I -Hippuran と PAH のクリアランス値の差を説明出来ないと述べている。

結局 Schwartz らは ^{131}I -Hippuran 中に含まれる遊離ヨード (free iodine) を問題としており, free iodine は尿細管より再吸収されるから尿中の radioactivity は低くなり, 血漿中の radioactivity はそれだけ高くなり, ^{131}I -Hippuran のクリアランス値は低くなるという。事実彼等の実験では free iodine の含有%が 2%, 2~3.5%, 3.6~5.0%, 5% 以上となるに従い, 上記の ^{131}I -Hippuran と PAH のクリアランス値の比はそれぞれ 0.91, 0.90, 0.86, 0.80 と低下することを認めている。この free iodine については Scholz らも同意見であり, 彼等は粗製 ^{131}I -Hippuran で 0.66, 精製 ^{131}I -Hippuran で 0.87 であったと報告している。

また, これらの問題の外に Scholz らは ^{131}I -Hippuran と PAH との尿細管での競合は否定しているが, ^{131}I -Hippuran に Hippuran (非放射性) を carrier として与えると ^{131}I -Hippuran と PAH のクリアランス比は 0.98 に上昇したと報告している。同様の carrier の問題では Elwood ら⁴⁵⁾ も ^{131}I -Diodrast ではあるが同意見をのべている。

^{131}I -Hippuran の single injection 時の経時的な除去率の低下。即ちクリアランス値の低下については現在までの所外国では報告がなく, 本邦では既述の如く, 高橋ら²¹⁾, および水越¹⁵⁾の報告に接するのみであるが, その説明については高橋らは PAH を carrier として与えた場合不変であったと述べ, 水越は腎実質組織から血管内への ^{131}I -Hippuran の back diffusion が無視し得ない程度に存在することを示すものであるとのみ述べているにすぎない。

著者は PAH の single injection での腎除去率に経時的変動のない事実, および PAH は赤血球に滲透しないが, Hippuran は赤血球内へ滲透するという Smith²⁰⁾の報告, および Magnusson¹⁴⁾の ^{131}I -Hippuran での報告のあることより考えて, ^{131}I -Hippuran の赤血球内への移

動がその腎除去率の変動に一部関係あるものと考えたいが, 明確な解答にはさらに検討を要する。

Burbank らは赤血球への滲透を認めてはいる (Hippuran の RBC/Plasma ratio=0.29) が, これで ^{131}I -Hippuran と PAH のクリアランス比を説明出来ないと否定的であり, また Meschan らも ^{131}I -Hippuran の赤血球内の%は 3.9~6.6% と報告しているが, やはり Burbank ら同様否定的である。しかし Bergström⁴⁶⁾ らは ^{131}I -Diodrast では PAH の腎除去率との差は赤血球内への移動にあるとしている。その他前述の free iodine の存在, 蛋白との結合等の問題も無視出来ないものと考えられる。

結 語

1) ^{131}I -Hippuran が体内で血漿濃度と等価な濃度で分布していると仮定した場合の汚染体積を $V_{re}(t)$ なる distribution space で規定すると, 投与ラジオアイソトープ量 I , 左右腎有効血漿流量 RPF_L , 尿流量 F_L , 尿流の時間遅れ T_L , 上部尿路体積 V_{ur} , 腎以外の体組織よりの background 等をもって, RI-renogram $r_L(t)$, 尿中排泄ラジオアイソトープ量 $e(t)$ を数式的に表現することが可能である。

2) $V_{re}(t)$ なる distribution space を近似的に実測したが, 個人差があり, 同じ値を多くの例に用いてよいか否かについては, なお検討を要する。

3) ^{131}I -Hippuran と PAH の腎除去率を犬で比較検討して, 次の結果を得た。

a) ^{131}I -Hippuran の 1 回静注時の腎除去率は経時的に減少する (1 分まで 0.73~0.81, 20 分後では 0.37~0.61)。

b) PAH の 1 回静注時の腎除去率には, 経時的な変動は見られない。

c) ^{131}I -Hippuran, および PAH の持続注入時の腎除去率には, ともに経時的な変動は見られない

4) 従って $\text{true RPF} = Cx/Ex$ より考え, RI-renogram 検査時のような 1 回静注による ^{131}I -Hippuran のクリアランス値には, 経時的

な減少が考えられる。しかしその原因の説明には更に検討を要する。

本論文の要旨は、第53回日本泌尿器科学会総会、第5回日本核医学会総会、第8回日本腎臓学会総会において発表した。

稿を終るにあたり、御指導ならびに御校閲をいただいた恩師稲田 務教授に深く感謝いたします。また終始直接御指導、御鞭撻いただいた、京大内科Ⅲ講座平川顕名博士、工学部桑原道義教授、同岩井壮介助教授に感謝いたします。さらに実験に御協力いただいた、横田和子嬢、勝田晶子嬢に感謝いたします。

文 献

- 1) Taplin, G. V., Meredith, O. M., Kade, H., & Winter, C. C. : J. Lab. Clin. Med., **48** : 886, 1956.
- 2) Winter, C. C. : J. Urol., **76** : 182, 1956.
- 3) Tubis, M., Posnick, E., & Nordyke, R. A. : Proc. Soc. Exper. Biol. Med., **103** : 497, 1960.
- 4) Nordyke, R. A., Tubis, M., & Blahd, W. H. : J. Lab. Clin. Med., **56** : 438, 1960.
- 5) 平川顕名・中川隆・桑原道義・岩井壮介：呼吸と循環, **14** : 579, 1966.
- 6) Kuwahara, M., Iwai, S., Hirakawa, A., Nakagawa, T. : Digest of the 6 th International Conference on Medical Electronics and Biological Engineering, 387, 1965.
- 7) Swick, M. : Surg. Gynec. Obst., **56** : 62, 1933.
- 8) Winter, C. C., Nordyke, R. A., & Tubis, M. : J. Urol., **85** : 92, 1951.
- 9) Winter, C. C., & Taplin, G. V. : J. Urol., **79** : 573, 1958.
- 10) Whitley, J. E., Witcofski, R. L., & Meschan, I. : Radiol., **76** : 474, 1961.
- 11) Herron, G., & Burbour, B. H. : Angiology, **12** : 352, 1961.
- 12) zum Winkel, K. : Nuclear Med., **2** : 319, 1962.
- 13) Meade, R. C., & Shy, C. M. : J. Urol., **86** : 163, 1961.
- 14) Magnusson, G. : Acta Medica Scandinavica, Suppl., 378, 1962.
- 15) 水越洋：日腎誌, **7** : 499, 1965.
- 16) 吉利和・他：最新医学, **18** : 2146, 1963.
- 17) Kutka, M., Gilardi, R., & Semprebene, L. : National J. Applied Radiation & Isotopes, **15** : 213, 1964.
- 18) Cop, F. L., & Burke, G. : J. Nucl. Med., **5** : 555, 1964.
- 19) Moeller, E., McIntosh, J. F., & Van Slyke, D. D. : J. Clin. Invest., **6** : 472, 1928.
- 20) Smith, H. W. : The Kidney, New York, Oxford University Press, 1958.
- 21) 高橋忠雄・他：最新医学, **19** : 410, 1964.
- 22) Cournand, A., & Ranges, H. A. : Proc. Soc. Exper. Biol. & Med., **46** : 462, 1941.
- 23) Warren, J. V., Braunon, E. S., & Merrill, A. J. : Science, **100** : 108, 1944.
- 24) Study, R. S., & Phipley, R. E. : Am. J. Physiol., **159** : 92, 1949.
- 25) 武内重五郎・他：日腎誌, **3** : 293, 1961.
- 26) Pitts, R. F. : Physiology of the Kidney and Body Fluids, Chicago, Year Book Medical Publishers, 1963.
- 27) White, H. L. : Am. J. Physiol., **130** : 454, 1940. ……20) より引用.
- 28) Corcoran, A. C., et al. : Am. J. Physiol., **134** : 333, 1941. ……20) より引用.
- 29) Phillips, R. A., et al. : Am. J. Physiol., **145** : 314, 1946. ……20) より引用.
- 30) 高木秀夫：Japanese Circulation Journal, **21** : 1, 1958.
- 31) 大島研三：日内誌, **46** : 852, 1957.
- 32) 上田泰：腎臓病学, 医学書院, 東京, 1959.
- 33) 加藤暎一・山内真：最新医学, **17** : 1648, 1962.
- 34) Whitley, J., Witcofsky, R. L., Quinn, J. L., & Meschan, I. : Radiology, **78** : 414, 1962.
- 35) Tauxe, W. N., Hunt, J. C., & Burbank, M. K. : Am. J. Clin. Pathology, **37** : 567, 1962.
- 36) Tauxe, W. N. : Staff Meetings of the Mayo Clinic, **20** : 684, 1961.
- 37) Stewart, B. H., Haynie, T. P., & Mich, A. A. : J. A. M. A., **180** : 454, 1962.
- 38) Schwartz, F. D., & Madeloff, M. S. : J. Urol., **87** : 249, 1962.
- 39) 町田豊平：日泌尿会誌, **52** : 971, 1961.

- 40) Burbank, M. K., Tauxe, W. N., Maher, F. T., & Hunt, J. C. : Staff Meetings of the Mayo Clinic, **36** : 372, 1961.
- 41) Schlegel, J. U., Smith, B. G., O'Dell, R. M. : J. Appl. Physiol., **17** : 80, 1962.
- 42) Schwartz, F. D., & Madeloff, M. S. : J. Urol., **87** : 249, 1962.
- 43) Scholz, A. und Oeff, K. : Zeitschrift für die Gesamte Experimentelle Medizin, **173** : 516, 1963.
- 44) Meschan, I., Schmid, H. E., Watts, F. C., & Witcofski, R. : Radiol., **81** : 473, 1963.
- 45) Elwood, C. E., Armenia, J., Orman, D., Morris, A., & Sigman, E. M. : J. A. M. A., **193** : 771, 1965.
- 46) Bergstroem, J., Bucht, H., & Josephson, B. : Scandinav. J. Clin. & Lab. Invest., **11** : 71, 1959.

(1966年5月16日受付)