From the Department of Obstetrics & Gynecology, Yokohama Municipal

University school of Medicine

(Director: Professor Yutaka Moriyama)

Establishment of Greatest Fluctuation Limit for Renal Function Factors with Same Normal Non-Pregnant Woman and its Significance

By

HIROSHI AKIYAMA & GORO IWAHASHI

(Received for Publication, November 1 1957)

同一正常非妊婦における腎機能因子の最大変動範囲の設定と その意義について

秋 山 徹 岩 橋 五 郎

横浜市立大学醫學部産婦人科學教室 (擔當 森山豊教授)

The reaction of various agents on the kidney is being studied widely today by using renal clearance tests and quite a number of new findings are being reported these days. At present we are examining how the medicines most widely used against pregnancy toxemia today work on the kidney.

As a preliminary step, we have tried to ascertain how far renal function factors vary with the same individual subject. And with the purpose of establishing standards for future experiments, we have measured the renal function factors by

using PAH and Thiosulfate for two hours straight on 19 different cases using the same normal non-pregnant woman and tried to find the limits where we are to renounce the findings.

As a result we discovered that in conducting renal clearance tests by performing loading tests with various agents, we can say that the agents have significant effects on the kidney only when various clearance values obtained by such tests are fluctuating above the limits where they are to be renounced.

GREATEST FLUCTUATION LIMITS OF RENAL CLEARANCE VALUES

Renal Clearance Factors	Expedient Method	Standard Method
Glomerular Filtration Rate (GFR)	$\pm 161.2\%$	$\pm 24.2\%$
Renal Plasma Flow (RPF)	$\pm 75.7\%$	$\pm 16.3\%$
Renal Blood Flow (RBF)	$\pm 70.8\%$	$\pm 15.9\%$
Filtration Fraction (FF)	$\pm 114.1\%$	$\pm 35.1\%$
Tubular Water Reabsorption Rate (TWRR)	± 1.34	± 2.64
Total Renal Resistance (TRR)	$\pm 109.0\%$	$\pm 17.9\%$
Urinary Volume	$\pm 55.0\%$	$\pm 85.5\%$

When the clearance values obtained after one hour fluctuate above the above-mentioned percentages as compared with the first clearance values, they are of significance.

1. は し が き

1928年 Van Slyke 及びその協同研究者らによつて創始された腎クリアランス(以下クと略す.)法は、腎機能の検査ないしは研究手段として、今日缺くべからざる方法となり、特にその信頼度、腎機能を数値で表現し得る點及び各種の腎機能因子を各別々に測定し得る等、他の腎機能を検査法に比し、極めて勝れている。本法の實用化により、腎機能に影響を與える薬剤の効果検定等は、極めて容易に、しかも確實に證明出来る様になつたため、軌近この種の實驗は急速に進んで、既に枚舉に遑がな

い。しかるに現在迄本法を應用し、薬剤の効果検定を行つた研究の中で、その機能因子の變化が果して有意か否かを判定する方法についての記載がなく、單に腎ク値の變化のみより判定した場合が多い。この點について、金子¹⁾は、健康人10例につき標準法により腎ク法を實施した結果、各ク測定値と個人平均値との偏差は、平均、腎血流量4.7%、糸球體濾過値5.1%、5%の危険率における棄却限界は、それぞれ $\pm 10.8\%$ 、 $\pm 11.7\%$ であると述べている。しかしこの報告は男女別を明確にしていなから、婦人のみを検査対象とする私共の領域では、そのまま利用し難いし、現在迄の私共の研究から考察すると、

腎機能の生理的變動は、男子より女子に甚しいと思われる。²⁾ 私共は現在、主に妊娠中毒症の治療に使用する各種薬剤の効果につき、腎ク法を利用して実験を行つてゐるが、先づ同一正常非妊婦につき、腎機能因子の最大變動範囲を設定し、妊娠中毒症腎に対する薬剤効果の判定のための、規準とするため、次の如き実験を行つた。健康腎は病的腎に比し、腎機能因子は著しく變動し易く、Dieckmann³⁾は腎ク値の變動の甚しい事實は、その腎が健康である證左であると述べてゐる。従つて正常非妊婦の變動範囲を、中毒症に利用しても、さして誤謬はないものと思われる。

2. 實驗方法

實驗對象は、本學病院に不妊症、子宮粘膜ポリープのため入院した患者19例につき、手術前に早朝、横臥安靜の状態で、腎ク試験を行つた。腎ク法は標準法11例、簡易法8例につき、連續2時間實施し、1時間毎の腎ク値を求め、前の1時間値を標準とし、後の1時間値との差を算出して推計處理を行つた。尙、腎血流量測定には10% Para-aminohippurate 25ml、糸球體濾過値測定には10% Thiosulfate 100ml. を使用したが、血漿中濃度は常にPAHは1~5mg%, Thiosulfateは10~30

TABLE I RESULTS WITH STANDARD METHOD

No.	NAME	AGE	PAR-ITY	BODY SURFACE m ²	Hct %	BLOOD PRES-SURE mmHg	URINA-RY VO-LUME cc/min.	GFR cc/min.	RPF cc/min.	RBF cc/min.	FF	TWRR %	TRR dynes sec. cm ⁻⁵
1	T.O.	31	3	1.40	41	112-70	1.8 1.0	126.2 144.7	662.8 654.7	1123.3 1109.6	0.190 0.221	98.57 99.30	5534 5604
2	S.F.	30	0	1.42	45	105-55	2.1 1.3	74.1 91.9	731.2 654.6	1329.4 1190.0	0.101 0.140	97.16 98.58	4016 4486
3	S.Y.	32	0	1.40	44	110-72	1.1 0.8	53.4 56.4	300.1 313.3	535.8 559.4	0.177 0.180	97.94 98.50	11616 11118
4	C.F.	32	0	1.49	41	106-65	1.7 1.5	81.9 88.7	170.2 184.3	288.4 312.3	0.481 0.481	97.92 98.30	20196 18643
5	H.O.	50	2	1.39	38	102-62	3.3 2.6	79.1 90.0	380.4 340.8	613.5 549.6	0.207 0.264	95.82 97.11	8968 10014
6	W.F.	46	2	1.42	39	155-94	2.2 3.3	65.0 53.7	380.3 345.1	623.4 565.7	0.170 0.155	96.60 93.80	14068 15512
7	S.O.	24	0	1.36	40	120-78	2.5 2.5	171.1 154.1	348.5 435.6	508.1 726.0	0.490 0.353	98.53 98.37	13489 9438
8	I.O.	28	2	1.45	43	118-70	6.2 1.4	116.1 102.4	435.6 383.7	764.2 673.1	0.266 0.266	94.65 98.63	8447 9590
9	H.K.	25	0	1.44	41	120-70	1.9 1.5	97.2 104.5	366.3 365.6	620.8 619.6	0.265 0.285	98.04 98.56	10538 10555
10	Z.F.	41	7	1.40	42	120-70	9.5 4.6	113.7 96.6	351.5 355.7	606.0 613.2	0.295 0.271	91.64 95.23	10781 10658
11	T.S.	36	0	1.28	39	118-74	2.1 3.1	77.6 85.7	382.7 391.3	627.3 641.4	0.202 0.219	97.29 96.38	10547 10317

TABLE II RESULTS WITH EXPEDIENT METHOD

No.	NAME	AGE	PAR-ITY	BODY SURFACE m ²	Hct %	BLOOD PRES-SURE mmHg	URINA-RY VO-LUME cc/min.	GFR cc/min.	RPF cc/min.	RBF cc/min.	FF	TWRR %	TRR dynes sec. cm ⁻⁵
1	I.H.	27	1	1.42	43	120-78	2.1 1.2	104.0 128.3	800.2 594.8	1519.6 1063.4	0.120 0.215	97.98 99.06	4511 6446
2	K.H.	36	4	1.43	40	106-64	2.5 2.3	141.1 107.9	500.8 377.8	834.6 629.6	0.281 0.285	97.70 97.80	6878 9120
3	Y.H.	33	0	1.45	40	122-68	1.5 1.2	124.9 81.0	474.2 448.2	790.3 747.0	0.263 0.180	98.79 98.51	8169 8640
4	S.S.	66	3	1.43	42	130-80	3.0 2.1	72.2 74.3	514.9 523.0	887.7 901.7	0.140 0.142	95.84 97.17	8354 8224
5	Z.O.	31	3	1.43	42	115-70	1.9 1.2	97.9 100.0	359.4 415.2	619.6 716.0	0.272 0.240	98.05 98.80	10297 8902
6	C.H.	45	9	1.43	43	120-78	2.1 2.6	173.6 122.4	557.5 222.8	978.0 390.8	0.311 0.540	98.79 97.87	7006 17570
7	H.H.	35	2	1.45	41	144-80	1.5 1.8	50.1 95.2	372.9 431.4	630.5 731.1	0.134 0.220	97.00 95.20	12521 10791
8	U.M.	41	0	1.44	40	114-75	2.3 1.5	110.6 169.5	896.4 471.7	1494.0 786.1	0.123 0.359	97.92 99.11	4373 8312

mg% 以内にあり、定量は PAH は *Kalant, Mc. Arthur* 變法⁴⁾, Thiosulfate は *Claus-Brun* 法⁵⁾ により、各測定値はすべて duplicate した上、平均値を求めた。ク値はすべて本邦成熟婦人平均體表面積 1.43 平方米で補正し²⁾ 腎血管抵抗は *Gomez* の方法⁶⁾ により算出した。本論文中使用する略語は次の通りである。

GFR: 糸球體濾過値 ml/min.

RP(B)F: 腎血漿(血)流量 ml/min.

FF: 濾過率

TWRR: 尿細管水分再吸収率%

TRR: 全腎血管抵抗 (*Gomez*) dynes sec. cm⁻⁵

分尿: 一分尿量 ml

3. 實驗成績

實驗成績を一括して標準法を第1表に、簡易法を第2表に表示した。實驗成績の検討は次の通りに行つた。前述の通り、前1時間値を標準として、後1時間値との變動を求め、その變動を前1時間値で除し、ク値は1時間後には何%變動したかを求め、この値が正現分布するものと假定した上、信頼度 95% で統計處理を試みた。

1) 標準法

- a) GFR: 變動は 5.6~24.0%, 棄却限界は $\pm 24.2\%$.
- b) RPF: 變動は 0.2~11.9%, 棄却限界は $\pm 15.9\%$, 但し第7例は *Thompson* 棄却法により棄却した。
($r=2.86 > 2.34$)
- c) RBF: 變動は 0.02~10.5%, 棄却限界は $\pm 16.3\%$, 但し第7例を棄却。
($r=7.1 > 2.34$)
- d) FF: 變動は 0~28.5%, 棄却限界は $\pm 35.1\%$, 但し第2例を棄却。
($r=10.7 > 2.34$)
- e) TWRR: この腎機能因子は元來%で表示するから、前後の値の差につき検討すると、變動は 0.1~3.6% で、棄却限界は ± 2.64 . 但し第8例を棄却。
($r=2.55 > 2.34$)
- f) TRR: 變動は 0.02~13.5%, 棄却限界は $\pm 17.9\%$ 但し第7例棄却。
($r=2.40 > 2.34$)
- g) 分尿: 變動は 0~51.5%, 棄却限界は $\pm 85.5\%$.

2) 簡易法

- a) GFR: 變動は 2.1~90.0%, 棄却限界は $\pm 161.3\%$
- b) RPF: 變動は 1.6~60.0%, 棄却限界は $\pm 75.7\%$.
- c) RBF: 變動は 1.8~60.0%, 棄却限界は $\pm 70.8\%$.
- d) FF: 變動は 1.4~191.8%, 棄却限界は $\pm 114.1\%$.
- e) TWRR: 變動は 0.3~1.8, 棄却限界は ± 1.34 .
- f) TRR: 變動は 1.6~90.0%, 棄却限界は $\pm 109.0\%$
- g) 分尿: 變動は 8.0~42.9%, 棄却限界は $\pm 55.0\%$ である。

4. 總括と考按

實驗成績を検討すると、簡易法では變動が極めて著明

で、到底藥物負荷實驗の手段として應用する事は不可能と思われる。これは簡易法では、PAH 及び Thiosulfate 等の指示物質を1度に注射するため、時門の経過と共に著しい血中濃度の低下が起り、この様な甚しい變動となつて現れたものと思われる。元來金子らが唱える如く、簡易法は、ある時期における腎機能の状態を知るには充分であつても、應用實驗の手段としては價値は少い。但し分尿については、標準法より安定であるが、これは實驗過程中に投與する水分の多寡によるものと思われる。

標準法で求めた棄却限界は、簡易法に比し極めて安定である。腎ク法を應用して藥物投與を行つた様な場合、2時間以内に本實驗で求めた棄却限界以上の變動が起れば、投與した藥劑は腎に對して、有意の作用があつたと認められる、これを金子の成績に比較すると、本實驗の成績は少々變動が多いが、既述した通り女子は男子に比し腎機能が變動し易く、著者の一人岩橋²⁾が發表した、尿素、尿酸ク値の變動範圍と略々等しく、標準法を使用すれば、可成安定であつて、充分應用實驗に利用出来る。勿論、本實驗で求めた變動範圍の中には、指示物質定量の際生じる定量誤差が含まれているが、本實驗では定量は同一擔當者が實施しており、ここに得られた變動範圍は、寧ろ生理的な變動と考へべきである。

5. 結 語

19例の正常非妊婦に、連續2時間の腎ク試験を實施し次の結果を得た。

- 1) 簡易法は藥物負荷等の應用實驗には、變動が著大なため利用し難い。
- 2) 標準法による2時間以内における變動範圍は、 $GFR \pm 24.2\%$, $RPF \pm 15.9\%$, $RBF \pm 16.3\%$, $FF \pm 35.1\%$, $TWRR \pm 2.64\%$, $TRR \pm 17.9\%$ 及び分尿 $\pm 85.5\%$ である。
- 3) 應用實驗を行つて、この變動範圍以上の腎ク値の變化を認めた場合、腎に對して有意の作用を與えたといえる。

擧筆するにあたり、校閲をうけた森山教授に深謝する。

REFERENCES

- 1) Kaneko, Y., *Nisshin Igaku* 38: 290, 1951.
- 2) Iwahashi, G., *Nissanfushi* 6: 619, 1954. *Nissanfushi* 8: 1205, 1956. *Yokohama Igaku* 7: 61, 1956.
- 3) William J. Dieckmann., *The Toxemias of Pregnancy* II Edition, 1952.
- 4) Miyazaki, S., *Nissanfushi* 6: 65, 1954.
- 5) Claus-Brun., *J. Lab. & Clin. Med.* 35: 152, 1950.
- 6) Gomez, D. M., *J. Clin. Invest.* 30: 1143, 1951.