*From the Department of Obstetrics & Gynecology, Yokohama Municipal
University School of Medicine*

(Director: Professor Yutaka Moriyama, M. D.)

Close Examination of the Methods to Measure the Glomerular Filtration Rates in Pregnant Women

By

NAOSHI IWAMOTO, HIROSHI AKIYAMA & GORO IWAHASHI

(Received for Publication. Dec. 15, 1957)

妊婦における腎糸球體濾過値測定法の吟味

岩本 直 秋山 徹 岩橋五郎

機濱市立大學醫學部産婦人科學教室 (擔當 森山豊教授)

Renal clearance tests have been studied till now by using as indicators some substance (such as urea) that exists physiologically in the body, but it has become possible these days to determine various renal function factors like renal blood flow, glomerular filtration rate, etc. separately by loading various substances as indicators and utilizing the peculiar characteristics of the glomeruli.

Although such substances as Inulin, Mannitol and Sodium thiosulfate are being used as indicators in determining the glomerular filtration rates, the two last agents are used more widely in our country because Inulin is rather hard to obtain nowadays.

But these two substances are easily reabsorbed while passing through the tubules and the existence of their secretion has also been pointed out. As a matter of fact, this tendency is especially strong with pregnant women and it is said that errors occur frequently especially with Thiosulfate.

Although we have solely been using Sodium thiosulfate for the determination of glomerular filtration rates in testing renal functions these past few years, we have this time conducted both Thiosulfate GFR and Mannitol GFR tests simultan-

ously or in close succession on the same pregnant women to determine if there exist significant errors among individual tests of each group and also studied whether or not there exists a significant difference between the two groups by performing the X^2 test on each group.

For the experiment, we used 14 pregnant women between five and ten months pregnant and administered the indicators with intravenous instillation. The result was that Thiosulfate GFR showed higher values with ten cases, while Mannitol GFR, with four cases.

As $df=1$, $X^2_0=0.5989$ and $0.5 < p < 0.3$ (Yates correction), the reliability was 95% and no significant difference could be noted. The same could be said about between the two groups.

As the number of cases is small, nothing definite can be said yet but we are of the opinion that both Thiosulfate and Mannitol can be used without any large errors for determining glomerular filtration rates of pregnant women. It is needless to say, however, that the same indicators have to be used as the loading substance, if the tests are to be repeated continuously on the same subjects.

1. は し が き

従来腎糸球體濾過値(GFR)測定には、内因性 Creatinine クリアランス (以下ク) 法の外、Inulin, Mannitol, Thiosulfate, Ferrocynide, 及び蔗糖を指示薬とするク法が用いられているが、本邦では内因性 Creatinine ク法の外、材料の入手難、副作用等のため、主に Thiosulfate, Mannitol が頻用されている。

私共も數年來、産婦人科領域特に晩期妊娠中毒症の腎性因子につき検討しているが、GFR 測定には、定量法

の簡易と迅速性から、主に Thiosulfate を使用し、電解質ク法に GFR を併せ測定する場合に限り Mannitol を使用している。これら指示薬の内、Inulin は GFR を、いかなる状態においても最も忠實に表現するといわれるが、他の物質は、臨床的にはその指示薬によるク値を一應 GFR と看做して差支えないが、厳密には多少の誤差を生じるといわれる。

即ち、Corcoran, Page¹⁾らは、人及び犬につき、Mannitol 及び Inulin を使用して測定した結果、Mannitol GFR/Inulin GFR は 0.902 で、Mannitol は尿細管で

10%再吸収されるか、破壊される可能性があり、更に Mannitol GFR/Thiosulfate GFR は 0.89 であると述べた。

Newman, Gilman, Philips²⁾らは、人について實驗し、Thiosulfate GFR/Inulin GFR は 0.99 ± 0.08 であつたと報告しており、Inulin, Thiosulfate GFR に比し、Mannitol GFR は低値を示すものと思われる。

更に産科領域では、Lambiotte, Blanchard³⁾らは妊婦において、Thiosulfate は尿細管で再吸収或は分泌され、しかもこの現象は妊娠による内分泌機能の變化によつて起るものと推論している。

本邦では河野⁷⁾、福井⁸⁾らが Mannitol を使用して實驗を行つているが、Thiosulfate を使用した當教室の秋葉⁹⁾、及び宮地⁹⁾の報告と比較しても、ほぼ同様の傾向を示し、實驗力法の相違による、GFR の差異は明らかでない。

福井、河野は Mannitol を實驗に使用するに當り、Lambiotte らの説を引用したにすぎない。

Smith, Finkelstein⁴⁾らは、人、犬では Mannitol GFR

は Inulin GFR とほぼ等しいことを證明し、六單糖の信頼性を強調しているが、現在迄の報告を綜合しても、いずれの指示薬が最も忠實に GFR を示すか、全く結論を得ることが出来ない。そこで私共は現在使用している Mannitol, Thiosulfate を同一妊婦に負荷して GFR を求め、Lambiotte, Smith らの説を追試し、且つ今後の實驗にいずれを選び使用すべきかを決定するため、次の如き實驗を試みた。

2. 實驗方法

實驗は當科に入院した、18~39 才の妊娠第 6 カ月より第 10 カ月迄の妊婦 14 名につき、すべて Smith の standard condition の下に實施した。

Mannitol は採血後 15% 溶液 50 cc 約 5 分間かけて靜注して血中濃度を急速に上昇させる。ついで維持量として點滴靜注を開始して 20 分後よりク試驗を始める。Thiosulfate は 10% 100 cc を點滴靜注開始して 20 分後よりク試驗を始め、血中濃度は各々 100~120 mg %, 10~30 mg % に保ち、30 分のク値を 2 回測定して平均し

MANNITOL GFR AND THIOSULFATE GFR IN PREGNANT WOMEN

Case	Age	Parity	Diagnosis	Body-Surface-Area (m ²)	Albuminuria	Edema	Blood Pressure (mmHg)	Urinary Volume (cc/min.)	Mannitol GFR (cc/min.)	Thio-sulfate GFR (cc/min.)	Mannitol GFR Thio-sulfate GFR
1	18	0	6th Month of pregnancy	1.47	(-)	(-)	134~65	※ 3.5 ● 2.7	176.1	141.0	1.248
2	26	1	9th Month of pregnancy	1.62	(-)	(-)	98~50	※ 3.0 ● 2.9	105.6	135.1	0.781
3	25	0	9th Month of pregnancy	1.52	(-)	(-)	108~75	※ 3.2 ● 2.5	116.4	114.9	1.013
4	30	4	8th Month of pregnancy + Toxemia of pregnancy	1.48	(+)	(卅)	164~102	※ 1.2 ● 1.9	37.4	47.0	0.795
5	35	3	9th Month of pregnancy	1.42	(-)	(-)	110~80	2.3	128.0	91.5	1.398
6	24	1	9th Month of pregnancy	1.37	(-)	(-)	90~50	0.4	17.8	16.4	1.085
7	23	3	5th Month of pregnancy	1.38	(-)	(-)	135~85	※ 5.1 ● 3.6	63.1	161.5	0.390
8	39	4	10th Month of pregnancy + Toxemia of pregnancy	1.50	(+)	(++)	158~120	※ 4.1 ● 2.8	145.8	208.8	0.698
9	30	1	10th Month of pregnancy	1.52	(-)	(-)	120~72	※ 5.2 ● 3.0	100.7	166.3	0.605
10	26	1	10th Month of pregnancy + Toxemia of pregnancy	1.57	(+)	(++)	128~80	5.7	47.1	55.0	0.856
11	22	0	8th Month of pregnancy	1.64	(-)	(-)	112~68	3.5	120.0	172.0	0.697
12	28	1	10th Month of pregnancy + Toxemia of pregnancy	1.58	(+)	(++)	158~80	3.2	19.0	26.1	0.727
13	23	0	10th Month of pregnancy + Toxemia of pregnancy	1.59	(+)	(++)	130~80	4.3	90.8	110.7	0.820
14	21	0	8th Month of pregnancy + Toxemia of pregnancy	1.50	(-)	(卅)	110~78	1.0	64.7	73.3	0.882

※ Urinary Volume in Mannitol GFR

● Urinary Volume in Thiosulfate GFR

た。被験妊婦 14 名中、7 名は上記の方法により、先ず Mannitol GFR を、ついで Thiosulfate GFR を測定し、7 名は兩者を混合して行つた。ク値は本邦成熟婦人標準體表面積 1.43 平方米で補正し、定量は、Mannitol は阿部法、Thiosulfate は Claus Brun 法に従い、すべて duplica して平均を求めた。

3. 實驗成績

實驗成績は一括して表示した。Mannitol GFR と Thiosulfate GFR の比は、39.0~139.8%，平均 85.7% である。Mannitol GFR は 14 例中 10 例が Thiosulfate GFR に比し低値を示す。しかし理論頻數に對して兩者の間に χ^2 テストを試みると、 $df=1$, $\chi^2_0=0.5989$, $0.5 < p < 0.3$, Yates correction で有意差はない。又 Thiosulfate GFR の標本集團の平均値を算出し、この平均値よりも大きい値と、小さい値の頻度を比較しても、 $df=1$, $\chi^2_0=0.5743$, $0.5 < p < 0.3$, Yates correction で有意差は認め難い。Mannitol, Thiosulfate の負荷を混合して同時に行うか、至近時間に別個に行うかにより、排泄状態に明確な差がないが、妊娠中毒症の場合、Mannitol GFR はすべて Thiosulfate GFR に比し低値を示す。又一分尿量と兩ク値比の間には関係が見出せない。

4. 考 按

Mannitol GFR, Thiosulfate GFR 比平均 85.7% は正常人について同様の實驗を行つた Corcoran, Page らの報告と極めて類似しており、Thiosulfate GFR と Inulin GFR が略々等しいとする Newman らの説を眞實とすれば、妊婦においても、正常人と同様、Mannitol は尿細管において再吸収されるものと思われる。なお妊婦について實驗を行つた Lambiotte, らの推論から、Thiosulfate が尿細管で分泌される可能性もあるため、本實驗で Mannitol GFR が、Thiosulfate GFR に比し低値を示したとも考えられる。しかし Mannitol GFR, Thiosulfate GFR 比は、39.0~139.8% と廣範圍に分布し、4 例では Mannitol GFR が高値を示し、 χ^2 テストを應用して推計處理を試みた結果、本實驗では兩者のいずれが高値を示すかは、確認する事が出来ない。ただ腎障礙を伴う妊娠中毒症では、全例 Mannitol GFR が低い。即ち妊娠中毒症の GFR を Mannitol で測定する場合は、Thiosulfate の場合に比し、常に低い値を得る可能性が

ある。しかし以上の事實のみで妊婦の GFR 測定には、いずれが適當であるかを斷定する事は早計といわねばならない。むしろいずれを使用するも、臨床的に GFR を測定するには大過はない。ただ測定した GFR を、標準値又は對照と比較検討する場合は、必ず同種の指示薬により得られた標準値、あるいは實驗標本値との間につき考慮されねばならない。従つて、今後産科領域における腎ク法を應用した實驗成績を検討するにあつては、必ず指示薬の種類を明らかにした上、GFR の検討を行い、更に GFR と腎血漿流量より算出される濾過率の検討比較についても、同様の注意を必要とする。

5. 結 語

1) 14 例の同一妊婦に、Thiosulfate GFR, Mannitol GFR を測定して、兩者の比を求めた。

2) Mannitol GFR/Thiosulfate GFR は 39.0~139.8%，平均 85.7% で、14 例中 10 例は Thiosulfate GFR の値が Mannitol GFR に比し高い。しかし兩者の標本値集團の間には、有意差が認め難い。

3) 晩期妊娠中毒症では、全例 Thiosulfate GFR が Mannitol GFR に比し高い。

4) 従つて妊婦の糸球體濾過値及び濾過率測定及び標本値検討にあつては、いずれの指示薬を使用するも大過はないが、必ず同種の指示薬について實施せねばならない。

欄筆に當り校閲をうけた森山教授に感謝します。

REFERENCES

- 1) Corcoran, A. C., Page, I. H.: *J. Biol. Chem.* **170**: 165, 1947.
- 2) Newman, Gilman, Philips.: *Derived from Smith, H. W. The Kidney*, 1951.
- 3) Lambiotte, C., Blanchard, J., Graff, S.: *J. Clin. Invest.* **29**: 1207, 1950.
- 4) Smith, W. W., Finkelstein, N., Smith, H. W.: *J. Biol. Chem.* **135**: 231, 1940.
- 5) Kono, M.: *Nissan-fu-shi* **7**: 349, 1955.
- 6) Fukui, O.: *Tokyo zikeikai-Ikadaigaku-Zatsushi* **71**: 1952, 1956.
- 7) Akiba, K.: *Yokohama Igaku* **7**: 92, 1956.
- 8) Miyazi,.: *Nissan-fu-shi* **8**: 1195, 1956.