濃縮試験における尿滲透圧

	高	安	久	雄
	小	川	秋	実
東京大学医学部泌尿器科教室	中	内	浩	二
(主任: 高安久雄教授)	上	野		精
	仁	藤		博
	梅	田		隆

MAXIMAL URINE OSMOLALITY

Hisao Takayasu, Akimi Ogawa, Koji Nakauchi, Akira Ueno,
Hiroshi Nito and Takashi Umeda

From the Department of Urology, Faculty of Medicine, the University of Tokyo
(Director: Prof. H. Takayasu)

Urine osmolalities following the Fishberg concentration test were determined in 192 consecutively admitted patients.

The following results were obtained.

1) A linear relationship was found to exist between the urine osmolality and the urine specific gravity, with a correlation coefficient of 0.7.

2) The first urine specimen following the test showed higher osmolality than the other two specimens in one fourth of cases.

3) The maximal urine osmolality following the test was not always reproducible.

4) A lower limit of the maximal urine osmolality obtained statistically in patients with normal renal function was about 700 mOsm/kgH₂O

A progressive decrease with age was found in the maximal urine osmolality.

5) The maximal urine osmolality was reduced in patients with lower urinary tract obstruction, with bilateral renal disease and with adrenal disease.

6) Parallel with the elevation of serum urea nitrogen, the maximal urine osmolality was lowered.

7) No distinct relationship was found to exist between the maximal urine osmolality and the PSP excretion. However, the maximal urine osmolality showed a tendency to decrease according as the PSP excretion became impaired.

8) The maximal urine osmolality was found to be lower after surgical procedure than before.

緒 言

濃縮試験は古くより臨床的に行われている腎機能検査法であり、腎髄質機能の唯一ともいえる検査法であるが、尿滲透圧の測定が困難であつたため、比重測定で代用せられて来た。その上、比重測定自体の精度の低さと、比重と滲透圧とは必ずしも併行しないため、腎髄質機能の病態生理の追求は、クリアランス法を主とした腎皮質機能の研究に比し、些か遅れた感があつた。

然し、腎濃縮機構がカウンターカレント系によることが動物実験で実証せられ¹⁾、臨床面でも腎病態生理の解明に適用されるようになったこと²⁾、近年開発された滲透圧計が容易にかつ精度の高い測定を可能にしたことのため³⁾⁴⁾、濃縮試験の重要性が再認識されている。

濃縮試験を滲透圧の面より検討した報告は、本邦では殆んどみられない。

吾々は入院患者に施行した濃縮試験に基づき、以下の項

目について検討したので報告する。

- 1) 尿滲透圧と尿比重との相関
- 2) Fishberg 氏濃縮試験の三分尿のいずれが最高尿滲透圧を示すか。
- 3) 最高尿滲透圧の再現性。
- 4) 最高尿滲透圧の正常範囲および年齢による変化。
- 5) 最高尿滲透圧の疾患による変化。
- 6) 最高尿滲透圧と血清尿素窒素値との関係。
- 7) 最高尿滲透圧と PSP 排泄試験との関係
- 8) 最高尿滲透圧の手術前後の変化。

検査対象

昭和39年11月より昭和40年5月迄の6カ月間に東大泌尿器科に入院した192例で、男子139名、女子52名、真性半陰陽1名である。

検査方法

入院時と退院時に濃縮試験を施行したが、方法は Fishberg 氏法を若干変更したもので、夜6時乾燥食摂取後飲食を禁じ、翌朝5時覚醒とともに採尿、次いで1時間後および2時間後に採尿するものである。なお、病室の温度は約25℃の恒温である。

採取した尿は、滲透圧計 (Fiske Mark 3) により滲透圧の測定、臨床屈折計 (Elma) による比重の測定、及び栄研ウロペーパー A による蛋白の定量を行った。

結果並びに考按

1) 尿滲透圧と尿比重との相関 (図1, 図2)

各測定結果を尿蛋白の有無で分け、尿滲透圧と屈折計で測定した尿比重との相関をみると、蛋白の有無に拘らず殆んど直線の相関を示し、相関係数は約0.7であるが、滲透圧の高いほうで相関の弱い傾向がある。尿蛋白陽性の場合には若干ばらつきが大きい。

なお、尿比重は1.040以上は読みとれないため、以上の計算では除外した。

一定滲透圧に対する比重の分布をみると、ばらつきが大きく、例えば800mOsm/kgH₂Oでは1.021から1.032にまで分散している。諸家の報告でも、滲透圧と比重の相関は良好ではない^{9)~10)}。

尿滲透圧は尿の溶質のモル濃度を示し、尿比重は尿の溶質の重量濃度に関係するものである。尿中の溶質は各種の物質で種々の割合よりなっているため、両者の間に完全な相関がないのは当然である。

腎での尿濃縮は滲透圧勾配により水の再吸収が行われることであるため、濃縮機能の表現には、比重よりも滲

図1 尿滲透圧と尿比重の相関 尿蛋白(一)

図2 尿滲透圧と尿比重の相関 尿蛋白>15mg/dl

透圧を直接あらわすモル濃度が合理的である。

比重測定には、従来浮秤式の比重計が用いられてきたが、誤差が大きく、特に濃縮試験では尿量が減少するために、浮秤式比重計では定量が殆んど不可能と考えてよい。

なお、吾々は以前より少量の尿の比重測定に屈折計を

表1 濃縮試験における3分尿の尿滲透圧濃度の順位（入院時）

濃度 順位	腎 正常	偏腎 疾患	下部尿 路閉塞 性疾患	両腎 疾患	副腎 疾患	神経因 性疾患	小計	計
321	9	20	12	3	3	1	48	59
312	6	3	1	1	0	0	11	
231	14	15	13	2	3	1	48	65
213	3	7	6	1	0	0	17	
132	0	5	4	1	1	1	12	46
123	10	7	4	2	0	1	34	

用いてきたが、1.030以上では、屈折率の大きい尿素の比率が増加するため、読みが見掛け上大きくなるといわれる¹¹⁾。

2) Fishberg 氏濃縮試験の三分尿のいずれが最高尿滲透圧を示すか（表1）

早朝覚醒時排尿の第1尿から1時間後排尿の第2尿、2時間後排尿の第3尿へ順次尿滲透圧が上昇するのが予想されるが、約1/4の症例では第1尿が最も高い滲透圧を示し、第2尿が最高滲透圧を示すものは約1/3の症例にみられている。

感情的ストレス、或は寒冷で濃縮機能の低下が起るといわれ¹²⁾¹³⁾、この場合、感情、寒冷等の刺激がADH分泌抑制を起すものと考えられる。

大島等¹⁴⁾によれば、20~30才健康男子100名のFishberg試験の結果、第1尿より第2尿が160~280mOsm/kgH₂O高く、第2尿より第3尿が1/3の症例で20mOsm/kgH₂O以上高く、第2尿、第3尿の採取のみで充分であるとしている。然しこの結果は健康者に関するものであり、入院患者では、不安、緊張等の精神的ストレスが大きく、朝覚醒とともに濃縮機能の低下が起きて、第1尿が最高値を示す症例があるのではないと思われる。従つて入院患者では従来通り3分尿について検査を行うことが望しいと考えられる。

3) 最高尿滲透圧の再現性（図3）

1~9日の間隔で濃縮試験を反復した場合、最高尿滲透圧はかなり変化する症例が多い。

これは上述のストレスの他に、摂取する蛋白量、食塩量の影響^{15)~18)}も考えられるが、他方、12時間の飲食禁止の条件では、全例に完全な濃縮状態に達しているとは考えられず⁵⁾、飲食禁止開始直前の飲水状態が関係してくるのではないかと考えられる¹⁹⁾。

いずれにせよ、再現性の必ずしも良くない点は、濃縮試験を例えば、数日連続して施行し最高値をとるとか、飲食禁止時間を延長するとかの改善をなすべきことを示

図3 最高尿滲透圧の反復施行による変化

唆している。
このため、最高尿滲透圧の症例毎の比較は危険があるため、以下はいずれも群の結果を基に検討する。

4) 最高尿滲透圧の正常範囲および年齢による変化（図4、図5）

総腎機能正常と考えられる停留尿丸、尿道下裂等23例、尿性器腫瘍、出血等26例、偏腎疾患37例の計114例についての最高尿滲透圧をみると、平均922mOsm/kg H₂Oであり、年齢別に分布をみると、1才より10才未満で最高値を示し、年齢と共に順次低下を示している。

図4 最高尿滲透圧の年齢による変化
腎機能正常（副腎疾患、神経因性疾患、下部尿路閉塞性疾患、両腎疾患を除く）及び偏腎疾患の患者群

図5 最高尿滲透圧の年齢による変化

腎機能正常群：尿蛋白（－），高血圧（－），血清UreaN <24mg/dl，PSP 2時間値>50%，腎疾患（－）

このうち、尿蛋白、高血圧、腎疾患のいずれもなく、腎機能正常である28例についてみると、最高尿滲透圧の平均は1116mOsm/kgH₂O で、95%信頼限界は 662~1570mOsm/kgH₂O である。

これは腎機能正常の入院患者の最高尿滲透圧の一つの目標となる数値であり、Fishberg 試験で約 700mOsm/kgH₂O まで達すれば、濃縮機能正常と判定しうると考えられる。

最高尿滲透圧の正常範囲に関しては、本邦では、前述の如く大島等¹⁴⁾により、20~30才健康男子 100名のFishberg 試験で、1350 $\pm$ 100mOsm/kgH₂Oの結果が報告され、折田¹⁵⁾の報告では、20才前後の女子20名の平均は1150mOsm/kgH₂O で、少くとも1000mOsm/kgH₂O以上である。

これ等の報告と比較して吾々の結果が低値を示すのは、入院患者であるためにストレス、摂取蛋白量、食塩量が異なるためであろうと考えられる。

腎疾患のない入院患者の最高尿滲透圧の下限界は、欧米では約 900mOsm/kgH₂O との報告が多いが^{8) 2021)}、本邦人では下限界を約 700mOsm/kgH₂O におくのが妥当と考えられる。

なを、年齢による最高尿滲透圧の変化についての報告は少い²⁰⁾。

5) 最高尿滲透圧の疾患による変化 (図6)

濃縮機能の面より対象疾患の分類を行うと、腎正常群

図6 疾患別の最高尿滲透圧 (入院時)

は尿道下裂、停留睪丸、尿性器腫瘍等の45例、偏腎疾患群は腎結核、腎尿管結石、腎腫瘍、水腎症等の55例、下部尿路閉塞性疾患群は前立腺肥大症等35例、両腎疾患群は両腎結石、両腎結核、慢性腎炎等の16例、副腎疾患群はアルドステロン症、クッシング症候群、褐色細胞腫等の6例、神経因性疾患群は神経因性膀胱の4例である。

いずれの疾患群も、疾患の進行度に種々の程度があるため、最高尿滲透圧にもばらつきが大きい。

正常群を、尿道下裂、停留睪丸等の群と、尿性器腫瘍等の群に分けると、前者が後者より高値を示している。これは前者では若年者が多いための結果と考えられる。

偏腎疾患群では正常群と大差なく、下部尿路閉塞性疾患群ではやや低値を示し、両腎疾患群、副腎疾患群では更に低値を示している。

濃縮機能障害の発生機序は、腎病変によるカウンターカレント系障害、尿細管のADHへの反応性の低下、および血中貯留物質増加とネフロン減少による滲透圧利尿等が挙げられるが、各種疾患における濃縮能障害の病態生理に関しては、Buchborn (1964) の綜説²⁾がある。

6) 最高尿滲透圧と血清尿素窒素値との関係 (図7)

血清尿素窒素値の上昇と共に最高尿滲透圧の低下の傾向がみられる。

血清尿素窒素値上昇は、おおむね血清クレアチニン値上昇と併行し、主としてGFR低下に基くものである。GFR低下と共に最高尿滲透圧の低下^{8) 22)}、あるいは血清尿素窒素値または血清クレアチニン値上昇とともに最高尿滲透圧の低下^{9) 23) 24)}等の報告はなされている。

図7 最高尿滲透圧と血清尿素窒素値

これ等の場合は、尿細管に対する溶質負荷量の増大による滲透圧利尿が最高尿滲透圧低下の大きな原因であるので、直ちにカウンターカレント系の障害あるいはADHへの反応性の低下を示すものではないと考えられる。

7) 最高尿滲透圧とPSP排泄試験との関係(図8, 図9)

PSP排泄試験の15分値あるいは2時間値と最高尿滲透圧との間には、明らかな相関関係は認められないが、PSP排泄値の減少と共に最高尿滲透圧の低下する傾向にある。

図8 最高尿滲透圧とPSP排泄値(15分)との相関

図9 最高尿滲透圧とPSP排泄値(2時間)との相関

PSP 15分値はRPFと相関するものであるが、尿路に死腔のある場合は見掛け上低値を示すものが多い。PSP 2時間値ではRPFとの相関は小さくなるが、死腔の影響が比較的少ないため、最高尿滲透圧との関係をみると、下部尿路閉塞性疾患群では、PSP排泄値より最高尿滲透圧の低下が腎正常群に比し高度である傾向がみられる。両腎疾患群のうちにもこの傾向を示すものが多い。これは皮質機能よりも髄質機能の障害が高度であることを示し、尿路閉塞性疾患、腎盂腎炎等に特徴的变化と考えられる。

8) 最高尿滲透圧の手術前後の変化(図10)

術後退院時の最高尿滲透圧は、術前に比し、手術の術式、侵襲の大小等に関係なく殆んどどの症例で低下している。

図10 最高尿滲透圧の術前後の変化

この原因は術後の栄養、ストレス等が関係するのではないかと思われる。

手術中の最高尿滲透圧が低下するとの報告があるが²⁵⁾、この場合は、ADH への反応性の低下および GFR 低下によるものと思われる。

腎髄質機能の測定方法としての濃縮試験は、滲透圧の測定により定量的分析が可能になつたが、Fishberg 氏法では再現性の点で若干改善の余地がある。

濃縮機能の検査法には、最高尿滲透圧を求める所謂濃縮試験と、ADH 投与とマニトール利尿により T_mH_2O を求める方法⁹⁾がある。前者は種々の因子で容易に影響を受けるが、後者は再現性があり、かつ溶質排泄量の影響を受けない。然し、前者では血漿と尿との滲透圧勾配が、後者では集合管での単位時間における水の最大吸収量が限界因子である。従つて、両者の間には若干意義の相異があるものと思われる。

結 論

入院患者の Fishberg 濃縮試験の尿滲透圧を測定することにより次の結果を得た。

1) 尿滲透圧と尿比重との間には、相関係数 0.7 の相関関係がある。

2) Fishberg 試験の第 1 尿が最高尿滲透圧を示す例が約 1/4 にみられる。

3) 最高尿滲透圧の再現性は必ずしもよくない。

4) 腎機能正常者の最高尿滲透圧の下限界は 700mOsm/kgH₂O ある。

1~10才で最高を示し、年齢とともに低下する。

5) 下部尿路閉塞性疾患、両腎疾患、副腎疾患では、最高尿滲透圧は低下する。

6) 血清尿素素値上昇とともに、最高尿滲透圧は低下する。

7) PSP 排泄試験と最高尿滲透圧の間には明らかな相関はないが、PSP 排泄値低下とともに最高尿滲透圧の低下傾向がみられる。

下部尿路閉塞性疾患および両腎疾患の一部では、PSP 排泄値よりも最高尿滲透圧の低下が高度である。

8) 手術後は殆んど例で最高尿滲透圧の低下がみられる。

本論文の要旨は日本泌尿器科学会第 299 回東京地方会に於て発表した。

なお、滲透圧測定に御協力戴いた村田侃子氏に深謝致します。

文 献

- 1) Gottschalk, C. W.: Am. J. Med. 36, 670, 1964.
- 2) Buchborn, E.: Schweiz. med. Wschr. 94, 1273, 1964.
- 3) 高須昭夫: 内科, 12, 215, 1963.
- 4) 前田貞彦 清水倉一: 臨床病理, 13, 52, 1965.
- 5) Miles, J. E., A. Paton & H. E. DeWardner: Brit. Med. J. 1, 901, 1954.
- 6) Baldwin, D. S., H. J. Berman, H. O. Heineman & Smith, H. W.: J. Clin. Invest. 34, 800, 1955.
- 7) Frank, M. N., L. S. Dreifus, F. Rarick & S. Bellet: Am. J. Med. Sci. 233, 121, 1957.
- 8) Mertz, D. P.: Zschr. Klin. Med. 157, 517, 529, 1963.
- 9) Kaitz, A. L. & A. M. London: Am. J. Med. 248, 7, 1964.
- 10) 上田泰, 高須昭夫, 近藤昭, 花岡弘, 磯田一雄: 日腎誌, 5, 100, 1963.
- 11) 阿部裕: 臨床病理, 10, 277, 1962.
- 12) Josephson, B. & J. Ek: Advances in Clinical Chemistry, 1, 41, 1958.
- 13) 吉利和, 大島研三, 上田泰, 他: 日腎誌, 8, 58, 1966.
- 14) 大島研三, 上田泰, 吉利和, 他: 日腎誌, 6, 118, 1964.
- 15) Epstein, F. H., C. R. Kleeman, S. Parsel & A. Hendrikx: J. Clin. Invest. 36, 635, 1957.
- 16) House, E. W., E. W. Pfeiffer & H. A. Braun: Nature, 199, 181, 1963.
- 17) Jick, H., R. H. Sweet, W. Smith, K. Macgaffey, J. G., Snyder & E. D. Moore: Clin. Sci. 26, 397, 1964.
- 18) 折田義正: 日腎誌, 7, 113, 1965.
- 19) Epstein, F. H., C. R. Kleeman & A. Hendrikx: J. Clin. Invest. 36, 629, 1957.
- 20) Lindeman, R. D., H. C. VanBuren & L. G. Raisz: New Engl. J. Med. 262, 1306, 1960.
- 21) Boyarsky, S. & H. W. Smith: J. Urol. 78, 511, 1957.
- 22) Levinsky, N. G.: J. Clin. Invest. 38, 730, 1959.
- 23) Bricker, N. S., R. R. Dewey, H. Lubowitz, J. Stokes & T. Kirkensgaard: J. Clin. Invest. 38, 516, 1959.
- 24) Kleeman, C. R., W. L. Hewitt & L. B. Guze: Medicine, 39, 3, 1960.
- 25) Gullick, J. D. & L. G. Raisz: New Engl. J. Med. 262, 1309, 1960.

(昭和41年8月30日受付)