# The Evaluation of Split Renal Function in the Experimentally Induced Transient Renal Vein Obstruction


| メタデータ | 言語: jpn<br>出版者:<br>公開日: 2017-10-03<br>キーワード (Ja):<br>キーワード (En):<br>作成者:<br>メールアドレス:<br>所属: |
|---|---|
| URL | http://hdl.handle.net/2297/3325 |

《原　著》

# Tc-99m DTPA および I-131 Hippuran による分腎機能の評価に関する実験的検討

## ——第二報：一過性腎静脈閉塞について——

高山　輝彦*　油野　民雄**　道岸　隆敏**　秀毛　範至**
絹谷　清剛**　瀬戸　幹人**　利波　紀久**　久田　欣一**

**要旨**　成熟雄ラットの左腎静脈をクランプを用い30分間閉塞した．その後30分，3時間，6時間，2日，7日に両大腿静脈より Tc-99m DTPA 7 μCi, I-131 Hippuran 3 μCi を注入し，5, 10, 15, 20, 30分後に尾静脈より採血して血中クリアランス値を求めた．採血終了後ただちに屠殺し，両腎，膀胱を摘出し，カウント数を測定した．

一過性腎静脈閉塞の場合，解除後30分から6時間にわたり ERPF, GFR は閉塞側でともに低下の傾向を示し，30分と6時間の ERPF について有意差が認められたが，FF について有意差は認めなかった．したがって分腎機能の評価には ERPF, GFR 物質の両方による検討よりもどちらか一方による検討で十分と考えられた．

## I. はじめに

従来，腎機能の核医学的評価法としては，RI アンギオグラフィによる RI 注入直後の腎血流の変化や，その後の経時的イメージングによる腎実質への集積や尿路への排泄の変化を視覚的に評価する方法や，時間放射能曲線によって半定量的に評価する方法が一般に行われてきた．しかし，最近 Tc-99m DTPA や I-131 Hippuran を用いて直接 GFR (糸球体濾過率) や ERPF (有効腎血漿流量) を容易に定量的に求めることが可能となった[1~3]．一般に腎機能障害では GFR と ERPF は平行して変動することが多いが，両者は異なる機能パラメータであり解離の見られることもある[2]．著者らは第一報[4]で尿路閉塞モデルを用いて，両機能が必ずしも平行して変動しないことを明らかにした．今回は腎静脈閉塞モデルを作成して，GFR と ERPF のいかなるパラメータによる評価が最も適切であるかの検討を行った．

* 金沢大学医療技術短期大学部診療放射線技術学科
** 金沢大学医学部核医学教室
受付：元年3月7日
最終稿受付：元年5月22日
別刷請求先：金沢市小立野5丁目11-80　(〒920)
金沢大学医療技術短期大学部
高　山　輝　彦

## II. 方　法

恒温室で水分と餌を自由に摂取できるような条件で飼育した，成熟雄ドンリュウラット (240±37 g) を用いた．一回の実験当たり6匹を使用し，5匹を血管閉塞モデル群，残り1匹をコントロールとした．閉塞群5匹に対しては，ネンブタール (50 mg/ml, 30 mg/kg 体重) 麻酔下に開腹し，左腎静脈をクランプを用いて30分間閉塞した．閉塞解除後30分，3時間，6時間，2日，7日のいずれかに実験を行った．すなわち，再度ネンブタール麻酔下で左尿管を絹糸で二重に結紮し，尿道にクランプをかけて尿の漏出を防止した．以上の処理の後，右大腿静脈より Tc-99m DTPA 7 μCi (0.259 MBq) を注入し，続いて左大腿静脈より I-131 Hippuran 3 μCi (0.111 MBq) を注入した．RI 注入後 5, 10, 15, 20, 30 分に尾静脈より 0.06±0.02 ml 採血した．30分の採血後ただちに心穿刺により屠殺し，両腎に流出入する血管，尿管を結紮し

た後に，両腎，膀胱(尿管を含む)を摘出した．コントロールは，閉塞群の血管閉塞時に，ネンブタール麻酔下で開，閉腹のみを行うにとどめ，それ以後は閉塞群と同様に扱った．RIの注入量および採血量は，RI注入前後あるいは採血前後の注射器の重量差を求め，比重1.0と仮定して容量を算出した．血液および臓器に含まれる放射能の測定には，ウエル型シンチレーションカウンタを用いた．摘出3時間後(実験当日)と18時間後(翌日)の2度にわたり，血液と臓器を140 KeV±25%と360 KeV±25%のエネルギーレンジで測定した．データ処理として，まず血液サンプルに対しては容量補正を行った．すなわち，ウエル型シンチレーションカウンタで得られたカウント数と採血量(0.06±0.02 m*l*)から，血液1 m*l*当たりのカウント数を求めた．ついで二核種同時計測による他核種の影響を除去した．すなわちTc-99m DTPAとI-131 Hippuranの標準液を作成し，それぞれ140 KeV，360 KeVのレンジで測定して補正を行った．標準液の計測に際しては，数え落しを防止するために5倍，50倍，500倍の希釈液を用いた．放射能の血中クリアランス値は，5個の血液サンプルからsingle compartment analysisによって片対数グラフ上で得られた直線の傾き，切片より求めた[4]．Tc-99m DTPAおよびI-131 Hippuranの血中からのクリアランスすなわち全腎GFR，全腎ERPFを求め，RI注入後30分における両腎からの排泄比によって分配することにより分腎GFR，分腎ERPFを求めた．さらにおのおのの filtration fraction (濾過率，FF)=GFR/ERPFを求めた．データの採否にはSmirnoffの棄却検定を用いた．データ処理にはマイコンPC9801 (NEC製)を用い，統計的検定はStudent paired t testによった．

## III. 結　果

I-131 HippuranおよびTc-99m DTPAの投与量に対する両腎からの排泄率をおのおのFig. 1 (A), (B), Table 1に示す．右側(正常側)では，I-131 Hippuranの場合，コントロールに対し排泄率の増加を示す傾向を認めたが，そのうち閉塞解除後30分，6時間，2日で有意($p<0.05$)に増加した．Tc-99m DTPAの場合，同様にコントロールに対し30分で有意($p<0.05$)に増加したが，3時間，6時間では有意に減少した．一方，左側(閉塞側)ではHippuran, DTPAでともにコントロールに対し低下の傾向を示し，閉塞解除後30分，3時間，6時間で有意($p<0.05$)に低下した．両腎全体では，Hippuran, DTPAでともに低下の傾向を示し，そのうち閉塞解除後3時間，6時間では有意に低下した．

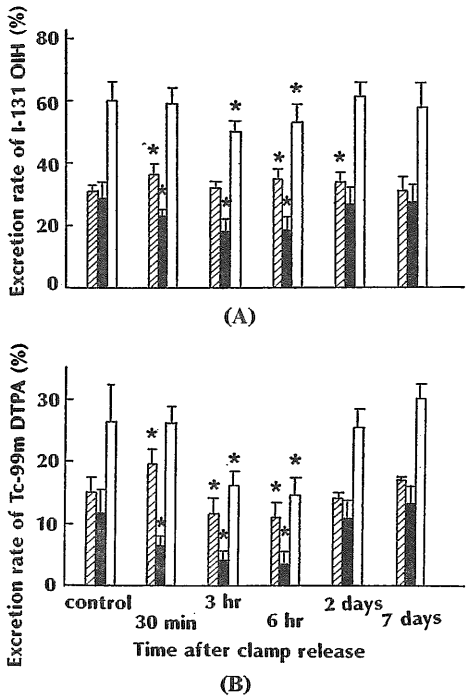


Fig. 1　The relation between excretion rate and time after clamp release of left renal vein obstruction.
(A): I-131 Hippuran　(B): Tc-99m DTPA
*: $p<0.05$
□: Total
▨: Right kidney
■: Left kidney

Hippuranの血中クリアランス値すなわち全腎ERPFをFig. 2 (A)に，またDTPAの血中クリアランス値すなわち全腎GFRをFig. 2 (B)に示す．両者とも閉塞解除後30分の場合に最小値を示

**Table 1** The relation between the filtration fraction and time after clamp release of left renal vein obstruction

| Time | I-131 Hippuran | | | | | | Tc-99m DTPA | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | E.R. | | | C. | | | E.R. | | | C. | | | F.F. | | |
| | R | L | T | R | L | T | R | L | T | R | L | T | R | L | T |
| Control | 30.5 | 29.1 | 59.6 | 1.43 | 1.30 | 2.74 | 14.8 | 11.7 | 26.6 | 0.66 | 0.42 | 1.08 | 0.44 | 0.28 | 0.37 |
| | 1.7 | 4.8 | 6.5 | 0.28 | 0.33 | 0.57 | 2.6 | 3.9 | 6.0 | 0.14 | 0.09 | 0.20 | 0.05 | 0.05 | 0.05 |
| 30 min | 36.3 | 22.8 | 59.0 | 1.26 | 0.80 | 2.10 | 19.5 | 6.6 | 26.1 | 0.58 | 0.34 | 0.92 | 0.37 | 0.32 | 0.35 |
| | 3.7 | 2.3 | 4.9 | 0.23 | 0.15 | 0.35 | 2.3 | 1.6 | 3.1 | 0.13 | 0.12 | 0.25 | 0.01 | 0.01 | 0.01 |
| 3 hr | 32.0 | 18.1 | 50.1 | 1.48 | 0.94 | 2.42 | 11.7 | 4.1 | 15.8 | 0.61 | 0.31 | 0.92 | 0.33 | 0.28 | 0.31 |
| | 2.1 | 4.1 | 3.4 | 0.41 | 0.39 | 0.76 | 2.2 | 1.5 | 2.8 | 0.22 | 0.14 | 0.35 | 0.09 | 0.10 | 0.09 |
| 6 hr | 34.7 | 18.3 | 53.0 | 1.81 | 0.71 | 2.52 | 11.1 | 3.4 | 14.5 | 0.67 | 0.35 | 1.03 | 0.37 | 0.42 | 0.38 |
| | 3.0 | 4.2 | 6.1 | 0.09 | 0.41 | 0.35 | 2.6 | 1.9 | 3.0 | 0.23 | 0.20 | 0.41 | 0.14 | 0.09 | 0.13 |
| 2 days | 34.1 | 27.2 | 61.3 | 1.45 | 1.16 | 2.60 | 14.3 | 11.0 | 25.3 | 0.73 | 0.52 | 1.25 | 0.47 | 0.46 | 0.46 |
| | 3.1 | 5.4 | 4.7 | 0.39 | 0.40 | 0.73 | 0.9 | 2.7 | 3.3 | 0.16 | 0.17 | 0.33 | 0.08 | 0.22 | 0.13 |
| 7 days | 30.6 | 27.3 | 57.8 | 1.53 | 1.26 | 2.79 | 16.9 | 13.3 | 30.2 | 0.78 | 0.50 | 1.28 | 0.57 | 0.44 | 0.50 |
| | 4.7 | 5.1 | 8.5 | 0.44 | 0.39 | 0.72 | 0.3 | 2.6 | 2.4 | 0.33 | 0.22 | 0.54 | 0.09 | 0.04 | 0.02 |

E.R.: Excretion Rate (%), C.: Clearance (ml/min/100 g), (upper) mean, (lower) s.e.

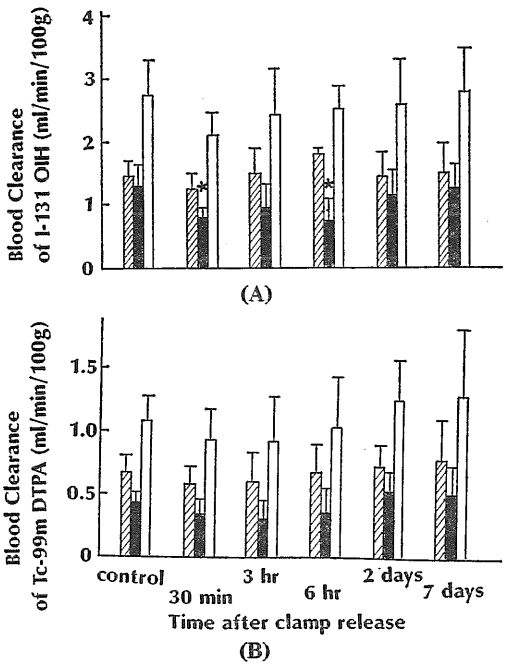


**Fig. 2** The relation between the blood clearance and time after clamp release of left renal vein obstruction.
(A): I-131 Hippuran (B): Tc-99m DTPA
*: $p<0.05$
□: Total
▨: Right kidney
■: Left kidney

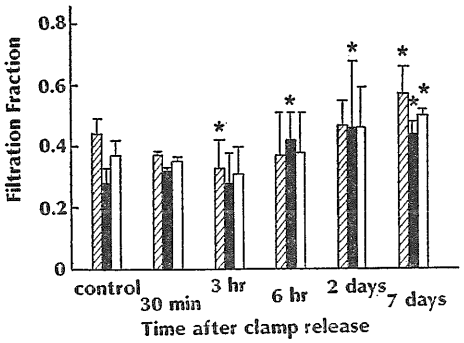


**Fig. 3** The relation between the filtration fraction and time after clamp release of left renal vein obstruction.
*: $p<0.05$
□: Total
▨: Right kidney
■: Left kidney

し低下の傾向を示したが，コントロールに対し有意差を認めなかった．次に排泄率の左右比 (Fig. 1) によって Hippuran の血中クリアランス値 (全腎 ERPF) および DTPA の血中クリアランス値 (全腎 GFR) を分配し，いわゆる分腎 ERPF, 分腎 GFR を求めた (Fig. 2). 右側では，Hippuran, DTPA のいずれの場合にもコントロールに対し有意差を示さなかった．左側では，Hippuran,

DTPAでともに低下の傾向を示し，そのうちHippuranで閉塞解除後30分，6時間で統計的に有意差($p<0.05$)を認めた．

以上の検討の後，全腎，分腎についてFFを求めた(Fig. 3)．全腎FFは，閉塞解除後3時間で低値を示したものの有意差を認めなかった．右腎FFは低下の傾向を示し，閉塞解除後3時間で有意($p<0.05$)に低下した．閉塞解除後7日では有意($p<0.05$)に増加した．左腎FFは，閉塞解除後6時間，2日，7日で有意($p<0.05$)に増加した．

## IV. 考　察

一般に腎機能障害例では，糸球体機能と尿細管機能は平行して変動することが多い．しかし，両者は異なった機能パラメータであり，時には解離がみられることもある[2]．著者らは先にラットを用いて片側性尿路閉塞における両機能の変化について検討を行いすでに報告した[4]．今回は，一過性腎静脈閉塞モデルについて同様の検討を行った．

一過性腎動脈閉塞についての検討は，これまでに数多く報告されているが[5]，腎静脈閉塞についての報告は少ししかみられない[6,7]．腎動脈狭窄は粥状硬化症，線維筋性異形成，大動脈炎症候群など血管自体の病因によって生ずるほかに褐色細胞腫などの腎外性病因で起こり得る．一方，腎静脈狭窄は，腎動脈狭窄に比べその発生頻度は少ないと思われ，腎静脈閉塞についての報告が少ない理由のひとつは，この臨床上の発生頻度に起因すると思われる．しかし，腎静脈狭窄は腎静脈血栓症で静脈内部に血栓が生じた場合や腎癌の腎静脈や下大静脈への腫瘍塞栓による場合，また腎外性に悪性リンパ腫や癌のリンパ節転移などで外部から圧迫された場合などでしばしば起こり得る．Dilley[6]は，ラットの片側腎静脈の部分的結紮を行った後，イヌリンとPAH (p-aminohippurate)を用いてGFRとRPFを測定し，腎静脈圧と腎機能の変化について検討した．その結果，結紮側でGFR, RPFはともに低下し，したがってFFは正常側0.29±0.05，結紮側0.28±0.05でほぼ一定であったと述べている．彼らの検討は腎静脈結紮直後の腎静脈圧の増加した時点のものであるのに対し，著者らは結紮解除後30分より7日までを対象にした．両者の検討では腎静脈結紮後の検討時間の点で違いがみられるものの，結紮側でGFR, RPFが低下した点で一致した．また，Selkurt[7]は，イヌの腎静脈閉塞において150分間のPAHクリアランス(ERPF)とクレアチニンクリアランス(GFR)を測定したところ両者は平行して低下し，したがってFFは不変であったと報告している．

先に検討した閉塞性尿路障害では，Taylor[5]の結果と同様にERPFよりもGFRの減少が大きく，したがってFFは低下した．それゆえ一過性腎静脈閉塞の場合にもGFRの減少の方が大きいことが予測された．しかし，今回の腎静脈閉塞での結果は，Tc-99m: DTPA, I-131 Hippuranとも障害側のクリアランスは低下し，GFRとERPFの解離は見られなかった．むしろ統計的検討ではHippuranの場合で障害側の分腎ERPFは閉塞解除後30分，6時間で有意差を認め，GFRの変化よりもERPFの変化の方が大きいことが示唆された．GFRに影響を及ぼす因子としては，腎血液流量のほか，糸球体毛細血管圧，ボーマン嚢内の静脈圧，血漿蛋白濃度，糸球体の透過性，糸球体の膜面積など多くの関与が指摘されている．したがってGFRの評価には，これらすべての因子を考慮した詳細な検討が必要と思われる．しかし，一方腎には自己調節(autoregulation)が強く作用することが知られている．例えば腎動脈圧の低下時にも輸出細動脈が収縮するため，GFRの低下はRPFの低下ほど顕著ではない．その結果FFは増加することになる．

今回行ったのと同じ条件下での報告は，著者らの調べた範囲内で見られなかった．それゆえ，今回の結果の妥当性についてコントロール値を従来の結果と比較した．Provoost[8]はラットの発育と腎機能の関係を検討した際，Cr-51 EDTAとI-125 Hippuranにより，おのおのGFRとERPFを測定して，GFR 1.123±0.110 (ml/min/100 g)，ERPF 2.452±0.226 (ml/min/100 g)の数値を得て

おり，ラット体重の広い範囲にわたり FF は約 0.45 とほぼ一定であったという．Walker[9] は，麻酔と外科処置がラットの腎機能に及ぼす影響について検討し，コントロール値として GFR 1.295±0.103 (ml/min/100 g) の数値を得た．これらの値は，いずれも今回の値 GFR 1.08±0.20 (ml/min/100 g), ERPF 2.74±0.57 (ml/min/100 g) とほぼ一致しており，今回得られた結果が妥当であることを示唆している．

今回，腎静脈を閉塞したのは 30 分間である．Taylor[5] は，腎動脈の閉塞時間として30分を選んでおり，今回の検討でも結果に有意差がみられたことより30分が短いとは考えられない．また，分腎にわけるため RI 注入直前に左尿管を結紮しており，採血終了までの30分間左尿管が閉塞している．しかし，30分間の尿管閉塞は，第一報で検討したごとく結果に影響を及ぼさない．現在，分腎機能を求めるために臨床的によく用いられる Schlegel 法[10] (分腎 ERPF 算出) や Gates 法[11] (分腎 GFR 算出) では，それぞれ RI 投与後 1–2 分あるいは 2–3 分の 1 分間の腎摂取率に基づいている．RI 投与後 3 分以内ならば腎からの尿中排泄は無視できるため，早期の腎摂取率で左右に分けるのが適切である．しかし，平川[12] やSchlegel[10] は，注射後一定時間の膀胱尿中排泄率が ERPF および GFR とよい相関を示すと報告しており，前田[13] は注射後30分の尿中排泄率から ERPF を求めている．また McAfee[14] はイヌを用いて Tc-99m DTPA の生体分布を検討し，注射後 3 分で一腎につき投与量の 5% が集積するのが最大値であり，血液中の 28%，筋肉の 22% に比べはるかに少なかったと述べている．注射後30分には一腎への集積率は 1.5% に減少し，尿中排泄率は投与 3 分後の 3% から 30 分後には 34% に増加した．一般的に血漿クリアランス値は，イヌではヒトより大きくラットより小さいといわれる[14]．今回のごとくラットを用いた検討では，注射30分後では Tc-99m DTPA の多くが腎より尿中に排泄されており，したがって今回分腎 ERPF, 分腎 GFR を求めるために注射後30分の排泄比で分配したことは特に問題が少ないと思われる．さらに，分配の左側成分として (左腎＋左尿管) を，右側成分として (右腎＋右尿管＋膀胱 (尿を含む)) を用いた．右側では膀胱自体の組織内放射能も含まれており，この分だけ誤差を生ずる．しかし，Fig. 1 においてコントロールの排泄比に有意の左右差が認められなかったことより，膀胱の組織内放射能は尿中の放射能に比べはるかに少なく，無視できると思われる．今回，正常側で得られた数値は閉塞側に比べかなりの変動がみられた．特に Tc-99m DTPA の場合には，閉塞解除後の時間的経過につれ，排泄率に増減がみられ一定の傾向を認めなかった．尿路閉塞の場合には左腎の機能低下に対して，正常側の代償性機序の存在が示唆されたが[4]，今回の腎静脈閉塞でも I-131 Hippuran の排泄率のデータで同様の機序の存在が示唆された．

以上，30分間の一過性腎静脈閉塞では，閉塞解除後 30 分から 6 時間にわたり GFR, ERPF は障害側でともに低下の傾向を示した．統計的検討では，30分と 6 時間の ERPF において有意であり，GFR よりも ERPF の減少の方が大きかった．糸球体機能を示す GFR と尿細管機能を示す ERPF とは互いに影響を及ぼしあうが，異なった機能パラメータであり，したがって両機能を同時に評価するのが望ましいが，どちらか一方による評価でも十分妥当と思われる．

## V. おわりに

一過性腎血管閉塞の動物実験について，これまでに報告されたものの多くは micropuncture によるものである．今回，著者らの用いた方法は二核種を用いてそのクリアランスから同時に ERPF と GFR を算出することを試みたもので，micropuncture による方法に比べ非常に簡便なのが利点である．またクリアランス値を RI の両腎への集積比によって分配したものを分腎 ERPF, 分腎 GFR とみなしたが，カテーテルによる試料採取が不要で臨床的画像処理でも広く応用されている．また得られた結果についてもほぼ満足し得るものと考えられる．

## 文 献

1) 油野民雄，高山輝彦，中嶋憲一，他：Tc-99m DTPA 腎摂取率法を用いた GFR 測定による分腎機能評価．核医学 **22**: 1781–1787, 1985
2) 油野民雄，高山輝彦，中嶋憲一，他：腎摂取率法を用いた GFR, ERPF, FF 算出による分腎機能評価．核医学 **23**: 783–791, 1986
3) 油野民雄，高山輝彦，中嶋憲一，他：カプトプリル投与中の分腎機能変化．核医学 **24**: 975–982, 1987
4) 高山輝彦，油野民雄，川畑鈴佳，他：Tc-99m DTPA および I-131 Hippuran による分腎機能の評価に関する実験的検討(第1報 閉塞性尿路障害について)．核医学 **23**: 1533–1540, 1986
5) Taylor A, Lallone R: Differential renal function in unilateral injury: possible effects of radiopharmaceutical choice. J Nucl Med **26**: 77–80, 1985
6) Dilley JR, Corradi A, Arendshorst WJ: Glomerular ultrafiltration dynamics during increased renal pressure. Am J Physiol **244**: F650–F658, 1983
7) Selkurt EE, Hall PW, Spencer MP: Responce of renal blood flow and clearance to graded partial obstruction of the renal vein. Am J Physiol **157**: 40–46, 1949
8) Provoost AP, Dekeijzer MH, Wolff ED, et al: Development of renal function in the rat. Renal Physiol, Basel **6**: 1–9, 1983
9) Walker LA, Buscemi-bergin M, Gellai M: Renal hemodynamics in conscious rats: Effects of anesthesia, surgery and recovery. Am J Physiol **245**: F67–F74, 1983
10) Schlegel JU, Bakule PT: A diagnostic approach in detecting renal and urinary tract disease. J Urol **104**: 2–10, 1970
11) Gates GF: Glomerular filtration rates: Estimation from fractional renal accumulation of Tc-99m DTPA (stannous). AJR **138**: 565–570, 1982
12) 平川顕名，上山秀鷹，桑原道義：臓器循環測定の実際——腎レノグラムのアナログシュミレーション——．総合臨床 **20**: 1706–1720, 1971
13) 前田盛正，山口三男，長谷川隆，他：I-131 Ortho-iodohippurate (OIH) による Renogram および Cystogram と有効腎血漿流量 (ERPF) の測定．核医学 **20**: 391–398, 1983
14) McAfee JG, Gagne G, Atkins HL, et al: Biological distribution and excretion of DTPA labeled with Tc-99m and In-111. J Nucl Med **20**: 1273–1278, 1979


## Summary

# The Evaluation of Split Renal Function in the Experimentally Induced Transient Renal Vein Obstruction


Teruhiko TAKAYAMA*, Tamio ABURANO**, Takatoshi MICHIGISHI**, Noriyuki SYUKE**, Seigo KINUYA**, Mikito SETO**, Norihisa TONAMI** and Kinichi HISADA**

**The School of Allied Medical Professions, Kanazawa University*
***Department of Nuclear Medicine, Kanazawa University Hospital, Kanazawa*



The split renal function was measured in order to evaluate the alteration of renal function secondary from transient renal vein obstruction. Three microcuries of I-131 Hippuran and 7 $\mu$Ci of Tc-99m DTPA were injected into the femoral vein of adult male rats 30 min, 3 hr, 6 hr, 2 days and 1 week after the renal vein obstruction for 30 min. Blood samples were taken from the tail vein 5, 10, 15, 20 and 30 min after injection. Immediately after taking blood sample at 30 min, both kidneys and urinary bladder with ureters were taken. The radioactivities of Tc-99m and I-131 of these samples were measured respectively using a well type scintillation counter at the energy ranges of 140 KeV±25% and 360 KeV±25%.

In the obstructed side, the blood clearances of I-131 Hippuran (ERPF) and Tc-99m DTPA (GFR) were decreased at 30 min and 6 hr after the release of left renal vein obstruction. Therefore the filtration fraction was not significantly changed. In conclusion, the single study using either Tc-99m DTPA or I-131 Hippuran may be enough to evaluate the alteration of split renal function in a model of renal vein obstruction, although the combined study using both agents is more preferable.



Key words: Tc-99m DTPA, I-131 Hippuran, Renal vein, Split renal function, Filtration fraction.