

## 《原 著》

## レノグラムのシミュレーションモデルによる腎機能評価

岡 田 敏 夫\* 岡 田 正 彦\*\*

## I. はじめに

腎疾患によって起る腎機能障害の程度を調べるための検査として血液理化学的検査, 異物排泄機能検査, クリアランス検査, 腎生検など多くの方法がありその臨床的価値は広く認められている<sup>1)</sup>. しかし, これらの検査法の中には, 検査手技の煩雑なものや患者に少なからぬ苦痛を与えるものも多い. ラジオアイソトープを利用したレノグラム<sup>2)-5)</sup>も腎機能検査の1つであるが, これは腎疾患患者に比較的簡単に施行でき, また患者に与える侵襲も極めて少ない安全な検査法である. 検査に用いるラジオアイソトープは微量であり, その放射線量はレントゲン撮影時の被曝量に比してはるかに少なく, 無侵襲生体計測法の1つと言うこともできる.

レノグラムは, ラジオアイソトープ標識物質を静脈内にすみやかに注入した後, 腎臓における $\gamma$ 線量の変化を経時的に体外計測したもので, 正常例では Fig. 1 に示す  $R(t)$  のような曲線となる. この検査は, 腎臓の循環動態, 排泄機能, 下部尿路系の閉塞の有無など多くの情報を左右の腎臓について別々に把握できる方法として有用であることが認められている.

従来, レノグラムから腎機能进行评估する方法として, 定性的な評価法と半定量的な評価法がそれぞれ幾つか考案され臨床的に利用されてきた. 定

性的な評価法は, レノグラムを4~7つの代表的な型にあらかじめ分類しておき, 未知のレノグラムがそのいずれに属するかを定性的に判定することにより腎機能障害の程度や部位を定める方法である<sup>6), 7)</sup>. これに対して, レノグラムより幾つかのパラメータを計測し, その値から腎機能障害の程度を半定量的に判定する方法も種々試みられてきた. 一般的には, 曲線の立上りよりA点までの時間  $T_A$ , 立上りより最大カウントに達する点 (B点) までの時間  $T_B$ , A点におけるカウント  $C_A$ , 最大カウント  $C_B$ , 立上りから15分後の点 (C点) におけるカウント  $C_C$ , 最大カウントを示す時点よりカウントが  $C_B$  の  $1/2$  になるまでの時間  $T_{B/2}$  などを計測し, さらに 蓄積率  $= (C_B - C_A) / (T_B - T_A)$ , 排泄率  $= C_B / (2 \times T_{B/2})$  を計算してレノグラムの定量的評価を行なうことが多い<sup>6)</sup> (Fig. 1). しかし, この方法には幾つかの問題がある. その1つは各計測値がすべてのレノグラムで定義できるとは限らないことである. Fig. 2 に著者らの行なっているレノグラムの型分類を示すが, 同図におけるR型, O型, L型などのレノグラムでは  $T_{B/2}$  が極端に延長しており, その計測が困難となる. また, O型を示すレノグラムでは一般にB点も定めることができない. 第2に, これら計測値がレノグラムを適切に表現しているかどうかを考えなければならない. その一例としてB点の定義の仕方が問題となる. N型 (正常型) を示すレノグラムでは, B点までの時間  $T_B$  はそのカウントが最大になるまでの時間であると同時に膀胱内への排泄が始まるまでの時間とも一致している. ところが, R型を示すレノグラムでは最大カウントを示す時点と膀胱内の貯留が始まる時点とがかならずしも一致しておらず,  $T_B$  はレノグラムの持

\* 新潟大学医学部小児科

\*\* 新潟大学脳研究所神経生理

受付: 50年10月31日

採用: 51年1月29日

別刷請求先: 新潟市旭町通り1: (〒951)

新潟大学医学部小児科

岡 田 敏 夫

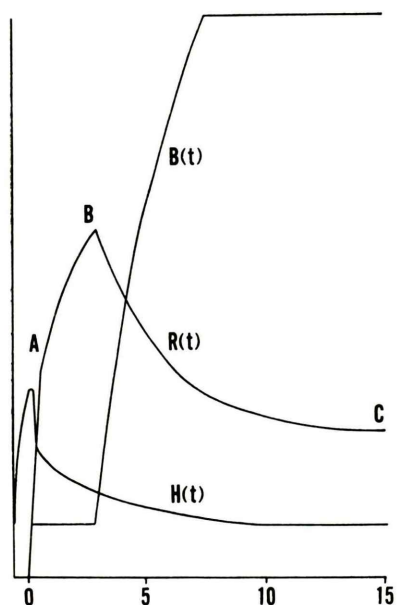


Fig. 1 Normal pattern of the renogram.

つ情報を適切に表わしていないことになる。T<sub>B</sub>以外の計測値についても、レノグラムに含まれる情報が十分に反映されているという保障はない。さらに、レノグラムから得られた多くのパラメータの意義づけや総合的な判定方法が確立しておらず、今までこの検査を十分活用することができなかった。

レノグラムを定量的に取扱うためには、レノグラムのもつ情報を失わずにできるだけ少数のパラメータにおきかえることが望ましいが、前に述べた従来の計測法では不適當である。そこで、腎臓機能に着目した幾つかの微分方程式からなる数式モデルを新たに作製した。このモデルには5つのパラメータが含まれている。実際のレノグラムからこれらの値を求めることができ、また逆に5つのパラメータから元のレノグラムを再現することができる。レノグラムのモデル化については、compartment analysis による方法 (Blaufoxら, 1963<sup>8)</sup>), 腎臓の生理学的機構に立脚して微分方程式を組立てていく方法 (Coe ら, 1964<sup>9)</sup>) を初めとして多くの報告がなされてきた<sup>8)-14)</sup>。しかし、レノグラムに限らず体外計測された生体現象をモ

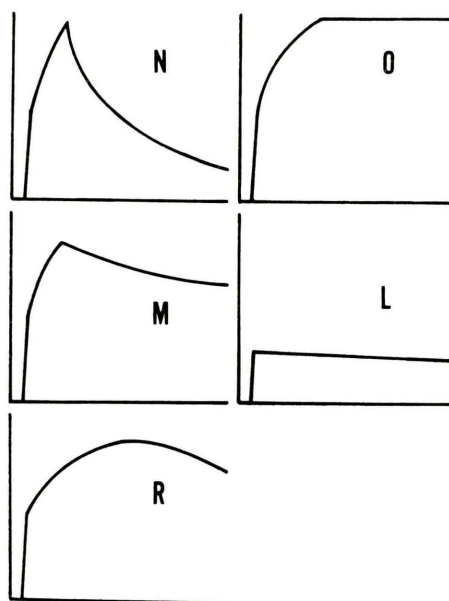


Fig. 2 Classification of renogram types ;

- N : normal pattern
- M : middle delayed pattern
- R : rainbow pattern
- O : obstructive pattern
- L : low flat pattern

デル化するに当って最も問題となることの1つは、それが記録される過程で多くの確率的な要因の影響を受けデータが歪められてしまうことである。したがって、個々の計測値の絶対値がそのままでは利用できないことが多い。本文で提案するモデルについても同様の問題がある。また著者らのモデルでは各パラメータ間で互に情報が重複して含まれていることも予想される。そこで、各パラメータを別々に評価することはさけ、5つのパラメータ全部をもとに統計学的手法により糸球体濾過率、腎血漿流量、血圧など腎機能を表わす幾つかの指標を抽出することにした。一般にこのような目的には多変量解析が有効である。

多変量解析の1つである重回帰分析を行なった結果、PSP 15分値、GFR、RPF、BUN、最高血圧、最低血圧の6項目の検査に相当する値を統計学的に評価しうることが分かった。6項目の検査中、PSP-test、GFR、RPFについては、その検

査手技が煩雑であり患者に与える苦痛や精神的負担も少なくない。したがって、レノグラムの検査だけからこれらの検査値を推定できることの意義は大きい。

本文では、数式モデルの詳細、およびレノグラムから他の腎機能検査値を計算する方法について述べる。

## II. 対象および測定機器

小児科領域におけるレノグラムを今回の研究の対象とした。正常レノグラムパターンの検討には、臨床的およびレノグラム上正常と診断された34例（3～19歳）を使用した。また、これとは別に臨床的に認められるレノグラムのあらゆる型を含んだ102例（4～22歳）を疾患の種類とは無関係に選んで重回帰分析に使用した。なお、すべて左右腎のレノグラムの型に差のない症例だけを選んだ。

測定器には、1) 1 $\frac{1}{2}$  inch Flat Field 型コリメータ、2) 1 $\frac{1}{2}$ ×1 inch NaI-crystal Scintillation Detector、3) 日本無線製 Aloka Model RCR-302 型レノグラム装置、4) 祐辰電子製自動平衡型記録計 H-SG 4 を使用した。RI 曲線の記録は 4 チャンネル（左右腎、心臓、膀胱）、時定数 3 秒、記録紙速度 1 cm/分 で 15 分間ずつ行なっている。

試薬には、 $^{131}\text{I}$ -Hippuran を生理的食塩水または注射用蒸留水で適当な濃度に希釈したものを使用し、0.2  $\mu\text{C}/\text{kg}$  を肘静脈よりできるだけ速やかに注入し座位にて検査を行なった。

シミュレーションおよび重回帰分析には電子計算機 PDP-12 を使用した。

## III. レノグラムモデル

### 1. モデルの基本的な考え方

レノグラムを数式化するに当たって次の点を特に考慮した。まず、腎の生理学的機構をある程度反映しうるモデルであること。そして、腎機能を容易に評価できるようになるべく少数のパラメータから成り立つモデルにする、ということである。もちろん、そのパラメータにはレノグラムのもつ

情報が十分に集約されていなければならない。もし、得られたパラメータだけからレノグラムが再現できればその目的は達していることになる。

腎臓内に流入したアイソトープ標識物質（以下試薬と呼ぶ）は、各ネフロンごとにそれぞれ異なった比率と時間変動を持って蓄積され排泄されていく。一方、臨床的に問題となる腎機能が個々のネフロン単位の変化ではなく腎臓全体の機能であることを考えると、その詳細な生理学的機構を black box としたまま構成したモデルにも十分意義を持たせることが可能であろう。

ここで、血中の試薬量を入力、膀胱内に流入する試薬量を出力と考えればよく、入力を  $h(t)$ 、出力の時間積分を  $b(t)$  と表わすことにする。また合成されたレノグラムは  $r(t)$  で表わす。実際のレノグラム検査では、体表面より心臓部に当てたコリメータから得られる RI 曲線  $H(t)$ （以下心臓 RI 曲線と呼ぶ）と、膀胱部に当てたコリメータから得られる RI 曲線  $B(t)$ （以下膀胱 RI 曲線と呼ぶ）が同時に記録される（Fig. 1）。以下、 $h(t)$ 、 $b(t)$  の推定には、この  $H(t)$ 、 $B(t)$  を利用することにする。ただし、 $B(t)$  は膀胱内に蓄積された試薬量の変化を表わす。

また、試薬の尿細管分泌はレノグラムの立上りより A 点までの間ですでに始まっているとされるが、 $T_A$  と腎機能との間に特に有意の相関は認められていない<sup>15)</sup>。著者らも心疾患のある症例でまれに  $T_A$  の延長を認める程度で、腎機能によってこの値が異なることはないと考えている。したがって、本研究では A 点から C 点までの間だけをモデル化の対象とすることにした。

### 2. レノグラムの数式化

A 点の現われる時間を  $t=0$  とし、 $t=0$  から  $t=14.5$ （分）までの間の変化を扱う（ $T_A$  を 0.5 分とみなす）。

膀胱 RI 曲線  $b(t)$  の立上りは、入力  $h(t)$  に対してある時間遅れ  $\tau$  を持っている。つまり、 $t=0 \sim \tau$  の間は  $b(t)=0$  であり腎からの出力がない状態となっている。そこで、 $t=\tau$  を境に  $r(t)$  を 2 段階に分けて考えることにする。



$t=0$  から  $t=\tau$  までの間については、血中の試薬を蓄積する過程だけが働いていると考えれば、次の微分方程式が成立するとみなすことができる。

$$\frac{dr}{dt} = C_1 h(t) \quad (1)$$

ただし、 $r$  はレノグラム (カウント) であり、 $C_1$  は血中の試薬が腎臓内に取り込まれる比率を表わす定数である。この  $C_1$  は蓄積率ともいうことができるが、まがきで述べた蓄積率に比しより正確な意味を与えうるであろう。

$t=\tau$  から  $t=14.5$  の間については、式(1)に排泄の過程が加わった状態であり、式(1)の場合と同様に考えれば

$$\frac{dr}{dt} = C_1 h(t) - \lambda r(t) \quad (2)$$

が成り立つことがまず予想される。しかし、式(2)だけでは実際のレノグラムの  $t > \tau$  となる部分を十分に表現することができなかった。そこで、

$$\lambda = C_2 r(t) + C_3$$

として考えることにした。ただし、 $C_2, C_3$  は定数である。つまり、

$$\frac{dr}{dt} = C_1 h(t) - [C_2 \{r(t)\}^2 + C_3 r(t)] \quad (3)$$

とする。これは非線形微分方程式 (Verhulst の方程式<sup>16)</sup>) である。式(3)中の定数  $C_2, C_3$  については、その解釈を現時点で与えることは困難である。

ここで、RI 曲線を記録する際のバックグラウンドのカウントについて考える。レノグラムを見ると、膀胱への排泄の始まる前 ( $t < \tau$ ) の膀胱 RI 曲線のカウントと試薬の静注後 10~15 分以降の心臓 RI 曲線のカウントがほぼ一致していること、そしてそれ以降心臓 RI 曲線のカウントがほとんど変化しなくなるという 2 つの点に気付く。このことから  $t=10 \sim 15$  分以降における心臓 RI 曲線のカウントはすでに体全体のバックグラウンドに等しく、腎臓への入力としてはほとんど無視しうる程小さくなっていると考えられる。そこで、数式モデルおよび実際のレノグラムの計測においては、 $t=14.5$  となる時の心臓 RI 曲線のカウント

$h(14.5)$  を零として取扱うことにした。つまり、 $h(14.5) = G$  とした時、記録紙上におけるレノグラム  $R(t)$ 、心臓 RI 曲線  $H(t)$ 、膀胱 RI 曲線  $B(t)$  より

$$r(t) = R(t) - G$$

$$h(t) = H(t) - G$$

$$b(t) = B(t) - G$$

としてすべての計算を行なうことにした。

次に、心臓 RI 曲線の取扱いについて考える。一般に体液中の試薬は除去の指数法則にはほぼ従い時間とともに指数関数的に減少することが知られている<sup>16)</sup>。そこで、 $t=0$  から  $t=6$  まで 1 分間隔で計 7 点の心臓 RI 曲線のカウントを記録紙より読み取り、最小 2 乗法で指数関数

$$h(t) = \mu e^{-\nu t} \quad (4)$$

に近似させることにした。

その他、記録紙上の膀胱 RI 曲線より  $\tau$  の値と、レノグラムより  $C_A - G$  の値を読み取る。

このようにして、 $h(t)$ ,  $\tau$ ,  $C_A - G$  がわかっているとき、定数  $C_1, C_2, C_3$  を適当に定め式(1)、(3)を解けばレノグラム  $r(t)$  が求められることになる。

### 3. パラメータの計算法

式(1)の一般解は

$$r(t) = C_1 \int_0^t h(t) dt + K \quad (5)$$

となる。 $t=0$  とすれば

$$r(0) = K$$

となり、式(5)から

$$C_1 = \frac{r(t) - r(0)}{\int_0^t h(t) dt} \quad (6)$$

が得られ、パラメータ  $C_1$  が求まる。実際には、式(6)において  $t=\tau$ ,  $r(0) = C_A - G$  として  $C_1$  を計算した。

パラメータ  $C_2, C_3$  はレノグラムより計測した値  $r(t_1), r(t_2), r'(t_1), r'(t_2)$  を式(3)に代入して求める。しかるに、 $C_1$  は式(6)より、また  $h(t_1), h(t_2)$  は式(4)より得られるので、

$$\begin{bmatrix} C_2 \\ C_3 \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} \{r(t_1)\}^2 & r(t_1) \\ \{r(t_2)\}^2 & r(t_2) \end{bmatrix}^{-1} \begin{bmatrix} C_1 h(t_1) - r'(t_1) \\ C_1 h(t_2) - r'(t_2) \end{bmatrix}$$

が決まることになる．実際には  $t_1 = \tau$ ,  $t_2 = 14.5$  と  
して計算した．

もちろん，体外計測によって記録された曲線は， $r$  線の吸収・散乱などにより真の値とは異なったものとなるが，上述の方法で求めた  $C_1$ ,  $C_2$ ,  $C_3$  はこのような要因を加味した値となる．

#### 4. レノグラムの再現

3節で述べた方法により求めたパラメータから，元のレノグラムを再現することができる．式(1), (3)の微分方程式は Runge Kutta 法により数値的に解くことにする．ただし，初期値は  $t=0$  のとき  $r(0) = C_A - G$  とし， $t$  のきざみ幅は 0.1,  $t$  の最終値は 14.5 とする．

正常と診断されたレノグラムの 1 例より各パラメータを求め ( $\tau = 2.3$ ,  $C_A - G = 26 (\times 300 \text{ カウント})$  : 以下同様),  $C_1 = 1.3481$ ,  $C_2 = 0.0129$ ,  $C_3 = -0.1604$ ], 上述の方法で元のレノグラムを再現したものが Fig. 3 である．ただし，膀胱 RI 曲線は式(3)の右辺第 2 項より

$$\frac{1}{2} \cdot \frac{db}{dt} = C_2 \{r(t)\}^2 + C_3 r(t) \quad (7)$$

として，他の曲線と同じ方法で求めたものである．式(7)の左辺の定数  $1/2$  は左右の腎臓からの排泄を加え合わせることを意味している．なお，Fig. 1 がここで用いた症例の元のレノグラムを表わしている．記録されたレノグラムと計算によって求めた曲線との間の相関係数は  $0.992 (P < 0.005)$  ときわめて高い値であった．

#### 5. モデルの検討

レノグラムより種々のパラメータを計測し定量化を行なう際，最も問題となることは，様々の要因，たとえばコリメータの当て方や試薬の投与量などにより計数率が異なってしまうことである．そのため，曲線の高さに関する計測値がかならずしもそのまま腎機能を表わしてはいないことになる．そこで，レノグラムの型（腎機能の程度）とは無関係に計数率を補正する scale factor<sup>12)</sup> が必要となる．

$T_A$  が腎機能とは有意の相関を持たないことはすでに述べた．一方，34例の正常レノグラムにつ

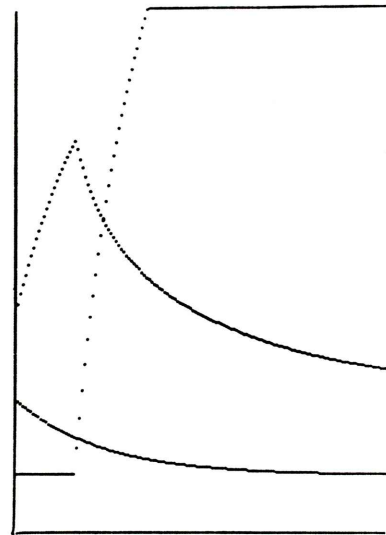
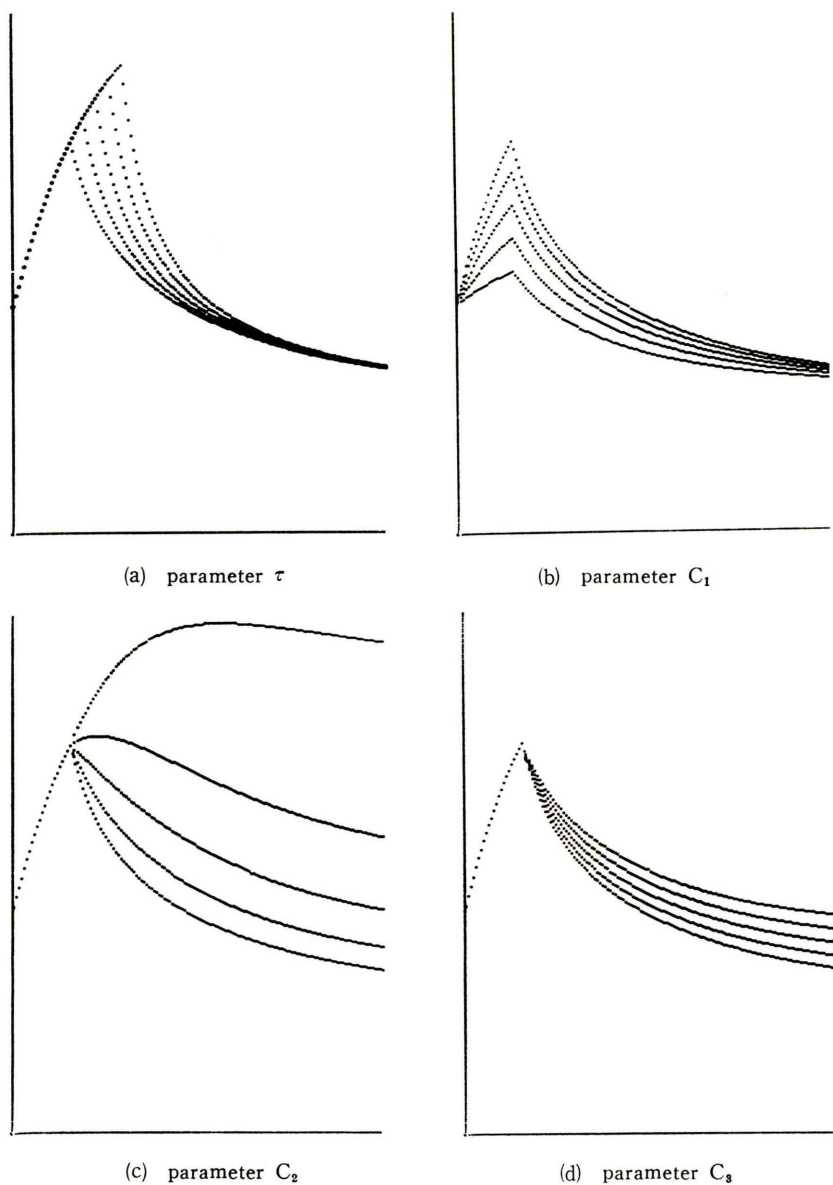


Fig. 3 Computer simulation of a normal renogram.

いて  $C_A$  と  $C_B$  (最大カウント) との間の相関係数を求めたところ， $0.823 (P < 0.001)$  と高い相関が認められた．したがって，2節で述べたパラメータ  $C_A - G$  が scale factor としても有用であることがわかった．

次に心臓 RI 曲線の持つ意義について考える．心臓 RI 曲線は，本研究では単に腎臓への入力の規定するものとしてだけ利用しているが，腎機能の低下があれば当然血中を再循環する RI 量が増加し，RI 曲線の減衰が遅くなると考えられる．そこで，心臓 RI 曲線を表わす指数関数 [式(4)] における  $\mu$  と  $\nu$  の値が腎機能とどのような関係にあるかを調べてみた．つまり，腎機能が正常のレノグラム18例と腎機能が極端に低い症例のレノグラム (高度機能障害型) 7例の心臓 RI 曲線より  $\mu$  と  $\nu$  の値を求め，両群の差について検定を行なった．その結果， $\mu$  と  $\nu$  のいずれも正常群と腎機能低下群との間で有意の差 ( $P < 0.01$ ) が認められた．心臓 RI 曲線自体が腎機能に関する情報を重複して含んでいることは明らかであるが，この点に関しては後でまた言及する．

モデルの中心となるのは4つのパラメータ ( $\tau$ ,  $C_1$ ,  $C_2$ ,  $C_3$ ) である．これらのパラメータがレノグラムのパターンとどのように関係しているかを



**Fig. 4** Relation between each parameter and renogram pattern. See text for further discussion.

知るために、種々の条件でシミュレーション（模擬実験）を行なった。

シミュレーションはすべて Fig. 3 で示したレノグラム（データ）をもとに、4つのパラメータ中3つを固定したまま残りの1つだけを一定の幅で変化させながら各5回ずつ行なった。

Fig. 4-(a) はパラメータ  $\tau$  だけを変化させた場合である。最下段の曲線が Fig. 3 で示した例と同じ条件（ $\tau=2.3$ ）で、以下順に  $\tau=2.8, 3.3, 3.8, 4.3$  として求めたものである。Fig. 4-(b) はパラメータ  $C_1$  だけを変化させた場合である。最上段の曲線が Fig. 3 と同じ条件（ $C_1=1.3481$ ）で、

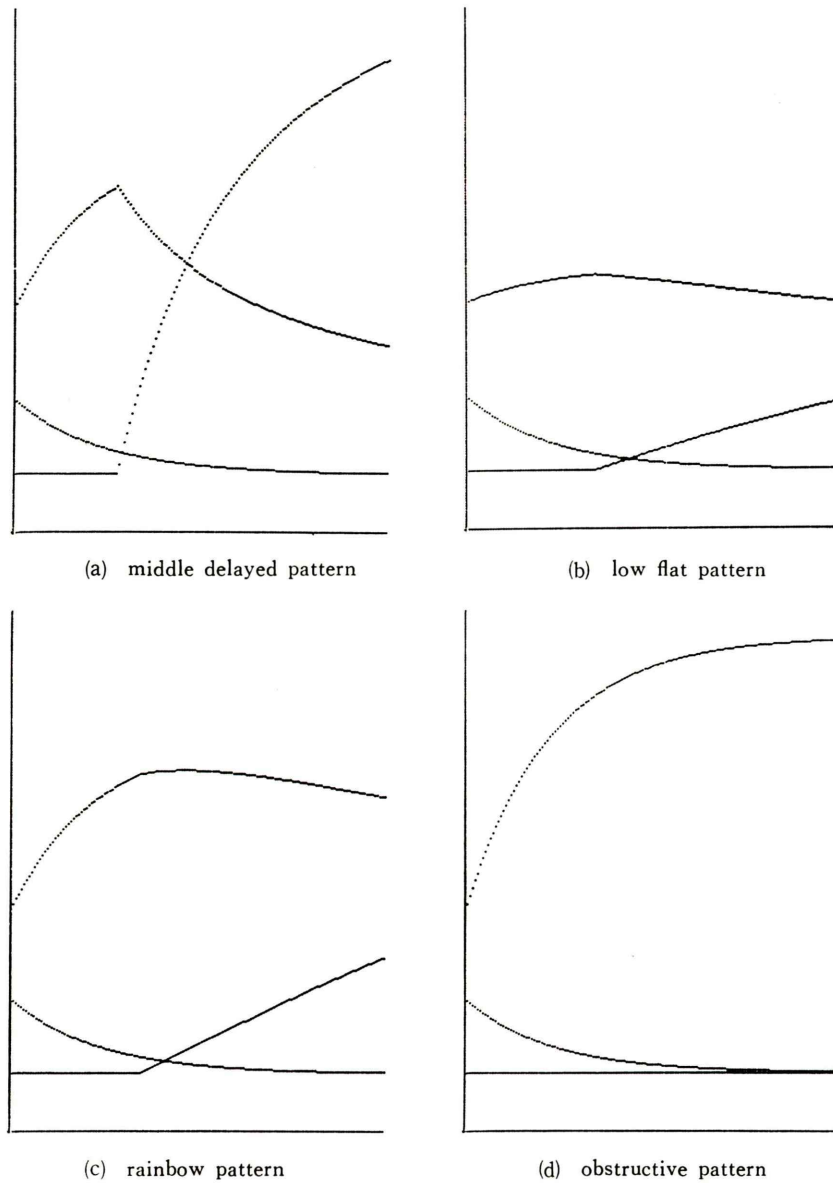


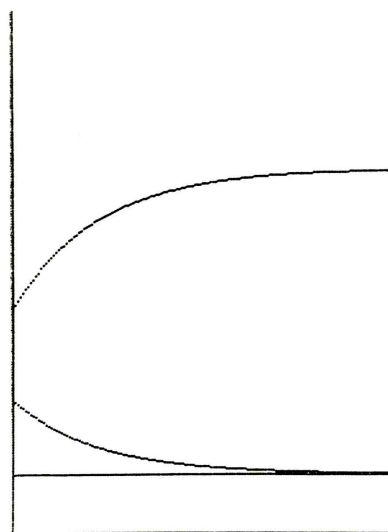
Fig. 5 Computer simulations of five renogram types.

以下  $C_1 \times 0.8$ ,  $C_1 \times 0.6$ ,  $C_1 \times 0.4$ ,  $C_1 \times 0.2$  とした。Fig. 4-(c) はパラメータ  $C_2$  だけを変化させた場合である。最下段の曲線が Fig. 3 と同じ条件 ( $C_2 = 0.0129$ ) で、以下  $C_2 \times 0.8$ ,  $C_2 \times 0.6$ ,  $C_2 \times 0.4$ ,  $C_2 \times 0.2$  とした。Fig. 4-(d) はパラメータ  $C_3$  だけを変化させた場合である。最下段の曲線が Fig.

3 と同じ条件 ( $C_3 = -0.1604$ ) で、以下  $C_3 \times 1.2$ ,  $C_3 \times 1.4$ ,  $C_3 \times 1.6$ ,  $C_3 \times 1.8$  とした。

もちろん実際のレノグラムでは、各パラメータ間にそれぞれなんらかの相関があり互に無関係には変動しない。そこで、4つのパラメータに同時にそれぞれ適当な値を与えて、臨床上経験する





(e) obstructive pattern

さまざまなレノグラムの型のシミュレーションを行なってみた。Fig. 5-(a) はM型(中等度機能低下型)のレノグラムを模擬したもので、 $\tau=4$ とし、 $C_1$ ,  $C_2$ ,  $C_3$  はともに Fig. 3 で示した例の0.5倍の値としたものである。Fig. 5-(b) はL型(高度機能障害型)のレノグラムを模擬したもので、 $\tau=5$ ,  $C_1$ ,  $C_2$ ,  $C_3$  はともに Fig. 3 で示した例の0.1倍の値としている。Fig. 5-(c) はR型のレノグラムを模擬したもので、 $\tau=5$ ,  $C_1$ ,  $C_2$ ,  $C_3$  は Fig. 3 で示した例のそれぞれ0.5倍, 0.05倍, 0.05倍としたものである。同図は、レノグラムの最高カウントを示す時点が膀胱 RI 曲線の立上りより遅れるという現象をよく表わしている。Fig. 5-(d), (e) はいずれもO型(下部尿路系の閉塞を示す)のレノグラムを模擬したものである。両者ともに  $\tau=2.3$ ,  $C_2=C_3=0$  とし、 $C_1$  について前者は Fig. 3 で示した例の0.8倍、後者は0.4倍としたものである。同じO型のレノグラムでありながらA点からB点までの区間の立上り方が大きく異なっている例は臨床的にもよく経験するが、両者の違いをパラメータ  $C_1$  の差違として表わしうることがこのシミュレーションからわかる。

一連のシミュレーションにより、本研究で与え

**Table 1** Means and SD of five parameter values (normal pattern).

Parameter	Mean $\pm$ SD
$\tau$	$2.27 \pm 0.60$
$C_{A-G}$	$30.35 \pm 5.22$
$C_1$	$1.0967 \pm 0.3040$
$C_2$	$0.0093 \pm 0.0041$
$C_3$	$-0.1136 \pm 0.0827$

たモデルはあらゆる型のレノグラムを表現しうることが証明されたと考えられる。

なお、正常と診断された34例のレノグラムより求めた5つのパラメータの平均値と標準偏差を Table 1 に示す。

#### IV. 腎機能評価

##### 1. パラメータの選択

本章ではレノグラムから求めたパラメータで腎臓の各種の機能を評価する方法について述べる。

本法によって得られる各パラメータには、幾つかの腎機能に関与する因子がそれぞれ重複して含まれていると考えられ、パラメータを個別に評価してもレノグラムの情報を十分に利用したことにはならない。そこで多変量解析の1つである重回帰分析<sup>17), 18)</sup>を用い、レノグラムの各計測値から他の腎機能検査値を計算するための線形重回帰式(以下重回帰式と呼ぶ)を求めることにした。

レノグラムから求めたパラメータを  $\mathbf{x} = \{x_1, x_2, \dots, x_p\}$  とし、推定する検査値を  $y$  とすると重回帰式は、

$$y = w_0 + w_1 x_1 + w_2 x_2 + \dots + w_p x_p \dots (8)$$

と表わすことができる。ここに、 $y$  は目的変数、 $\mathbf{x}$  は説明変数、 $\mathbf{w} = \{w_0, w_1, w_2, \dots, w_p\}$  は偏重回帰係数と呼ばれる。

レノグラムを合成するためには、膀胱 RI 曲線から得られるパラメータ  $\tau$ 、レノグラムから得られるパラメータ  $C_{A-G}$ ,  $C_1$ ,  $C_2$ ,  $C_3$  と、心臓 RI 曲線  $h(t)$  を必要とした。しかし、すでに述べたように心臓 RI 曲線には腎機能に関する情報が重複して含まれていると考えられるため、説明変数



**Table 2** Correlation matrix of the predictor variables.

	$\tau$	C <sub>A-G</sub>	C <sub>1</sub>	C <sub>2</sub>	C <sub>3</sub>
$\tau$	1.0000	0.1110	-0.3674	-0.5535	0.3559
C <sub>A-G</sub>		1.0000	0.2787	-0.0915	0.1860
C <sub>1</sub>			1.0000	0.3748	-0.3001
C <sub>2</sub>				1.0000	-0.8474
C <sub>3</sub>					1.0000

の8項目を選びそれぞれ重回帰分析を行なった。分析には38例の患者データを無作為に選び用いた。これらの目的変数と説明変数との間の相関係数をTable 3に示す。

分析の結果、寄与率が有意（説明変数として指定したパラメータ全部が目的変数の推定に役立つ）であったのは、PSP 15分值、GFR、BUN、最高血圧の4項目であった（ $P<0.01$ ）。残りの4項目について、変数減少法で説明変数を4つに減らし分析を行なったところ、RPF、最低血圧の2

**Table 3** Correlation coefficients between the predictor variables and the criterion variables.

	Urinalysis values		PSP(15')	GFR	RPF	BUN	Blood pressure	
	Specific gravity	Concentration test					systolic	diastolic
$\tau$	-0.2815	-0.2334	-0.2298	-0.4591	-0.2533	0.6050	0.6763	0.5442
C <sub>A-G</sub>	0.3569	0.2287	0.0108	0.3081	0.5229	-0.3080	-0.0583	-0.1722
C <sub>1</sub>	0.2815	0.1502	0.3787	0.2928	0.2859	-0.4702	-0.2183	-0.3550
C <sub>2</sub>	0.3605	0.1037	0.0432	0.0169	0.1066	-0.4565	-0.1945	-0.3505
C <sub>3</sub>	-0.3999	0.0700	0.2166	0.3550	0.1035	0.1173	-0.0814	0.1883

**Table 4** Results of multiple regression analysis.

	Standard regression coefficient					Multiple correlation
	w <sub>1</sub> *	w <sub>2</sub> *	w <sub>3</sub> *	w <sub>4</sub> *	w <sub>5</sub> *	
PSP (15')	-0.0119	-0.2151	0.4368	0.7424	1.0048	0.6446
GFR	-0.2692	0.2306	0.1627	0.3858	0.6192	0.6036
RPF	-0.1228	0.4289	0.1351	0.2739	0.3810	0.5648
BUN	0.2851	0.0338	-0.2867	-0.6927	-0.6552	0.7324
BP (systolic)	0.4349	0.0579	0.2234	-0.2703	-0.2901	0.4367
BP (diastolic)	0.4816	-0.0922	0.1717	-0.1391	-0.1123	0.4847

としては、C<sub>A-G</sub>、C<sub>1</sub>、C<sub>2</sub>、C<sub>3</sub>だけを用いることにした。

## 2. 重回帰分析と重回帰式

説明変数として用いる5つのパラメータの相関行列をTable 2に示す。 $\tau$ とC<sub>1</sub>、 $\tau$ とC<sub>2</sub>、 $\tau$ とC<sub>3</sub>、C<sub>1</sub>とC<sub>2</sub>、C<sub>2</sub>とC<sub>3</sub>の間で有意の相関（ $P<0.05$ ）が認められる。

目的変数としては尿比重、濃縮試験、PSP（15分值）、GFR、RPF、BUN、最高血圧、最低血圧

項目も有意となった（ $P<0.05$ ）。このことは、レノグラムから6項目の検査値を推定できる可能性のあることを示している。そこで今求めた重回帰式が一般的に有効であるか否か（不偏性）を確認するため、先に用いた症例とは別の64例（external samples）を選び、各検査値を計算によって求めてみた。その結果、計算値と実際の検査値との間の相関係数（重相関係数）が有意であったのは、PSP 15分值とBUNの2項目であった（ $P<0.01$ ）。

他の4項目については、計算値と実測値がよく一致した群と一致しなかった群の階層を分けるための適当な因子を見つけることができなかった。重相関係数が有意とならなかった4項目については、先に選んだ38例と後の64例を合わせた全データから重回帰式を求めなおしたが、いずれも寄与率は再び有意( $P < 0.01$ )となった。

6項目の検査値を計算するための重回帰式は最終的に、

PSP 15 分値：

$$y = 12.3376 - 0.1127x_1 - 0.3275x_2 + 23.9883x_3 + 2040.0588x_4 + 87.9650x_5$$

GFR：

$$y = 75.4604 - 7.5375x_1 + 1.0810x_2 + 15.7276x_3 + 2540.5162x_4 + 169.0180x_5$$

RPF：

$$y = 154.1609 - 17.5843x_1 + 9.8984x_2 + 61.8644x_3 + 8482.3722x_4 + 507.5785x_5$$

BUN：

$$y = 21.5270 + 2.2920x_1 + 0.0387x_2 - 12.0140x_3 - 1237.3980x_4 - 45.3190x_5$$

最高血圧：

$$y = 94.5554 + 4.8202x_1 + 0.1026x_2 + 10.4558x_3 - 698.4747x_4 - 33.4872x_5$$

最低血圧：

$$y = 50.7687 + 5.0548x_1 - 0.1547x_2 + 7.6118x_3 - 340.3605x_4 - 12.2838x_5$$

となった。ただし、 $\{x_1, x_2, \dots, x_5\}$ はそれぞれ  $\tau$ ,  $C_A - G$ ,  $C_1$ ,  $C_2$ ,  $C_3$  の値である。各目的変数別の標準偏回帰係数  $\{w_1^*, w_2^*, \dots, w_5^*\}$  と重相関係数は Table 4 にまとめて示す。レノグラムから求めたパラメータを各重回帰式の  $x$  に代入すれば、6項目の検査値が計算できることになる。

## V. 考 察

本論文の前半では、レノグラムを数式でモデル化することにより曲線の持つ情報を5つのパラメータに集約できることを述べた。そして、多変量解析を適用することによりこれらパラメータの持

つ情報を臨床的に十分利用できることを示した。

Table 4 に示されている標準偏回帰係数は、分析に用いる各変数を正規化(平均値 0, 分散 1)してから求めた偏回帰係数で、各データの測定単位とは無関係にその評価を行なうことができる。したがって、この値は各説明変数が目的変数の算出に与える影響の割合を示す一種の重みとみることができる。レノグラムから求めた同一のパラメータであっても、目的変数により当然その重みは異なってくる。ただし、重回帰分析は、説明変数として指定したパラメータの全体から目的変数をどれくらいよく計算できるかを検定する方法であって、個々の偏回帰係数や標準偏回帰係数の値の大小がそのまま目的変数への寄与率を示すものではない。

一方、説明変数として選んだ5つのパラメータはかならずしも各目的変数と線形関係にあるとは限らず、一律に線形項として取扱うことに問題があり検討の余地が残されている。

本文はレノグラムの定量化の方法についてだけ述べたものである。現在、本法の臨床的意義について検討中であり、その成績については後日報告の予定である。

## VI. 結 語

無侵襲生体計測法としてすぐれたレノグラムの定量的評価を目標に、その曲線から他の幾つかの腎機能検査値を計算するための線形重回帰式を作製する方法を述べた。レノグラムを数値化するに当っては、新たに腎臓の排泄機構を考慮した数式モデルを構成した。このモデルは5つのパラメータを含んでおり、あらゆる型のレノグラムを再現することができる。また逆に実際のレノグラムから5つのパラメータを計測することができる。

レノグラムから求めたパラメータとレノグラム以外の幾つかの腎機能検査値について重回帰分析を行なった結果、PSP 15 分値, GFR, RPF, BUN, 最高血圧, 最低血圧の6項目の検査値を統計学的に推定しうることがわかった。レノグラム検査から多くの腎機能検査値を推定できることの意義は

臨床上きわめて大きいものと思われる。

# 文 献

- 1) 金井泉, 金井正光: 臨床検査法提要, 金原出版(株), 東京, 1968
- 2) Krueger RP, Sanders AP, DeMaria W, et al: Analysis of the radio-renalogram curve. *Am J Roent* **86**: 819-822, 1961
- 3) Johnston JH, and Irving IM: Experiences with radioisotope renography in children. *Arch Dis Childh* **42**: 583-591, 1967
- 4) Britton KE, and Brown NTG: Clinical Renography, Lloyd Luke, 1971
- 5) 岡田敏夫: レノグラム・シンチグラム, 現代小児科学大系'73-b, 中山書店, 東京, 1973, p 380
- 6) 岡田敏夫, 雅楽川隆: 小児科領域に於けるレノグラム, 小児科 **8**: 671-683, 1967
- 7) 岡田正彦: "LEARNING MACHINE" によるレノグラムパターン認識, 医用電子と生体工学 **12**: 60-68, 1974
- 8) Blafox MD, Orvis AL and Owen CA: A compartment analysis of the radiorenogram and distribution of  $^{131}\text{I}$  hippuran in dogs. *Am J Physio* **204**: 1059-1064, 1963
- 9) Coe FL, and Burke G: A theoretical approach to the  $^{131}\text{I}$ hippuran renogram. *J Nucl Med* **5**: 555-561, 1964
- 10) Horgan JE, Mead RE, Madden JA, et al: Digital computer simulation study of the radio-hippuran renogram. *Int J Appl Radiat* **18**: 797-808, 1967
- 11) 木下勝弘, 大森晴史: レノグラム曲線の自動解析について, 第11回日本核医学会総会シンポジウム「腎疾患診断における RI の利用」, 1971, p 42-46
- 12) 古川俊之, 稲田紘, 梶谷文彦 他: ガンマ関数によるレノグラム解析. *総合臨床* **20**: 1721-1727, 1971
- 13) 平川顕名, 上山秀麿, 桑原道義: レノグラムのアナログシミュレーション. *総合臨床* **20**: 1706-1720, 1971
- 14) Bellina V, and Barbina V: A computer program for automatic recording and processing of renograms. *Computer Programs in Biomedicine* **4**: 121-136, 1975
- 15) 雅楽川隆: 小児のラジオアイソトープレノグラム. *新潟医学会雑誌* **83**: 272-298, 1969
- 16) Defares JG, and Sneddon IN: 医学生物学のための数学, 朝倉書店, 東京, 1965
- 17) 奥野忠一, 久米均, 芳賀敏郎 他: 多変量解析法, 日科技連出版社, 東京, 1971, p 25-157
- 18) Hoel PG: Introduction to Mathematical Statistics, John Wiley & Sons Inc, New York, 1971, p 174



## Summary

### **A Method to Estimate Renal Function with a Digital Computer Model of the Radioisotope Renogram**

Toshio OKADA

*Department of Pediatrics, Niigata University School of Medicine*

Masahiko OKADA

*Department of Neurophysiology, Brain Research Institute, Niigata University*

A method to estimate the values of several renal function tests from the renogram has been developed. In order to quantify the renogram, a mathematical model of the renogram based upon physiological system of the kidney was developed. This model is chiefly composed of several differential equations which contain 5 parameters. Computer simulations were done so as to make sure of the property of the model, changing each one of 5 parameters. The model successfully simulates every pattern of the renogram. It was proved that the characteristics of the renogram could be summarized to 5 parameters. Each parameter value can be measured from tracings (radioactivity)

recorded by counters directed at each kidney and the bladder.

It is difficult to interpret the physiological meaning of each parameter. So we tried to estimate the values of several renal function tests from 5 parameter values applying the multivariate analysis (multiple regression).

The analyses were performed in 102 cases. 6 linear predicting functions were gotten ( $p < 0.01$ ). These equations made it possible to compute the values of 6 renal function tests, i. e., a PSP-test, a glomerular filtration rate, a effective renal plasma flow, blood urea nitrogen, systolic blood pressure and diastolic blood pressure from the renogram.