

## 尿中逸脱酵素・蛋白に関する研究

第4報：腎機能障害を有する高齢者におよぼす  
非イオン性造影剤の影響について

大阪市立大学医学部泌尿器科学教室（主任：岸本武利教授）

福井 淳一，安本 亮二，岸本 武利

ベルランド病院泌尿器科（部長：小早川 等）

小 早 川 等

府中病院泌尿器科（部長：西尾正一）

後藤 毅，江口 次郎，井関 達男，西尾 正一

### STUDY ON FREE ENZYMES AND PROTEINS IN THE URINE REPORT IV: THE EFFECTS OF IOHEXOL ON ELDERLY PATIENTS WITH RENAL FUNCTION DISORDER

Junichi Fukui, Ryoji Yasumoto and Taketoshi Kishimoto

*From the Department of Urology, Osaka City University*

Hitoshi Kobayakawa

*From the Department of Urology, Belland Hospital*

Tsuyoshi Gotou, Jirou Eguchi, Tatsuo Iseki and Shoichi Nishio

*From the Department of Urology, Fuchu Hospital*

We assessed the nephrotoxicity of a non-ionic contrast medium, Iohexol, in 18 elderly patients. They were divided into two groups. Group 1 consisted of 12 patients with glomerular flow rate (GFR) above 60 ml/min/1.73 m<sup>2</sup> (range 69~136; average 96) and group 2 consisted of 6 patients with GFR below 60 ml/min/1.73 m<sup>2</sup> (range 38~59; average 49). Urine samples, collected before, immediately after, and on the third and sixth days after drip infused pyeloureterography (DIP) were analyzed for  $\gamma$ -glutamyl transpeptidase ( $\gamma$ -GTP), N-acetyl- $\beta$ -D-glucosaminidase (NAG),  $\beta_2$ -microglobulin ( $\beta_2$ -MG) and albumin. In group 1, immediately after DIP, the urinary excretion of albumin,  $\gamma$ -GTP and NAG were significantly increased ( $p < 0.01$ ,  $p < 0.01$ ,  $p < 0.01$ ). In group 2, immediately after DIP, the urinary excretion of  $\gamma$ -GTP and  $\beta_2$ -MG were significantly increased ( $p < 0.01$ ,  $p < 0.1$ ). The  $\gamma$ -GTP and NAG values in both groups suggest that the damage of proximal tubules cells will not continue for more than 4 days. However, as for the reabsorption of  $\beta_2$ -MG on proximal tubules, in group 2 the value did not return to the pre DIP level until 6 days after DIP. We believe it is important to postpone injection of non-ionic contrast medium within 6 days of its last usage.

(Acta Urol. Jpn. 40 : 549-553, 1994)

**Key words:** Urinary enzyme and protein, Non-ionic contrast medium, Iohexol

#### 緒 言

非イオン性造影剤の使用により尿中逸脱酵素および尿中微量蛋白の尿中排泄量は造影後一過性に増加すると報告されている。

これまで検討された対象の多くは、腎機能についてみれば血清 Cr 値が正常であり腎機能の予備力は比較的良好な症例と考えられる。しかし泌尿器科領域に限らず、臨床的に造影検査の頻度については、加齢による腎機能低下を認める高齢者において比較的高い。こ

のため適応の限界と考えられる軽度腎機能障害の症例を含め、高齢者に対する造影剤の影響を検討する必要がある。今回私たちは腎機能の異なる2群の高齢者について造影前後数日間に推移する腎機能障害の程度を検討するため、尿中逸脱酵素および尿中微量蛋白の変動を調べ、若干の文献的考察を加えた。

### 対象および方法

対象として、1991年11月以降2カ月間に当院泌尿器科外来を受診した55歳以上の尿潜血反応陽性者のうち静脈性尿路造影を施行した症例を検討した。これらのうち造影剤テストで異常所見を認めた症例、高度の腎および心肺障害を有する症例、腎機能に影響する薬剤を使用中の症例、カテーテル留置症例、残尿を認める症例、1週間以内に造影剤を使用した症例などを除外したところ、対象は18例であった。造影前のGFR (ml/min/1.73 m<sup>2</sup>) をWibell<sup>1)</sup>の式、 $\log s\text{-Cr} = -0.70 \log \text{GFR} + 1.31$ ,  $\log \beta_2\text{-MG} = -0.89 \log \text{GFR} + 2.0$ , (s-Cr: mg/dl,  $\beta_2\text{-MG}$ : mg/l) に従って算出し、より低い値を採用した。計算の結果、GFR値60以上を正常腎機能群(以下正常腎) GFR値60未満を腎機能障害群(以下障害群)とし2群に分類した。造影剤は非イオン性造影剤 Iohexol (ヨード濃度 300mgI/ml) を使用したうえ総投与量 100ml を毎分約 10ml の滴下速度にて点滴静注した。なお検査当日は朝食以降の水分を制限した。

造影剤の尿中逸脱酵素・尿中微量蛋白への影響を検討するため、造影前ならびに造影直後・造影後4日目・造影後6日目の部分尿をそれぞれ採取した。近位尿細管細胞内の lysosomal enzyme の指標として N-acetyl- $\beta$ -D-glucosaminidase (NAG U/l, MCP-比色法) を、近位尿細管刷子縁酵素の指標として  $\gamma$ -glutamyl transpeptidase ( $\gamma$ -GTP IU/l, L- $\gamma$ -グルタミン-3-カルボキシ-4-ニトロアニリド基質を用いた rate assay), 近位尿細管性蛋白尿の指標として  $\beta_2$ -microglobulin ( $\beta_2$ -MG  $\mu$ g/ml, RIA2 抗体法) を、糸球体濾過能の指標として albumin (ALB  $\mu$ g/ml, RIA2 抗体法) をそれぞれ測定し、これらについては同時に測定した尿中 creatinine (uCr mg/dl, アルカリピクリン酸法) にて除した比の値を求めた。また推計学的検討には Wilcoxon t 検定法を用いた。

### 結 果

#### 1. 対象群の背景について

対象群18症例の内訳は男性11症例女性7症例であり年齢分布は55歳~83歳(平均68.1歳)であった。対象

Table 1. 対象群の比較

	腎機能正常群 (GFR60 $\leq$ )	腎機能障害群 (GFR60 $>$ )
症例数	12例	6例
男/女	9/3	2/4
平均年齢	67.3(55~83)	69.8(59~81)
平均 GFR*	96 (69~136)	49 (38~59)
平均 s-Cr*	0.9 (0.5~1.6)	1.1 (0.6~1.8)
平均 $\beta_2$ -MG*	1.6 (1.3~2.0)	2.8 (2.1~3.4)

GFR (ml/min/1.73 m<sup>2</sup>), s-Cr (mg/dl),  $\beta_2$ -MG (mg/l)

\* p<0.01

群18例は、算出した GFR の結果に従い正常群12例と障害群6例に分類された。

造影前の腎機能状態を Table 1 に示した。血清 Cr・血中  $\beta_2$ -MG・GFR について両群間でそれぞれ有意差を認めた

#### 2. 尿中逸脱酵素・尿中微量蛋白の変動について

##### 1) 尿中 $\gamma$ -GTP について (Fig. 1)

尿中  $\gamma$ -GTP 排泄量は両群いずれも造影前と比べて造影直後に有意に上昇したが、造影後4日目以降は正常化した。また造影後4日目については両群間で有意差は認めなかった。尿中  $\gamma$ -GTP への影響は両群ともに造影直後から造影後4日目までの一過性に認められた。

##### 2) 尿中 NAG について (Fig. 2)

正常群の尿中 NAG 排泄量は造影前と比べて造影直後に有意に増加したが、造影後4日目以降に正常化した。障害群では本来の腎機能のため検査前値が高く、造影前後の有意な変動は認めなかった。両群間で検査結果を比較したところ、造影前では有意差が認められたが、造影直後では認められなかった。

##### 3) 尿中 $\beta_2$ -MG について (Fig. 3)

正常群の尿中  $\beta_2$ -MG 排泄量はほぼ一定であり、近位尿細管  $\beta_2$ -MG 再吸収能は造影後6日目まで正常範囲に保たれていた。これに対し障害群では、造影直後から造影後4日目まで排泄増加の傾向が一過性に認められたが、造影前と比べて有意差は認めなかった。とくに造影後4日目についてみると障害群では正常群よりも再吸収能への影響が示唆された。

##### 4) 尿中アルブミンについて (Fig. 4)

正常群の尿中排泄量は造影前と比べて造影直後に有意に増加したが、造影後4日目以降は正常化した。これに対し障害群では本来の糸球体濾過能障害のためか全般的に尿中排泄が増加し、明らかな変動は認めなかった。

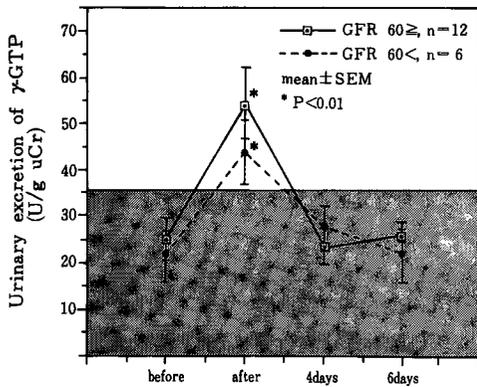


Fig. 1. Urinary excretion of  $\gamma$ -GTP (unit of activity/g creatinine) before and after urography ■ normal range

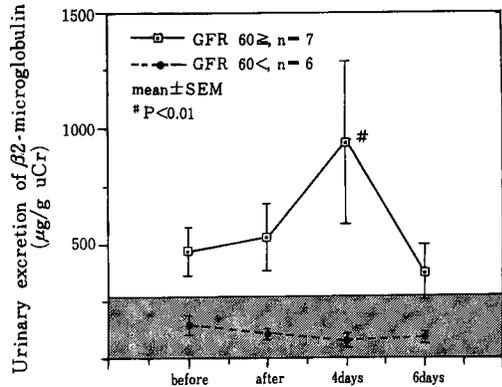


Fig. 3. Urinary excretion of  $\beta_2$ -microglobulin ( $\mu\text{g/g}$  creatinine) before and after urography ■ normal range

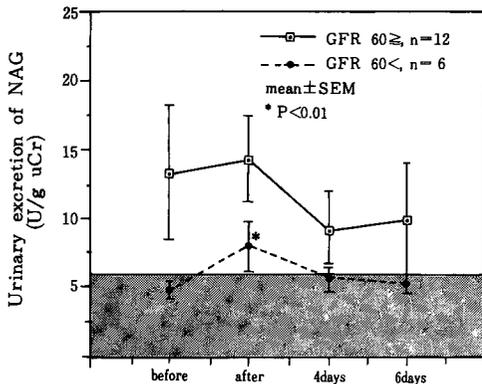


Fig. 2. Urinary excretion of NAG (unit of activity/g creatinine) before and after urography ■ normal range

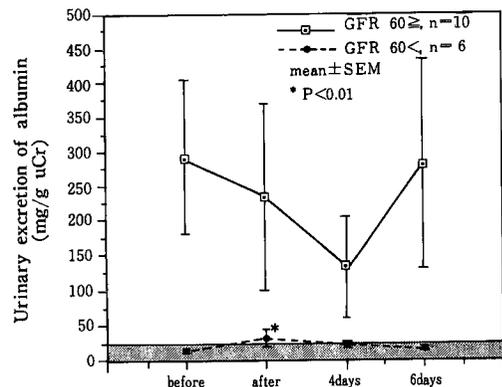


Fig. 4. Urinary excretion of albumin (mg/g creatinine) before and after urography ■ normal range

### 考 察

非イオン性造影剤による尿中逸脱酵素および尿中微量蛋白の尿中排泄に与える影響については、今回私たちが調べたかぎり1986年以降6文献<sup>2-7)</sup>であり、これら造影剤の内訳は Iohexol が4文献<sup>2-5)</sup>, Iopamidol が2文献<sup>6,7)</sup>であった。

以上6文献にて検討された対象群の腎機能について調べたところ、全体の2/3に当たる4文献<sup>2-4,7)</sup>までが血清 Cr 正常症例を対象にしていた。しかし一般に高齢者の腎機能を評価する際の問題として、高齢者では全身の筋肉量が低下しているため、たとえ血清 Cr が正常値であっても血中  $\beta_2$ -MG が軽度高値を示し何らかの腎機能障害が示唆されることが知られている。先述した4文献<sup>2-4,7)</sup>では腎機能評価の基準として血清 Cr 値のみによる評価がなされたが、今回私たちが

Wibell ら<sup>1)</sup>の式を用いて GFR を算出したことで対象群の腎機能についてより正確な評価がえられたと思われた。

また造影後の経過観察期間について調べたところ Donadio<sup>5)</sup>は造影後5日目まで、Stacul<sup>7)</sup>は造影後3日目までを考慮したが、その他4文献<sup>2-4,6)</sup>では造影直後または造影後1日目までの検討であった。今回私たちが造影直後のほかに造影後4日目および6日目についても経過観察し、尿中逸脱の変化を検討した。

つぎに私たちの結果を述べ、若干の文献的考察を加える。まず近位尿細管細胞障害について尿中  $\gamma$ -GTP および尿中 NAG の結果より述べる。今回の尿中  $\gamma$ -GTP 排泄量の結果から、近位尿細管刷子縁は GFR に関係なく造影直後に最も障害されていたが、そのピークは造影後4日間以内であった。また尿中 NAG 排泄量の結果からは、正常群は造影直後に有意

に障害されたが、障害群では有意な変化を認めなかった。従って造影剤による近位尿細管上皮細胞障害は、造影後4日以内には軽快すると考えられた。この点について私たちの結果と他の文献を比較した。先述したように造影後6日目までを比較できる文献は尿中 $\gamma$ -GTPおよび尿中NAGのいずれについても認められず、文献的には造影直後または造影後1日目までについて報告されていた。尿中 $\gamma$ -GTP排泄については4文献<sup>2,3,5,6</sup>で検討され、このうち安本ら<sup>2</sup>、菅谷ら<sup>3</sup>は造影直後に尿中排泄が有意に増加するとし、Donadioら<sup>5</sup>、Cavaliereら<sup>6</sup>は造影後1日目に有意に増加するとした。また尿中NAG排泄については5文献<sup>2-6</sup>で検討され、このうち安本ら<sup>2</sup>、永野ら<sup>4</sup>、Donadioら<sup>5</sup>は造影後1日目に尿中排泄が有意に増加するとし、菅谷ら<sup>3</sup>、Cavaliereら<sup>6</sup>は有意差を認めないとした。

つきに近位尿細管の $\beta_2$ -MG再吸収能については、正常群において有意な変化は認められなかったが障害群では造影直後から造影後4日目までの一過性に尿中排泄量が低下の傾向を示した。 $\beta_2$ -MG再吸収能に代表される近位尿細管機能は造影後4日目以降6日目以内であっても依然機能障害が継続していた。ところで先述した尿中逸脱酵素の結果から近位尿細管上皮細胞障害の程度については造影後4日目には軽快していると考えられた。したがって細胞障害が軽快した後でも、細胞機能が回復するまでにはさらに数日間が必要とされると考えられ、造影剤を短期間に繰り返し使用する際の注意すべき点であると思われる。これまで $\beta_2$ -MG再吸収能について3文献<sup>2,3,7</sup>にて検討され、最近の本邦文献では腎機能正常症例を対象にした安本ら<sup>2</sup>は造影直後に有意差を認めなかったとし、60歳以上のCr正常症例を対象にした菅谷ら<sup>3</sup>らは造影直後に有意差を認めたとした。 $\beta_2$ -MG再吸収能に与える影響については、いまだ統一した見解がえられておらず高齢者の腎機能の問題を含め今後症例数を重ねて検討する必要があると思われる。尿中アルブミン排泄についても同様の結果であった。今回、正常群のみ造影直後に有意な尿中排泄増加を認めたが、障害群では有意差は認めなかった。そしてこれまでに3文献<sup>2,3,7</sup>で検討され、このうち安本ら<sup>2</sup>、菅谷ら<sup>3</sup>は有意差を認めなかったとしたが、Staculら<sup>7</sup>は有意差を認めたとした。

今回、高齢者でGFR35~60ml/minの腎機能状態時にみられた造影剤による近位尿細管障害や糸球体機能障害は造影後4日目まで一過性に認められたが持続的ではなかった。またこれまで報告されてきた腎機能正常症例に対して使用する場合と同様に臨床的に特記

すべき問題は認めなかった。しかし比較的短期間に異なった臓器に対して造影検査を繰り返す場合または同一臓器として腎に対しDIPと造影CTを施行する場合などには造影間隔を少なくとも6日以上あけた方が高齢者の腎機能予後にとって望ましいのではないかと思われた。

## 結 語

- 1) 55歳以上の尿潜血反応陽性者18名についてGFR 60ml/min以下の腎機能障害群とGFR 60ml/min以上の腎機能正常群の2群に分け、非イオン性造影剤IohexolによるDIP後の尿中 $\gamma$ -GTP、尿中NAG、尿中Alb、尿中 $\beta_2$ -MGの変動について検討した。
- 2) 尿中排泄が造影後有意に増加したのは、尿中 $\gamma$ -GTPについては両群とも、尿中NAGについては正常群のみ、尿中ALBは正常群のみであり、いずれも造影直後のみに認められた。また、近位尿細管 $\beta_2$ -MG再吸収能は障害群のみ造影4日目まで一過性に低下傾向を示したが、6日目には軽快していた。
- 3) 以上よりIohexolは、軽度腎機能障害を有する高齢者の近位尿細管および糸球体に対し一過性障害を起こした。短期間に連続使用する場合、造影間隔は少なくとも6日以上あけた方が腎機能の予後にとって望ましいと考えられた。

本論文の要旨は第35回日本腎臓学会総会において発表した。

## 文 献

- 1) Wibell L, Evrin P-E and Berggard I: Serum  $\beta_2$ -Microglobulin in renal disease. *Nephron* 10: 320-331, 1973
- 2) 安本亮二, 田中重人, 浅川正純, ほか: 尿中逸脱酵素。蛋白に関する研究, 第3報: 非イオン性造影剤の尿中逸脱酵素・蛋白に及ぼす影響について。泌尿紀要 35: 571-575, 1989
- 3) 菅谷公男, 西沢 理, 能登宏光, ほか: イオン性および非イオン性造影剤による静脈性尿路造影時の腎障害の比較検討。泌尿紀要 38: 767-773, 1992
- 4) 永野尚登, 出之畑一則, 森田立美, ほか: CT検査におけるイオヘキソールの腎機能に対する影響について。尿中 $\beta$ -N-acetyl-D-glucosaminidase活性を中心として。映像情報 Med 21: 44-49, 1989
- 5) Donadio C, Tramonti G, Giordani R, et al.: Effects on renal hemodynamics and tubular function of the contrast medium Iohexol in renal patients. *Ren Fail* 12: 141-146, 1990
- 6) Cavaliere G, Arrigo G, D'Amico G, et al.: Tubular nephrotoxicity after intravenous urography with ionic high-osmolal and non-ionic low-osmolal contrast media in patients

- with chronic renal insufficiency. *Nephron*  
**46**: 128-133, 1987
- 7) Stacul F, Carraro M, Magnaldi S, et al.:  
Contrast agent nephrotoxicity: comparison  
of ionic and nonionic contrast agents. *AJR*

**149**: 1287-1289, 1987

(Received on January 8, 1994)  
(Accepted on February 22, 1994)

(迅速掲載)