

## 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

大阪市立北市民病院泌尿器科（医長：安本亮二）

安本亮二，田中重人

大阪市立大学医学部泌尿器科学教室（主任：前川正信教授）

浅川正純，柿木 宏介，田部 茂，西阪 誠泰

森 勝志，井関 達男，和田 誠次，前川 正信

### STUDY ON URINARY SPLITTING ENZYMES AND PROTEINS

#### III. EFFECT OF NON-IONIC CONTRAST MEDIUM ON RENAL FUNCTION

Ryoji YASUMOTO and Shigeto TANAKA

*From the Department of Urology, Osaka Municipal Kita Citizen's Hospital*

Masazumi ASAKAWA, Kosuke KAKINOKI, Shigeru TANABE,

Nobuyasu NISHISAKA, Katushi MORI, Tatsuo ISEKI,

Seiji WADA and Masanobu MAEKAWA

*From the Department of Urology, Osaka City University Medical School*

Renal toxicity of non-ionic contrast medium (iohexol) for drip infused pyelography (DIP) was studied in a randomized trial of nine patients with normal renal function. Urine samples were collected before and immediately after DIP, and analyzed for albumin, an index of glomerular permeability;  $\gamma$ -glutamyl transpeptidase ( $\gamma$ -GTP), a brush-border enzyme; N-acetyl- $\beta$ -glucosaminidase (NAG), a lysosomal enzyme;  $\alpha$  1 microglobulin ( $\alpha$  1MG) and  $\beta$  2 microglobulin ( $\beta$  2MG), an index to tubular proteinuria; and creatinine. The urinary excretion of enzymes and proteins was compared with urinary creatinine. Urinary excretion of  $\gamma$ -GTP and NAG increased significantly ( $P < 0.001, 0.02$ ) after DIP. Urinary  $\alpha$  1MG and  $\beta$  2-MG did not change significantly. The change of urinary albumin was mild.

Our data suggest that non-ionic, low osmolal radiocontrast medium iohexol shows a lower renal tubular toxicity, and the brush-border enzyme  $\gamma$ -GTP and lysosomal enzyme NAG are considered as a good index for renal tubular damage.

(Acta Urol. Jpn. 35: 571-575, 1989)

**Key words:** Nephrotoxicity, Non-ionic contrast media, Drip infused pyelography, Urinary enzyme and protein

#### はじめに

尿路造影法は泌尿器科医にとって必要欠くべからざる方法である。しかしながら、検査対象となる症例の多くは程度の差はあるが腎機能に何等かの障害を持っていたり、また糖尿病などの合併症を有していたりすることが多い。最近、非イオン性造影剤が開発され尿路造影などに使用されるようになってきた<sup>1-3)</sup>。この造影剤は従来のもものと比べて、浸透圧が約半分と低

く、血管刺激性が少なく、中枢神経系や心血管系さらに腎機能への影響が少ないのが特色と言われている。

今回、通常行われている尿路造影法に非イオン性造影剤を用い、検査前後で尿中逸脱酵素・蛋白がどのような変化を示すのかについて検討を行った。

#### 対象ならびに方法

泌尿器科外来を受診した正常な腎機能を有する症例9例を対象とした。性、年齢についてみると男子4

名, 女子5名で, 年齢は52歳から75歳, 平均65歳であった. 血中クレアチニン値は0.4から1.1 mg/dl (平均0.7 mg/dl) であった.

造影方法は原則として, 検査当日は朝食を軽く済ますだけで飲水は制限せず, 昼食のみを摂取禁にして検査を行った. 検査時は少量の造影剤を注入し全身ならびに局所に異常のないことを確認したのち drip infused pyelography (DIP) を行った. 造影剤としては非イオン性造影剤 (iohexol) を用い, 注入スピード 10 ml/min. で注入した. 総投与量は一人当たり 100 ml, 体重 kg あたり 2.5 ml 以下であった.

造影剤の尿中逸脱酵素・蛋白への影響を検討するため, 検査前ならびに後の尿を採取し, 尿細管細胞の lysosomal enzyme の指標として N-acetyl- $\beta$ -D-glucosaminidase (NAG U/l: MCP-比色法) を, 尿細管細胞の brush-border enzyme 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), 尿細管性蛋白尿の指標として  $\alpha$ 1 microglobulin ( $\alpha$ 1MG mg/l: EIA 法) と  $\beta$ 2 microglobulin ( $\beta$ 2MG  $\mu$ g/ml: RIA2 抗体法) を, 糸球体での濾過機能の指標として albumin (Alb  $\mu$ g/ml RIA2 抗体法) をそれぞれ測定し, 同時に測定した creatinine (uCr mg/dl: アルカリピクリン酸法) にて除した比の値を用いて, paired t-test にて推計学的検討を行った.

## 結 果

造影前後での  $\gamma$ -GTP を調べた結果, 検査前値が  $2.47 \pm 1.26$  IU/g uCr (mean  $\pm$  S.E.M.), 後値が  $190.59 \pm 26.18$  IU/g uCr と明らかな統計学的有意差が観察された ( $P < 0.001$ ). NAG について見ると, 検査前が  $4.63 \pm 0.94$  U/g uCr, 後値が  $7.75 \pm 1.14$  U/g uCr と推計学的に有意差を見いだした ( $P < 0.02$ ).

しかし, 尿細管性蛋白尿の指標として  $\alpha$ 1MG と  $\beta$ 2MG を測定したところ, 前者では投与前後の値が  $3.68 \pm 0.75$  (mg/g uCr),  $3.48 \pm 0.69$ , 後者では検査前後の値がそれぞれ  $154.4 \pm 24.7$  ( $\mu$ g/g uCr),  $165.5 \pm 22.4$  と有意差を見いだせなかった.

一方, 糸球体での濾過機能の指標として Alb についても同様に,  $43.1 \pm 16.7$  (mg/g  $\mu$ Cr),  $66.0 \pm 29.6$  と検査後数値は増加傾向を示したが推計学的有意差はなかった. (Table 1.)

## 考 察

尿路造影は泌尿器科診療において必要不可欠の画像診断法のひとつであるといえる. その被検者のほとんどが尿路病変による腎後性障害や加齢や糖尿病の腎機能障害を併せもっていると考えられ, 腎糸球体機能だけでなく尿細管機能も併せて把握しておく必要がある. 前者についてはクレアチニン・クレアランスや血中  $\beta$ 2MG<sup>9)</sup> の測定, さらに尿中 Alb<sup>9)</sup> 測定によりそれを推測することが可能となってきている.

一方, 後者については近年著しい知識の蓄積が行われ, 尿中逸脱酵素・蛋白を測定することにより近位尿細管の機能を推測することができるようになった. すなわち, 尿細管細胞の lysosomal enzyme として NAG, LDH (lactate dehydrogenase),  $\beta$ -glucuronidase などが, brush-border enzyme として  $\gamma$ -GTP, AAP (alanine aminopeptidase) が, さらに尿細管性蛋白尿として  $\alpha$ 1MG や  $\beta$ 2MG がそれぞれの指標になるとされている<sup>6-8)</sup>.

さて, 従来のイオン性造影剤で行った IVP 後に腎不全が起こる頻度は0.6%, 血管撮影の場合11.3%とされている<sup>9,10)</sup>. とくに既存の高度腎機能障害などがあると50%以上の頻度で腎機能低下や腎不全が起こるとされている<sup>11)</sup>. また, 造影の際の危険因子として糖尿病などの合併症や術前検査処置としての脱水, さら

Table 1. Urinary excretion of  $\gamma$ -glutamyl transpeptidase ( $\gamma$ -GTP), N-acetyl- $\beta$ -D-glucosaminidase (NAG),  $\alpha$ 1 microglobulin ( $\alpha$ 1MG),  $\beta$ 2 microglobulin ( $\beta$ 2MG), albumin (Alb) before and immediately after drip infused pyelography.

	(n)	before	immediately after	P value
$\gamma$ -GTP (IU/g uCr)	(9)	$2.74 \pm 1.26$	$190.59 \pm 26.18$	<0.001
NAG (U/g uCr)	(9)	$4.63 \pm 0.94$	$7.75 \pm 1.14$	<0.02
$\alpha$ 1MG (mg/g uCr)	(6)	$3.68 \pm 0.75$	$3.48 \pm 0.69$	ns
$\beta$ 2MG ( $\mu$ g/g uCr)	(9)	$154.4 \pm 24.7$	$165.5 \pm 22.4$	ns
Alb (mg/g uCr)	(9)	$43.1 \pm 16.7$	$66.0 \pm 29.6$	ns

Values are expressed as mean  $\pm$  SEM. uCr: urinary creatinine. Significant different from before, ns: no significant.

Table 2. 非イオン性造影検査前後での尿中逸脱酵素・蛋白の変化

報告者(年度)	検査方法	対象症例 (sCr)	Brush-border enzymes		Lysosomal enzymes		low-molecular proteins		Glomerular permeability A1b
			$\gamma$ -GTP	AAP	NAG	LDH	$\alpha$ 1MG	$\beta$ 2MG	
Khoury (83)	DSA,AAG <sup>1)</sup>	移植腎 (1.6)			→		→		→
Hartmann (84)	IVP <sup>1)</sup>	正常 (-)	→	→	→				
Bani (85)	IVP <sup>2)</sup>	腎炎, UTI (-)	↑↑		↑↑				
Golman (85)	IVP <sup>2)</sup>	正常 (-)	↑	↑	↑	↑			↑
Cavaliere (87)	IVP <sup>1)</sup>	腎障害 (2.2)	↑↑	↑↑	→				↑↑
Stacul (87)	IVDSA <sup>1)</sup>	正常 (<1.5)		↑↑	↑↑			↑↑	↑↑
Our report (89)	DIP <sup>2)</sup>	正常 (<1.1)	↑↑		↑↑		→	→	↑

1): iopamidol, 2): iohexol,  $\gamma$ -GTP:  $\gamma$ -glutamyl transpeptidase, AAP: alanine aminopeptidase, NAG: N-acetyl- $\beta$ -D-glucosaminidase, LDH: lactate dehydrogenase,  $\alpha$ 1MG:  $\alpha$ 1 microglobulin,  $\beta$ 2MG:  $\beta$ 2 microglobulin, Alb: albumin. DSA: digital subtraction angiography, AAG: angiography, IVP: intravenous pyelography, DIP: drip infused pyelography, sCr: serum creatinine, (-): not described. ↑↑: significantly increased, ↑: increased, →: no change.

に加齢に伴う腎機能の低下などが挙げられている<sup>12)</sup>。そこで、昨今では全身への反応性が少なくさらに腎機能への影響が少ないとされている非イオン性造影剤が尿路造影を含め血管撮影に用いられている。

今回、私たちは正常人での尿路造影において、尿中逸脱酵素・蛋白の変化について調べてみた。Table 2に欧米の研究者の報告をまとめたが、このうち、Golmanら<sup>13)</sup>はさまざまな造影剤を犬や人に投与し、尿中逸脱酵素や蛋白の状態について述べているが、このなかで彼らは IVP や血管撮影でもこれらが増加してくるが、非イオン性造影剤である metrizamide や iohexol ではイオン性造影剤である diatrizoate を用いた時よりその程度の差はあるが共に尿中にアルブミンも検出されていることを見いだしている。これとほぼ同様の成績を Thomsen ら (1988)<sup>14)</sup>がラットにおける実験として報告している。一方、Hartmann<sup>15)</sup>はイオン性造影剤では LDH, NAG, AAP などの尿中への逸脱が見られ尿細管機能障害が考えられたが、非イオン性造影剤ではその様な変化は見られなかったと述べている。

1987年、Stacul ら<sup>16)</sup>はイオン性や非イオン性造影剤 (iopamidol) を用いて intravenous digital subtraction angiography を行った時、尿中に NAG,  $\beta$ 2MG, AAP, Alb などの酵素や蛋白が増加しており糸球体濾過機能や尿細管機能障害がともに起こると述べているが、その程度は非イオン性造影剤のほうが軽度であると報告している。しかしながら、Khoury ら<sup>17)</sup>は NAG, AAP, LDH の尿中への増加は非イオン性やイオン性造影剤を用いても起こらず、contrast-media induced nephrotoxicity は無いと結論している。この違いについて、Stacul らは使用した造影剤の体重当りの量の違いだろうと反論している。

また、Cavaliere ら<sup>18)</sup>は血清クレアチニン値が 6.2 から 2.8 mg/dl の腎機能障害症例にイオン性造影剤として sodium diatrizoate を、非イオン性造影剤として iopamidol を用いて尿路造影を行い尿細管逸脱酵素の変化を報告している。その中で、彼らは NAG については両者の間に差を認めなかったが、 $\gamma$ -GTP や AAP に差を見だし、このような酵素が造影剤の腎毒性を早期に閑知する良い指標になることを報告している。この点についてはすでに私たちが報告したように<sup>8)</sup>、腎機能障害があればかなり早期より NAG や  $\alpha$ 1MG の尿中への増加が見られることから考えても、NAG に変化のないのは説明しにくいと思われる。

私たちの成績では、非イオン性造影剤の検査では  $\alpha$ 1MG や  $\beta$ 2MG には著しい変化が無く、尿中 Alb の増加傾向や  $\gamma$ -GTP や NAG に推計学的有意差の見られる変化が観察された。これは概ね Bani<sup>19)</sup> や Cavaliere<sup>18)</sup> の報告と類似しているが、Stacul とは尿中逸脱蛋白 ( $\beta$ 2MG, Alb) の点で異なっていた。その違いは投与した造影剤の種類や量の違いか、さらに検査の前処置によるものかはっきり説明するのは困難であるが、DIP でも一過性に尿細管機能障害や軽微であるが糸球体障害が起っていると推測される。

このように多くの報告者の結果と私たちの成績より考えると、contrast media induced nephrotoxicity の評価には、尿中逸脱酵素、特に brush-border enzyme の測定がその障害を早期に察知できうる良い指標になるのではないかと考えられる。しかし、その障害が高度になると尿細管細胞由来の蛋白尿が起ると推測され、その場合には  $\beta$ 2MG 単独よりは  $\alpha$ 1MG も同時に測定しておくのがよいと考えている。

さて、造影剤での尿細管機能障害の経時的変化に

ついてみると, sodium meglumine diatrizoate と iopamidol で検討した Stacul ら<sup>16)</sup>の結果によると検査後3日目には元のレベルに戻ると述べているし, Hartmann ら<sup>15)</sup>もイオン性造影剤でも同様の結果を報告している. しかし, Skaarup<sup>20)</sup>は正常腎機能の症例にイオン性造影剤である iothalamate を投与時の尿中に逸脱する蛋白を測定し, 糸球体や尿管組織が共に一過性であるが障害を受け, それが6日間程度続くことを報告している. この点からみても, iohexol のような非イオン性造影剤の方が, イオン性造影剤より優れていると考えられる.

最後に, 造影剤による腎障害の機序として, Golman ら<sup>13)</sup>は造影剤による osmotic nephrosis がその原因であると報告しているが, その詳細な機序についてははっきりしていないが, 高齢者や腎での尿の酸性化障害<sup>21)</sup>が考えられる症例の場合, 使用する造影剤としては非イオン性造影剤が現在一番適切かと考えているが, 造影剤自体の持つ尿管細胞への影響などを考慮すると共に, 検査前処置として嚴重な水分摂取制限は厳に慎むべきと考える. また, このように造影剤だけでも腎機能へ若干影響があるため検査間隔は少なくとも6日間以上あけて行おうのが良いと思われる.

## 文 献

- 1) Winfield AC, Dray RJ, Kirchner FK Jr, Muhletaler CA and Price RR: Iohexol for excretory urography: a comparative study. *AJR* **141**: 571-573, 1983
- 2) Levorstad K, Kolbenstvedt A, Sommerfeldt SC, Zachrisson BE, Jagenburg R, Egeblad M, Nielsen NT, Sjoberg S, Oldebring J and Sveen K: Tolerability and diagnostic usefulness of iohexol in urography. An open multicentre clinical trial. *Acta Radiol Diag* **23**: 491-496, 1982
- 3) Roeren T, Hauenstein K, Dinkel E and Kirste G: Intraarterial digital subtraction angiography of renal transplants. *Urol Radiol* **8**: 77-80, 1986
- 4) Wibell LB: Studies on  $\beta_2$ -microglobulin in patients and normal subjects. *Acta Clinica Belgica* **31**: 14-26, 1976
- 5) 伊藤芳樹, 大神田伊曾美, 宮川高一, 引地 央: 糖尿病の早期腎障害の研究, 運動負荷試験による尿 Albumin 及び尿中 Lysosome 酵素の変化. *糖尿病* **25**: 777-783, 1983
- 6) Kawamura J, Hida S, Higashi Y, Yamauchi T, Soeda A and Yoshida O: Effects of combination chemotherapy with cis-diaminedichloroplatinum (II) (CDDP) on renal function in patients with urological malignancies. *Acta Urol Jpn* **31**: 207-221, 1985
- 7) Ekstrom B, Peterson PA and Berggard I: A urinary and plasma  $\alpha_1$ -glycoprotein of low molecular weight: isolation and some properties. *Biochem Biophys Res Commun* **65**: 1427-1433, 1975
- 8) 安本亮二, 田中重人, 川嶋秀紀, 柿木宏介, 井関達男, 梅田 優, 田部 茂, 西阪誠泰, 浅川正純: 尿中逸脱酵素・蛋白に関する研究, 第2報: 糸球体濾過機能と尿中逸脱酵素・蛋白の関係について. *泌尿紀要* (投稿中)
- 9) Harkonen S, Kjellstrand C: Contrast nephropathy. *Am J Nephrol* **1**: 69-77, 1981
- 10) Martin-Paredero V, Dixon SM, Baker D, Takiff H, Gomes AS, Busuttill RW and Moore WS: Risk of renal failure after major angiography. *Arch Surg* **118**: 1417-1420, 1983
- 11) Berkseth RO and Kjellstrand CM: Radiologic contrast induced nephropathy. *Med Clin North Am* **68**: 351, 1984
- 12) Wolf GL: Safer more expensive iodinated contrast agents: How do we decide?. *Radiology* **159**: 557-558, 1986
- 13) Golman KG and Almen T: Contrast media-induced nephrotoxicity, survey and present state. *Invest Radiol* **S92-97**, 1985
- 14) Thomsen HS, Dorph S, Mygind T, Sovak M, Nielsen H, Ryggard H, Larsen S, Skaarup P, hemmingsen L and Holm J: Intravenous injection of inioxilan, iohexol and diatrizoate. Effects on urine profiles in the rat. *Acta Radiol* **29**: 131-136, 1988
- 15) Hartmann HG, Jutzler GA, Bambauer R, Keller HE and Maruhn D: Evaluation of urinary enzymes to determine the renal tolerance of the water-soluble contrast medium iopamidol. *Radiologe* **24**: 442-445, 1984
- 16) Stacul F, Carraro M, Magnaldi S, Faccini L, Guqrnier G and Palma LD: Contrast agent nephrotoxicity: comparison of ionic and nonionic contrast agents. *Am J Radiol* **149**: 1297-1289, 1987
- 17) Khoury GA, Hopper JC and Vargnesi Z: Nephrotoxicity of ionic and non-ionic contrast material in digital vascular imaging and selective renal arteriography. *Br J Radiol* **56**: 631-635, 1983
- 18) Cavaliere G, Arrigo G, D'Amico G, Cernasconi P, Schiavina G, Gellafiore L and Daniele Vergnaghi: Tubular nephrotoxicity after intravenous urography with ionic high-osmolal and nonionic low-osmolal contrast media in patients with chronic renal failure. *Nephron* **46**: 128-133, 1987
- 19) Bani E, Federighi F, Ghio R, Marchitello M, Galkgani P and Palla R: The use of iohexol in pediatric urography: a comparative study with meglumine diazoate. *Int*

- Pediatric Neph **6**: 271-274, 1985
- 20) Skaarup P and Thomsen HS: Urinary protein profiles following urography with iothalamate. *Acta Radiol* **82**: 335-337, 1987
- 21) Garibotto G, Saffioti S, Garlaschi G, Gambaro A, Satragno L and Cittadini G: Comparative effects on nonionic (iopamidol) and ionic (sodium and meglumine diatrizoate) contrast media for urography on urinary excretion of water and solutes. *Urol Radiol* **8**: 199-203, 1986  
(1988年10月28日迅速掲載受付)