

## β<sub>2</sub> マイクログロブリンの尿中排泄動態からみた腎摘後の 残腎尿管における代償性機能変化の検討

京都大学医学部泌尿器科学教室 (主任: 吉田 修教授)

東 義 人  
川 村 寿 一  
吉 田 修

### COMPENSATORY CHANGES IN β<sub>2</sub>-MICROGLOBULIN HANDLING IN THE REMNANT TUBULES AFTER CONTRALATERAL NEPHRECTOMY. OBSERVATIONS OF β<sub>2</sub>-MICROGLOBULIN EXCRETION INTO URINE

Yoshihito HIGASHI, Juichi KAWAMURA and Osamu YOSHIDA

*From the Department of Urology, Faculty of Medicine, Kyoto University*

*(Director: Prof. O. Yoshida)*

Serum and urinary β<sub>2</sub>-microglobulin (S-, U-β<sub>2</sub>MG), and creatinine clearance (C-cr) were examined in 41 nephrectomy cases, and changes in glomerular and tubular handling of β<sub>2</sub>MG such as filtered β<sub>2</sub>MG (Fil-β<sub>2</sub>MG), reabsorption of β<sub>2</sub>MG (Reab-β<sub>2</sub>MG) and fractional excretion of β<sub>2</sub>MG (FE-β<sub>2</sub>MG) were studied.

Serum creatinine (S-cr) and S-β<sub>2</sub>MG increased significantly after nephrectomy. C-cr decreased immediately after nephrectomy (80%), but recovered up to 87% in 2 to 4 days postoperatively.

Fil-β<sub>2</sub>MG decreased immediately after nephrectomy, but increased up to more than the preoperative level in 2 to 4 days postoperatively. On the other hand, Reab-β<sub>2</sub>MG decreased significantly immediately after nephrectomy, and it took 5 to 8 days until recovery. Consequently, urinary excretion of β<sub>2</sub>MG (Ex-β<sub>2</sub>MG) and FE-β<sub>2</sub>MG increased significantly 0 to 4 days postoperatively.

These increases in Ex-β<sub>2</sub>MG and FE-β<sub>2</sub>MG were much higher than those seen in diabetic nephropathy, cadmium nephropathy and Cis-diamminedichloroplatinum (II) (CDDP) intoxication, and were not due to drug intoxication such as general anesthesia or antibiotics, but due to glomerulo-tubular unbalance.

Clinical data of renal tubular handling of β<sub>2</sub>-microglobulin in cases of interferon therapy or unilateral nephrectomy revealed many interesting aspects of glomerulo-tubular adaptations, and micropuncture study or isolated tubule perfusion study are awaited.

**Key words:** β<sub>2</sub>-microglobulin, Nephrectomy, Renal function, Renal tubules, Glomerulo-tubularbalance

## はじめに

$\beta 2$  マイクログロブリン (以下  $\beta 2MG$  と略す) は分子量が約11,800で<sup>1)</sup>、腎糸球体から自由に濾過され、その濾過された  $\beta 2MG$  のほとんどが近位尿管で再吸収処理される<sup>2-3)</sup>。したがって血液中の  $\beta 2MG$  ( $S-\beta 2MG$ ) は、血中クレアチニン ( $S-cr$ ) やクレアチニン・クリアランス ( $C-cr$ ) と同様に腎糸球体濾過機能を反映し、尿中の  $\beta 2MG$  ( $U-\beta 2MG$ ) の変化は尿管障害の目安にされている。たとえばカドミウム汚染<sup>4)</sup> や糖尿病<sup>5)</sup> による腎障害、抗腫瘍効果を有する Cis-diamminedichloroplatinum (II) (CDDP) の腎障害においては  $U-\beta 2MG$  の変化が特異的である<sup>6-8)</sup>。

われわれは、これまでに、泌尿器悪性疾患に対する CDDP を中心とした化学療法にさいして、その腎機能におよぼす影響を主として  $S-\beta 2MG$  および  $U-\beta 2MG$  の変化を中心に検討してきた<sup>9)</sup>。また、上部尿路結石症や悪性疾患に対する腎および上部尿路の手術ともなる腎機能障害についても、 $\beta 2MG$  動態の変化を中心に検討を進めてきた<sup>10)</sup>。そして、腎切石術や腎盂切石術などの手術や化学療法に引き続いて、 $U-\beta 2MG$  が増加し、尿管障害の発生が観察されたが、そのなかでも、ことに腎摘出術 (以下腎摘と略す) 後の症例で著明に増加することを発見した<sup>11)</sup>。しかしながら、この増加が術中にまったく手術操作を加えない対側腎 (残存腎) に見られたことから、腎摘後の  $U-\beta 2MG$  の増加が単に術中の尿管障害によるものではないと考えられた。

本研究では、腎癌や腎盂尿管癌、水腎症、膿腎症などに対する腎摘の症例において、腎摘後の残存腎における機能的な代償性の変化を尿管障害における  $\beta 2MG$  の再吸収機能の変化の立場から検討し、若干の知見を得たので報告する。

## 対象症例および方法

腎癌20例、腎盂尿管癌10例、膿腎症7例、水腎症3例、転移性腎腫瘍1例、計41例に対する腎摘症例について検討した。また、全身麻酔下で直接尿路に手術操作を加えない手術症例 (副甲状腺腫摘出術6例、尿失禁に対する Marshall-Marchetti-Krantz Operation 1例、女性化乳房に対する乳房形成術1例、腹部リンパ節吸引生検1例、人工肛門造設術1例) 計10例を選び、全身麻酔や術前後の各種薬剤の腎におよぼす影響の対照とした。

対照群および腎摘群の症例の内訳は Table 1 および Table 2 に示したとおりである。両群の年齢は対照群22~69歳 (平均46.8歳)、腎摘群17~80歳 (平均58.2歳)、麻酔時間は対照群100~340分 (平均248分)、腎摘群115~630分 (平均215分)、また、手術時間は対照群55~290分 (平均197分)、腎摘群55~540分 (平均163分) であり、コントロール群の平均年齢が腎摘群に比較して約11歳若かったが、いっぽう麻酔時間、手術時間において約30分ずつ腎摘群より長かった。

検査項目として  $S-cr$  (mg/dl)、 $S-\beta 2MG$  ( $\mu g/ml$ )、 $U-cr$  (mg/dl)、 $U-\beta 2MG$  ( $\mu g/l$ )、尿量 (ml/min) などをそれぞれの症例につき、手術の前日または前前日、および術直後の絶食期間すなわち第0~1病日、流動食などの食事開始時期すなわち第2~4病日、そして抜糸時期すなわち第5~8病日にわけて測定し、それぞれの時期を phase-O, A, B, C とした。また尿管障害時に尿中に逸脱するといわれている酵素、N-Acetyl- $\beta$ -D-Glucosaminidase (NAG) 活性を一部の症例について測定した。さらに術前の分腎機能として  $99m-Tc-DMSA$  の腎摂取率 (%) を測定した<sup>12)</sup>。なお、クレアチニンは Jaffe 法にてオートアナライザーで、 $\beta 2MG$  の測定には Phadebas  $\beta 2$  マイクロテスト・キット (シオノギ) を用いて2抗体 RI 法で、尿中 NAG 活性測定には NAG キット

Table 1. Cases of control group

Case	Name	Age	Sex	Mode of operation	Time (min) of	
					Anesthesia	Operation
1	Y S O	69	M	colostomy	110	55
2	I A S O	50	M	parathyroidectomy	245	180
3	A S T	50	M	parathyroidectomy	285	195
4	A S T	51	M	parathyroidectomy	260	230
5	M T	66	M	percutaneous lymphnode aspiration	100	70
6	Y N	45	F	Marshall-Marchetti-Krantz operation	205	165
7	E M	33	M	parathyroidectomy	285	255
8	U C K	42	F	parathyroidectomy	340	290
9	O Y K	25	M	parathyroidectomy	335	290
10	Y K	29	M	mammo plasty	310	240

Table 2. Cases of nephrectomy group

Case	Name	Age	Sex	Diagnosis	Anesthesia	Time (min) of Operation
1	M	63	M	renal cell ca	630	540
2	G	55	M	renal cell ca	235	165
3	M	56	M	renal cell ca	150	55
4	M	56	M	renal tuberculosi	265	225
5	M	56	M	ureteral ca	200	160
6	H	58	M	renal cell ca	240	210
7	H	56	M	renal pelvica	210	150
8	H	56	M	renal cell ca	190	150
9	H	56	M	renal cell ca	210	150
10	H	56	M	renal stone	210	150
11	H	56	M	renal cell ca	210	140
12	H	56	M	renal cell ca	170	100
13	H	56	M	renal cell ca	115	70
14	H	57	M	metastatic renal ca	130	105
15	H	73	M	renal pelvica	280	210
16	H	66	M	renal cell ca	210	135
17	H	35	M	renal stone	210	150
18	H	35	M	ureteral ca	250	185
19	H	33	M	hydronephrosis	165	100
20	H	17	M	hydronephrosis	225	140
21	H	17	M	hydronephrosis	160	120
22	H	44	M	renal pelvica	260	235
23	H	72	M	ureteral ca	325	280
24	H	70	M	renal cell ca	195	145
25	H	58	M	renal cell ca	245	195
26	H	53	M	renal cell ca	190	140
27	H	54	M	renal cell ca	200	140
28	H	55	M	renal cell ca	215	165
29	H	55	M	renal cell ca	235	185
30	H	55	M	renal stone	225	195
31	H	55	M	ureteral ca	265	240
32	H	56	M	renal cell ca	225	185
33	H	56	M	renal cell ca	225	185
34	H	56	M	renal cell ca	180	145
35	H	44	M	renal cell ca	111	75
36	H	51	M	renal stone	111	80
37	H	51	M	renal cell ca	145	110
38	H	74	M	renal cell ca	195	145
39	H	74	M	renal stone	175	95
40	H	59	M	renal stone	190	150
41	H	59	M	renal pelvica	180	160
42	H	59	M	renal cell ca	160	130
43	H	56	M	renal cell ca	300	210

(シオノギ)を用いて比色法にて、それぞれ測定した。当教室での成人正常値は S-cr ; 0.86±0.14 mg/dl, C-cr ; 94.8±6.2 ml/min, S-β 2MG ; 1.10±0.24 μg/ml, U-β 2MG ; 89.98±42.85 μg/day, u-NAG ; 4.40±1.64 U/day である。

2MG)

単位…%

$$(5) (Reab-\beta 2MG) = (Fil-\beta 2MG) - (Ex-\beta 2MG)$$

単位…μg/min

計算および統計学的検討

C-cr は式(1)より求めた。また β 2MG の糸球体における濾過量 (Fil-β 2MG), 尿中への排出量 (Ex-β 2MG) および排出率 (FE-β 2MG), 尿管における再吸収量 (Reab-β 2MG) もそれぞれ式(2)~(5)から求めた。おのおの項目について、phase 間の有意差検定には t 検定を用いた。

$$(1) C-cr = U-cr \times uv \times 1.48 / (S-cr \times SQ)$$

単位…ml/min

ただし uv…尿量 (ml/min)

SQ…体表面積 (m<sup>2</sup>)

$$(2) (Fil-\beta 2MG) = (S-\beta 2MG) \times C-cr \times 0.9$$

単位…μg/min

$$(3) (Ex-\beta 2MG) = (U-\beta 2MG) \times uv / 1000$$

単位…μg/min

$$(4) (FE-\beta 2MG) = (Ex-\beta 2MG) \times 100 / (Fil-\beta$$

結 果

(1) 糸球体機能について

まず糸球体機能の目安とされる S-cr, S-β 2MG, C-cr について検討をおこなった。対照群においては、術前 (phase-O) の S-cr, S-β 2MG, C-cr は Table 3-a に示したごとく、それぞれ 1.0±0.2 mg/dl, 1.4±0.4 μg/ml, 74.7±20.1 ml/min (n=10) であった。いっぽう、腎摘群では、1.0±0.2 mg/dl, 2.1±0.8 μg/ml, 59.8±16.1ml/min (n=41) と S-β 2MG の増加および C-cr の減少を認め、腎癌や腎盂尿管癌、膿腎症、水腎症などの原疾患にもとづく糸球体濾過機能の低下を示した (Table 4-a)。

(2) 糸球体機能の腎摘後の変化について

つぎに、腎摘後の変化について検討した。

Table 4-a に示したごとく、S-cr は phase-A, B, C いずれも phase-O に比較して軽度ながら有意に増

Table 3-a. Clinical data: Control group

	Phase-0 (n=10)	Phase-A (n=10)	Phase-B(n=10)	Phase-C(n= 7)
S-cr (mg/dl)	1.0 ± 0.2	1.0 ± 0.2	1.0 ± 0.2	0.9 ± 0.2
S-β 2MG (μg/ml)	1.4 ± 0.4	1.2 ± 0.4	1.3 ± 0.3	1.2 ± 0.3
C-cr (ml/min)	74.7 ± 20.1	89.2 ± 33.4	73.0 ± 24.0	76.8 ± 24.3
u <sub>v</sub> (ml/min)	1.1 ± 0.4	1.7 ± 0.6	1.6 ± 0.7	1.1 ± 0.3
Fil-β 2MG (μg/min)	87.9 ± 27.5	100.7 ± 53.9	79.5 ± 27.4	79.0 ± 15.7
Ex-β 2MG (μg/min)	0.2 ± 0.4	0.5 ± 0.6	0.6 ± 1.1	0.1 ± 0.1
Reab-β 2MG (μg/min)	87.7 ± 27.5	100.3 ± 53.9	78.9 ± 27.6	78.9 ± 15.7
FE-β 2MG (%)	0.25 ± 0.45	0.49 ± 0.58	0.84 ± 1.52	0.15 ± 0.07

Table 3-b. Change of NAG: Control group

	Phase-0	Phase-A	Phase-B	Phase-C
NAG (U/day)	5.47 ± 5.94	7.99 ± 6.35	4.98 ± 3.98	7.03 ± 3.26

(n=5)

Table 4-a. Clinical data: Nephrectomy group

	Phase-0 (n=41)	Phase-A (n=41)	Phase-B (n=41)	Phase-C (n=35)
S-cr (mg/dl)	1.0 ± 0.2	1.3 ± 0.3 ※	1.3 ± 0.3 ※	1.3 ± 0.3 ※, ☆ ☆
S-β 2MG (μg/ml)	2.1 ± 0.8	2.2 ± 0.7	2.5 ± 0.9 ※, ☆	2.7 ± 0.9 ※, ☆
C-cr (ml/min)	59.8 ± 16.1	48.0 ± 13.5 ※	52.3 ± 14.5	51.5 ± 17.0
u <sub>v</sub> (ml/min)	1.0 ± 0.6	1.3 ± 0.7	1.3 ± 0.7 ※	1.1 ± 0.3
Fil-β 2MG (μg/min)	105.6 ± 34.2	89.7 ± 29.7 ※	113.2 ± 32.3 ☆	121.6 ± 46.6 ☆
Ex-β 2MG (μg/min)	0.2 ± 0.4	17.6 ± 16.9 ※	32.3 ± 26.7 ※, ☆	8.0 ± 14.3 ※※, ☆ ☆
Reab-β 2MG (μg/min)	105.3 ± 33.9	72.1 ± 33.0 ※	80.9 ± 32.1 ※	113.5 ± 41.3 ☆
FE-β 2MG (%)	0.19 ± 0.26	20.72 ± 20.54 ※	27.81 ± 20.72 ※	6.03 ± 8.88 ※, ☆

Table 4-b. Change of NAG: Nephrectomy group

	Phase-0	Phase-A	Phase-B	Phase-C
NAG (U/day)	7.45 ± 3.55	11.49 ± 7.23 ※※	14.35 ± 8.26 ※	10.44 ± 5.80

(n=24)

※ p<0.001 ; ※※ p<0.01 compared with stage-0  
 ☆ p<0.001 ; ☆☆ p<0.005 compared with stage-A

加し (p<0.001), 総腎機能として腎摘後に糸球体濾過量の低下が推測された。

また S-β 2MG も術後より増加し, phase-B, C において術前 (phase-O) および術直後 (phase-A) と比較してその増加は有意であった (p<0.001)。

C-cr は術前 (phase-O) は 59.8±16.1 ml/min であり, phase-A ではその80%にあたる 48.0±13.5 ml/min に低下し (p<0.001), phase-B, C では87%(それぞれ 52.3±14.5, 51.5±17.0 ml/min) に回復した。しかしながら phase-A, B, C における数値は対側腎 (残腎) 由来の C-cr であり術前 (phase-O) の分腎 C-cr は不明であるもの、おそらく術直後の phase-A からすでに C-cr の代償性増加が始まっているものと考えられた (Table 4-a)。

いっぽう対照群では、これら糸球体濾過機能を反映する S-cr, S-β 2MG, C-cr に有意な変化を認めなかった (Table 3-a)。

腎摘群における単位時間あたりの尿量 (uv) は phase O, A, B, C それぞれ 1.0±0.6, 1.3±0.7, 1.3±0.7, 1.1±0.3 ml/min であり phase-A, B において輸液をおこなっている関係で他の phase よりも増加しており、これはコントロール群でも同様の傾向をみた。

(3) β 2MG の腎摘前の動態について

つぎに、β 2MG の糸球体および尿細管における動態について検討した。

術前の Fil-β 2MG, Ex-β 2MG, Reab-β 2MG に関して検討すると、S-β 2MG が高値であるほど Fil-β 2MG も高値を示し、また Ex-β 2MG および Reab-β 2MG も同時に高値を示した。また、Ex-β 2MG も Fil-β 2MG に相関を示したが、排出率 (FE-β 2MG) が0.19±0.26%と、濾過量に比較して尿中への排出量が極端に少ないことから (Table 4-a), 濾過量と再吸収量との間には (Reab-β 2MG)=0.99×(Fil-β 2MG)+0.44, r=0.9999, n=41 といったほぼ一直線の関係がみられた (Fig. 1)。

(4) β 2MG 動態の腎摘後の変化について

腎摘群において β 2MG の糸球体よりの濾過量 (Fil-β 2MG) は phase-O から phase-A にかけて患側腎の摘出の結果 有意の低下がみられたが (105.6 から 89.7 μg/min, p<0.001), 残腎だけについて考慮すると、C-cr の場合と同様、腎摘直後から増加がはじまっているものと考えられた。さらに、phase-B, C に進むにつれて、S-β 2MG および C-cr そうほうの増加の結果、残腎における β 2MG の濾過量は術前の両腎糸球体における濾過量の和をしのぐほどまで増加した。

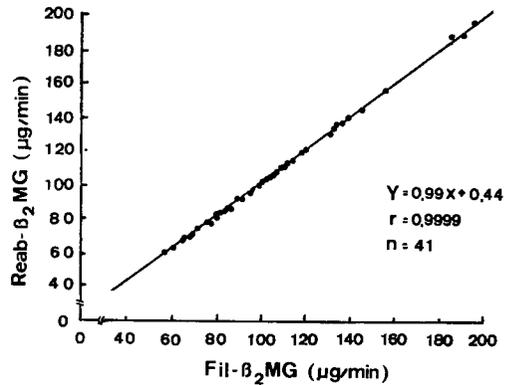


Fig. 1. Correlation between Fil-β2MG and Reab-β2MG in the nephrectomy group: phase-0

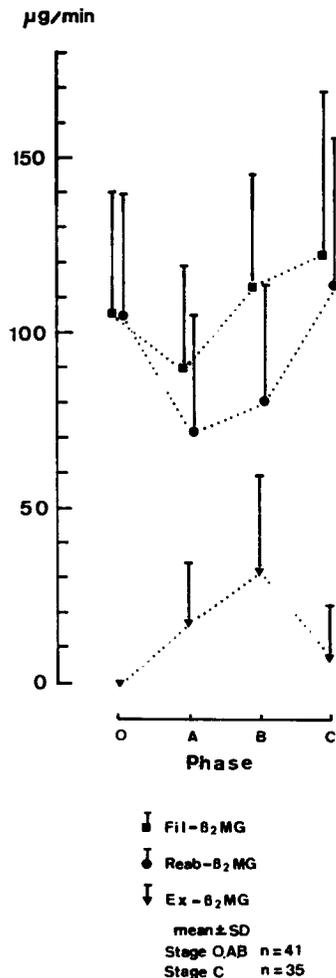


Fig. 2. Changes of Fil-β2MG, Reab-β2MG and Ex-β2MG in the nephrectomy group

単位時間あたりの尿中への排出量 (Ex-β 2MG) の変化はいちじるしく, phase-O, A, B, C それぞれ  $0.2 \pm 0.4$ ,  $17.6 \pm 16.9$ ,  $32.3 \pm 26.7$ ,  $8.0 \pm 14.3$   $\mu\text{g}/\text{min}$  と phase-A では約88倍, phase-B では約160倍もの増加率であり, この値ははじめに述べた化学療法や腎結石手術時の腎障害の程度と比べものにならないほどいちじるしいものであった. なお, この増加は phase-C (第5~8病日) にいたると回復の傾向がみられた (Fig. 2).

Fil-β 2MG および Ex-β 2MG から求めた尿細管再吸収量 (Reab-β 2MG) は Fil-β 2MG の変化と同様 phase-A において一度低下したのち増加した. しかしながら, Fil-β 2MG が phase-β で早くも術前の両腎の値を上回ったのに対し, Reab-β 2MG の増加はゆるやかであり, phase-C でようやく術前の値を上回った (Table 4-a). Fig. 1 でみられた, 術前 (phase-O) の Fil-β 2MG と Reab-β 2MG の密接な相関関係は, phase-A では,  $Y=0.96X-13.8$ ,  $r=0.86$ ,  $n=41$  とややばらつきを示し, さらに phase-B に至ると,  $Y=0.65X+6.97$ ,  $r=0.66$ ,  $n=41$  とばらつきが広がった. しかしながら, phase-C では phase-O に近い関係を呈するようになった (Fig. 3a~c).

β 2MG の尿中への排出率 (FE-β 2MG) も Ex-β 2MG の変化と同様な動きを示し, 術前0.19%であったのに対し, phase-A, B では20.72%, 27.81%と濾過された β 2MG のうち, じつに1/5から1/4が尿中に排出されており, 症例によっては84.28%が尿中に排出された.

術前の分腎機能として, ことに 99m-Tc DMSA の腎摂取率を測定したが, 患側腎の摂取率, 対側腎の摂取率, および摘出腎 (患側腎) 摂取率の総腎における比率 (患側腎 (%) / 対側腎 (%) + 患側腎 (%)) と

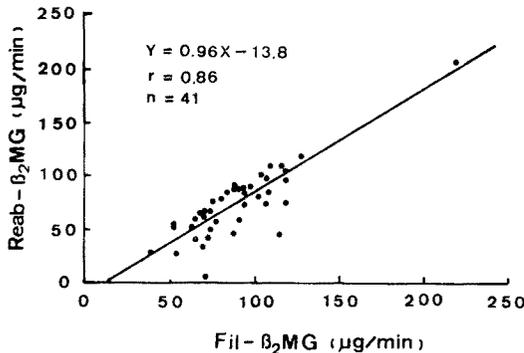


Fig. 3-a. Correlation between Fil-β2MG and Reab-β2MG after nephrectomy phase-A

FE-β 2MG の術後のピーク値との相関を検討した. 29症例について検討したところ, 摘出腎の 99m Tc-

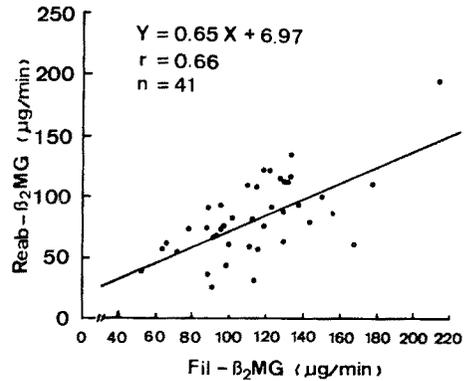


Fig. 3-b. Correlation between Fil-β 2MG and Reab-β2MG after nephrectomy: phase-B

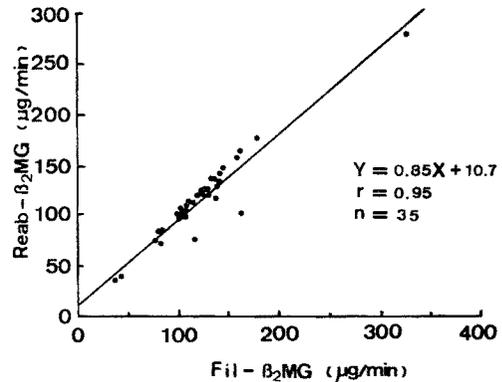


Fig. 3-c. Correlation between Fil-β 2MG and Reab-β2MG after nephrectomy: phase-C

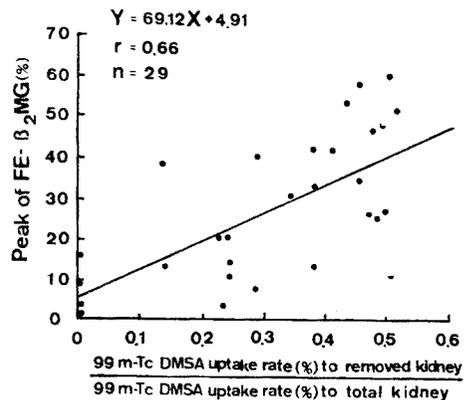


Fig. 4. Correlation between 99m-Tc DMSA uptake rate (removed kidney/total kidney) and peak of FE-β2MG

DMSA の摂取率が高いほど、逆に対側腎の摂取率が低いほど、したがって摘出腎の総腎機能における役割が高ければ高いほど、術後の FE-β 2MG のピーク値が高いという結果を得た (Fig. 4)。

24症例についておこなった NAG の変化は、やはり腎摘後の phase-A, B において増加しており、術後に一過性の尿細管障害が存在したものと思われた (Table 4-b)。

いっぽうコントロール群では、これら β 2MG の糸球体濾過量、尿細管再吸収量、尿中 NAG 活性などに特記すべき変化を認めなかった (Table 3-a, b)。

## 考 察

カドミウム汚染<sup>4)</sup>や糖尿病<sup>5)</sup>による腎障害、CDDP<sup>6-8)</sup>による腎障害にさいして、尿中への β 2MG の排出が増加することはすでに報告されている。また、腎結石や尿管結石などに対する上部尿路手術にさいして、一過性に β 2MG の排出が増加し、その増加の程度は、術中の腎実質への手術侵襲の程度におおに関係することはすでに報告した<sup>10)</sup>。われわれは本研究において、腎摘後に尿中への β 2MG の排出増加がみられ、その増加の程度が、上にあげた病的状態のいずれよりもはるかに大きいこと、そしてこの増加した β 2MG は術中にまったく手術操作を加えていない対側腎由来のものであることに注目した。そして、コントロール群で見られたように、手術中の全身麻酔や、手術前後の抗生剤投与による糸球体機能や尿細管機能への影響がわずかであったことから、腎摘後の β 2MG の増加が残腎の尿細管障害に起因するものでなく、むしろ腎摘後の残腎尿細管における代償性変化の一現象と判断し、血中および尿中のクレアチニン値や β 2MG などを中心として、残腎の糸球体および尿細管機能の経時的変化について検討した。

まず、糸球体濾過量について S-cr, S-β 2MG, C-cr から検討したところ、患側腎の腎摘にともない、術直後の phase-A において S-cr, S-β 2MG の増加および C-cr の低下がみられ、phase-B, C に進むにたがって残腎の C-cr の代償性増加がみられた。同時に S-cr の若干の回復がみられたが、いっぽう、S-β 2MG は C-cr の代償性増加にもかかわらず日時の経過とともに増加傾向を有し、糸球体濾過物質としての S-cr と S-β 2MG の動向に若干の違いを認めた。

つぎに、β 2MG の尿細管における動態について検討した。高杉ら<sup>13)</sup>は β 2MG の糸球体透過率を β 2MG の分子量 11,800, Stokes 半径 16 nm から 0.9 程度と計算し、S-β 2MG と GFR から Fil-β 2MG

を計算している。われわれは、本研究において、C-cr を GFR に代用し計算式(2)を用いた。

残腎における G-cr の代償性増加および S-β 2MG の増加により、残腎糸球体における β 2MG の濾過量 (Fil-β 2MG) は phase-A から増加しはじめ、phase-B, C に進むにつれてさらに増加した。また、尿細管における再吸収量 (Reab-β 2MG) も除々ながら増加し、phase-C において術前値を上回っている。いっぽう、術前に β 2MG の尿中への排出率が 0.19%、いいかえると、濾過された β 2MG の 99.81% が尿細管において処理再吸収されていたものが、phase-A, B ではじつに 1/5 ~ 1/4 が尿中に排出されている。この数値はカドミウム中毒や CDDP による腎障害時のデータをはるかにしのぐものであり、この腎摘後の残腎からの β 2MG の尿中への排出増加は、従来考えられているような単なる尿細管障害によるものとは考えられず、むしろ β 2MG の残腎糸球体における濾過量の急速なる増加と、尿細管における再吸収処理能の徐々なる増加が原因と考えられた。

そこで、代償性変化の程度を客観的に予測する目安として、術前の 99m-Tc DMSA の両腎への摂取率を測定し検討した。ことに、摘出腎の総腎における役割の程度を比率 (患側腎 (%)/対側腎 (%) + 患側腎 (%)) として表現し、FE-β 2MG の術後のピーク値との相関係数をもとめた。そして、この摘出腎の比率が 0.5 に近いほど、すなわち摘出腎の総腎における役割が残腎すなわち対側腎と同等であったほど、残腎における術後の FE-β 2MG の増加がいちじるしく、総腎機能からみて腎摘の影響は大きく、代償性の変化をより多く受けたことを示した。逆に、この比率が 0 に近かったほど、すなわち、摘出腎がすでに術前からその存在価値を失っていたほど、術後の対側腎 (残腎) にあまり影響をおよぼさなかったことがわかった。なお、Reab-β 2MG の遅ればせながらの増加にともない、phase-C では尿中排出量 (Ex-β 2MG)、排出率 (FE-β 2MG) とともに軽減している。

従来、尿中への β 2MG 排出増加は、尿細管の再吸収障害を意味するものと考えられてきたが、腎摘後のこうした著明な増加は、手術中にほとんど侵襲を受けなかった対側腎におけるものであり、まったく別の要素、すなわち残腎における代償性機能変化の一現象と考えられた。つまり、Fil-β 2MG と Reab-β 2MG の術前 (phase-O) の密接な関係は、phase-A でくずれ、さらに phase-A よりも phase-B でばらつきの多いことから、Glomerulo-tubular-unbalance の存

在がみられ、さらに、phase-C すなわち術後約1週間前後で、Fil- $\beta$  2MG と Reab- $\beta$  2MG の相関関係がやや改善してきていることから、糸球体機能の変化に対する尿細管機能の適応 (Glomerulo-tubular-adaptation) のきざしが比較的短期間の中に観察された。

なお、同じく尿細管障害の目安となる尿中 NAG 活性の変化を検討したところ、統計学的には、術後に一過性の増加を示し、一過性の尿細管障害の存在を思わせましたが、この範囲内での NAG 活性の増減は、たとえば CDDP 投与前後の変化に比較するとわずかなものであり、どの程度の意義があるのか、今後の検討を要する。

われわれは、泌尿器悪性疾患に対するインターフェロン療法時に、腎機能障害とは無関係に S- $\beta$  2MG の著明な増加を認め、すでに報告したが<sup>14)</sup>、この場合 S- $\beta$  2MG 6.6  $\mu$ g/ml レベルまでは再吸収極量 (Tm  $\beta$  2MG) が認められなかった。さらに、S- $\beta$  2MG が 12.0  $\mu$ g/ml 付近のレベルまでは尿細管再吸収能は飽和状態にならず、また、どのように低い Fil- $\beta$  2MG であっても、その尿細管における再吸収処理は完全ではなかった<sup>15)</sup>。本報告においても、Fig. 1 でみられたように Fil- $\beta$  2MG が 200  $\mu$ g/min 以下の範囲ではやはり Tm  $\beta$  2MG は認められなかった。さらに、腎摘出術後の1腎あたりの Fil- $\beta$  2MG、Reab- $\beta$  2MG が増加した状態においても、Tm  $\beta$  2MG は認められなかった。

内因性の  $\beta$  2MG の増加にともなう糸球体および尿細管における動態の変化、また本研究における腎摘出術にともなう代償性機能変化など、臨床データにおけるさまざまな  $\beta$  2MG の動態は興味深いものであり、今後 *in vivo* の micro puncture study や *in vitro* の isolated tubulus perfusion study への発展が必要と考えられた。

## ま と め

41例の腎摘症例について、手術前後の血中および尿中  $\beta$  2MG、クレアチニン・クリアランスなどの測定をおこない、ことに  $\beta$  2MG の糸球体濾過量 (Fil- $\beta$  2MG)、尿細管再吸収量 (Reab- $\beta$  2MG)、尿中排出量 (FE- $\beta$  2MG) の変化を検討した。また、術前の分腎機能検査として、<sup>99m</sup>Tc-DMSA 腎シンチグラムをおこない、腎への DMSA 摂取率を参考にした。

(1) 腎摘後、S-cr および S- $\beta$  2MG は有意に増加し、また、C-cr は術直後いったん低下し (80%) 第2~4病日には87%にまで回復した。しかしなが

ら、残腎について注目すると、術直後から代償性の増加が始まっているものと思われた。

(2) Fil- $\beta$  2MG は腎摘後低下したが (第0~1病日)、第2~4病日には、早くも術前の両腎の和の値を上回った。いっぽう、Reab- $\beta$  2MG は腎摘後低下し、第5~8病日になってようやく術前値を上回った。その結果、尿中排出量 (Ex- $\beta$  2MG) は第0~4病日に著明に増加し、FE- $\beta$  2MG も0.19%から27.81%に増加した。

(3) この増加は手術時の全身麻酔や術後の抗生剤によるものとは考えられず、また糖尿病、カドミウム中毒、CDDP などによる腎障害に比較して、より著明なものであり、いわゆる尿細管障害によるものではなく、残腎ネフロンにおける Glomerulo-tubular-adaptation の一過程としてとらえられた。

(4) インターフェロン療法時における内因性の  $\beta$  2MG の増加にともなう糸球体および尿細管における動態の変化、また本研究における腎摘出術にともなう代償性機能変化など、臨床データにおけるさまざまな  $\beta$  2MG の動態は興味深いものであり、今後 *in vivo* の micropuncture study や *in vitro* の isolated tubulus perfusion study への発展が必要と考えられた。

## 文 献

- 1) Berggård I and Bearn AG : Isolation and properties of low molecular weight  $\beta$  2-globulin occurring in human biological fluids. J Biol Chem 243: 4095~4103, 1968
- 2) Peterson PA, Evrin PE and Berggård I : Differentiation of glomerular, tubular and normal proteinuria : determinations of urinary excretion of  $\beta$  2-microglobulin, albumin and total protein. J Clin Invest 48: 1189~1198, 1969
- 3) Bernier GM and Conrad ME : Catabolism of human  $\beta$  2-microglobulin by the rat kidney. Am J Physiol 217 : 1359~1362, 1969
- 4) Piscator M: Proteinuria in chronic cadmium poisoning. IV. Gel filtration and ion-exchange chromatography of urinary proteins from cadmium workers. Arch Environ Health 12: 345~359, 1966
- 5) 吉川隆一・大森成二・羽田勝計・繁田幸男・村田貞史・笹井智令: 糖尿病患者の尿中  $\beta$  2-micro-

- globulin 値について. 糖尿病 22: 621~626, 1979
- 6) 川村寿一・添田朝樹・吉田 修・高坂唯子・森田陸司・鳥塚莞爾: 泌尿器科領域悪性腫瘍の化学療法中にみられる腎障害の研究—腎障害の早期発見のための血中ならびに尿中  $\beta$ 2-Microglobulin 一. 泌尿紀要 26: 517~526, 1980
- 7) 川村寿一・東 義人・岡田裕作・添田朝樹・吉田 修: Cis-diamminedichloroplatinum (II) (CDDP) を中心とした多剤併用化学療法時にみられる腎障害, ことに低マグネシウム血症について. 泌尿紀要 29: 509~515, 1983
- 8) 川村寿一・飛田収一・東 義人・山内民男・添田朝樹・吉田 修: 泌尿性器癌に対する Cis-diamminedichloroplatinum (II) (CDDP) 多剤化学療法時にみられる腎機能障害の検討. 泌尿紀要 31: 207~221, 1985
- 9) 東 義人・川村寿一・吉田 修: 泌尿性器悪性腫瘍に対する CDDP を中心とした化学療法の腎機能に及ぼす影響 ( $\beta$ 2MG 測定の意義). 日腎誌 26: 586~587, 1984
- 10) 東 義人・川村寿一・桐山畜夫・吉田 修・寛善行: 腎および尿路手術の尿中  $\beta$ 2-マイクログロブリン ( $\beta$ 2MG) に及ぼす影響. 日腎誌 25: 593, 1983
- 11) 東 義人・川村寿一・畑山 忠・日裏 勝・郭俊逸・岡田裕作・吉田 修・寛 善行: 尿中  $\beta$ 2-マイクログロブリン ( $\beta$ 2MG) 排泄動態からみた, 腎摘後の残腎機能適応の観察. 日泌尿会誌 74: 1987, 1983
- 12) 川村寿一: 腎シンチグラフィ—腎の機能と形態検査, 19~50, 南江堂, 東京, 1981
- 13) 高杉昌幸・広田達哉・長谷川治・木村耕太郎・坂本 茂・富永喜久男・井林 博: 腎疾患における血中および尿中  $\beta$ 2-microglobulin. 日腎誌 20: 1107~1118, 1978
- 14) 川村寿一・橋村孝幸・大石賢二・東 義人・吉田 修: インターフェロン投与時における血中ならびに尿中  $\beta$ 2-マイクログロブリンについて. 日本癌治療学会誌 19: 2075~2084, 1984
- 15) 川村寿一・東 義人・吉田 修: 腎における  $\beta$ 2-マイクログロブリン再吸収能の検討—インターフェロン投与時にみられる  $\beta$ 2-マイクログロブリン産生増加をモデルにして—日腎会誌 27: 165~174, 1985

(1985年2月28日受付)