

泌尿器科的腎疾患および腎移植後における尿中 N-Acetyl- β -D-Glucosaminidase 活性値

近畿大学医学部泌尿器科学教室（主任：栗田 孝教授）

松 浦 健
井 口 正 典
秋 山 隆 弘
栗 田 孝

EXCRETION OF URINARY N-ACETYL- β -D-GLUCOSAMINIDASE IN PATIENTS WITH UROLOGICAL RENAL DISEASES AND RENAL ALLOGRAFT RECIPIENTS

Takeshi MATSUURA, Masanori IGUCHI,
Takahiro AKIYAMA and Takashi KURITA

*From the Department of Urology, Kinki University School of Medicine
(Director: Prof. T. Kurita, M.D.)*

Activity of urinary N-acetyl- β -D-glucosaminidase (u-NAG) has been studied in patients with urological renal diseases and in renal allograft recipients. Elevation of u-NAG was more marked after nephrolithotomy compared to the elevation after pyeloplasty or pyelolithotomy. Increased u-NAG level was highest on about the 7th postoperative day and decreased gradually to within the normal range. The elevation of u-NAG correlated to the degree of renal damage. Hydronephrosis after ureteroneovesicostomy was accompanied by an elevated u-NAG level which was normalized after remission of hydronephrosis. In renal transplant recipients the elevation of u-NAG preceded the clinical diagnosis of acute rejection, and was thought to be of diagnostic value. Urinary NAG assay is simple and considered to be a useful aid in the follow-up examination after urologic renal surgery as an indicator of renal damage.

Key words: U-NAG, Renal surgery, Hydronephrosis, Rejection

尿中には多種の酵素が含まれ、その由来、意義については多くの研究がなされているが、いまだ十分に臨床応用されるにはいたっていない¹⁾。N-acetyl- β -D-glucosaminidase (NAG) は、腎尿細管細胞に多く含まれる lysosomal enzyme で²⁾、腎実質障害時に尿中へ逸脱する腎組織由来の尿中酵素と考えることができる。腎実質障害により尿中活性値が上昇することから、さまざまな腎疾患における尿中 NAG 活性値 (u-NAG) が報告され、腎疾患の補助診断、経過観察に利用されている^{3~5)}。われわれは、u-NAG が泌尿器科的腎疾患における腎実質障害の程度を示す指標として、臨床応用が可能かどうかを検討する目的で、

各種疾患における u-NAG を測定し、若干の知見を得たので報告する。

対象および研究方法

1. 対照群

対照群として、21~43歳の健康成人18例（男性11例、女性7例）、および腎疾患のない3~7歳の小児8例、計26例で u-NAG を測定した。

2. 腎手術症例

当科で入院治療した症例中、術前後に経時的に採尿しえた、腎に対する障害が高度と考えられる腎切石術症例8例、障害が軽度と考えられる腎盂形成術、腎盂

切石術5例, および対側腎が正常と考えられる無機能腎腎摘術症例5例を対象とした。

3. 尿管膀胱新吻合術症例

当科で手術を施行した症例のうち, 術後2週間目のIVPで中等度以上の水腎症を呈した症例7例につき, 術前後のu-NAGを比較した。また術後同時期にほとんど水腎症がみられなかった6症例についても検討した。

4. 腎移植症例

生体腎移植症例中, 術後経時的に採尿した6例および術後6カ月以上の生着例中20例を対象としてu-NAGを測定した。腎移植症例の一部は大阪大学泌尿器科より提供を受けた。

5. u-NAG 測定方法 (Fig. 1)

u-NAG 測定は, 随時尿を遠心した上清を酵素液とし, A分画は50°C 2時間の加温にて失活させ, 4-methylumbelliferyl-N-acetyl- β -D-glucosaminideを基質液として37°Cで1時間反応させた。反応停止後NAGにより遊離された4-methylumbelliferonを日立MPF-4分光蛍光光度計にて, 総NAG活性値およびB分画を測定し, A分画では両者の差より求めた。同時に尿中クレアチニン値を測定し, NAG活性値はnmol/h/mg.creatinine (u/mg·cr)で表示した。Wellwood (1978) ら⁹⁾の検討により, 24時間の尿中NAG排泄量とクレアチニン補正したu-NAGは強い相関を示し, クレアチニン補正したNAG活性値を用いることにより, 尿の濃縮, 稀釈による影響を除外した比較が随時尿で可能と考えられる。

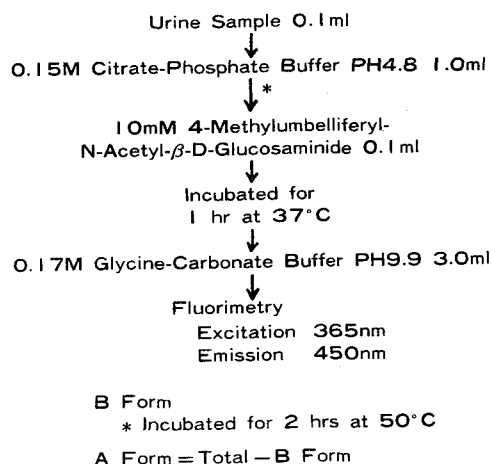


Fig. 1. Assay of urinary NAG

成 績

1. 対照群 (Fig. 2)

u-NAGは成人男性で 21.3 ± 8.8 u/mg·cr (mean $\pm$ S.D.), 成人女性で 36.6 ± 11.9 u/mg·cr, 小児例は 21.7 ± 8.5 u/mg·crで, 全体では 25.5 ± 11.5 u/mg·crとなり, Kunin (1978) ら⁹⁾の報告とはほぼ一致した。また, 総NAG活性値のうちA分画が約70%, B分画が約30%を占めた。以上より, u-NAGの正常上限をmean + 2 S.D. の 48.5 u/mg·crとして以下の各群につき検討を加えた。

2. 腎手術症例

腎切石術を施行した症例で, u-NAGは術後漸次増加し, 1週間目に最高値を示した。最も増加の大きかった症例では正常の約15倍に達し, 以後は減少する傾

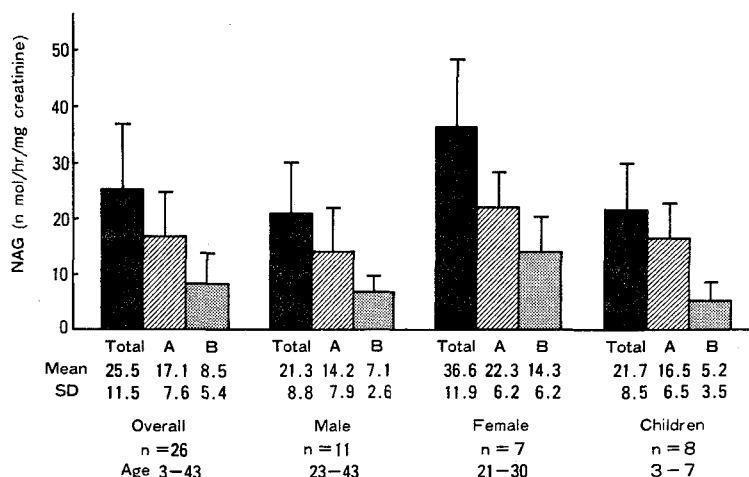


Fig. 2. Urinary NAG in normal control group

向がみられたが、2週間後でもかなりの高値を示す症例が多く認められた (Fig. 3). 腎盂形成術、腎盂切石術後も、腎切石術後と同様の変動を示したが、u-NAGの上昇は腎切石術後に比し軽度であった (Fig. 4). 腎摘除術後も同様の変動を示し、術後1週間以内に最高値を呈した後低下し、2週間目には正常となった。上昇の程度は、腎盂手術とはほぼ同程度と考えられた (Fig. 5). 以上の結果をまとめると (Fig. 6), 3種類の手術後の u-NAG の変動はほぼ同様のパターンを示したが、腎切石術後の変動が大きかった。総 NAG 中の A, B 各分画の占める割合を検討すると、B 分画の増加が目立ち、とくに腎切石術症例では、術前の 30.8% が術後1週間目には 44.6% まで増加し、2週間目でも 41.8% を占めていた。これに対し腎盂手術、腎摘術では、術後1週間目でもそれぞれ 38.7%, 35.3% までの増加にとどまった。

腎切石術後の2症例を供覧する (Fig. 7). 症例1は腎切石術後の典型的な u-NAG の変動を示していると考えられ、術後1週間目に最高値を示した後徐々に低下し、約2カ月で正常域近くまで回復した。症例2は異常経過をたどった症例で、術後1週間目以降 u-NAG は一時低下傾向を認めたが、20日目でふたたび異常高値を示した。この時期の IVP で、腎盂内 tamponade により水腎症を呈していることが判明し

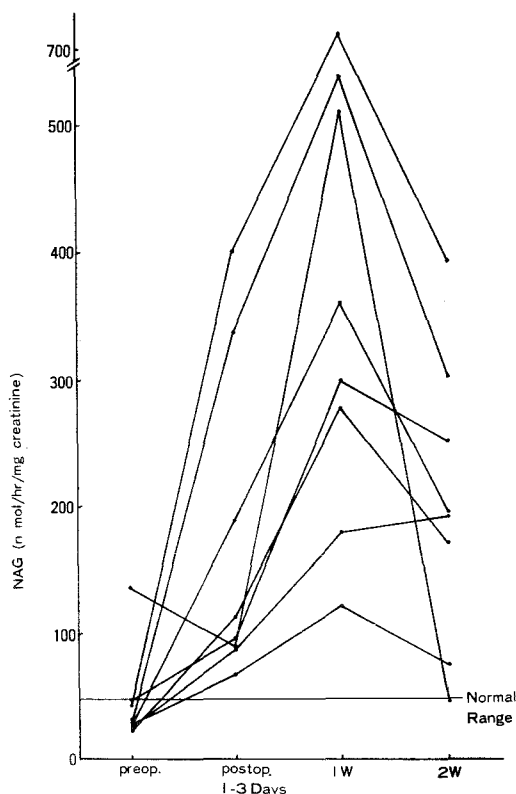


Fig. 3. Changes of urinary NAG after nephrolithotomy

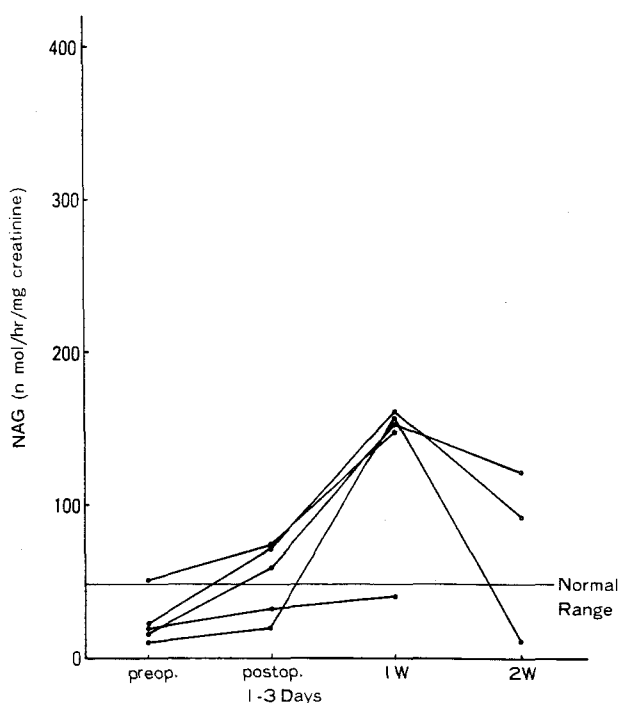


Fig. 4. Changes of urinary NAG after pyeloplasty or pyelolithotomy

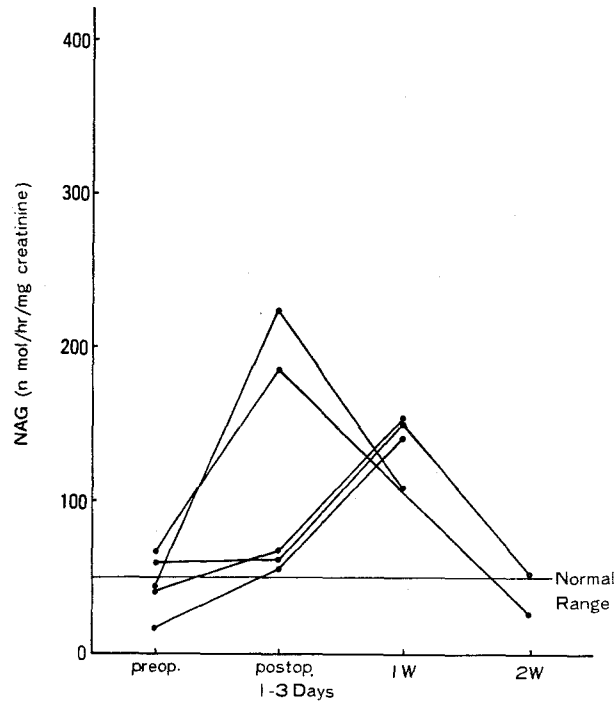


Fig. 5. Changes of urinary NAG after contralateral nephrectomy

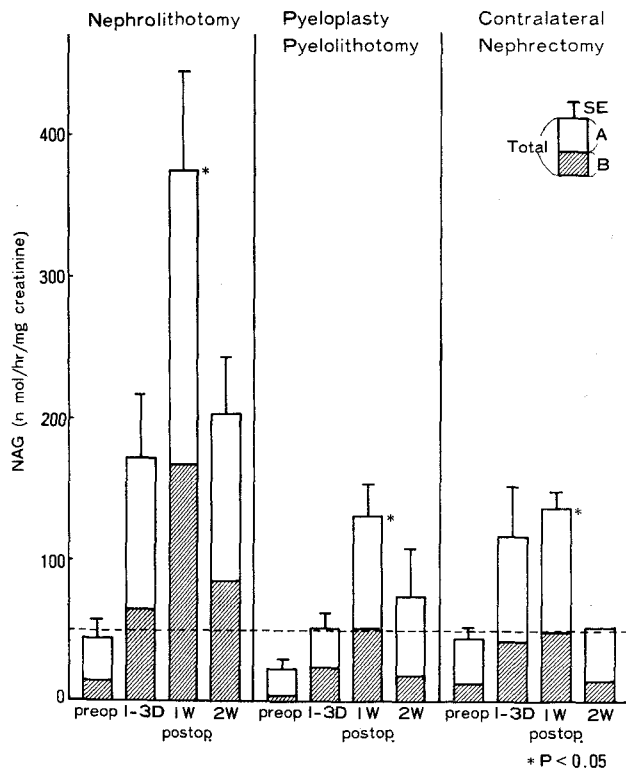


Fig. 6. Comparison of urinary NAG changes after three types of surgery to the kidney

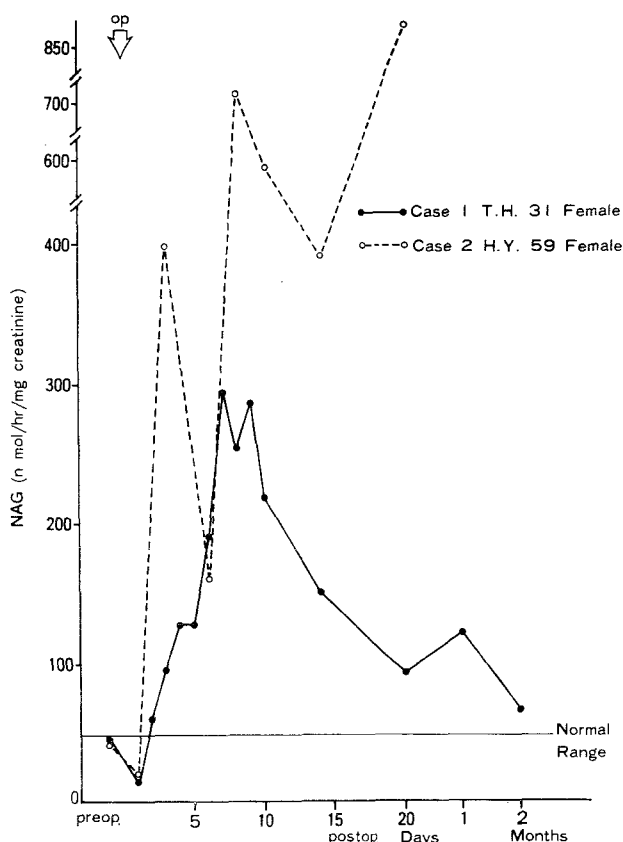


Fig. 7. Changes of urinary NAG in two cases after nephrolithotomy

た。

3. 尿管膀胱新吻合術症例 (Fig. 8)

術後2週間目の IVP で中等度以上の水腎症を呈した症例の u-NAG は、術前の 25.9 ± 4.4 u/mg·cr より、水腎症のある時期には 79.8 ± 19.4 u/mg·cr まで上昇した。さらに、長期間 u-NAG を測定した2症例では、それぞれ4カ月目、5カ月目に、水腎症の回復とともに u-NAG は正常に回復した。また、術後2週間目の IVP でほとんど水腎症の認められなかった6症例の u-NAG は、 46.4 ± 15.3 u/mg·cr と正常域にある症例が多かった。尿管膀胱新吻合術症例では、B 分画比率の増加は認められなかった。

4. 腎移植症例

生体腎移植症例1例を供覧する (Fig. 9)。症例は17歳の男性で、糸球体腎炎による慢性腎不全のため one haplotype identical の父親を donor として1980年2月27日同種腎移植術が施行された。術当日は u-NAG の高値が認められたが、術後1日目には正常となった。3日目より u-NAG は上昇し、6日目に最高値をとった後低下傾向にあったが、8日目に発熱、全身倦

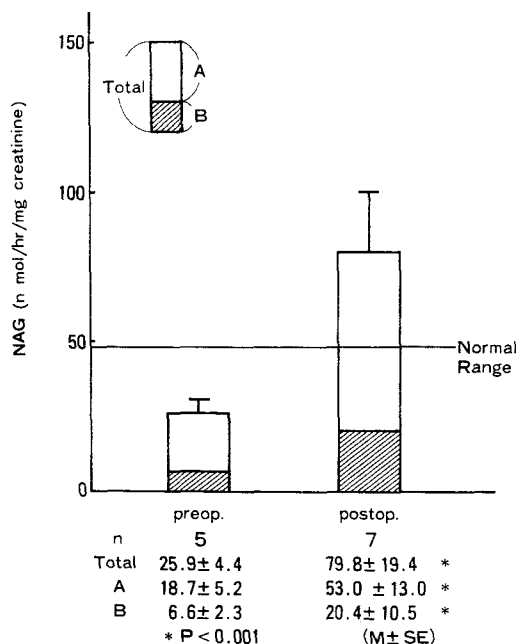


Fig. 8. NAG excretion from hydronephrotic kidney after ureteroneovesicostomy

怠感、移植腎圧痛、軽度の血清クレアチニン値上昇があり、u-NAG も再上昇した。急性拒絶反応と診断して、Solu-Medrol の pulse therapy を開始したところ治療によく反応し、u-NAG も徐々に低下して正常域まで回復した。

この症例を含め、6 症例中 5 例に急性拒絶反応を経

験したが、いずれの症例も拒絶反応と診断した当日あるいは先行して u-NAG の上昇が認められた (Table 1)。他の 1 症例は u-NAG の上昇があったが、臨床的に急性拒絶反応との確証が得られず、false positive と考えられた。しかし、この症例では、1 日尿量が 6,000~8,000 ml もあり、u-NAG 上昇は尿管障害を反映していたのか、また、subclinical な拒絶反応を反映していたのかは確定できなかった。

術後 6 カ月以上経過している症例中 20 例で u-NAG を血清クレアチニン値と対比したが (Fig. 10)。両者に相関はみられず、血清クレアチニン値 2.0 以下の腎機能良好群および 2.0 以上の腎機能不良群での u-NAG 平均値は、それぞれ 41.1 および 43.7 u/mg.cr でともに正常域にあり、慢性拒絶反応と考えられる症例でも上昇はみられなかった。

考 察

本研究の目的は、さまざまな腎疾患で測定され、腎実質障害時に尿中活性値が上昇すると報告されている NAG が、泌尿器科的腎疾患における腎実質障害を反映して変動し、臨床応用が可能かどうかを検討することである。腎実質障害の程度を知る尿中酵素となりうる基準として、Gomick (1973) ら⁷⁾は、腎実質に高濃度に存在し、腎盂以下の尿路に少ないこと、糸球体透過性が亢進していても濾過されない分子量を持つこと、酵素活性が尿細菌、沈渣により影響されにくいこと、尿中に酵素の inhibitor あるいは activator が存在しないこと、活性測定が正確におこなえることをあげている。NAG は、測定が比較的容易であるとともに上記基準をほぼ満足しているため^{3,4,10)}、尿中活性値検討の対象として採用した。われわれは、動物実験により腎温阻血による腎障害が u-NAG の上昇をもたらすことを確かめたが⁸⁾、今回は臨床例について u-NAG を測定した。

腎手術後の u-NAG の変動については、すでに報告があり⁹⁾、われわれも同様の結果を得た。すなわち、高度の腎実質障害をもたらすと考えられる腎切石術後に u-NAG は上昇し、術後 1 週間目に最高値をとった後漸次低下したが、2 週間目でもかなりの高値を呈していた。腎切石術は術後数日間、他の腎手術より強い血尿が出現する。血尿の時期と u-NAG が上昇する時期が異なること、また実験的にも血尿が u-NAG におよぼす影響は認められないことから¹⁰⁾、u-NAG は腎実質障害を反映していると考えられる。これに対し、腎障害が軽度と考えられる腎盂手術症例でも、u-NAG は同様の変動パターンを示したが、腎切石術

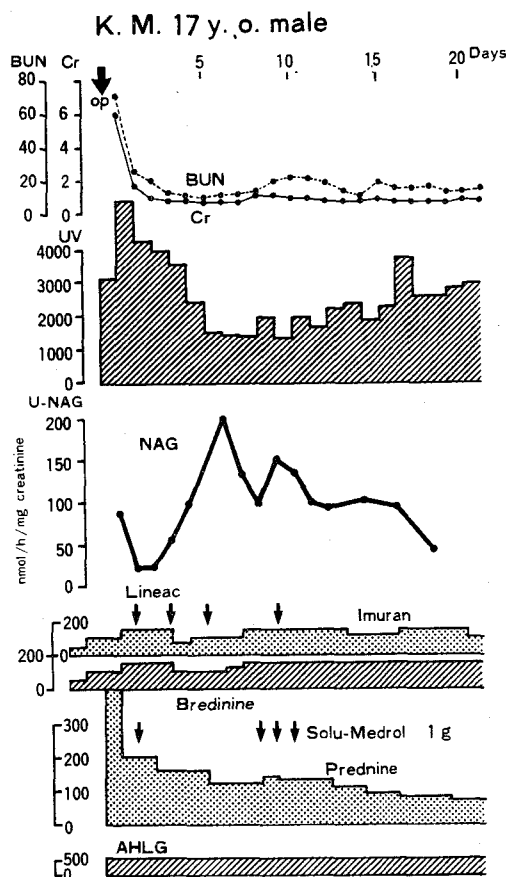


Fig. 9. Postoperative course and urinary NAG change in one case with renal allograft

Table 1. Urinary NAG in rejection

Case	Rejection	Elevation of U-NAG	Elevated day
S.M.	acute	yes	0 days before
H.H.	acute	yes	3
R.O.	acute	yes	2
S.M.	acute	yes	1
K.M.	acute	yes	4
M.N.	chronic	no	—
T.Y.	chronic	no	—
Y.K.	chronic	no	—

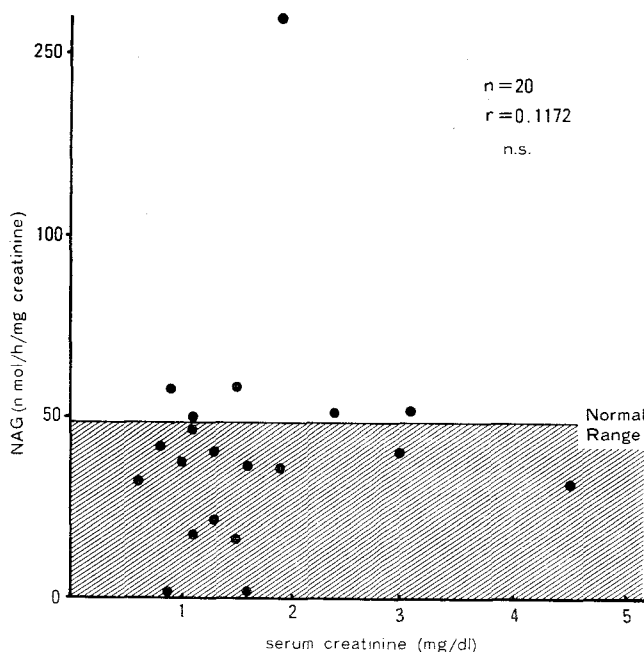


Fig. 10. Urinary NAG activities compared to serum creatinine levels in renal transplant recipients

後ほどは上昇せず、腎実質障害の程度に比例して変動するものと考えられた。また、腎摘除術後も u-NAG は腎盂手術と同程度の上昇を示し、術後2週間で正常となった。腎摘除術後の上昇は従来の報告と異なる点で、手術、抗生物質などによる腎障害を反映しているのか、また術後血中 BUN、クレアチニン値の軽度上昇した症例もあったことから、腎摘除により対側腎に何らかの影響があるのか、今後検討を要するものと思われる。腎切石術後経過に問題のなかった症例では、術後1週間目に最高値を示した後漸次 u-NAG は低下した。しかし、腎盂内出血により腎盂 tamponade を合併した症例で、この時期に一致して u-NAG の再上昇が認められ、術後合併症の早期発見など、腎手術後の経過観察に u-NAG は臨床応用可能と考えられる。NAG のB分画は、腎障害がない場合には尿中に出現しないという報告もあるが¹¹⁾、われわれの成績では、対照群で総 NAG 活性値の30%約をB分画が占めた。腎手術症例で、u-NAG の増加とともにB分画の占める割合も腎実質障害の程度に応じて増加し、B分画活性値もあわせて測定することにより、腎実質障害の程度判定に有益な情報が得られる可能性が示唆された。

膀胱尿管逆流症で尿管膀胱新吻合術を施行した症例中、術後に中等度以上の水腎症を呈した症例は、この時期に一致して u-NAG の上昇が認められ、水腎症の消失とともに u-NAG も正常化した。また、術後には

とんど水腎症を呈さなかった症例での u-NAG の上昇は僅かであった。現在のところ、水腎症症例における u-NAG をみた報告はないが、われわれの成績より、u-NAG は水腎症発生および消失過程においても変動することが確認された。

腎移植症例で u-NAG を検討した報告は多く^{6,12-15)}、急性拒絶反応に先行して u-NAG の上昇がみられることから、急性拒絶反応の早期診断に有用であるとするものが大部分である。われわれの検討でも、5例の急性拒絶反応で臨床診断に先行して u-NAG の上昇がみられた。しかし u-NAG は拒絶反応の早期診断の指標にはなりえないとの報告もあり¹⁶⁾、われわれも false positive 1例を経験した。u-NAG の上昇は、腎実質障害に特異的なもので、拒絶反応による腎実質障害により上昇するものと考えられるが、移植術後は阻血による尿細細管障害など、他の要因が加わっている可能性があるため、u-NAG 上昇時の判断は慎重でなければならない。術後の u-NAG の変動を追跡するとともに、臨床所見や他の検査値もあわせて検討することにより、u-NAG は急性拒絶反応の早期診断の有用な指標になりうること、また少なくとも拒絶反応の確定診断の傍証になりうるものと考えられる。

結 語

u-NAG が泌尿器科的腎疾患における腎実質障害の

程度を示す指標となりうるかどうかを検討した。腎手術後 u-NAG は腎実質障害の程度に応じて上昇した。また、尿管膀胱新吻合術後の水腎症の発生、消失過程においても変動した。腎移植例でも急性拒絶反応時に上昇を示し、有用な補助診断法になりうると考えられた。以上のように、u-NAG は、各種泌尿器科手術後の経過観察に、腎実質障害を示す指標の1つとして応用できる可能性を示唆する結果を得た。

本論文の要旨は、第6回日本腎臓学会西部部会および第15回日本移植学会総会において発表した。

腎移植症例を提供下さった大阪大学医学部泌尿器科学教室の園田孝夫教授ならびに諸先生方に深謝致します。

文 献

- 1) Raab WP: Diagnostic value of urinary enzyme determinations. *Clin Chem* **18**: 5~25, 1972
- 2) Taylor DG, Price RG, Robinson D: The distribution of some hydrazes in glomeruli and tubular fragments prepared from rat kidney by zonal centrifugation. *Biochem J* **122**: 641~645, 1971
- 3) 浅見 直: 尿中 β -D-N-acetylglucosaminidase の諸性質と小児腎疾患における臨床的意義。日腎誌 **22**: 117~136, 1980
- 4) Wellwood JM, Ellis BG, Price RG, Hammond K, Thompson AE, Jones NF: Urinary N-acetyl- β -D-glucosaminidase activities in patients with renal disease. *Brit Med J* **16**: 408~411, 1975
- 5) Kunin CM, Chesney RW, Craig WA, England AC, DeAngelis C: Enzymuria as a marker of renal injury and disease: Studies of N-acetyl- β -glucosaminidase in the general population and in patient with renal disease. *Pediatrics* **62**: 751~760, 1978
- 6) Wellwood JM, Davis D, Leighton M, Thompson AE: Urinary N-acetyl- β -D-glucosaminidase assay in renal transplant recipients. *Transplantation* **26**: 396~400, 1978
- 7) Gonick HC, Kramer HJ, Schapiro AE: Urinary β -glucuronidase activity in renal disease. *Arch Intern Med* **132**: 63~69, 1973
- 8) 松浦 健・井口正典・秋山隆弘・栗田 孝: 腎温阻血後の尿中 N-acetyl- β -D-glucosaminidase (NAG) 活性値の変動について。泌尿紀要: 投稿中
- 9) Price RG, Dance N: The excretion of N-acetyl- β -glucosaminidase and β -galactosidase following surgery to the kidney. *Clin Chim Acta* **27**: 65~72, 1970
- 10) Wellwood JM, Price RG, Ellis BG, Thompson AE: A note on the practical aspects of the assay of N-acetyl- β -glucosaminidase in human urine. *Clin Chim Acta* **69**: 85~91, 1976
- 11) Basu D, Joseph R, Romman PT, Johnny KV: Excretion of urinary N-acetyl- β -D-glucosaminidase B in renal disorders and renal transplantation. *Indian J Biochem Biophys* **14**: 77~79, 1977
- 12) Sandman R, Margules RM, Kounz SL: Urinary lysosomal glycosidases after renal allotransplantation: Correlation of enzyme excretion with allograft rejection and ischemia. *Clin Chim Acta* **45**: 349~359, 1973
- 13) Smeeters C, Ehrlich RM, Fonkalsrud EW: Urinary lysosomal enzymes for detection of acute renal allograft rejection. *Amer J Surg* **131**: 560~562, 1976
- 14) Koivula T, Pitkanen E, Turto H, Tötterman T: The excretion of urinary N-acetyl- β -glucosaminidase and β -glucuronidase as a sign of impending rejection of kidney transplants. *Ann Clin Res* **10**: 288~290, 1978
- 15) Ellis L, McSwiney RR, Tucker SM: Urinary excretion of lysosome and N-acetyl- β -D-glucosaminidase in the diagnosis of renal allograft rejection. *Ann Clin Biochem* **15**: 253~260, 1978
- 16) Keyser JW, Watkins GL, Salaman JR: N-acetylglucosaminidase and γ -Glutamyltransferase in urine of patients with renal transplants: Not an early indicator of rejection. *Clin Chem* **22**: 925~926, 1976

(1982年1月13日受付)