

CDDP 腎障害時における尿中 β -Glucuronidase および Alkaline phosphatase 活性測定の意義について

埼玉医科大学総合医療センター泌尿器科 (主任: 斉藤 博教授)

高橋 卓, 吉田謙一郎, 中目 康彦, 斉藤 博

STUDY ON URINARY BETA-GLUCURONIDASE AND ALKALINE PHOSPHATASE ACTIVITIES AS INDICATORS OF CDDP RENAL TOXICITY

Taku TAKAHASHI, Ken-Ichiro YOSHIDA,

Yasuhiko NAKAME and Hiroshi SAITOH

*From the Department of Urology, Saitama Medical Center of Saitama Medical School
(Director: Prof. H. Saitoh)*

Renal toxicity is the major side effect of cis-dichlorodiamine platinum (CDDP) and it develops renal tubular damage. In the present study, the acute changes of urinary β -glucuronidase (β -GL) and alkaline phosphatase (ALP) activities following CDDP administration as indicators of its toxicity were studied in 5 patients with urological malignant tumors. The activities were measured for 11 days continuously from the day before CDDP administration.

In all cases, both urinary enzyme activities increased with CDDP administration. Increase patterns of urinary β -GL activities were similar to those of urinary NAG, but remarkably-high values of β -GL activities were found in cases of urothelial tumors probably because urinary β -GL derives from the kidney (lysosomes of tubular cells) and from the epithelial cells of urinary tract. Urinary ALP activities changed corresponding well with urinary γ -glutamyl transpeptidase (γ -GTP).

This study shows that the determination of urinary β -GL is not a significant marker of CDDP renal toxicity, especially in cases with urological malignancies, in contrast to results for urinary brush border enzyme activities such as ALP or γ -GTP.

(Acta Urol. Jpn. 35: 1-6, 1989)

Key words: CDDP, Renal toxicity, β -glucuronidase, Alkaline phosphatase

緒 言

一般に重金属による腎障害の発現部位は近位尿細管であるが、尿細管細胞が障害されると細胞内に存在する酵素が尿中に逸脱し、これらの尿中酵素活性が上昇する。悪性腫瘍に対する高い有効性が確認されている cisplatin (CDDP) も腎毒性物質である白金の化合物であり、CDDP 投与により尿細管障害が出現し、その結果として腎由来の著明な enzymuria が認められる¹⁾。

N-acetyl- β -D-glucosaminidase (NAG) は近位尿細管のライソゾームに存在する酵素のひとつであり、細胞障害が生ずると尿中に多量に排泄される。また γ -glutamyl transpeptidase (γ -GTP) は近位尿細管

の刷子縁に豊富に存在する酵素であるが、細胞障害により NAG と同様に尿中排泄が増加する。CDDP 投与に伴うこれら尿中酵素のそれぞれの急性変動についてはすでに報告した²⁻⁴⁾。

今回、CDDP 投与患者において、この2種類の尿中酵素の活性測定に加えて、それぞれ同じ部位に局在する酵素、すなわち尿細管細胞のライソゾームに存在する β -glucuronidase (β -GL) および近位尿細管の刷子縁に局在する alkaline phosphatase (ALP) の尿中活性を同時に測定して、その変動様式において前記2酵素との比較からこれらの尿細管障害の指標としての意義を検討したので報告する。

Table 1. Patients characteristics

Case	Sex	Age	Disease	Operation	Metastatic sites
1	M	64	bladder tumor	total cystectomy & ileal conduit	(-)
2	F	68	renal pelvic tumor	nephro-ureterectomy	paraortic lymphnode
3	M	67	prostatic cancer	castration	bone
4	M	67	prostatic cancer	castration	bone
5	M	68	bladder tumor	total cystectomy & single stoma	lung

対象と方法

対象症例を Table 1 に示す。対象症例は CDDP を含む化学療法を施行した悪性腫瘍患者 5 症例で、このうち 2 症例 (No. 1, 2) では 2 クール投与した。

性別は男 4 例、女 1 例、年齢は 64 歳から 68 歳までで平均 66.8 歳であった。悪性腫瘍の原発部位別では膀胱 2 例、前立腺 2 例および腎盂が 1 例みられた。組織型は前立腺が腺癌で他は移行上皮癌である。1 例 (No. 1) を除いてすべて転移を有する進行例で、この治療として CDDP を投与したが、残りの 1 例は術後の adjuvant therapy として CDDP を使用した。

CDDP は 20 mg/day を tegafur 800 mg/day とともに 5 日間連続 (Day 1~5) 投与した。これに adriamycin 40 mg を化学療法第 1 日 (Day 1) に併用した⁵⁾。CDDP 投与中は十分な補液を行い尿量を 2,000 ml/day 以上得るようにした。2 クール施行した 2 症例における CDDP 投与は、第 1 クールでは第 1 日 (Day 1) に 100 mg を 1 回投与とし、2 ないし 3 週の休業期間後の第 2 クールでは前述のごとく分割投与とした。

蓄尿は 24 時間で区切り、CDDP 投与前日 (Day 0) より投与中の 5 日間 (Day 1~5) および投与終了後の 5 日間 (Day 5~10)、計 11 日間、連日行った。1 日蓄尿をよく混和後、尿量を測定し、その一部を NAG, γ -GTP, β -GL および ALP の酵素源として活性を測定した。測定法は NAG については NAG キットを使用し²⁾、 γ -GTP は L-glutamyl-p-nitro-anilide 基質法で測定した⁴⁾。また β -GL は p-nitrophenol glucuronide 法⁶⁾、ALP は p-nitrophenyl phosphate を基質とした 37°C rate assay 法⁷⁾で測定した。なお活性の表現は、単位容積比で表わした活性値に蓄尿量を乗じ、1 日あたりの総活性として表わした^{2,3)}。

Table 2. Renal function and urinary enzyme activity of the patients before CDDP administration

Case	CCr (ml/min)	NAG* (U/day)	γ -GTP** (IU/day)	β -GL (mg/day)	ALP (IU/day)
1	60	17.7	34	2.6	15
1 ¹⁾	63	4.4	18	3.2	50.4
2	63	3.9	15	2.0	0
2 ¹⁾	69	1.9	15	2.9	0
3	105	4.7	21	3.2	0
4	78				
5	58	6.5	14	3.7	7.9

* normal value: 2.6 ± 1.8 (M $\pm$ SD)/day²⁾

** normal value: 22 ± 9 (M $\pm$ SD)/day⁴⁾

結 果

尿中 β -GL および ALP 活性の正常値について
尿中 β -GL および ALP 活性については、良性疾患で入院中の腎障害のみられない患者 7 例において尿中活性を測定し、その正常値を求めた。尿中 β -GL の 1 日あたりの総活性は 5.665 ± 2.534 μ g/day であり、佐野らの報告⁶⁾と一致していた。また尿中 ALP 活性は 7.1 ± 1.7 IU/day であり、尾形ら⁷⁾の成績とほぼ同様であった。

症例の腎機能について

対象症例の CDDP 投与前のクレアチニン・クリアランス (CCr) と尿中 NAG, γ -GTP, β -GL および ALP 活性を Table 2 に示す。Table 中および以下の文中において'を付した症例 No. はその症例の第 2 クールである。

治療開始前の CCr は 5 症例とも 50 ml/min 以上で、高度腎機能低下例はなかった。また 2 クール施行した 2 症例において、各クール開始前の CCr に特に変化はみられなかった。尿中酵素活性は症例 1 の第 1 クール開始前 (No. 1) において NAG および ALP が、また同症例の第 2 クール開始前 (No. 1¹⁾) における ALP が高値を示したが、他の症例ではいずれの酵素活性もほぼ正常範囲内であった。

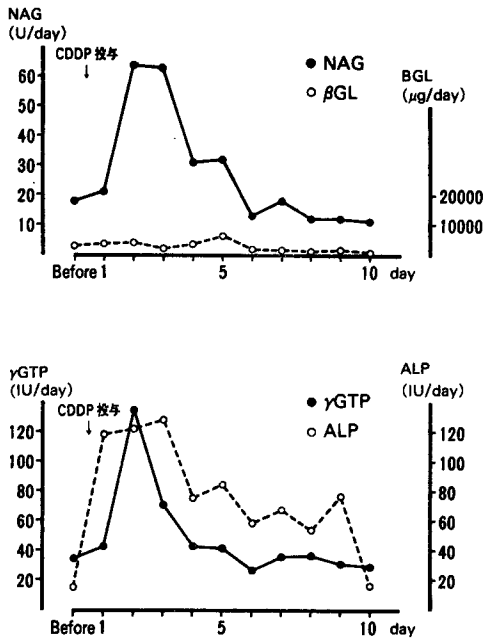


Fig. 1. 症例 1 における尿中酵素活性の急性変動 (第 1 クール)

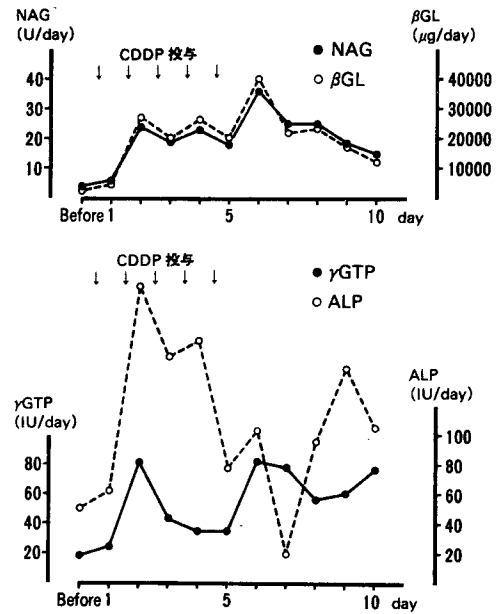


Fig. 2. 症例 1 における尿中酵素活性の急性変動 (第 2 クール)

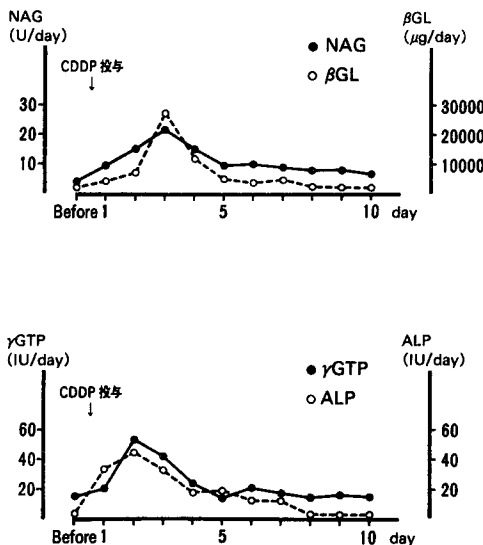


Fig. 3. 症例 2 における尿中酵素活性の急性変動 (第 1 クール)

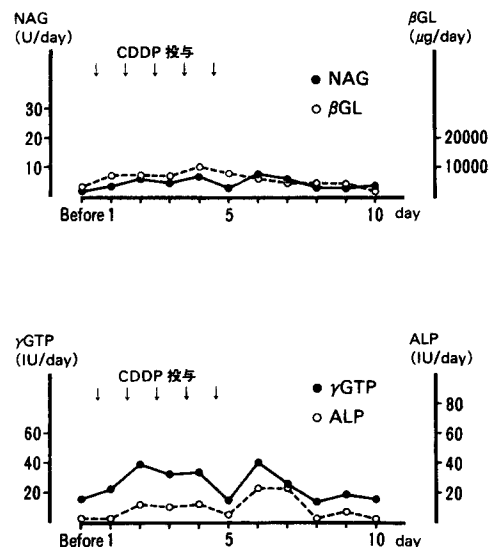


Fig. 4. 症例 2 における尿中酵素活性の急性変動 (第 2 クール)

CDDP 投与に伴う尿中酵素活性の変動について
全症例の CDDP 投与に伴う尿中酵素活性の急性変動を Fig. 1~7 に示す。

尿中 NAG 活性は症例 1 の 2 クール (No. 1, 1') を除いて CDDP 投与とともに漸次その活性増加がみられ, 投与最終日 (Day 5) 前後 (100 mg 1 回投

与の No. 2 では Day 2) をピークとして, その後低下した. CDDP 投与前の尿中 NAG 活性が高い No. 1 (100 mg 1 回投与) では Day 2 より著しい高値がみられ (Fig. 1), No. 1' では活性の増加は階段状であった (Fig. 2).

尿中 γ -GTP 活性は大部分の症例では CDDP 投

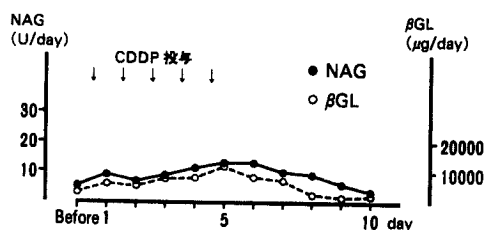


Fig. 5. 症例3における尿中酵素活性の急性変動

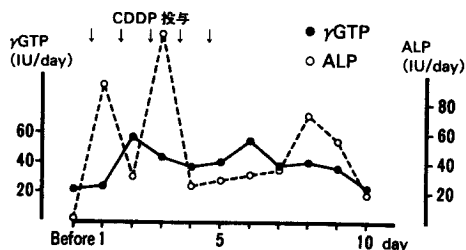


Fig. 6. 症例4における尿中酵素活性の急性変動

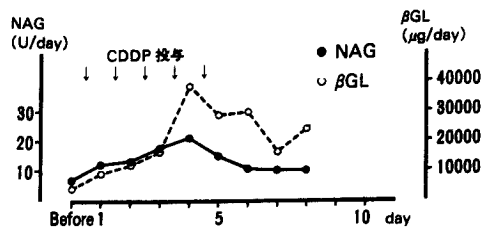
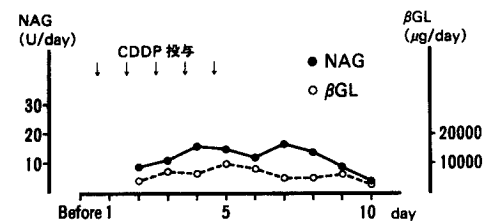
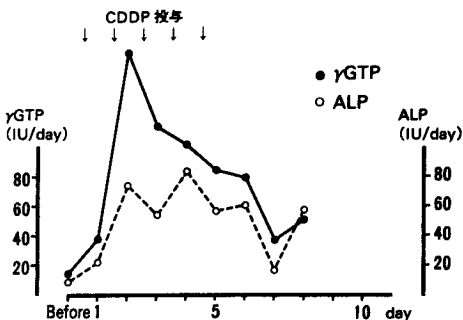


Fig. 7. 症例5における尿中酵素活性の急性変動



が、このうち β -GL 活性は No. 1, 5 を除く 5 例で同時に測定した尿中 NAG と類似の変動パターンが認められた。No. 1 では CDDP 投与に伴う尿中 β -GL の増加は軽度であり、Day 5 のピーク値も正常域内であった (Fig. 1)。No. 5 では尿中 NAG 活性が CDDP 投与終了後漸減しているのに対して尿中 β -GL 活性は高値が持続している (Fig. 7)。

また尿中 ALP 活性は No. 1', 2', 3 において同時に測定した尿中 γ -GTP と同様の二相性の変動が認められ (Fig. 2, 4, 5)、他の症例でも二相性ではないが、その症例の γ -GTP と似た変動パターンがみられた。ただし No. 1' では CDDP 投与前の尿中 ALP 活性が高く、CDDP 投与に伴って著しい高値を示している (Fig. 2)。

考 察

CDDP は腎毒性物質である白金の化合物であり、CDDP による腎障害は重金属に共通した近位尿細管障害とされている。尿細管細胞が障害されると細胞内に存在する酵素が尿中に逸脱し、この活性測定が尿細管障害を示す指標となる。

NAG は近位尿細管細胞内のライソゾームに存在する酵素のひとつであり、CDDP 投与に伴って尿中活性が増加することについてはすでにいくつかの報告があるが、われわれは特に治療開始前の尿中 NAG 活性が高い場合、CDDP 投与に伴う尿中 NAG 活性

と開始後急激に増加し、CDDP 投与中に一度やや低下するが、投与終了直後に再び増加がみられ、以後漸減するという 2 つのピークをもつ変動を示した。このうち No. 1 および No. 5 では最初のピークが著しい高値を示し (Fig. 1, 7)、また 100 mg 1 回投与例 (No. 1, 2) では 2 つめのピークがあまり明らかではなかった (Fig. 1, 3)。

尿中 β -GL および ALP 活性も CDDP 投与に伴って増加し、投与終了後漸減する傾向がみられた

の増加は大きく, 尿中 NAG 活性測定が腎障害を知りうえて重要であり, CDDP の投与時期を決定する指標となることを報告した^{2,3)}. さらに CDDP 20 mg 5日間投与例25例の分析から, CDDP 投与により増加した尿中 NAG 活性は投与終了日 (Day 5) をピークとして以後漸減する変動を示すことも報告している⁸⁾ が, 今回の症例においても 20 mg, 5日間投与例では, 階段状の増加がみられた1例 (No. 1') を除いてすべてこの典型的な変動様式を示した.

尿中には 正常人でも β -GL 活性が認められ, これは主として尿管細胞のライソゾームと尿路上皮細胞に由来すると考えられている. したがって尿路系の感染症, 特に腎盂腎炎⁹⁾ や悪性腫瘍でその活性上昇がみられ, このうち腎腫瘍, 膀胱腫瘍の90%に上昇が認められ, 切除後も高値にとどまること¹⁰⁾ が知られている. その他移植腎の拒絶反応において上昇を認めるとされている¹¹⁾ が, 薬物性腎障害における尿中 β -GL 活性の変動に関する報告はみられていない. そこで今回対象とした各症例について, 尿中 NAG 活性の変動と同じくライソゾームに局在する β -GL の尿中活性の変動を比較してみた. いずれの症例においても尿中 β -GL 活性も CDDP 投与に伴って増加し, 投与後漸減する傾向がみられたが, このうち No. 1, 5 を除く5例で同時に測定した尿中 NAG と類似の変動パターンが認められた. 特に No. 1' においては両者の変動はきわめて一致している. しかしながら No. 1', 2, 5 の3例の尿中 β -GL 活性は CDDP 投与前は正常値であるが, 投与後非常に高値を示した. このことは CDDP 投与による変動に加えて, この3例が尿路上皮腫瘍の術後, すなわち膀胱腫瘍の膀胱全摘・回腸導管造設後, 腎盂腫瘍の腎摘後および膀胱腫瘍の膀胱全摘・尿管皮膚瘻造設後であることが何らかの関与をしていることが考えられる.

したがって CDDP 投与により尿中 β -GL 活性は尿中 NAG 活性とある程度一致して変動するが, 尿路系悪性腫瘍症例や上部尿路感染を合併している場合には尿中 β -GL 活性は著しい高値を示すことがあり, CDDP による尿管障害の指標としての意義は少ないと考えられる. Raab¹²⁾ は尿中 β -GL 活性の測定は他の尿中酵素と比較して診断的意義は少ないとし, その理由として尿中には β -GL とともに何らかの β -GL 活性の inhibitor が存在しており, 単純な尿中 β -GL 活性の測定だけでは臨床診断に結びつかないことを推測している.

一方, CDDP 投与に伴う尿管細胞刷子縁酵素の尿中排泄に関しては, alanine aminopeptidase (AAP),

γ -GTP および ALP¹³⁾, あるいは leucine aminopeptidase (LAP)¹³⁾ などについて報告があり, いずれも近位尿管障害の指標としての意義を認めているが, われわれは特に尿中 γ -GTP に注目して CDDP 投与により活性が増加し, 腎障害の指標として有用であり, この酵素活性の変動も治療開始前の尿中活性が高いほど増加の程度は大きく, さらに二相性の活性上昇パターンを示すことをすでに報告した⁴⁾. 今回の成績でも大部分の症例でこの尿中 γ -GTP 活性の二相性の変動パターンが認められた.

尿中 ALP は正常人でも活性が認められる. ALP は腎に多量に含まれ, 主に尿管の刷子縁に局在しており, 尿中 ALP は腎に由来すると考えられている. 尿中 ALP 活性が高値を示す疾患としては腎糸球体疾患, 腎梗塞, 腎盂腎炎などがあげられ, さらに腎および膀胱腫瘍では高頻度で上昇するとされている¹²⁾. また一般に薬物性腎障害において近位尿管障害の指標として有用であるとする意見もある¹²⁾. そしてその変動に関して, 実験的にラットにアセチルサリチル酸を投与したところ二相性の尿中 ALP 活性上昇のパターンがみられたという報告がある¹⁴⁾.

今回の対象症例中3例において尿中 ALP は同時に測定した尿中 γ -GTP と同様の二相性の活性変動を示し, 他の症例でも二相性ではないが, その症例の γ -GTP と似た変動パターンがみられた. このことから尿中 ALP 活性測定は CDDP による尿管障害の指標になり得ると考えられるが, 膀胱腫瘍の膀胱全摘・回腸導管造設後である症例1の第2クール (No. 1') において, CDDP 投与前も高値で, 投与後も著しく高い活性を示していることから, 基礎疾患として尿路系腫瘍が存在する場合には尿中 ALP 活性は尿管障害のみを反映するとは限らないと思われる.

結 語

CDDP による腎障害において, 尿中 NAG および γ -GTP 活性の変動様式との比較から, 尿中 β -GL および ALP 活性測定の尿管障害の指標としての意義を検討し, 以下の点を述べた.

- 1) 尿中 β -GL および ALP の1日あたりの総活性の正常値はそれぞれ $5,665 \pm 2,534 \mu\text{g/day}$, $7.1 \pm 1.7 \text{ IU/day}$ であった.
- 2) 尿中 β -GL 活性は CDDP 投与により尿中 NAG 活性とある程度一致して変動するが, 尿路悪性腫瘍や上部尿路感染を合併している症例では尿中 β -GL 活性は高値を示す場合があり, 泌尿器科領域においては CDDP による尿管障害の指標としての意義は少ないと考えられる.

2) 尿中 ALP は尿中 γ -GTP と同様の活性変動を示し, CDDP による尿細管障害のマーカーとして尿中 ALP は有用であると思われる。

文 献

- 1) Giannattasio M, Antonelli M, Montanaro AA, Rizzi R, Granata A, Restaino A, Selvaggi L and Coratelli P: Enzymuria as a marker of renal damage caused by cis-dichloro-diammine-platinum II (CDDP) administered to patients with ovarian carcinoma. *Chemioterapia* 1: 437-439, 1982
- 2) 吉田謙一郎, 高橋 卓, 中目康彦, 斉藤 博, 堀内 晋, 金親尚史, 根岸壮治: CDDP 投与にともなう尿中 NAG 活性の急性変動についての検討. *泌尿紀要* 32: 369-373, 1986
- 3) 吉田謙一郎, 高橋 卓, 中目康彦, 斉藤 博, 堀内 晋, 金親尚史, 根岸壮治: 尿中 NAG 活性からみた CDDP 腎障害—尿中 NAG 活性を増加させる因子についての検討—. *西日泌尿* 48: 1197-1203, 1986
- 4) 高橋 卓, 吉田謙一郎, 中目康彦, 斉藤 博: 尿中 γ -GTP 活性からみた CDDP 腎障害. *泌尿紀要* 32: 789-794, 1986
- 5) 吉田謙一郎, 堀内 晋, 金親尚史, 根岸壮治: 前立腺癌再燃癌進行例に対する Cisplatin, Adriamycin, Tegafur 併用療法の試み. *西日泌尿* 48: 1517-1521, 1985
- 6) 佐野紀代子, 長 裕子: γ -GTP, LAP, LDH, β -グルクロニダーゼ. *Medical Technology* 6: 1270-1272, 1978
- 7) 屋形 稔: 尿中化学成分の正常値. *日本医事新報* 3049: 21, 1982
- 8) 高橋 卓, 吉田謙一郎, 中目康彦, 斉藤 博: 腎実質内における酵素, NAG および γ -GTP の局在からみた CDDP 腎障害. *泌尿紀要* 33: 1569-1574, 1987
- 9) Gonick HC and Schapiro A: Urinary enzymes in renal disease. I. Beta-glucuronidase. *Clin Res* 15: 358, 1968
- 10) Milicow MM, Uson AC and Lipton R: β -Glucuronidase activity in the urine of patients with bladder cancer and other conditions. *J Urol* 86: 89-94, 1961
- 11) Dyck RF: Urinary lysosomal enzyme excretion after renal allotransplantation. *Clin Chim Acta* 91: 111-116, 1979
- 12) Raab WP: Diagnostic value of urinary enzyme determinations. *Clin Chem* 18: 5-25, 1972
- 13) Jones BR, Bhalla RB and Mladek J: Comparison of methods of evaluating nephrotoxicity of cis-platinum. *Clin Pharmacol Ther* 27: 557-562, 1980
- 14) Raab WP: Acetylsalicylic acid and the kidney. *Helv Med Acta* 34: 498-502, 1969

(1988年2月1日受付)