

経皮的腎切石術による腎機能の経時的変化

—NAG-index, β_2 -microglobulin を指標として—

日本医科大学泌尿器科学教室（主任：秋元成太教授）

矢島 勇臣・西村 泰司・吉田 和弘・富田 勝

引間 規夫・川村 直樹・坪井 成美・本田 了

秋元 成太

INFLUENCES OF PERCUTANEOUS NEPHROLITHOTOMY
ON RENAL FUNCTION, USING NAG-INDEX AND
 β_2 -MICROGLOBULIN AS INDICESIsaomi YAJIMA, Taiji NISHIMURA, Kazuhiro YOSHIDA,
Masaru TOMITA, Norio HIKIMA, Naoki KAWAMURA,
Narumi TSUBOI, Ryo HONDA and Masao AKIMOTO*From the Department of Urology, Nippon Medical University
(Director: Prof. M. Akimoto)*

To examine the influence of percutaneous nephrolithotomy (PNL) on renal function, we measured the activity of urinary N-acetyl- β -D-glucosaminidase (NAG) and β_2 -microglobulin (β_2 MG) in patients with nephrolithiasis, before and 3, 5, 7, 14 days and 1 month after PNL. With PNL, renal function was recovered within one month, and PNL was thought to be a more protective method than pyelolithotomy. Recovery of renal function was delayed in the cases in which PNL had been attempted over three times. In the patients with preoperative high-grade hydronephrosis, the excretion of NAG and β_2 MG in the urine was delayed.

NAG-index was considered to be a more sensitive parameter than β_2 MG to evaluate renal function. The NAG-index and β_2 MG values of bladder urine were in good correlation with those of nephrostomy urine 5 days or more postoperatively. Measurement of the urinary NAG-index 3, 7, 14, 30 days after PNL operation was considered valuable for determining changes in renal function.

Key words: PNL, NAG, β_2 -MG

緒 言

経皮的腎切石術 (percutaneous nephrolithotomy 以下 PNL) は開腹を必要としないことや、体外衝撃波による砕石法 (ESWL) に比し採石が確実でより経済的にも安価に行ないうる点から近年各施設で一般的な治療法となりつつある。しかし PNL が比較的非侵襲的であるといっても、腎に人為的穿通性外傷を与える点から考えると、この方法の腎機能に与える影響とその回復状態を検索する必要がある。

腎機能の指標としては最近 N-acetyl- β -D-glucosaminidase (以下 NAG) が注目されつつある。尿中に

は多種の酵素が排泄されており、ライソゾーム酵素のひとつである NAG は尿中に見出され、由来部位は主に腎の尿細管上皮と考えられていて腎実質障害時に尿中に逸脱し、その尿中活性値が上昇することが知られている。主として内科・小児科領域の腎疾患の補助診断として用いられていたが¹⁻⁶⁾薬物の腎毒性の指標や^{7,8)}急性腎不全の診断、経過観察の指標として、また外科系領域では腎移植後の拒絶反応時に早期発見の指標として意義があるとされる⁹⁾。泌尿器科領域でもごく最近に尿路閉塞性疾患や手術前後の腎機能の指標として用いられて来ている^{11,12)}。そこで切石術の方法としての PNL 症例について尿中 NAG 活性を

測定し、PNL による腎実質への影響とその経時的変化を検討した。同時にこれも尿管障害の指標として評価されている¹⁰⁾、 β_2 -microglobulin (以下 β_2 MG) の尿中値を測定し、PNL 操作での腎機能障害の指標としての有効性を検討し、あわせて PNL の安全性を確認した。

対象および方法

1. 症例：1984年11月から1985年12月までの日本医科大学附属病院泌尿器科での PNL 施行例のうち、遠隔地からの来院者など腎機能の follow up ができないものをのぞく34症例を対象とした。対象例を PNL 施行回数により1期～3期以上にわけ Table 1～3 に示す。内訳は男28例、女6例、年齢21～74歳、平均43.2歳で、両側腎結石は1例であった。腎瘻造設時に同時に採石できた1期的採石例は12例で、出血例や残存結石のため2期以上にわたったものは22例であった。その内訳は2期11例、3期5例、4期4例、5期2例である。また術前の腎盂造影を検討し水腎症例は岡・藤野の分類¹³⁾で程度A 12例、程度B～Cが3例であった。

2. 術式：PNL は全例X線透視下に施行し22G針で腎盂あるいは結石まで localization puncture¹⁴⁾を行ない、これに沿って18G針で definitive puncture¹⁴⁾を行ない尿流の逆流あるいは造影剤注入による腎盂腎杯描出を確認後、径0.97 mm セーフティ T-J チップ付ガイドワイヤーを挿入し、針を抜去後テフロン製拡張器 (Vance 社製) にて経路を順次 26 Fr. 径まで拡張した。この孔より内視鏡セットを挿入 (ACMI 製) 生食液灌流により視野を確保しながら結石を把持鉗子にて採石した。結石が大きく把持不能の場合は電磁碎石装置 (URAT 製) にて碎石後把持摘出した。場合によっては腎瘻孔よりX線透視下に直接 Mazzariello-Caprinis 鉗子あるいは曲鉗子にて採石した。腎瘻孔は状況に応じ最小 26 Fr. から最大 32 Fr. まで拡張を行なった。術後シリコン製腎盂バルーンカテーテル (Argyle 社製など) あるいは Malecot カテーテル (Vance 社製) を留置した。

3. 腎機能測定法

尿中 NAG 測定は NAG キット (シオノギ) を用い比色法によった。 β_2 MG は RIA 法を用いた (栄研)。検体は随時尿を用い、NAG に関しては尿

Table 1. 1 期的手術例.

年齢	性	水腎症の有無・程度	結石の部位	大きさ (mm)
32	♂	(+) A	Lt - upper - calyx	nr
25	♂	(-)	Lt { Pelvis lower - calyx	nr
74	♂	(-)	Lt - lower - calyx	20 × 10
47	♀	(-)	Lt - lower - calyx	24 × 15
38	♀	(-)	Lt - upper - calyx	nr
47	♂	(-)	Rt { middle - calyx lower - calyx	7 × 7
30	♂	(-)	Rt - Pelvis	22 × 18
21	♂	(+) A	Rt - UPJ	6 × 8
38	♂	(+) A	Lt - Pelvis	12 × 8
56	♂	(+) A	Lt - Pelvis	10 × 6
55	♂	(+) A	Rt - Pelvis	13 × 9
53	♀	(-)	Rt - lower - calyx	5.5 × 7.5

nr : not recorded

Table 2. 2 期的手術例.

年齢	性	水腎症の有無・程度	結石の部位	大きさ (mm)
40	♂	(-)	Rt - upper - calyx middle - calyx	{ 8 × 8 18 × 10
54	♀	(-)	Rt - lower - calyx	{ 18 × 10 7 × 8
44	♂	(+) A	Rt - Pelvis	35 × 12
28	♂	(-)	Lt - lower - calyx	10 × 9
38	♀	(-)	Rt - lower - calyx	{ 8 × 10 15 × 6
50	♂	(+) A	Lt { upper - calyx lower - calyx	20 × 13 19 × 9
43	♂	(+) A	Rt - calyx	20 × 15
31	♂	(-)	Rt - lower - calyx	15 × 7
38	♂	(+) A	Lt - lower - calyx	9 × 7
48	♂	(-)	Rt - lower - calyx	17 × 13
63	♂	(+) A	Lt { UPJ lower - calyx	12 × 6 7 × 4

Table 3. 3期以上手術例.

年齢	性	水腎症の有無・程度	結石の部位	大きさ(mm)
51	♂	(+) B~C	Bil. { Rt - UPJ Lt - Pelvis	20 × 17 22 × 19
35	♂	(-)	Rt - upper - calyx	10 × 9
43	♂	(+) B	Lt - Staghorn	nr
55	♂	(-)	Lt { upper - calyx lower - calyx	4 × 4 27 × 12
68	♀	(-)	Lt - lower - calyx	25 × 42
35	♂	(-)	Lt - lower - calyx	28 × 15
37	♂	(+) A	Lt - upper - calyx	28 × 12
21	♂	(-)	Lt - lower - calyx	20 × 15
57	♂	(+) A~B	Lt - Pelvis	26 × 15
38	♂	(+) A	Lt { Pelvis lower - calyx	29 × 24 12 × 7
36	♂	(-)	Lt - lower - calyx	10 × 5

nr : not recorded

量, 腎血流による影響を補正する意味で, クレアチニン値にて補正した NAG-index (u/g.creatinine) を指標とした。これら尿 NAG-index, β_2 MG は膀胱尿, 腎瘻尿のそれぞれで測定し, 腎瘻抜去後は一部患者に尿管カテーテルによる分腎尿を採取し検体とした。そして膀胱尿, 腎尿それぞれの値の関係を検討した。

以上により PNL 術前および術後3日, 5日, 7日, 14日, 1ヵ月後の尿 NAG-index, β_2 MG を測定し, 腎機能の術前後の変化を Student-t 検定を用い検討した。また PNL 施行回数と腎機能の回復度,

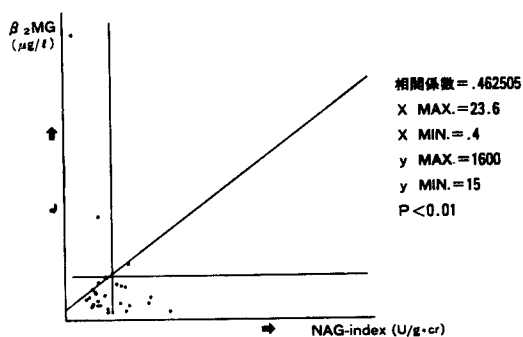
Fig. 1. 術前 NAG-INDEX 値と β_2 MG 値の相関。

Table 4. NAG-index 値の経時的変化。(平均±標準偏差)

	術前	術後3日	5日	7日	10-14日	1ヶ月	2-3ヶ月
全例	3.82 ±4.20	4.1 ±3.81	6.64 ±5.47	8.75 ±4.81	11.21 ±10.17	6.2 ±5.59	3.42 ±1.96
施行回数							
1期	5.09 ±5.69	8.36 ±6.03	7.92 ±4.45	6.71 ±1.95		2.62 ±0.96	nr
2期	2.87 ±1.49	8.17 ±6.57	7.65 ±7.11	9.65 ±4.9	13.43 ±13.98	5 ±2.9	nr
3期以上	2.86 ±1.29	5.88 ±3.37	4.02 ±1.61	8.89 ±19.4	9.88 ±6.58	9.8 ±8.09	5.5 ±1.4
水腎症							
無	3.32 ±1.41	7.18 ±5.78	6.16 ±3.16	7.26 ±4.44	8.66 ±4.73	5.54 ±5.46	3.42 ±1.96
有	5.08 ±5.35	7.68 ±5.29	7.79 ±7.27	10.79 ±7.98	10.46 ±6.50	9.77 ±3.59	nr

NAG index 単位 U/g-Cr 正常値 0.93~2.39 nr : not recorded

術前の水腎症の存在と術後の腎機能の変化について検討を加えた。

結 果

1. 術前の NAG-index 値と β_2 MG 値で異常値を示したものは, それぞれ25例 (73.5%), 5例 (14.7%) であり, 明らかに NAG-index 値での異常例が多かった。また両者の相関は Fig. 1 のように $r = 0.4625$ とやや弱い相関を認めた。

2. 膀胱尿と腎瘻尿の術後値を検討すると,

1) 術後3日では NAG-index, β_2 MG 値とも相関をみず, NAG-index では $r = -0.2737$ とむしろ負の相関をみた。

2) 術後5日以降は膀胱尿と腎瘻尿は非常に高い相関を示し, NAG-index 値ではそれぞれ $r = 0.9539$ (5日), 0.9007 (7日), 0.9948 (14日), 0.9954 (1ヵ月), β_2 MG 値ではそれぞれ $r = 0.9033$ (5日), 0.9760 (7日), 0.9975 (1ヵ月) であった。

Table 5. β_2 MG 値の経時的変化. (平均±標準偏差)

	術前	術後3日	5日	7日	10-14日	1ヶ月
全例	234.06 ±436.16	588.91 ±584.96	367.86 ±417.83	320.95 ±529.25	445 ±589.76	266.5 ±451.02
施行回数	1期	248.46 ±429.2	632.5 ±643.45	350 ±264.48	100 ±72.02	103.33 ±51.85
	2期	230.91 ±438.56	501.88 ±471.08	455.83 ±532.77	92.78 ±66.63	nr ±45.46
	3期以上	269.09 ±446.97	569.38 ±608.03	273 ±296.24	620.56 ±699.83	445 ±589.76
水腎症	無	176.74 ±339.3	526.33 ±609.3	251.43 ±261.53	312.31 ±431.79	668.33 ±674.54
	有	367.31 ±544.65	637.22 ±524.47	484.29 ±503.63	393.08 ±550.28	885 ±745
β_2 MG 単位 $\mu\text{g/l}$ 正常値 0~254						nr : not recorded

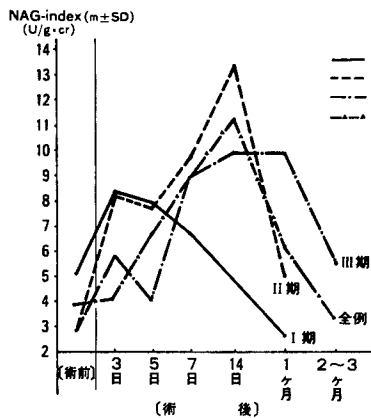


Fig. 2. PNL 施行回数と術後・尿 NAG-index 値の推移.

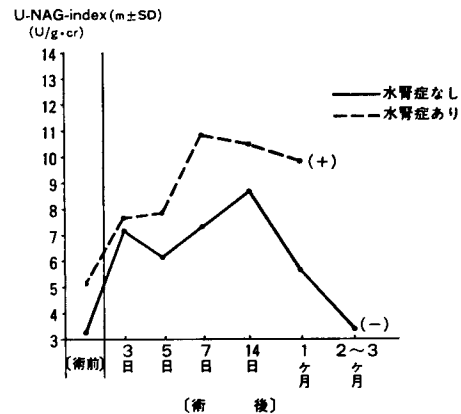
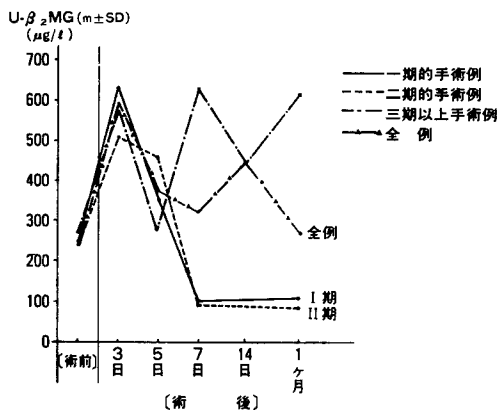
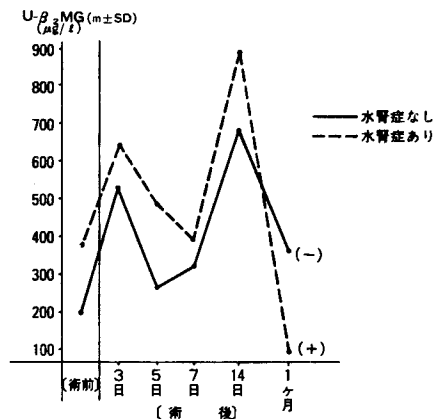


Fig. 4. NAG-index 推移におよぼす術前水腎症の影響.

Fig. 3. PNL 施行回数と術後尿中 β_2 MG の推移.Fig. 5. β_2 MG 推移におよぼす術前水腎症の影響.

従って腎機能回復の指標としては術後5日以降は膀胱尿の値のみでよいと判断できた。

3. PNL 操作による腎機能の回復度をみるために
1) PNL 例全例について, またこれを 2) PNL 施行回数より 1 期~3 期以上に分類した場合, 3) 術前の

水腎症の有無より分類した場合にわけ, それぞれに検討を加えた結果を Table 4, 5 に示す。またこれらの経過を Fig. 2~5 にそれぞれ示す。

1) PNL 全例での検討 (Fig. 2, 3)

① NAG-index を指標とすると Fig. 2 のごとく

1 カ月後まで悪化がみられるが ($p<0.1$) 2~3 カ月後は術前値に戻る。

② β_2 MG では術後3日で悪化し ($p<0.01$) その後改善, 14日で一時悪化するが ($p<0.1$) 1月後には回復する。

2) PNL 施行回数別検討 (Fig. 2, 3)

(1) 1 期的採石例

① NAG-index では術後7日まで有意に上昇する ($p<0.001$). 1 カ月後には正常値にまで回復する。

② β_2 MG は術後3日まで有意に上昇 ($p<0.05$) 5日以降は回復する。

(2) 2 期的採石例

① NAG-index は術後14日まで有意に上昇 ($p<0.01$) 1 カ月後に回復する。

② β_2 MG は術後5日までの軽度上昇がみられるがその後正常値に戻る。

(3) 3 期以上採石例

① NAG-index は1 カ月以上にわたって回復をみない ($p<0.01$), さらに2~3 カ月の経過ではじめて回復傾向を示す。

② β_2 MG についても同様に1 カ月後も回復の遅延をみる ($p<0.1$).

3) 術前水腎症の有無別検討

(1) 水腎症のない例

① NAG-index は術後1 カ月まで有意に上昇する ($p<0.1$).

② β_2 MG の上昇は, 3日 ($p<0.04$), 14日 ($p<0.2$) でみられるが, 術後1 カ月でやや改善する。

(2) 全水腎症例

① NAG-index は術後1 カ月まで有意に悪化する ($p<0.15$).

② β_2 MG は3日まで悪化する ($p<0.25$). その後改善傾向を示すが14日に再上昇する ($p<0.15$).

(3) 全水腎症例のうち水腎症の程度がB~Cの3例の術後の経過図を示す (Fig. 6). NAG-index は3日までは比較的軽度の上昇をみるが, 7日目よりむしろ上昇し, 14日でさらに上昇をみた。また β_2 MG も同様の傾向を示した。

考 察

腎に手術的操作を加えることによる腎機能の障害と回復を早期に判定する有効な指標を得ることは, とくに泌尿器科医にとっては重要な課題である。腎疾患患者における NAG 活性検討は1970年の Price¹⁵⁾ および Dance¹⁶⁾ の報告にはじまる。本邦では1977年広川ら¹⁷⁾がアミノグリコシド系薬剤の腎毒性の指標として

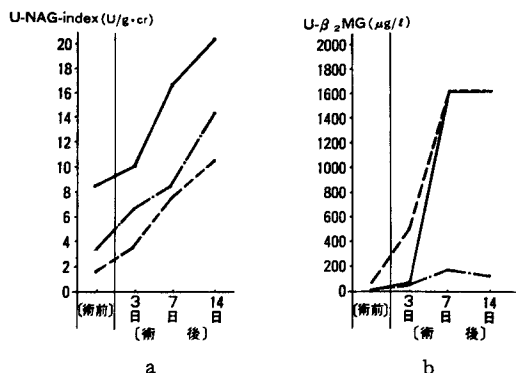


Fig. 6 a: 水腎症 (grade B~C) 例の NAG-index の推移。

b: 水腎症 (grade B~C) 例の β_2 MG の推移。

の尿中 NAG 活性について報告し, 1980年に浅見²⁾が小児腎疾患の集団検尿に応用しスクリーニングに有用であると報告した。泌尿器科領域において尿路疾患患者の尿中 NAG 活性を測定し, 疾患別検討を行なったのは1984年齊藤ら¹⁸⁾の報告が注目される。すなわち血液透析中の腎不全患者でもっとも高く, 悪性腫瘍, 下部尿路障害がこれに次ぎ, また VUR より水腎症の方が高値を示すとのべている。腎手術に対して最も多い報告例は腎移植に関するものであり^{99~21)}, 急性拒絶反応の早期診断に有効とされている。いずれも systemic な側面より NAG をとらえており, 本来の目的に合致するに思う。しかし腎手術と NAG の関連に直接触れた報告は少なく, 最初に Price¹⁵⁾が, 本邦では1982年に松浦ら^{12,22)}が腎温阻血による腎障害により NAG 上昇がみられることを実験的に確認し, 腎手術では開腹による腎切石術がもっとも高度の腎実質障害をもたらす, 術後経過良好の例では術後1週目に NAG は極値に達するが, その後漸減し約2カ月で正常化する。しかし術後腎盂タンポナーデを起こした例では, タンポナーデの時期に一致した NAG 再上昇をみるとしている。術後水腎症との関連では, 水腎症の消失により NAG は正常化するとおべている。しかし一方では水腎症の尿中 NAG はむしろ低値を示していて obstruction による尿中 NAG 排泄障害が示唆されるが, obstruction の解除により尿中 NAG 排泄は促進され高値を示すという上田¹¹⁾らの水腎症手術例が報告されている。現在まで報告された腎手術例はいずれも比較的少数であるが, われわれは経時的变化を追究して, まず著明な変化を示す測定日を決定し, 腎機能回復にいたる過程を分析した。

1. 水腎症との関連

術前水腎症を呈した PNL 例の術後3日の値は水腎症のない例と差がないが、7日後、1カ月後では NAG の尿中排泄は水腎症例にて遅延して高値である。 β_2 MG では差をみないが術後14日頃に極値を示す傾向であった。しかしこの理由はあきらかではない。水腎症高度例(程度B~C)では術後早期は NAG-index, β_2 MG とも上昇はするが軽度で、次第に高度の上昇をみるようになる。つまり obstruction が解除されることにより排泄が促進したことが示唆された。従って術前の水腎症の存在は、たとえ PNL にて採石後も腎機能回復を遅延させると言え、NAG-index はこの良い指標となると考えられる。術後の腎盂尿管造影と NAG-index, β_2 MG との詳細な対比が必要であろう。

2. PNL 操作回数と腎障害度

2期例以上で再穿刺を行なった例は1例もなく、全例が1期的にあげた腎瘻からの操作であったが、2期目までの PNL 例では腎機能の回復は遅くとも1カ月以内に認められ、腎盂切石術が約2カ月さらに腎盂タンポナードをとまう例では2カ月以上要する点より比較し PNL は安全な術式であるといえる。しかし3期以上の例では1カ月以上にわたって腎機能の回復が遅延し、この点よりみれば PNL も可能な限り2回以内で採石することがのぞましいと考えられた。

3. 腎瘻尿中の NAG, β_2 MG 測定の意義(膀胱尿との比較検討)

腎瘻尿と膀胱尿の NAG-index, β_2 MG 値は術後5日以降ではきわめて高い相関を示した。しかし術後3日では両者とも相関をみなかった。この理由は術直後では腎瘻尿値は何らかの尿流出の不規則性の影響を受けるのではないかと考えられる。従って患側腎機能の詳細な評価は RI レノグラムなどの併用が望ましく、今後とも十分な検索が必要と考えた。

結 語

尿中 NAG-index, β_2 MG を指標とし術後腎機能の評価を行ない、以下の結果を得た。

1. PNL では術後腎機能は1カ月目までには術前値に回復し、腎盂切石術が2カ月以上を要するのに比してより腎庇護的な術式である。

2. PNL が3期以上にわたった例では腎機能回復が遅延する。

3. 水腎症高度例では尿中 NAG, β_2 MG 排泄とも遅延する。

4. β_2 MG を指標とすると見かけ上腎機能の回復は早期に起こるが、同時点で NAG-index は高値を

示した。よって NAG-index がより鋭敏に腎障害を反映しうる可能性があると考えられる。

5. 膀胱尿と腎瘻尿は術後5日以降はいずれも腎機能評価に関してはよい相関があり、両者間に差を認めなかった。

6. PNL 後の腎機能測定は NAG-index, β_2 MG とも3日、7日、2週、1カ月後にそれぞれ測定すれば術後腎機能回復の予測に有用であると考えた。

文 献

- 1) 浅見 直：尿中酵素と腎組織障害の関連。日児誌 87：241~251, 1983
- 2) 浅見 直・笹崎義博・渡辺繁子・吉成仁見・堺 薫・中野 博：尿中 NAG 活性測定の集団検尿への応用。小児科 21：1577~1583, 1980
- 3) Alderman MH, Melcher L and Drayer DE: Increased excretion of urinary NAG in essential hypertension and its decline with antihypertensive therapy. N Engl J Med 39: 1213~1217, 1983
- 4) Simon G, Morioka S and Synder DK: Increased serum and urinary NAG activity in human hypertension: Early indicator of renal dysfunction. Clin Exp Hypertens 6: 879~896, 1984
- 5) 加藤 薫・小高真美・南川 豊：糖尿病患者における尿中 NAG 活性と β_2 マイクログロブリンの臨床的評価。基礎と臨床 17: 186~192, 1983
- 6) 飯村康夫・河合 忠：尿中の酵素一特に NAG について一。腎と透析 14: 407~414, 1983
- 7) Powell JH and Reidenberg MM: In vitro response of rat and human kidney lysosomes to aminoglycosides. Biochem Pharmacol 31: 3447~3453, 1982
- 8) Baumah PK, Howell A and Whitby H: Assessment of renal function during high-dose cis-platin therapy in patients with ovarian carcinoma. Br J Cancer 46: 492, 1982
- 9) Bourbouze R and Gluckman J-C: Early monitoring of human renal transplantations by NAG isozyme activities in urines. Clin Chim Acta 149: 185~195, 1985
- 10) 原 眞・吉田和弘・富田 勝・秋元成太・川井 博：泌尿器科領域における β_2 microglobulin (BMG) 測定の意義。臨泌 35: 243~248, 1981
- 11) 上田公介・加藤次朗・大田黒和生：泌尿器科領域における NAG—ことに水腎症における意義について。泌尿紀要 30: 877~882, 1984
- 12) 松浦 健・井口正典・栗田 孝：泌尿器科的腎疾患および腎移植後における尿中 NAG 活性値。泌尿紀要 28: 813~820, 1982
- 13) 岡 直友：尿管結石除去前後における腎機能の臨床的レ線学的検討。臨床皮泌 8: 139~144, 1954

- 14) Stables DP: Percutaneous nephrostomy. Techniques, indications, and results. Urol Clin N Amer 9: 15~29, 1982
- 15) Price RG, Dance N, Richards B and Cattell WR: The excretion of N-acetyl- β -glucosaminidase and galactosidase following surgery to the kidney. Clin Chim Acta 27: 65~72, 1970
- 16) Dance N, Price RG, Cattell WR, Jansdell J and Richards B: The excretion of N-acetyl-D-glucosaminidase and galactosidase by patients with renal disease. Clin Chim Acta 27: 87~92, 1970
- 17) 広川尚之・矢野新太郎・前川 正: 主としてアミノグリコシド系薬剤投与時における尿中 NAG 活性. 第20回日本腎臓学会総会. 1977年12月(名古屋)
- 18) 斉藤 薫・加藤広海・米田勝紀: 尿路疾患患者における尿中 NAG 活性の検討—第1報—. 日泌尿会誌 75: 1595~1601, 1984
- 19) Wellwood JM, Ellis BG and Hall JH: Early warning of rejection. Br Med J 2: 261, 1973
- 20) Sandman R, Margules RM and Kountz SL: Urinary lysosomal glycosidases after renal allotransplantation. Correlation of enzyme excretion with allograft rejection and ischemia. Clin Chim Acta 45: 349, 1973
- 21) 石田美久・河田哲也・杉野信博: 腎疾患, 腎移植患者における尿中 NAG 活性の臨床的意義. 臨床病理 56: 160~167, 1983
- 22) 松浦 健・井口正典・栗田 孝: 腎温阻血後の尿中 NAG 活性値の変動について. 泌尿紀要 28: 803~811, 1982

(1986年4月4日受付)