

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

名古屋市立大学医学部泌尿器科学教室 (主任: 大田黒和生教授)

上田 公介・加藤 次朗

名古屋市立大学病院中央臨床検査部

関 知 次 郎

URINARY EXCRETION OF N-ACETYL- β -D-GLUCOSAMINIDASE IN PATIENTS WITH UROLOGICAL DISEASE: SPECIAL REFERENCE TO HYDRONEPHROSIS

Kousuke UEDA and Jiro KATO

From the Department of Urology, Nagoya City University Medical School

(Director: Prof. K. Ohitaguro, M.D.)

Tomojiro SEKI

From the Central Clinical Laboratory, Nagoya City University Hospital

Activity of urinary N-acetyl- β -D-glucosaminidase (NAG) has been studied in patients with urological diseases. In most patients with benign prostatic hyperplasia, prostate cancer and bladder cancer, activity of urinary NAG was elevated (92.9%), especially in cases of indwelling catheterization or poor visualization of IVU.

Urinary NAGs were also elevated for all patients with renal stones, ureter stones, uretero-cutaneous stomy or a single kidney.

In hydronephrosis or hydronephrosis with hydroureter patients, urinary NAG level was low pre-operatively, but increased post-operatively. Urinary β 2-microglobulin (BMG) showed a similar tendency in patients with hydronephrosis or hydronephrosis with hydroureter. Electronmicroscopic observations of the kidney in such patients revealed many primary and secondary lysosomes.

Key words: NAG, Urological disease, BMG, Hydronephrosis, Electronmicroscopy

緒 言

尿中 N-acetyl- β -D glucosaminidase (以下 NAG と略す) は腎尿細管上皮細胞に多量に含まれており、腎機能をみる上で重要な指標と考えられていたが、その測定方法が複雑なことより臨床に应用されることは少なかった。

しかし今回人工基質を用いて尿中 NAG 活性を簡便に比色定量するキットが発売されたので、この方法を用い、各種泌尿器科疾患の尿中 NAG を測定し、その臨床的意義について報告する。ことに水腎症と尿

中 NAG および尿中 β 2-microglobulin (以下 BMG と略す) との関係について、腎の病理組織学的ならびに電子顕微鏡的所見と対比して若干の知見が得られたので報告する。

対象および研究方法

1. 対象症例

対象症例として泌尿器科外来受診患者 450 名および入院患者 65 名とした。

2. NAG 測定方法 (Fig. 1, 2)

人工基質 MCP-N-acetyl- β -D-glucosaminide が

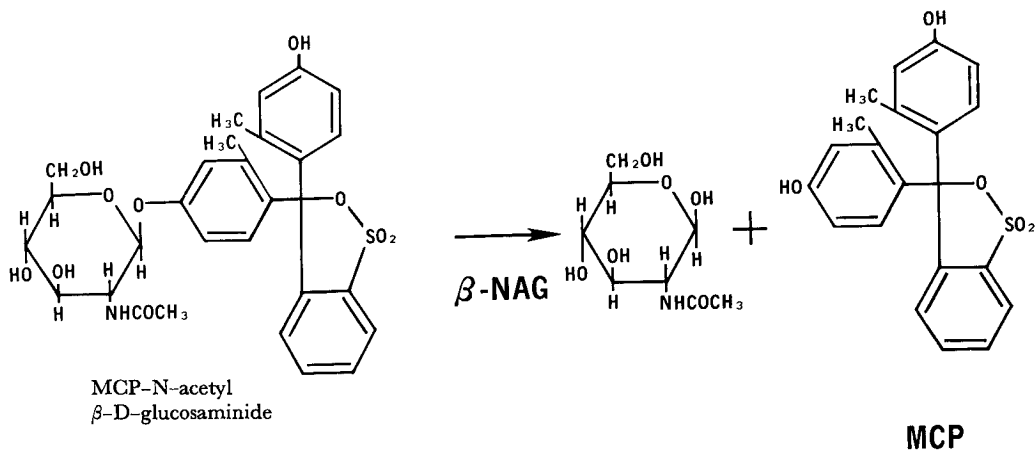
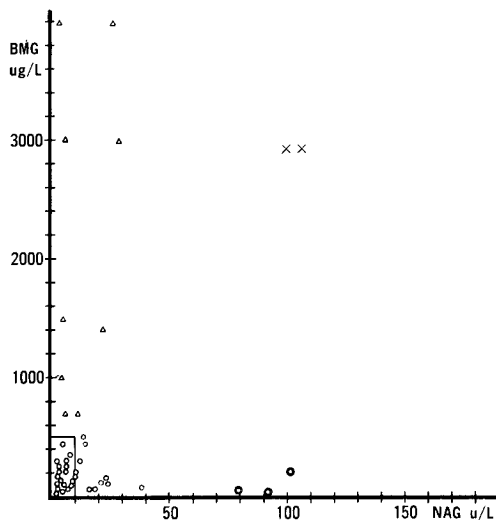


Fig. 1. Principle

3 mM	substrate	1.0 ml
	(0.05 M citrate buffer pH 4.15)	
	preincubation 37° 5 min	
sample		50 μ l
	incubation 37° 15 min	
0.3 M	sodium carbonate	2.0 ml
spectrophotometer	580 nm	

Fig. 2. Assay method

Fig. 3. NAG vs BMG
 $r=0.3085$ ($n=43$)

NAG により一定時間に加水分解され、m-cresol purple (MCP) を遊離する。この MCP を分光光度計 (波長 580 nm) で測定し、NAG 活性を求めた。

原則として入院患者は24時間尿を、外来患者は一時尿を用いたが、一時尿の場合はクレアチニン値で補正をおこなった。具体的な測定方法を Fig. 2 に示したが、50 μ l のサンプルでよく、また incubation time が20分と短く、従来の測定方法より簡便である。

3. 尿中 β_2 -microglobulin (BMG) 測定について
尿中 NAG と BMG との関係を調べるため同一患者の尿中 BMG を RI キットで測定した。

4. 腎の病理組織学的観察ならびに電子顕微鏡的観察
水腎症の手術時に腎の組織を一部採取し、病理組織用標本はホルマリン固定後 H-E 染色し、電子顕微鏡用標本はグルタルアルデヒドで前固定を、オスミウム酸で後固定をおこなった後、酢酸ウランとクエン酸鉛で二重染色し、おのおのの標本を光学顕微鏡および透過型電子顕微鏡で観察をおこなった。

結 果

1. 尿中 NAG と BMG の関係 (Fig. 3)

同一症例、同一尿の尿中 NAG と BMG を43例に測定した。43例中20例が NAG, BMG とともに正常範囲内であった。異常値を示した23例中 NAG が高値で BMG が低値、あるいは逆に NAG が低値で BMG が高値を示したのは21例であった。前者は12例で、後者は9例 (Δ 印) であったがとくに NAG が高値で (50 U/L 以上) BMG が低値であった3例は ($\odot$ 印) 基礎疾患として水腎症 (術後)、萎縮腎、膜性腎症をそれぞれ有していた。後者の9例では神経因性膀胱による水腎・尿管症 (1例)、腎後性腎不全 (1例)、慢性腎不全 (7例) などの疾患を有していた。また NAG および BMG とともに高値を示した2例 ($\times$ 印) の原疾患は、chemotherapy 中の前立腺癌

(1例)，神経因性膀胱による水腎・水尿管症(1例)であった。

2. 前立腺肥大症，前立腺癌，膀胱腫瘍患者における尿中 NAG 活性値 (Fig. 4)

前立腺肥大症 (BPH)，前立腺癌 (CAP)，膀胱腫瘍 (BT) の各患者の尿中 NAG 活性値を Fig. 4 に示した。留置カテーテル症例(2例)を●印で示した。なお腎・上部尿路にあきらかな疾患を有している

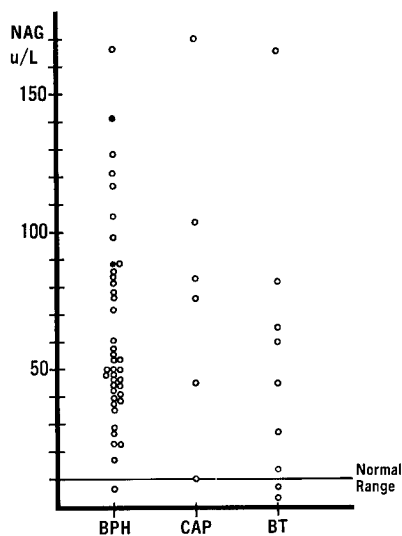


Fig. 4. u-NAG Activity
●Indwelling Catheter

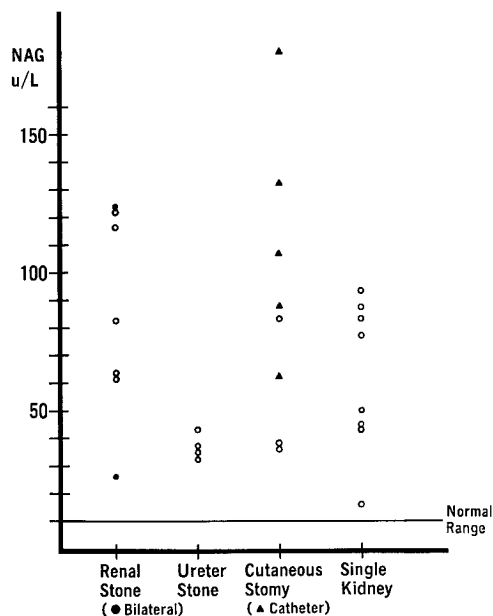


Fig. 5. u-NAG Activity

症例は除外した。前立腺肥大症 (BPH) では41例中40例が，前立腺癌 (CAP) 6例中5例が，膀胱腫瘍 (BT) 9例中7例がそれぞれ異常高値を示した。これら異常値を示した症例を分析してみると，前立腺肥大症 (BPH) では40例中9例に過去尿閉をきたし，一時的な導尿を受けたり，現在留置カテーテル中の症例があり，また BUN，クレアチニン値の軽度上昇例が7例に，さらに経静脈性尿路造影 (以下 IVU と略す) にて一側腎盂腎杯像の描出が不十分なものが3例に認められた。なお膀胱腫瘍 (BT) 患者では再発をくり返している3例に NAG 高値が認められた。

3. 腎結石，尿管結石，尿管皮膚瘻設置者，単腎者における尿中 NAG 活性値 (Fig. 5)

腎結石 (renal stone)，尿管結石 (ureter stone)，尿管皮膚瘻設置者 (cutaneous-stomy)，および腎癌などで腎摘出術を受け，一側腎となった患者 (single kidney) のそれぞれの尿中 NAG 活性値を Fig. 7 に示した。なお両側腎結石患者は●印で，尿管皮膚瘻設置者でカテーテル留置例は▲印で示した。結果は，全例異常値を示した。ことに両側腎結石例および尿管皮膚瘻設置者でカテーテル留置例では尿中 NAG が

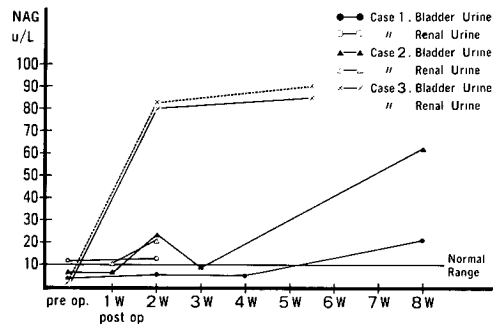


Fig. 6. Change in Urinary NAG after Pyeloplasty or U-V neostomy

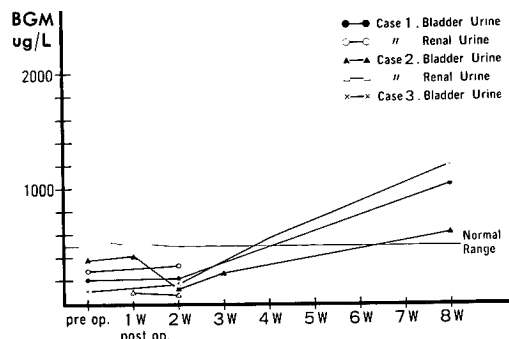


Fig. 7. Change in Urinary BMG after Pyeloplasty or U-V neostomy

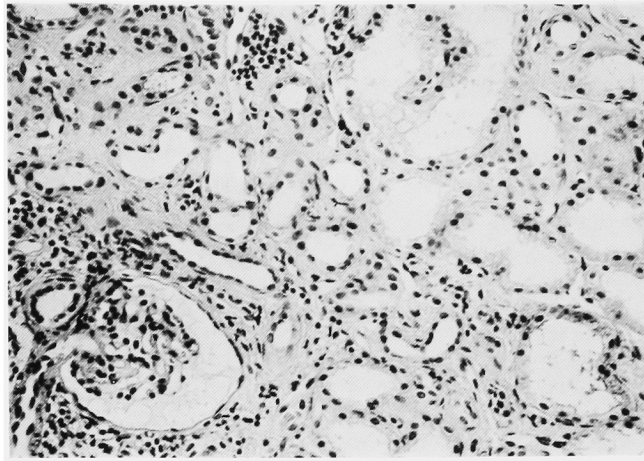


Fig. 8. Histological examination of the kidney in case 2, showed pyelonephritis with renal dysfunction. ($\times 100$)

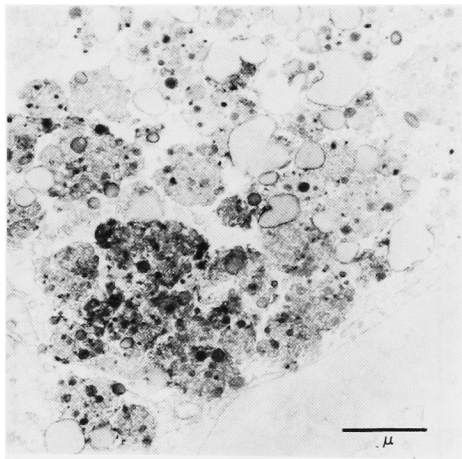


Fig. 9. Electronmicroscopic examination of the kidney in case 2. Many primary and secondary lysosomes were revealed in the proximal tubular epithelial cells.

異常高値を示した。

4. 水腎・尿管症および水腎症患者の術前・術後の NAG 活性値の変動 (Fig. 6)

水腎・尿管症1例 (Case 1), 水腎症2例 (Case 2 および 3) の術前・術後の NAG 活性値の変動を示した。Case 1 は3歳男児。左尿管膀胱移行部の狭窄が原因の水腎・尿管症 (岡の分類による水腎症の grade は B~C) であり、左尿管縫縮と膀胱尿管新吻合術をおこなった。Case 2 は3歳男児。左腎盂尿管移行部狭窄による水腎症 (同 grade C), Case 3 は26歳男性、同じく左腎盂尿管移行部狭窄による水腎症 (同 grade B) であり、それぞれ Anderson Hynes 法

による腎盂形成術をおこなった。全例とも術後経過は良好であった。なお bladder urine はカテーテル尿もしくは自尿を、renal urine は腎臓カテーテルよりの尿を用いて NAG 活性値を測定した。術前 NAG 活性値は Case 1 の腎尿ではやや高値を示したが、他の症例ではいずれも正常値を示した。術後 NAG 値の変動は、Case 1 においては非常に少なかったが、Case 2 および 3 では術後上昇傾向を示した。

5. Fig. 6 と同一症例における尿中 BMG の術前および術後値の変動 (Fig. 7)

術前 BMG 値はいずれも正常範囲内であったが、術後上昇傾向を示した。

6. 病理組織学的所見ならびに電子顕微鏡的所見

術中に腎組織の一部を採取し、それぞれ病理組織学的および電子顕微鏡的 (透過型) に観察をおこなった。Case 1 の病理組織像では腎組織障害の程度は軽度であったが、Case 2 では糸球体の sclerotic change, 拡張した尿細管, 間質のリンパ球浸潤, fibrosis など慢性腎盂腎炎の所見と高度の腎障害の所見が認められた (Fig. 8)。これを透過型電子顕微鏡で観察したところ、近位尿細管の上皮細胞内に多数の secondary および primary lysosome や空胞が、間質には、線維化の増生などが認められた (Fig. 9)。Case 3 の病理組織像では Case 2 と同様に近位尿細管の変性・萎縮や遠位尿細管の拡張, 糸球体の sclerotic change などの所見がみられた。電子顕微鏡でも同様に近位尿細管上皮細胞内に electron dense な球状 lysosome を含んだ空胞が多数認められ、また primary lysosome も認められた (Fig. 10)。

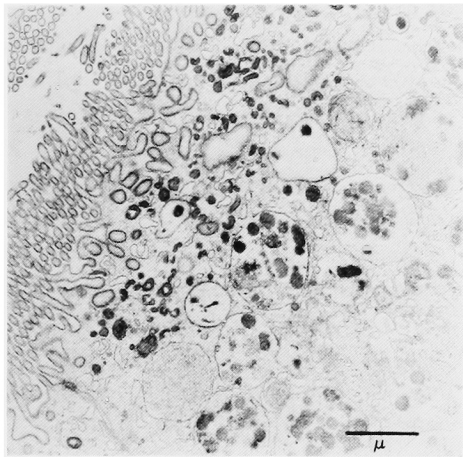


Fig. 10. Electronmicroscopic examination of kidney in case 3. Many vacuoles containing electron-rich lysosomes were revealed in the proximal tubular epithelial cells.

考 察

尿中 NAG は分子量が112,000で、腎尿細管上皮細胞に多く含まれる lysosome 中の酵素のひとつであり、腎実質障害時、ことに尿細管上皮細胞の障害時に尿中へ逸脱する尿中酵素と考えられている¹⁻³⁾。いっぽう、尿中 BMG は1968年 Berggard らにより尿細管性タンパク尿の患者尿中より分離・精製された分子量11,800の低分子性の血漿タンパクであり、リンパ球などにより産生され、腎糸球体から濾過された後、近位尿細管腔から上皮細胞中に再吸収され、細胞内で異化されるため正常尿中にはきわめて微量しか排泄されない⁴⁾。尿中 BMG 排泄増加は近位尿細管障害を反映すると言われている⁵⁾。

Fig. 5 に示したように 泌尿器科患者尿中の NAG と BMG との間には相関関係が認められなかったが、異常値を示した21例では三群が認められた。すなわち、① NAG 高値で BMG が低値の群、② NAG 低値で BMG 高値の群、③ NAG, BMG とともに高値の群である。これら三群の患者の基礎疾患は前述したごとくであるが、各患者における腎障害の組織学的検討をおこなっていないので、これら異常値との関連は不明であるが NAG, BMG とともに異常高値を示すことは少なく、尿細管障害の程度に応じてさまざまな尿中 NAG, BMG 排泄量の変化が生じるものと思われる。

前立腺肥大症、前立腺癌、膀胱腫瘍などを基礎疾患にもつ患者の尿中 NAG 活性値は Fig. 4 に見られる

ように異常高値を示したものが多く、56例中52例であった(92.9%)。ことに尿閉を来したことのある症例や留置カテーテル中の症例、さらには IVU にて一側腎盂腎杯像の描出が不十分な症例などの尿中 NAG 活性が異常高値であるのは臨床に顕著ではない軽度の腎機能障害を反映しているものと考ええる。

腎結石、尿管結石、尿管皮膚瘻設置者および単腎者における尿中 NAG 活性値も全例異常高値であり、ことに両側腎結石患者やカテーテル留置中の尿管皮膚瘻患者などの尿中 NAG 活性値が高いのは、一側腎結石患者や tubeless ureterocutaneous-stomy 患者より腎機能が低下していることが推測され、非常に興味深い。

いっぽう、水腎・水尿管および水腎症患者の術前・術後の NAG 活性および尿中 BMG 値の変動をみると、尿中 NAG, BMG とともに術前値は低く、術後2～3週後に徐々に尿中への排泄量が増加する傾向を示した。これを病理組織学的ならびに電子顕微鏡的所見と照らし合わせてみると、腎組織中に多数の primary および secondary lysosome が見られたにもかかわらず、尿中 NAG 活性値と尿中 BMG 値がともに低値であったことは長期間の obstruction が尿中への NAG や BMG 放出を阻害しているのではないかと考えられ、また術後尿中 NAG と BMG が上昇傾向を示したのは手術により obstruction が解除され、近位尿細管上皮細胞の透過性が亢進することや、腎機能改善にともなう lysosome の増加などが関与しているものと思われる。松浦ら⁶⁾も腎切石術後や腎盂形成術後に尿中 NAG の上昇傾向を報告しているが、術後2週目以降のデータの記載がないので、これ以後の NAG の変動は不明である。

以上各種泌尿器科疾患患者の尿中 NAG 活性値を測定したが、水腎症(術前値)を除いていずれも非常に鋭敏であった。尿中 NAG 活性値の測定は初期の腎機能障害を check するのに有用であり、また尿中 BMG を同時に測定することによりいっそう腎機能障害の程度を知ることができる。

結 語

各種泌尿器科疾患を有する患者の尿中 NAG 活性値を測定し以下の結果を得た。

1) 前立腺肥大症、前立腺癌、膀胱腫瘍などの患者群で NAG が高値であったのは92.9%であった。ことに留置カテーテル例や IVU で一側腎盂腎杯像の描出不十分な例に異常高値がみられた。

2) 腎結石、尿管結石、尿管皮膚瘻設置者および単

腎者における尿中 NAG 活性値は全例異常高値を示した。とりわけ両側腎結石例やカテーテル留置中の尿管皮膚瘻設置者では NAG は高値を示した。

3) 水腎・尿管症および水腎症例における術前尿中 NAG 値は低値を示したが、術後の NAG 値は上昇した。また尿中 BMG も同様の傾向を示した。

4) これらの症例における腎の病理組織学的ならびに電子顕微鏡的所見では近位尿細管の変性・萎縮や遠位尿細管の拡張と近位尿細管の上皮細胞内に多数の secondary および primary lysosome を認めた。

5) 以上より水腎症における尿中 NAG 低値は長期の obstruction による尿中 NAG 放出障害が示唆され、手術による obstruction の解除が尿中 NAG 排泄を促進するものと考えた。

本論文の要旨は、第71回日本泌尿器科学会総会において発表した。

文 献

- 1) 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
- 2) Price RG：Studies on the nephrotoxicity of p-nitrophenylorsonic acid. Chem Biol Interactions 24：241～255, 1979
- 3) Gibey R, Dnpond JL, Alber D, Floris RL and Henry JC：Predictive value of urinary N-acetyl-beta glucosaminidase, alamine-aminopeptidase and beta-2-microglobulin in evaluating nephrotoxicity of gentacin. Clinica Chimica Acta 116：25～34, 1981
- 4) 金井正光・加登通正・足立憲昭・相沢孝夫： β_2 マイクログロブリン。総合臨床 27：535～547, 1978
- 5) 園部昌彦：尿細管性蛋白尿にかんする臨床的ならびに実験的研究—低分子量蛋白の動態を中心として—。慈医誌 119：1～17, 1976
- 6) 松浦 健・井口正典・秋山隆弘・栗田 孝：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。泌尿紀要 28：813～820, 1982

(1984年1月17日受付)