

尿中逸脱酵素・蛋白に関する研究

第2報：糸球体濾過機能と尿中逸脱酵素・蛋白の関係について

大阪市立北市民病院泌尿器科（医長：安本亮二）

安本亮二，田中重人

大阪市立大学医学部泌尿器科学教室（主任：前川正信教授）

川嶋秀紀，柿木 宏介，井関 達男，梅田 優

田部 茂，西阪 誠泰，浅川 正純

STUDIES OF ENZYMURIA AND PROTEINURIA : REPORT 2 ; RELATIONSHIP BETWEEN GLOMERULAR FILTRATION RATE AND URINARY ENZYMURIA AND PROTEINURIA

Ryoji YASUMOTO and Shigeto TANAKA

From the Department of Urology, Osaka Municipal Kita Citizen's Hospital

Hidehori KAWASHIMA, Kosuke KAKINOKI, Tatuo ISEKI,
Masaru UMEDA, Shigeru TANABE, Nobuyasu NISHISAKA
and Masazumi ASAKAWA

From the Department of Urology, Osaka City University Medical School

Urinary splitting enzymes and proteins including N-acetyl-b-D-glucosanimidase (NAG), β_2 microglobulin (β_2 MG), and α_1 microglobulin: (α_1 MG), which are established to be useful in the evaluation of renal dysfunction, especially renal tubular impairment, were measured to determine the extent of renal tubular impairment in relation to the degree of glomerular dysfunction in patients with renal deterioration. In healthy volunteers, urinary NAG, α_1 MG and β_2 MG levels were 3.5 ± 1.4 (mean $\pm$ SD) U/g creatinine, 2.5 ± 2.0 mg/l and 88 ± 75 μ g/l, respectively. While serum β_2 MG level (SBMG; μ g/ml) was between 2.0 and 2.9, among the patients with renal dysfunction, NAG, α_1 MG and BMG levels showed 8.6 ± 5.5 , 9.8 ± 5.8 and $785 \pm 1,264$, respectively, and further elevated to 10.1 ± 5.0 , 16.5 ± 0.7 and 525 ± 440 , respectively with a SBMG level over 3.0. Thus glomerular function was deteriorated, urinary α_1 MG level elevated to significantly higher with a parallel to renal dysfunction. In patients with more severe renal dysfunction, the corresponding urinary NAG and α_1 MG levels became significantly higher. However, urinary β_2 MG level was significantly higher in patients with moderate renal dysfunction compared to healthy volunteers only when SBMG level was more than 2.0. Therefore, it was more valuable to measure urinary α_1 MG with NAG or β_2 MG at SBMG level of less than 1.9 and to determine urinary NAG and α_1 MG at greater than 2.0. These results indicated that the measurement of the levels of urinary splitting enzymes and proteins is valuable in the evaluation of proximal tubular impairment, even when the degree of glomerular impairment is minimal. Therefore, it is more useful to simultaneously evaluate α_1 MG and NAG rather than an individual level alone. Since levels of these urinary splitting enzymes were sensitive in the order of α_1 MG > NAG > β_2 MG to reflect the corresponding degree of proximal tubular impairment, especially in a case of accompanying mild glomerular deterioration.

(Acta Urol. Jpn. 35: 1125-1128, 1989)

Key words: Enzymuria, Proteinuria, Renal glomerulo-tubular impairment

緒 言

尿中にはさまざまな酵素・小分子蛋白が排泄されており、それらを測定することにより腎尿路や精路疾患などの病変を知ることができる¹⁾。今回、腎機能障害とくに尿管障害の評価として有用であるとされている尿中逸脱酵素・蛋白(N-Acetyl- β -D-glucosaminidase:以下 NAG, β_2 microglobulin:以下 β_2 MG, α_1 microglobulin: 以下 α_1 MG)を測定し、腎糸球体機能障害の程度による尿管機能障害の状態をこれら尿中逸脱酵素・蛋白を用いて評価を行い若干の知見を得たので報告する。

対象および方法

1. 対象

当科に入院または外来通院中の患者で、詳細な病歴の聴取と種々の検査所見より診断の確定している計74例を対象とした。その内訳は慢性糸球体腎炎36例、前立腺肥大症24例(糖尿病合併4例)、糖尿病性腎症6例、腎盂腎炎8例である。これら症例を腎糸球体濾過機能をあらわすとされている血中 β_2 microglobulin の値(SBMG; $\mu\text{g/ml}$)²⁾により4つのグループに分類しそれぞれの尿中逸脱酵素・蛋白を調べた。これらグループの平均年齢、血中 BUN 値、血中 Cr 値は

Table 1. 今回検討を加えた症例

グループ (SBMG)* (n=症例数)	年齢	BUN	Cr
Group I (<1.4) (n=17)	45.5	14.9	1.0
Group II (1.5-1.9) (n=24)	58.2	14.2	1.0
Group III (2.0-2.9) (n=27)	63.0	15.7	1.2
Group IV (3.0<) (n=5)	67.0	21.6	1.3

* : serum β_2 microglobulin ($\mu\text{g/ml}$)

Table 1 に示した。なお、健常人14名を対照とした。
2. 方法

尿中逸脱酵素・蛋白の測定として、NAG の測定は m-cresolsulfonphthaleinyl-N-acetyl- β -D-glucosaminidide を基質とした比色法を用い、 β_2 microglobulin はRIA 法で、 α_1 microglobulin はRIA 法(固相法)、クレアチニンは Jaffe 法で測定した。

結 果

1. 腎糸球体機能障害と尿中逸脱酵素・蛋白について (Table 2)

健常人における尿中逸脱酵素・蛋白は NAG, α_1 MG, β_2 MG の値はそれぞれ 3.5 ± 1.4 U/g creatinine, 2.5 ± 2.0 mg/l, 88 ± 75 $\mu\text{g/l}$ であるのに対し、SBMG が 2.0-2.9 の場合 8.6 ± 5.5 , 9.8 ± 5.8 , 785 ± 1264 ,

Table 2. 腎糸球体機能障害と尿中逸脱酵素・蛋白について

腎糸球体機能障害 (SBMG <1.4)* 症例数	尿中逸脱酵素・蛋白		
	NAG/Cr	α_1 MG	β_2 MG
Control (<1.4) (n=14)	3.5 ± 1.4	2.5 ± 2.0	88 ± 75
Subjects			
Group I (<1.4) (n=17)	5.2 ± 4.1	6.7 ± 5.1	499 ± 1029
Group II (1.5-1.9) (n=24)	7.1 ± 5.8	5.5 ± 2.7	293 ± 537
Group III (2.0-2.9) (n=27)	8.6 ± 5.5	9.8 ± 5.8	785 ± 1264
Group IV (3.0<) (n=5)	10.1 ± 5.0	16.5 ± 0.7	525 ± 440

NAG/Cr: N-acetyl- β -glucosaminidase (U/g creatinine), α_1 MG: α_1 microglobulin (mg/l), β_2 MG: β_2 microglobulin ($\mu\text{g/l}$)* : serum β_2 microglobulin ($\mu\text{g/ml}$)values are expressed as mean $\pm$ SDN-acetyl- β -glucosaminidase

Control

ns	Group I		
P<0.05	ns	Group II	
P<0.01	ns	ns	Group III
P<0.001	P<0.05	ns	ns

 α_1 microglobulin

Control

P<0.01	Group I			
P<0.01	ns	Group II		
P<0.001	ns	P<0.01	Group III	
P<0.001	P<0.001	P<0.001	P<0.05	Group IV

 β_2 microglobulin

Control

ns	Group I			
ns	ns	Group II		
P<0.05	ns	ns	Group III	
P<0.01	ns	ns	ns	Group IV

Table 3. 尿中逸脱酵素相互間の関係について

腎糸球体機能障害 (SBMG level)		尿中逸脱酵素・蛋白		
		NAG/Cr- β 2MG	α 1MG- β 2MG	α 1MG-NAG/Cr
Group I	(<1.4)	T=2.36, P<0.05	T=1.38, NS	T=0.81, NS
Group II	(1.5-1.9)	T=2.35, P<0.05	T=1.91, NS	T=0.64, NS
Group III・IV	(2.0<)	T=3.42, P<0.002	T=2.43, P<0.05	T=1.47, NS

NAG/Cr: N-acetyl- β -glucosaminidase (U/g creatinine). α 1MG: α 1microglobulin (mg/l), β 2MG: β 2microglobulin (μ g/l)SBMG: serum β 2microglobulin (μ g/ml)

SBMG が 3.0 以上になると 10.1 ± 5.0 , 16.5 ± 0.7 , 525 ± 440 といずれも高値を示していた. この尿中逸脱酵素・蛋白について推計学的検討を行った結果, 尿中 α_1 MG 値は腎糸球体機能が健常人と変わらない時期よりすでに有意な差を認め, 腎糸球体機能障害がさらに進むと健常人に比べて尿中 NAG, α_1 MG の有意な上昇が観察された. しかし尿中 β MG についてみると健常人に比べて有意差が見られたのは SBMG が 2.0 以上を示したときであった. このように腎尿路疾患において SBMG とほぼ推計学的に有意な結果を示したのは尿中 α_1 MG のみであった.

2. 尿中逸脱酵素・蛋白相互間での検討 (Table 3)

腎糸球体機能障害を SBMG にて分類し, それぞれのグループ間での尿中逸脱酵素・蛋白相互関係を調べた結果, SBMG が 1.9 以下の時, 尿中 NAG か尿中 β_2 MG と尿中 α_1 MG との組合せが, 2.0 以上になると尿中 NAG と尿中 α_1 MG の組合せが臨床的に役立つものと思われた.

考 察

泌尿器科の取り扱い症例の多くは単に尿路病変だけにとらわれることなく腎組織そのものにまで変化が来ていると考えておくことが臨床上一切であることはいうまでもない. その腎機能障害は glomerulo-tubular relationship といわれるように糸球体や尿細管が単独で障害されることは非常に少ない. 事実, 私たちの実験的糸球体腎炎³⁾, 腎盂腎炎⁴⁾, 水腎症⁵⁾, 阻血による腎組織の変化⁶⁾などの組織病理学的研究によると, 腎臓には尿細管組織の尿細管主部上皮の強い萎縮, 基底膜の蛇行・肥厚さらには上皮基底膜間の繊維成分の増加が実験初期の段階から観察される. この尿細管障害の機序としては糸球体濾過機能障害による尿細管組織内血流の減少, 糸球体に依存する尿細管組織の無為萎縮, 尿細管内圧の上昇などが考えられている. このような点より腎機能の評価としては腎糸球体機能だけで

なく尿細管機能をもあわせて検索しておく必要がある. 今回私たちは腎糸球体障害を SBMG で分類し, それぞれのグループにおける尿細管機能の評価を尿中逸脱酵素・蛋白を用いて検討してみた.

まず, 腎糸球体機能障害の程度についてはクレアチニン・クリアランス等でかなり正確に測定出来るが, SBMG 値の測定によりそれらを大まかに推測することが可能となってきている. さらに最近の研究では血中 α_1 MG 値との同時測定がより有用であるとの報告もある⁷⁾.

一方, 尿細管機能障害の測定については近年著しい知識の蓄積が行われ, その中でも尿細管特に近位尿細管の機能を尿中逸脱酵素・蛋白一尿中 NAG, α_1 MG や β_2 MG を測定することにより推測することができるようになった.

このうち尿中 β_2 MG は分子量 11,800 の低分子蛋白で, 腎機能障害 (SBMG が $4.5 \mu\text{g/ml}$ 以下) があまり著しくないときに尿細管機能障害の検査として有用であるとされている⁸⁾. とくに尿中 β_2 MG は腎尿細管障害をきたしやすい抗癌剤の投与時⁹⁾, 移植腎の拒絶反応早期¹⁰⁾や糖尿病性腎症の初期段階においてその病態を把握するのに役立つとの報告¹¹⁾もあるが, 私たちの研究では SBMG が 2.0 以上になると健常人に比べ有意な差を認めるも個々のデータのばらつきは大きく, 必ずしも臨床上有用とは考えにくかった.

尿中 α_1 MG についてみるとこの低分子蛋白はほぼ尿中 β_2 MG と同様の動態¹²⁾を示すとされているが, 私たちの結果では必ずしも尿中と同様の評価を示すとは考えにくかった. これはそれぞれの濃度値で検討を行ったためで, 尿中 α_1 MG 排泄量と尿中 β_2 MG 排泄量での比較検討で有意な相関関係を示したとの報告もある³⁾. しかし, 私たちの結果では尿細管機能を単独に評価するには尿中 α_1 MG は尿中 NAG や尿中 β_2 MG 値より診断的価値が大きいものと思われた.

NAG は腎においては尿細管上皮内のラインゾームに存在する分子量11-12万の酵素で、近位尿細管障害時に逸脱してくるとされている。この酵素もさまざまな抗生物質による腎障害や糖尿病腎症の早期診断に役立つとされている¹⁴⁻¹⁶⁾。しかしながら、SBMG によるグループ間での検討の結果2.0以上の値が見られる時にその評価がなされるものと思われた。また、他の尿中逸脱酵素・蛋白との関係を見ると尿中 β_2 MG とはSBMG がいかなる時でも有意な関係を示したが、尿中 α_1 MG とは推計学的有意差を認めなかった。このことは尿中 NAG または尿中 β_2 MG のどちらかと尿中 α_1 MG を測定するのが、尿細管機能検査の効率的な組合せと考えられた。

以上より、私たちの以前の実験結果と同様、臨床的にも糸球体濾過機能が低下するにつれて尿細管機能は障害を受けていき、しかも糸球体機能障害が軽微な時よりすでに尿細管機能障害があらわれていることが今回の検討で分かった。また尿細管機能障害の指標としての尿中逸脱酵素・蛋白の測定は α_1 MG > NAG > β_2 MG の順に有用で、それら単独で評価するよりも尿中 α_1 MG と NAG との組み合わせによる測定の方が実際の尿細管機能の状態を把握するのに役立つと思われた。なお、尿中逸脱酵素・蛋白の体内動態の検討から血中 α_1 MG や β_2 MG、さらに血中クレアチニンなどの測定を同時に行い、それらと総合的に評価することが重要であることはいうまでもない。

結 語

糸球体濾過機能障害にともなう尿細管機能障害の評価として、尿中逸脱酵素・蛋白の測定は尿中 α_1 MG > NAG > β_2 MG の順に有用で、それら単独よりも尿中 α_1 MG と NAG との組み合わせの方が尿細管機能の評価に役立つと思われた。

文 献

- 1) 安本亮二, 浅川正純, 山本昌彦, 土井和仁, 柿木宏介, 川嶋秀紀, 梅田 優, 前川たかし: 尿中逸脱酵素・蛋白に関する研究, 第1報: 泌尿器科疾患での N-acetyl- β -glucosaminidase. 泌尿紀要 33: 807-811, 1987
- 2) Wibell LB: Studies on β_2 -microglobulin in patients and normal subjects. Acta Clinica 31: 14-26, 1976
- 3) 安本亮二: 一側性反復性馬杉腎炎の組織病理学的研究. 日泌尿会誌 72: 790-809, 1981
- 4) 井関達男: 免疫学的手法による実験的腎盂腎炎一病理形態学的研究一. 日泌尿会誌 75: 1109-1123, 1984
- 5) 柿木宏介: 水腎症における病理過程一実験病理学的研究一. 日泌尿会誌 77: 1767-1778, 1986
- 6) 石村栄治: 阻血と腎組織の態度一実験病理学的研究一. 日腎会誌 27: 419-438, 1985
- 7) Takagi K, Itoh Y, Enomoto H, Koyamaishi Y, Maeda K and Kawai T: A comparative study of serum α_1 microglobulin and β_2 microglobulin in cancerous and other diseases. Clin Chim Acta 108: 277-283, 1980
- 8) 金衡 仁, 河合 忠: β_2 マイクログロブリン. 日本臨床 42 (秋季臨時増刊号): 112-115, 1985
- 9) Kawamura J, Hida S, Higashi Y, Yamauchi T, Soeda A and Yoshida O: Effects of combination chemotherapy with cis-diamminedichloroplatinum (II) (CDDP) on renal function in patients with urological malignancies. Acta Urol Jpn 31: 207-221, 1985
- 10) 篠田正幸, 中島 淳, 出口修宏, 馬場志郎, 実川正道, 村井 勝, 中藺昌明, 田崎 寛: 腎移植症例における尿中 β_2 ミクログロブリンおよび NAG の測定. 移植 20: 363-364, 1985
- 11) Berggard I and Bearn AG: Isolation and properties of low molecular weight β_2 microglobulin occurring in human biological fluids. J Biol Chem 243: 4095, 1968
- 12) Ekstrom B, Puterson PA and Berggard I: A urinary and plasma α_1 -glycoprotein of low molecular weight: isolation and some properties. Biochem Biophys Res Commun 65: 1427-1433, 1975
- 13) 伊藤喜久, 高木皇輝 ヒト α_1 -マイクログロブリン. 臨床病理 31: 468-473, 1983
- 14) 渡辺繁子, 浅見直, 坂内 登: Cefotaxime (Ceforan) の尿中腎組織逸脱酵素に及ぼす影響. 小児科臨床 11: 2606-2612, 1982
- 15) 皆上宏俊, 中山秀隆, 青木 伸, 小森克俊, 黒田義彦, 牧田善二, 種田伸二, 三沢和史, 織田一昭: 糖尿病性腎障害における尿中 N-Acetyl- β -D-glucosaminidase と血中, 血尿 β_2 microglobulin の臨床的意義. 糖尿病 26: 111-118, 1983
- 16) 伊藤芳樹, 大神田伊曾美, 宮川高一, 引地 央: 糖尿病の早期腎障害の研究, 運動負荷試験による尿 Albumin 及び尿中 lysosome 酵素の変化. 糖尿病 25: 777-783, 1983

(1988年8月22日受付)