

腎機能評価における α_1 -microglobulin の意義

—CDDP 使用例の検討—

市立室蘭総合病院泌尿器科 (部長: 丸田 浩)

氏家 徹, 丸田 浩, 伊藤 直樹

STUDIES ON SERUM AND URINARY α_1 -MICROGLOBULIN
LEVELS AS PARAMETER OF THE RENAL FUNCTION

—RENAL FUNCTION OBSERVED AFTER CDDP ADMINISTRATION—

Toru UJIE, Hiroshi MARUTA and Naoki ITO

From the Department of Urology, Muroran City General Hospital

(Chief: Dr. H. Maruta)

To evaluate the clinical usefulness of α_1 -microglobulin (α_1 -MG) as parameter of renal function, we determined the levels of α_1 -MG in the serum and urine of patients who had no malignant tumors, and compared them with the levels of β_2 -microglobulin (β_2 -MG), serum creatinine, urinary N-acetyl- β -glucosamidase (NAG) and 24-hour creatinine clearance (24 Ccr). There were significant positive correlations between α_1 -MG in the serum and urine, and those of β_2 -MG levels. Serum α_1 -MG and 24 Ccr were inversely correlated.

Combined measurements of α_1 -MG in the serum and urine seemed to be useful to estimate glomerular and tubular renal functions.

The renal function in 8 patients with advanced urogenital cancers treated with cis-diammine-dichloroplatinum (CDDP) was examined by measuring 24 Ccr, α_1 -MG, and β_2 -MG in serum and urine and urinary NAG. Determination of urinary α_1 -MG was useful for early detection of tubular damage after CDDP administration.

Key words: α_1 -microglobulin, Renal function, CDDP

は じ め に

ヒトの血清中には、現在知られているだけで約80種類以上の蛋白が存在する。このうち分子量が5万以下の蛋白は低分子蛋白と呼ばれ、比較的容易に糸球体を通過し、濾過した蛋白は近位尿細管で再吸収あるいは異化を受けて尿中に排泄される。この低分子蛋白の一つに β_2 -microglobulin (以下 β_2 -MG と略す) があり腎機能の主に尿細管機能のパラメーターとして用いられ、また悪性腫瘍、免疫疾患などで血清中に増加することからこれらの診断にも利用されている。つまり、 β_2 -MG の血清中の上昇および尿中への排泄の増加は腎機能の特異的に示すものではない。

これに対して、近年血清蛋白の一つで腎機能の特異的に示すパラメーターとして注目されているのが α_1 -microglobulin (以下 α_1 -MG と略す) である。 α_1 -MG は、 β_2 -MG と同様に1975年スウェーデンの

Ekstrom, Berggard らによってカドミウムによる尿細管障害患者の尿中より分離精製された分子量33,000の糖蛋白である。 α_1 -MG は、ヒトのほとんどすべての組織細胞に分布する β_2 -MG と異なり、主にリンパ球、肝において生成され、ヒトの血清、尿、髄液中に存在している。また腎においては、糸球体を容易に通過し、尿細管でそのほとんどが再吸収を受けるか異化排泄されるため、腎機能障害の程度を判定する血漿蛋白として臨床的应用が期待されている。今回、われわれは血清および尿中の α_1 -MG と、血清および尿中の β_2 -MG、血清 Cr、24時間 Ccr、尿中 N-acetylglucosamidase (以下 NAG と略す) を測定比較し、 α_1 -MG の腎機能評価における有用性を検討した。

また、cis-diammine-dichloroplatinum (CDDP) は、睪丸腫瘍や尿路上皮腫瘍に有効な抗癌剤であるが、腎機能障害をきたす副作用があり、投与前後腎機能を

Table 1. 症 例 一 覧

症例	年齢	性	疾患	手術	病期分類	24Ccr (ml/min)	CDDP投与法	CDDP投与量	併用薬
1	69	女	膀胱腫瘍	膀胱全摘術 回腸導管術	B ₁	65.6	5日間連日	30mg/日	(-)
A 2	75	女	膀胱腫瘍	TUR-Bt	B ₂	85.7	5日間連日	30mg/日	(-)
群 3	59	男	膀胱腫瘍	(-)	B ₂	104.6	1回/3週3クール	120mg/日	MTX, VBL
4	62	男	膀胱腫瘍	膀胱全摘術 回腸導管術	D	87.5	1回/3週3クール 1回/3週2クール	70mg/日 100mg/日	CPM, ADM
5	77	男	膀胱腫瘍 尿管腫瘍	膀胱全摘術 尿管摘除術	D	57.0	1回/4週3クール	66mg/日	CPM, ADM
B 6	71	女	尿管腫瘍	腎尿管摘除術	C	42.5	1回/3週2クール	105mg/日	MTX, VBL
群 7	77	男	前立腺腫瘍	除根術	D ₂	36.4	1回/4週2クール 1回/4週2クール	70mg/日 50mg/日	(-)
8	71	男	膀胱腫瘍	TUR-Bt	D	22.4	1回/3週2クール	70mg/日	MTX, VBL

正確に把握することが重要である。そこでわれわれは、CDDP 投与前後で α_1 -MG を含む上記各種パラメーターについて測定し、 α_1 -MG の臨床的意義についても検討した。

対 象

I : 血清および尿中 α_1 -MG と他のパラメーターの比較検討

市立室蘭総合病院泌尿器科において1985年11月より1986年10月まで経験した非腫瘍性疾患28例を対象とし、 α_1 -MG の腎機能のパラメーターとしての意義を検討した。対象とした症例は、前立腺肥大症8例、尿路結石6例、慢性腎不全3例、尿道狭窄3例、膀胱尿管逆流症2例、腎結核2例、急性前立腺炎、馬蹄腎、嚢胞腎、糸球体腎炎各1例である。

II : CDDP 投与前後の各パラメーターの変化

進行性悪性腫瘍8例(尿路上皮性腫瘍7例、前立腺腫瘍1例)について、CDDP 投与前後の各種腎機能パラメーターを測定した。対象は CDDP 投与前の24時間 C cr 値により2群に分類した。すなわち、CDDP 投与前の24時間 C cr 値が70 ml/min 以上と正常域にあった症例をA群、70 ml/min 未満の症例をB群とした。

A群 (Table 1 症例1~4) :

症例(1)は膀胱全摘+回腸導管術施行後 CDDP を30 mg/day で連続5日間使用例。

症例(2)は TUR-Bt 後 CDDP を30 mg/day で連続5日間使用例。

症例(3)は TUR-Bt 後、CDDP (120 mg) + MTX + VBL 3剤を3クール使用例。

症例(4)は膀胱全摘+回腸導管術施行後、CDDP (70 mg) + CPM+ADM 3クール、CDDP (100 mg)+MTX+VBL 3剤を2クール使用した例である。

B群: (Table 1 症例5~8)

症例(5)は1982年膀胱全摘+右腎尿管摘除術+左尿管皮膚瘻造設術施行し、1986年肺転移を認めたためCDDP (66 mg)+CPM+ADM 3剤を3クール使用例。

症例(6)は右尿管腫瘍で、右腎尿管摘除術施行後CDDP (105 mg)+MTX+VBL 3剤を2クール投与例。

症例(7)は前立腺腫瘍の骨転移を認める症例でホルモン療法に反応しないため CDDP (70 mg) を単剤で4クール投与例。

症例(8)は膀胱腫瘍で、TUR-Bt 後骨転移およびリンパ節転移を認め CDDP (70 mg) を2クール投与した例である。

検査項目および測定法

検査項目は糸球体機能の指標として、24時間 Ccr (ml/min)、血清クレアチニン (mg/dl)、血清 α_1 -MG (mg/ml)、血清 β_2 -MG (mg/l) を、尿細管機能の指標として尿中 α_1 -MG (mg/day)、尿中 β_2 -MG (μ g/day)、尿中 NAG (U/day) を測定した。測定法は α_1 -MG、 β_2 -MG が RIA 法、NAG が m-cresolsul fonphthalein (MCP) 比色法を用いて、北里バイオケミカルラボラトリーにおいて測定した。

結 果

I : α_1 -MG の腎機能評価の指標としての検討

A : 糸球体機能

糸球体機能の指標である血清 Cr 濃度及び24時間 Ccr と、血清 α_1 -MG、 β_2 -MG、との関係を検討した。すでに腎機能のパラメーターとして確立されている β_2 -MG についてみると、血清 Cr とは $r=0.84$ 、24時間 Ccr とは $r=0.68$ とともに良い相関を

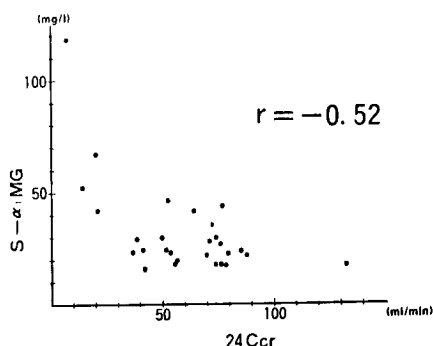


Fig. 1. Relationship between 24 hour Ccr and serum α_1 -MG

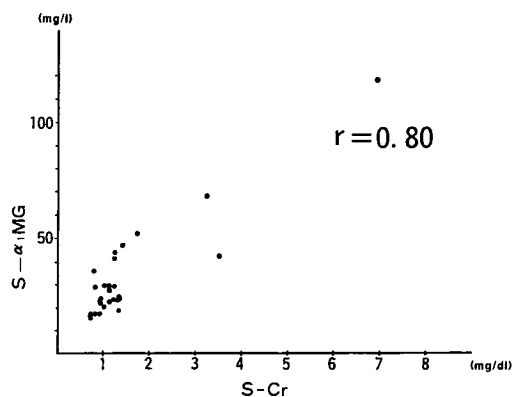


Fig. 2. Relationship between serum Cr and serum α_1 -MG

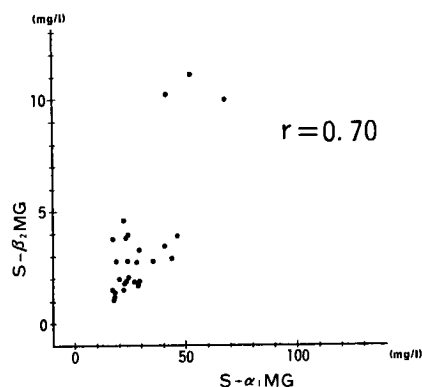


Fig. 3. Relationship between serum β_2 -MG and serum α_1 -MG

示し従来の報告とよく一致するものであった。次に今回われわれが検討対象とした α_1 -MG についてみると β_2 -MG と同様に、血清 Cr, 24時間 Ccr と良い相関を示し (Fig. 1, 2), また α_1 -MG と β_2 -MG の間にも高い相関関係があり (Fig. 3), 血清 α_1 -MG も糸球体機能の指標として有用であることが判明した。

B: 尿細管機能

β_2 -MG が臨床的に利用できるようになるまで尿細管機能を知る指標としては PSP 試験ぐらいしかなかった。ところが近年 β_2 -MG と NAG は近位尿細管の機能を表す指標として有用であることが明らかになってきた。すなわち β_2 -MG はほとんどが近位尿細管で再吸収されるが、尿細管機能が障害されると尿中に増加するようになり、NAG は近位尿細管のライソゾームに存在する酵素であり、尿細管が障害されると尿中に増加することから、これらを測定することにより尿細管の機能を知ることができるわけである。そこで α_1 -MG についても β_2 -MG や NAG との関係から尿細管機能の指標となりうるか否かについて検討した。その結果、尿中 NAG と尿中 α_1 -MG は Fig. 4 のごとく $r=0.44$, 尿中 α_1 -MG と尿中 β_2 -MG との間には Fig. 5 のごとく $r=0.75$ と高い相関関係が得られた。以上の結果から血清 α_1 -MG は

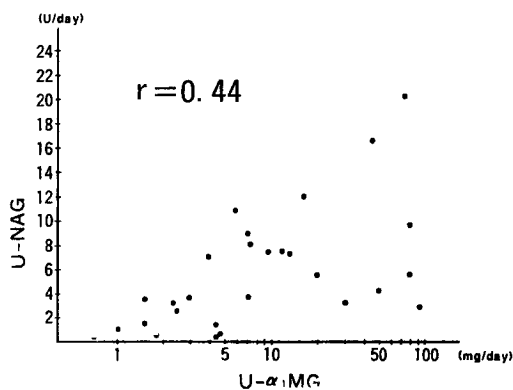


Fig. 4. Relationship between urinary NAG and urinary α_1 -MG

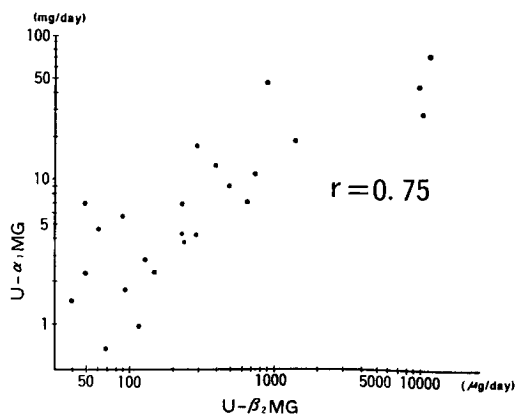


Fig. 5. Relationship between urinary β_2 -MG and urinary α_1 -MG

糸球体機能の, 尿中 α_1 -MG は尿細管機能の指標として有用であることが明らかであり, これらを用いて CDDP 投与の際の腎機能の変化について検討した.

II: CDDP 投与前後の α_1 -MG および他の腎機能パラメーターの検討

進行性尿路上皮腫瘍 7 例, 進行性前立腺腫瘍 1 例に CDDP を投与し, CDDP の腎機能に及ぼす影響を各パラメーターの変化から検討した. まず糸球体機能について検討すると CDDP 投与後, 24 時間 Ccr は A 群, B 群ともあまり大きく変化しなかった. 24 時間 Ccr が正常値以下の B 群 (症例 5~8) においても Ccr がさらに大きく低下する例は認めなかった (Fig.

6). 血清 α_1 -MG, β_2 -MG についても同様に, CDDP 投与後に大きな変化を示さなかった. ただし CDDP 総投与量が増加するに従い, 症例(2)(4)(7)では血清 α_1 -MG が, 症例(3)では血清 β_2 -MG が, 徐々に増加する傾向が見られたが, 正常範囲を大きく越えることはなかった. すなわち, CDDP の総投与量が 300~500 mg の場合, 投与前の 24 時間 Ccr 値が多少低くても, 糸球体機能に及ぼす影響はあまり大きくないと思われた. 一方尿細管機能についてみると, A 群では Fig. 7~9 のごとく尿中 α_1 -MG, β_2 -MG, NAG は CDDP の投与直後一時的に顕著な上昇を示すが, 投与後速やかに低下し, 正常範囲あるいは正常範囲近くまで戻っ

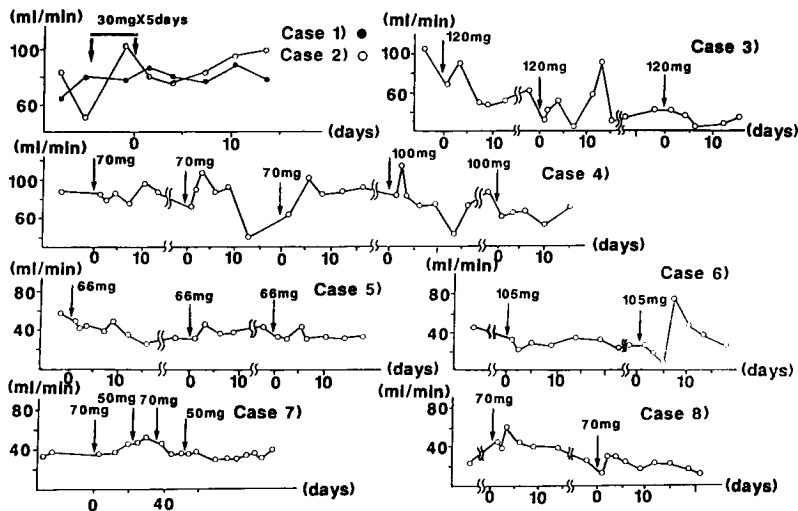


Fig. 6. Changes of 24 hour Ccr levels after CDDP administration

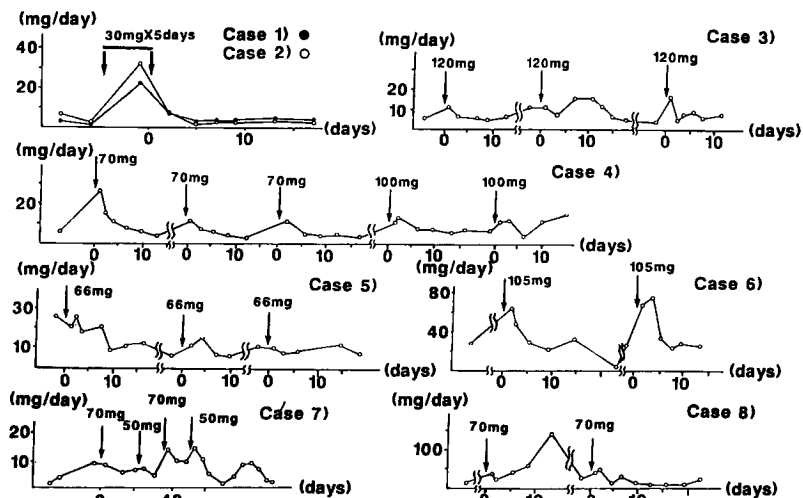


Fig. 7. Changes of U- α_1 MG levels after CDDP administration

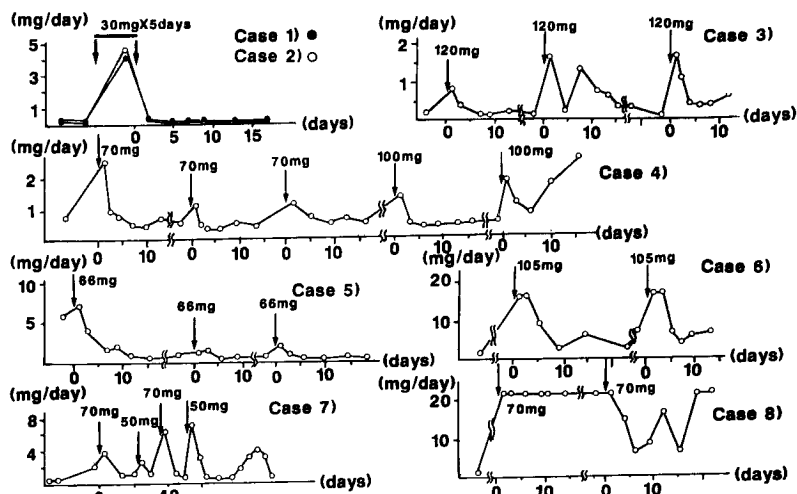
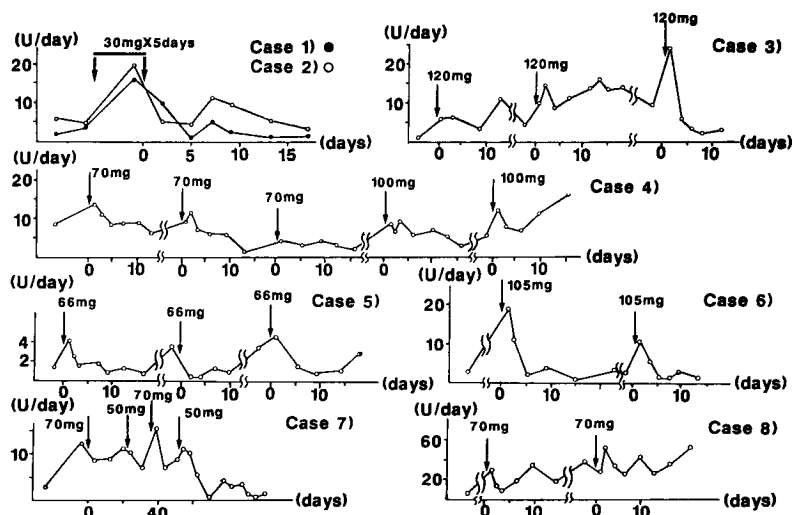
Fig. 8. Changes of U- β_2 MG levels after CDDP administration

Fig. 9. Changes of NAG levels after CDDP administration

た。A群の症例(4)は、前回入院時にすでに CDDP 440 mg を投与しており、今回入院時の投与量を加えると、CDDP の総投与量が 850 mg に達するが尿中の α_1 -MG, β_2 -MG, NAG は投与後上昇しその後速やかに正常範囲に戻った。ただ最終クルの CDDP 投与後2週間くらいよりこれらパラメーターが一樣に上昇傾向を示し CDDP 投与を打切る時期の指標となると思われた。B群の場合、A群と同様に、投与後パラメーターは顕著に上昇し、その後急速に低下するが、低下の程度はA群に比べて小さく、また完全に正常範囲まで低下する例は少なかった。特にB群症例(8)はこれらパラメーターの戻りが遅く、これ以上の

CDDP 投与は望めないと考えられた。以上 CDDP 投与後の腎機能評価のための各パラメーターの変化を検討したが血清 α_1 -MG, β_2 -MG, 24時間 Ccr はほぼ全例において投与前後での大きな変化を認めず、投与総量が 300~500 mg ぐらいまでの CDDP 投与例においては糸球体機能に影響が及ぶほどの腎障害は引き起こさないと考えられた。一方尿中の各パラメーターは、CDDP 投与直後著明に上昇し、その後急速に低下するが、腎機能の低下している例では戻りの悪い症例も認められた。さらに総投与量が増加するにしたがい戻りが悪くなる例も見られ尿管障害が不可逆の状態になる場合もあると考えられた。また症例により α_1 -

MG, β_2 -MG, NAG の動向は一樣ではなかった。このことは、これらパラメーターが尿細管障害の指標として有用ではあるが、各々の尿中濃度増加は尿細管の障害程度、障害部位などにより差があり腎機能を正確に把握するためには、これらを組み合わせて測定する必要があるものと考えられた。

考 察

ヒト α_1 -microglobulin (α_2 -MG) は、1975年スウェーデンの Ekstrom と Berggard¹⁾ によってカドミウム中毒による慢性腎尿細管障害患者の尿から分離精製され、電気泳動上 α_1 -m 領域に検出されることから Sevensson と Ravnskov²⁾ により命名された。その構造は1981年 Takagi³⁾ によって決定され分子量は33,000で、 β_2 -MG と同様に腎糸球体で濾過され、尿細管で再吸収されるか異化排泄される。また α_1 -MG の産生部位については、Tejler⁴⁾、Takagi⁵⁾ が、抗 α_1 -MG 抗体を用いてリンパ球の表面に α_1 -MG を認め、リンパ球により α_1 -MG が産生されたと考えられた。さらに Akerstrom⁶⁾ は、guinea pig と rat の肝細胞を培養し、そこから α_1 -MG を検出し、その後伊藤⁷⁾、高木ら⁸⁾ によって肝硬変症によっても血清 α_1 -MG が低下することが確認され、肝においても α_1 -MG が産生されていると考えられている。 α_1 -MG の測定法には①単純免疫拡散法、②RIA法、③EIA法、④ラテックス凝集反応法があり、②③は測定感度が高い点で有用であり、④は操作が簡便であるためスクリーニング検査として有用である⁹⁾。 α_1 -MG は Nagawa¹⁰⁾ によってカドミウム中毒患者の尿中に増加することも報告され、カドミウムによる尿細管障害の指標として有用であるとされた。また伊藤ら¹¹⁾ は、他の腎障害においても血清および尿中の α_1 -MG が上昇し、血清の α_1 -MG の上昇は GFR の低下によるものであり、尿中 α_1 -MG の上昇は尿細管の再吸収異化能の低下によると報告した。その後、若杉ら¹²⁾ は血清 α_1 -MG が血清 Cr と良好な相関を示すことを、伊藤ら¹³⁾ は血清の α_1 -MG と β_2 -MG、および尿中 α_1 -MG と β_2 -MG が高い相関を示すと報告した。われわれの検討結果でも血清 α_1 -MG と β_2 -MG の相関は $r=0.70$ 、尿中 α_1 -MG と β_2 -MG の相関は $r=0.75$ と良好な正の相関であり、 α_1 -MG は β_2 -MG とほぼ同じ体内動態を示すと考えられた。しかし 24時間 Ccr と血清 α_1 -MG、 β_2 -MG の相関はそれぞれ、 $r=-0.52$ 、 $r=-0.68$ と β_2 -MG が α_1 -MG よりもやや高い相関であった。 α_1 -MG と β_2 -MG は血清中の低分子蛋白として腎にお

いてはほぼ同様の動態を示すと考えられるが、分子量の差 (α_1 -MG が β_2 -MG の3倍)、蛋白としての性質の差 (α_1 -MG は負の荷電がより強い) などにより、糸球体基底膜および尿細管での動態が微妙に異なるものと推測されている。伊藤らにより腎障害の程度が軽度の内に α_1 -MG の上昇が認められるという報告があるが、われわれの測定結果では確定できなかった。

次に尿中 α_1 -MG、 β_2 -MG と尿中 NAG との相関は各々 $r=0.45$ 、 $r=0.38$ と低値であった。そもそも尿中の MG は尿細管の再吸収能、異化排泄能の低下により尿中に増加したものであり、NAG は尿細管上皮細胞の破壊により尿中に増加した逸脱酵素であるという差がある。したがって尿細管障害により尿中の増加することは両者ともに同じであっても、尿細管の障害部位および程度により両者に差が出ることは容易に想像されるところである。

CDDP は睾丸腫瘍、尿路上皮腫瘍に有効な抗癌剤であるが、投与量が増すに従い腎機能を障害する副作用が問題であった。本剤は尿細管に直接作用して腎毒性を発現するため、腎障害を軽減する投与方法として CDDP 投与前後に大量の輸液を行う方法が考案された。CDDP の腎毒性は投与量に依存するため治療中の腎機能低下が可逆的なのか不可逆的なのかを見極めることは極めて重要である¹⁴⁻¹⁶⁾。このため腎機能の指標として、従来より血清 Cr などによるよりも、尿中 β_2 -MG、NAG、 γ -GTP、ALP (alkaline phosphatase)、AA (amylamidase) などが有用であるとする報告が数多く見られる^{17,18)}。今回、われわれも CDDP 投与後の各指標を頻回に測定したところ、尿中 β_2 -MG、NAG は CDDP 投与後1日で一時的に顕著に上昇するが、その後速やかに正常範囲に戻るのにたいし、血清 β_2 -MG、24時間 Ccr などとは大きな変化を示さないという結果であった。このことは CDDP 投与後の腎機能異常を早期に捉えるには尿中 β_2 -MG、NAG などが有用であることを示しているものである。また今回新しいパラメーターとして検討した α_1 -MG についても、尿中 β_2 -MG や NAG とほぼ同様の結果が得られ、尿中の α_1 -MG が CDDP による尿細管障害を早期に発見するための指標として有用であると考えられた。さらに、尿中 β_1 -MG、NAG がそれほど上昇を示さない時にも、尿中 α_1 -MG のみ上昇する症例も認められた。先にも述べたように α_1 -MG は NAG とは尿中への排泄機序が異なり、 β_2 -MG とその構造上の違いから、腎での動態は一樣でないと考えられる。したがって、CDDP 投与後の尿細管障害の程度を診断するためには、いくつかの

パラメーターを組み合わせ総合的に判断する必要がある、尿中 α_1 -MG を他の指標パラメーターとともに測定することは不可逆的な腎障害を防止する意味で有用と考えられる。

結 語

血清および尿中の α_1 -MG は、各々腎の糸球体機能、尿細管機能の指標と同様有用であると考えられた。CDDP 投与後の尿細管障害の程度を診断するために尿中 α_1 -MG を他の指標パラメーターとともに測定することは不可逆的な腎障害を防止する意味で有用と考えられる。

原稿を終るにあたり検体測定にご協力いただいた北里バイオケミカルラボラトリーズに深謝いたします。

本論文の要旨は、1986年7月5日、第282回日本泌尿器科学会北海道地方会において報告した。

文 献

- Ekstrom B, Peterson 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
- Sevensson L and Ravnskov U: α_1 -microglobulin, a new low molecular weight plasmaprotein. *Clin Chem Acta* 73: 415-422, 1976
- Takagi T, Takagi K and Kawai T: Complete amino acid sequence of human α_1 -microglobulin. *Biochem. Biophys Res Commun* 98: 997-1001, 1981
- Tejler L, Grubb AO and Tureson I: Immunofluorescent demonstration of the presence of protein HC on the surface of human lymphocytes. *Acta Med Scand* 199: 425-427, 1976
- Takagi K, Kin K, Itoh T, Kawai T, Kasahata T, Shimada T and Shikata T: Tissue distribution of α_1 -microglobulin. *J Clin Invest* 63: 318-325, 1979
- Akerstrom B and Berggard I: Guinea-pig α_1 -microglobulin. *Eur J Biochem* 101: 215-227, 1979
- 伊藤喜久, 榎本博光, 高木皇輝, 河合 忠, 山中 恒夫: ヒト α_1 -microglobulin に関する研究 IX. 各種肝疾患における血清 α_1 -microglobulin の動態. *臨床病理* 30: 519-523, 1982
- 高木皇輝, 河合 忠: α_1 -マイクログロブリン定量とその臨床的意義. *臨床病理* 28: 994-1001, 1980
- 榎本博光, 高木皇輝, 伊藤喜久, 野口英郷, 河合 忠: ヒト α_1 -microglobulin に関する研究 13報 SBID RIA EIA LFT 法による α_1 -microglobulin 測定と比較検討. *臨床病理* 28: 143, 1980
- Nagawa K, Kido T, Yamada Y, Tsuritani I, Honda R, Ishizaki M and Terahata K: α_1 -microglobulin in urine as an indication of renal tubular damage caused by environmental Cadmium exposure. *Toxicology Letters* 22: 63-68, 1984
- 伊藤喜久, 榎本博光, 高木皇輝, 河合 忠, 鈴木宗也, 草野英二, 浅野 泰: ヒト α_1 -microglobulin に関する研究 VIII. *臨床病理* 29: 833-837, 1981
- 若杉和倫, 中村浩彰, 山根伸吾, 西森和久, 本宮成雄, 鈴木 満: 血液透析患者における血清 α_1 -MG 値. *腎と透析* 15: 173-177, 1983
- 伊藤喜久, 高木皇輝: ヒト α_1 -microglobulin. *臨床病理* 31: 468-473, 1983
- Kawamura J, Soeda A and Yoshida O: Nephrotoxicity of cis-diamminedichloroplatinum (II) and the additive effect of antibiotics: Morphological and functional observation in rats. *Toxicol Appl Pharmacol* 58: 475-482, 1981
- 川村寿一, 東 義人, 岡田裕作, 添田朝樹, 吉田修: Cis-diamminedichloroplatinum (II) を中心として多剤併用化学療法時に見られる腎障害, ことに低マグネシウム血症について. *泌尿紀要* 29: 509-515, 1983
- 川村寿一, 飛田収一, 東 義人, 山内民男, 添田朝樹, 吉田 修: 尿路性器癌に対する CDDP 多剤化学療法時に見られる腎機能障害の検討. *泌尿紀要* 31: 207-220, 1985
- 保崎清人: 腫瘍マーカーとしての血清 γ -GTP および腎病態の指標としての尿 γ -GTP について. *臨床病理* 4: 212, 371-375, 1984
- 小林 浩: 卵巣癌と Cisplatin—Cisplatin による腎障害の早期発見法—. *日本産科婦人科学会雑誌* 37: 888-896, 1985

(1987年4月6日受付)