尿中イオン化カルシウム値が急性拒絶反応診断上有用であったと考えられる腎移植症例

太 田 信 隆
畑 昌 宏
鈴木 和 雄
田 島 惇
阿 曾 佳 郎

浜松医科大学泌尿器科学教室
(主任: 阿曾佳郎教授)

THE SIGNIFICANCE OF URINARY IONIZED CALCIUM AS THE EARLY DIAGNOSIS OF ACUTE REJECTION IN A CASE OF RENAL TRANSPLANTATION

Nobutaka Ohta, Masahiro Hata, Kazuo Suzuki, Atsushi Tajima
and Yoshio Aso

Department of Urology, Hamamatsu University School of Medicine
(Chairman: Prof. Y. Aso)

The estimation of various urinary excretions has been reported valuable in the diagnosis of acute rejection of renal transplantation. They include protein, Na/K ratio, the WBC count, γ -GTP, LAP, and β_2 -microglobulin. This paper reports the significance of urinary ionized calcium as the diagnostic tool of acute rejection among various urinary parameters in a 19 year-old female undergoing renal transplantation. In this case, the change of urinary protein, β_2 -microglobulin and LAP appeared later than clinical diagnosis of acute rejection. On the other hand, urinary ionized calcium was changed simultaneously with urinary Na/K ratio and γ -GTP at the onset of acute rejection. The decrease of urinary ionized calcium was more prominent than that of urinary Na/K ratio.

The estimation of urinary ionized calcium can be easily performed at the bedside by the Orion calcium analyser. It was valuable in the early diagnosis of acute rejection in our case.

Decreased urinary ionized calcium is assumed to reflect lowered RBF, GFR and tubular function of grafted kidney suffering acute rejection.

要旨: 移植後早期に急性拒絶反応が出現した腎移植例において, 各種尿中パラメーターを比較検討したところ次の結果を得た.

- 1) 尿中 Na/K (Na 排泄), γ -GTP, イオン化カルシウムの変化は急性拒絶反応の診断に一致して, 早期に出現した.
- 2) 尿中イオン化カルシウムの低下は, 尿中 Na/K よりも, 顕著に急性拒絶反応時みられた.
- 3) 尿中イオン化カルシウムの測定は, ベッドサイドでただちに容易にでき, 急性拒絶反応早期診断の上で有力な手がかりとなりうると考えられた.
- 4) 尿中蛋白, β_2 -microglobulin, LAP の変化は, 臨床的に急性拒絶反応と診断した時期より, 遅れて出現した.

緒 言

急性拒絶反応は腎移植術後常に注意すべき重要な問題であるが、その確実な診断は必ずしも容易ではなく、他の術後合併症と早期に鑑別し治療しないと移植腎生着を維持できなくなることがしばしばある。今回われわれは、術後早期に急性拒絶反応が出現した腎移植例において尿中イオン化カルシウムが急性拒絶反応の指標になりうるかどうかを、従来発表されてきた各種の尿中パラメーターと比較検討した結果を報告する。

方法および対象

母親から腎の提供を受けた、19歳、女の腎移植症例において、尿量、尿蛋白、尿中白血球（リンパ球）、Na 排泄（Na/K 比）、逸脱酵素として γ -GTP, LDH, LAP, アリルアミラーゼ, FDP, β_2 -microglobulin を測定すると共に、尿中イオン化カルシウムを指標として経過を追った。

なお尿中イオン化カルシウムの測定はオリオン社のカルシウムアナライザーによった。このアナライザーでは測定結果は数分間で容易に判明する。

以下に本腎移植症例について紹介する。

患者：19歳、女

主訴：易疲労感、食欲不振、浮腫

既往歴：特記すべきことなし

現病歴：1973年学校検診で尿蛋白を指摘され近医を受診。糸球体腎炎と診断され通院治療を行っていた。1979年3月易疲労感、顔面浮腫、食欲不振、視力障害、乏尿等が出現し、4月より血液透析を開始した。以後週3回の通院透析を行っていた。1980年4月10日母親を donor として腎移植術のため当科へ入院した。

入院時現症：体格中。栄養良好。意識清明。血圧 140/82mmHg。軽度貧血を眼瞼結膜に認める以外、頭部、胸部に異常なし。腹部は平坦軟で腎は触知しない。

入院時検査成績：尿所見、pH 7、蛋白（卅）、糖（-）、赤血球 5—7/HPF、白血球 10—15/HPF、上皮 5—7/HPF、細菌（-）。血液所見、赤血球 $193 \times 10^4/\text{mm}^3$ 、白血球 $4,200/\text{mm}^3$ 、ヘマトクリット 17.5%、血小板 $17.4 \times 10^4/\text{mm}^3$ 、血沈 1 時間値 30mm。血液生化学、総蛋白 7.0g/dl、A/G 1.3、血液尿素窒素 80.6mg/dl、クレアチニン 15.4mg/dl、Na 133mEq/l、K 6.6mEq/l、Cl 101mEq/l、Ca 3.2mEq/l、P 7.8mg/dl、尿酸 5.9mg/dl、GOT 8 単位、GPT 3 単位、Al-P 5.5K.A.U. LDH 212 単位。胸部レ線撮影：異常なし。尿量 200—400ml/day。

組織適合性試験：recipient A 型。HLA：A (9,33),

B (12,35), DR (2,6)。donor O 型。HLA：A (33,-), B (12,35), DR (4,6), MLC, S.I. 9.7。

腎提供者者検査所見：異常なし。

入院後経過：週3回の定期透析の後、術前3日間の連日透析を行い、1980年4月21日提供者の左腎を右腸骨窩に移植した。術直後の腎機能の発現は良好で、術後4日目には血清クレアチニン値は 0.8mg/dl まで低下した。しかし7日目より尿量減少、腎圧痛、腎腫大、尿中 Na/K 比の低下、末梢白血球数増加を認めたため、急性拒絶反応と診断し、メチルプレドニゾン 1g を3日間投与する衝撃療法を行った。その結果血清クレアチニン値の上昇は 1.9mg/dl にとどまり、腎機能は回復した（図1）。その後の経過は良好で術後58日目に退院し、現在外来にて経過観察中である。

結 果

本症例では術後尿中パラメーターとして蛋白質、ナトリウム、Na/K 比、白血球数、 γ -GTP, LAP, β_2 -microglobulin を採用し、尿中イオン化カルシウムと比較検討した。

尿中蛋白濃度は臨床上拒絶反応と判定した術後7日目には減少しており、数日後より増加し始め、血清クレアチニン値が最高であつた10日目に 214mg/dl と最高値を示した（図2）。尿中 Na/K 比は術直後は高値であつたが、拒絶反応と一致して低下し始め、拒絶反応の peak 時に最も低く、その後次第に上昇した。尿中ナトリウム濃度、ナトリウム総排泄量も同様の推移を示した（図3）。尿中 γ -GTP 濃度は拒絶反応前に著増し、拒絶反応の peak には激減し、その後再び上昇した（図4）。尿中 β_2 -microglobulin 濃度は術後減少し続けたが、拒絶反応出現3日目より増加し始め、1週間後最高値となり、その後低下傾向を示した（図5）。尿中 LAP は血清クレアチニン値が最高であつた術後11日目にのみ 80 mU/ml を示したが、他は測定限界以下であつた。尿中白血球数は図6のごとく拒絶反応前後に明らかな変動を示さなかつた。

考 察

本症例の尿中パラメーターをまとめてみると、本症例では急性拒絶反応早期診断の指標となり得たものは尿中 Na (Na/K) と、 γ -GTP であつた。他の尿中蛋白、 β_2 -microglobulin, LAP などの尿中パラメーターは、臨床的に急性拒絶反応と診断した時期より遅れて陽性となつた。尿中白血球数は、本症例では急性拒絶反応の診断の指標とは全くなり得なかつた。

図1 19歳、女、生体腎移植症例の経過

図2 腎移植後の尿中蛋白の変動

図4 腎移植後の尿中の γ -GTP 変動

図3 腎移植後の尿中 Na/K 比の変動

図5 腎移植後の尿中 β_2 -microglobulin の変動

図6 腎移植後の尿中白血球の変動

図7 腎移植後の尿中イオン化カルシウム値の変動

表1 急性拒絶反応における尿中パラメーターの変動

	年齢	性	Ca*	Na/K	蛋白	β_2 -MG	LDH	FDP	白血球
(本症例)	21	女	↓↓	↓↓	↑↑	↑	—	—	—
LD 5	26	男	↓↓	↓↓	↑↑	—	↑	—	—
LD 6	13	女	↓↓	↓↓	↑↑	↑↑	↑↑	↑	—
LD 7	33	男	—	↓↓	↑↑	↑↑	↑	—	↑↑
LD 8	47	男	—	↓↓	—	—	—	↑	—
LD 9	28	男	↓	—	↑↑	↑	—	↑	—
LD 10	10	男	↓↓	—	↑↑	—	↑↑	—	—
LD 11	31	男	↓↓	↓	↑	↑↑	↑	—	—

↑↑, ↓↓: 50%以上の変動, ↑, ↓: 30~50%の変動, —: 変動なし

ここで、尿中イオン化カルシウムの変動について、図7に示す。尿中イオン化カルシウムは急性拒絶反応の出現とともに著明な低下を示し、その後腎機能の回復とともに上昇した。この傾向は、ほぼ尿中Na排泄と並行している。

同様の検討を当科で施行した他の7症例について行つた結果を表1に示す。急性拒絶反応における尿中イオン化カルシウムの低下は7例中5例に認められ、本例同様急性拒絶反応の有力な指標と考えられた。

急性拒絶反応における腎の組織学的検討では、動脈内腔の狭窄、間質浮腫、尿細管の変性等が特徴とされている。また前に述べた通り生化学的には尿中Na/Kの減少、FDP、lysozyme、 β_2 -microglobulin、逸脱酵素の増加等が出現する¹⁾。本症例の急性拒絶反応に伴う尿中各種パラメーターの変動では、その時期、程度はさまざまであった。

尿中Na/Kの低下は、拒絶反応の指標として広く用いられている。尿中K排泄はGFRの変動に対し、一定に保たれる傾向がある²⁾のに対し、尿中Na排泄はGFR、RPFに変化を与えない軽度の腎動脈圧の減少により、

明らかに減少することが知られている¹⁾³⁾。急性拒絶反応ではさらに、GFRの低下によるNaの糸球体濾過量の減少が加わり、尿中Na/K比の低下はより顕著なものになると考えられる。Selkart⁴⁾は腎間質圧の減少が、尿細管におけるNa、水分の再吸収を促進させると推論しているが、急性拒絶反応時に組織的に認められる間質の浮腫はこれに相当するものと考えられる。急性拒絶反応における尿中Na濃度およびNa/K比の低下には以上のような機序も考えられる。

さて、尿中イオン化カルシウム濃度と尿中Na排泄はよく対応し、急性拒絶反応に一致し減少しただけでなく、本症例では尿中イオン化カルシウムは尿中Na排泄より一層顕著に、急性拒絶反応の早期に減少を示した。利尿状態では、イオン化カルシウムクリアランスとNaクリアランスはよく一致して変動するという報告がある⁵⁾が、急性拒絶反応時尿中イオン化カルシウムはどのような機序でNa排泄と同様に低下するか不明な点が多い。Naの場合と同様に、イオン化カルシウムの糸球体濾過量における減少と、尿細管における再吸収の促進と、いつた機序の可能性は否定できない。尿中イオン化カル

シウムの測定は逸脱酵素, β_2 -microglobulin, FDP の測定と異なり, ベッドサイドで短時間にたやすく測定でき, この意味からも急性拒絶反応の早期診断法としての臨床的意義は大きいと考えられる。しかし尿中イオン化カルシウムは, 他の尿中パラメーターと同様に, 急性拒絶反応時に特異的に低下するわけではなく, 他の腎病変でも低下する可能性が十分に考えられるので今後の検討が必要である。

文 献

- 1) Ogden, D.A. and Holmes, J.H.: Urinary solute excretion as a index of renal homograft rejection. *Ann. Int. Med.*, **64**, 806—816, 1966.
- 2) Williams, G.M.: Clinical course following renal transplantation. in *Kidney transplantation*, Moris, P.J., p. 203, Academic Press,

London, 1979.

- 3) Flanigan, W.J., Caldwell, F.T., Williams, G.D., Brewer, T.E., Glenn, W.E., Headstream, J.W. and Campbell, G.S.: Clinical patterns of renal allograft rejection. *Ann. Surg.*, **173**, 733—749, 1971.
- 4) Selkart, E.E.: Effect of pulse pressure and mean arterial pressure modification on renal hemodynamics and electrolyte and water excretion. *Circulation*, **4**, 541—551, 1951.
- 5) Massry, S.G., Coburn, J.W., Chapman, L.W. and Kleeman, C.R.: Effect of NaCl injusion on urinary Ca^+ and Mg^+ during reduction in their filtered loads. *Amer. J. Physiol.*, **213**, 1218—1224, 1967.

(1981年3月12日受付)