急性腎盂腎炎における尿中 β_2 -microglobulin, N-Acetyl- β -D-glucosaminidase (NAG) の診断的意義の検討

田 仲 紀 明
札幌医科大学泌尿器科学教室
(主任: 熊本悦明教授)
熊 本 悦 明
岡 山 悟

URINARY β_2 -MICROGLOBULIN LEVEL AND URINARY N-ACETYL- β -D-GLUCOSAMINIDASE ACTIVITY IN ACUTE PYELONEPHRITIS PATIENTS

Noriaki Tanaka, Yoshiaki Kumamoto and Satoru Okayama

Department of Urology, Sapporo Medical College

(Director: Prof. Yoshiaki Kumamoto)

The urinary β_2 -microglobulin (β_2 -MG) levels and urinary N-Acetyl- β -D-Glucosaminidase (NAG) activities were measured by radioimmunoassay and spectrophotometry methods. Fifty patients having acute pyelonephritis, 18 patients with acute cystitis, and 20 normal subjects were examined. Urine samples were obtained before treatment in all subjects, and then again on 4, 7, 10 and 14 days after the beginning of antimicrobial chemotherapy for acute pyelonephritis.

The ratio of β_2 -MG to urinary creatinine (β_2 -MG index) and the ratio of NAG to urinary creatinine (NAG index) were elevated in 48 out of 50 cases (96%) and 40 out of 50 cases (80%) in pyelonephritis patients. On the other hand, no elevation was observed in cystitis patients and normal subjects. β_2 -MG index and NAG index were normalized later than the improvement of fever and urinary leucocyte, but earlier than that of C-reactive protein and erythrocyte sedimentation rate.

Patients with pyelonephritis having an underlying disease of the urinary tract (except for VUR) showed higher levels and longer periods for normalization of clinical examination than patients without it.

Urinary β_2 -MG and NAG proved to be useful biochemical markers in localizing the acute urinary tract infection.

要旨: 急性腎盂腎炎患者において尿中 β_2 -microglobulin (以下 β_2 -MG), N-Acetyl- β -D-Glucosaminidase (以下 NAG) を測定し, 感染部位診断法および治療経過を反映する指標としての有用性につき検討した。対象は急性腎盂腎炎患者50例で, 急性単純性膀胱炎患者18例, 健康成人20例を対照とした。 β_2 -MG, NAG の測定は, 治療前, 治療開始4日, 7日, 10日, 14日後に行った。また同時に赤沈, CRP, 末梢白血球数を測定した。急性腎盂腎炎患者では治療前に β_2 -MG, NAG の尿中 creatinine 比 (以下 β_2 -MG index, NAG index) はそれぞれ $2.28 \pm 0.71 \mu\text{g}/\text{mg}$ ($M \pm S.E.$ 以下同じ), $22.6 \pm 9.0 \text{U}/\text{g creatinine}$ であり, 48例 (96%), 40例 (80%) において上昇を認めた。一方, 膀胱炎患者においては上昇を認めなかった。以上の結果から, β_2 -MG, NAG は上部尿路感染症に特異性が高く, 感染部位診断法として有用な検査法と考えられた。治療開始後の正常化は, β_2 -MG index (7.5 ± 0.7 日), NAG index (7.5 ± 1.2 日) では解熱 (3.8 ± 0.5 日) よりも遅れ, 膿尿の消失 (7.7 ± 1.5 日) とほぼ同時期で, CRP (8.9 ± 1.3 日), 赤沈 (14.6 ± 1.5 日) よりも早期にみられる傾向を認めた。また尿路の基礎疾患の有無について検討すると, 単純性および VUR を有する症例よりも尿路の閉塞を有する複雑性腎盂腎炎症例において, 各検査項目の反応レベルが高く, また正常化に要する日数が延長する傾向を認めた。

緒 言

急性腎盂腎炎は、腎実質および腎盂腎杯系における感染症である。従来は急性腎盂腎炎の診断や病勢の推移を判断する際には、発熱、腰背部痛などの臨床症状や膿尿、細菌尿などの尿所見と共に、赤沈、CRP、末梢白血球数の測定が有用とされてきた¹⁾。これらの測定はいずれも簡便で信頼性の高い検査法であるが、広く生体内の炎症性病変においてみられる反応であり急性腎盂腎炎に特異的なものではない。

一方、腎の炎症性病変や腎毒性物質が作用した場合に、尿細管を主とする腎組織障害により尿細管由来の各種酵素が尿中に増加すること²⁾、あるいは糸球体濾過機能や近位尿細管再吸収機能の障害により血中由来の酵素や低分子蛋白の尿中排泄が増加すること³⁾が明らかにされている。急性腎盂腎炎の診断及び治療上の指標として、腎の炎症性病変を直接的に反映すると考えられるこれらの尿中物質の測定は、より正確に病態を反映する検査法になりうると考えられる。

そこで我々は、腎組織由来の尿中酵素のひとつとして尿中 N-Acetyl- β -D-glucosaminidase (以下 NAG) を、また腎機能障害により尿中レベルの増加する低分子蛋白のひとつとして尿中 β_2 -microglobulin (以下 β_2 -MG) を取り上げ、急性腎盂腎炎の治療過程において経日的に測定した。そして、治療前においては尿路の感染部位診断法としての信頼性について、また治療開始後においては治療過程を反映する指標となり得るかどうかについて検討を加えた。また同時に赤沈、CRP、末梢白血球数を測定し、これらと比較検討した。

対 象

過去2年間に経験した急性腎盂腎炎患者50例(女子38例、男子12例、年齢15~78歳、平均49.9歳)を対象とした。急性腎盂腎炎の診断基準は、38℃以上の発熱を有し、尿沈渣の無染色標本において400倍で1視野に10個以上の白血球を認め、 $\geq 10^4$ /mlの細菌尿が証明されたものとした。基礎疾患の検索のため解熱後に全例において排泄性尿路造影および膀胱造影を、さらに男子例においては逆行性尿道造影も合わせて施行した。その結果、尿路の基礎疾患の有無、程度によって50例を以下の3群に分類した。即ちA群は尿路に基礎疾患のない急性単純性腎盂腎炎29例(男4例、女25例、年齢15~64歳、平均35.3歳)、B群は膀胱尿管逆流現象(以下 VUR)や重複尿管といった尿路の奇形を有する9例(全例女子、15~50歳、平均26.9歳)、C群は尿流の閉塞を伴うと考えられる12例(男8例、女4例、年齢

36~78歳、平均57.0歳)である。B群の9例中、両側不完全重複腎盂尿管症例以外は VUR 症例であり、その内訳は International reflux study committee の分類⁴⁾によると3例は Grade 1、5例は Grade 2に相当し1例を除いて全例片側性であった。C群12例の基礎疾患は、腎盂内の小結石を有する症例が3例、片側尿管狭窄1例、下部尿路通過障害8例(前立腺肥大症7例、尿道狭窄1例)であった。前立腺肥大症例のうち1例は尿道留置カテーテル症例であった。全症例において血中尿素窒素、creatinine は正常範囲内であった。

対照症例として急性単純性膀胱炎症例18例(全例女子、16~54歳、平均34.5歳)、健康成人20例(男子10例、女子10例、20~45歳、平均30.5歳)において尿中酵素の検討を行った。

方 法

検査項目として、検尿、尿培養、赤沈、CRP、末梢白血球数、尿中 β_2 -MG、尿中 NAG、尿中 creatinine につき検討した。これらの項目につき、原則として治療前、治療開始4、7、10、14日後に測定した。測定方法は赤沈は国際標準法、CRP は毛細管沈降法、末梢白血球数は自動計測機を用いて測定した。また、尿中 creatinine は Folin 法、 β_2 -MG は Phadebas β_2 -Micro test を用いた RIA にて、NAG は NAG test (シオノギ)を用いた比色法にて測定した。尚、検体尿は随時尿を用いた。

急性腎盂腎炎の治療は、原則として penicillin 系または cepem 系抗生剤 (PIPC または CFX を1日2~4g) を解熱まで静脈内投与し、その後は合成抗菌剤 (CINX 1日600mg) を経口投与した。解熱までに比較的時間を要した3例において3~4日間に限り aminoglycoside 系抗生剤 (AMK 1日400mg または DKB 1日200mg) を併用した。また解熱まで輸液を1日1,000~1,500ml 行った。

結 果

(1) 尿中分離菌

治療開始前、50例中38例で起炎菌が同定可能であった。12例では尿培養陰性であったが、いずれも当科受診前に抗生剤投与を受けた病歴を有していた。病態群別では、A群、B群では E. coli といった強毒菌の他に Gram 陽性球菌 (Streptococcus spp.) を分離したが、C群では E. coli 以外に NF-GNR を分離した (Table 1)。

(2) 臨床経過

全例が発熱後3日以内に当科を受診した症例であっ

Table 1 Isolates

Group A.	<i>E.coli</i>	22 strains
	<i>Streptococcus spp.</i>	2
	Negative	5
Group B.	<i>E.coli</i>	6
	Negative	3
Group C.	<i>E.coli</i>	6
	<i>P.cepacia</i>	1
	<i>P.pseudoaeruginosa</i>	1
	Negative	4

Fig. 1 Changes of Fever after Treatment in Acute Pyelonephritis (50 cases)

た。38例(76%)では発熱と共に頻尿, 排尿痛, 残尿感などの膀胱刺激症状を呈したが, これらの症状が発熱に先行してみられたのは19例(38%)であった。

治療開始から解熱までの期間(1日の最高体温が37°C以下になるまでの日数; 以下有熱期間とする)は2~8日(Mean±S.E.=3.8±0.5日, 以下同様)であった。累積患者数でみると14例(28%)が治療開始後3日以内に解熱し, 34例(68%)が4日以内に解熱した。治療開始後5日以降ではもはや38°C以上の発熱はみとめなかった(Fig. 1)。病態群別の有熱期間はA群3.5±0.3日, B群3.9±0.6日, C群4.3±0.4日でありA, B群にくらべC群で長い傾向を認めたが3群間で有意差は認めなかった(Fig. 3)。膿尿の消失(1視野4個以下)までに要した期間は4~21日(7.7±1.5日)であった。4日以内に消失した症例は16例(32%), 7日以内に37例(74%), 10日以内に43例(86%)が消失した(Fig. 2)。病態群別ではA群6.8±0.6日, B群7.1±1.0日, C群10.2±1.6日であり同じくC群で時間を要する傾向を認めたが3群間で有意差を認めなかった(Fig. 3)。

Fig. 2 Changes of Pyuria after Treatment in Acute Pyelonephritis (50 cases)

Fig. 3 Period for Normalization of the Clinical Symptom in Acute Pyelonephritis

(3) 治療開始後の臨床検査所見の推移

(a) 赤沈

1時間値で20mmを正常上限とすると, 治療前では測定した42例全例で亢進しており, 21~119mm(32.1±6.3mm)であった。治療開始4日後ではさらに亢進し, 11~128mm(72.5±7.9mm)とpeak値を示し, 以後漸減し14日後では10~90mm(32.1±6.3mm)であった(Fig. 4)。14日後までに29例(58%), 21日後までに36例(72%), 遅くとも35日までには全例が正常化し, 平均14.6日を要した。病態群別ではA, B群に比

Fig. 4 Changes of ESR in Acute Pyelonephritis (Mean±S.E.)

Fig. 5 Changes of CRP in Acute Pyelonephritis (Median)

しC群で高値傾向を認めたが、peak値は各群とも治療開始後4日後に認めた。正常化するまでにA群 13.6 ± 1.2 日、B群 11.4 ± 2.0 日、C群 20.6 ± 3.1 日とA、B群にくらべC群で時間を要する傾向を認めた (Fig. 12).

(b) CRP

治療前において全例において陽性であり、2+以上であった。CRPの中央値は治療前5+、治療開始後4日後では4+、7日後では1+であり、10日後以降は陰性であった。病態群別では、C群で4日後においてA、B群よりも高値を示したが7日後以降は同様の推移を示した (Fig. 5)。CRPが陰性になるまで全例において4~21日 (8.9 ± 1.3 日)を要した。C群 (10.5±

1.1日)では、A群 (8.5 ± 0.6 日)、B群 (8.0 ± 0.9 日)よりも時間を要した。 (Fig. 12).

(c) 末梢白血球数

正常範囲を $4,500 \sim 8,000/\text{mm}^3$ と設定すると治療前に34例 (68%)において上昇を認めたが、赤沈、CRPに比較し、上昇率が低かった。全例において治療前 $5,800 \sim 24,300/\text{mm}^3$ ($8,593 \pm 1,007/\text{mm}^3$)であり治療開始4日後では $3,100 \sim 12,500/\text{mm}^3$ ($6,865 \pm 594/\text{mm}^3$)、7日後では $2,700 \sim 15,300/\text{mm}^3$ ($6,500 \pm 775/\text{mm}^3$)であった。病態群別では治療前にC群でA、B群よりも高値を示したが、治療開始後は3群共に同様の推移を示した (Fig. 6)。正常化に要した日数はA群

Fig. 6 Changes of White Blood Cell Count in Acute Pyelonephritis (Mean $\pm$ S.E.)

Fig. 7 Changes of u- β_2 -MG/u-Cr in Acute Pyelonephritis (Mean $\pm$ S.E.)

(6.4 $\pm$ 1.0日), B群(4.4 $\pm$ 0.4日), C群(6.6 $\pm$ 1.3日)でありほぼ同様であったが3群間に有意差は認めなかった (Fig. 12).

(d) 尿中 β_2 -MG

急性腎盂腎炎の急性期においては, 治療上利尿を計る目的で輸液を行うが, このため尿量の増加により尿中酵素活性値が低値となることが予想される. このため, 尿量の変化に伴う尿中 β_2 -MG 濃度の変動を補正

する目的で, 尿中 β_2 -MG の尿中 creatinine に対する比を算出した. これを β_2 -MG index とし, 健康成人の M $\pm$ 2S.D. より求めた0~0.19 μ g/mgを正常値とした. 治療前には48例 (96%) において上昇を認めた. 全例において治療前0.12~14.60 μ g/mg (2.28 $\pm$ 0.71 μ g/mg)であった. 病態群別ではC群において治療前, 4日後でA, B群よりも高値傾向を示したが有意差は認めず, 7日後以降は同様の推移を示した (Fig. 7). 正

Fig. 8 Changes of u-NAG/u-Cr in Acute pyelonephritis (Mean±S.E.)

Fig. 9 Correlation between u- β_2 -MG/u-Cr and u-NAG/u-Cr in Acute Phase of Acute Pyelonephritis

Fig. 10 Changes of Excretion Rate of β_2 -MG ($C\beta_2$ MG/Ccr) in Acute pyelonephritis (Mean±S.E.)

常化に要した日数は全例で4～21日 (7.5 ± 0.7 日)であり病態群別ではA群 6.9 ± 0.9 日, B群 5.7 ± 0.9 日, C群 10.5 ± 1.8 日でありC群でA, B群よりも時間を要する傾向を認めたが3群間で有意差を認めなかった (Fig. 12).

(e) 尿中 NAG

β_2 -MGと同様に尿量の変化による影響を除くために, 尿中 NAG の尿中 creatinine 比を算出した. これを NAG index とし, 健康成人の $M \pm 2S.D.$ より求めた $0 \sim 7.7 U/g$ creatinine を正常値とした. 治療前には40例 (80%) で上昇を認めた. 全例において治療前は $2.5 \sim 110.2 U/g$ creatinine ($22.6 \pm 9.0 U/g$ creatinine) でありC群においてA, B群よりも高値傾向を認めたが, 有意差は認めなかった. 治療開始後は3群共に同様の漸減傾向を示した (Fig. 8). 正常化に要した日数は全例において4～14日 (7.5 ± 1.2 日)であり, また病態群別ではA群 7.7 ± 0.8 日, B群 6.7 ± 1.3 日, C群 7.7 ± 1.1 日であり3群共にほぼ同様の時間を要した (Fig. 12). 次に治療前における β_2 -MG index と NAG index の関係を Fig. 9に示した. 両者間に明らかな相関は認めなかった. また, この両者が共に上昇を認めなかった症例は認めなかった.

(f) β_2 -MG の Excretion rate

β_2 -MG clearance を creatinine clearance で除したものを β_2 -MG の Excretion rate と定義した. 正常値は健康成人の $M \pm 2S.D.$ より求めた $0 \sim 0.13$ とし

Fig. 11 Correlation between $u\text{-}\beta_2\text{-MG}/u\text{-Cr}$ and $C\beta_2\text{-MG}/C_{Cr}$ in Acute Phase of Acute Pyelonephritis

Fig. 12 Period for Normalization of the Clinical Examination in Acute Pyelonephritis (Mean $\pm$ S.E.)

た。治療前では49例（98％）の症例において上昇を認め、0.07～6.0（ 1.33 ± 0.30 ）であった。病態群別ではC群においてA、B群よりも高値傾向を認めたが、治療開始後7日後以降は同様の推移を示した（Fig. 10）。正常化に要した日数は、A群 7.1 ± 0.8 日、B群 6.3 ± 1.0 日、C群 9.8 ± 1.8 日で、C群において時間を要する傾向を認めたが、3群間に有意差をみとめなかった。全

症例において正常化に4～21日（ 7.6 ± 0.6 日）を要した（Fig. 12）。次に治療前における $\beta_2\text{-MG}$ のExcretion rateと $\beta_2\text{-MG}$ indexの関係をFig. 11に示した。両者間には相関係数0.931と高い相関を認めた。

（g）急性腎盂腎炎における検査の正常化

全50例において、解熱は平均3.8日、膿尿の消失は7.7日で認めた。各種検査所見は、平均日数において末梢

Fig. 13 Cumulative % of the Normalization of the Clinical Symptoms and Examinations in Acute Pyelonephritis (n=50)

Fig. 14 Changes of u-NAG/u-Cr and u- β_2 -MG/u-Cr in Acute Cystitis

白血球数が平均6.1日で正常化した後に、NAG index (7.5日)、 β_2 -MG index (7.5日)、 β_2 -MG の Excretion rate (7.6日) がほぼ同時期に正常化し、続いて CRP (8.9日)、赤沈 (14.6日) の順に正常化した。一方、病態群別では、NAG index が3群間ではほぼ同様の日数を要した以外は、各検査とも A、B 群に比し C 群において正常化に要する日数が長かったが、有意差は認めなかった。各種検査所見の治療開始後の累積正常化率を Fig. 13に示した。解熱は8日後までにみられ、続いて末梢白血球数が14日までに、尿中酵素群、CRP が21日までに正常化し、赤沈の正常化はさらに遅れ35日までは全例が正常化した。

(h) 急性単純性膀胱炎患者における尿中 β_2 -MG、

NAG の検討

治療前において β_2 -MG index は $0.01 \sim 0.13 \mu\text{g}/\text{mg}$ ($0.5 \pm 0.3 \mu\text{g}/\text{mg}$)、NAG index は $0.8 \sim 7.4 \text{ U}/\text{g creatinine}$ ($3.0 \pm 0.2 \text{ U}/\text{g creatinine}$) であり、両者とも全例において正常範囲内であった。治療開始3～5日後における測定でも全例において正常であり、治療前後において有意の変動を認めなかった (Fig. 14)。

(i) 急性腎盂腎炎の治療期間と再発

6ヵ月以上経過観察可能であった24例において尿路感染症の再発につき検討した (Table 2)。経過観察中の投与薬剤は、CINX の他に NFLX、AMPC、CFT、FOM であった。治療期間は A 群で平均31.1日であったが、B 群 (107日)、C 群 (56日) ではより長期間の

Table 2 Period of Chemotherapy and Recurrence of UTI

化学療法を行った。尿路感染症の再発は、膀胱炎を2例に、腎盂腎炎を両側 VUR を有する1例で2回認めたのみであった。

考 案

尿路感染症において感染部位を決定する事は、治療方法の決定や治療開始後の病態の推移の判断に極めて重要である。上部尿路感染症においては、再発とそれによる腎機能低下を防止するために下部尿路感染症よりも長期の強力な化学療法が必要であり、かつ基礎疾患の検索や腎機能の経過観察が必要である⁹⁾。感染部位診断法として現在まで多くの検査法が考案されてきたが、それらは直接法、間接法の2つに大別される。直接法では尿管カテーテル法、Fairley 法により採取された尿、ときには腎生検により採取した腎組織中から起炎菌を検出する方法であるが、患者に対する侵襲や臨床的簡便性において実用的ではない。一方、間接法は感染による腎と膀胱の免疫学的、生化学的反応の相違を評価する方法であり、antibody coated bacteria (ACB), CRP, 赤沈、各種尿中酵素群の測定などの検査が知られているが、上部尿路感染症に対する特異性の点では問題がある。

急性腎盂腎炎の診断および治療効果の判定上、大井ら⁶⁾は病歴、臨床症状、尿中細菌、尿中白血球の他に赤沈、CRP、末梢白血球数、IgM、C₃が有用であるとした。また上田ら⁷⁾はこれら以外に血清O抗体価、ACBを、後藤⁸⁾は血清蛋白成分の有用性を報告している。

今回検討した各種検査所見のうち、赤沈については、

病変の開始から亢進が認められるまでに24～36時間を要するとされ、回復期においてはCRPより遅れて正常化する傾向がある。急性腎盂腎炎では適切な治療が行われると約4日以内に解熱を認めるとされるが、赤沈の正常化には解熱後10～15日を要するとされている⁹⁾。今回の検討では治療開始後4日後に peak 値を認め、これは尿路の基礎疾患の有無に関係を認めなかった。

CRP は生体内で炎症や組織壊死が起こると14～24時間の内に血中に出現するとされている。その本体は肺炎球菌のC多糖体と結合する一種の蛋白であり¹⁰⁾、病変の活動期を過ぎると急速に血中より消退する。急性腎盂腎炎においては感受性のある薬剤が投与された場合、急速にCRP 値の陰性化が見られるが、反面効果的でない治療を受けた場合や再感染を受けた場合には増加あるいはゆっくりした減少を見られるとの報告¹¹⁾がある。末梢白血球数の上昇は赤沈、CRP ほど高率に上昇を認めなかったが、上昇を認めなかった症例でも治療後に減少傾向を示した症例があり、個体により多少の反応差がある事がうかがわれた。

赤沈、CRP、末梢白血球数は治療開始後解熱や自覚症状の改善の経過に伴って正常化し、治療経過を反映しているものと考えられた。また尿路における基礎疾患の有無では尿流の閉塞が存在する群において急性期の反応レベルが高くなる傾向を認めると共に、治療開始後の尿中白血球の消失が遅れ、さらに検査値の正常化に要する日数も延長する傾向を認めた。これら検査

所見の変動は尿路感染症の経過と密接に相関するものの、尿路感染症に対する特異性はない。そこで次に尿中酵素の検討を行った。

腎には多くの代謝機構があり、これに関与する多くの酵素が存在する。これらは主に尿細管部位に存在し、腎に炎症性病変が生じたり腎毒性物質が作用した場合に尿中に逸脱する。Gonick²⁾は腎疾患の診断に利用しうる尿中酵素の満たすべき条件として以下の点を挙げている。(1) 腎実質に多く存在し下部尿路に少ない事、(2) 分子量が十分に大きいために、たとえ糸球体の透過性が亢進しても尿中に出現しない事、(3) 酵素活性が尿中細菌、尿沈渣の影響をうけない事、(4) 酵素活性が数日間にわたり安定である事、(5) inhibitor または activator が尿中に存在しないか、もしあっても透析で除去できる事、(6) 測定が正確で迅速にできる事である。これらの条件を満たす腎実質由来の尿中酵素のひとつとして NAG がある。また、血中酵素の中でも分子量が albumin (約 6 万) 以下のものは糸球体で濾過され、大部分が近位尿細管で再吸収を受ける。この低分子量の酵素群のひとつとして lysozyme (分子量 1.5 万) が知られているが、 β_2 -MG もほぼ同様の分子量を有する。急性腎盂腎炎の感染経路として上行性感染が最も重要視されており、腎実質における最初の炎症の場合は近位尿細管を含む髄質部であると考えられる。急性腎盂腎炎において尿細管細胞が障害を受けることによって尿中 NAG および β_2 -MG が上昇する事は容易に理解できる。

β_2 -MG は 100 個のアミノ酸よりなる 1 本の polypeptide 鎖を構造として有する分子量 11,800 の低分子蛋白である。構造が免疫 globulin の H 鎖、L 鎖の constant domain と類似し、また subunit のひとつとして HLA 抗原の構成に関与しているとされる。またリンパ球において産生され有核細胞の膜表面に局在しているとされている¹²⁾。 β_2 -MG は正常腎においては糸球体で濾過された後、そのほとんどが近位尿細管で再吸収、異化されている¹³⁾。このため血中 β_2 -MG は GFR の低下に伴って漸増し、GFR の指標として有用とされ、また尿中 β_2 -MG は尿細管再吸収障害により著明に上昇し近位尿細管機能の指標になりうるとされている。

急性腎盂腎炎における β_2 -MG は横山³⁾によると、急性期において血中 β_2 -MG はほぼ正常であるが尿 β_2 -MG は極めて高値を示し、回復期にはほぼ正常値に復すると報告されている。また Schardijn ら¹⁴⁾は種々の程度の腎機能障害を有する上部尿路感染症患者におい

て血中、尿中 β_2 -MG および β_2 -MG clearance について検討し、これらが正常者、下部尿路感染症患者に比べ有意な上昇を認めたとしている。今回の検討でも、尿中濃度の creatinine 補正值 (β_2 -MG index) は 48 例 (96%) と大部分の症例で上昇を認めた。

β_2 -MG の排泄率 ($C\beta_2$ -MG/Ccr)³⁾は単位 nephron 当たりの β_2 -MG の排泄率を示すとされているが、治療前は 49 例 (98%) と大部分の症例で上昇を認めた。 β_2 -MG の排泄率と β_2 -MG index の相関を求めたところ $r=0.93$ と高い相関を認めた。 β_2 -MG index の算出には採尿だけで可能であり、採血を要さずに腎機能障害の程度を推察できる事が示唆された。

NAG は分子量 13 万～14 万の主に腎の近位尿細管の lysosome に存在する加水分解酵素のひとつである。正常でも血中に存在し、速やかに肝で代謝される。血中レベルは糖尿病、肝疾患、急性心筋梗塞、悪性腫瘍などで増加するとされる¹⁰⁾が、腎糸球体においては濾過されない。腎尿細管障害時には尿中排泄が増加する事により、腎移植後の拒絶反応の早期診断、急性腎不全の診断および経過観察、薬物の腎毒性などの指標として有用性が報告されている¹⁵⁾。急性腎盂腎炎においては、NAG の尿中 creatinine 比が治療前において下部尿路感染症患者や正常人より高く、AMPC による 10 日間治療を行った後では正常化したとの報告¹⁷⁾がある。また NAG の上昇と細菌尿の存在は上部尿路感染症にかなり特異的であるとされている。また NAG の上昇がなくても NAG の isozyme B 分画が増加していれば上部尿路感染症であるとの報告¹⁸⁾もある。今回の検討では、NAG index は治療前に 40 例 (80%) で上昇を認めた。治療前に正常範囲内であった 10 例の内訳は A 群 7 例、B 群 2 例、C 群 1 例であり、単純性腎盂腎炎症例が多かった。また、この 10 例の有熱期間は平均 2.5 日と短く、また尿中白血球は平均 5.9 日で正常化し、検査所見でも CRP 7.1 日、 β_2 -MG index 5.6 日と早期に正常化しており、腎尿細管における組織破壊が比較的軽度であった可能性が考えられた。

NAG は腎毒性物質を投与した際の近位尿細管障害を血中尿素窒素、creatinine の上昇、蛋白尿の出現といった所見よりも鋭敏に反映するとされている¹⁹⁾。NAG が上昇する機序は腎毒性物質が腎の近位尿細管の lysosome 内に蓄積し、ついで lysozomal dysfunction が起こり lysosome 酵素の遊出を生じて組織障害を起こすものと考えられている²⁰⁾。特に aminoglycoside 系抗生剤の腎毒性に関する報告では GM 使

用例に関する報告が多く、治療前の NAG が高いほど、また NAG の上昇反応が強く認められるほど腎不全になりやすかったとの報告²¹⁾がある。今回の検討では化学療法中に NAG の上昇を認めた症例は認めなかった。しかし特に aminoglycoside 系抗生剤を急性腎盂腎炎の治療に使用する場合 NAG を治療の指標として用いるにはその解釈に注意を要すると考えられた。また炎症により生ずる組織破壊が aminoglycosides により増強される可能性が考えられる。このためその使用中に NAG の上昇が見られた場合は、使用中止後に正常化する事が多いとされるものの、他剤への変更も考慮すべきと考えられる。ただし腎実質の障害が高度の場合、NAG は供給源としての nephron の減少を反映してむしろ低値または正常値を示すようになる²²⁾ために注意を要すると考えられる。

浅見²³⁾は体外循環の腎に対する影響を検討した際、尿中 NAG と β_2 -MG を経時的に測定したところ共に上昇を認めたが、 β -MG の peak は NAG の peak に数時間遅れて認められ、その後共に正常に戻ったと報告している。そして腎機能障害を、尿細管上皮の膜の透過性の亢進による lysosome から NAG が放出される段階と、これに引き続き起こる尿細管再吸収機能障害により尿中 β_2 -MG が上昇する段階に分けて考えている。今回の検討では NAG index と β_2 -MG index は治療前において多くの症例で上昇を認めたが、両者に相関は認めなかった。これらはこの両者が尿中に出現する機序が異なる事、および腎機能障害の異なった段階を反映する事によるものと考えられた。

尿中 NAG, β_2 -MG index は急性腎盂腎炎の治療前に多くの症例で上昇を認めたが、上昇を認めない症例もあった。しかしこの両者が共に上昇を認めなかった例はなく、さらに急性膀胱炎症例における検討では上昇を認めなかったため、感染部位診断法として特異性も高く有用な検査法であると考えられた。また従来の感染部位診断法と比較すると、臨床的簡便性では Fairley 法よりも優れ、特異性では ACB よりも優れているものと考えられた。

治療開始後の尿中酵素値は急性腎盂腎炎の臨床所見、検査所見の回復過程に伴って正常化した。尿中 NAG, β_2 -MG index の正常化には平均約 7 日を要し、CRP、赤沈よりも早期に正常化した。尿路の基礎疾患の有無と尿中酵素群の関係については、単純性および VUR を有する腎盂腎炎群では各検査項目の反応レベルおよび正常化に要する日数はほぼ同様であった。尿

路の閉塞を有する複雑性腎盂腎炎群では、有意差は認めないものの他の 2 群に比し高い反応レベルを認め、また特に β_2 -MG index では正常化するまでの日数の遷延傾向を認めた。これは尿流の停滞が存在することにより感染の急性期の炎症反応が増幅され、さらに炎症の治癒過程が遷延する可能性を示すものと考えられた。また、化学療法中止時期の決定にあたっては、従来 CRP あるいは赤沈が正常化する時点までとされているが、CRP を指標とした場合は再発、再燃例を認めるとの報告²⁴⁾がある。従って NAG, β_2 -MG は、化学療法を中止する指標として採用できないが、腎機能を長期にわたり経過観察していく上では有用と考えられた。今回の検討症例において、遅くとも治療開始後赤沈は 35 日以内に正常化し、また単純性腎盂腎炎では平均 31 日間の化学療法を行うことにより再発例を認めなかったため、基礎疾患を有さない症例においては一応赤沈の正常化するまで化学療法を続けるのが安全と考えられた。基礎疾患を有する症例に対しては、その種類、程度に応じて適宜治療期間を延長すべきものと考えられる。

以上、急性腎盂腎炎における尿中 NAG, β_2 -MG の測定の臨床的意義につき述べた。一方、従来から用いられてきた赤沈、CRP、末梢白血球数の測定は特異性はないものの急性腎盂腎炎の病勢を反映し、測定手技上も簡便性において利点を有している。そこで日常診療上においては、これらの非特異的な指標以外に尿中 NAG, β_2 -MG の測定を行うことにより、本症における病態の把握がより確実となるものと考えられた。

ま と め

急性腎盂腎炎において尿中 NAG, β_2 -MG を測定し、感染部位診断法および治療経過を反映する指標としての有用性につき検討した。急性腎盂腎炎 50 例を対照とし、治療前、治療開始 4, 7, 10, 14 日後に尿中 NAG, β_2 -MG の他に赤沈、CRP、末梢白血球数を測定した。また、対照群として健康成人 20 例、急性単純性膀胱炎 18 例につき検討した。

(1) 治療前に赤沈、CRP は 100%, 末梢白血球数は 68% の症例で上昇を認めた。一方、尿中 NAG, β_2 -MG の creatinine 比 (NAG index, β_2 -MG index はそれぞれ 96%, 80% の症例で上昇を認め、全例においてこの両者共上昇しなかった症例は認めなかった。また健康成人、急性膀胱炎症例においては上昇を認めず、上部尿路感染症に特異性の高い検査法であると考えられた。

(2) 治療後の解熱，尿中白血球の消失にはそれぞれ 3.8 ± 0.5 日 (Mean $\pm$ S.E. 以下同様)， 7.7 ± 1.5 日を要した。NAGindex, β_2 -MG index はそれぞれ 7.5 ± 0.7 日， 7.5 ± 1.2 日で正常化し，CRP (8.9 ± 1.3 日)，赤沈 (14.6 ± 1.5 日) よりも早期に正常化する傾向を認めた。

(3) 尿路の基礎疾患の有無に関しては，単純性および VUR を有する症例よりも尿路の閉塞を有する複雑性腎盂腎炎症例において各検査項目の反応レベルが高く，また正常化に要する日数が延長する傾向を認めた。

本論文の要旨は第32回日本化学療法学会総会，第73回日本泌尿器科学会総会，第32回日本化学療法学会東日本支部総会において発表した。

文 献

- 1) 天野正道：尿路感染症の診断。西日本泌尿器科，44，572—576，1982。
- 2) Gonick, H.C., Kramer, H.J. and Schapiro, A.E.: Urinary β_2 -glucosaminidase activity in renal disease. Arch. Intern. Med., 122, 63—69, 1973.
- 3) 横山英二，古屋聖児，熊本悦明：血清および尿中 β_2 -microglobulin の研究—特に近位尿細管機能の index としての β_2 -microglobulin の排泄率について—。日本泌尿器科学会雑誌，68，323—336，1976。
- 4) Report of International Reflux Committee: Medical versus surgical treatment of primary vesicoureteral reflux: A prospective international reflux study in children. J. Urol., 125, 277—283, 1981.
- 5) Carvajal, H.F.: Kidney and bladder infections. Advances in Pediatrics, 25, 389—413, 1977.
- 6) 大井好忠：腎盂腎炎の診断と治療。日本医事新報，No. 2578, 121, 1973.
- 7) 上田 泰：腎盂腎炎。臨床腎臓病学セミナー (5) 武内重五郎編，p. 125—170，南江堂，東京，1979。
- 8) 後藤敏弘：尿路感染症の診断および治療上の parameter に関する研究—主として血清蛋白成分について—。日本泌尿器科学会雑誌，72，332—348，1981。
- 9) 熊本悦明，岡山 悟，酒井 茂，田中正敏，疋田政博：急性腎盂炎の臨床的検討—150例の成人女性症例—。泌尿紀要，26，643—650，1980。
- 10) 富田 仁：広範囲血液・尿化学検査，CRP，日本臨床，38，春期増刊号，p. 917。
- 11) Jodal, U. and Hanson, L.A.: Sequential determination of C-reactive protein in acute childhood pyelonephritis. Acta Paediatr. Scand., 65, 319—322, 1976.
- 12) 金井正光，加登通正，足立憲昭，相沢孝夫： β_2 -microglobulin，総合臨床，27，535—547，1978。
- 13) Paterson, P.A., Evrin, P.E. and Berggard, I.: Differentiation of glomerular, tubular and normal proteinuria. Determination of urinary excretion of β_2 -microglobulin, albumin, and total protein. J. Clin. Investigation, 48, 1189—1198, 1969.
- 14) Schardijn, G., Statius, L.W., Swaak, A.J.G., Kager, J.C.G.M. and Persijn, J.P.: Urinary β_2 -microglobulin in upper and lower urinary tract infections. The Lancet. April, 14, 805—807, 1979.
- 15) Philip, S., Jane, S.R. and Paul, S.: Clearance of lysosomal hydrolases following intravenous infusion, kinetic competition experiments with β -glucosaminidase and N-Acetyl- β -D-glucosaminidase. Arch. Biochem. Biophys., 177, 594, 1976.
- 16) Calvin, M.K., Russell, W.C., William, A.C., Albert, C.E. and Catherine, D.: Enzymuria as a marker of renal injury and disease: Study of N-Acetyl- β -D-glucosaminidase in the general population and in patients with renal disease. Pediatrics, 62, 751—760, 1978.
- 17) Principi, N., Assael, B.M., Chiccoli, C., Gagliardi, L., Viganò, A., Ghezzi, P. and Salmons, M.: Urinary excretion of N-Acetyl- β -D-glucosaminidase (NAG) by children with upper or lower urinary tract infections. Acta Paediatr. Scand., 71, 1033—1034, 1982.
- 18) Alessandra, V.M., Baroukh, M.A., Anna, D.V., Luigi, G., Nicola, P., Pietro, G. and Mario, S.: N-Acetyl- β -D-glucosaminidase (NAG) and NAG isozyme in children with upper and lower urinary tract infections. Clinica Chimica Acta, 130, 297—304, 1983.
- 19) 広川尚幸，成清卓二：アミノグリコシド系抗生物質投与患者における尿中 NAG 活性測定の臨床的意義。日腎誌，24，1041—1053，1982。
- 20) George, J.K. and Enrique, P.M.: Amino glycoside nephrotoxicity. Kidney International, 18, 571—582, 1980.
- 21) Roger, G., Dupond, J.L., Robert, L.F. and Henry, J.C.: Predictive value of urinary NAG, AAP and β_2 -microglobulin in evaluating nephrotoxicity of gentamicin. Clinica Chimica Acta, 116, 25—34, 1981.
- 22) 石本二見男，宮原 正：尿中 N-Acetyl- β -D-glucosaminidase の測定。日本臨床，33，1673—1677，1984。
- 23) 浅見 直：尿中酵素と腎組織障害の関連—腎尿細管組織障害と機能障害の相違—。日本小児科学会雑誌，87，241—251，1983。
- 24) 大井好忠：腎・尿路感染症の診断—主として腎盂腎炎の診断について—。西日本泌尿器科，44，577—581，1982。

(1986年6月18日受付)