泌尿器科領域における α_1 -microglobulin (AMG) の臨床的意義

岡山大学医学部泌尿器科学教室 (主任: 大森弘之教授)

那須 良次 山田 大介 野田 雅俊 津川 昌也
岸 幹雄 公文 裕巳 大森 弘之

CLINICAL EVALUATION OF SERUM AND URINARY α_1 -MICROGLOBULIN IN PATIENTS WITH UROLOGICAL DISEASES

Yoshitsugu Nasu, Daisuke Yamada, Masatoshi Noda, Masaya Tsugawa,
Mikio Kishi, Hiromi Kumon and Hiroyuki Ohmori
Department of Urology, Okayama University Medical School
(Director: Prof. H. Ohmori)

Serum and urinary α_1 -microglobulin (AMG) levels were studied in 494 patients with urological diseases and were compared with other parameters of the renal function, mainly with β_2 -microglobulin (BMG) levels.

1) Serum AMG levels had good correlation with other parameters including Ccr, BUN, serum creatinine and PSP test. Serum BMG levels, however, had better correlation with other renal parameters than serum AMG.

2) In urological field, serum AMG levels in patients with malignancy, especially with renal cell cancer, tended to elevate. Therefore simultaneous measurement of serum AMG and BMG levels is not so meaningful for the evaluation of renal function in patients with urological malignancy.

3) In general, the renal function is gradually impaired by ageing. However, serum AMG levels did not elevate with age.

4) There were no correlations among three urinary levels of AMG, BMG and N-acetyl- β -glucosaminidase (NAG).

要旨: 当科入院患者, のべ494名を対象とし, 血中, 尿中 α_1 -microglobulin (AMG) を測定し, 従来の腎機能検査, 主として β_2 -microglobulin (BMG) と比較し, 泌尿器科領域における腎機能の指標としての意義を検討した。

1. 血中 AMG は Ccr など従来の腎機能検査と有意の相関を認めたものの, 全般的に血中 BMG のほうが血中 AMG より強い相関を示した。

2. 泌尿器科領域の悪性疾患, 特に腎細胞癌症例では, 血中 BMG のみならず, 血中 AMG の上昇を認めることがあり, BMG と AMG の同時測定の有用性は必ずしも明らかではなかった。

3. 加齢に伴う腎機能の低下は Ccr, 血中 BMG に比較し血中 AMG では明らかではなかった。

4. 尿中 BMG, AMG, N-acetyl- β -glucosaminidase (NAG) の三者には互いに相関関係はなく, それぞれ異なる尿細管障害の指標と考えられた。

結 言

α_1 -microglobulin (AMG) は, 1975年 Ekström ら¹⁾²⁾によりカドミウムによる尿細管障害患者の尿中より分離, 精製された分子量約33,000の低分子糖蛋白である。AMG の主要産生部位は肝細胞で, 各種体液中に広く分布している。他の低分子蛋白質と同様に糸球体で完

全に濾過され, 尿細管で再吸収, 異化分解されるため, 最近, 腎機能の指標としての有用性が報告されている。今回我々は AMG の泌尿器科領域における腎機能検査としての意義を主として β_2 -microglobulin (以下 BMG) と比較して検討した。

Table 1 Age distribution of patients studied

age	No. of patients		
	male	female	total
0~19	12	7	19
20~29	21	8	29
30~39	27	13	40
40~49	29	15	44
50~59	76	31	107
60~69	87	28	115
70~79	104	21	125
80~	12	3	15
	368	126	494

対象および方法

1. 対象

対象は昭和60年12月以降の当科入院患者、のべ494人であり、年齢は1~86歳(平均53.2歳)、泌尿器科の特殊性を反映し、60歳以上の症例が255例と全症例の半数以上を占めていた。性別では男性368人、女性126人であり男性が多かった (Table 1)。

Table 2 に対象患者の泌尿器科的基礎疾患を示す。良性疾患253例、悪性疾患241例であり、良性疾患では、上部尿路結石70例、前立腺肥大症68例、悪性疾患では腎癌28例、膀胱癌125例、前立腺癌42例が多数を占めた。

2. 方法

原則として入院時に BUN、血清クレアチニン (s-Cr)、尿中 N-acetyl- β -glucosaminidase (NAG)、24時間内因性クレアチニンクリアランス (Ccr)、PSP 試験ならびに、血中、尿中の AMG、BMG を測定した。AMG、BMG の測定は RIA2抗体法を用いた。尿中 NAG、AMG、BMG 用の検体は早朝第2尿とし、クレアチニン補正は行わなかった。

なお、Ccr に基づき、対象患者を腎機能正常群 (Ccr $\geq$ 70ml/min)、腎機能軽度障害群 (50 $\leq$ Ccr < 70ml/min)、腎機能中等度障害群 (30 $\leq$ Ccr < 50ml/min)、腎機能高度障害群 (Ccr < 30ml/min) の4群に分類した。腎機能正常群は156例、軽度障害群は183例、中等度障害群は101例、高度障害群は29例であった。

結 果

1) AMG ならびに BMG と従来の腎機能検査との関係

a. 血中 AMG、BMG と Ccr との関係

同時測定が可能であった294例において血中 AMG と Ccr との相関関係を求めたところ、相関係数 $r =$

Table 2 Urological conditions of patients studied

Benign	
adrenal disease	9
renal and ureteral stone	70
ureteral stenosis	9
genitourinary tuberculosis	7
vesicoureteral reflux	14
prostatic hyperplasia	68
urethral stricture	6
male infertility	15
others	55
subtotal	253
Malignant	
renal cell cancer	28
urothelial cancer	
renal pelvis and ureter	13
bladder	125
urethral cancer	5
prostatic cancer	42
penile cancer	10
testicular cancer	15
others	3
subtotal	241
total	494

0.51、回帰直線 $y = -0.93x + 85.2$ であり、1%以下の危険率で両者間に有意の相関を認めた (Fig. 1A)。同様に同時測定が可能であった288例において血中 BMG と Ccr との関係は、相関係数 $r = 0.54$ 、回帰直線 $y = -6.47x + 77.4$ 、1%以下の危険率で両者間に有意の相関を認めた (Fig. 2A)。血中 BMG と Ccr の関係を両軸対数標記で表すと、Fig. 2B に示すように、相関係数 $r = 0.73$ 、回帰曲線 $y = -0.67x + 4.54$ となり良好な相関を認めた。一方、AMG と Ccr では対数標記としても相関係数 $r = 0.49$ 、回帰曲線 $y = -0.57x + 5.82$ であった (Fig. 1B)。血中 AMG、BMG とともに Ccr と有意に相関を認めたが、対数標記にすることで BMG のほうが AMG に比較し優れた相関 ($p < 0.05$) を認めた。

b. 血中 AMG、BMG と他のパラメーターとの相関

血中 AMG、BMG と他のパラメーターとの相関係数を Table 3 に示した。血中 AMG と BUN、血清クレアチニン (s-Cr)、PSP 120分値との相関係数はそれぞれ、0.63、0.71、0.47であり、また、血中 BMG との相関係数はそれぞれ、0.79、0.73、0.59であった。血中 AMG、BMG と各パラメーターの間にはいず

Fig. 1A Correlation between serum AMG levels and creatinine clearance (Ccr)

Fig. 1B Correlation between serum AMG levels and Ccr (logarithmic scale)

Fig. 2A Correlation between serum BMG levels and Ccr

Fig. 2B Correlation between serum BMG levels and Ccr (logarithmic scale)

Table 3 Correlation of serum AMG and BMG with other parameters

	BUN	serum Cr.	PSP 120
serum AMG	0.63 n=303	0.71 n=301	0.47 n=131
serum BMG	0.79 n=353	0.73 n=352	0.59 n=115

* : $p < 0.05$

Fig. 3 Correlation between serum AMG and BMG levels

れも 1 % 以下の危険率で有意の相関を認めた。BUN との相関において BMG のほうが AMG に比較し有意に優れた相関を示した ($p < 0.05$)。

c. 尿中 AMG, BMG と尿中 NAG との相関

相関係数はそれぞれ $r = 0.37, 0.17$ であり、尿中 AMG, BMG とともに尿中 NAG とは相関を認めなかった。

2) AMG と BMG との関係

a. 血中 AMG と血中 BMG との相関

同時測定が可能であった 260 例において血中 AMG と血中 BMG との関係は、相関係数 $r = 0.73$ 、回帰直線 $y = 0.13x - 0.68$ であり、1 % 以下の危険率で有意の相

関を認めた (Fig. 3).

b. 尿中 AMG と尿中 BMG との相関

同時測定が可能であった26例における尿中 AMG と尿中 BMG との関係は、相関係数 $r=0.08$ とは相関は認められなかった。

3) 各種泌尿器科疾患における血中 AMG, BMG

腎機能別に4群に分類した上で、代表的泌尿器科疾患における血中 AMG, BMG を検討した。今回、悪性疾患群は、腎癌ならびに T4以上の膀胱癌、stage C 以上の前立腺癌、遠隔転移を伴う睾丸腫瘍などの進行癌症例に限定した上で、良性疾患群と比較検討した (Table 4, 5)。血中 AMG は腎機能中等度障害群を除

Table 4 Serum AMG levels (mg/l, mean±SD) in main urological disorders according to grades of creatinine clearance (Ccr)

	Ccr<30	30≤Ccr<50	50≤Ccr<70	Ccr≥70
Benign	35.6±19.5 (n=2)	32.1±10.2 (n=27)	26.4±10.3 (n=52)	19.0±4.2 (n=47)
stone	55.1 (n=1)	34.4±11.8 (n=4)	24.8±6.8 (n=13)	17.8±5.8 (n=11)
BPH ¹⁾	—	27.4±9.6 (n=7)	23.6±8.7 (n=13)	20.0±3.3 (n=13)
VUR ²⁾	16.7 (n=1)	—	17.6±5.4 (n=4)	15.9±1.9 (n=2)
Malignant	51.9±27.0 (n=13)	28.0±9.5 (n=23)	27.1±8.6 (n=39)	22.1±5.1 (n=23)
renal cell ca. ³⁾	—	37.8±1.4 (n=3)	33.9±9.3 (n=11)	27.4±4.2 (n=5)
bladder ca. (stage≥T ₄)	63.7±24.1 (n=9)	29.2±11.6 (n=8)	23.6±7.0 (n=14)	19.6±4.4 (n=5)
prostatic ca. (stage≥C)	20.9 (n=1)	26.0±7.9 (n=10)	24.0±4.9 (n=4)	20.0±2.2 (n=2)

* : $p<0.05$, ** : $p<0.01$

¹⁾ BPH : benign prostatic hyperplasia, ²⁾ VUR : vesicoureteral reflux, ³⁾ ca. : cancer

Table 5 Serum BMG levels (mg/l, mean±SD) in main urological disorders according to grades of creatinine clearance (Ccr)

	Ccr<30	30≤Ccr<50	50≤Ccr<70	Ccr≥70
Benign	4.68±1.74 (n=3)	3.01±1.31 (n=26)	2.09±0.84 (n=59)	1.65±0.54 (n=62)
stone	6.11 (n=1)	3.69±1.93 (n=3)	1.88±0.69 (n=18)	1.53±0.44 (n=15)
BPH	5.74 (n=1)	2.66±1.20 (n=8)	2.02±0.64 (n=14)	1.97±0.67 (n=21)
VUR	2.20 (n=1)	—	1.54±0.09 (n=4)	1.44±0.26 (n=2)
Malignant	8.19±4.77 (n=15)	3.53±1.75 (n=24)	2.06±0.71 (n=42)	1.92±0.40 (n=24)
renal cell ca.	—	3.82±1.34 (n=5)	2.35±0.74 (n=13)	2.01±0.47 (n=6)
bladder ca. (stage≥T ₄)	11.30±3.74 (n=8)	3.85±1.52 (n=7)	1.79±0.59 (n=14)	2.06±0.23 (n=4)
prostatic ca. (stage≥C)	4.79 (n=1)	2.80±1.10 (n=9)	2.13±0.54 (n=15)	1.85±0.30 (n=6)

** : $p<0.01$

Fig. 4 Correlation between serum AMG and BMG levels in patients with $Ccr \geq 70 \text{ ml/min}$

き悪性疾患で高値を示す傾向があり、腎機能正常群 ($Ccr \geq 70 \text{ ml/min}$) においては有意差 ($p < 0.01$) を認めた。また、血中 BMG は全般的に悪性疾患で高値をとる傾向を示すものの、良性疾患との間に有意差を認めたものは AMG と同様に腎機能正常群のみであった ($p < 0.01$)。

個々の疾患における検討では腎細胞癌症例で興味ある結果が得られた。すなわち、腎細胞癌例の血中 AMG は、血中 BMG と同様に良性疾患群に比べ高値を示すだけでなく、悪性疾患群の中でも腎細胞癌例の血中 AMG は高値を示し、腎機能別にみても各群で有意差を認めた ($p < 0.05$)。それに対し、腎細胞癌例の血中 BMG は悪性疾患群全体と比較してもいずれの腎機能群でも有意差を示さなかった。

腎機能正常群のうち、同時測定が可能であった60症例における血中 AMG、BMG の関係を Fig. 4 に示した。なお、AMG 25.2 mg/l 、BMG 2.22 mg/l の cut off 値は腎機能正常群の各平均値に標準偏差を加えた値である。BMG のみ高値の4例中3例は前立腺癌、腎癌、精巣腫瘍と悪性疾患であったが、逆に AMG のみが高値の8例の中に、腎癌3例、精巣腫瘍2例が含まれていた。

4) 血中 AMG、BMG の加齢に伴う変化

良性疾患症例のうち、BUN、クレアチニン正常例 ($BUN \leq 23 \text{ mg/dl}$, $s\text{-Cr} \leq 1.23 \text{ mg/dl}$) を年齢別に層別化し、Ccr、血中 AMG、BMG の変動を検討した (Fig. 5)。加齢に伴う腎機能の低下を反映し Ccr は明らかに低下傾向を、また、BMG も加齢に伴い上昇する傾向が

Fig. 5 Renal function and ageing

あるのに対し、AMG は60代をピークに70代ではむしろ低下していた。

考 察

α_1 -microglobulin (AMG) は、1975年 Ekström ら¹⁾²⁾によりカドミウム中毒患者の尿中よりはじめて分離された。以来、尿中 AMG は尿細管障害の指標として臨床応用されてきた。その後、高木ら³⁾により、腎機能障害者で尿中 AMG のみならず血中 AMG も高値を呈することが報告された。AMG は分子量約33,000の低分子糖蛋白であり、BMG など他の低分子蛋白質と同様に糸球体で完全に濾過され、次いで、尿細管で再吸収、異化分解されるため、尿中 AMG の高値は尿細管機能障害を意味するとともに、血中 AMG は糸球体濾過値 (GFR) を反映する。血中 AMG は従来の腎機能検査法である Ccr、BUN、血清クレアチニン (s-Cr)、PSP 試験などと有意の相関を示す⁴⁾うえ、s-Cr、血中 BMG に比較し、GFR の低下を鋭敏に表現しうる、と報告されている⁵⁾⁶⁾。また、血中 AMG が上昇する病態としては原発性肝癌が知られているが、その上昇する程度は腎疾患に比較して極めて低く、血中 BMG が悪性腫瘍、自己免疫疾患、肝疾患などで上昇するのに対し、血中 AMG の上昇は腎機能低下に特異的な所見と考えられている^{7)~10)}。このように従来の腎機能検査にない特徴をもつ AMG の泌尿器科領域における臨床的意義を、主として、BMG と比較検討した。

特に、臨床の場で実際に化学療法を施行する際、対象とする患者の腎機能を把握しておくことは重要である。泌尿器科領域で用いられる抗菌剤、抗悪性腫瘍剤には腎排泄型の薬剤が多く、腎機能、特に、GFR の低下した患者では薬剤の尿中排泄の遅延、血中濃度が遷延化が認められ、副作用の出現頻度が高まる⁶⁾。泌尿器

科疾患患者は尿路に何らかの基礎疾患を有しているため、腎機能に障害を受けやすい。さらに、疾患の性格上、高齢者を対象とすることが多く、化学療法に際しては、加齢に伴う腎機能障害¹¹⁾も考慮する必要がある。こうした意味から当科では、原則として、入院時、Ccr, BUN, s-Cr, PSP 試験を行っており、血中治療濃度範囲と中毒濃度が接近しているアミノ酸糖体系抗生剤の投与を行う場合にはCcrを加味したtherapeutic drug monitoring (TDM)を試みている。今回のAMGの検討もCcrに代る簡便な腎機能検査法の追及がひとつの目的である。

我々の検討では、Ccr, s-Cr, BUN, PSP 120分値と血中AMGとの間には有意の相関が認められた。しかし、個々の相関係数を血中BMGのそれと比較すると、全体にBMGのほうが高い傾向があり、BUNとでは有意差を認めた。特に、Ccrと血中BMGの関係は両軸対数標記とすると、相関係数 $r=0.73$ と優れた相関が認められ、血中BMGからCcrの予測が可能としたWibellらの報告¹²⁾を裏付ける結果であった。

種々の泌尿器科疾患で血中AMGを測定し、腎機能に基づき層別化し、悪性疾患群と良性疾患群間で比較検討した結果、血中BMGと同様に、血中AMGは悪性疾患群で高値をとる傾向を認めた。なかでも腎細胞癌において高値を示す症例が多く興味をもたれた。悪性疾患群、特に腎細胞癌において高値を示す理由は不明であるが、血中AMGもBMGと同様に腎機能のみならず基礎疾患に左右されるものであると考えられた。したがって、悪性疾患患者においても基礎疾患に左右されることなく腎機能障害の指標となり得るとされる血中AMG値^{7)~10)}は、少なくとも泌尿器科領域においては、腎機能障害に特異的とは言えず、血中AMG, BMGの同定測定の意義も他科領域に比べ低いものと思われた。

一方、加齢に伴い、BUN, s-Cr正常例においてもCcrの低下が認められ、この“潜在的な”腎機能の低下は高齢者に化学療法を施行する際の問題点のひとつと考えられている。したがって、腎機能の指標としてはこの潜在的な低下を表現し得るものが望ましい。しかし、血中AMGは加齢に伴う変化がBMGほど明らかではなく、血中AMGを用いて高齢者の腎機能を評価する際には注意が必要である。

以上の結果より、泌尿器科領域では血中AMG値の腎機能指標としての特異性、鋭敏性は血中BMG値に勝るものではなく、悪性腫瘍疾患患者、高齢者では必

ずしも、実際の腎機能障害を反映していない可能性があると考えられた。

近年、尿細管障害の指標として、尿中NAG, 尿中BMGが広く使用されるようになった。今回、この両者と尿中AMGとを同時測定したが、尿中AMG, BMG, NAGの間に相関関係は認められず、三者はそれぞれ異なる尿細管障害のパラメーターと考えられた。尿中NAG, 尿中BMGはともに急性腎盂腎炎の臨床経過のモニタリングに有用であるとの報告¹³⁾¹⁴⁾もあり、尿中AMGを含め個々の変動の泌尿器科領域における意義については、更に、検討を要するものと考えられた。

結 語

泌尿器科領域における腎機能の指標としての血中、尿中AMGの意義を、主としてBMGと比較検討し、以下の結果を得た。

- 1) Ccrなど従来の腎機能検査との相関をみると、血中BMGが血中AMGより強い相関を認めた。
- 2) 泌尿器科領域の悪性疾患では、血中BMGのみならず、血中AMGの上昇を認めることがあり、BMGとAMGの同時測定の有用性は必ずしも明らかではなかった。
- 3) 加齢に伴う腎機能の低下はCcr, 血中BMGに比較し血中AMGでは明らかではなかった。
- 4) 尿中BMG, AMG, NAGの三者には互いに相関関係はなく、それぞれ異なる尿細管障害の指標と考えられた。

なお本論文の要旨は第29回日本腎臓学会総会、第11回岡山腎疾患懇話会において発表した。

文 献

- 1) Ekström, B., Peterson, P.A. 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.
- 2) Sevensson, L. and Ravnskov, U.: α_1 -microglobulin, a new low molecular weight plasma protein. *Clin. Chem. Acta*, 73, 415-422, 1976.
- 3) Takagi, K., Kin, K., Itoh, Y., Enomoto, H. and Kawai, T.: Human α_1 -microglobulin levels in various body fluids. *J. Clin. Pathol.*, 33, 786-791, 1980.
- 4) 田中達朗, 鈴木孝治, 津川龍三: 泌尿器疾患患者における血清及び尿中 α_1 -microglobulin活性の検討. *日泌尿会誌*, 76, 1407-1412, 1985.
- 5) 鈴木宗弥, 草野英二, 村山直樹, 石橋明人, 武田和司, 生沼孝夫, 寺尾統彦, 浅野 泰, 細田瑛一, 伊

- 藤喜久, 榎本博光, 高木皇輝, 河合 忠: 腎機能検査としての α_1 -microglobulin 測定の意義. 腎と透析, 13, 541—549, 1982.
- 6) Itoh, Y., Enomoto, H., Takagi, K. and Kawai, T.: Clinical usefulness of serum α_1 -microglobulin as a sensitive indicator for renal insufficiency. *Nephron*, 33, 69—70, 1983.
 - 7) 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.
 - 8) 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 levels in cancerous and other diseases. *Clin. Chem. Acta*, 108, 277—283, 1980.
 - 9) 金 衡仁, 伊藤喜久, 河合 忠: β_2 -マイクログロブリンと α_1 -マイクログロブリン. 総合臨床, 31, 2007—2012, 1982.
 - 10) 伊藤喜久, 榎本博光, 高木皇輝, 河合 忠, 鈴木宗弥, 山中恒夫, 安部千之: 各種疾患における α_1 -microglobulin と β_2 -microglobulin の血清動態に関する比較検討. 臨床病理, 30, 1118—1122, 1982.
 - 11) 三村信英: 日常診療における腎機能検査法. 腎と透析, 4, 73—78, 1978.
 - 12) Wibell, L.B.: Studies on β_2 -microglobulin in patients and normal subjects. *Acta Clinica Belgica*, 31(Suppl.e 8), 14—26, 1976.
 - 13) 東條俊司, 大橋輝久, 大森弘之, 陶山文三, 広中孝作: 尿路性器疾患における尿中 β_2 -microglobulin に関する臨床的研究. 西日泌尿, 47, 1025—1030, 1985.
 - 14) 宮田和豊: 泌尿器科疾患における尿中 NAG の臨床的意義. 西日泌尿, 48, 473—485, 1986.
(1988年1月12日受理)