脊髄損傷患者の急性腎盂腎炎における 尿中 NAG の診断的意義について

総合脊髄センター泌尿器科 (部長: 岩坪暎二)

魚住 二郎 岩坪 暎二 安藤 三英

三信会原病院泌尿器科 (院長: 原 三信)

浜 野 克 彦 原 三 信

URINARY N-ACETYL- β -D-GLUCOSAMINIDASE ACTIVITY IN ACUTE PYELONEPHRITIS PATIENTS WITH SPINAL CORD INJURIES

Jiro Uozumi, Eiji Iwatsubo and Sanei Ando

Division of Urology, Spinal Injuries Center

(Director: E. Iwatsubo)

Katsuhiko Hamano and Sanshin Hara

Division of Urology, Sanshinkai Hara Hospital

(Director: S. Hara)

The urinary N-acetyl- β -D-glucosaminidase (NAG) activities were determined in acute pyelonephritis patients with spinal cord injuries. The urinary NAG activity was significantly elevated in 23 of 31 cases (74%) compared with normal controls. Out of 7 acute pyelonephritis patients without spinal cord injuries, 4 patients (57%) showed significantly elevated urinary NAG activities. The urinary NAG activities were within normal range in 20 patients with acute simple cystitis and 11 patients with chronic complicated cystitis. Out of 6 patients with urethritis, only one case (17%) showed a significantly higher level of urinary NAG activity. Significantly higher levels in urinary NAG activities were observed in 6 of 9 patients (67%) with acute prostatitis and 5 of 9 patients (56%) with acute epididymitis. In patients with spinal cord injuries, having frequent urinary tract infections and complicated pathophysiological conditions, urinary NAG is one of the helpful laboratory findings for the diagnosis of acute pyelonephritis.

要旨: 脊髄損傷患者の急性腎盂腎炎において尿中 NAG を測定し, その診断的意義について検討した。脊髄損傷患者の急性腎盂腎炎31例中23例(74%)で尿中 NAG の上昇がみられた。また対照群として各種の尿路生殖器感染症についても尿中 NAG を測定した。非脊髄損傷患者の急性腎盂腎炎7例中4例(57%)で尿中 NAG 上昇がみられたが, 下部尿路感染症の急性単純性膀胱炎20例, 慢性複雑性膀胱炎11例, 尿道炎6例のうち尿道炎の1例(17%)を除いて尿中 NAG の上昇はなかった。生殖器感染症の急性前立腺炎9例, 急性副睾丸炎9例のうちそれぞれ6例(67%), 5例(56%)で尿中 NAG 上昇がみられ, 急性腎盂腎炎の診断に尿中 NAG 値を参考にする場合にはこれらの疾患を考慮にいれる必要がある。脊髄損傷患者の急性腎盂腎炎31例について尿中 NAG と発熱, 末梢白血球数との関係について検討を試みたが, 膿尿あるいは細菌尿に加えて38℃以上の発熱と10,000以上の白血球増多を示すような典型的症例16例中11例(69%)で尿中 NAG 上昇がみられたのみならず, 38℃以上の発熱か10,000以上の白血球増多の一方しか伴わない症例でも15例中12例(80%)で尿中 NAG の上昇がみられた。複雑な病態を有し, 急性腎盂腎炎の診断が容易ではない脊髄損傷患者において尿中 NAG の測定は有用な補助検査法と思われる。

結 言

腎尿管上皮細胞の lysosome 酵素のひとつである N-acetyl-β-D-glucosaminidase (以下 NAG) は各種の腎疾患において尿中排泄が増加する。臨床的には腎障害の診断に用いられ、アミノグリコシド系抗生物質による腎障害の早期発見¹⁾や急性腎盂腎炎の診断に有用とされている²⁾³⁾。泌尿器科領域の感染症(腎盂腎炎、膀胱炎、尿道炎などの尿路感染症と前立腺炎、副睾丸炎などの生殖器感染症)においては、早期の適切な診断が治療方針の決定や経過の観察に重要であるが、脊髄損傷患者においては神経因性膀胱に起因して尿路感染症の発生頻度が高く、さらには知覚の鈍麻、消失により自他覚的所見に乏しいことなどから診断に窮する場合が少なくない。今回著者らは、脊髄損傷患者の腎盂腎炎において尿中 NAG を測定し、その診断的意義について検討を行った。

対象および方法

昭和62年4月から昭和63年2月までに経験した脊髄損傷患者の急性腎盂腎炎31例について検討を行った。性別は男子29例、女子2例、年齢は15~72歳、平均41.6歳であった。対照群として非脊髄損傷患者の急性腎盂腎炎7例、急性単純性膀胱炎20例、慢性複雑性膀胱炎11例、尿道炎6例、急性前立腺炎9例、急性副睾丸炎9例についても尿中 NAG の測定を行った。また当センター検査室での尿中 NAG 活性の正常値を求めた

めに、健康成人および腎障害、肝障害などの泌尿器科のあるいは内科の疾患を有しない患者(主として外傷、骨変性疾患などで入院中の整形外科患者)について尿中 NAG を測定した。検体は随時尿として採取し、-4℃で凍結保存した後1週間以内に NAG 活性を測定した。測定には NAG テスト(シオノギ)を用いた。急性腎盂腎炎の診断は膿尿、細菌尿、発熱、末梢白血球数、血沈、CRP などに基づいて行った。

結 果

Table 1は年代別、性別の尿中 NAG 活性正常値を示す。各年代において男女間に有意差は認められなかった。また男女ともに加齢に伴う NAG 活性の上昇傾向が認められたが、各年代間に有意差はなかった。以上の結果より当センター検査室での尿中 NAG 活性

Table 1 Urinary nag activity in normal controls (u/l)

Age	Male		Female		Male+Female	
	M±SD	N	M±SD	N	M±SD	N
20-29	3.0±1.2	15	3.4±2.0	33	3.3±1.8	48
30-39	4.0±2.1	23	3.0±1.8	18	3.6±2.0	41
40-49	4.6±4.1	26	2.4±1.0	17	3.7±3.4	43
50-59	6.0±3.6	17	3.9±2.9	13	4.5±3.3	30
60-69	6.4±4.1	9	5.4±3.9	8	5.9±3.9	17
70-	9.6±6.1	7	6.8±5.1	17	7.6±5.3	24
Total	4.8±3.8	97	3.9±3.2	106	4.3±3.5	203

Fig. 1 Urinary NAG Activities in Various Urogenital Tract Infections

* . Positive Rate (NAG Activity > 11.3) ; NS, not significant

の正常値を $4.3 \pm 3.5 \text{ U/l}$ (Mean $\pm$ SD, $n=203$) とし、尿中 NAG 値の評価では Mean $+2\text{SD}=11.3$ を超すものを尿中 NAG 値の上昇(陽性)とした。

Fig. 1は各種の泌尿器科領域の感染症における尿中 NAG 活性を示す。脊髄損傷患者の急性腎盂腎炎31例のうち23例(74%)、非脊髄損傷患者の急性腎盂腎炎7例のうち4例(57%)で尿中 NAG の上昇がみられた。対照群として下部尿路感染症である急性単純性膀胱炎20例、慢性複雑性膀胱炎(頸髄損傷患者で膀胱瘻による尿路管理を行っている症例)11例、および尿道炎6例について尿中 NAG を測定したが、尿道炎の1例を除いて尿中 NAG の上昇はみられなかった。また精路の感染症である急性前立腺炎と急性副睾丸炎ではそれぞれ9例中6例(67%)、9例中5例(56%)で尿中 NAG 上昇がみられた。脊髄損傷患者の急性腎盂腎炎における尿中 NAG 値を対照群と比較すると、非脊髄損傷患者の急性腎盂腎炎における尿中 NAG 値とは有意差はなかった。下部尿路感染症である急性単純性膀胱炎、慢性複雑性膀胱炎、尿道炎における尿中 NAG 値とは有意差がみられた。生殖器感染症である急性前立腺炎、急性副睾丸炎における尿中 NAG 値とは有意差はみられなかった。

脊髄損傷患者の急性腎盂腎炎31例について尿中 NAG 活性と末梢白血球数、発熱との関係について検討を試みた。末梢白血球数が10,000以上の症例は20例あり、このうち13例で尿中 NAG が陽性であった。一方、末梢白血球数が10,000未満の症例は11例あり、このうち10例で尿中 NAG 陽性であった。 $\chi^2=1.32$ ($p>0.1$)で NAG 陽性率と末梢白血球数との相関は認められなかった(Table 2)。発熱との関係についてみると、 38°C 以上の発熱を示すものがほとんどで31例中27例あるが、そのうち21例で尿中 NAG 陽性であった。 37°C 台の発熱を示す症例は4例あったが、半数の2例で尿中 NAG 陽性であった。 $\chi^2=0.33$ ($p>0.5$)で NAG 陽性率と発熱との相関は認められなかった(Table 3)。尿中 NAG と末梢白血球数、発熱との関係についてまと

Table 2 Correlation between U-NAG and leukocytosis

NAG	WBC Counts	
	<10,000	$\geq 10,000$
Negative	1	7
Positive	10	13

$$\chi^2=1.32$$

Table 3 Correlation between U-NAG and fever

NAG	Fever	
	< 38°C	$\geq 38^\circ\text{C}$
Negative	2	6
Positive	2	21

$$\chi^2=0.33$$

Table 4 Correlation among U-NAG, leukocytosis*, and fever**

NAG	Leukocytosis or Fever	Leukocytosis and Fever
Negative	3	5
Positive	12	11

$$*, \geq 10,000; **, \geq 38^\circ\text{C}; \chi^2=0.33$$

めると Table 4 のようになる。10,000以上の白血球増多と 38°C 以上の発熱の両者が認められた症例が31例中16例あり、そのうち11例(69%)で NAG が陽性であった。どちらか一方しか認められなかった症例は15例あり、そのうち12例(80%)で NAG 陽性であった。 $\chi^2=0.09$ ($p>0.5$)で NAG 陽性率と発熱、末梢白血球数の両者を組み合わせた分類との相関は認められなかった。

考 察

尿中 NAG の測定にあたっては臨床応用上の簡便さを考慮して随時尿として検体を採取した。測定結果の評価についても、尿中 NAG 活性値は尿量を考慮にいれ尿中 NAG 活性値を尿中 creatinine 濃度で補正した NAG 指数と強い相関があり creatinine による補正は必要ないという報告⁴⁾⁵⁾を参考にして尿中 NAG 活性値をそのまま用いた。当センター検査室で得られた尿中 NAG 正常値 (Mean $\pm$ SD= 4.3 ± 3.5) は宮田⁹⁾の報告 (2.6 ± 1.6) や、佐野ら⁶⁾の報告 (3.3 ± 2.6) に比べてやや高い値を示した。しかし、対照群としての膀胱炎においていわゆる false positive がみられなかったことは Mean $\pm 2\text{SD}=11.3$ を超えるものを尿中 NAG の異常値とすることにそれなりの意味があると思われる。

急性前立腺炎で尿中 NAG が上昇することについてはすでにいくつかの報告がある⁷⁾⁸⁾、著者らの経験した症例でも同様の結果が得られ、安本ら⁹⁾は精漿中に高い NAG 活性が認められたことを報告しており、NAG が腎尿管だけでなく前立腺組織にも局在していると

考えられる。急性副睾丸炎や、1例のみであるが尿道炎でも尿中NAGの上昇が認められたことは、これらの炎症性疾患が解剖学的に前立腺炎と密接な関係にあることを考えれば不自然ではない。急性腎盂腎炎の診断に尿中NAGを参考にする場合には会陰部の診察を十分に行って前立腺炎あるいは副睾丸炎を否定する必要がある。またNAGの由来を鑑別するためのNAG isozymeの研究⁹⁾¹⁰⁾も大いに期待される。

脊髄損傷患者では尿路感染症の合併頻度が高く、当センターでも極力感染の原因となる留置カテーテルを避けるようにして尿路管理を行っているが、尿路感染症の合併を完全に防止することは困難である。著者らが日常経験する尿路感染症の大部分は神経因性膀胱に基づく膀胱炎で、3、4日の抗生物質経口投与で対処しているが、より強力な化学療法を必要とする急性腎盂腎炎もまれではない。急性腎盂腎炎の診断は通常発熱、腰背部痛などの自覚症状や、膿尿、細菌尿、末梢白血球増多、血沈亢進、CRP陽性化などの他覚的所見に基づいて行われるが、脊髄損傷患者においては知覚の鈍麻、脱失のために腰部痛、腰部叩打痛などの訴えはない。また頸部損傷患者では自律神経系の障害のために体温調節機能も不十分で鬱熱による37℃台の発熱はしばしば認められる。また褥創をもった患者では創感染による発熱も考慮しなくてはならない。末梢白血球増多、血沈亢進、CRP陽性化などの検査所見も非特異的な炎症反応であり、腎盂腎炎に特異的な検査所見とはいえない。以上のような理由から脊髄損傷患者での急性腎盂腎炎の診断は容易ではない。著者らは脊髄損傷患者の急性腎盂腎炎の診断にあたり、膿尿、細菌尿などの尿所見、唯一の自覚症状である発熱、炎症反応としての末梢白血球増多の他により特異的な所見と思われる尿中NAGの測定を行い、その有用性について検討を行った。膿尿あるいは細菌尿に38℃以上の発熱と10,000以上の末梢白血球増多を伴う場合には典型的な急性腎盂腎炎と考えられるがそのすべてで尿中NAGの上昇がみられたわけではない(Table 4)。16例中5例では腎盂腎炎の診断時のみならず、全経過を通じて尿中NAGの上昇はなかった。その理由としては炎症が腎実質に波及する過程で尿細管上皮の障害がごく軽度のうちに化学療法が開始されたためと考えられる。一方、発熱が37℃台の症例あるいは末梢白血球数が10,000未満の症例は、複雑な病態を有する脊髄損傷患者の場合に限らず急性腎盂腎炎の診断を下すのに若干のためらいを感じる症例であるが、15例のうち12例

(80%)で尿中NAGの上昇がみられたことは重要な意味をもっている。すなわち尿中NAGの陽性率が、発熱や末梢白血球数などの他覚的所見と相関を示さなかったということは急性腎盂腎炎の診断において尿中NAGがひとつの独立したパラメーターとなり得ることを示唆している。したがって、従来の診断法に加えて尿中NAG値を参考にすることによって、より確実な診断を下すことができるものと思われる。尿中NAG活性の測定は、15分間の酵素反応とその前後の検体処理時間を含めても1時間以内に結果を知ることができる簡便な検査法で、外来患者の診断にも応用することができる。その点からも尿中NAG測定は急性腎盂腎炎の診断に有用な補助検査法と考えられる。

結 語

(1) 脊髄損傷患者の急性腎盂腎炎において尿中NAGを測定し、その診断的意義について検討した。

(2) 脊髄損傷患者の急性腎盂腎炎31例中23例(74%)で尿中NAGの上昇がみられた。

(3) 非脊髄損傷患者の急性腎盂腎炎7例中4例(57%)で尿中NAG上昇がみられたが、下部尿路感染症の急性単純性膀胱炎20例、慢性複雑性膀胱炎11例、尿道炎6例のうち尿道炎の1例(17%)を除いて尿中NAGの上昇はなかった。

(4) 生殖器感染症の急性前立腺炎9例、急性副睾丸炎9例のうちそれぞれ6例(67%)、5例(56%)で尿中NAG上昇がみられた。

(5) 脊髄損傷患者の急性腎盂腎炎31例について尿中NAGと発熱、末梢白血球数との関係について検討を試みたが、膿尿あるいは細菌尿に加えて38℃以上の発熱と10,000以上の白血球増多を示す症例16例中11例(69%)、その一方しか伴わない症例15例中12例(80%)で尿中NAGの上昇がみられた。

(6) 複雑な病態を有し、急性腎盂腎炎の診断が容易ではない脊髄損傷患者において尿中NAGの測定は有用な補助検査法と思われる。

稿を終えるにあたり、尿中NAG活性の測定について御協力を頂いた総合せき損センター検査室各位に心より感謝いたします。

文 献

- 1) Price, R.G.: Urinary enzymes, nephrotoxicity and renal disease. Toxicol., 23, 99—134, 1982.
- 2) 中尾彰秀, 清水倉一: 腎盂腎炎におけるNAGの臨床的意義。腎と透析, 16, 777—780, 1984.
- 3) 田中紀明, 熱本悦明, 岡山悟: 急性腎盂腎炎における尿中 β_2 -microglobulin, N-acetyl- β -D-glucosa-

minidase (NAG) の診断的意義の検討. 日泌尿会誌, 78, 649—660, 1987.

- 4) 新美仁男, 佐々木望, 尾形実, 生田愛子, 桑原由起子: 健常小児における尿中 β_2 -microglobulin および β -D-N-acetylglucosaminidase 活性について. 最新医学, 37, 1013—1020, 1982.
- 5) 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.
- 6) 佐野紀代子, 宇野恵美子: 尿中 NAG 活性測定の基礎的検討および腎機能検査との関連性. 臨床病理. 特集56号, 111—121, 1983.
- 7) 安本亮二, 小早川等, 柿木宏介, 井関達雄, 梅田優, 川嶋秀紀, 守屋賢治, 前川正信: 前立腺炎症例における N-acetyl- β -glucosaminidase の変動について. 泌尿紀要, 32, 841—845, 1986.
- 8) 斎藤雅昭, 大山力, 沼沢和夫, 加藤宏彰: 精液および前立腺マッサージ後尿の NAG の活性について. 西日泌尿, 48, 487—491, 1986.
- 9) 安本亮二, 浅川正純, 山本昌彦, 土井和仁, 川嶋秀紀, 梅田優, 田部茂, 西坂誠泰, 柿木宏介, 前川正信: ヒトの尿・精漿での N-acetyl- β -glucosaminidase (NAG) isozyme の比較. 泌尿紀要, 33, 1827—1829, 1987.
- 10) 副島昭典, 長沢俊彦: 尿中 N-acetyl- β -D-glucosaminidase (NAG) の分画測定と腎疾患におけるその測定の臨床的意義. 日内会誌, 73, 1140—1148, 1984.

(1988年9月13日受理)