経皮的腎切石術後急性期における尿中 NAG, γ -GTP 活性の変動

春日部市立病院泌尿器科 (部長: 根岸 壮治)

影山 幸雄 山田 拓己 蔵 尚樹 根岸 壮治

埼玉医科大学総合医療センター泌尿器科 (主任: 齊藤 博教授)

吉 田 謙一郎 齊 藤 博

A STUDY ON ACUTE RENAL DAMAGE FROM PERCUTANEOUS NEPHROLITHOTOMY
ASSESSED BY URINARY NAG AND γ -GTP ACTIVITIES

Yukio Kageyama, Takumi Yamada, Naoki Kura and Takeharu Negishi

Department of Urology, Kasukabe City Hospital

(Chief: T. Negishi)

Ken-Ichirou Yoshida and Hiroshi Saito

Department of Urology, Saitama Medical Center of Saitama Medical School

(Director: Prof. H. Saito)

We performed percutaneous nephrolithotomy (PNL) on 49 patients between May, 1986 and March, 1987. To investigate acute renal damage from PNL, we measured urinary NAG (N-acetyl- β -D-glucosaminidase) and γ -GTP (γ -glutamyl transpeptidase) activities before PNL and for 6 days after PNL in 24 patients. The NAG activities elevated beyond normal level in 23 patients and γ -GTP activities in 15 patients. NAG activities showed a peak level in the third day after PNL and γ -GTP activities in the next day of PNL. After the peak both enzymal activities got down gradually. There was no difference in NAG and γ -GTP activities between nephrostomy and lithotripsy in 2 staged patients. And the intrapelvic pressure during operation was at the normal level in 5 patients. Therefore, we think that the cause of NAG and γ -GTP activity elevation is a mechanical damage, not an influence of the irrigation fluid. Large stones, long operation time and 2 stage procedure were the factors that produced high enzymal activities, because, we guess, the frequency of mechanical damages to the kidney increase in such cases. Postoperative pyrexia caused a slight increase in enzymal activities but preoperative hydronephrosis exerted no influence on both enzymal activities. We also measured creatinine clearance before and after PNL but no significant change was obtained. PNL causes only slight mechanical damage to the operated kidney which is reversible when assessed by NAG and γ -GTP activities and the glomerular function is not affected. Therefore, we conclude that PNL is a safe treatment for upper urinary tract stones.

要旨: PNL 施行腎よりの尿を使いその尿中 NAG, γ -GTP 活性を測定し, PNL 後 6 日間の変動を観察した。コントロールは膀胱よりの排出尿とした。NAG では96%の患者で, また γ -GTP では65%の患者で正常値を超えた値を示し, それぞれ PNL 後 3 日目, PNL の翌日に最高値を示した。また両酵素とも PNL 施行腎の尿の方が膀胱尿より高い活性値を示した。NAG, γ -GTP とともに肉眼的血尿の消失後最高値を示す症例が多かった。鑄型結石症例の尿中 NAG 活性は他と比べて有意に高かったが, 水腎の程度, 手術時間, PNL の期数は尿中酵素活性への影響は少なかった。PNL を 2 期的に行なった症例で経皮腎瘻造設後と碎石操作後の尿中酵素活性に差は見られなかった。また 5 例に術中腎盂内圧測定を施行したがすべて正常範囲内であった。したがって PNL 後の尿中酵素活性高値の原因は灌流液の影響よりはむしろ機械的な腎実質の障害と考えられた。NAG, γ -GTP 活性の測定とは別に 4 例についてクレアチニンクリアランスを PNL 前後で測定したが, 大きな変化は見られず, すべて正常範囲内であった。以上より尿中 NAG, γ -GTP 活性を指標とした場合, PNL は腎実質に軽度の障害を与えるが, 糸球体機能への影響は軽微であり, 上部尿路結石に対する安全な治療法と考えられた。

結 言

経皮的腎切石術 (PNL) は TUL, ESWL とともに尿路結石症に対する非観血的な治療法として本邦でも多くの施設で施行されるようになった。今回われわれは近位尿細管よりの逸脱酵素である N-acetyl- β -D-glucosaminidase (NAG) および γ -glutamyl transpeptidase (γ -GTP) の PNL 後急性期における変動を観察し、PNL の腎への影響を検討した。

対象・方法

対象は1986年5月より1987年3月までの11カ月間に当院にて PNL を施行した49例中、尿中 NAG および γ -GTP 活性の測定を行なった24例である。年齢は27歳～61歳 (平均46歳) で、男子18例、女子6例であった。PNL の対象となった結石の大きさは長径9mm 以下が6例、10～29mm が11例、30mm 以上が7例 (うち鉗型結石が2例) であった。結石の部位は腎杯が4例、腎盂が12例、腎盂尿管移行部が3例、上部尿管が3例であった。PNL の施行側は右側12例、左側12例であった。術前の水腎の程度は岡の分類で A が4例、B が8例、C が6例、D が4例であった。PNL に要した時間は65～330分 (平均132.5分) であった。腎瘻造設と碎石とを分けて2期的に PNL を行なったのは14例で、1期的に PNL を行なったのは10例であった。尿中酵素活性測定期間中すなわち PNL の翌日より6日目までの間に38.5℃以上の稽留熱が見られたのは24例中3例であった (Table 1)。

当科における PNL の手順の概略を述べると、まず逆行性に5Fr の尿管閉鎖バルーンカテーテルを結石直下まで挿入留置し、超音波ガイド下に18G の US 穿刺針にて目的とする腎杯を穿刺する。腎瘻の拡張はテレスコープ型とペンシル型を併用して行ない、その後内径28Fr の Amplatz のシースを置いてここより硬性腎盂鏡を挿入し碎石操作に移る。小結石の場合はそのまま鉗子で抽石し、比較的大きな結石の場合には超音波にて破碎後吸引しない鉗子にて摘出する。碎石終了後は16Fr のシリコン製腎盂バルーンカテーテルを留置し、尿管閉鎖バルーンカテーテルを抜去して PNL を終了する。麻酔は全例硬膜外麻酔であり、術後の腎瘻へのカテーテル留置期間は原則として1週間とした。初期の症例では PNL を2期的に行なったがこの場合初回は腎瘻造設のみで終了し、碎石操作は約1週間後に行なった。また鉗型結石など複雑な結石の場合は必要に応じて腎瘻を2ないし3カ所に造設した。

尿中酵素活性の測定は経皮腎瘻造設ないし PNL の

Table 1 Patients characteristics

Age	: 27～61 (mean 46)
Sex	: male 18, female 6
Stone size	: ~9mm 6, 10～29mm 11 30mm～5, staghorn 2
Stone location	: Calyx 4, Pelvis 12, PUJ 3 Upper ureter 3
Side of PNL	: right 12, left 12
Hydronephrosis	: A4, B8, C6, D4
Operation time	: 65～330min (mean 132.5)
No. of PNL sessions	: 1 session 10, 2 sessions 14
Pyrexia	: 3 (12.5%)

翌日より開始し、6日目まで測定した。PNL に用いた腎瘻よりの流出尿と膀胱よりの流出尿を別々に24時間蓄尿し、その一部を酵素源として、NAG については「NAG キット、シオノギ」により、また γ -GTP については L- γ -glutamyl-P-nitroanilide 基質法を用いて活性の測定を行なったが、詳細は他の文献に譲る¹⁾²⁾。なおここでは NAG, γ -GTP とともに尿中クレアチニン濃度に対する比をもって活性の表現とした。また尿中 NAG, γ -GTP 活性の測定とは別に4例で PNL 前および PNL 後6日以内の計2回内因性クレアチニークリアランスを測定し PNL 前後の変化を検討した。なお PNL 中の灌流水圧による腎障害の可能性を検討するために24例中5例で PNL 施行中の腎盂内圧を測定した。方法は碎石用とは別に7.5Fr の筋膜ダイレーターで腎瘻を作製し、これを膀胱内圧測定用のトランスジューサーに接続し碎石操作中の圧変化を記録した。各測定値の有意差検定にはスチューデントの t 検定法ないしマン・ウィットニーの U 検定法を用いた。

結 果

Fig. 1, Fig. 2 は PNL 後6日目までの急性期における尿中 NAG, γ -GTP 活性の変動を腎瘻尿と膀胱尿に分けて示したものである。腎瘻尿についてみると NAG では PNL 後3日目に、また γ -GTP では PNL の翌日に最高値を示した。NAG- γ -GTP 活性の正常値はクレアチニン濃度で補正した場合それぞれ 2.7 ± 2.6 U/g・creatinine, 24 ± 9 IU/g・creatinine とされているが¹⁾²⁾、NAG では24例中23例で、また γ -GTP では23例中15例で正常範囲を越えた上昇を示した。腎瘻尿と膀胱尿の酵素活性値を比較してみると NAG, γ -GTP とともに各測定日の測定値の間に有意差を認めなかったが、いずれの場合も腎瘻尿の方が膀胱尿より高い活性値を示した。

Table 2 Factors affecting NAG and γ -GTP activity

Hydronephrosis	A	B	C	D
NAG (m $\pm$ SD)	8 $\pm$ 5	10 $\pm$ 5	13 $\pm$ 6	14 $\pm$ 8
γ -GTP (m $\pm$ SD)	22 $\pm$ 6	24 $\pm$ 6	36 $\pm$ 10	32 $\pm$ 10
Stone size	$\sim$ 9 mm	10 $\sim$ 29mm	30mm $\sim$	Staghorn
NAG (m $\pm$ SD)	8 $\pm$ 2	11 $\pm$ 7	14 $\pm$ 3	34 $\pm$ 13
γ -GTP (m $\pm$ SD)	25 $\pm$ 7	29 $\pm$ 9	32 $\pm$ 12	41 $\pm$ 0
Operation time	within 2hours		over 2hours	
NAG (m $\pm$ SD)	11 $\pm$ 5		18 $\pm$ 12	
γ -GTP (m $\pm$ SD)	28 $\pm$ 11		33 $\pm$ 7	
No. of PNL sessions	1session		2sessions	
NAG (m $\pm$ SD)	11 $\pm$ 5		14 $\pm$ 10	
γ -GTP (m $\pm$ SD)	29 $\pm$ 9		30 $\pm$ 11	

Units of NAG and γ -GTP activity are U/g $\cdot$ creatinine and IU/g $\cdot$ creatinine, respectively.

Fig. 1 The movement of urinary NAG activities. closed circle : urine from nephrostomy, open circle : urine from bladder

Table 2 は PNL 前後の種々の因子と PNL 後 6 日間の腎瘻尿の酵素活性値の平均値との関係を示したものである。PNL 施行腎の術前の水腎の程度を岡の分類にしたがって A から E の 5 段階に分けると、NAG では水腎の程度が増すにつれて高値を示し、 γ -GTP でも A から C までやはり水腎の程度に相関して酵素活性値も増加を示したが、いずれも有意差は認められなかった。結石の長径（複数個の場合は最大のものの長

Fig. 2 The movement of urinary γ -GTP activities. closed circle : urine from nephrostomy, open circle : urine from bladder

径)を9mm 以下、10 $\sim$ 29mm、30mm 以上、鑄型結石の 4 群に分けると NAG、 γ -GTP ともに結石の大きさ

Fig. 3 NAG activity after nephrostomy and after lithotripsy in 2 stage operated patients. There was no significant difference.

Table 3 The day of macroscopic hematuria disappearance

The day of macroscopic hematuria disappearance		No. of patients
NAG	Before the peak level	17 (71%)
	After the peak level	6 (25%)
	Unknown	1 (4%)
γ -GTP	Before the peak level	13 (57%)
	After the peak level	9 (39%)
	Unknown	1 (4%)

が増すにつれて高値を示した。特に鑄型結石群のNAG活性は他の群に比して有意に高かった ($p=0.0476$, マン・ウィットニー検定)。手術時間が2時間以内のものと2時間を越えるものとの2群に分けるとNAG, γ -GTPともに2時間を越える群でやや高値を示したがいずれも有意差は認められなかった。PNLを一期的に行なったものと2期的に行なったものの2群に分けると、2期的に行なった群でNAG, γ -GTPと

Fig. 4 γ -GTP activity after nephrostomy and after lithotripsy in 2 stage operated patients. There was no significant difference.

Fig. 5 Change of creatinine clearance by PNL. No significant change was observed.

もやや高かったが、有意差を認めるほどの相違は認められなかった。なおPNLを2期的に施行した症例のうち9例で経皮腎瘻造設後と碎石操作後の酵素活性の6日間の平均値を比較したが、大きな変化は見られなかった (Fig. 3, Fig. 4)。

肉眼的血尿の消長と尿中酵素活性との関係を Table 3 に示す。NAG では71%, また γ -GTP では57%の症

例で酵素活性値が最高値をとる前に肉眼的血尿が消失した。全体を平均すると肉眼的血尿の消失に要した期間は2.6日であった。

PNL 施行前後の内因性クレアチニンクリアランスは4例とも軽度の低下を示すものの、統計学的に有意差は認められず、すべて正常範囲内であった(Fig. 5)。また碎石中の腎盂内圧は5例とも正常範囲内(25 cmH₂O 以下とされている³⁾)であった。

考 察

PNL は開放手術に比して侵襲が少なく、繰り返して行なうことが可能なため、上部尿路結石に対する有力な治療法として本邦でも急速に普及しつつある。しかし侵襲が少ないとはいえ、腎に人為的な穿通性の外傷を加えるわけであり、術後の腎への影響が懸念されるところである。この点についてはすでにCT、シンチグラム、血管造影等を用いた形態学的な検討⁴⁾⁵⁾や、クレアチニンクリアランス、レノグラム第を用いた機能的な検討⁶⁾がなされているがいずれも PNL の腎への影響は軽微であるとされている。

一方尿中 NAG および γ -GTP は近位尿細管由来の酵素であり、腎障害時、特に近位尿細管が障害された場合にその尿中活性が上昇するとされており、泌尿器科領域でも種々の疾患においてその動態が検討されている⁷⁾。今回我々はこの2つの酵素の尿中活性の PNL 後急性期における変動を観察した。NAG についてはすでに鍋倉ら⁸⁾、矢島ら⁹⁾が NAG index(尿中クレアチニン濃度に対する比として表現したもの)を用いて PNL による影響を検討しているが、これによると PNL 後早期に一過性の上昇を示すが2週間から1カ月の間に正常値に復するとされている。われわれの観察でも NAG では24例中23例で、また γ -GTP では23例中15例で正常範囲を越えた上昇を示し、平均すると NAG では PNL 後3日目に、また γ -GTP では PNL の翌日に最高値を示した。今回の検討では、PNL 施行後6日目以降の測定は行なわなかったが、もし測定していれば彼らの報告同様にいずれ正常値に回復するものと思われる。

尿中 NAG、 γ -GTP 活性の上昇の原因としては腎臓作製操作、結石の破碎摘出操作による腎実質の挫滅の他、大量の灌流液の影響等が考えられる。しかし2期的に PNL を行なった症例においては腎臓造設後と碎石操作後の尿中酵素活性値に大きな差は認められなかった。もし灌流液の影響が主であるとすれば、当然碎石操作後の酵素活性値がより高値を示すはずであ

る。また5例と例数は少ないが、碎石操作中の腎盂内圧が正常範囲内であったことより灌流液による水圧の影響は考えにくいと思われる。したがって PNL 後の尿中酵素活性上昇の主体は腎臓作製および結石破碎摘出操作時の機械的な障害である可能性が高い。

術前の水腎と術後尿中酵素活性の関係をみると、水腎の程度の増加につれて酵素活性値も漸増を示したが、有意差は認められなかった。矢島ら⁹⁾は術前の水腎が高度な症例では NAG index の回復が遅延するとしているが、急性期の障害の程度に大きな差はないものと考えられる。PNL の対象となった結石についてみるとその長径が増すにつれて NAG、 γ -GTP 活性は高値を示し、特に鑄型結石群の尿中 NAG 活性は他の群に比し有意に高かった。鑄型結石症例では腎臓2カ所以上に設置したため腎実質の障害が他の場合より高度であったと推測される。

血尿の消長と尿中酵素活性との関係を見ると NAG、 γ -GTP とともに肉眼的血尿の消失後に最高値をとり、以後低下を示すものが多かった。尿中への血液の混入と尿中 NAG 活性とは直接の関連はないとされており⁷⁾、血尿の消失は障害部位の血管系の修復を、また尿中酵素活性値は近位尿細管上皮の修復を示すものと考ええると障害部位の修復はまず血管系より始まり尿細管上皮はその後徐々に修復されると考えられる。

PNL 前後における内因性クレアチニンクリアランスの変化は軽微であったが、PNL の腎への影響が、腎臓造設ないし結石破碎摘出操作時の腎実質の局所的な障害が主であると考えれば施行腎全体としての糸球体機能への影響は軽微であるはずであり、今回の測定結果と一致する。

以上より PNL 後急性期に尿中 NAG、 γ -GTP 活性は上昇を示し、その原因の主体は腎臓造設および結石破碎摘出操作時の機械的障害である可能性が高い。しかし糸球体機能への影響は軽微であり、PNL は上部尿路結石に対する安全な治療法と考えられるが、更に症例数を重ね検討する必要がある。

文 献

- 1) 吉田謙一郎, 高橋 卓, 中目康彦, 齊藤 博, 堀内晋, 金親史尚, 根岸壮治: 尿中 NAG および γ -GTP 活性からみた CDDP 腎障害: Fostomycin 併用投与の効果について. 泌尿紀要, 32, 1237-1245, 1986.
- 2) 高橋 卓, 吉田謙一郎, 中目康彦, 齊藤 博: 尿中 γ -GTP 活性から見た CDDP 腎障害の検討. 泌尿紀要, 32, 789-794, 1986.

- 3) Whitaker, R.H.: An evaluation of 170 diagnostic pressure flow studies of the upper urinary tract. *J. Urol.*, 121, 602—604, 1979.
- 4) Ekelund, L., Lindstedt, E., Lundquist, S.B., Saudin, T. and White, T.: Studies on renal damage from percutaneous nephrolitholapaxy. *J. Urol.*, 135, 682—685, 1986.
- 5) Marberger, M., Stacki, W., Hruby, W. and Kroiss, A.: Late sequelae of ultrasonic lithotripsy of renal caluculi. *J. Urol.*, 133, 170—173, 1985.
- 6) Mayo, M.E., Krieger, J.N. and Rudd, T.G.: Effect of percutaneous nephrostolithotomy on renal function. *J. Urol.*, 133, 167—169, 1985.
- 7) 宮田和豊: 泌尿器疾患における尿中 NAG の臨床的意義. *西日泌尿*, 48, 473—485, 1986.
- 8) 鍋倉康文, 崎山 仁, 寺崎 博, 下村貴文, 土岐直隆, 上野文麿: 経皮的腎切右術の腎機能におよぼす影響の検討. *西日泌尿*, 48, 1855—1857, 1986.
- 9) 矢島勇臣, 西村泰司, 吉田和弘, 富田 勝, 引間規夫, 川村直樹, 坪井成美, 本田 了, 秋元成太: 経皮的腎切右術による腎機能の経時的変化—NAG-index, β_2 -microglobulin を指標として—. *泌尿紀要*, 33, 662—668, 1987.

(1988年11月8日受理)