

圧電素子を用いた体外衝撃波結石破碎術による 腎障害の検討

—— 尿中 NAG, β 2-MG を指標として ——

新潟大学医学部泌尿器科学教室 (主任: 佐藤昭太郎教授)

田村隆美

Renal Impairment Caused by Extracorporeal Shockwave Lithotripsy (ESWL)
Using Piezoelectric Destruction System

—— Evaluation with Urinary N-acetyl- β -D-
glucosaminidase and β 2-Microglobuline as Indices ——

Takami TAMURA

*Department of Urology, Niigata University,
School of Medicine*

(Director: Prof. Shotaro SATO)

Urinary N-acetyl- β -D-glucosaminidase (NAG) and β 2-microglobuline (β 2-MG) were measured as a marker of the renal tissue injury in 69 patients who underwent the Extracorporeal shock wave lithotripsy (ESWL) using a piezoelectric shock wave generator. Specimens were collected before, immediately after, 1 day, 2 weeks, 1 month and 3 months after ESWL. ESWL in this series was the first treatment for all patients, and they had no hydronephrosis and urinary tract infection during an examined period. The level of urinary NAG and β 2-MG elevated immediately after ESWL and returned to the normal value for one day in a low cumulative shock wave energy (a shock wave power x shot number) group. In a high cumulative shock wave group, the elevation was more marked, however, both values returned to almost the normal for 2 weeks.

Results in this series indicated that the degree of renal tubular injury depended on the magnitude of cumulative shock wave energy and returned to normal within 1 month.

Key words: ESWL, renal impairment, urinary NAG, urinary β 2-MG, Piezoelectric extracorporeal lithotripter

体外衝撃波結石破碎術, 腎障害, 尿中 NAG, 尿中 β 2-MG, 圧電素子

Reprint requests to: Takami TAMURA,
Department of Urology, Tachikawa
General Hospital, 3-2-11, Kandamachi,
Nagaoka City, 940, JAPAN.

別刷請求先: 〒940 長岡市神田町3丁目2番地11
立川総合病院 田村隆美

I. 緒 言

体外衝撃波結石破碎術 (Extracorporeal shock wave lithotripsy: ESWL) は、1980年 Chaussy らによりその有用性が報告されて以来¹⁾、現在では尿路結石に対する第1選択の治療になって来た。立川総合病院泌尿器科では1988年3月1日にフランスのEDAP社の開発した圧電方式による衝撃波発生装置LT-01²⁾を導入し、主に上部尿路結石に対して治療を開始したが、腎結石に対する治療後全症例に一過性の肉眼的血尿を認めたため、何等かの腎障害を生じる事が推測された。ESWLによる腎障害に対して、動物実験による組織学的検討³⁾、MRI⁴⁾⁵⁾、腎シンチグラフィー⁶⁾を用いた画像診断による検討、尿中パラメーターを指標とした検討^{7)~10)}、などが成されているが十分に解明されたとは言い難い。

また ESWL は今までの開放手術と異なり複数回の治療を要する症例も多く、1回の ESWL でどの程度の腎障害が生じるかを検討することが大切と思われた。

そこで腎障害の指標として、患者にとって侵襲性が少なく、簡便に測定できる尿中酵素である尿中 N-acetyl- β -D-glucosaminidase (NAG) 及び尿細管性蛋白である β 2-microglobulin (β 2-MG) を用い、ESWL 前、直後、翌日、2週後、1カ月後、3カ月後の変動について検討を加えたので報告する。

II. 対 象

対象は1989年4月より9月までの ESWL 初回施行例69例とした。年齢は22才から67才(平均40才)で、男性49例、女性20例であり、全例 ESWL 施行前及び経過観察中に水腎症、尿路感染症を認めなかった。ESWL の対象となった結石の大きさは9mm以下が7腎、10~19mmが54腎、20~30mmが7腎、30mm以上が2腎(うち1腎は珊瑚状結石)であった。結石部位は腎盂腎杯63腎(62症例)、腎盂尿管移行部7例で、右側30例、左側38例、両側1例であった。また、過去に尿路結石に対する観血的手術の既往のある症例は16例で、治療反対側にも腎結石を有する症例が7例見られた。

III. 方 法

1. ESWL: ESWL 装置は前述の如く EDAP LT-01 であり、超音波断層装置で結石を同定し、320個のセラミック圧電素子により衝撃波を発生するものである²⁾。衝撃波数は毎秒1.25回から160回まで8段階に変換可能であるが、通常は2.5回から10回を使用した。衝撃波

出力は患者の痛みの程度を観察しながら100%まで上げてゆき、治療時間は原則として60分とした。麻酔はケトプロフィン座薬のみ19例、ペンタゾシン筋注27例、硬膜外麻酔23例であった。

2. 尿中パラメーター測定法: 尿中パラメーターは随時尿を用いて測定した。NAG 値は、シオノギ社製キットにより NAG-MCP 法で¹¹⁾、 β 2-MG 値は RIA 法を用いて pH 調整後に測定した。また尿中クレアチニン (Cr) 値を Jaffe 法で測定し、NAG、 β 2-MG とともに糸球体濾過値の影響を除くために尿中クレアチニン (Cr) で除した値を NAG 指数、 β 2-MG 指数とした。また正常コントロール群として60人(男性31人、女性29人)、22~63才(平均年齢40才)より尿中パラメーターを測定した。対象とコントロールとでは性別、年齢で有意差を認めなかった。平均 \pm 2SD を上限とすると NAG 指数の正常値は 5.75 U/g、Cr 以下、 β 2-MG 指数の正常値は 243 μ g/g、Cr 以下であった。

3. ESWL 治療および検討の概略: 外来受診時に ESWL 前検査として IVP、血液一般、生化学検査、検尿、随時尿による尿中 NAG 指数、 β 2-MG 指数測定を行った。ESWL 前日入院させ、24時間クレアチニンクリアランス、出血、凝固検査を施行後 ESWL を行った。直後尿、治療翌日の早朝尿より NAG 指数、 β 2-MG 指数を測定し、翌日血液検査、KUB 3方向、腎部超音波検査を行い、水腎症、腎被膜下血腫の無い事を確認して退院した。治療直後尿は全例肉眼的血尿であったため、遠心分離後の上清中のパラメーターを測定した。2週間後、1カ月後、3カ月後に外来にて治療効果の判定を行うと共に、尿中 NAG 指数、 β 2-MG 指数を測定した。衝撃波の頻度、治療時間、パワーの積を衝撃波累積エネルギー (storage) として計算式 (1) の如く定義し、storage の差による尿中酵素の変動の差を検討した。各測定値の有意差検定には t 検定を用いた。

衝撃波累積エネルギー (storage) = パワー (%) \times 周波数 (Hz) \times 時間 (秒) / 180 \times 60 \dots (1)

4. 組織学的検討: ESWL 2週後に腎盂切石術を行った1例において、ヘマトキシリン・エオジン染色による組織学的検討を行った。

IV. 結 果

1. 血清尿素窒素 (BUN) 及び Cr の変化: BUN は治療翌日に低下傾向を示しているが、有意差を認めなかった (治療前 14.1 \pm 3.5 mg/dl, 治療翌日 12.9 \pm 3.9 mg/dl)。血清 Cr は、正常範囲内の変動ではあるが翌

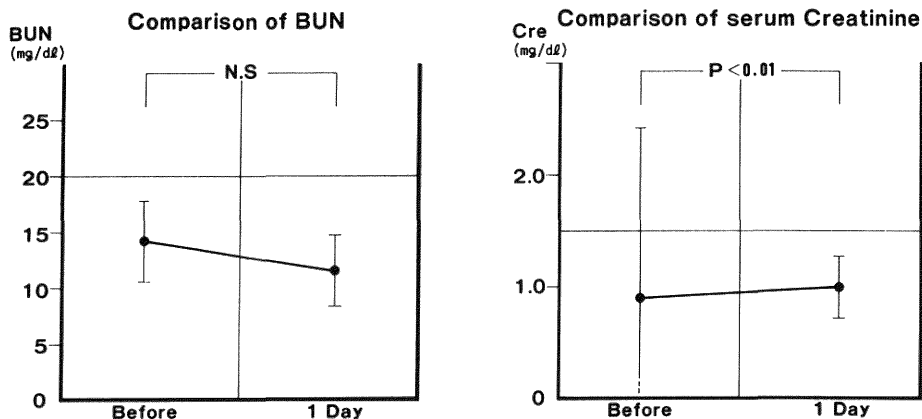


Fig. 1 Lt.: Post 1 day BUN was not significantly different from before ESWL.
 Rt.: Post 1 day Cre was significantly higher than before ESWL but it was within normal rang.

Table 1 Comparison of urinary NAG index and urinary β 2-MG index (Mean \pm SE) (n=69)

Urine parameter	Before ESWL	After ESWL				
		Soon after	Day 1	2 weeks	1 month	3 months
NAG (U/g. Cre)	4.4 \pm 2.3	*32.8 \pm 31.0	*7.0 \pm 5.9	5.1 \pm 2.3	5.2 \pm 2.6	4.8 \pm 2.1
β 2-MG (μ g/g. Cre)	160 \pm 244	*671 \pm 1,107	**514 \pm 1434	253 \pm 459	197 \pm 170	159 \pm 125

Significantly higher than before ESWL (* p<0.01 ** p<0.05)

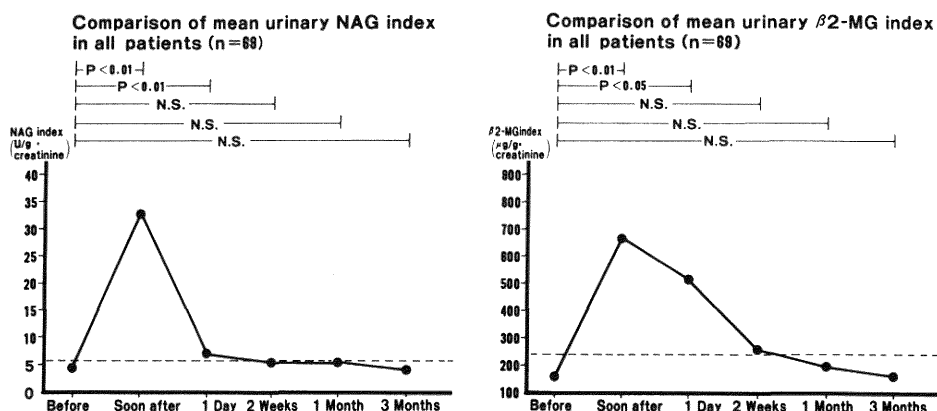


Fig. 2 Lt.: After ESWL NAG index was significantly higher than before ESWL on soon after and 1 day.
 Rt.: After ESWL β 2-MG index was significantly higher than before ESWL on soon after and 1 day.

Table 2 Comparison of urinary NAG index and urinary β 2-MG index (Mean \pm SE) (Storage < 40, n = 20)

Urine parameter	Before ESWL	After ESWL				
		Soon after	Day 1	2 weeks	1 month	3 months
NAG (U/g. Cre)	4.3 \pm 2.1	*22.9 \pm 20.2	5.1 \pm 2.8	4.5 \pm 2.2	5.6 \pm 3.3	5.2 \pm 2.2
β 2-MG (μ g/g. Cre)	145 \pm 121	**340 \pm 369	132 \pm 66	174 \pm 97	198 \pm 173	225 \pm 47

Significantly higher than before ESWL (* p < 0.01 ** p < 0.05)

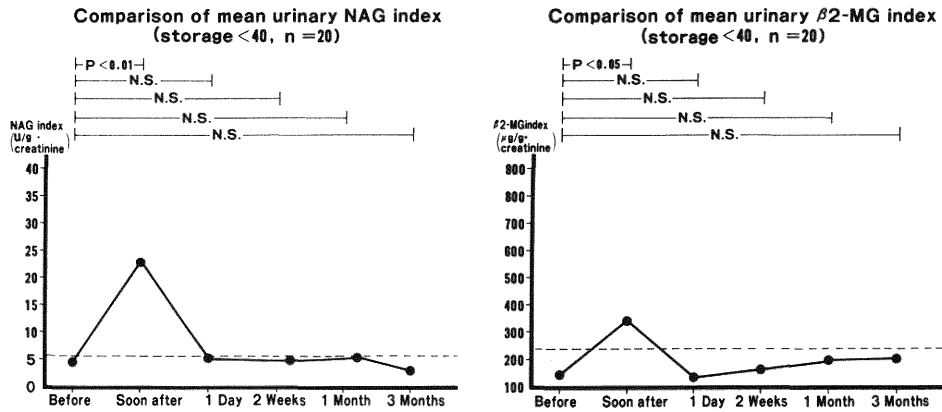


Fig. 3 Lt.: After ESWL NAG index was significantly higher than before ESWL on soon after.

Rt.: After ESWL β 2-MG index was significantly higher than before ESWL on soon after.

Table 3 Comparison of urinary NAG index and urinary β 2-MG index (Mean \pm SE) (Storage \geq 40, n = 49)

Urine parameter	Before ESWL	After ESWL				
		Soon after	Day 1	2 weeks	1 month	3 months
NAG (U/g. Cre)	4.4 \pm 2.5	*37.7 \pm 34.1	*7.7 \pm 6.7	*5.4 \pm 2.4	5.0 \pm 2.2	4.6 \pm 2.0
β 2-MG (μ g/g. Cre)	167 \pm 279	*837 \pm 1,299	*670 \pm 1,677	285 \pm 538	196 \pm 169	149 \pm 130

Significantly higher than before ESWL (* p < 0.01)

日有意に上昇した (治療前 1.0 \pm 0.2 mg/dl, 治療翌日 1.1 \pm 0.4 Fig. 1).

2. 治療効果: 69例中44例 (64%) は1回の治療で残石なしとなり, しかも 15 mm 以下の結石に限れば53例中44例 (83%) は残石なしとなった.

3. 尿中 NAG 指数及び β 2-MG 指数の変化: 全体として治療前, 治療直後, 翌日, 2週後, 1ヵ月後及び3ヵ月後の, 尿中 NAG 指数ならびに β 2-MG 指数の変化 (Table 1) では両者とも治療前に比べ治療直後,

翌日に有意に上昇し, 2週以降では有意差を認めなかった (Fig. 2). storage が40未満の症例の尿中 NAG 指数, β 2-MG 指数の変化 (Table 2) は両者ともに, 治療前に比べて直後尿でのみ有意の上昇を示した (Fig. 3). storage が40以上の症例でみると, 同様に治療前, 直後, 翌日, 2週後, 1ヵ月後, 3ヵ月後の尿中 NAG 指数及び β 2-MG 指数の変化 (Table 3) では, NAG 指数は治療前に比べて2週まで有意の上昇を認め, 1ヵ月以降では差を認めなかった. また β 2-MG 指数は治療前

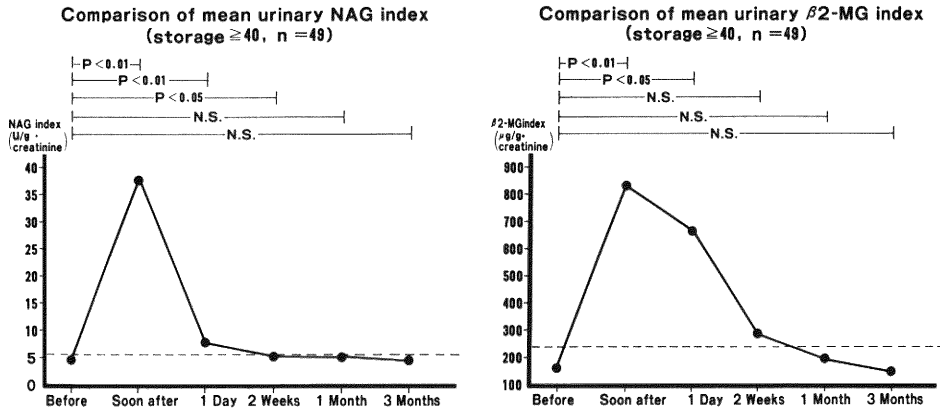


Fig. 4 Lt.: After ESWL NAG index was significantly higher than before ESWL on soon after, 1 day and 2 weeks.
 Rt.: After ESWL β 2-MG index was significantly higher than before ESWL on soon after and 1 day.

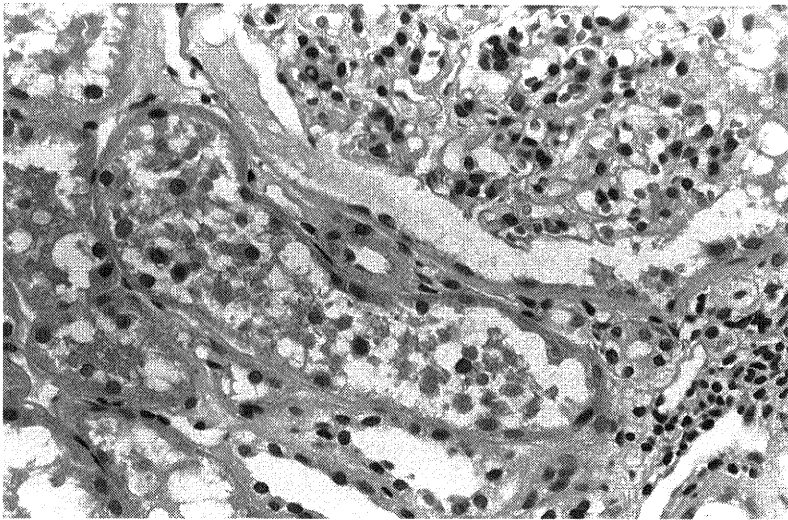


Fig. 5 Degeneration and decidualization of epithelial cells of the proximal tubule are visible. (HE stain \times 200)

に比べて翌日まで有意の上昇を認めた (Fig. 4)。

4. 組織学的検討: ESWL 2週後腎盂切石術を行った1症例 (storage 58) において, 術中所見では Gerota 筋膜および腎被膜の発赤を認め, 組織学的には近位尿管上皮細胞の変性, 脱落が認められた (Fig. 5)。

V. 考 察

ESWL の導入によりその治療効果の有用性が報告さ

れて以来¹⁾, 現在まで衝撃波発生法, 焦点方法, 結石探索方式の違いから様々な機種が開発されて来ている¹²⁾. 今回使用した EDAP 社の LT-01 は超音波断層装置で結石を同定し圧電素子により結石を破砕する装置であるため, 中部尿管以下の結石を短時間で同定することはやや困難を要すが, 腎結石は容易に同定できその破砕片も大部分が砂状で stone street も形成されにくいという特徴を持っている²⁾. Vallancien らの報告では衝撃波

数が毎秒 1.25 回であれば治療中の痛みはほとんどなく無麻酔外来治療が可能と述べているが²⁾、我々は通常毎秒 2.5 回から治療を開始したため予想以上に疼痛を訴える患者が多く、23例 (33%) に硬膜外麻酔を使用した。治療効果は前述の如く 69例中 44例 (64%) は 1 回の治療で残石なしとなり、しかも 15 mm 以下の結石に限れば 53例中 44例 (83%) が残石なしとなっている。しかしながらこれら治療の有効性とは別に、腎障害を含めた ESWL の副作用に関して十分解明されたとは言いがたい。また今までの開放手術と異なり複数回の治療を必要とする症例もあり、1 回の ESWL 治療後どの程度の腎障害を生じるかを検討することが必要と思われる。治療後全症例に一過性の肉眼的血尿が生じる事より腎外傷に似た何らかの障害が生じている事は明らかである。Newman らの犬を用いた実験では³⁾、衝撃波数に関わらず、48~72 時間後組織学的に皮質の出血性変化を認め、これが肉眼的血尿の原因とし、また衝撃波数が 8,000 発では 1 カ月後に間質の繊維性変化が生じたと述べている。

近年 ESWL による腎障害に関する報告が増加しており、Kaude ら⁴⁾ は、治療後 MRI により 38例のうち 63% に異常がみられ、その内訳は皮髄境界の消失、腎周囲の浸出液貯留、腎被膜下血腫であったと述べており、本邦でも鳥居ら⁵⁾ が同様の報告を行っている。これらは画像診断法であるが、我々は患者にとって侵襲の少なく簡便に検査できる尿中 NAG、 β 2-MG を測定し、ESWL による変動について検討を加えた。

尿中酵素による ESWL 後の変動に関する報告として、Trinchieri ら⁷⁾ は Dornier HMI を用いて、ESWL 後尿中 NAG は上昇傾向を示すが有意差はなかったとしている。また Kitada⁸⁾ にも同様の報告を行っているが、治療経過中の水腎症の有無、尿路感染症の有無に関して詳細には記載されていない。尿中 NAG 及び β 2-MG を用いて ESWL による腎障害の程度を見る場合、これらのパラメーターは水腎症¹³⁾、尿路感染症、発熱による影響¹⁴⁾ を受ける事を考慮しなければならない。すなわち Tataranni ら¹³⁾ は、腎後性腎不全の閉塞解除直後、尿中 NAG は最高値を示し平均 45 日で正常に戻り、また β 2-MG は閉塞解除後約 100 日で正常になったと述べており、通過障害がある場合に、NAG、 β 2-MG の値だけで ESWL による腎障害を論じるのは不適確と思われる。Dean ら⁹⁾ は腎結石症例に対する ESWL 後、尿中 NAG は治療後 3 日目に最高値を示し 28 日までに正常範囲内に戻ったと述べているが、これは水腎症による影響も否定できないとしている。また Karlsen ら¹⁰⁾

は水腎症を認めない 17例の ESWL 後の尿中 NAG は治療後 24 時間以内に最高値を示し 4~5 日以内に正常に戻り、衝撃波数には関係がなかったとしているが、尿路感染の有無に関しては記載されていない。そこで随時尿が ESWL 治療後治療側腎臓から排泄されている可能性を少しでも高めるため、今回 ESWL 初回治療の症例で、経過観察中に水腎症、上部尿路感染症を認めない症例を選択して検討を加えた。他にも衝撃波数による腎障害の報告も見られるが⁷⁾⁸⁾、パワーの異なる衝撃波数のみの分類も意味を成さないため、パワー、頻度、時間を加味した storage を設定し、その差による尿中酵素の変動も検討した。

NAG は、主に近位尿細管上皮細胞に含まれている分子量約 14 万のライソゾーム酵素であり、その他、前立腺、副睾丸組織などにも活性が認められるとされている¹⁵⁾。今回の検討では外来での経過観察が必要なため、NAG 指数が、24 時間蓄尿による尿中活性値とよく相関するとの報告を参考にし¹⁶⁾、随時尿による NAG 指数を用いた。その尿中 NAG 活性上昇の臨床的意義として腎実質障害時、腎盂腎炎、腎移植後拒絶反応、化学薬品の腎毒性作用、糖尿病性腎症の早期発見などに利用されているが¹⁵⁾、最近では経皮的腎切石術 (PNL) 後の腎実質障害の推移に関する報告も見られている¹⁷⁾。これらの本質は、NAG が何等かの腎尿細管損傷により尿中に出現する逸脱酵素である事が基本になっている¹⁸⁾。

一方、 β 2-MG は分子量約 1 万 2 千の低分子蛋白で、正常の腎では糸球体で濾過され尿細管でそのほとんどが再吸収されるが、尿細管機能障害が長期にわたった場合に尿中排泄が上昇するとされている¹⁸⁾。すなわち浅見¹⁸⁾ は、何らかの原因で腎尿細管に傷害的機序が働くとまず NAG などの逸脱酵素が増加し、さらに傷害的機序が継続した場合腎尿細管機能障害の状態となり、 β 2-MG などの血中からの漏出酵素の上昇がみられると述べている。

我々の検討では、尿中 NAG 指数に関しては全体として ESWL 直後、翌日と治療前に比べて有意の上昇を認め、しかも直後尿ではそのほとんどが異常高値を示した。これは衝撃波という物理的作用により腎実質障害、尿細管損傷が生じ、NAG が逸脱酵素として尿中に流出したものと考えられた。また衝撃波累積エネルギーが 40 以上の症例に限ると、2 週まで有意の上昇を認め、1 カ月以降では差を認めなかった。これらの事実は、ESWL による腎障害は衝撃波累積エネルギーの差によることが示唆された。血清 Cr 値は、治療翌日には有意に上昇するものの、ほとんどが正常範囲内の変動であり、尿中

NAG がより鋭敏に腎障害を表していると思われた。β2-MG の変動で見ると全体として翌日まで治療前に比べて有意の上昇を示し、衝撃波累積エネルギーが40以上の症例も同様の変動パターンを示した。

以上より、尿中 NAG, β2-MG の変動から見て、圧電素子を用いた ESWL においては、近位尿細管障害は衝撃波累積エネルギーによって異なるが、ESWL 2週目以降は消失すること、その後の近位尿細管再吸収障害は生じない安全な治療法であることが示唆された。

VI. 結 語

1. 尿中 NAG 及び β2-MG を腎障害の指標として69名の腎結石症患者に圧電方式による ESWL を行い、ESWL 前、直後、翌日、2週後、1カ月後、3カ月後に測定しその変動を検討した。全例 ESWL は初回例であり、水腎症、尿路感染症のない時期に随時尿を採取して測定した。

2. NAG は ESWL により尿中に逸脱するが、衝撃波累積エネルギーの差によりその変動パターンは異なっていた。

3. 尿細管再吸収障害を示す β2-MG の変動では、衝撃波累積エネルギーの差に関わらず、2週目以降は治療前と有意差を認めないことより、長期間の再吸収障害は生じないと考えられた。

4. 尿中 NAG 及び β2-MG の変動から見て、圧電素子を用いた ESWL においては、近位尿細管障害は衝撃波累積エネルギーによって異なるが、ESWL 2週目以降は消失すること、その後の長期間の近位尿細管再吸収障害は生じない安全な治療であることが示唆された。

5. ESWL 翌日に、血清クレアチニン値の有意の上昇を認めたが、ほとんどが正常範囲内の変動であった。

6. ESWL 治療後、腎組織が得られた1症例より、尿中 NAG の変化を裏付ける近位尿細管上皮細胞の変性、脱落が認められた。

本論文の一部は第78回日本泌尿器科学会総会、第40回米国腎臓年次総会において発表した。

稿を終えるにあたり、御校閲を賜った新潟大学医学部泌尿器科学教室佐藤昭太郎教授に深く感謝致します。また直接の御指導を賜りました新潟大学医学部泌尿器科学教室武田正之助教授並びに立川綜合病院泌尿器科上原 徹医長に深甚なる謝意を表します。

参 考 文 献

- 1) **Chaussy, C.H., Brendel, W. and Schmiedt, E.:** Extracorporeally induced destruction of Kidney stones by shock waves. *Lancet*, **2**: 1265~1268, 1980.
- 2) **Vallancien, G., Aviles, J., Munoz, R., Veillon, B., Charton, M. and Brisset, J.M.:** Piezoelectric extracorporeal lithotripsy by ultrashort waves with the EDAP LT 01 device. *J. Urol.*, **139**: 689~694, 1988.
- 3) **Newman, R., Hackett, R., Senior, D., Brock, K., Feldman, J. and Finlayson, B.:** Pathologic effects of ESWL on canine renal tissue. *Urology*, **29**: 194~200, 1987.
- 4) **Kaude, J.V., Williams, C.M., Millner, M.R., Scott, K.N. and Finlayson, B.:** Renal morphology and function immediately after extracorporeal shock-wave lithotripsy. *A.J.R.*, **145**: 305~313, 1985.
- 5) 鳥居伸一郎, 町田豊平, 大石幸彦: 体外衝撃波結石破砕術 (ESWL) による腎組織障害—MRI による観察—. *日泌尿*, **79**: 1323~1327, 1988.
- 6) 片山靖士: 各種腎結石手術の腎機能に及ぼす影響—^{99m}Tc-DMSA 腎シンチグラフィーを用いた腎機能評価—. *日泌尿*, **82**: 1588~1593, 1991.
- 7) **Trinchieri, A., Mandressi, A., Zanetti, G., Ruoppolo, M., Tombolini, P. and Pisani, E.:** Renal tubular damage after renal stone treatment. *Urol Res.*, **16**: 101~104, 1988.
- 8) **Kitada, S., Kuramoto, H., Kumazawa, J., Yamaguchi, A., Nakasu, H. and Hara, S.:** Effects of Extracorporeal shock wave lithotripsy on urinary excretion of N-Acetyl-Beta-D-Glucosamidase. *Urol Int.*, **44**: 35~37, 1989.
- 9) **Dean G. Assimios, William H. Boyce, Elizabeth G. Furr, Mark A. Espeland, Ross P. Holmes, Lloyd H. Harrison, R. Lawrence Kroovand and David L. McCullough:** Selective elevation of urinary enzyme levels after extracorporeal shock wave lithotripsy. *J. Urol.*, **142**: 687~690, 1989.
- 10) **Karlsen, S.J. and Berg, K.J.:** Acute changes in kidney function following Extracorporeal Shock Wave Lithotripsy for renal stones. *Bri. J. Urol.*,

- 67: 241~245, 1991.
- 11) 野戸 章, 森 幸雄, 北風 猛, 中村益久: NAG 活性測定法概説. 臨床病理, 特集56号: 65~72, 1983.
 - 12) 田代和也: 尿路結石治療における ESWL の問題点. ESWL の現状と問題点. 臨泌, 43(10): 851~857, 1989.
 - 13) Tataranni, G., Farinelli, R., Zavagli, G., Logallo, G. and Farinelli, A.: Tubule recovery after obstructive nephropathy relief: The value of enzymuria and microproteinuria. J. Urol., 138: 24~27, 1987.
 - 14) 田仲紀明, 熊本悦明, 岡山 悟: 急性腎盂腎炎における尿中 β 2-microglobulin, N-Acetyl- β -D-glucosaminidase (NAG) の診断的意義の検討. 日泌尿会誌, 78: 649~660, 1987.
 - 15) 魏 有仁: 尿中酵素と泌尿器科疾患: 西日泌尿, 51: 1~12, 1989.
 - 16) 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.
 - 17) 矢島勇臣, 西村泰司, 吉田和宏, 富田 勝, 引間規夫, 川村直樹, 坪井成美, 本田 了, 秋本成太: 経皮的腎切石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.
 - 18) 浅見 直: 尿中酵素と腎組織障害の関連—腎尿管組織傷害と機能障害の相関—. 日本小児科学会雑誌, 87: 241~251, 1983.
- (平成5年4月22日受付)