

# 薬剤性腎障害の早期診断法としての尿中グアニジノ酢酸定量

中山秀英, 喜屋武郁夫, 小出 輝

順天堂大学医学部腎臓内科

## 序 言

近年, 抗生剤その他の薬剤の使用頻度が高まるにつれ薬剤性腎障害も増加傾向を示し大きな臨床課題となっている。従来より, 薬剤による尿細管障害の指標として $\beta_2$ -microglobulin ( $\beta_2$ -MG)あるいはN-acetyl- $\beta$ -D-glucosaminidase (NAG)などの測定が繁用されてきたが, 感度が低く早期診断の指標としては十分とは言えなかった。

今回, 我々は主として腎で生成され, 尿中に排泄されるグアニジノ酢酸(GAA)に注目し, (1)尿中GAA排泄量の測定が薬剤性腎障害の早期診断の指標となりうるか, さらに(2)薬剤性腎障害を予防する試みについて検討した。

## 対象・方法

### 1. ゲンタマイシン腎症の作成

腎不全を呈さない早期の腎障害を作成するためFischer 344ラット(♂, 体重190-210g)に少量のゲンタマイシン(GM)5, 10, 30mg/kg体重を尾静脈より投与した。投与24時間後に採血, 採尿をしたのち, ラットを屠殺し腎, 肝を摘出した。GM30mgを投与されたラット腎の電顕的検討により, GM腎症に特徴的である尿細管細胞のミトコンドリア数の減少, myeloid bodyの出現および刷子縁の部分的消失などの所見が確認された。

### 2. グアニジノ化合物およびアミノ酸濃度の測定

GAAおよびグアニジノコハク酸(GSA)はJASCO G-500グアニジン分析計で定量した。尿素サイクルを構成するアミノ酸, すなわちア

ルギニン, オルニチン, シトルリンおよびアルギノコハク酸は日立高速アミノ酸分析計835で定量した。

### 3. 酵素活性の測定

GAA合成酵素であるglycine amidinotransferase(GAT)活性はPilsunらの方法で測定した。ライソゾーム酵素であるNAG, 尿細管刷子縁膜酵素である $\gamma$ -GTPおよびLAP活性はキットを用いて測定した。

### 4. Coenzyme Q<sub>10</sub>

Coenzyme Q<sub>10</sub>(CoQ<sub>10</sub>)はGM投与3日前より連日, 20mg/kg体重をラット腹腔内に投与した。

## 成 績

### 1. GM投与ラットにおける血清GAA

GM5~30mgを投与されたラットにおけるBUN, 血清クレアチニン値はともに正常であり, 腎不全を呈していないことが確認された。また血清GAAおよびGSA濃度にも変化は認められなかった。

### 2. GM投与ラットにおける尿中GAA排泄量と尿中酵素活性の変化

尿中NAG活性はGM5mg投与では有意な増加は認められず, 10mg投与によりはじめて有意な増加が認められた(図1)。尿中 $\gamma$ -GTPおよびLAP活性もNAGと同様にGM10mg投与によって有意な増加が認められた。一方, 尿中GAA排泄量の変化は著しく異なっていた。すなわち, GM5mgの少量投与時ですでに有意な減少を起こした(図2)。このことは, 尿中GAA排泄量が尿中酵素活性にくらべ薬剤性腎障害をより鋭敏に反映することを示している。

### 3. GM投与ラットにおける腎GAA濃度とGAT活性

GMによる尿中GAA排泄減少のメカニズムを検討するため、組織のグアニジノ化合物およびGAA合成酵素であるGAT活性を測定した。腎のGAA濃度はGM 5 mg投与ですでに有意に減少し、30mg投与までdose dependentに減少した。これに対し、肝のGAA濃度はGM投与により減少傾向は示したものの有意ではなかった(図3)。GSAおよび尿素サイクルを構成するアミノ酸の濃度も検討したが、GM 10mgあるいは30mg投与でも全く変化が認められなかった。

次に、腎GAT活性におよぼすGMの影響を検討した。対照群に比較しGM投与群では5 mg投与でGAT活性の有意な低下が認められ、10 mg、30mg投与ではその低下はより著明となった(図4)。

### 4. CoQ<sub>10</sub>によるGM腎症の予防効果

尿中GAA排泄量は、CoQ<sub>10</sub>前投与により有意に増加した。このことは、CoQ<sub>10</sub>がGMによる腎障害に対する予防効果を有することを示唆している。次にこの予防効果のメカニズムを明らかにするため、腎および肝のGAA減少におよぼすCoQ<sub>10</sub>の効果を検討した。CoQ<sub>10</sub>前投与は肝GAA濃度を変化させることなく腎GAA濃度を選択的に増加させた(図5)。腎GAT活性におよぼすCoQ<sub>10</sub>の効果をみると、CoQ<sub>10</sub>前投与により腎GAT活性は有意に増加することが認められた(図6)。

### 5. 臨床例における尿中GAA排泄プロフィールとCoQ<sub>10</sub>の効果

図7は甲状腺機能亢進症で入院中、腎盂腎炎を合併したためCTMおよびTOBを投与された症例である。CTM単独投与ですでに尿中GAA排泄量の減少が認められ、TOB併用によりその減少はより著明となった。しかし、尿中 $\beta_2$ -MGおよびNAG活性はCTM単独時ではほとんど変化がみられず、TOB併用時にはじめてその尿中活性の増加が認められた。

図7は甲状腺機能亢進症例でプロピルサイオ

ウラシル投与により薬剤性間質性腎炎をきたした。ステロイド投与により、いち早く尿中GAA排泄量の増加が認められ、尿中酵素活性にくらべ鋭敏であった。さらに、CoQ<sub>10</sub>を3日間連続投与することにより、尿中GAA排泄量は増加し、Cerも明らかに改善した。同様な成績は検討した他の症例についても認められた。

## 考 察

GM投与ラットにおいて、NAGなどの尿中酵素活性の変動が認められないGM 5 mg投与時に、すでに尿中GAA排泄量は有意に減少していた。このことは、尿中酵素活性に比較し尿中GAA排泄が薬剤性腎障害のより鋭敏な指標であることを示している。

この尿中GAA排泄減少は腎GAA濃度の減少とGAT活性の低下に密接に関連していた。したがって、GM腎症でみられた尿中GAA排泄減少は比較的少量のGMにより腎GAT活性が阻害されたためにもたらされることが明らかになった。

さらにこの研究においては、GM腎症に対する予防の試みとしてCoQ<sub>10</sub>の効果が検討された。GM投与に先だつCoQ<sub>10</sub>処理は尿中GAA排泄量、腎GAA濃度および腎GAT活性の増加をもたらした。これらのことは、CoQ<sub>10</sub>がミトコンドリアを保護し、そこに存在するGAT活性の低下を防ぐことにより腎および尿中のGAAの減少を予防することを示している。

最期に臨床例での検討がなされ、動物モデルで認められたと同様な成績が臨床例でも得られた。

## 結 論

- 1) 尿中GAA排泄量の測定は薬剤性尿細管障害の早期指標となりうる。
- 2) CoQ<sub>10</sub>により尿細管障害を予防しうる可能性がある。

Changes in Urinary N-Acetyl-β-D-Glucosaminidase Activities in Rats after Administration of Gentamicin

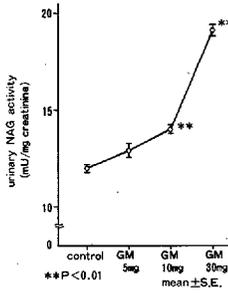


图 1

Changes in Urinary Guanidinoacetic Acid Excretion in Rats after Administration of Gentamicin

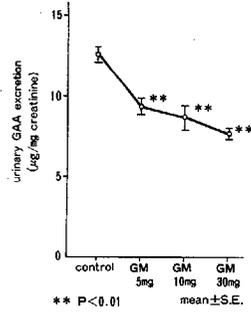


图 2

Changes in Guanidinoacetic Acid Concentration in Rat Tissues after Administration of Gentamicin

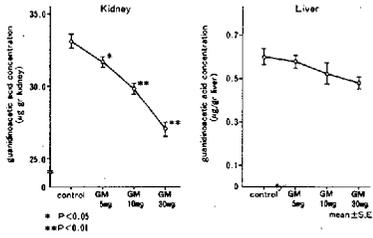


图 3

Changes in Glycine Amidinotransferase Activities in Rats after Administration of Gentamicin

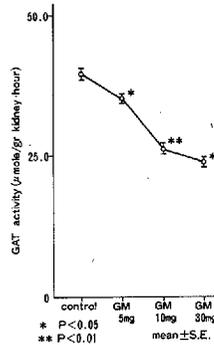


图 4

Effects of Coenzyme Q<sub>10</sub> on Guanidinoacetic Acid Concentration in Rat Tissues

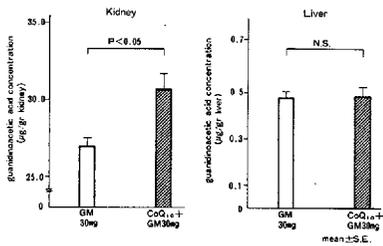


图 5

Effect of Coenzyme Q<sub>10</sub> on Glycine Amidinotransferase Activity in Rat Kidney

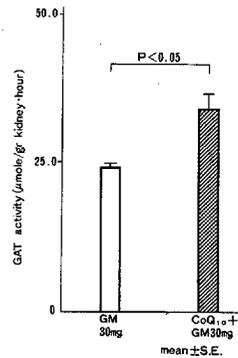


图 6

Case Number 2. E.M. 50y.o. F  
 Clinical Diagnosis: Hyperthyroidism  
 Pyelonephritis

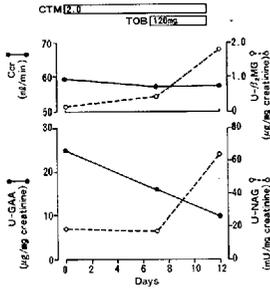


図 7

Case Number 3. Y.F. 25y.o. F  
 Clinical Diagnosis: Hyperthyroidism  
 Interstitial Nephritis

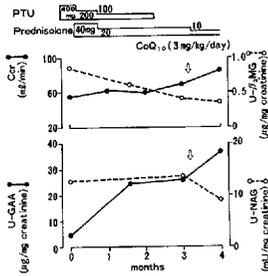


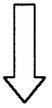
図 8

参 考 文 献

- 1) Sasaki M., Takahara K., and Natelson S. : Urinary guanidinoacetate/guanidino-succinate ratio: An indicator of kidney dysfunction. Clin. Chem. 19: 315-321, 1973.
- 2) Itabashi H., Rinno H., and Koide H. : Urinary guanidinoacetic acid excretion in gentamicin nephrotoxicity. in Guanidines, edited by Mori A, Cohen B. B.D. and Lowenthal A., Plenum Publishing Corporation, P 327-334, 1985.



**検索用テキスト** OCR(光学的文字認識)ソフト使用  
論文の一部ですが、認識率の関係で誤字が含まれる場合があります



#### 結論

- 1)尿中 GAA 排泄量の測定は薬剤性尿細管障害の早期指標となりうる。
- 2)CoQ10 により尿細管障害を予防しうる可能性がある。