〔シンポジウム：高アミラーゼ血症，昨日・今日・明日〕

腎不全患者の腎クリアランスからみた P型高アミラーゼ血症について

植田 昌敏*・武田 和久**

SUMMARY

Persistent hyperamylasemia is known to occur in patients with end-stage renal disease (ESRD). Isoamylase determination using two different methods revealed P-type hyperamylasemia in ESRD patients. The ratios of amylase clearance to creatinine clearance and S-type amylase clearance to creatinine clearance rose significantly in ESRD compared to controls. The ratio of P-type amylase clearance to creatinine clearance revealed no significant difference between ESRD and controls. Histological pancreatitis was found in 51.9% of the ESRD patients as compared with 14.8% in the controls. The pancreatitis was chronic in nature in 85.7% of the ESRD patients showing changes of pancreatitis. Secretin administration to additional group of 12 patients with ESRD failed to raise total and P-type serum amylase levels except one case. In conclusion, P-type hyperamylasemia is mainly due to impaired excretion of the isoamylase by the damaged kidney, rather than increased supply from the pancreas.

Key words: end-stage renal disease, pancreatic-type hyperamylasemia, amylase creatinine clearance ratio, histological pancreatitis, secretin stimulation test.

緒 言

腎不全患者では臨床的な膵炎を伴わなくてもしばしば軽度から中等度の高アミラーゼ血症がみられ^{1,2)}，一般に障害腎におけるアミラーゼ分子の排泄障害によると考えられている。アミラーゼ・クレアチニンクリアランス比 (ACCR) はもともと急性膵炎のとき特異的に増加すると報告されていたが，その後腎不全の時にも上昇することが明らかになっており，腎不全における尿中アミラーゼ排泄動態については未だ不明な点が多い。今回著者らは，末期腎不全患者 (ESRD) における血清アミラーゼ・アイソザイム活性を2種類の異なった方法で測定し，それらアイソザイムの尿中へのクリアランスを膵型 (P)

唾液型 (S) 別々に検討した。また ESRD 患者の剖検膵について対照例と組織学的に比較検討し，別に ESRD 患者にセクレチンテストを行うことにより興味ある知見を得たのでその概要を報告する。

研究対象及び方法

1) 膵炎の合併を否定し得た ESRD 非透析 29 例 (男 22 例，女 7 例，平均年齢 59.9 歳，CCr < 10 ml/min) 及び健常対照 38 例 (男 16 例，女 22 例，平均年齢 40.2 歳) の血清及び尿につき，総アミラーゼ (T-Amy) 活性は P-nitrophenylmaltoheptaoside (Boehringer Mannheim Yamanouchi Co., Ltd.) を基質とした酵素法で，P 及び S アミラーゼ (P-Amy, S-Amy) 活性は小麦蛋白インヒ

P-type hyperamylasemia in end-stage renal disease-studies of renal clearance.

* Masatoshi Ueda; 重井医学研究所附属病院

** Kazuhisa Taketa; 岡山大学医学部公衆衛生学教室

Correspondence address: Masatoshi Ueda, Shigei Medical Research Hospital, 2117 Yamada, Okayama 701-02, Japan.

第 43 回電気泳動学会総会・シンポジウム

ビター法 (Boehringer Mannheim Yamanouchi Co. 製キットを使用) により測定した. ACCR は下記の式により計算した.

$$\text{ACCR} = \frac{\text{尿中 T-Amy 活性}}{\text{血清 T-Amy 活性}} \times \frac{\text{血清クレアチニン}}{\text{尿中クレアチニン}} \times 100$$

P-ACCR 及び S-ACCR は, T-Amy 活性のかわりにそれぞれ P-Amy 及び S-Amy 活性を挿入することにより計算した.

2) 同様に膵炎の合併を否定し得た ESRD 非透析 43 例 (男 32 例, 女 11 例, 平均年齢 60.1 歳, CCr<15 ml/min), 健常対照 117 例 (男 86 例, 女 31 例, 平均年齢 61.8 歳) について T-Amy 活性は 1) に述べた方法により, P-Amy 活性は T-Amy 活性測定時と同じ assay system に S-Amy に対する 2 種類の単クローン抗体 (isoamylase EPS, Boehringer Mannheim Yamanouchi Co., Ltd.) を用いて測定し, S-Amy 活性は T-Amy 活性より P-Amy 活性を差し引くことにより求めた.

3) 透析中死亡した ESRD 患者 27 例 (男 12 例, 女 15 例, 平均年齢 58.6 ± 2.4 SE, 平均透析期間 23.5 月) の剖検膵及び, 腎及び膵疾患以外の原因で死亡した対照 27 例 (男 16 例, 女 11 例, 平均年齢 58.8 ± 2.6 SE) の剖検膵の HE 染色標本について病理組織学的に比較検討を行った.

4) 別に生存中の ESRD 非透析 12 例 (男 10 例, 女

2 例, 平均年齢 56 歳, CCr<15 ml/min) 及び対照として健常人 10 例 (男 8 例, 女 2 例, 平均年齢 45.2 歳), 慢性膵炎確診 11 例 (男 10 例, 女 1 例, 平均年齢 60.1 歳) につきセクレチン負荷テストを行った. 12 時間の絶食後 75 単位のセクレチン (Eisai Co., Ltd.) 静注前及び 15 分, 30 分後に静脈血を採取し, 血清分離したあと T-Amy 及び P-Amy 活性を 1), 2) に述べた方法により測定した.

成 績

1) ESRD 患者の血清 T-Amy (322 ± 43 units/l) 及び P-Amy 活性 (212 ± 39 units/l) は対照に比して有意に高値を示した (T-Amy: 142 ± 7 units/l, $p < 0.01$; P-Amy: 52 ± 4 units/l, $p < 0.01$). 他方, ESRD 患者血清の S-Amy 活性 (110 ± 16 units/l) は対照に比し有意の変化を示さなかった (90 ± 6 units/l, $p > 0.05$) (図 1)

ESRD 患者の尿中 T-Amy (182 ± 32 units/l), P-Amy (131 ± 31 units/l) 及び S-Amy 活性 (51 ± 8 units/l) は対照に比して有意に低値をとっていた (T-Amy: 532 ± 44 units/l, $p < 0.01$; P-Amy: 330 ± 50 units/l, $p < 0.01$; S-Amy: 205 ± 22 units/l, $p < 0.01$).

ESRD 患者の T-ACCR の平均値 ($5.2 \pm 0.61\%$) は対照に比して有意に高値を示していた ($3.2 \pm 0.24\%$, $p < 0.01$). ESRD 患者の S-ACCR の平均値 ($4.3 \pm 0.55\%$) も対照に比して有意に高値 ($2.1 \pm 0.17\%$, $p < 0.01$)

図 1. 対照及び末期腎不全患者における血清中総, P型及びS型アミラーゼ活性

図 2. 対照及び末期腎不全患者におけるアミラーゼ・クレアチニンクリアランス比, P型アミラーゼ・クレアチニンクリアランス比及びS型アミラーゼ・クレアチニンクリアランス比

をとったが, P-ACCR の平均値は ESRD で $5.5 \pm 0.54\%$ で対照のそれ ($5.6 \pm 0.42\%$) と有意差はなかった (図 2).

2) 単クローン抗体を用いたアミラーゼ・アイソザイム活性測定では, ESRD 患者の血清中 T-Amy (327.7 ± 41.0 units/l), 及び P-Amy 活性 (192.9 ± 26.3 units/l) は対照に比して有意の高値を示した (T-Amy: 167.5 ± 6.1 units/l, $p < 0.01$; P-Amy: 69.1 ± 2.9 units/l, $p < 0.01$). 一方, ESRD 患者血清の S-Amy 活性 (134.9 ± 8.2 units/l) は対照に比し有意な変化を示さなかった

(98.4 ± 4.4 units/l, $p > 0.05$) (図 3).

3) ESRD 患者の剖検脾においては, 27 例中 14 例 (51.9%) に組織学的脾炎の像がみられたが, 対照脾においては 27 例中 4 例 (14.8%) にとどまった ($p < 0.005$) (表 1). ESRD 患者の脾炎は慢性 12 例 (44.4%), 亜急性 1 例 (3.7%), 急性 1 例 (3.7%) で, 対照例の脾炎は慢性 3 例 (11.1%), 亜急性 1 例 (3.7%) であった. ESRD 患者にみられた慢性脾炎の程度は, 高度 1 例, 中等度 3 例, 軽度 10 例であったが, 対照例にみられた慢性脾炎は 3 例とも軽度であった.

図 3. 対照及び末期腎不全患者における血清中総, P型及びS型アミラーゼ活性

図 4. 末期腎不全患者健常人, 及び慢性膵炎患者におけるセクレチン投与前, 15 分後及び 30 分後の血清中総 (a) 及び P 型 (b) アミラーゼ活性の変化
破線はおのの正常上界値を示す。

表 1. 対照及び末期腎不全患者における組織学的膵炎の頻度

	ESRD (27) Controls (27)	
Acute pancreatitis	1	0
Subacute pancreatitis	1	1
Chronic pancreatitis	12	3
severe	1	0
moderate	3	0
mild	10	3
Total	14(51.2%)	4(14.8%)

4) セクレチン負荷テストでは, ESRD 12 例中 11 例に T 及び P-Amy 活性の上昇は認められなかった. 唯一 80 歳男性の ESRD 例で, セクレチン投与後わずかに T 及び P-Amy 活性の増加を認めた. 他方, セクレチン刺激により健常人 10 例中 4 例に T 及び P-Amy 活性の増加を, また, 慢性膵炎 11 例中 2 例に T-Amy 活性, 3 例に P-Amy 活性の増加を認めた (図 4-a, b).

考 察

腎不全患者はしばしば嘔気, 嘔吐, 不定の腹痛などを訴えるため, 膵炎鑑別のためアミラーゼ測定が必要とな

ってくる。他方、腎不全患者では脾炎を伴わなくても高アミラーゼ血症がみられることは既に報告^{1,2)}されており、またそのアイソザイムの分析では Berk³⁾ 及び Collen ら⁴⁾は高アミラーゼ血症を示した腎不全例では P のみ、S のみ、及び P、S ともに増加するものがあると報告している。一方 Levitt⁵⁾ 及び筆者ら⁶⁾は P 型高アミラーゼ血症がみられるとしている。今回筆者は最近開発された S-Amy に特異的な 2 種類の単クローン抗体を用いた免疫阻害法により P-Amy 活性を測定した^{7,8)}。この方法では S-Amy の 97% が阻害され、P-Amy との交差反応は 1% 以下であることが明らかになっている⁹⁾。この方法によりさらに多くの腎不全患者例について対照例と平均年齢をマッチさせて検討した結果、本疾患では P 型高アミラーゼ血症がみられることを確認した。

腎不全患者ではこのように P 型高アミラーゼ血症がみられるだけでなく、ACCR の増加、さらには血清リパーゼ活性も非特異的に上昇するため、本疾患患者に脾炎が合併するとその鑑別が困難になってくる。今回の筆者の検討では、ESRD 患者では対照に比して ACCR の増加の他に S-ACCR が増加したが P-ACCR の上昇はみられなかった。このことは次のように説明できる。すなわち、ESRD では P アミラーゼクリアランスは CCr に平行して低下するため P-ACCR は増加しない。他方 S アミラーゼクリアランスは CCr ほど低下しないため S-ACCR は増加してくる。正常腎においては、P-Amy クリアランスが S-Amy クリアランスの 2 倍程度高いとされており^{10,11)}、その機序としては腎糸球体における P、S 両アイソザイムの濾過率の差によるだけでなく、腎尿細管での再吸収率の差が加わった結果であると考えられている¹²⁾。ESRD においては P-Amy クリアランスの障害のほうが S-Amy クリアランスの障害に比して大きくなり、正常人における P、S 両アミラーゼクリアランスと逆転することは今回の研究で新たに得られた知見であり、結果的に本疾患では P-Amy 分子が血中に停滞して P 型高アミラーゼ血症を来すものと考えられる。

腎不全患者の脾病変については、1948 年近代的な透析療法が行われる前の時代に Baggenstoss¹³⁾ が高頻度 (45%) に脾疾患の存在を報告している。その後 Avram¹⁴⁾ は 21 例の腎不全透析患者について検討し、56% の高頻度に脾病変を認めている。最近になって Vaziri ら¹⁵⁾は腎不全透析患者の 60% に種々の脾病変を指摘しており、そのうち最も多かったものは脾炎 (28%) であったとしている。本邦では江口ら¹⁶⁾が透析患者に高頻度に種々の脾病変を報告している。著者の今回の検討

では、ESRD 透析 27 例中 14 例 (51.9%) にも組織学的脾炎の像がみられ、それは平均年齢をマッチさせた対照例よりも有意に多い数であり、その脾病変の大多数は軽症の慢性脾炎であった。このように高頻度の組織学的脾炎がみられたことは、Vaziri らの報告¹⁵⁾に比してもはるかに多いものであり、両症例の病理学的な異常のとらえかたの程度差あるいは民族的な相違及び食習慣の差 (例えば日本人はアメリカ人に比して総熱量、脂肪の摂取が少ない反面食塩摂取が多い) などが考えられる。

ESRD 患者にセクレチン負荷テストを行ったところ対照とした健常人、慢性脾炎例に比しても血清 T-Amy 活性、P-Amy 活性ともにセクレチンに反応して上昇しなかったことについては考察する必要がある。まず共存する脾障害のためセクレチンに反応してアミラーゼを出す能力がなかったとも考えられるが、このことは大多数の症例において軽症から中等症の慢性脾炎であったことから説明しにくい。もう一つの可能性は、何らかの理由で ESRD 患者の脾組織のアミラーゼ分泌能が最大限に達しており、セクレチンに反応する余力をなくしていたとも考えられる。

いずれにせよ今回の研究により、ESRD 患者においては P 型高アミラーゼ血症がみられ、その脾においては組織学的脾炎の像が高頻度にみられることが明らかとなった。本疾患にみられる P 型高アミラーゼ血症については、障害腎におけるアミラーゼ分子、殊に P-Amy 分子の排泄障害の程度がより大きいことが主なものであって、障害脾組織からの P-Amy の供給過剰によるという可能性は、それ自体証明するものでないにせよセクレチン負荷に反応しなかったこと、及び脾病変の大多数のものが比較的軽症の慢性脾炎であったことから考えにくいと結論できよう。

組織学的御検討をいただいた岡山大学医学部小川勝士名誉教授に深謝します。

文 献

- 1) Bailey GL, Katz AL, Hampers CL, Merrill JP. Alterations in serum enzymes in chronic renal failure. JAMA 1970; 213: 2263-5.
- 2) Schonenbeck J, Soderberg M. Serum amylase in renal failure. Scand J Urol Nephrol 1971; 5: 257-62.
- 3) Berk JE, Fridhandler L, Ness R. Amylase and isoamylase activities in renal insufficiency. Ann Intern Med 1979; 90: 351-3.
- 4) Collen MJ, Ansher AF, Chapman AB, Mackow

(164) 生物物理化学.

- RC, Oewis JH. Serum amylase in patients with renal insufficiency and renal failure. *Am J Gastroenterol* 1990; 85: 1377-80.
- 5) Levitt MD, Ellis C. Serum isoamylase measurements in pancreatitis complicating chronic renal failure. *J Lab Clin Med* 1979; 93: 71-7.
- 6) Araki T, Ueda M, Taketa K, Kosaka K. Pancreatic-type hyperamylasemia in end-stage renal disease. *Dig Dis Sci* 1989; 34: 1425-7.
- 7) Gerber M, Naujoks K, Lenz H, Gerhardt W, Wulf K. Specific immunoassay of α -amylase isoenzymes in human serum. *Clin Chem* 1985; 31: 1331-4.
- 8) Gerber M, Naujoks K, Lenz H, Wulf K. A monoclonal antibody that specifically inhibits human salivary α -amylase. *Clin Chem* 1987; 33: 1158-62.
- 9) Tietz NW, Burlina A, Gerhardt W, Junge W, Malfertheiner P, Murai T, Otte M, Stein W, Gerber M, Klein G, Poppe WA. Multicenter evaluation of a specific pancreatic isoamylase assay based on a double monoclonal-antibody technique. *Clin Chem* 1988; 24: 2090-102.
- 10) Long WB, Grider JR. Amylase isoenzyme clearance in normal subjects and in patients with acute pancreatitis. *Gastroenterology* 1976; 71: 589-93.
- 11) Duane WC, Frerichs R, Levitt MD. Simultaneous study of the metabolic turnover and renal excretion of salivary amylase-¹²⁵ and pancreatic amylase-¹³¹ in the baboon. *J Clin Invest* 1972; 51: 1504-13.
- 12) 岡 徹, 大槻 眞, 藤井正俊, 中村隆彦, 末広逸夫, 岡林克典, 馬場茂明. アミラーゼの腎尿細管における動態; 腎尿細管における唾液腺型アミラーゼアイソザイムの再吸収. *日消誌* 1986; 83: 96-100.
- 13) Baggenstoss AH. The pancreas in uremia: a histologic study. *Am J Pathol* 1948; 24: 1003-11.
- 14) Avram MM. High prevalence of pancreatic disease in chronic renal failure. *Nephron* 1977; 18: 68-71.
- 15) Vaziri ND, Dure-Smith B, Miller R, Mirahmadi MK. Pancreatic pathology in chronic dialysis patients—An autopsy study of 78 cases. *Nephron* 1987; 46: 347-9.
- 16) 江口正信, 田村浩章, 柿沼良子, 前田貞亮. 透析患者の膵病変. *臨床透析* 1988; 4: 1859-66.

要 旨

末期腎不全患者 (ESRD) にはしばしば高アミラーゼ血症がみられるため, 2種類の異なった方法で血清アミラーゼ・アイソザイムを検討し, ESRD ではP型高アミラーゼ血症を来すことを明らかにした. さらにアミラーゼ・クレアチニクリアランス比 (ACCR) 及び S-ACCR は対照に比し ESRD で有意に高かったが, P-ACCR は両者に差がなかった. 他方, ESRD の剖検膵においては, 対照 (14.8%) に比し高度 (51.9%) に組織学的膵炎の像がみられ, その大多数 (85.7%) は軽症の慢性膵炎であった. 別に12例の ESRD 患者にセクレチンテストを施行したところ, 1例を除き総アミラーゼ及びPアミラーゼ活性とともに上昇を認めなかった. 以上のことから ESRD にみられるP型高アミラーゼ血症は, Sアミラーゼに比しPアミラーゼ分子の排泄障害がより著明なことによるものであり, ESRD に高頻度に見られる組織学的膵炎はそのことに関与していないと考えられた.