

血液透析患者の血清中 Pro-gastrin releasing peptide (ProGRP)

松江赤十字病院 検査部
錦織 昌明 下瀬 洋一

Key words : Pro-gastrin releasing peptide(ProGRP)
Hemodialysis
SphereLight ProGRP II

【はじめに】

Pro-gastrin releasing peptide(ProGRP)は肺小細胞癌に特異的な腫瘍マーカーであり、同様なマーカーとして用いられてきたNeuron-specific enolase(NSE)と比べ、健常者と患者の血中濃度差が大きく、比較的早期の症例でも陽性例が多いなどの特徴がある。また、化学療法で治療されることの多い肺小細胞癌にとって、ProGRPは治療効果判定も含めて臨床的に有用である¹⁾。しかし、測定値に対する腎機能の影響が指摘されており²⁾、臨床応用の際に注意を要するとされていた。

今回、ProGRP測定用試薬として新しく開発された化学発光酵素免疫測定法を原理とするスフィアライトProGRP II³⁾を用い、血液透析療法(Hemodialysis:HD)実施患者の血清中ProGRPを測定した。また、同時にCreatinine(Cre)と β 2microglobulin(β 2-m)も測定して比較検討を行い若干の知見を得たので報告する。

【機器、試薬および材料】

1. ProGRP測定法

機器：スフィアライト180 (オリンパス)

試薬：スフィアライトProGRP II (三洋化成工業・和光純薬工業)

2. Cre測定法

機器：日立7700形自動分析装置 (日立)

試薬：デタミナー-L CRE (協和メデックス)

3. β 2-m測定法

機器：日立7700形自動分析装置 (日立)

試薬：LTオートワコー β 2-m (和光純薬工業)

4. 試料

2004年11月6日～11月25日の間に松江赤十字病院でHDを実施した患者のうち48例から採取 (HD前およびHD直後の2回採取)した血清 (採血管：インセパックII [積水化学工業])を用いた。

また、検体保存による影響を回避するために各検査項目は全て採血当日に測定した。

【方法および結果】

1. HD前後の血清中ProGRP

HD前とHD直後に採取された血清を用いてProGRPを測定した。

HD前では全例がカットオフ値 (46pg/ml)以上の高値を示した。また、ProGRPはCreと同様に、HD後ではHD前と比べて有意に低下していた (Fig.1, Table 1)。

2. ProGRPとCreの相関

ProGRPとCreについて、HD前後別に比較した結果、HD前群だけに有意な相関関係を認めた (Fig.2)。

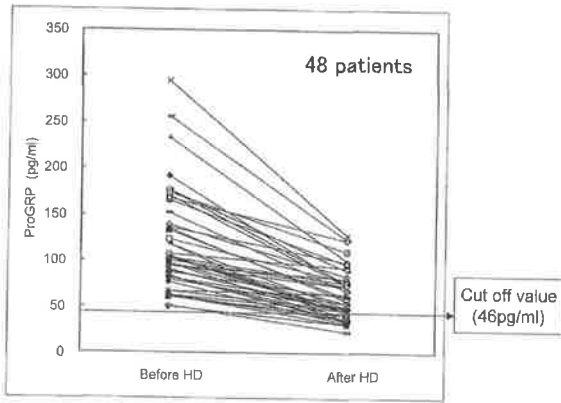


Fig.1 Changes of serum levels of ProGRP before and immediately after hemodialysis.

48 patients			
	Before HD	After HD	p value
Cre(mg/dl)	10.75 (3.99~17.07)	4.98 (1.90~8.20)	<0.001
ProGRP(pg/ml)	116.17 (50.0~294.6)	62.26 (22.5~127.8)	<0.001

Mean
(Min.~Max.)

Table1 Changes of serum levels of creatinine and ProGRP before and immediately after hemodialysis.

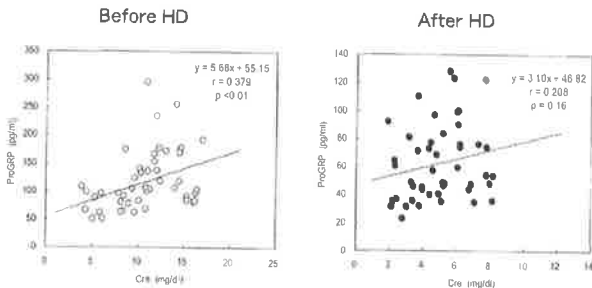


Fig.2 Correlation between creatinine and ProGRP.

3. ダイアライザーとクリアランス率の比較

ProGRPとβ₂-mについて「クリアランス率=HD前値/HD後値」とした。そして、HD患者がそれぞれ使用した5種のダイアライザー別にクリアランス率と比較した。

クリアランス率はProGRPとβ₂-mではほぼ同様な挙動を示し、双方のクリアランス率の間には有意な相関関係が確認された。さらに、1種のダイアライザー〔Kf-m15〕ではProGRP、β₂-mともにほとんど除去されずクリアランス率が1.0付近であった (Fig.3.4)。

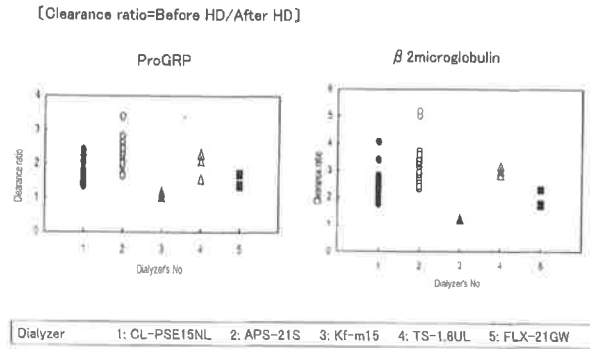


Fig.3 Correlation between various dialyzer and clearance ratio.

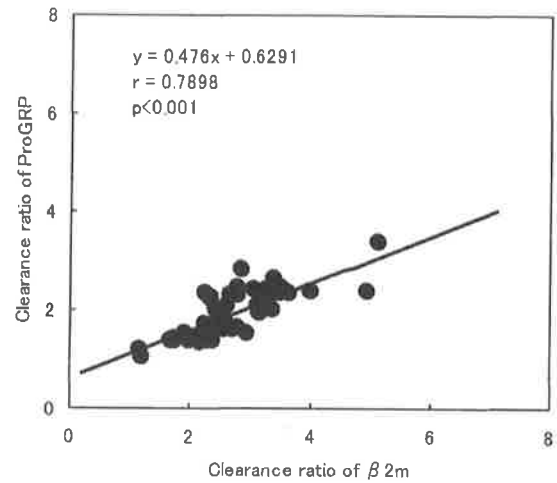


Fig.4 Correlation of clearance ratio (β₂-m versus ProGRP).

4. ProGRPとβ₂-mの相関

ProGRPとβ₂-mについて血中濃度による関係性を求めた。HD前後の両群ともに有意な相関関係は認められなかった (Fig.5)。

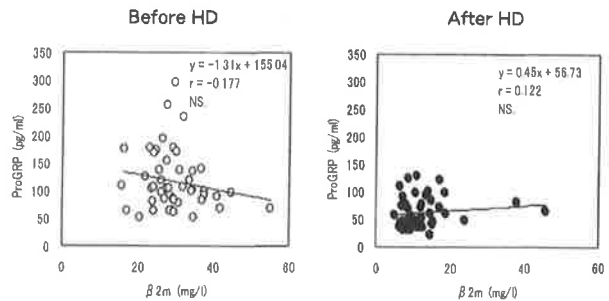


Fig.5 Correlation between β₂-m and ProGRP.

[NS. : No significant correlation between β₂-m and ProGRP.]

【まとめ】

血清中ProGRPの腎機能による影響とHDによる変化を検証する目的でHD前後の血清中ProGRPを測定した。

今回測定したHD実施患者（48例）のProGRP値はHD前後ともに高値を示し、特にHD前では全例でカットオフ値（46pg/ml）以上の値を示した。そして、HD後ではHD前と比して有意に低下していた。HDでは透析アミロイド症の原因物質である $\beta 2$ -mを除去することを目的のひとつとしている。ダイアライザーとの関係を調べた今回の成績より、ProGRPと $\beta 2$ -mのダイアライザーによるクリアランス率にはほぼ同様な傾向が確認され、ProGRPもダイアライザーによって除去されていた。このことがHD前と比べHD後で認めた血清中ProGRP濃度の有意な低下の原因であると思われた。そして、この現象は $\beta 2$ -mの分子量が11.8kDaであるのに対し、ProGRPの分子量も10~14kDaと近似しているためであると考えられた⁴⁾。さらに、ProGRPと $\beta 2$ -mのクリアランス率には有意な相関関係が認められたが、全体的に $\beta 2$ -mのクリアランス率が高い値を示していることから $\beta 2$ -mの方がより効率的に除去されていることが確認された。しかし、ダイアライザーNo.3 [Kf-m15]ではクリアランス率が1.0程度であり、ProGRP、 $\beta 2$ -mともにほとんど除去されていなかった。このKf-m15は高齢者などにおけるアルブミン（分子量：69kDa）の喪失を防ぐためのタイプであり、 $\beta 2$ -m除去も目的とした他の4機種とは異なる性質を有しているためであると考えられた。

ProGRPと $\beta 2$ -mの血中濃度には有意な相関関係は認められなかった。 $\beta 2$ -mは全ての有核細胞の細胞膜に表現されており、細胞から遊離した $\beta 2$ -mは腎糸球体を通過し、近位尿細管で再吸収されて分解される。そしてその血中半減期は2時間程度と短い⁵⁾。一方、

ProGRPはガストリン分泌促進作用を有する脳腸ペプチドであるGastrin releasing peptide (GRP)の前駆体であり、血中では比較的安定である⁶⁾。したがって、これらの物質の産生機序や体内での代謝速度の違いなどから実際の血中濃度では有意な関係が認められなかったものと思われた。

以上、血清中ProGRP濃度の結果を解釈するには腎機能も考慮するとともに、HD実施患者ではHD前後で大きく結果が異なることなどの注意が必要である。

本論文の要旨は、日本臨床検査自動化学会第37回大会（2005年9月横浜）において発表した。

【参考文献】

- 1) 山口建, 三宅嘉雄, 児玉哲郎: ProGRP (ガストリン放出ペプチド前駆体). 日本臨床 53: 779~786, 1995.
- 2) Kamata K, Uchida M, Takeuchi Y et al: Increased serum concentrations of pro-gastrin-releasing peptide in patients with renal dysfunction. Nephrol Dial Transplant 11: 1267~1270, 1996.
- 3) 錦織昌明, 深田靖彦, 譽田大仁: 化学発光酵素免疫測定法を用いたSphereLight 180による血中ProGRP測定法の検討. 日本臨床検査自動化学会誌30: 732~737, 2005.
- 4) Nomura F, Koyama A, Ishijima M, et al: Serum levels of five tumor markers for lung cancer in patients with chronic renal failure. Oncology Reports 5: 389~392, 1998.
- 5) 山田俊幸: 臨床検査項辞典. 医歯薬出版; 東京, 2003; 711.
- 6) 前川真人: 臨床検査項辞典. 医歯薬出版; 東京, 2003; 774.