

医学検査のあゆみ-12

膵疾患の臨床検査

Laboratory tests in pancreatic diseases

い で い ま ゆ み み や け か ず の り
 順天堂大学医学部臨床検査医学 出居 真由美：三 宅 一 徳
 Mayumi IDEI Kazunori MIYAKE

<索引用語>

アミラーゼ リパーゼ エラスターゼ1 トリプシン 尿中トリプシノーゲン2 ホスホリパーゼA₂ 自己免疫性膵炎 IgG4



要旨

膵疾患は増加傾向にあり、正確かつ効率的な検査診断が求められる。近年、膵疾患マーカーはエビデンスに基づいた系統的再評価が行われ、効率的な利用を目的とした診療ガイドラインが作成されている。主要な膵疾患マーカーの特性を概説し、ガイドラインに基づき、主な膵疾患での膵マーカー利用のポイントを解説した。また、自己免疫性膵炎との関連が注目される新しい検査であるIgG4についても述べた。



はじめに

膵は内・外分泌臓器として多様な生理活性物質を産生する。その測定は膵疾患の診断指標として古くから利用されてきた。技術の進歩を背景として、これらの膵疾患の診断マーカーは測定精度が改善し、また日常検査として利用できる項目も飛躍的に増加した。しかし、この多様な膵疾患マーカーは相互に類似した特性を有しており、効率的な利用には臨床的意義の適切な把握と有用性評価が課題であった。近年、膵疾患に対する診療ガイドラインが相次いで

作成され、膵疾患マーカーについてもエビデンスに基づく利用指針が示されるようになった。ここでは主な膵疾患マーカーの特性を概説し、膵マーカーの効率的な利用法を述べる。また、自己免疫性膵炎との関連から、新たな病態診断検査としての意義が確立されつつあるIgG4について併せて述べる。

I. 主要な膵疾患マーカーとその特性

膵障害の診断に用いられるマーカーとその特性を表1¹⁾に示した。いずれも外分泌消化酵素および関連物質であり、膵組織の破壊や膵液のうっ滞により増加する。

1. アミラーゼ

血中に存在するアミラーゼは α アミラーゼで、多糖類の α -1, 4-グルコシド結合を加水分解する分子量5.5万～6.2万の酵素である。

アミラーゼには膵型アミラーゼ、唾液腺型アミラーゼの2種類のアイソザイムがあり、膵疾患マーカー中、唯一膵非特異的なマーカーである。2種類のアイソザイムの分別測定には電気泳動法が必要であるが、臨床的には膵型アミラーゼの測定が重要なので、迅速定量には阻害抗体法を用いた膵型アミラーゼ活性測定が利用されている。

アミラーゼ活性の測定には合成オリゴ糖を基質とした方法が用いられるが、いずれの合成オリゴ糖にも得失があり、測定の標準化が困難であった。さらにIFCC（国際臨床化学連合）とJSCC（日本臨床化学会）が別々の方法を標準法としたこともあり、施

表1 主な膵障害マーカーとその特性（文献1を改変）

項 目	測定法	迅速性	急性膵炎診断				慢性膵炎 (膵組織荒廃)	備 考
			初期診断		晩期 診断	重症化 予知		
			感度	特異度				
総アミラーゼ（血中）	活性	○	○	×	×	×	×	ACCR* ¹ による評価が必要
膵型アミラーゼ（血中）	活性	○	○	○	×	×	△	
尿中アミラーゼ	活性	○	○	△	×	×	×	
リパーゼ（血中）	活性	○	◎	○	△	×	△	
トリプシン（血中）	抗原量	×	◎	○	○	×	○	
尿中トリプシノーゲン 2	抗原量	○* ²	◎	○	?	?	?	膵癌での陽性率も高い 膵癌での異常率も高い
エラスターゼ 1（血中）	抗原量	×	◎	○	◎	×	×	
ホスホリパーゼ A ₂ （血中）	抗原量	×	◎	○	○	△	○	

*1 ACCR (%) = (尿アミラーゼ × 血清クレアチニン) ÷ (血清アミラーゼ × 尿クレアチニン) × 100

*2 免疫クロマトグラフィー法による定性反応（反応時間5分）

設間差が非常に大きいという問題があった。しかし、2003年から検量用酵素標準物質に標準法による指示値が表示され、これを基準とした測定値の統一化が急速に進みつつある。

アミラーゼは尿中に排泄されるが、尿アミラーゼ活性は尿量の影響を受けるので、クレアチニン補正をするか、アミラーゼクリアランスをクレアチニンクリアランスで補正したACCR (amylase creatinine clearance ratio) を計算して評価する必要がある。

高アミラーゼ血症の鑑別で特に注意すべき状態としてマクロアミラーゼ血症がある。マクロアミラーゼ血症では、血中アミラーゼが免疫グロブリンと複合体を形成し、アミラーゼの尿中への排泄が妨げられる。そのため血清アミラーゼは高値となるが、尿アミラーゼは低値となる。マクロアミラーゼは疾患と関連なく健康人にもしばしば認められる。その存在は、ACCR値の低下でスクリーニング可能であるが、確定診断には電気泳動法によるアイソザイム分析が必須である。

2. リパーゼ

膵リパーゼはトリグリセリドの α 位の長鎖脂肪酸エステルを加水分解する酵素である。膵腺房細胞で合成され、分子量は約4.8万である。ヒト血清リパーゼ活性の測定法は酵素共益反応を利用したレート法とリゾルフィン基質を用いる測定法が主流であり、いずれも膵リパーゼに特異性が高く、汎用分析器による迅速測定が可能である^{2,3)}。アミラーゼと同様、酵素標準物質による測定値の統一化が急速に進みつつある。

3. エラスターゼ1

エラスターゼは、結合組織の弾性線維エラスチンを分解するセリンプロテアーゼであり、膵臓・白血球・血小板・脾臓などに存在する。膵エラスターゼはエラスターゼ1とエラスターゼ2に分類される。エラスターゼ1は血中で α_1 アンチトリプシンなどのプロテアーゼインヒビターと結合しており、酵素活性を測定できない。このため免疫学的方法により測定される。従来RIA法でしか測定できず、汎用されるに至っていなかったが、2001年にラテックス凝集法が開発され、簡便かつ迅速に測定できるようになった⁴⁾。

4. トリプシン、尿中トリプシノーゲン2

トリプシンは、膵から分泌される蛋白分解酵素である。分子量は約2.4万で、膵以外には存在せず、膵特異的な酵素である。トリプシンは膵腺房細胞から前酵素（トリプシノーゲン）として膵液中に分泌され、十二指腸でエンテロキナーゼにより活性化されてトリプシンとなる。トリプシンはプロテアーゼインヒビターである α_1 アンチトリプシン、 α_2 マクログロブリンと複合体を形成するため、酵素活性を測定できない。このため、測定には免疫学的測定法（RIA法）が用いられる⁵⁾。血中ではトリプシノーゲンとトリプシンが存在するが、RIA法は両者を同時に測定する。

トリプシンの前駆体であるトリプシノーゲンには数種類のアイソザイムが存在し、急性膵炎時には発症早期からトリプシノーゲン2の血中濃度が増加する。トリプシノーゲン2は尿細管での再吸収率が低

いので尿中濃度も増加する。近年免疫クロマトグラフィ法を応用した尿迅速定性試験紙が開発されている。この試験紙は、検査に要する時間がわずかに5分程度であり、急性膵炎診断での感度・特異度は血中・尿中アミラーゼより高いとされる⁶⁾。欧州、アジアの一部では急性膵炎のスクリーニング試薬として臨床応用されている。

5. ホスホリパーゼ A₂

ホスホリパーゼ A₂ (PLA₂) はリン脂質の2位の脂肪酸エステル結合を分解する酵素である。PLA₂ は分泌型 sPLA₂ と細胞内在型 cPLA₂ に大別される。sPLA₂ には膵 PLA₂ (sPLA₂-IB) や炎症性 PLA₂ (sPLA₂-IIA) が属する。膵 PLA₂ は膵腺房細胞で前酵素 (proPLA₂) として膵液中に分泌され、十二指腸内の活性型トリプシンにより活性化される。その生理作用はリン脂質の分解のほか、受容体を介した細胞増殖・癌浸潤促進作用などがあり、膵特異性の高いマーカーである。炎症性 PLA₂ は様々な組織に存在し、炎症の惹起と進展に関与する。

膵 PLA₂ の測定には生化学的酵素活性測定法とRIA法があるが、活性測定法は煩雑かつ特異性に欠けるため、通常RIA法で測定される^{7, 8)}。

II. 膵疾患と膵マーカー

1. 急性膵炎

日本腹部救急医学会・日本膵臓学会による診療ガイドライン⁹⁾に基づき膵マーカーの利用法を述べる。
＜初期診断＞

急性膵炎初期にはいずれの膵マーカーも100%近い感度を有するが、発症初期の診断には血清アミラーゼ (血清総アミラーゼ) とその問題点を補完するための血清リパーゼの測定が推奨されている。

血清アミラーゼの上昇は発症後1～12時間以内に始まり、1～2日でピークを示し、3～4日で正常化する。血清アミラーゼの血中半減期は120～130分で発症後5日以内に70%の症例で基準値に回復する。尿アミラーゼの上昇は血清アミラーゼから6～10時間遅れ、血清アミラーゼ正常化後も高値が持続し1～2週間後に正常化する。リパーゼは、発症後4～8時間で増加し24時間前後でピークに

達する。7～8日程度高値を持続することが多い。

アミラーゼには唾液腺型アミラーゼの存在があり、診断にはアイソザイム検査が必要となる。これに対しリパーゼは膵特異性が高く膵型アミラーゼと同等の診断価値がある。血清アミラーゼはアルコール性急性膵炎 (特に慢性膵炎を背景とする場合) や高脂血症を原因とする急性膵炎では上昇しにくいとされる。

一方、リパーゼはアルコール性急性膵炎の診断にも有用とされる。尿アミラーゼは血清アミラーゼや他の逸脱酵素と比較して優位性はないとされる。

トリプシンは急性膵炎のkey enzymeであり発症直後に増加するが、測定に時間がかかるため急性期診断には不向きである。

＜晩期診断＞

発症2日以後の晩期診断には半減期の長いエラスターゼ1、トリプシン、PLA₂が適する。特にエラスターゼ1の半減期は極めて長く、発症1週間後でも異常高値を示す。

＜重症度判定＞

血中アミラーゼ、リパーゼは急性膵炎の重症度を反映しない。CRP値は重症度判定の参考になるが、発症早期では重症度を反映しないこともあり注意が必要である。

厚生労働省研究班による判定基準⁹⁾では18項目の予後因子による重症度判定を提唱しているが、複雑で利用しにくいとため、改定案^{9, 10)}が作成されている。改定案での検体検査項目と判定基準を表2にまとめた。いずれも炎症マーカーないし多臓器不全のマーカーであり、いわゆる膵マーカーは重症度判定には有効ではない。

表2 急性膵炎の重症度判定上重要な検査項目 (文献9, 10を改変)

項 目		重症度判定基準
血算	白血球数	>12,000/ μ lまたは<4,000/ μ l
	白血球分画	幼若顆粒球10%以上
	血小板数	$\leq$ 10万/ μ l
生化学	BUN	$\geq$ 40mg/dl
	Cre	$\geq$ 2.0mg/dl
	LDH	基準値上限の2倍
	Ca	$\leq$ 7.5mg/dl
	CRP	$\geq$ 15mg/dl
血液ガス	PaO ₂	$\leq$ 60torr
	PaCO ₂	<32torr
	BE	$\leq$ -3mEq/l

原則として発症後48時間以内に判定する

2. 慢性膵炎

慢性膵炎の急性増悪時には急性膵炎と同様の膵疾患マーカーの上昇が認められる。膵実質の荒廃が進んだ場合、トリプシン、ホスホリパーゼA₂が異常低値の出現率が高いマーカーである。膵型アミラーゼ、リパーゼでも低値例がみられるが、いずれも診断の有用性は限定的である。日本膵臓学会による慢性膵炎の臨床診断基準（2001年）¹¹⁾にはセクレチン試験と便中キモトリプシン、BT-PABA（PFD試験）が採用されているが、日本ではセクレチン試験と便中キモトリプシン測定が施行できないため、現在は画像所見のみで慢性膵炎が診断されている。

3. 膵癌

膵癌診療ガイドライン 2006年版（日本膵臓学会作成）¹²⁾に基づいて検査の特性と利用法を述べる。

アミラーゼ、リパーゼ、エラスターゼ1、トリプシンなど膵酵素は随伴性膵炎による増加を認めるが、感度・特異度とも低い。膵癌での血清アミラーゼ、エラスターゼ1の異常率はわずか20～30%である。

腫瘍マーカーの評価は多くが進行膵癌の検討であり、早期の膵癌では異常値を示さないことが多い。膵癌検出のための腫瘍マーカーは大部分が糖鎖抗原を検出するものである。糖鎖抗原ではCA19-9、Span-1、CA50、CA242、DuPan-2、TAG-72、尿中フコースなどがあり、糖鎖抗原以外の腫瘍マーカーとしてはCEA、POA（膵癌胎児性抗原）、TPS（組織ポリペプチド抗原）などがある。

CA19-9とSpan-1は類似の抗原（シアリルLe^a抗原）を検出し、膵癌で最も陽性率が高い腫瘍マーカーである。CA19-9はLewis血液型の影響を受け、日本人の5～10%程度で認められるLe^a陰性者では陽性化しない。一方、Span-1、CA50、DuPan2はLewis血液型の影響を受けない¹⁾。各腫瘍マーカーの膵癌検出感度は報告により多少異なるが、CA19-9 70～80%、Span-1 80%、Dupan-2 48%、CEA 55～62%、CA50 62%である。他の腫瘍マーカー（CA242、TAG-72、尿中フコース、TPSなど）の膵癌の検出率は報告によって様々で評価は一定していない。

CA19-9については、膵癌患者の生存期間と相関する、膵癌切除後の再発診断に有用であるなどの報

告があり、膵癌の経過観察に有用とされる。診断に有用な腫瘍マーカーの組み合わせについては記載されていない。

Ⅲ. 自己免疫性膵炎と血清IgG 4

1. 自己免疫性膵炎

自己免疫性膵炎はわが国から提唱された疾患概念であるが、病態に対する認識は世界的にも急速に高まりつつある。本疾患は、高 γ グロブリン（IgG）血症、臓器非特異的自己抗体（抗核抗体、リウマチ因子）陽性を高率に伴うこと、またステロイド治療が奏効するなどの特徴があり、“自己免疫性”とされる。

臨床的には、上腹部不快感や、胆管狭窄による閉塞性黄疸を主訴に実施される画像診断上の特徴的所見が診断契機となる。画像診断では、ソーセージ様と呼ばれる膵腫大と主膵管の不規則な狭窄像（通常の慢性膵炎では膵管は拡張する）が認められる。病理組織学的には膵における著明なリンパ球・形質細胞の浸潤と線維化（lymphoplasmacytic sclerosing pancreatitis；LPSP）¹³⁾が特徴であるが、免疫グロブリン自体の組織への沈着や特異的抗体の存在は確認されていない。また、硬化性胆管炎、自己免疫性肝炎、後腹膜線維症、間質性腎炎、間質性肺炎、炎症性偽腫瘍、炎症性動脈瘤、涙腺炎・唾液腺炎（Mikulicz病）など膵外病変の合併が高率に認められ、合併病変も膵病変に類似した病理組織像を呈する。臨床的な問題点としては閉塞性黄疸を呈し、半数程度の症例で膵腫瘍マーカーの上昇を認めるため、膵癌や胆管癌との鑑別が問題となる。

自己免疫性膵炎の病態診断はHamano, Kawaら¹⁴⁾が、本疾患の患者では血清蛋白分画で β - γ bridging（ β グロブリンと γ グロブリン分画間の境界の消失所見）の頻度が高いことを見だし、その解析を行ったことを契機に急速に進歩した。一般に、 β - γ の境界に泳動される蛋白はIgAがよく知られているが、IgGではサブクラスIgG2、IgG4がこの部位に泳動される。彼らは、本疾患ではIgG4が高率に血清中で増加していること、組織に浸潤している形質細胞もIgG4陽性であることを報告し、膵外病変でも同様にIgG4陽性形質細胞の浸潤を認めることが確認された。

2. IgG 4 と疾患

IgG は IgG 1 ～ IgG 4 のサブクラスからなるが、健康人では IgG 4 はサブクラス中最も少なく、IgG 全体の 4% 程度（基準値 4.8 ～ 105mg/dl）である。IgG 4 は好塩基球、肥満細胞結合性を有し、IgE と同様アレルギー性疾患でアレルギー起因作用を有すること、逆に減感作療法時に遮断抗体として産生されることが知られている。病態との関連では天疱瘡、膜性腎症での増加が報告されているが、その他の報告は乏しい。

自己免疫性膵炎における増加は特徴的で、Kawa¹⁵⁾によれば血清 IgG 4 は平均 600mg/dl と著増してお

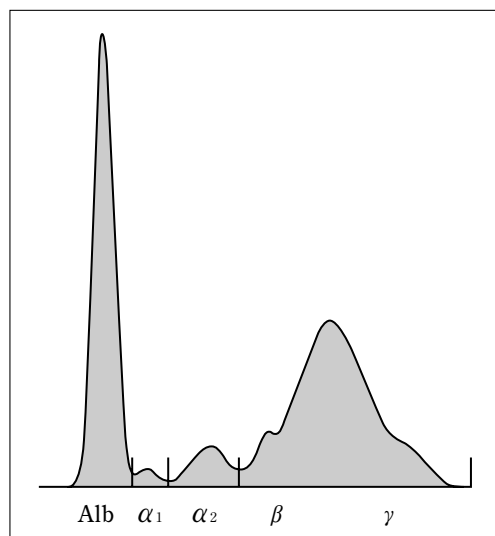


図1 IgG 4 増加による蛋白分画像の変形

62 歳女性、自己免疫性膵炎。血清 IgG 4 1400mg/dl
β-γ 領域を中心としたピークを認めるが、免疫電気泳動では M 蛋白は検出されず、IgG 沈降線の多クローン性増加と変形を認めた。

り、135mg/dl をカットオフとした場合 90% の感度を有する。著者らが経験した IgG 4 著増を伴う自己免疫膵炎例の蛋白分画所見を図 1 に示した。一方、膵癌や通常の慢性膵炎、原発性硬化性胆管炎、原発性胆汁性肝硬変、シェーグレン症候群など本疾患との鑑別が必要な病態での増加例は少ない（膵癌に対する特異度 93 ～ 98%）^{15, 16)}。

本疾患における IgG 4 の増加機序や発症機構は未解決ではあるが、現在では新たな検査項目として診断基準に取り入れられている（表 3）¹⁷⁾。また、近年では膵炎を認めず、膵外の硬化性病変のみで血清 IgG 4 増加と IgG 4 陽性形質細胞の浸潤を認める例が相次いで報告されている。このため、IgG 4 の増加に伴う全身性疾患として IgG 4 関連硬化性疾患という新たな疾患概念が確立されてきている^{18, 19)}。

自己免疫性膵炎自体のわが国での有病率は、人口 10 万対 0.71 人²⁰⁾と比較的まれな病態と考えられる。しかし、蛋白分画における β-γ bridging 例や IgG 変形例での鑑別疾患の一つとして、考慮すべき病態と考えられる。



主な膵マーカーと膵疾患における利用指針についてまとめるとともに、新しい膵疾患概念である自己免疫性膵炎とそのマーカーとしての血清 IgG 4 について述べた。自己免疫性膵炎は原因不明膵炎の多くを占めている可能性があり、その診断には血液学的検索が重要である。疾患概念と検査の一層の普及が望まれる。

表 3 自己免疫性膵炎臨床診断基準 2006
(厚生労働省難治性膵疾患調査研究班・日本膵臓学会)¹⁷⁾

I. 臨床診断基準

1. 膵画像検査にて特徴的な主膵管狭細像と膵腫大を認める。
2. 血液検査で高 γ グロブリン血症、高 IgG 血症、高 IgG 4 血症*、自己抗体のいずれかを認める。
3. 病理組織学的所見として膵にリンパ球、形質細胞を主とする著明な細胞浸潤と線維化を認める。

上記の 1 を含め 2 項目以上を満たす症例を、自己免疫性膵炎と診断する。但し、膵癌・胆管癌などの悪性疾患を除外することが必要である。

* 高 γ グロブリン血症 (2.0g/dl 以上)、高 IgG 血症 (1800mg/dl 以上)、高 IgG 4 血症 (135mg/dl 以上) が一つの基準である

文 献

- 1) 三宅一徳：膵疾患マーカー. 検査と技術, **33** : 1523-1525, 2005.
- 2) 三宅一徳：リパーゼ. 臨床病理レビュー 特集第116号, 90-99, 2001.
- 3) 宇治義則・杉内博幸・岡部紘明：新しい基質レゾルフィンを用いた血清膵リパーゼ測定法. 胆と膵, **23** : 455-459, 2002.
- 4) 大出勝也・沢井時男・川村雅英 新しいエラスターゼ1の迅速測定法ーラテックス免疫比濁法. 胆と膵, **23** : 477-480, 2002.
- 5) 三宅一徳：リパーゼ、トリプシン. medicina vol.36 no.11 増刊号, 316-317, 1999.
- 6) Esko A., Kemppainen et al.: Rapid measurement of urinary trypsinogen-2 as a screening test for acute pancreatitis. N Engl J Med., **336** : 1788-1793, 1997.
- 7) 伊佐地秀司, 久留宮 隆, 長沼達史, 上本伸二：ホスホリパーゼ A₂ 測定の臨床的意義. 胆と膵, **23** : 469-476, 2002.
- 8) 小川道雄：膵ホスホリパーゼ A₂. 臨床病理レビュー特集第116号 : 135-138, 2001.
- 9) 急性膵炎の診断ガイドライン作成委員会編：エビデンスに基づいた急性膵炎の診療ガイドライン第2版. 金原出版 2007.
- 10) 武田和憲：急性膵炎の診療ガイドラインー重症度判定基準の問題点一. 膵臓, **21** : 495-499, 2006.
- 11) 日本膵臓学会慢性膵炎臨床診断基準 2001 日本膵臓学会膵臓, **16** : 560-561, 2001.
- 12) 膵癌診療ガイドライン作成小委員会編：科学的根拠に基づく膵癌診療ガイドライン 2006年版 金原出版
- 13) Kawaguchi K., Koike M., Tsuruta K., et al.: Lymphoplasmacytic sclerosing pancreatitis with cholangitis : a variant of primary sclerosing cholangitis extensively involving pancreas. Hum. Pathol., **22** : 387-395, 1991.
- 14) Hamano H., Kawa S., Horiuchi A., et al.: High serum IgG 4 concentrations in patients with sclerosing pancreatitis. N. Engl. J. Med., **344** : 732-738, 2001.
- 15) Kawa S., Hamano H.: Clinical features of autoimmune pancreatitis. J. Gastroenterol ; **42** (Suppl XVIII) : p9-14 ; 2007.
- 16) Raina A., Krasinskas A.M., Greer J.B., et al.: Serum Immunoglobulin G. Fraction 4 Levels in Pancreatic Cancer —Elevations Not Associated With Autoimmune Pancreatitis. Arch Pathol Lab Med., **132** : p48-53, 2008.
- 17) 日本膵臓学会 自己免疫性膵炎臨床診断基準 2006 膵臓, **21** : 395-397, 2006.
- 18) 神澤輝実, 桑田剛 他：自己免疫性膵炎と IgG 4 関連硬化性疾患. 胆と膵, **26** : 769-771, 2005.
- 19) Kamisawa T., Okamoto A.: Autoimmune pancreatitis : proposal of IgG 4-related sclerosing disease. J. Gastroenterol, **41** : 613-25, 2006.
- 20) 西森 功, 大西三朗, 大月眞：自己免疫性膵炎の全国調査. 膵臓, **22** : 651-656, 2007.