

IgG4 測定方法と正常値、診断的意義

How to measure serum IgG4 diagnostic and its significance

おか ざき かず いち うち だ かず しげ ふく い ゆ り いけ うら つかさ
 岡 崎 和 一 : 内 田 一 茂 : 福 井 由 理 : 池 浦 司
 Kazuichi OKAZAKI Kazushige UCHIDA Yuri FUKUI Tsukasa IKEURA

はじめに

2001年に自己免疫性腭炎に高率にIgG4血症を認めることが明らかにされて以来¹⁾、近年、IgG4関連疾患が新規疾患として注目されている。しかし、未だその概念や診断・治療法は確立されてはいない。現状では、リンパ球とIgG4陽性形質細胞の著しい浸潤と線維化により、同時性あるいは異時性に全身諸臓器の腫大や結節・肥厚性病変などを認める原因不明の疾患であると考えられている²⁾。Coming Eら³⁾の提唱した多巣性線維硬化症(multifocal fibrosclerosis)との異同は不明であるが、本症である可能性がある。罹患臓器としては腭臓、胆管、涙腺・唾液腺、中枢神経系、甲状腺、肺、肝臓、消化管、腎臓、前立腺、後腹膜腔、大動脈、リンパ節などが知られている。多くの症例では複数臓器に病変が及び全身疾患としての特徴を有するが、単一臓器病変の場合もある。臨床的には各臓器病変により異なった症状を呈し、ステロイドの有効なことが多い²⁾。

主要血液学的所見は、高IgG血症(1800mg/dl以上)や高IgG4血症であり、特にIgGのサブクラスであるIgG4の高値が本症に特徴的であるとされており、全身性IgG4関連硬化性疾患の概念に基づいた診断基準の試案も、厚生労働省のIgG4関連全身性疾患の病態解明と疾患概念確立のための臨床研究班(研究代表者 岡崎和一)から提唱されている³⁾。疾患特異的抗体は確立されていないが、抗腭管抗体、抗Carbonic anhydrase II抗体、抗ラクトフェリン抗体、*H.pylori*のPlasminogen binding protein (PBP)に対する種々の自己抗体が報告されているが⁴⁾、IgG4特異的抗体については未だ十分な検討はな

れていないのが現状である。本稿ではIgG4の測定法とともに、IgG4関連疾患におけるIgG4の診断的意義、病態における意義について述べる。

I. IgG サブクラスと IgG4

IgG4はIgGサブクラスの分画のひとつであるが、蛋白電気分画で β - γ 架橋付近に泳動される(図1)。正常人の血中IgGはIgG1 65%, G2 23%, G3 8%, G4 4%の比率で存在しており、IgG4は最も量が少ない。IgGは種々の抗原(細菌、ウイルス、自己抗原など)に対する抗体を含むが、補体結合性、胎盤通過性、白血球遊走促進、リウマチ因子反応性、食細胞の貪食促進などが異なっており、機能的に差異がある⁵⁾(表1)。IgG1はほとんどのタンパク質/ペプチド抗原に対して最も優位な免疫となる抗体であるが、IgG2は糖抗原に対する抗体に富み、補体結合性は弱いのが特徴であり、またIgG3は補体結合性が強く胎盤通過性が良い。一方、IgG4は胎盤の通過性は良いものの補体を結合しないのが特徴である。この性状の差異はhinge部近傍のH鎖間のdisulfide bondの数の違い(G1, G4:2本, G2:4本, G3:5本)

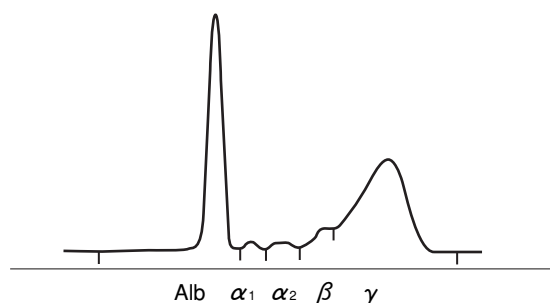


図1 自己免疫性腭炎患者血清の蛋白電気泳動におけるIgG4分画を含む β - γ 架橋

表1 ヒトIgGサブクラス性状の比較

	分布 (%)	電気泳動度	補体結合	胎盤通過	Mφ結合性
IgG1	65	遅い (γ分画)	++	+	++
IgG2	23	遅い (γ分画)	+	±	+
IgG3	8	遅い (γ分画)	++	+	++
IgG4	4	早い (βγ)	-	+	±

という構造上の差異に基づく可能性が考えられている。これらのサブクラスの病態における臨床的意義については上昇する場合よりも、むしろ欠損によりさまざまな呼吸器系の障害を引き起こすことが特徴であり、反復性中耳炎、副鼻腔炎、肺炎、気管支炎、慢性閉塞性気道障害 (COPD)、気管支拡張症、気管支喘息などを伴う⁵⁾。IgG4 欠乏は毛細管拡張性運動失調において IgG2 や IgA 欠乏を伴って起こることがあり、小児期の反復性呼吸器感染症 (ヘモフィルスインフルエンザ B 型、肺炎球菌) が知られている。IgG4 は一部でレアギン様抗体として即時型アレルギーを起こす抗体活性を示すため、喘息、アトピー、天疱瘡、寄生虫疾患などでも上昇する。一方で、アレルゲンと IgE 抗体の反応を阻止する遮断抗体でもあることが知られており、臨床的意義については未だ明らかでない。

II. IgG4 測定法

現在、IgG サブクラス測定法には、免疫比ろう法 (immunonephelometry : NIA) や免疫比濁法 (immunoturbidimetry) などの比濁分析法 (nephelometry)、一元放射状免疫拡散法 (single radial immunodiffusion method : SRID) などの免疫拡散法、inhibition 法などの間接酵素抗体法 (enzyme-linked immunosorbent assay : ELISA) が開発されている。このうち、比濁分析法や免疫拡散法は IgG1 ~ G4 までのサブクラス全体の比率を測定することができ、平成 22 年より保険適応もされた。一方、ELISA 法は比較的簡便で感度も良く、直接 IgG4 のみを定量測定する方法であったが、現在は測定されていない。

それぞれの測定法の原理について述べる。

1. 免疫比ろう法 (immunonephelometry) ・ 免疫比濁法 (immunoturbidimetry)

免疫比ろう法も免疫比濁法も原理的には同じ比濁分析法 (nephelometry) で、抗原 (IgG4) と抗体

(抗 IgG4 抗体) を混合して生じる免疫複合物中の抗体により架橋され巨大な不溶性分子となって析出する。これに一定波長の光を照射すれば産生免疫複合物量に応じた光の散乱が生じる。入射光によって生じた散乱光を一定の角度で測定し、反応物による散乱光を既知濃度の標準物質の散乱光と比較することにより検体中の抗原 (IgG4) の濃度を求める。抗体過剰領域では混濁度は抗原量に比例する。具体的には一定時間反応後の混濁液にレーザービーム (840nm) を当てて、散乱する光を光電管に当てて自動的に読み取る方法であり、短時間で結果が得られるために測定も簡便となっている。欠点は反応系が抗原過剰となったときに混濁が低下して正常値と誤ることがあり、またカイロミクロンなどにより試料が混濁しているときは異常値となることである。国内の主な商業ラボでは BindingSite 社 (イギリス) の IgG サブクラス BS-NIA 試薬 (MBL 社販売) による測定キットが使用されており、現在 IgG4 測定法の主流となっている。

2. ラテックス免疫比濁法

抗体 (抗 IgG4) を吸着させたラテックス粒子に抗原 (IgG4) が加わると凝集を起こす。その際に、ラテックス粒子系より長波長の近赤外線を当てると鋭敏に凝集の有無を透過光の減少により感知できることによるが、実際にこの方法で測定されることは少ない。

3. 一元放射状免疫拡散法 (single radial immunodiffusion method : SRID) 法

抗 IgG 1 ~ 4 の特異抗血清とアガロースゲルと混合して作った平板に丸い穴を開けて、ここに試料血清の一定量を注入し、24 ~ 28 時間室温に放置後、沈降輪が出現するので、その直径を計測することにより算出する。簡便で信頼性のある点が長所であるが、判定に時間がかかり、自動測定化できないことや多検体の測定ができない短所がある。

4. 間接酵素抗体法 (enzyme-linked immunosorbent assay : ELISA)

抗ヒト IgG4 抗体をマイクロタイタープレートに固層化し、被検血清を反応させたのち、2次抗体として酵素 (ペルオキシダーゼ) 標識抗ヒト IgG 抗体で反応後、発色させて吸光度計にて測定する方法であり、感度も高く優れた測定法であるが、臨床的には IgG サブクラス全体の分布を測定することの需要が高く、NIA や SRID 法で測定したサブクラス分画から IgG4 を算出することができるので、コマーシャルラボでは測定できなくなっている。

Ⅲ. 測定値の解釈における留意点

1. 単位

外注検査として測定可能な nephelometry (NIA) 法には SRL (株式会社エス・アール・エル)、BML (株式会社ビー・エム・エル) いずれも基本的には BindingSite 社 (イギリス) の測定キットが使用されている。従来使用されていた単位は mg/L であったが、IgG を含む免疫グロブリン全体の単位が通常 mg/dl で報告されており、無用な混乱を回避するために、最近では mg/dl として報告されるようになった。実際、自己免疫性膵炎の IgG4 値については、換算のないまま mg/L の数値をそのまま異常高値例として報告されている例もみられる。

2. 基準値

ネフェロメトリー法では各社とも BindingSite 社の測定キット (BS-NIA) を用いているが、検索対象や母集団により基準値の設定は微妙に異なる (表 2)。BML 社 (旧大塚アッセイ) では 4 ~ 108mg/dl、MBL 社では 5.3 ~ 115.7mg/dl、SRL では 4.8 ~

105mg/dl を参考基準値としている。SRID 法では、MBC (三菱化学 BCL) 社においては年齢ごとに設定され、成人では 14 歳以上の群に含まれる 11 ~ 157mg/dl とされる。BML (旧大塚アッセイ) では、年齢に関係なく ~ 70mg/dl とされ、ELISA 法 (SRL、現在測定中止) では 6 ~ 140mg/dl に基準値が設定されている。

3. IgG4 関連疾患におけるカットオフ値

IgG4 関連疾患の概念は、そもそも自己免疫性膵炎での IgG4 高値が報告されたことより始まる。その際のカットオフ値は 134mg/dl と設定され、わが国の自己免疫性膵炎の診断基準をはじめ国際的にも広く認められている⁶⁾。厚生労働省の難治性膵疾患調査研究班によれば、NIA または SRID 法による血中 IgG4 は AIP (602.8 ± 609.1 mg/dl, n=147)、非 AIP (52.4 ± 57.2 mg/dl, n=180) と自己免疫性膵炎で有意に高値であることが確認されている (図 2)⁷⁾。

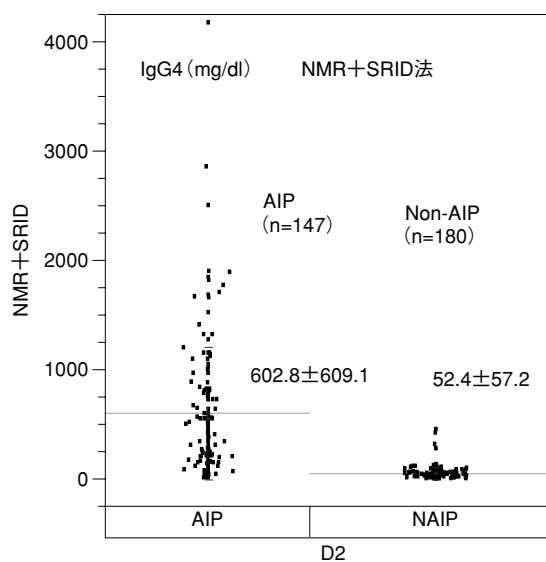


図 2 自己免疫性膵炎と非自己免疫性膵炎の血清 IgG4 値の比較⁷⁾

表 2 ネフェロメトリー (NIA) 法と SRID 法の基準値の比較

測定法	NIA 法			SRID 法		ELISA 法
	BML	MBL	SRL	BML	MBC	SRL 社
測定ラボ						
基準値 (mg/dl)						
IgG1	423 ~ 1080	345.5 ~ 807.4	320 ~ 748	538 ~ 1244	ND	ND
IgG2	265 ~ 931	222.1 ~ 805.3	208 ~ 754	254 ~ 820	ND	ND
IgG3	5 ~ 121	6.7 ~ 89.2	6.6 ~ 88.3	~ 117	ND	ND
IgG4	4 ~ 108	5.3 ~ 115.7	4.8 ~ 105	~ 70	11 ~ 157*	6 ~ 140

*: 14 才以上、BML: ビー・エム・エル、MBL: 医学生物学研究所、SRL: エス・アール・エル、MBC: 三菱化学 BCL

(各社内資料・添付書より)

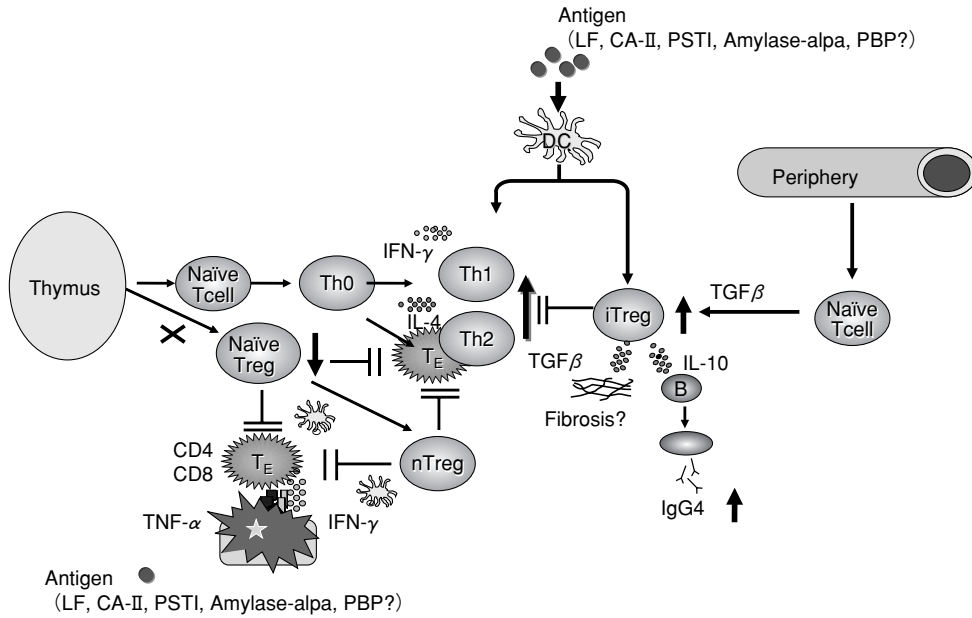


図3 IgG4 関連疾患における病態仮説⁴⁾

また、ROC 曲線から求めたカットオフ値は 128mg/dl であり、現在汎用されているカットオフ値 (134mg/dl) は極めて近い値となっている。このように膵炎患者において IgG4 高値は、自己免疫性膵炎としての診断的価値が高いと考えられるが、他疾患 (アトピー性皮膚炎、天疱瘡、喘息など) にも高値例をしばしば認め、自己免疫性膵炎に必ずしも特異的ではないことに留意すべきである。

4. 病変臓器との関連性

自己免疫性膵炎ではリンパ球、形質細胞を主とする細胞浸潤と線維化が著明であり、lymphoplasmacytic sclerosing pancreatitis (LPSP) とも称される。またリンパ濾胞の形成がみられることがあるが、リンパ球浸潤は T 細胞優位が多く、IgG4 陽性形質細胞浸潤がみられる⁴⁾。これらの IgG4 陽性形質細胞浸潤は膵だけでなく胆管炎、唾液腺炎、後腹膜線維症などの病変部位でも観察され、さらに消化管粘膜にも浸潤しているとの報告がある^{2,4)}。血中の異常高値と同様に IgG4 陽性形質細胞がこれらの臓器病変を惹起するのか、病変部での反応性のものか不明であり、病因や病態における意義は不明であるが、最近の研究では、末梢で誘導される制御性 T 細胞から分泌される IL-10 が、IgG4 へのクラススイッチを促進する可能性が指摘されている⁴⁾ (図 3)。

おわりに

IgG4 の測定法とともに、IgG4 関連疾患における IgG4 の意義について述べた。病因病態における意義は不明であり、今後の研究が期待される。

文 献

- 1) Hamano H, Kawa S, Horiuchi A, et al. High serum IgG4 concentrations in patients with sclerosing pancreatitis. *N Engl J Med.* **344** (10): 732-738, 2001.
- 2) 岡崎和一、他. IgG4 関連全身性疾患の診断法に関する研究 平成 22 年度厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服事業 IgG4 関連全身性疾患の病態解明と疾患概念確立のための臨床研究報告書 13-18, 2011
- 3) Comings DE, et al. (1967) *Ann Intern Med* Familial multifocal fibrosclerosis. **66** : 884-892.
- 4) Okazaki K, Uchida K, Miyoshi H, et al. Recent Concepts of Autoimmune Pancreatitis and IgG4-Related Disease. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2010 Dec 18. [Epub ahead of print]
- 5) 菊池浩吉、上出利光 編. 医科免疫学 5 版 5 章 免疫グロブリン 111-134 南江堂、2001.
- 6) 厚生労働省難治性膵疾患調査研究班・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.
- 7) 岡崎和一ほか、自己免疫性膵炎の病態解明と診断基準の指針に関する研究 平成 16 年度厚生労働省難治性膵疾患調査研究班報告書 (研究代表者 大槻 眞)