

尿中トリプシノーゲン2

Urinary trypsinogen-2

まさ むね あつし
 正 宗 淳
 Atsushi MASAMUNE

はじめに

急性膵炎は、アルコールや胆石をはじめとする種々の原因により、膵臓内で膵消化酵素の異所性・無秩序な活性化が起こり、膵臓の自己消化に至る急性炎症である。軽症例は数日の保存的加療で後遺症も残さず治癒するが、一部の症例では膵臓への感染や全身への炎症波及が起こり、重症化し致命的となる。急性膵炎は代表的な急性腹痛症であり、夜間・休日を問わず、消化器病専門医のみならず一般の開業医まで、多くの医師が遭遇する可能性が高い。急性膵炎診断において、膵特異性の高い血中膵型アミラーゼや血中リパーゼの測定が推奨されているが、一般の開業医でこれらの測定を迅速に行うことは容易ではない。このたび、尿中トリプシノーゲン2 (UT-2) 迅速検査が保険収載され、2021年1月から発売となった。本稿では UT-2 迅速検査について、急性膵炎とあわせて概説する。

I. わが国における急性膵炎の現状

2016年の受療患者を対象とした全国疫学調査¹⁾によると、わが国の急性膵炎年間受療患者数は78,500人、人口10万人あたり61.8人と推計されている。前回、2011年全国調査²⁾における推計年間受療患者数63,080人に比べて約25%の増加であった。初発症状は92.1%の症例で腹痛であり、以下、嘔吐(27.0%)、発熱(16.9%)と続く。男女比は2.0、平均発症年齢は男性59.9歳、女性66.5歳であり、男性では60歳代が、女性では80歳代が最も患者数が多

い年齢層である。急性膵炎の成因には性差を認める。男女合わせた全体の成因では、アルコール性が最も多く32.6%を占め、次いで胆石性(25.8%)、特発性(19.1%)であった。男性ではアルコール性(42.8%)が最多で、次いで胆石性が19.8%、特発性が16.2%を占めていたのに対し、女性では胆石性が37.7%と最も多く、次いで特発性(24.8%)、アルコール性(12.0%)の順であった。このように、男性はアルコール性が多く、女性は胆石性が多い。さらに急性膵炎の成因には年代別の特徴がある。アルコール摂取の少ない10代は特発性が多く、20～50代ではアルコール性の頻度が高くなる。そして胆石性の頻度は加齢とともに増加する。

急性膵炎は、厚生労働省難治性膵疾患に関する調査研究班が、2008年に策定した重症度判定基準に基づき、重症と軽症に分類される。すなわち、① Base excess ≤ -3 mEq またはショック、② PaO₂ ≤ 60 mmHg (room air) または呼吸不全、③ BUN ≥ 40 mg/dl (または Cr ≥ 2.0 mg/dl) または乏尿、④ LDH \geq 基準値上限の2倍、⑤ 血小板 ≤ 10 万/mm³、⑥ 総 Ca 値 ≤ 7.5 mg/dl、⑦ CRP ≥ 15 mg/dl、⑧ SIRS 診断基準における陽性項目数 ≥ 3 、⑨ 年齢 ≥ 70 歳、からなる9項目の予後因子中3項目以上を満たす場合、あるいは造影CTにおける膵臓の造影不良域と炎症の範囲を組み合わせ判断するCTグレードで2点以上の場合に、重症と判定する。2016年全国調査では、23.6%が重症に、残り76.4%が軽症に分類された。急性膵炎全体の致命率は1.8%、重症膵炎では6.1%であり、前回2011年調査の10.1%に比べて重症膵炎の致命率は40%の改善がみられた。一方、重症例のうち12.6%の症例では予後

因子と造影 CT グレードの両方を満たす最重症であり、その致命率は 19.1%と依然として高かった。

II. 急性膵炎の診断

わが国では、急性膵炎の診断は厚生労働省難治性膵疾患に関する調査研究班が 2008 年に策定した診断基準(表 1)³⁾に基づき行われる。すなわち、①上腹部に急性腹痛発作と圧痛がある、②血中または尿中に膵酵素の上昇がある、③超音波、CT または MRI で、膵に急性膵炎に伴う異常所見がある、の 3 項目中 2 項目以上を満たし、他の膵疾患および急性腹症を除外したものを急性膵炎と診断するものである。膵酵素は膵特異性の高いもの(膵アミラーゼ、リパーゼなど)を測定することが望ましいとされ、急性膵炎診療ガイドライン 2015⁴⁾においては、血中リパーゼの測定が推奨され、血中リパーゼの測定が困難な場合には、血中アミラーゼ(膵アミラーゼ)の測定を行うとされている。

急性膵炎診療においては、発症後 48 時間以内とされるゴールデンタイムのうちに診断をし、重症化予測をし、場合により高次医療施設に転送することが重要である。すなわち、早期診断、早期治療が患者の予後を左右すると言っても過言ではない。血中アミラーゼ値を緊急で測定することが可能な医療機関は多いものの、血中リパーゼや膵アミラーゼを常時測定し、結果を判定できる施設では限定されている。発症後 48 時間以内に診断された急性膵炎の割合は、2003 年全国調査では 84%、2007 年では 88.1%、2011 年では 91.5%と増加しているが、依然として 1 割弱の症例では 48 時間以内に診断されていない⁵⁾。腹痛を訴えて受診した患者のうち急性膵炎の割合は 5%との報告⁶⁾もあり、簡便、迅速、か

つ特異性の高い検査法が求められていた。

III. UT-2 迅速検査とは

急性膵炎の本態は、トリプシンをはじめとする膵消化酵素の異所性活性化に伴う膵の自己消化とされる。トリプシンは前酵素であるトリプシノーゲンとして、膵腺房細胞で合成、膵管から十二指腸内へ分泌され、エンテロキナーゼによって活性化されトリプシンとなる。

ヒト膵液中には 3 種類のトリプシノーゲンが存在し、その等電位点に基づき、カチオニック(陽イオン性)トリプシノーゲン(トリプシノーゲン 1)、アニオニック(陰イオン性)トリプシノーゲン(トリプシノーゲン 2)、メソトリプシノーゲン(トリプシノーゲン 3)に分類される⁷⁾。カチオニックトリプシノーゲンがトリプシノーゲン全体の約 2/3、アニオニックトリプシノーゲンが約 1/3 を占め、両者が主要な膵トリプシノーゲンである。

急性膵炎では膵腺房細胞障害に伴い、トリプシノーゲン 1、2 ともに発症早期から血中へ逸脱するが、トリプシノーゲン 2 の上昇が、より顕著とされる⁸⁾。さらに、トリプシノーゲン 1 は、尿細管での再吸収率が高く、尿中濃度はあまり上昇しないが、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。トリプシノーゲン 2 は、一般的な総アミラーゼと比べて膵特異性が高く、血中よりもむしろ尿中で高値を示し、しかも発症早期から長期間高値が持続するため、急性膵炎の診断マーカーとして有用であることが知られていた⁹⁾。海外では免疫クロトグラフィー法を応用した試験紙状のスティックを用い、UT-2 を約 5 分で判定可能な迅速検査が普及し、すでにメタ解析も報告されている

表 1 急性膵炎の診断基準
(厚生労働省難治性膵疾患に関する調査研究班 2008 年)

1. 上腹部に急性腹痛発作と圧痛がある 2. 血中または尿中に膵酵素の上昇がある 3. 超音波, CT または MRI で, 膵に急性膵炎に伴う異常所見がある
<ul style="list-style-type: none"> ・上記 3 項目中 2 項目以上を満たし, 他の膵疾患および急性腹症を除外したものを急性膵炎と診断する。ただし, 慢性膵炎の急性増悪は急性膵炎に含める。 ・注: 膵酵素は膵特異性の高いもの(膵アミラーゼ, リパーゼなど)を測定することが望ましい。

(文献 3) より引用)

(表2)¹⁰⁾。UT-2と血中アミラーゼ測定を比較した10研究のメタ解析では、急性膵炎診断におけるUT-2の感度、特異度はそれぞれ80%、92%であったのに対し、血中アミラーゼでは感度78%、特異度93%であった。同様にUT-2と血中リパーゼを比較した9研究のメタ解析では、UT-2の感度、特異度はそれぞれ77%、91%であったのに対し、血中リパーゼは感度81%、特異度96%と、UT-2が血中アミラーゼやリパーゼと遜色ない急性膵炎診断能を有していることが示されている。

一方、わが国においても、UT-2に関する全国多施設共同研究が2回行われている。2007年から2009年にかけて日本腹部救急医学会が主体となり行われた、「急性膵炎の診断における尿中トリプシノーゲン2の有用性に関する多施設共同臨床研究」¹¹⁾では、急性膵炎156例、他疾患256例の計412例の腹痛患者におけるUT-2の急性膵炎診断能が検討された。UT-2による急性膵炎診断能は感度68.6%、特異度87.1%であり、血中アミラーゼ値(>正常上限3倍)における感度69.9%、特異度96.4%、血中リパーゼ(>正常上限3倍)における感度84.0%、特異度96.8%と比べて遜色なかった。さらに、2009年から2012年にかけて厚生労働省難治性膵疾患に関する調査研究班による多施設共同研究「急性膵炎における尿中trypsinogen2および尿中TAP測定の多施設検討」¹²⁾が行われ、高い感度と陽性的中率といった急性膵炎診断における有用性が示されている。

わが国において、UT-2迅速検査は2007年に薬事承認を受けるも、保険収載については事業化できる保険点数が得られず、発売に至らなかった¹³⁾。その後日本消化器病学会、日本膵臓学会などから、早

期導入を要望する医療機器等に関する要望書の提出といった継続的な取り組みが続けられた。そして2020年11月に、保険点数105点で保険収載され、2021年1月よりニプロ社から発売開始(商品名: APチェック[®])となった。

IV. UT-2 迅速検査の実際と有用性が期待される場面は？

今回市販されたUT-2迅速検査は、尿中のトリプシノーゲン2を迅速かつ簡易な操作により、全体でも約10分で目視判定により検出可能な補助診断キットである。検体中のトリプシノーゲン2は、検査スティックに含まれるブルーラテックス標識マウス由来抗ヒトトリプシノーゲン2モノクローナル抗体(標識抗体)と反応し抗原抗体複合体を形成する。この抗原抗体複合体は毛細管現象により検査スティック中を移動し、テストラインに固定された標識抗体とは異なるエピトープを認識する抗ヒトトリプシノーゲン2モノクローナル抗体に捕捉され、青色のラインを形成することで、判定される¹⁴⁾。

UT-2迅速検査は、静脈採血を要しない、検査に要する時間が短時間である、血中膵酵素による診断能とほぼ同等などの点から、血液検査を実施できない医療機関や、迅速に検査結果を判定することが困難な一般開業医などにおいて、他の腹部救急疾患との鑑別や急性膵炎診断の迅速化に、さらに患者に苦痛を与えず採取可能な尿を検体とすることから、小児の急性膵炎の診断にも有用性が期待される。急性膵炎は入院加療が原則であることから、UT-2検査により急性膵炎と診断した場合には、速やかに入院

表2 急性膵炎診断能における膵酵素評価の比較

	研究数 (n)	感度	特異度	AUC	診断オッズ比 (95%信頼区間)
尿中トリプシノーゲン2 vs 血清アミラーゼ					
尿中トリプシノーゲン-2	10	80%	92%	0.96	56.41 (24.00~132.57)
血清アミラーゼ	10	78%	93%	0.94	44.22 (31.64~61.82)
尿中トリプシノーゲン2 vs 血清リパーゼ					
尿中トリプシノーゲン-2	9	77%	91%	0.95	43.54 (19.74~96.00)
血清リパーゼ	9	81%	96%	0.96	84.13 (40.34~175.49)

(文献10)をもとに著者作成)

加療が可能な医療施設に紹介が必要となる。なお、本検査を実施するに当たっては、急性膵炎を疑う医学的根拠について、診療報酬明細書の摘要欄に記載すること、また本検査と血中膵酵素測定を合わせて実施した場合には、いずれか主たるもののみ算定可能であることは、留意すべき点である。

おわりに

急性膵炎診療ガイドライン 2015 では、「急性膵炎の診断に、尿中トリプシノーゲン 2 簡易試験紙検査は有用か?」という CQ に対して、「尿中トリプシノーゲン 2 簡易試験紙検査は、急性膵炎の診断の低侵襲化、迅速化に有用となる可能性がある。しかし、市販されておらず現時点では推奨度を提示できない。」とあり、エビデンスレベル B にも関わらず推奨度はついていない。今回の販売開始により、UT-2 迅速検査が実地臨床の場、特にこれまで早期診断が困難であった一般開業医などに普及することが予想される。UT-2 検査が、急性膵炎の早期診断のすそ野を広げ、早期治療による致命率改善に寄与することを期待して、稿を終えたい。

文 献

- Masamune A, Kikuta K, Hamada S, et al. Clinical practice of acute pancreatitis in Japan: An analysis of nationwide epidemiological survey in 2016. *Pancreatol.* 2020; **20** (4): 629-636.
- Hamada S, Masamune A, Kikuta K, et al. Nationwide epidemiological survey of acute pancreatitis in Japan. *Pancreas.* 2014; **43** (8): 1244-1248.
- 武田和憲, 大槻 眞, 北川元二, ほか. 急性膵炎の診断基準・重症度判定基準最終改訂案. 厚生労働科学研究補助金難治性疾患克服研究事業 難治性膵疾患に関する調査研究 平成17年度総括・分担研究報告書. 27-34, 2006.
- 急性膵炎診療ガイドライン 2015. 急性膵炎診療ガイドライン 2015改訂出版委員会, 編. 金原出版, 2015.
- Hamada S, Masamune A, Shimosegawa T. Transition of early-phase treatment for acute pancreatitis: An analysis of nationwide epidemiological survey. *World J Gastroenterol.* 2017; **23** (16): 2826-2831.
- 大槻 眞, 木原康之. 腹痛患者における急性膵炎の頻度. 厚生労働省難治性疾患克服事業 難治性膵疾患に関する調査研究班 平成14年度研究報告書. 21-25, 2003.
- Kukor Z, Tóth M, Sahin-Tóth M. Human anionic trypsinogen: properties of autocatalytic activation and degradation and implications in pancreatic diseases. *Eur J Biochem.* 2003; **270** (9): 2047-2058.
- Itkonen O, Koivunen E, Hurme M, et al. Time-resolved immunofluorometric assays for trypsinogen-1 and 2 in serum reveal preferential elevation of trypsinogen-2 in pancreatitis. *J Lab Clin Med.* 1990; **115** (6): 712-718.
- Kemppainen EA, Hedström JI, Puolakkainen PA, et al. Rapid measurement of urinary trypsinogen-2 as a screening test for acute pancreatitis. *N Engl J Med.* 1997; **336** (25): 1788-1793.
- Jin T, Huang W, Jiang K, et al. Urinary trypsinogen-2 for diagnosing acute pancreatitis: a meta-analysis. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int.* 2013; **12** (4): 355-362.
- Mayumi T, Inui K, Maetani I, et al. Validity of the urinary trypsinogen-2 test in the diagnosis of acute pancreatitis. *Pancreas* 2012; **41** (6): 869-875.
- Yasuda H, Kataoka K, Takeyama Y, et al. Usefulness of urinary trypsinogen-2 and trypsinogen activation peptide in acute pancreatitis: A multicenter study in Japan. *World J Gastroenterol* 2019; **25** (1): 107-117.
- 保田宏明, 十亀義生, 阪上順一, ほか. 尿中トリプシノーゲン 2 による急性膵炎診断 ー多施設共同臨床研究をふまえてー. *肝胆膵* 2021; **82** (1): 51-57.
- 独)医薬品医療機器総合機構, 「トリプシノーゲン 2 キット APチェック[®] 添付文書 2020年11月作成 (第1版)」 https://www.info.pmda.go.jp/downfiles/ivd/PDF/530100_21900AMY00012000_A_01_01.pdf