電気泳動検査が発見の端緒となった自己免疫性膵炎の診断基準

菅野光俊¹・上原 剛²・石嶺南生¹・宇佐美陽子¹・川崎健治¹・濱野英明³・本田孝行²

¹ 信州大学医学部附属病院臨床検査部

² 信州大学医学部病態解析診断学

³ 信州大学医学部附属病院医療情報部

(受付 2015 年 3 月 31 日, 受理 2015 年 7 月 28 日)

SUMMARY

Serum protein electrophoresis is a useful test for the clinical detection of M-proteins that indicate qualitative serum protein abnormalities as well as changes in pathological conditions based on quantitative changes in five fractions.

The results of routine laboratory work led us to report on a pattern of IgG4 concentration increase based on the discovery of specific β - γ bridging that demonstrated characteristic elevation at the first- γ position (unlike normal β - γ bridging). Furthermore, the routine work assisted in the discovery of autoimmune pancreatitis as an IgG4-related disease. Subsequently, in the year 2006, elevated serum IgG4 level (≥ 135 mg/dL) was adopted as a clinical diagnostic criteria for autoimmune pancreatitis, and serum IgG4 measurements were accepted for coverage by insurance. In this study, we introduce a typical case of IgG4-related disease and commented about the diagnostic criteria.

Key words: IgG4, autoimmune pancreatitis (AIP), IgG4-related disease (IgG4-RD), protein electrophoresis, International consensus diagnostic criteria (ICDC)

はじめに

血清蛋白分画検査は、血清蛋白の質的異常を示す M 蛋白の検出や、各分画の量的変化を捉えることにより病態変化を知る事が出来るため臨床上有用な検査である。血清蛋白分画検査は、セルロースアセテート膜やアガロース膜電気泳動法が広く用いられており、アルブミンおよび α_1 , α_2 , β , γ の各グロブリンの分画比と波形の形状により病態把握を行う。基本的な病態パターンとして、急性炎症型、慢性炎症型、慢性肝障害型、ネフローゼ型、蛋白不足型、M 蛋白型等がある¹⁾ (Fig. 1)。

我々はこの検査がきっかけとなり新しい疾患概念が提唱された事例を経験したので報告する。

1. 血清蛋白異常分画報告書

当検査部では血清蛋白分画検査において異常分画パターンが認められた場合、「血清蛋白異常分画報告書」として臨床医へ報告を行っている。その中に、慢性肝障害や肝不全時に認められる通常の β - γ bridging とは異なり、ファースト γ 位の上昇パターンを示す特異な β - γ bridging 様を示す複数の患者が存在することを見出していた。それら患者が共通して IgG 高値であること、ピーク位置がファースト γ 位であることから、IgG サブクラスのうち IgG4 高値を疑い、IgG サブクラスの免疫固定法で確認を行い (Fig. 2), IgG4 増加パターンとして報告を行っていた (Fig. 3)。

ある臨床医が自己免疫性膵炎 (Autoimmune pancreatitis: AIP) 患者でこの異常報告書が高頻度に返却されている事に気づき、AIP 患者血清中の IgG4 測定を行い、2001 年に

Diagnostic criteria for autoimmune pancreatitis protein electrophoresis became the beginning of discovery

Mitsutoshi Sugano¹, Takeshi Uehara², Nau Ishimine¹, Yoko Usami¹, Kenji Kawasaki¹, Hideaki Hamano³, Takayuki Honda²

¹ Department of Laboratory Medicine, Shinshu University Hospital; ²Department of Laboratory Medicine, Shinshu University school of Medicine; and ³Department of Medical Informatics, Shinshu University Hospital

* Corresponding author: Takeshi Uehara; Department of Laboratory Medicine, Shinshu University school of Medicine, 3-1-1 Asahi, Matsumoto, Nagano 390-8621, Japan

E-mail: tuehara@shinshu-u.ac.jp

第65回日本電気泳動学会総会・シンポジウムII

Fig. 1. The basic pathology pattern of serum protein fractions.

Fig. 2. Immunofixation of IgG subclasses.

AIP では血清 IgG4 の上昇を高率に認めるとの報告が信大病院の濱野からされた²⁾ (Fig. 4) (Fig. 4 中の sclerosing pancreatitis は、AIP と同一である)。

2. 自己免疫性膵炎

この疾患は、1961 年に Sarles H らが自己免疫関与を疑う膵炎を報告したのが最初とされている³⁾。その後本邦から有用な報告が数多くなされている。1978 年に中野らにより、この特殊な膵炎でステロイド治療著効例の報告⁴⁾、1991 年に川口らが病理組織学的な特徴である、リンパ球・形質細胞の浸潤を伴う著明な線維化と、特徴的な閉塞性静脈炎の所見の報告⁵⁾、1992 年に土岐らにより「びまん性膵管狭細型慢性膵炎」として報告された⁶⁾。その後 1995 年に吉田らにより、本病態は高 γ グロブリン血症、各種自己抗体が陽性、リンパ球・形質細胞の膵病変局所への浸潤、ステロイド治療に反応することから、

Fig. 3. Abnormal pattern report of serum protein fractions.

AIP と呼称されるようになり疾患概念が提唱された⁷⁾。そして 2001 年に濱野らにより血清 IgG4 高値が報告され²⁾、2002 年に世界で初めて AIP の診断基準が日本膵臓学会か

ら発表され、疾患概念として確立した。4年後にAIP診断基準2006が発表され、血清学的所見として高IgG4血症が追加された。「自己免疫性膵炎臨床診断基準2011」でも変わらず診断項目とされている⁸⁾(Table 1)。また、AIPとの鑑別が重要な疾患である膵癌との鑑別におけるIgG4の感度、特異度、正確度は、86%、96%、91%と非常に良好で、疾患活動性の指標としても有用である⁹⁾。

3. IgG4 関連疾患

AIPには硬化性唾液腺炎、硬化性胆管炎、前立腺炎¹⁰⁾など多彩な膵外病変を認める。これらは当初他疾患との合併と理解されていたが、AIPと同様の病変がそれぞれの臓器に存在していると考えられるようになり、IgG4関連全身性疾患と認識され「IgG4関連疾患包括診断基準2011」が発表されるに至った¹¹⁾。IgG4関連疾患はIgG4が関連す

る全身性疾患で、以下の臨床的特徴を有する病態である。

- ①病変が全身に分布する
- ②画像所見として腫大、結節、壁肥厚を呈する
- ③血中IgG4値が通常135 mg/dL以上
- ④病変局所にリンパ球形質細胞浸潤とIgG4陽性形質細胞浸潤を認める
- ⑤ステロイド治療に良好に反応する
- ⑥複数のIgG4関連疾患の合併を同時に認めることが多い

おわりに

血清蛋白分画検査の泳動パターン解析により、通常の β - γ bridgingとは異なるファースト γ 位の上昇パターンを複数患者で見出し、その上昇原因としてIgG4高値の可能性について臨床医に報告を行った。この複数の血清蛋白異常分画報告書がきっかけとなりAIP患者では、健常人に比べ血清IgG4が高値であることが発見された。

血清蛋白分画検査の注意深い観察をきっかけに、血清高IgG4血症がAIP診断基準の一つとして採用され、その後臨床的有用性が認められ血清IgG4測定が保険収載された。また、IgG4関連疾患という疾患概念が作られるに至った貴重な事例であった。

電気泳動検査は、このような新知見を得られる可能性が秘められた非常に重要な検査であることを意識し、関連臨床検査データを含めた解析を日々行っていく必要がある。

文 献

- 1) 藤田清貴. 臨床検査で遭遇する異常蛋白質 基礎から発見・解析法まで(第1版). 東京: 医歯薬出版;

Fig. 4. Serum IgG subclass concentrations of normal subjects and patients with sclerosing pancreatitis.

Table 1. Clinical diagnostic criteria for autoimmune pancreatitis in 2011 by Japan Pancreas Society.

【Diagnostic criteria】	
A. Diagnostic items	
I. Enlargement of the pancreas:	
a. Diffuse enlargement	
b. Segmental/focal enlargement	
II. ERP (Endoscopic Retrograde Pancreatography) shows irregular narrowing of the main pancreatic duct	
III. Serological findings	
Elevated levels of serum IgG4 (≥ 135 mg/dl)	
IV. Pathological findings: among ①～④ listed below,	
a. three or more are observed	
b. two are observed	
① Prominent infiltration of lymphocytes and plasmacytes and fibrosis	
② More than 10 IgG4—positive plasmacytes per high-power microscope field	
③ Storiform fibrosis	
④ Obliterative phlebitis	
V. Extra—pancreatic lesions: sclerosing cholangitis, sclerosing dacryoadenitis/sialoadenitis, retroperitoneal fibrosis	
a. Clinical lesions	
Extra-pancreatic sclerosing cholangitis, sclerosing dacryoadenitis/sialoadenitis (Mikulicz disease), or retroperitoneal fibrosis can be diagnosed with clinical and image findings.	
b. Pathological lesions	
Pathological examination shows characteristic features of sclerosing cholangitis, sclerosing dacryoadenitis/sialoadenitis, or retroperitoneal fibrosis.	

- 2010.13–16.
- 2) Hamano H, Kawa S, Horiuchi A, Unno H, Furuya N, Akamatsu T, Fukushima M, Nikaidou T, Nakayama K, Usuda N, Kiyosawa K. High serum IgG4 concentrations in patients with sclerosing pancreatitis. *N Engl J Med*. 2001;344:732–738.
 - 3) Sarles H, Sarles JC, Muratore R, Guieu C. Chronic inflammatory sclerosis of the pancreas—an autonomous pancreatic disease? *Am J Dig Dis*. 1961;6:688–698.
 - 4) Nakano S, Takeda I, Kitamura K, Watahiki H, Iinuma Y, Takenaka M. Vanishing tumor of the abdomen inpatient with Sjögren's syndrome. *Digestive Disease*. 1978;23:75S–79S.
 - 5) Kawaguchi K, Koike M, Tsuruta K, Okamoto A, Tabata I, Fujita N. Lymphoplasmacytic sclerosing pancreatitis with cholangitis: a variant of primary sclerosing cholangitis extensively involving pancreas. *Hum Pathol*. 1991;22:387–395.
 - 6) Toki F, Kozu T, Oi I, Nakasako T, Suzuki M, Hanyu F. An unusual type of chronic pancreatitis showing diffuse irregular narrowing of the entire main pancreatic duct on ERCP—A report of four cases [abstract]. *Endoscopy*. 1992;24:640.
 - 7) Yoshida K, Toki F, Takeuchi T, Watanabe S, Shiratori K, Hayashi N. Chronic pancreatitis caused by an autoimmune abnormality. Proposal of the concept of autoimmune pancreatitis. *Dig Dis Sci*. 1995;40:1561–1568.
 - 8) 日本膵臓学会・厚生労働省難治性膵疾患に関する調査研究班. 報告自己免疫性膵炎臨床診断基準 2011. 膵臓. 2012;27:17–25.
 - 9) 日本膵臓学会・厚生労働省難治性膵疾患に関する調査研究班. 自己免疫性膵炎診療ガイドライン 2013. 膵臓. 2013;28:715–783.
 - 10) Uehara T, Hamano H, Kawakami M, Koyama M, Kawa S, Sano K, Honda T, Oki K, Ota H. Autoimmune pancreatitis-associated prostatitis: Distinct clinicopathological entity. *Pathol Int*. 2008;58:118–125.
 - 11) IgG4 関連全身硬化性疾患の診断法の確立と治療方法の開発に関する研究班, 新規疾患, IgG4 関連多臓器リンパ増殖性疾患 (IgG4 + MOLPS) の確立のための研究班. IgG4 関連疾患包括診断基準 2011. 日本内科学会雑誌. 2012;101:795–804.