<症例報告>

ALP 結合性免疫グロブリンの出現を認めた
原発性胆汁性肝硬変の1例

関根 裕子 池田 隆明 松本 智子
岡田英理子 渡辺 秀樹 村上 武司
山岡 一昭 星野 裕治¹⁾ 渡辺 守²⁾

要 旨：症例は原発性胆汁性肝硬変(Scheuer IV期)で通院中の65歳女性。800 U/l 前後で安定していた血清 ALP が入院9 カ月前より急速に増加し、全身倦怠感が増強したため精査治療目的で入院した。入院時検査成績では、ALP が3066 U/l と著明に高値を示し、T. Bil の上昇、Albumin, T. chol の低下およびアンモニアの上昇などより肝不全の進行が考えられた。ポリアクリルアミドゲル電気泳動法による ALP アイソザイムの検討で免疫複合型 ALP の存在が考えられ、免疫電気向流法による解析で ALP 結合性 IgG の存在が明らかとなった。その後、肝不全症状は急速に進行し肝性昏睡にて死亡した。本症例では ALP 結合性免疫グロブリンが原発性胆汁性肝硬変に認められたこと、およびその出現時期と肝不全症状の進行が一致しており示唆に富む症例と考えられた。

索引用語： ALP 結合性免疫グロブリン 原発性胆汁性肝硬変

はじめに

ALP 結合性免疫グロブリンの存在は、1975年に Nagamine らにより初めて見出され¹⁾、特に潰瘍性大腸炎でその出現率が高いことが報告されている²⁾。その後、自己免疫機序を背景にして出現している可能性が示された³⁾が、いまだ出現機序や臨床的な意義についての検討は不十分な状態にある。今回、病態の悪化に一致して ALP 結合性免疫グロブリンの出現をみた Scheuer IV期の原発性胆汁性肝硬変(PBC)の1症例を経験した。PBC では ALP 結合性免疫グロブリンの出現例の報告はなく、また、病態の悪化と ALP 結合性免疫グロブリンの出現時期が一致するなど、酵素結合性免疫グロブリンの出現機序や臨床的意義を考える上で示唆に富む症例と考え、若干の文献的考察を加

え報告する。

症 例

症例：65歳、女性、主婦。

主訴：全身倦怠感。

既往歴：1987年に子宮筋腫にて手術。飲酒歴、喫煙歴、輸血歴なし。

家族歴：特記すべきことなし。

現病歴：1987年12月よりPBCにて当科通院中(1987年の肝生検ではScheuer III期と診断)。1998年5月には肝性脳症にて、また9月には肝性の胸・腹水、下腿浮腫のコントロール目的にて入院。1999年8月頃より血清ALPの増加傾向が認められ、2000年3月頃より全身倦怠感が増強したため4月1日に精査治療目的にて入院した。

A case of primary biliary cirrhosis associated with alkaline phosphatase binding immunoglobulin

Yuko SEKINE, Takaaki IKEDA, Tomoko MATSUMOTO, Eriko OKADA, Hideki WATANABE, Takeshi MURAKAMI, Kazuaki YAMAOKA, Yuji HOSHINO¹⁾, Mamoru WATANABE²⁾

¹⁾Department of Internal Medicine, Yokosuka Kyosai Hospital

²⁾Department of Gastroenterology and Hepatology, Tokyo Medical and Dental University

¹⁾横須賀共済病院内科

²⁾東京医科歯科大学消化器内科

<受付日2001年4月11日>

表1 初回入院時検査成績

血算; WBC	4100/ μ l	TTT	28.1 Unit
RBC	456 $\times 10^4$ / μ l	ZTT	30.4 Unit
Hb	12.2 g/dl	BUN	13 mg/dl
Hct	38.5%	Cr	0.9 mg/dl
Plt	8.0 $\times 10^4$ / μ l	T. chol	235 mg/dl
生化; GOT	118 U/l		
GPT	67 U/l	凝固; PT	12.3秒(91%)
LDH	239 U/l	APTT	30.5秒
ALP	1448 U/l		
γ -GTP	899 U/l	血清; HBsAg	(-)
T. Bil	1.1 mg/dl	IgG	3380 mg/dl
D. Bil	0.5 mg/dl	IgA	438 mg/dl
ChE	6246 U/l	IgM	257 mg/dl
T. P	9.2 g/dl	ANA	$\times 40$
(Alb 48.9%, α_1 -gl 5.4%, α_2 -gl 7.5%, β -gl 10.1%, γ -gl 28.1%)		AMA	$\times 40$
		ICG	12.2%

入院時身体所見：身長 147 cm，体重 65.5 kg，体温 36.8°C，血圧 136/76 mmHg，意識：清明、結膜：貧血なし，黄疸を認める。胸部：心雑音なし，呼吸音正常。腹部：肝・脾・腎は触知しない。腹水なし。前胸部にくも状血管腫を認める。四肢：手掌紅斑，下腿浮腫を認める。神経学的異常を認めない。

初回(1987年)入院時検査成績(表1)：血清 ALP(基準値：260～465 U/l)， γ -GTP などの胆道系酵素が上昇しており， γ -グロブリンや IgM が増加していた。また，抗ミトコンドリア抗体が陽性であった。以上の検査成績より PBC を疑い肝生検を施行した。肝生検組織(図1)では，門脈域に慢性非化膿性破壊性胆管炎を伴う線維性の拡大が認められ，Scheuer III期の PBC と診断し，その後ウルソデオキシコール酸 600 mg/日による治療を開始した。

今回入院時検査成績(表2)：入院9カ月前まで 800 U/l 以下で安定していた ALP は 3066 U/l にまで増加しており，T. Bil は 3.4 mg/dl と上昇，Albumin，T. chol の低下を認め，アンモニア(基準値：11～42 μ mol/l)は 50 μ mol/l と高値であった。AFP は 10 ng/ml 未満であった。セルロースアセテート膜による ALP アイソザイムの解析では，ALP₅ が 94.2% と著明に増加しており，ALP-anomaly の存在が考えられた。腹部 CT スキャンでは，肝細胞癌は認められなかった。

ポリアクリルアミドゲル電気泳動法による ALP アイソザイム(図2)：肝型・骨型以外に，小腸型よりさ

図1 肝生検組織所見：小葉間胆管には慢性非化膿性破壊性胆管炎と考えられる内腔拡大，胆管上皮の多層化，変性および上皮層内のリンパ球浸潤が認められる。線維性に拡大した門脈域への炎症性細胞浸潤は軽度である。(HE染色 $\times 200$)

らに陰極側に泳動されるバンドが認められ，免疫複合型 ALP の存在が考えられた。56°C10分の加熱処理にて耐熱性の胎盤型 ALP の存在を確認したが，肝型・骨型の間に泳動される胎盤型 ALP は認められなかった。

免疫電気泳動法による ALP 結合性免疫グロブリンの解析(図3)：患者血清，各種抗血清(抗 IgA，抗 IgM，抗 IgG，抗 κ ，抗 λ)をセロゲル上に塗布し電気泳動を行った。その後，酵素染色により ALP 結合性免疫グロブリンを解析した。本症例の ALP は，抗

表 2 今回入院時検査成績

血算；WBC	5500/ μ l	Cr	0.61 mg/dl
RBC	391 $\times$ 10 ⁴ / μ l	T. chol	87 mg/dl
Hb	10.2 g/dl	NH ₃	50 μ mol/l
Hct	32.6%		
Plt	3.8 $\times$ 10 ⁴ / μ l	凝固；PT	20.5秒(50%)
		APTT	42.5秒
生化；GOT	74 U/l	血清；HBsAg(-),	anti-HCV(-)
GPT	51 U/l	IgG	3838 mg/dl
LDH	701 U/l	IgA	1110 mg/dl
ALP	3066 U/l	IgM	95 mg/dl
γ -GTP	35 U/l	ANA	$\times$ 640
T. Bil	3.4 mg/dl	AMA	(-)
D. Bil	2.0 mg/dl	AFP	<10 ng/ml
ChE	1658 U/l	PIVKA-II	77 mAU/ml
T. P	8.0 g/dl		
(Alb 32.5%, α_1 -gl 2.5%, α_2 -gl 3.7			
%, β -gl 9.9%, γ -gl 51.4%)			
TTT	30.2 Unit	ALPアイソザイム(セルロースアセテート膜)	
ZTT	34.5 Unit	ALP-3 5.8%, ALP-5 94.2%	
BUN	18 mg/dl	(ALP-anomaly の存在が疑われる)

図 2 ポリアクリルアミドゲル電気泳動法による ALP アイソザイム解析：肝型・骨型以外に、小腸型よりさらに陰極側に泳動されるバンドが認められ、免疫複合型 ALP の存在が考えられる。56°C10分加熱処理後の所見より、胎盤型 ALP の存在は否定される。

図 3 免疫電気向流法による ALP 結合性免疫グロブリンの解析：ALP は抗 IgG 抗体により固定されることから、本症例では ALP 結合性 IgG が存在すると考えられる。

IgG 抗体により固定され、ALP 結合性 IgG の存在が確認された。

臨床経過(図 4)：利尿剤や分枝鎖アミノ酸投与を含めた治療にもかかわらず、T. Bil の上昇、Albumin の低下、アンモニアの上昇などの肝不全症状は徐々に進行した。5 月中旬には右胸水および腹水が多量に出現した。IgG は、ALP の上昇に先だって増加傾向を示し、ALP の上昇に伴いさらに増加した。血清 ALP

図4 臨床経過

は4417 U/l をピーク値として徐々に低下傾向を示した。6月12日には血清 ALP は1180 U/l と低下していたが、セルロースアセテート膜による ALP アイソザイムの解析では、ALP₂ 50.2%, ALP₃ 6.8% および ALP₅ 43.0% (ALP-anomaly の存在が疑われる) と、免疫複合型 ALP の低下が考えられたが、消失は認められなかった。その後病態の悪化は進行し、6月25日に呼吸不全および肝性昏睡のために死亡した。

考 察

酵素結合性免疫グロブリンは、現在までに Amylase⁴⁾, LDH⁵⁾, ALP¹⁾, GOT⁶⁾, GPT⁷⁾, CK⁸⁾などの各種酵素で報告されている。また、2種類の酵素に対する結合性免疫グロブリンが同時に確認された症例も存在する^{9~11)}。ALP 結合性免疫グロブリンの報告は、Nagamine ら¹⁾が多発性骨端骨化異常症患者の血清中に ALP と IgG との複合体が存在することを見出したのに始まり、その後、加野ら¹²⁾が潰瘍性大腸炎に認められた ALP₆¹³⁾の本態が ALP と IgG との複合体であることを報告した。ALP 結合性

免疫グロブリンの出現はさまざまな疾患で認められる^{2,3)}が、特に潰瘍性大腸炎の患者集団において10~30% (平均17.2%) と頻度が高いことが知られており²⁾、病態との関連を指摘した報告も認められる^{9,14)}。慢性肝疾患(肝硬変、慢性肝炎)での ALP 結合性免疫グロブリンの出現率は、健常者の約9倍であると報告されている³⁾が、PBC での出現例の報告は認められない。本症例は Scheuer IV期の PBC であり、急速な ALP の増加と慢性肝不全の進行を認め、ポリアクリルアミドゲル電気泳動法および免疫電気向流法による検討から、ALP 結合性免疫グロブリンの出現が証明された。従来報告がなかった PBC に ALP 結合性免疫グロブリンが出現した点、およびその出現が病態の悪化時期に一致していた点など示唆に富む症例と考えられた。

肝型、小腸型 ALP に結合している免疫グロブリンは、それぞれヒトの肝・骨型 ALP、あるいは小腸・胎盤型 ALP と特異的に結合し^{15~17)}。また、ALP 結合性免疫グロブリンは F(ab)₂ 部分で ALP と結合している¹⁸⁾ことから、ALP と免疫グロブリンは大部分

の症例では抗原抗体反応により結合していると考えられる。潰瘍性大腸炎では、ALP 結合性免疫グロブリンの出現が肝型 ALP (ALP₂) の低下を伴っており、この免疫グロブリンが肝・骨型 ALP と特異的に結合することが明らかにされている^{14,19)}。このため、ALP の由来を腸管ではなく、合併頻度の高い胆管周囲炎など肝病変に求める考えが示されている²⁾。本症例でも、セルロースアセテート膜によるアイソザイムの推移から、肝型 ALP が ALP 結合性免疫グロブリンに置換されたと考えられる所見が認められた。肝型 ALP (ALP₂) が増加し、かつその発症機序に自己免疫が考えられる PBC で、ALP 結合性免疫グロブリンの出現を確認したことは、潰瘍性大腸炎での ALP 結合性免疫グロブリンの出現機序を考える上でも意義あるものと考えられた。

ALP 結合性免疫グロブリンのアイソタイプの解析では IgG, λ 型が多いことが報告されている²⁾。本症例は、免疫電気向流法による検討で、IgG クラスであることは証明できた。しかし、L 鎖については同法では判定できなかった。これは、免疫電気向流法の問題点として報告されている抗 L 鎖抗体との反応によって、ALP と免疫グロブリンが解離する現象²⁰⁾に起因すると考えられた。

本症例の経験から、PBC においても ALP 結合性免疫グロブリンが出現することが明らかとなった。PBC において、ALP の異常な変動が認められた場合には、ALP 結合性免疫グロブリンの出現を考慮に入れた検討が必要であると考えられた。ALP 結合性免疫グロブリンの出現が確認された慢性肝疾患でも、ALP が基準範囲内の症例が認められ、また、これらの症例の多くは IgG の増加を伴っている¹⁶⁾。本症例では、IgG が ALP 増加を含めた病態の悪化に先立って上昇を示し、ALP の上昇に伴いさらに増加した。これらの点から推測すると、ALP 結合性 IgG が ALP の増加に関連して出現した可能性よりも、ALP 結合性 IgG 自体か、あるいは ALP 結合性 IgG を発現させるような免疫状態の変化が、ALP の増加を含めた病態の悪化を誘導した可能性が高いと考えられた。以上のように、本症例の経過からは病態の悪化と ALP 結合性免疫グロブリンの出現が関連している可能性が示唆された。しかし、一部の症例では酵素結合性免疫グロブリンが抗原抗体反応以外で結合している可能性が示されており²¹⁾、酵素結合性免疫グロブリンが免疫複合体として組織傷害性を有するか否かを検

討するためには、症例の蓄積と、さらに詳細な免疫学的検討が必要と考えられた。

結 語

Scheuer IV 期の PBC において、病態の悪化に一致して ALP 結合性免疫グロブリンの出現を認めた症例を経験した。PBC において ALP の異常な変動が認められた場合には、ALP 結合性免疫グロブリンの出現を考慮に入れる必要があると考えられた。

文 献

- 1) Nagamine M, Ohkuma S: Serum alkaline phosphatase isoenzymes linked to immunoglobulin G. Clin Chim Acta 65:39-46, 1975
- 2) 加野象次郎: ALP 結合性免疫グロブリン. 生物物理化学 26:423-428, 1982
- 3) 服部幸夫: ALP 結合性免疫グロブリンの出現頻度と病態との関連. 臨床病理 60:119-126, 1984
- 4) Wilding P, Cooke WT, Nicholson GI: Globulin-bound amylase. A cause of persistently elevated levels in serum. Ann Int Med 60:1053-1059, 1964
- 5) Ganrot PO: Lupoid cirrhosis with serum lactic acid dehydrogenase linked to an gamma A immunoglobulin. Experientia 23:593, 1967
- 6) 伊藤喜一, 中島正男, 桑 克彦, 他: 高分子 GOT の 2 例. 医学のあゆみ 105:233-235, 1978
- 7) Kajita Y, Majima T, Yoshimura M, et al: Demonstration of antibody for glutamic pyruvic transaminase (GPT) in chronic hepatic disorders. Clin Chim Acta 89:485-492, 1978
- 8) Urdal P, Landaas S: Macro creatine kinase BB in serum and some data on its prevalence. Clin Chim Acta 25:461-465, 1979
- 9) 渡辺 守, 北洞哲治, 相磯貞和, 他: ALP-および LDH-結合性免疫グロブリンを同時に証明した潰瘍性大腸炎の 1 例. 日消誌 81:1468-1473, 1984
- 10) 石田勝彦, 池内直美, 前川真人, 他: AST 結合性 IgA, ALP 結合性 IgA の共存例, 特に AST-IgA 複合体の性状について. 臨床病理 37:731-735, 1989
- 11) 古橋直樹, 奥村修一, 伊東正孝, 他: 酵素結合性

- 免疫グロブリンの 3 例. 内科 78 : 372-375, 1996
- 12) 加野象次郎, 竹下栄子, 菅野剛史, 他 : 潰瘍性大腸炎に認められたいわゆる ALP₆ の性状について. 生物物理化学 20 : 325, 1977
- 13) Suzuki H, Yamanaka M, Oda T : Studies on serum alkaline phosphatase isoenzymes. Ann N Y Acad Sci 166 : 811-819, 1969
- 14) 三木一正, 鈴木 宏, 飯野四郎, 他 : 潰瘍性大腸炎患者血清にみられる特異なアルカリフォスファターゼ. 日消誌 73 : 162-168, 1976
- 15) De Broe ME, Mets TE, Leroux-Roels GG, et al : Occurrence of enzyme-immunoglobulin G-alkaline phosphatase complexes in human serum. Ann Intern Med 90 : 30-35, 1979
- 16) Hattori Y, Yamamoto K, Taniguchi B : Formation of an alkaline phosphatase-immunoglobulin G complex in human sera. Clin Chim Acta 97 : 243-252, 1979
- 17) Kohno H, Sudo K, Kanno T : Intestinal alkaline phosphatase linked to immunoglobulin G of the kappa type. Clin Chim Acta 135 : 41-48, 1983
- 18) Crofton PM : Site of alkaline phosphatase attachment in alkaline phosphatase-immunoglobulin G complexes. Clin Chim Acta 112 : 33-42, 1981
- 19) 長峰光隆 : 免疫グロブリン結合性 ALP. 臨床病理 34 : 399-401, 1986
- 20) 堀井康司, 加野象次郎 : 免疫電気向流直接染色法による検出. 生物物理化学 27 : 315-320, 1983
- 21) 藤田清貴, 櫻林郁之介, 吉岡尚文, 他 : LDH と結合する Bence Jones 蛋白の構造解析及びペプチド合成実験. 生物物理化学 35 : 352, 1991
-