気道および尿路感染を伴った macroamylaseemia の 1 例

東京大学医学部第三内科

本田 英輔 一安 弘文 葛谷 健
吉田 清一 中尾 喜久

虎の門病院臨床生化学検査部

原田紀久子 北村 元仕

A CASE OF MACROAMYLASEMIA WITH RESPIRATORY AND URINARY TRACT INFECTION

Eisuke HONDA, Hirofumi ICHIYASU, Takeshi KUZUYA,

Seiichi YOSHIDA and Kiku NAKAO

The Third Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, University of Tokyo

Kikuko HARADA and Motoshi KITAMURA

Department of Clinical Chemistry, Toranomon Hospital

概要 症例は65才の男。昭和44年3月より反復する発熱があり、全身倦怠感と高熱を主訴として46年12月に入院。心室中隔欠損症、肺炎、尿路感染症と診断され、2カ月の化学療法で軽快、退院した。経過中、常に血清アミラーゼが高く、尿中アミラーゼが低く、しかも脾および腎機能には殆ど異常がなかつたので、macroamylaseemiaを疑い、体液アミラーゼについて検討した結果、今迄の報告とは異なり、血清中に蛋白と結合した2種類のアミラーゼの存在が認められた。本例の血清アミラーゼは電気泳動でfast- γ より陰極側に広い異常分画として認められた。薄層ゲル濾過 (pH 7.2) およびカラムクロマトグラフィー (pH 8.0) では二つに分画され、いずれも蛋白との結合が認められ、分子量は約20万および6万と推定された。pHを3.4にすると、蛋白との結合は解離し、分子量の小さい単一成分となつた。唾液、脾液、濃縮尿のアミラーゼ活性はいずれも電気泳動やゲル濾過で異常が認められなかつた。

I. はじめに

最近、われわれは脾および腎機能が殆ど正常で血清アミラーゼが常に高いのに拘らず、尿中アミラーゼが低い1例を経験し、諸検査の結果、macroamylaseemiaと診断した。本疾患はわが国でも1971年以来、数例^{1)~4)}が報告されている。しかし

本例では血清アミラーゼを電気泳動、薄層ゲル濾過、カラムクロマトグラフィーなどによつて分析を行なつたところ、同一血清中に2種類の高分子アミラーゼが検出され、この点は従来の報告とは異なるところである。

II. 症 例

患者： ■■■, 65才, 男, 会社役員。

〔昭和47年6月10日 第230回関東地方会推薦〕

家族歴： 父は70才で死亡(死因不明)。母は68才の時、脳卒中中で死亡。父方の祖母は40才の時、脳卒中(?)で死亡。同胞3名で患者は第3子。第1子は生後1カ月で死亡。第2子は健康。

既往歴： 19才の時にbuboの手術。65才の時左外単径ヘルニア。

現病歴： 昭和44年3月、原因不明の発熱があり、6月、熱、痰、全身倦怠感を主訴として某病院受診。肺癌を疑われて入院したが、再検査の結果、肺膿瘍と診断された。9月軽快、退院後2年間に数回、38°～39℃の発熱をみ、これを主訴として46年9月、当科外来受診。肺化膿症、腎盂炎、僧帽弁閉鎖不全を疑われ、たまたまアミラーゼの異常高値が発見され、精査のため、46年12月13日に入院した。

入院時所見と経過： 身長143.7cm、体重55.5kg、39℃の高熱あり、脈拍は90/分で整、血圧130/50、第5、6肋間胸骨左縁に最強点を有するLevine IV度の心収縮期雑音あり。呼吸数26/分、両側背部下肺野に湿性ラ音を聴取。眼瞼結膜やや蒼白、頸静脈の怒張と拍動あり。腱反射正常、病的反射なし。外単径ヘルニア。リンパ節腫脹や耳下腺腫脹なく、脾疾患を示唆するような腹部所見は認められなかった。

入院時検査では、尿の蛋白、糖は陰性であつたが、沈渣には赤血球が毎視野多数、白血球及び上皮細胞は毎視野に10数個を認めた。

血液所見はHb 9.2g/dl、赤血球 326万、白血球8000(桿状核1、分葉核76、好酸球1、好塩基球1、単球5、リンパ球13、変型リンパ球3)、Ht 29.1%、血小板36.3万、網赤血球36.3%、プロトロンビン時間11.7秒(82.5%)、血沈1時間値81で、軽度の正色素性、正赤血球性貧血があつた。CRPは(卅)、RAは(十)で、肝機能および電解質は正常であつた。

血清アミラーゼは図1に示すように常に高値を示し、最高 684Somogyi単位であつた。これに反して、尿中アミラーゼは著しい低値を示し、アミラーゼクリアランスは0.01～0.06ml/min(正常

図1. アミラーゼ活性の推移

値0.81～2.85ml/min)で、異常な低値であつた。血清蛋白分画はalb40.0、 α_1 6.1、 α_2 9.1、 β_1 6.2、 β_2 5.1、 γ 33.4で、 γ -グロブリンが高く、免疫グロブリンの定量ではIgG 28.0mg/dl(正常値9.7～15.20mg/dl)とIgM 5.8mg/dl(正常値0.05～1.67mg/dl)が異常高値を示した。

喀痰の培養は正常細菌叢で、動脈血および中間尿の培養はいずれも陰性であつた。

Fishberg濃縮試験は1.015、1.023、1.022で、PSP試験は15分値15%、2時間値65%で、24時間内因性クレアチニンクレアランスは87.4l/day、経静脈性腎盂撮影では特に異常所見はみられなかった。

写真1. 入院時(昭和46年12月13日)

写真2. 退院前(昭和47年2月9日)

胃十二指腸造影, 脾血管造影では異常所見なくパングレオザイミン・セクレチン試験はほぼ正常, 100 g糖負荷試験は前値64, 30分値 125, 60分値 114, 90分値 106, 120分値 117, 180分値 62, とほぼ正常であった。

胸部X線写真(写真1)では, 両側肺門陰影の増大, 右下肺野の浸潤影がみられた。

以上の検査所見および心音図, 色素希釈試験の結果より, 本症例は心室中隔欠損症, 肺炎, 尿路感染症, 高アミラーゼ血症と診断された。

入院後, 床上安静のみで, 3日目には平熱となり, 47年1月14日よりCephalexin (1g/day) を服用したところ, 10日後には血沈は75より20に改善し, 胸部X線写真(写真2)も心室中隔欠損症による肺動脈の陰影拡大だけが目立つ程度となり, 両側背面下肺野の湿性ラ音も消失した。Cephalexin使用後, 尿沈渣には目立つた変化は認められなかった。なお, 外単径ヘルニアは入院中, 手術により順調に回復した。

III. 本症例のアミラーゼの性質

<ゲルクロマトグラフィー>

1) カラムクロマトグラフィーによるアミラーゼの分画: Sephadex G-200 (0.1M Tris-HCl緩衝液, pH 8.0, column 2.6×100cm) によるゲル

図2. Sephadex G-200 によるカラムクロマトグラム

クロマトグラフィーの成績では図2のように本症例の血清アミラーゼは分子の大きさを異にする二つのmacroamylase分画に分かれ, さきに溶出する分画(Xと呼称)は γ -グロブリン(7S)の位置に存在し, あとの分画(Yと呼称)はアルブミンのピークよりややおくれた位置に検出された。対照として図には急性肺炎患者血清のアミラーゼ分画を示したが, アミラーゼは明らかにアルブミンに遅れて溶出されており, 本症例の2峰性のアミラーゼはいずれも高分子であることが示された。また, 蛋白とアミラーゼの結合を切断する目的で酸性(pH 3.4, 0.2M glycine-HCl緩衝液)で溶出を行なつたところ, X, Yのピークはいずれも消失し, 図2の対照と同様のパターンがえられた。

2) 薄層ゲルクロマトグラフィーによる分子量の推定: Sephadex G-200 Superfine, 1/15M磷酸緩衝液, pH 7.2による薄層ゲルクロマトグラフを用い, 結晶カタラーゼ(分子量 230,000), アルドラーゼ(147,000)および結晶ウシアルブミン(67,000)を標品として, ゲルクロマトグラフにより単離されたX, Y両溶出液の再クロマトグラフィーを行なつた。その結果, Xはカタラーゼとア

図 3. Amylase zymogram.

a: 患者血清 b: 患者濃縮尿
c: 患者脾液 d: 患者唾液
e: ゲルクロマトグラフィー溶出X成分
f: 同Y成分 g: pH 3.4溶出成分

ルドラーゼの中間，Yはウシアルブミンとほぼ同じ位置に展開し，X,Yの分子量はそれぞれ，約20万および6～7万と推定された。

＜寒天電気泳動によるisoenzyme分画＞

正常のアミラーゼはpH 8.4の寒天電気泳動によつてfast-γ(膵アミラーゼ) およびpre-γ(唾液腺アミラーゼ) の二つのisoenzymeにわかれ，血清，尿中では多少ともこの両分画が検出されることが多い⁵⁾。この方法によつて，本症例の血清その他の体液ならびにゲルクロマトグラフで分離したアミラーゼについて，isoenzyme像を調べた。結果は図3に一括して模式的に示したが，高活性を示した血清アミラーゼは，膵，唾液腺由来のいずれのisoenzymeにも該当しないで，γ-グロブリンの位置に幅広い泳動帯として認められた(図3のa)。ゲルクロマトグラフで分離されたX,Y成分はいずれも原血清(図3のa)の泳動帯より僅かに陽極側に位置し(図3のe, f)，また酸性で蛋白を切断した溶出液のアミラーゼはpre-γとfast-γの位置にほぼ均等に活性が認められた(図3のg)。本症例の唾液および脾液アミラーゼの検索では正常

の易動度を示し，約20倍に濃縮した尿ではfast-γ分画のみが認められた。

IV. 考 察

本例は外来でたまたま高アミラーゼ血症が発見され，アミラーゼクリアランスの著しい低値によつて，いわゆるmacroamylasemiaを疑うに至つたものである。患者には耳下腺炎，脾炎などの既往はなく，膵，腎の機能にもとくに異常は観察されないで，おそらくアミラーゼがなんらかの機序で蛋白と結合して高分子のmacroamylaseとなり，血中に滞留しているものと推定された。

このアミラーゼが高分子となる機序としては，次の5つの可能性が考えられる。

1. 正常アミラーゼの重合
2. 免疫グロブリンとの結合
3. 免疫グロブリン以外の血清蛋白との結合
4. 多糖体などとの結合
5. 異常アミラーゼの存在

このようにアミラーゼが高分子となつた症例は1964年，Wilding⁶⁾がグロブリンと結合したアミラーゼの1例をはじめて報告し，次いで1967年にBerk⁷⁾が同様の症例3例を報告してmacroamylasemiaと命名した。その後Levitt⁸⁾，Hedger⁹⁾らの症例をあわせると現在までに約30例，わが国でも4例の報告がみられる。これらはいずれも血清アミラーゼが異常に高く，尿中アミラーゼが低いことによつて特徴づけられ，多くの症例において，血清アミラーゼはゲルクロマトグラフィーや超遠心分析によつて沈降定数7S～11Sの高分子型であることが証明されている。

われわれの経験した症例においても，高活性を示した血清アミラーゼはゲルクロマトグラフによつて高分子であることが判明したが，従来の報告と異なつて，血清中に2種類のmacroamylase X, およびY成分が検出され，薄層ゲルクロマトグラフィーによるみかけの分子量はそれぞれおよそ20万，6～7万と推定された。両成分ともpH 3.4の酸性下では低分子のアミラーゼに完全に解離することから，なんらかの結合ないし重合物と考えら

れ、とくにX成分については従来多数報告されているグロブリンとの結合が推定されている。

われわれのいわゆるY成分については、その構成は全く不明であるが、両成分について調べた酵素学的性質、すなわち至適pH、アミロースまたはアミロペクチンに対する基質特異性、EDTAや α -amylase inhibitorによる阻害効果などはいずれも正常のアミラーゼと同様であり、Y成分もまたX成分と同様、低分子のアミラーゼがなんらかの理由で他の物質とゆるく結合し、やや大きな分子型を示したものと考えられる。

最近、Uedaらは、酸性下でのmacroamylaseの解離を調べた研究論文¹⁰⁾の中で、2種の高分子アミラーゼが同一症例で認められたことにふれているが詳細は不明であり、これを除いては“double amylaseemia”の報告はまだない。

本症例では、血清 γ -グロブリンが高値で、とくにIgGとIgMの上昇が観察された。血清アミラーゼの消長をみると、抗生物質の治療によつて血沈が改善されたのと同時期に一過性に活性が低下しており、免疫グロブリンの関与が疑われる。これらの免疫グロブリンがmacroamylase形成にどのような役割を果しているかを知るために、抗血清による活性抑制効果なども調べたが、採血の時期によつて異なる成績を得、結論に達していない。また、受診のきっかけとなつた気道および尿路感染症とmacroamylaseemiaとの関係も不明であるが、今後、本症例のmacroamylaseをさらに精製し、その存在様式を明らかにしていく予定である。

V. まとめ

1) 心室中隔欠損症、肺炎、尿路感染症の患者で血清アミラーゼが常に高値を持続し、しかも尿中への排泄量の著しく低い1症例を経験した。

2) ゲルクロマトグラフィーによつて、本症例

の血清アミラーゼは2種類の高分子分画をもつ“double macroamylaseemia”であることが示された。

3) 2種のmacroamylaseの分子量はそれぞれ約20万、6～7万であり、前者はグロブリンとの結合が推定されたが、後者の存在様式は不明である。

4) これらのmacroamylaseは酵素学的に通常のアミラーゼとの相違はなく、酸性下(pH 3.4)では完全に解離した。

文 献

- 1) 石井兼央: Macroamylaseemia の1例, 1971, 内科, 27: 897~900, 1972. —2) 池田健次郎, 安部宗顕, 若杉英之, 尾上 薫, 池田正春: Macroamylaseemiaを呈した肝硬変症の1例, 日内会誌, 61: 81, 1971. —3) 三輪晃一, 西田民夫, 宮崎逸夫, 右田俊介: Macroamylaseemia の1例, 日本脾臓病研究会プロシーディングス, 2: 87, 1972. —4) 小網悦子, 尾形 稔, 庭山昌俊, 伊東義一, 木下康民: 9 S macromylase の性質について, 臨床化学, 1: 192~197, 1972. —5) 原田紀久子, 北村元仕: 原発性肺癌症例で遭遇したアミラーゼアイソエンザイム, 医学と生物学, 82: 155~158, 1971. —6) Wilding, P., Cooke, W.T., Nicholson, G.I.: Globulin-bound amylase: A cause of persistently elevated levels in serum, Ann. intern. Med. 60: 1053~1059, 1964. —7) Berk, J.E., Kizu, H., Wilding, P., Searcy, R.L.: Macroamylaseemia: A newly recognized cause for elevated serum activity, New Engl. J. Med. 277: 941~946, 1967. —8) Levitt, M.D., Cooperband, S.R.: Hyperamylaseemia from the binding of serum amylase by an 11S IgA globulin, New Engl. J. Med. 278: 474~479, 1968. —9) Hedger, R.W., Hardison, W.G.M.: Transient macroamylaseemia during an exacerbation of acute intermittent porphyria, Gastroenterology 60: 903~908, 1971. —10) Ueda, M., Berk, J.E., Fridhandler, L.: Macroamylaseemia: Variation in the response of the macroamylase complex to acidification, Proc. Soc. exp. biol. Med. 137: 1152~1156, 1971.