〔症例報告〕

マクロアミラーゼ血症の親子例

前田哲男*・前田光雄*・戸沢辰雄**

SUMMARY

A case of macroamylasemia occurring in a man and his daughter is described. A 65-year-old man who was hospitalized for hepatic dysfunction had persistent hyperamylasemia. The ACCR was low level. Serum amylase electrophoresis showed an abnormal broad band. The amylase elution pattern on a Sephadex G-200 column showed a macromolecular peak between 19 S and 7 S, indicating that the amylase had a larger molecular structure than that of normal amylase. An immunoprecipitate examination revealed the macroamylase to be an amylase linked to immunoglobulin A- λ . Serum amylase from the patient's healthy daughter showed the same characteristics as the patient, although amylase from the other members of his family did not. The etiology of naturally occurring macroamylasemia has not been resolved.

Key words: macroamylasemia, amylase-linked immunoglobulin.

はじめに

1964年に Wilding ら¹⁾がアミラーゼとグロブリンが結合した高分子化アミラーゼによる持続性高アミラーゼ血症を報告し、Berk ら²⁾がこれをマクロアミラーゼと命名した。近年、アミラーゼ-免疫グロブリン複合体以外の自然発生マクロアミラーゼは報告されていない。そして、この免疫グロブリンは自己抗体であるとの考えが優勢であるが、その出現機序や臨床的意義はわかっていない。今回、この出現機序に遺伝的要因の関与を推察させるマクロアミラーゼの家族内発症例を報告する。

症 例

症例1: 65歳, 男性(発端者)

現病歴: 6日間38~39°Cの発熱が続き、市販薬にて解熱しないために、'92年7月24日近医を受診した。肝機能障害を指摘され、翌日、本院へ紹介入院した。

入院時検査所見: 軽度の貧血を認めた。白血球数は4800/ μ l (基準範囲: 3500~8500) の正常であったが、CRPは15.5 mg/dl (0.6以下) に上昇し、血沈(1時間

値)は74 mmに亢進していた。ASTは564 IU/l (8~40)、ALTは509 IU/l (5~35) に上昇していた。血清アミラーゼは460 IU/l (37~160) に上昇していたが、尿中アミラーゼは270 IU/l (51~964) と正常であった。血中免疫グロブリン値は正常であった。HA-IgM抗体、HBs抗原、HCV抗体は全て陰性であり、他のウイルス抗体価の上昇もなかった。服用市販薬に対するリンパ球刺激試験は陰性であった。

入院後経過: 肝機能障害に関しては安静、肝底護剤の投与にて比較的速やかに改善を認めた。腹部単純X線、腹部超音波とERCP検査では異常がなかった。

血清アミラーゼ値は終始380~920 IU/lの高値であったが、尿中アミラーゼ値は常に正常であった。さらに、ACCRは0.34%の低値であり、マクロアミラーゼ血症を疑った。なおHLAタイプはA 31(19), 2, B 61(40), 52(5), DR 4, 2であった。

症例2: 33歳, 女性(症例1の娘)

既往歴に特記すべきことはなく、'86年2月他院にて偶然、血清アミラーゼの高値を指摘され、その精査に当院を受診していたが、健康と診断された。

Macroamylasemia in a man and his daughter.

* Tetsuo Maeda, Mitsuo Maeda; 石川島播磨重工業健康保険組合播磨病院内科

** Tatsuo Tozawa; 兵庫医科大学附属病院中央臨床検査部

Correspondence address: Mitsuo Maeda, Department of Internal Medicine, Harima Hospital of IHI, 3-5-15, Asahi, Aioi 678-0031, Japan.

Abbreviations: ACCR, amylase creatinine clearance ratio; ERCP, Endoscopic Retrograde Cholangiopancreatography. (受付 1998年12月21日, 受理 1999年3月17日, 刊行 1999年9月15日)

検査所見：血清アミラーゼは 1535 IU/l の高値であったが，尿中アミラーゼは 567 IU/l の正常であり，ACCR は 0.28% の低値であった．その他の酵素に異常はなかった．これらよりマクロアミラーゼ血症を疑ったが，その同定はしなかった．

そして症例 1 の入院期間中にも高アミラーゼ血症（1000 IU/l 以上）が確認された．なお HLA タイプは A 2, B 46, 52(5), DR 8, 2 であった．

材料と方法

1. 材料

発端者と娘，および他の血縁者 5 名の血清および尿を用いた．

症例の家系図を Fig. 1 に示す．

2. アミラーゼアイソザイム泳動分析

TAITAN III-Lipo 板（Helena Laboratories, Beaumont, USA）を支持体とし，kohna の不連続緩衝液を用い，300 V，50 分間電気泳動した．活性染色にはブルースターチ懸濁液（第一化学）を 37°C，30 分間反応させた．

3. ゲル濾過

血清サンプルの 200 μ l を Sephadex G-200 カラム（0.9 $\times$ 60 cm）にアプライし，0.06 M リン酸緩衝液，pH 7.2 で溶出した．蛋白濃度は 280 nm にて，アミラーゼ活性はブルースターチ懸濁液を用いて（620 nm）モニタリングした．

4. アミラーゼ結合性免疫グロブリンの同定

抗 IgG，抗 IgA，抗 IgM，抗 κ 鎖と抗 λ 鎖抗体（Silenus Laboratories, Australia）を用い免疫混合法で行った．形成した免疫沈降物を 0.06 M リン酸緩衝液，pH 7.4 で洗浄し，0.9 ml のブルースターチ懸濁液を混和した．

この混合液を 1 時間，37°C で反応させた後，上清の 620 nm における吸光度を測定した．

Fig. 1. The pedigree of this case.

Seven members of the family were tested.

成績

1. アミラーゼアイソザイムパターン

発端者および娘の血清アミラーゼアイソザイムパターンはともに，陽極側に tailing する分離不能な活性帯を呈した（写真では発端者は S 型からの tailing のみにみえるが，量的に少ないためであり，実際は娘と同じパターンである）．一方，尿アミラーゼアイソザイムパターンは正常パターンを呈した（Fig. 2）．これより，マクロアミラーゼの存在が疑われた．他の 5 名の血縁者の全ての血清と尿は正常パターンを呈した（息子以外図示せず）．なお息子は尤³⁾のいう variant amylase isozyme の保因者の可能性もあるが，その詳細な検討は行っていない．

2. Sephadex G-200 ゲル濾過による溶出曲線

発端者と娘のアミラーゼ活性は，正常アミラーゼ活性のピークに加えて，19 S と 7 S の間に小さな高分子ピークを示した（Fig. 3）．

3. アミラーゼ結合性免疫グロブリンの同定

血清中の抗 IgG，抗 IgA，抗 IgM，抗 κ 鎖および抗 λ 鎖抗体により得た免疫沈降物のアミラーゼ活性（吸光度）はそれぞれ発端者が 0.011，0.285，0.008，0.013，0.386 であり，娘が 0.013，0.814，0.024，0.038，0.839 であった（Cut off 値，0.040）．つまり両症例のアミラーゼ結合性免疫グロブリンはともに IgA- λ であると判断した．

考察

マクロアミラーゼに疾患特異性はなく，健康者に存在す

- 1)Urine of Daughter
- 2)Serum of Daughter
- 3)Urine of Son
- 4)Serum of Son
- 5)Urine of Propositus
- 6)Serum of Propositus
- 7)Control Serum

Fig. 2. Electrophoretic patterns of amylase on cellulose acetate (TAITAN III-Lipo) plates.

Serum amylase electrophoresis of the propositus and the daughter showed abnormal broad bands, but the son was normal.

Fig. 3. Gel filtration of amylase in the serum on Sephadex G-200.

Open circles indicate elution patterns of protein; closed circles show amylase activity. The amylase elution patterns of the propositus (B) and the daughter (C) showed macromolecular peaks (↑) between 19S and 7S.

ることあることから、その出現は良性の現象とみなされている^{4,5)}。マクロアミラーゼ血症の頻度は加齢とともに増加し、男性に高く、そして、結合性免疫グロブリンはIgAが優位である特徴が知られている⁶⁾。マクロアミラーゼの遺伝性については、古きに、Wildingら⁷⁾が否定したが、マクロアミラーゼ血症の家族発症例はその発症背景に遺伝的要因の関与を推定させる。家族発症の既報告は、知るかぎり、2つあるにすぎない。高田ら⁸⁾は親子の例（彼らは2例の息子例を報告しているが、その1例の高分子アミラーゼの分子サイズが4.5Sよりも小さく、しかもアミラーゼ結合性免疫グロブリンが検出できなかったと記載していることから、少なくとも免疫グロブリン結合例ではないと推定する）を、橋本ら⁹⁾も親子の例を報告している。本報告を含め家族発症例の全ての親は父であり、しかも子は、今回の1例を除き、息子である。年齢も、4歳の子の例を除き、32歳から70歳である。これらの特徴はマクロアミラーゼ例の全般にみられる特徴に共通している^{4,5,10)}。

さらに、注目すべきは結合性免疫グロブリンのクラスとタイプが各家族内で一致していることである：IgA-λが2家系、IgA-κが1家系。このIgA優位がマクロアミラーゼ例の全般の特徴であるだけでなく、家族内のこの一致は本症の遺伝性をより一層に示唆している。遺伝性については、それぞれが発端者以外の5人以上の家族を調査しているが、確証は得られていない。疾患の発症素因を検索する因子にHLAが用いられるが、その調査は今回の例でしかされていない。その成績は両者が正しく親子であることを示しただけであり、他の家族のHLAを調べ得なかったもので、特定のHLAタイプとの関連は不明で、今後の成績が

待たれる。

なお、本論文の要旨は第80回日本消化器病学会総会にて報告した。

文 献

- 1) Wilding P, Cooke WT, Nicholson GI. Globulin-bound-amylase, a cause of persistently elevated levels in serum. *Ann Intern Med* 1964; 60: 1053-9.
- 2) Berk JE, Kizu H, Wilding P, Searcy RL. Macroamylasemia: A newly recognized cause for elevated serum amylase activity. *N Engl J Med* 1967; 277: 941-6.
- 3) 尤 芳才. ヒト. アミラーゼアイソザイムの遺伝学的ならびに生化学的検討. *日内会誌* 1977; 66: 77-85.
- 4) 屋形 稔, 杉田 収. Amylase 結合性免疫グロブリン. *生物物理化学* 1982; 26: 435-9.
- 5) 戸沢辰雄. アミラーゼ結合性免疫グロブリン. *臨床病理 特集* 1984; 60: 98-104.
- 6) Tozawa T. Enzyme-linked immunoglobulins and their clinical significance. *Electrophoresis* 1989; 10: 640-4.
- 7) Wilding P, Geokas MC, Haverback BJ, Stanworth DR. Hyperamylasemia due to protein-bound amylase. *Am J Med* 1969; 47: 492-6.
- 8) 高田良久, 赤川直次, 加藤弘巳, 中尾皖英, 矢野三郎. 同一家系内発症例を含む macroamylasemia の5症例. *日本臨床代謝学会記録* 1983; 20: 245-7.
- 9) 橋本和子, 高橋幸博, 吉岡 章, 米田三平, 小林秀明, 古西 満, 成田亘啓, 福井 弘: マクロアミラーゼ血症の父子例. *日小血会誌* 1991; 5: 501-4.
- 10) 増田治美, 塚田敏彦, 中山年正, 北村元仕. 日常検査で見出されたマクロアミラーゼ血症41例のまとめ. *生物物理化学* 1983; 27: 201-7.