[Expanded Abstract]

抗カルボニックアンヒドラーゼ II 抗体を用いた自己免疫性膝炎と膝臓癌の鑑別における可能性

¹⁾東京厚生年金病院中央検査室

²⁾国立国際医療センター地域保健医療研究部

³⁾東京厚生年金病院内科

⁴⁾東京通信病院消化器内科

⁵⁾山梨大学医学部臨床検査医学教室

⁶⁾慈生会病院内科

細田 英雄¹⁾ 大川-高辻雅子²⁾ 新村 和平³⁾ 橋本 直明⁴⁾

尾崎由基男⁵⁾ 池田 有成⁶⁾

背景と目的

炭酸脱水素酵素 (Carbonic anhydrase ; CA) は、水と二酸化炭素より重炭酸の生成を触媒し、細胞内外の pH の調節に関与している分子量約 29 KDa の酵素である。現在 12 種類のアイソザイムの存在報告があり、その中でもアイソザイム II (CAII) は酵素活性が高く、唾液腺 (腺房細胞)、胆管、膝管細胞の内皮細胞などに広く分布している。この酵素に対する抗体がシェーグレン症候群 (SjS) をはじめ SLE、リウマチ性関節炎、多発性筋炎などの膠原病や、自己免疫性の膝炎や肝炎などの疾患において上昇する事が報告され¹⁻⁴⁾、Gordon らは、自己免疫性胆管炎 (AIC) 症例の標識抗体になるとの報告から注目された⁵⁾。しかし、測定条件が一定していない事や、市販の抗原中に微量の不純物の混入によって、偽陽性を招いているなどの問題が判明した。

方 法

1) 対象は、AIP 9 名 (64.4±8.0 歳)、SjS 51 名 (61.6±12.8 歳 ; primary, n=34 ; secondary, n=17)、アルコール性膝炎 24 名 (65.6±11.7 歳)、intraductal papillary-mucinous neoplasms (IPMN) 24 名 (72.0±6.2 歳 ; main duct-type 型 7 名、branch duct-type 型 17 名)、膝臓癌 32 名 (71.3±

7.8 歳) の 140 名 (64.3±13.6 years) と正常者 40 名 (51.9±8.0 歳) とした。2) 抗原の精製度が測定結果 (ELISA : Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay) に及ぼす影響について、HPLC (high-performance liquid chromatography) にて精製し、除去操作の評価を行った。3) この精製抗原を用いた測定条件下において各疾患群の抗体価の比較検討を行った。

結果と考察

1) 市販の抗原中に混在する微量の IgG 様物質は、検討した全ての試薬ロットから検出され、評価に大きく影響を与えていた。2) AIP 疾患群において、IgG4 との比較をしたところ、陽性率は両者とも 88.9% と良好で、両者とも陽性だった症例は 77.8% であった。しかし、IgG4 量と抗体価との間に相関はなかった。3) 各疾患群について OD 値で比較したところ正常者群 : 0.081±0.025 (n=40) に対して SjS 0.169±0.072 (primary SjS 0.180±0.073, secondary SjS 0.148±0.069)、アルコール性膝炎 0.141±0.062, IPMN 0.075±0.045 (main duct-type 0.085±0.048, branch duct-type 0.071±0.045) pancreatic cancer 0.053±0.030 であった。正常者群の平均値+2SD をカットオフ (0.131) としたところ、陽性率はそれぞれ AIP 群 (88.9%, p<0.02), primary SjS (73.5%, p<0.01),

Fig. 1 各疾患別の抗 Carbonic anhydrase II 抗体の分布

secondary SjS (52.9%, $p < 0.01$), アルコール性膵炎 (52.1%, $p < 0.01$), IPMN (12.5%), 膵臓癌には陽性例はみられなかった。また, main duct-type 型と branch duct-type 型, primary SjS と secondary SjS との間に有意差はなかった。一方, この CAII 抗体が酵素活性部位に結合することにより力価が落ちることが証明されており, この抗体が高率に自己免疫性疾患患者において検出されることから, 分泌組織の導管上皮に存在するこの酵素の重要な働きが阻害されていることが予測され, 病因との関係が示唆された。一方, 腫瘍性の疾患の場合, 原因は不明だが正常群より低値を示した ($p < 0.01$)。この事は, AIP と腫瘍性の疾患での画像上鑑別が困難な場合が多いことから, 有力な診断指標の 1 つになると考えられた。

文 献

- 1) Itoh Y, Reichlin M. Antibodies to carbonic anhydrase in systemic lupus erythematosus and other rheumatic disease. *Arthritis Rheum* 1992; 35: 73-82.
- 2) Nishimori I, Okazaki K, Yamamoto Y, et al. Sensitiza-

tion against pancreatic antigen in Sjögren's syndrome and chronic pancreatitis. *Digestion* 1992; 51: 71-4.

- 3) Okazaki K, Uchida K, Ohana M, et al. Autoimmune-related pancreatitis is associated with autoantibodies and a Th1/Th2-type cellular immune response. *Gastroenterology* 2000; 118: 573-81.
- 4) Hosoda H, Okawa-Takatsuji M, Tanaka A, et al. Detection of autoantibody against carbonic anhydrase II in various liver diseases by enzyme-linked immunosorbent assay using appropriate conditions. *Clin Chim Acta* 2004; 342: 71-81.
- 5) Gordon SC, Quattrocchi-Long TM, Khan BA, et al. Antibodies to carbonic anhydrase in patients with immune cholangiopathies. *Gastroenterology* 1995; 108: 1802-9.

Expanded abstract cited from the original paper:

Hideo Hosoda¹⁾, Masako Okawa-Takatsuji²⁾, Wahei Shinmura³⁾, Naoaki Hashimoto⁴⁾, Yukio Ozaki⁵⁾, Yusei Ikeda⁶⁾. Potential for differential diagnosis of autoimmune pancreatitis and pancreatic cancer using carbonic anhydrase II antibody. *Pancreas* 2008; 37: e1-7.

¹⁾Department of Clinical Laboratory Medicine, Tokyo-Kosei-Nenkin Hospital

²⁾Division of Clinical Immunology, Research Institute, International Medical Center of Japan

³⁾ Division of Internal Medicine, Tokyo-Kosei-Nenkin
Hospital

⁴⁾ Division of Gastroenterology, Tokyo-Teishin Hospital

⁵⁾ Department of Clinical and Laboratory Medicine,
Yamanashi University School of Medicine

⁶⁾ Division of Internal Medicine, Jiseikai Hospital