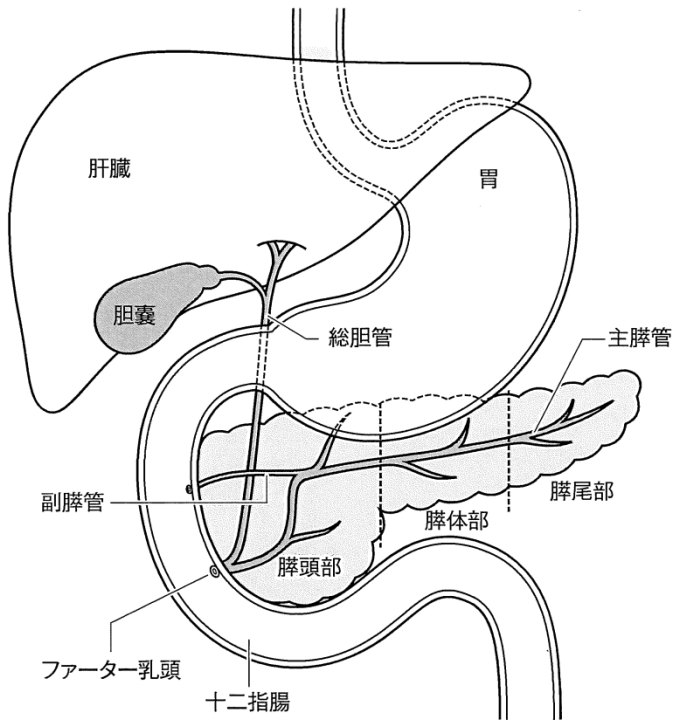


脾疾患と検査

講義内容

- I. 膵臓の構造と働き
- II. 主要な膵マーカーとその特性
 1. アミラーゼ
 2. リパーゼ
 3. トリプシン
 4. エラスターゼ1
 5. ホスホリパーゼA₂
- III. 主な膵疾患と検査
 1. 急性膵炎
 2. 慢性膵炎
 3. 自己免疫性膵炎
 4. 膵癌

膵臓の構造



- ・重さ約100gで、後腹壁腔に位置する臓器。
- ・膵頭部、膵体部、膵尾部に分けられる。
- ・主膵管は総胆管と合流し、十二指腸Varter乳頭部に開口する。

(日本消化器病学会 慢性膵炎ガイドブックより)

膵臓の働き

<外分泌機能>

消化酵素(膵酵素)を分泌する。

アミラーゼ:炭水化物を分解

トリプシン:蛋白質を分解

リパーゼ:脂質を分解

<内分泌機能>

ホルモンを分泌する。

インスリン:血糖を下げる

グルカゴン:血糖を上げる

アミラーゼ : Amylase (AMY)

- デンプン、グリコーゲンなどの多糖類を加水分解する酵素。
- 分子量 : 55 kDa ~ 62kDa
- 生体内での分布
主に唾液腺と膵臓であり、肝、肺、小腸、卵巣などにも微量に存在する。
- 唾液腺型(S型)と膵型(P型)の2つのアイソザイムが存在する。
膵型の分別定量 : ①電気泳動法, ②阻害抗体法
- 尿アミラーゼ活性は尿量の影響を受けるため、クレアチニン補正やACCR (amylase creatinine clearance rate)で評価が必要。
$$\text{ACCR}(\%) = (\text{尿AMY} \times \text{血清Cre}) \div (\text{血清AMY} \times \text{尿Cre}) \times 100$$

【異常値と病態】

- ① 唾液腺疾患 : 急性耳下腺炎など
- ② 膵疾患 : 膵炎, 膵癌,
- ③ その他 : 開腹術後, 腎不全, マクロアミラーゼ血症など

リパーゼ : lipase (LIP)

- トリグリセライドを加水分解する酵素。
- 分子量 : 48kDa
- 生体内での分布
主に膵臓であり、肝、腎、消化管などにも微量に存在する。
- 血中リパーゼは膵特異的であり、膵逸脱酵素として膵疾患診断に用いられる。
- 分子量は比較的小さいが腎で異化されるため、尿中にはほぼ出現しない。

【異常値と病態】

膵疾患 : 膵炎, 膵癌など
腎不全

トリプシン: trypsin

- 蛋白分解酵素で、急性膵炎のkey enzyme。
- 分子量: 24kDa
- 生体内での分布: 膵臓
- 血中トリプシンはプロテアーゼインヒビターと複合体を形成するため酵素活性を測定できず、免疫学的方法(RIA法、EIA法)で測定される。
- 血中トリプシンは膵特異的で、膵疾患の診断に用いられるが、迅速な測定は困難である。

【異常値と病態】 膵疾患: 膵炎、膵癌など

<尿中トリプシノーゲン2>

トリプシノーゲンはトリプシンの前駆体で、数種類のアイソザイムが存在し、急性膵炎の発症早期から血中・尿中トリプシノーゲン2が増加する。尿中トリプシノーゲン2ディップスティック検査はイムノクロマトグラフィー法による定性検査で約5分で結果が得られる。

エラスターゼ1:elastase 1

- エラスチンを加水分解する蛋白分解酵素。
- 生体内での分布
主に膵臓であり、白血球、血小板、脾臓などにも微量に存在する。
- エラスターゼ1は血中でプロテアーゼインヒビターと結合しているため酵素活性が測定できず、免疫学的方法(RIA法、ラテックス凝集法)で測定される。
- 血中エラスターゼ1は他の膵酵素に比べ血中半減期が長い。
- 主に膵癌の早期診断などに用いられる(特異度は低い)。

【異常値と病態】

膵疾患:膵癌,膵炎など

ホスホリパーゼA₂

phospholipase A₂ (PLA₂)

- リン脂質を分解する酵素で、トリプシンにより活性化される。
- 分泌型sPLA₂と細胞内在型cPLA₂に大別される。
膵特異的なのは、分泌型の膵ホスホリパーゼA₂である。
- 生体内での分布
主に膵臓であり、肺、脾臓などにも微量に存在する。
- 膵ホスホリパーゼA₂の測定は、酵素法と免疫学的方法(RIA法)があるが、酵素法は特異性にかけるため、通常RIA法で測定される。
- 血中膵ホスホリパーゼA₂は膵特異的で、膵疾患の診断に用いられるが、迅速な測定は困難である。

【異常値と病態】

膵疾患：膵炎、膵癌など

急性膵炎

膵臓の急性炎症で、他の隣接する臓器や遠隔臓器にも影響を及ぼし得るもの。

【急性膵炎の診断基準】（厚生労働省難治性膵疾患に関する調査研究班2008年）

1. 上腹部に急性腹痛発作と圧痛がある。
2. 血中または尿中に膵酵素の上昇がある。
3. 超音波、CTまたはMRIで膵に急性膵炎に伴う異常所見がある。

上記3項目中2項目以上を満たし、他の膵疾患および急性腹症を除外したものを急性膵炎と診断する。ただし、慢性膵炎の急性増悪は急性膵炎に含める。

注) 膵酵素は膵特異性の高いもの(膵アミラーゼ、リパーゼ)を測定することが望ましい。

急性膵炎の重症度判定上重要な検査項目

	項目	重症度判定基準
血算	白血球数 白血球分画 血小板数	> 12,000 / μ l または < 4,000/ μ l 幼若顆粒球10%以上 \leq 10万/ μ l
生化学	BUN Cre LDH Ca CRP	\geq 40 mg/dl \geq 2.0 mg/dl 基準値上限の2倍 \leq 7.5 mg/dl \geq 15 mg/dl
血液ガス	PaO ₂ PaCO ₂ BE	\leq 60 torr <32 torr \leq -3mEq/l

(急性膵炎診療ガイドライン2021第5版を改変)

急性膵炎と膵酵素

急性膵炎の診断には血中リパーゼ測定が推奨される。ただし、血中リパーゼ測定が困難な場合は、血中アミラーゼを測定する。

【測定可能な膵酵素】

	測定	迅速性	備考
血中リパーゼ	酵素法	○	急性膵炎の診断で最も有用な酵素。
血中アミラーゼ	酵素法	○	感度は高いが診断の特異性が低い。
血中膵型アミラーゼ	阻害抗体法	○	急性膵炎の診断に対する有用性は定かではない。高アミラーゼ血症の鑑別に有用。
血中トリプシン	ラテックス凝集比濁法 ELISA法	×	迅速な測定困難で急性膵炎の診断には適さない。急性膵炎のkey enzyme。
血中ホスホリパーゼA ₂	RIA法	×	迅速な測定困難で急性膵炎の診断には適さない。重症度と関連することが報告される。
血中エラスターゼ1	ラテックス凝集法	○	半減期が長く、発症から時間を経た場合の診断に有用。
尿中アミラーゼ	酵素法	○	血中アミラーゼや他の血中膵酵素と比較し、有意性はないと報告される。
尿中トリプシノーゲン2	イムノクロマトグラフィー法	○	ディップスティック検査(定性検査)は約5分で判定可能。

(急性膵炎診療ガイドライン2015第4版、2021第5版より作成)

慢性膵炎

膵臓の慢性炎症により、非可逆的な慢性変化（膵実質の不規則な線維化など）を生じ、進行すると膵外・内分泌機能の低下を伴う。

【慢性膵炎臨床診断基準2019】（日本膵臓学会）

慢性膵炎の診断項目

- ① 特徴的な画像所見
- ② 特徴的な組織所見
- ③ 反復する上腹部痛または背部痛
- ④ 血中または尿中膵酵素値の異常
- ⑤ 膵外分泌障害
- ⑥ 1日60g以上（純エタノール換算）の持続する飲酒歴またはは膵炎関連遺伝子異常
- ⑦ 急性膵炎の既往

慢性膵炎確診：a, b のいずれかが認められる。

- a. ①または②の確診所見。
- b. ①または②の準確診所見と、③④⑤のうち2項目以上。

慢性膵炎準確診：

- ①または②の準確診所見が認められる。

早期慢性膵炎：

- ③～⑦のいずれか3項目以上と早期慢性膵炎の画像所見が認められる。

注1. 他の膵疾患、特に膵癌、膵管内乳頭粘液性腫瘍（IPMN）との鑑別が重要である。

注2. ①、②のいずれも認めず、③～⑦のいずれかのみ3項目以上有する症例のうち、早期慢性膵炎に合致する画像所見が確認されず、他の疾患が否定されるものを慢性膵炎疑診例とする。疑診例には3 か月以内にEUS を含む画像診断を行うことが望ましい。

注3. ③～⑦のいずれか2項目のみを有し早期慢性膵炎の画像所見を示す症例のうち、他の疾患が否定されるものは早期慢性膵炎疑診例として、注意深い経過観察が必要である。

付記. 早期慢性膵炎の実態については、長期予後を追跡する必要がある。

<④ 血中または尿中膵酵素値の異常>

以下のいずれかが認められる。

- a. 血中膵酵素が連続して複数回にわたり正常範囲を超えて上昇あるいは低下
- b. 尿中膵酵素が連続して複数回にわたり正常範囲を超えて上昇

* 血中膵酵素の測定には、膵アミラーゼ、リパーゼ、エラスターゼ1 など膵特異性の高いものを用いる。

<⑤ 膵外分泌障害>

BT—PABA 試験で尿中 PABA 排泄率の明らかな低下を認める

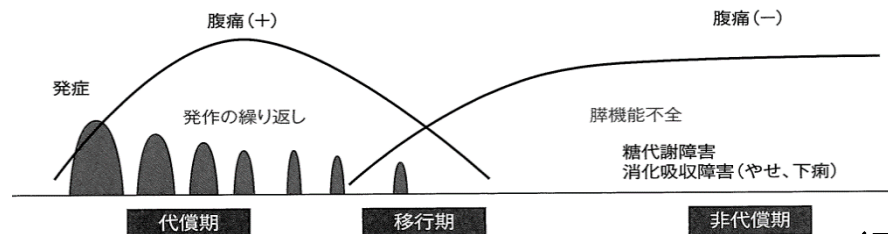
* “BT—PABA 試験 (PFD 試験) における尿中 PABA 排泄率の低下” とは、6 時間排泄率 70% 以下をいい、複数回確認することが望ましい

(慢性膵炎臨床診断基準2019: 日本膵臓学会)

血中・尿中膵酵素の測定は、慢性膵炎の診断に有用であるが、特異度は高いが感度が低いため、病期により異常値が異なることを理解する必要がある。

(慢性膵炎診療ガイドライン2021改訂第3版より)

【慢性膵炎の臨床病期】



(日本消化器病学会 慢性膵炎ガイドブックより)

慢性膵炎の急性増悪期: 膵酵素が高値を示す。

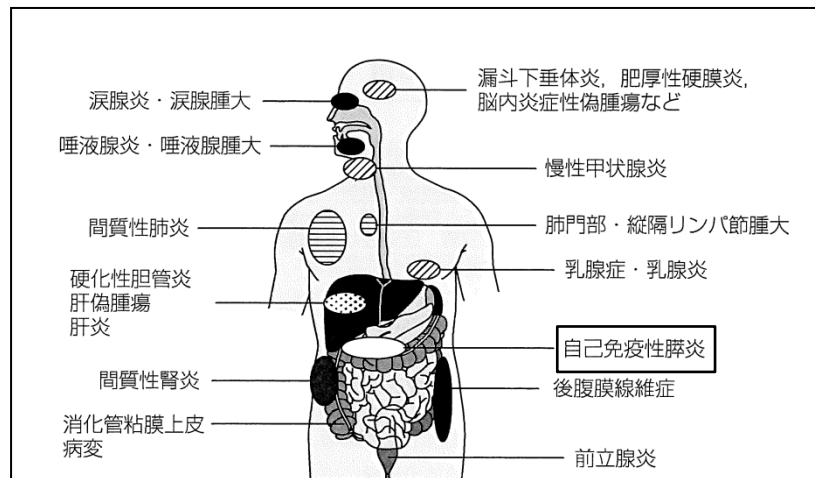
膵実質の荒廃が進んだ場合: 膵酵素は低値を示す。

自己免疫性膵炎

しばしば閉塞性黄疸で発症し、時に膵腫瘤を形成する特有の膵炎でIgG4関連疾患の膵病変とされる。リンパ球と形質細胞の高度な浸潤と線維化を組織学的特徴とし、ステロイドが奏功する。膵癌との鑑別を要する。

<IgG4関連疾患>

リンパ球とIgG4陽性形質細胞の著しい浸潤と線維化により、同時あるいは異時性に全身諸臓器の腫大や結節・肥厚性病変を認める原因不明の疾患。



【IgG4関連疾患の各臓器病変】

(IgG4関連疾患包括診断基準2011より)

【自己免疫性膵炎臨床診断基準2018】

【診断基準】

A. 診断項目

I. 膵腫大:

- a. びまん性腫大(diffuse) b. 限局性腫大(segmental/focal)

II. 主膵管の不整狭細像:a. ERP b. MRCP

III. 血清学的所見: 高IgG4血症($\geq 135\text{mg/dl}$)

IV. 病理所見:

- a. 以下の①～④の所見のうち, 3つ以上を認める。
b. 以下の①～④の所見のうち, 2つを認める。
c. ⑤を認める。

- ①高度のリンパ球, 形質細胞の浸潤と, 線維化
②強拮1視野当たり10個を超えるIgG4陽性形質細胞浸潤
③花筵状線維化(storiform fibrosis)
④閉塞性静脈炎(obliterative phlebitis)
⑤EUS-FNAで腫瘍細胞を認めない。

V. 膵外病変: 硬化性胆管炎, 硬化性涙腺炎・唾液腺炎, 後腹膜線維症, 腎病変

a. 臨床的病変

臨床所見および画像所見において, 膵外胆管の硬化性胆管炎, 硬化性涙腺炎・唾液腺炎(Mikulicz病), 後腹膜線維症あるいは腎病変と診断できる。

b. 病理学的病変

硬化性胆管炎, 硬化性涙腺炎・唾液腺炎, 後腹膜線維症, 腎病変の特徴的な病理所見を認める。

IV. ステロイド治療の効果

専門施設においては, 膵癌や胆管癌を除外後に, ステロイドによる治療効果を診断項目に含むこともできる。悪性疾患の鑑別が難しい場合は超音波内視鏡下穿刺吸引(EUS-FNA)細胞診は必須で(上記Ivc), 病理学的な悪性腫瘍の除外診断なく, ステロイド投与による安易な治療的診断は避けるべきである。したがってVIはIvcを包括している。

B. 診断

I. 確診

- ①びまん型: Ia + <III/IVb/V(a/b)>
②限局型: Ib + IIa + <III/IVb/V(a/b)>の2つ以上 または Ib + IIa + <III/IVb/V(a/b)> + VI または Ib + IIb + <III/V(a/b)> + IVb + VI
③病理組織学的確診: IVa

II. 準確診

限局型: Ib + IIa + <III/IVb/V(a/b)> または Ib + IIb + <III/V(a/b)> + Ivc または Ib + <III/IVb/V(a/b)> + VI

III. 疑診*

びまん型: Ia + II(a/b) + VI 限局型: Ib + II(a/b) + IV

*疑診: わが国では極めてまれな2型の可能性もある。+;かつ/;または

【III. 血清学的所見】

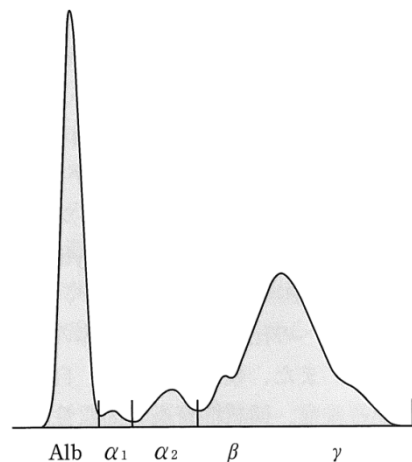
1) 血清 γ グロブリン, IgG または IgG4 の上昇, 自己抗体を認めることが多い.

高IgG4血症(135mg/dl以上)が一つの基準である.

本診断基準に用いられるのはIgG4のみであるが, IgG4 高値は他臓器のIgG4 関連疾患を含む他疾患(アトピー性皮膚炎, 天疱瘡, 喘息など)にも認められるため, 本疾患に必ずしも特異的ではない. IgG4 は膵癌との鑑別において, 感度, 特異度ともに最も優れた血清マーカーであるが, 膵癌や胆管癌の一部でも高値を示す例や, AIP に合併する膵癌例もあり, 注意が必要である. 今のところ, 病因や病態生理におけるIgG4 高値の意義は不明である.

2) 自己抗体では時に抗核抗体, リウマチ因子などが陽性になることがあり, 本疾患の存在を疑うことができる.

自己免疫性膵炎臨床診断基準2018 (日本膵臓学会・厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患等政策研究事業)「IgG4関連疾患の診断基準並びに治療指針の確立を目指す研究」班)



血中IgG4は血清診断法の中で、単独で最も診断価値が高いが、疾患特異的ではない。

疾患特異的な検査所見はないが、血中膵酵素・胆道系酵素・総ビリルビンの上昇が多い。

(自己免疫性膵炎診療ガイドライン2020より)

IgG4増加による蛋白分画画像の変形

(文献1より)

* IgG4は健常人では全IgG分画の約4-6%を占める。

膵 癌

血清膵酵素（血清アミラーゼ、リパーゼ、エラスターゼ1, トリプシン）などは膵癌に特異的ではない。

	異常率
膵型アミラーゼ	20-50%
エラスターゼ1	20-50%

膵酵素の上昇は、膵癌による膵管狭窄に伴う膵炎によるとされる。

腫瘍マーカー測定は、早期発見には適さないが、フォローアップ、予後予測、治療効果の予測には有用である。

	検出感度（進行癌を含む）
CA19-9	70-80%
Span-1	70-80%
Dupan-2	50-60%
CEA	30-60%
CA50	60%

腫瘍マーカーは早期の膵癌で異常値を示さないことが多い。

CA19-9が産生されず偽陰性を示すLewis血液型陰性例ではDupan-2が有用である。

膵疾患と膵酵素 まとめ

項目	測定法	迅速性	急性膵炎診断				慢性膵炎 (膵組織荒廃)	備考
			初期診断		晩期 診断	重症化 予知		
			感度	特異度				
総アミラーゼ(血中)	活性	○	○	×	×	×	△	
膵型アミラーゼ(血中)	活性	○	○	○	×	×	△	
尿中アミラーゼ	活性	○	○	△	×	×	×	ACCR*1による評価が必要
リパーゼ(血中)	活性	○	◎	○	△	×	△	急性膵炎の診断に最も有用
トリプシン(血中)	抗原量	×	◎	○	○	×	○	
尿中トリプシノーゲン2	抗原量	○*2	◎	○	?	?	?	約5分で判定可能。
エラスターゼ1(血中)	抗原量	○	◎	○	◎	×	△	膵癌の診断にも用いられる
ホスホリパーゼA ₂ (血中)	抗原量	×	◎	○	○	△	○	

(文献1を一部改変)

*1 $ACCR(\%) = (\text{尿アミラーゼ} \times \text{血清クレアチニン}) \div (\text{血清アミラーゼ} \times \text{尿クレアチニン}) \times 100$

*2 免疫クロマトグラフィー法による定性反応(反応時間5分)

参考文献

1. 出居真由美、三宅一徳：膵疾患の臨床検査. Modern Media 54:180-85, 2008
2. 急性膵炎診療ガイドライン2021改訂出版委員会編：急性膵炎診療ガイドライン 2021第5版. 金原出版
3. 日本消化器病学会編：患者さんと家族のための慢性膵炎ガイドブック. 南江堂
4. 日本消化器病学会編：慢性膵炎診療ガイドライン2021改定第3版. 南江堂
5. 厚生労働省難治性膵疾患に関する調査研究班、日本膵臓学会、日本消化器病学会：慢性膵炎臨床診断基準2019. 膵臓 34:279-81, 2019
6. 日本膵臓学会・厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患等政策研究事業)「IgG4関連疾患の診断基準並びに治療指針の確立を目指す研究」班:報告 自己免疫性膵炎臨床診断基準2018(自己免疫性膵炎臨床診断基準2011改訂版). 膵臓 33:902-13, 2018
7. 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. 日内会誌 101:795-804, 2012
8. 自己免疫性膵炎診療ガイドライン 2020 改訂委員会編:自己免疫性膵炎診療ガイドライン 2020.膵臓 35:465-550, 2020
9. 日本膵臓学会膵癌診療ガイドライン改定委員会編:膵癌診療ガイドライン2022年版. 金原出版
10. 金井正光監修:臨床検査法提要改訂第35版. 金原出版