

# 抗核抗体陽性例に対する対処法

末松 栄一 国立病院機構九州医療センター膠原病内科  
(2008年、第9回博多リウマチセミナー)

## 1. はじめに

抗核抗体は細胞の核成分に対する自己抗体の総称である。抗核抗体の発見の端緒となったのは1948年のHargravesによるLE細胞の発見であり、その後次々に新しい抗核抗体が報告されている。しかし、日常の臨床で単に抗核抗体と言うと、細胞と患者血清とを反応させて陽性細胞を検出する間接蛍光抗体法を意味することが多く、FANA (Fluorescent antinuclear antibody) と呼ばれている。リウマチ膠原病診療においては最もポピュラーな検査のひとつであるが、その解釈には注意が必要である。特異な疾患、病像と関連する場合もあり、また疾患活動性と相関する場合もある。日常臨床における抗核抗体の取り扱い方と意義についてまとめてみたい。

## 2. 抗核抗体の測定法と意義

FANAによる抗核抗体に検索では、ヒト喉頭がん由来の上皮細胞株であるHEp-2細胞などを用い、患者の血清を反応させ、結合した抗体をFITCなどの蛍光物質で標識した2次抗体と反応させて蛍光顕微鏡で観察する。核の染色のタイプは対応抗原により様々であるが、表1のようにいくつかのパターンに分類されている。

表1 染色型からみた抗核抗体

染色型			含まれる抗体
辺縁型	peripheral		抗 dsDNA 抗体 抗 ssDNA 抗体
びまん型	homogeneous		抗 dsDNA 抗体 抗 ssDNA 抗体
斑紋型	speckled		抗 RNP 抗体, 抗 Sm 抗体 抗 Scl-70 抗体, 抗 SS-A/Ro 抗体 抗 SS-B/La 抗体, 抗 Ku 抗体 抗 PCNA 抗体
核小体型	nucleolar		抗 Scl-70 抗体 抗 PCNA 抗体
離散斑紋型	discrete speckled		抗セントロメア抗体

表2 膠原病における自己抗体の種類と臨床的意義

疾患	自己抗体	対応抗原	頻度	関連病態
SLE	抗 dsDNA 抗体	2 本鎖 DNA	40~60%	ループス腎炎, 活動期 SLE
	抗 Sm 抗体	U1,U2,U4/U6,U5RNP	15~30%	中枢神経障害, 遷発性腎炎
	抗リボソーム P 抗体	ribosomal P 蛋白	10%	中枢神経障害(精神障害)
	抗 PCNA 抗体	DNA polymerase $\delta$ の補助因子	<5%	血小板減少, 腎炎
全身性強皮症	抗 Scl-70 抗体	DNA topoisomerase I	30%	広汎性皮膚硬化, IP*
	抗セントロメア抗体	セントロメア A,B,C 蛋白	20~30%	限局性皮膚硬化
シェーグレン症候群	抗 SS-A/Ro 抗体	hY1~hY5RNP	50~70%	SCLE**, 新生児ループス
	抗 SS-B/La 抗体	RNA polymerase III 転写終結因子	20~30%	再発性環状紅斑
多発性筋炎/ 皮膚筋炎	抗 Jo1 抗体	ヒスチジル tRNA 合成酵素	20%	IP, Anti-synthetase syndrome
	抗 SRP 抗体	シグナル認識因子(SRP)	5%	ステロイド抵抗性筋炎
MCTD 重複症候群	抗 U1RNP 抗体	U1RNP	100%	MCTD, レイノー現象
	抗 Ku 抗体	DNA 依存性蛋白キナーゼ補助因子	30%	SSc-PM 重複
	抗 PM-Scl 抗体	核小体蛋白複合体	10%	SSc-PM 重複

(\*IP: interstitial pneumonia, \*\*SCLE: subacute cutaneous lupus erythematosus)

(文献 1 より改変)

抗核抗体 (FANA) の解釈においては偽陽性に注意する必要がある。国際抗核抗体標準化委員会による HEp-2 細胞を用いた検査結果の検討では、40 倍希釈で健常人の 31.7%、80 倍希釈で 13.3%、160 倍希釈で 5%、320 倍希釈で 3.3% に陽性が見られている<sup>2)</sup>。したがって低力価の抗核抗体は健常人でもしばしば経験されるため、臨床症状、身体所見、検査所見などを総合して病的意義を判断する必要がある。さらに現実的問題として、間接蛍光抗体法の測定精度の問題がある。施設間での陽性力価の差がかなりあるため、信頼できる測定施設での再検が望ましい場合があるのが現状である<sup>3)</sup>。

抗核抗体が陽性な場合は、ELISA 法などの次のステップに進む。抗核抗体の染色パターンから、ある程度は疾患特異的自己抗体、あるいは疾患自体が類推できる場合がある。たとえば染色型が discrete speckled 型であれば抗セントロメア抗体であり、限局性強皮症 (Limited cutaneous systemic sclerosis : LcSSc) が疑われる。しかし多くは複数の候補が考えられるため、それぞれの検索を行う。抗核抗体 (FANA) 自体は、通常疾患活動性とは相関しないので経時的な観察は不要と考える。

さらに抗 SSA/Ro 抗体、抗 Jo1 抗体などの細胞質抗体、抗リン脂質抗体、抗好中球細胞質抗体 (ANCA) は、抗核抗体 (FANA) 陰性と判断されるので、これらの疾患が疑われる場合は注意を要する。

### 3. 抗核抗体陽性の場合の対応

実際の臨床では抗核抗体陽性の場合、SLE の鑑別が最も重要と考える。関節腫脹、関節痛が主体で関節リウマチが疑われる場合も、抗核抗体が陽性であれば、SLE の自己抗体である抗 dsDNA 抗体、抗 Sm 抗体の検索が必要と思われる。また、関節リウマチに合併しやすいシェーグレン症候群の自己抗体である抗 SS-A/Ro 抗体、抗 SS-B/La 抗体のチェックも有用である。その他の膠原病はむしろ臨床症状から診断に結びつくことが多い。強皮症であれば、レイノー症状、手指腫脹、皮膚硬化、多発性筋炎であれば、筋肉痛、筋脱力と CK 上昇、皮膚筋炎であれば、筋症状+ゴットロン徴候、ヘリオトロープ疹などの皮膚症状などが診断のポイントとなる。数多くの抗体を一括して測定するのは経済的にも問題であり、しっかりした検査計画をたてて、ステップを踏んで進めていくのが良いと思われる。

一方、抗核抗体陽性（160倍以上）であるが、その他の諸検査で異常を認めない場合は、将来の自己免疫疾患の発症の可能性もあり、定期検査（年に1～2回）を考慮するのが良いと考える。米国陸軍のサンプルを用いた大規模な検索では、自己抗体は臨床症状を呈する2～3年前より発現していることが報告されている<sup>4)</sup>。低力価の場合（40倍、80倍）は、臨床症状がなければ経過観察で良いと思われる。

また抗核抗体は薬剤にも誘発される。全身症状を呈する場合は薬剤誘発性ループスと呼ばれる。降圧薬（ヒドララジン）、抗不整脈剤（プロカインアミド）、抗結核薬（イソニアジド）、抗精神薬（クロルプロマジン）、抗リウマチ薬（D-ペニシラミン）などによって陽性となる<sup>5)</sup>。この場合抗ヒストン抗体、一本鎖DNA（ssDNA）が陽性になることが多く、抗dsDNA抗体、抗U1RNP抗体、抗Sm抗体などの非ヒストン蛋白に対する抗体は検出されない。薬剤を中止すると軽快する。

#### 4. 抗核抗体産生に関する免疫学的機序

抗核抗体の産生に関しては、免疫系におけるT細胞、B細胞の密接な関連が大きな役割を果たしていると考えられる。健康人あるいは正常マウスでは、自己反応性T細胞は免疫寛容の状態となっているのに対し、SLEやMPL/lprマウスなどの自己免疫疾患では、自己反応性の免疫寛容が破綻し、B細胞との相互作用により、B細胞は成熟分化し抗核抗体を産生する<sup>6)</sup>。一方、B細胞の側の免疫寛容の破綻も注目されており、SLE患者末梢血においては、T細胞のみならずB細胞表面でもCD40Lの発現が亢進している<sup>7)</sup>ことや、B細胞上のエストロゲンレセプターがエストロゲンと反応することによって、CD22やSHP-1の発現が亢進し、B細胞のアポトーシスが抑制される<sup>8)</sup>ことが報告されている。

#### 5. 疾患特異的自己抗体

##### 1) 抗dsDNA抗体

SLEの疾患標識自己抗体であり、ACRの報告によるとSLEにおける抗dsDNA抗体の平均感度は57.3%であるが、平均特異度は97.4%ときわめて高い<sup>9)</sup>。SLE診断での有用性は大きく、診断基準の1つにあげられ、血清補体価とともにSLEやループス腎症の活動性と相関することが知られている。しかし、SLEの疾患活動性における抗dsDNA抗体の平均感度と平均特異度は、ともに66%であり、著しく高いとは言えない。さらにCNSループスの活動性とは相関しないことが多い。

##### 2) 抗Sm抗体

1966年SLEの患者血清より発見された自己抗体である。SLEの15～30%に検出される。中枢神経ループスやループス腎炎（遅発性腎炎）、生命予後不良例との関連が指摘されている。抗Sm抗体の対応抗原は、mRNA核内前駆物質のスプライシングに関与する核内低分子リボ核蛋白（U1、U2、U4/6、U5RNP）であり、B'/B、D、E、F、Gを認識する。抗Sm抗体は通常抗U1RNP抗体と同時に出現することが多いが、抗U1RNP抗体はU1RNPとのみ反応するため逆は認められない。

##### 3) 抗U1RNP抗体

MCTDの診断基準の1項目であり、対応抗原はmRNAのスプライシングに関与するU1RNPである。レイノー症状、手指腫脹や肺高血圧症とよく相関する。MCTD由来の抗U1RNP抗体はSLE患者の抗体と比較して、70kDa蛋白やA蛋白上のB'蛋白と交叉反応を有するエピトープに高率に反応することが知られている。SLEにおいても30～50%に検出され、手指腫脹、レイノー症状を伴いやすい。

#### 4) 抗 Scl-70 抗体

全身性強皮症の15～30%に検出される。本抗体陽性例は、皮膚硬化の範囲が広く、また肺線維症や強皮症腎などの臓器障害を合併しやすいなどの特徴がある。抗セントロメア抗体との併存は稀である。対応抗原は核内酵素で、DNA超らせん構造の弛緩によるDNA高次構造の変換を触媒するDNAトポイソメラーゼである。

#### 5) 抗セントロメア抗体

対応抗原はセントロメア部分のDNAに結合した染色体の分離に関わるセントロメアA、B、C蛋白質であり、限局性強皮症(LcSSc)に検出される。以前にいわゆるクレスト症候群と呼ばれていたタイプである。皮膚硬化の範囲は狭く、肺合併症なども比較的少ない。原発性胆汁性肝硬変症においても陽性になることがある。

#### 6) 抗 Jo-1 抗体

多発性筋炎/皮膚筋炎の20～30%に件検出される。皮膚筋炎よりも多発性筋炎の方に多く検出される。抗PL-7、抗PL-12、抗EJ、抗OJ、抗KS抗体とともに抗アミノアシルtRNA合成酵素(aminoacyl tRNA synthetase: ARS)抗体の群に属し、間質性肺炎、多関節炎、mechanic's hand(機械工の手)などの臨床的特徴や疾患予後と関連している<sup>10)</sup>。これらを持つ症例は抗ARS抗体症候群と呼ばれる。

#### 7) 抗 SS-A/Ro 抗体

シェーグレン症候群の50～70%に検出される抗体である。対応抗原は5S-rRNA discard pathwayに関わるY1-Y5RNPである。SLE、強皮症、多発性筋炎/皮膚筋炎など他の膠原病でも高率に検出されるので、疾患特異性は低いが、乾燥症状との関連性は高いと考えられている。本抗体陽性の母親から生まれた児の新生児ループスと呼ばれる心ブロック\*や皮疹の原因は、52kD蛋白に反応する抗SS-A/Ro抗体と考えられている。新生児ループスは、第1子よりも第2子の方に危険が高くなると報告されており、注意が必要である<sup>11)</sup>。

##### \* 先天性房室ブロック (Congenital AV Block)

新生児の心伝導ブロックの代表的疾患であり、第1度から第3度(完全房室ブロック)に分類される。母体由来の抗SS-A/Ro抗体(52kD蛋白)によって、胎児の心臓の洞房結節や刺激伝達系に線維化を生じることが原因と考えられる。妊娠4～5ヶ月以降に生じ、胎児徐脈として発見される。出生までに流産、死産に至ることが多く、生児も約半数がペースメーカを必要とする。最近の報告では頻度は2%とされている<sup>12)</sup>。治療としては副腎皮質ステロイド剤、γグロブリン大量療法、血漿交換療法が行われる。

#### 8) 抗 SS-B/La 抗体

シェーグレン症候群の20～30%に検出される抗体である。対応抗原は遺伝子転写に関わるRNA polymerase III転写終結因子である。疾患特性が高く、本抗体陽性例は高γグロブリン血症、リウマトイド因子、皮膚病変(紫斑、血管炎)が高頻度に認められる。特に再発性環状紅斑は、本抗体と関連していると考えられている。抗SSA/Ro抗体とはhYRNAを介し複合体を形成しているため、通常抗SS-A/Ro抗体と同時に検出される。

## 9) 抗PCNA抗体

細胞周期G1/S期において増加するProliferating cell nuclear antigenに対する抗体である。対応抗原はDNA polymerase  $\delta$ の補酵素であり、SLE (<5%)、特に中枢神経ループスやびまん性増殖性糸球体腎炎において認められる。SLEの他、肝炎(HCV、HBC)において検出される。

## 10) 抗リボソームP抗体

蛋白の翻訳に関わるリボソームP蛋白に対する抗体であり、中枢神経ループスの精神障害との相関が高いことが知られている。

## 6. おわりに

抗核抗体は日常診療においてリウマチ膠原病を疑う際の大きなきっかけとなる検査である。FANAによるスクリーニングと適切な疾患特異的の自己抗体を組み合わせ、効率良く確定診断に到達するためにもそれぞれの自己抗体の特性を理解することが重要である。

### 【文献】

- 1) 赤星 透：抗核抗体と膠原病診断の新展開。日内会誌94：2057-2063, 2005.
- 2) Tan EM, Feltkamp TEW, Smolen JS, et al: Range of antinuclear antibodies in healthy individuals. *Arthritis Rheum* 40: 1601-1611, 1997.
- 3) 池田 勝義, 坂栗 まゆみ, 藤井 久美子, 太田 俊行：自己抗体検査に関する地域精度保証の検討 (I) —抗核抗体, 抗dsDNA抗体の施設間差— 九州リウマチ23：211-216, 2004.
- 4) Arbuckle MR, McClain MT, Rubertone M, et al：Development of autoantibodies before the clinical onset of systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med* 349：1526-1533, 2003.
- 5) Yung RL, Richardson B：Drug-induced lupus. *Rheum Dis Clin North Am* 20：61-86, 1994.
- 6) Grimaldi CM, Hicks R, Diamond B: B cell selection and susceptibility to autoimmunity. *J Immunol* 174：1775-1781, 2005.
- 7) 藤井 隆夫：膠原病における抗核抗体の産生機序とその病原性。日本臨床免疫学会会誌 29：57-64, 2006.
- 8) Dasai-Mehta A, Lu L, Ramsey-Goldman R, et al：Hyperexpression of CD40 ligand by B and T cells in human lupus and its role in pathogenic autoantibody production. *J Clin Invest* 97：2063-2073, 1996.
- 9) Kavanaugh AF, Solomon DH：Guidelines for immunologic laboratory testing in the rheumatic diseases：anti-DNA antibody tests. *Arthritis Rheum* 47：546-555, 2002.
- 10) Hirakata M：Humoral aspects of polymyositis/dermatomyositis. *Modern Rheumatol* 10：199, 2000.
- 11) Miyagawa S：Neonatal lupus erythematosus：a review of racial differences and similarities in clinical, serological immunogenetic features of Japanese versus Caucasian patients. *J Dermatol* 32：514-522, 2005.
- 12) Brucato A, Frassi M, Franceschini F, et al：Risk of congenital complete heart block in newborns of mothers with anti-Ro/SSA antibodies detected by counterimmunoelectrophoresis：prospective study of 100 women. *Arthritis Rheum* 44：1832, 2001.