九州大学学術情報リポジトリ
Kyushu University Institutional Repository

抗ENA抗体測定の臨床的意義

山田, 巌
九州大学医療技術短期大学部衛生技術学科

澤江, 義郎
九州大学医療技術短期大学部衛生技術学科

https://doi.org/10.15017/176

出版情報：九州大学医療技術短期大学部紀要. 15, pp.17-22, 1988-03-28. 九州大学医療技術短期大学部
バージョン：
権利関係：

KYUSHU UNIVERSITY

抗ENA抗体測定の臨床的意義

山田　巖*　澤江義郎*

Clinical Significance of Anti-ENA Antibodies Determination

Iwao Yamada and Yoshiro Sawae

まえがき

近年，全身性エリテマトーデス(SLE)をはじめとする自己免疫疾患に認められる抗核抗体(ANF)のうち，抗extractable nuclear antigen抗体（抗ENA抗体）はもっとも臨床的に注目されている自己抗体であり，抗ENA抗体測定のルーチン化が要望されてきた。

抗ENA抗体測定法としては二重免疫拡散法および受身赤血球凝集反応が一般に利用されているが，われわれはさきに抗ENA抗体測定法として免疫電気向流法の応用を試み，その有用性について報告した。[19]

今回，われわれはこの免疫電気向流法による抗ENA抗体，RNase抵抗性ENA抗体とANF，抗DNA抗体，補体価および補体成分のC３,C４測定値との比較検討を行い，抗ENA抗体測定の臨床的意義について検討したので報告する。

実験材料および方法

材料：九州大学医学部附属病院検査部にANF検査のために提出された患者血清で，ANF価20倍以上を示したSLEの46例（100検体），混合性結合性組織病(MCTD)の７例（16検体），シェーグレン症候群(SjS)の２例（４検体）の計55例（120検体）を用いた。

免疫電気向流法（ENA-IES法）：測定方法および測定に用いたENA抗原，RNase抵抗性ENA抗原の作製方法は既報のごとく実施した。[19]

ANF：ヒト喉頭癌由来細胞を核材とするセロフルANAキット（富士レビオ社）を用い，間接蛍光抗体法により測定した。なお，被検血清の20倍希釈からの倍数希釈列について測定し，抗体価を求めた。

抗DNA抗体：われわれがこれまで実施してきた免疫電気向流法（DNA-IES法）により，[17] 抗１本鎖DNA抗体を測定した。

補体価(CH 50)：Mayerの50%溶血法にしたがい，[8] １／2.5量法により測定した。

Ｃ３，Ｃ４値：血漿タンパク質定量用免疫拡散プレート（MBL社）を用いて測定した。

成　績

１）ENA-IES法とANF価

図１に示したごとく，ENA-IES法による抗ENA抗体は55例中39例（70.9%）に検出されたが，この39例のANF価は80倍から10,240倍の間に分布しており，その平均ANF価は1,744倍で，2,560倍以上のものが12例（30.8%）であった。一方，抗ENA抗体陰性16例のANF価は20倍から2,560倍の間に分布しており，その平均ANF価は573倍で，抗ENA抗体陽性例の平均ANF価の方が明らかに高値であった。

＊九州大学医療技術短期大学部衛生技術学科

しかし，抗 ENA 抗体陰性例の中に ANF 価が2,560倍の高値を示すものが２例（12.5%）認められ，４例（25%）が640倍以上であった。そこで，抗 ENA 抗体陰性例の平均 ANF 価以上の症例数と抗ENA 抗体陽性例の ANF 価640倍以上の症例数との間に有意差のある傾向があった。

また，RNase 抵抗性 ENA 抗体は抗 ENA 抗体陽性の39例中９例（23.1%）に検出されたが，この９例の ANF 価は80倍から5,120倍の間に分布しており，その平均 ANF 価は888倍であった。一方，RNase 感受性 ENA 抗体陽性例の ANF 価は160倍から10,240倍の間に分布しており，その平均 ANF 価は2,000倍で，RNase 抵抗性 ENA 抗体陽性例の平均 ANF 価よりも明らかに高値であった（$P<0.05$）。

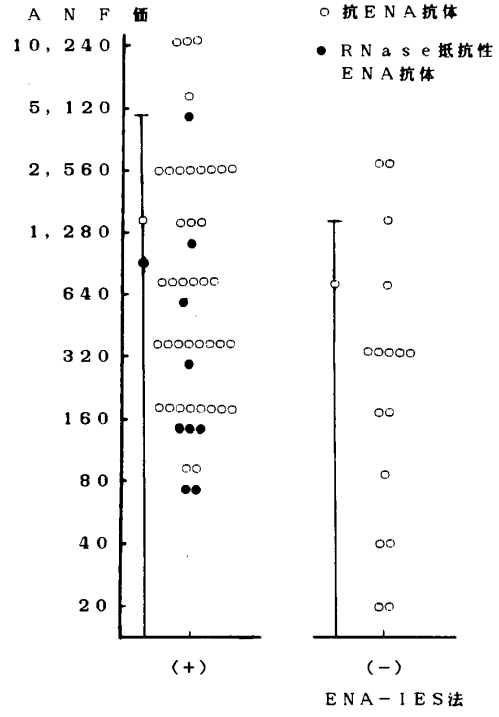

図１　ENA−IES法とANF価

これらの抗体と疾患の関連をみてみると，表１のように，抗 ENA 抗体は SLE 46例中30例（65.2%）に認められ，MCTD の７例と SjS の２例は全例，100%に認められた。一方，RNase 抵抗性 ENA 抗体は SLE 46例中９例（19.6%）に認められ，MCTD，SjS 症例には全く認められなかった。

表１　抗ENA抗体、RNase抵抗性ENA抗体と疾患

疾患	抗体	
	抗ENA抗体 例数（%）	RNase抵抗性ENA抗体 例数（%）
SLE （46例）	30（65.2）	9（19.6）
MCTD（７例）	７（100）	0
SjS （２例）	２（100）	0

２）ENA-IES 法と DNA-IES 法

図２に IES 法による抗 ENA 抗体と抗 DNA 抗体について示した。

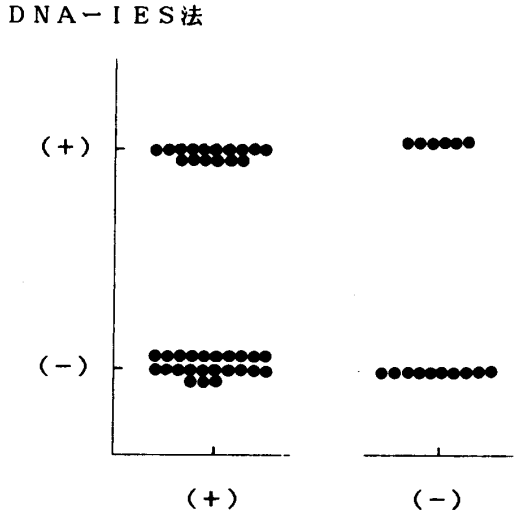

図２　ENA−IES法とDNA−IES法

DNA-IES 法による抗 DNA 抗体は55例中22例（40%）に検出され，抗 ENA 抗体のそれよりも明らかに低率であった（$P<0.005$）。

抗 ENA 抗体陽性の39例中16例（41.0%）に，抗 ENA 抗体陰性の16例中６例（37.5%）に抗 DNA 抗体が検出され，両者間に有意差はなかったが，表２に示したように，これらはいずれも SLE 46例中の22例（47.8%）であった。一方，RNase 抵抗性 ENA 抗体陽性の９例では５例（55.6%）に抗 DNA 抗体が認められており，表３に示したように抗 DNA 抗体の検出される頻度がやや高かった。また，RNase 抵抗性 ENA 抗体は SLE の症例のみに検出されていた。しかし，抗 ENA 抗体と抗 DNA 抗体，RNase 抵抗性 ENA 抗体と抗 DNA 抗体の有無の割合との間には明らかな有意差は認められなかった。

表2　疾患別の抗ENA抗体と抗DNA抗体

疾患	抗ENA抗体(+) 抗DNA抗体(+) 例数 (%)	抗ENA抗体(+) 抗DNA抗体(-) 例数 (%)	抗ENA抗体(-) 抗DNA抗体(+) 例数 (%)	抗ENA抗体(-) 抗DNA抗体(-) 例数 (%)
SLE (46例)	16 (34.8)	14 (30.4)	6 (13.0)	10 (21.7)
MCTD (7例)	0	7 (100)	0	0
SiS (2例)	0	2 (100)	0	0

表3　疾患別のRNase抵抗性ENA抗体と抗DNA抗体

疾患	RNase抵抗性ENA抗体(+) 抗DNA抗体(+) 例数 (%)	RNase抵抗性ENA抗体(+) 抗DNA抗体(-) 例数 (%)	RNase抵抗性ENA抗体(-) 抗DNA抗体(+) 例数 (%)	RNase抵抗性ENA抗体(-) 抗DNA抗体(-) 例数 (%)
SLE (46例)	5 (10.9)	4 (8.7)	17 (37.0)	20 (43.5)
MCTD (7例)	0	0	0	7 (100)
SiS (2例)	0	0	0	2 (100)

3）ENA-IES法とCH 50

CH 50の測定がなされた50例についての成績を図3に示した。

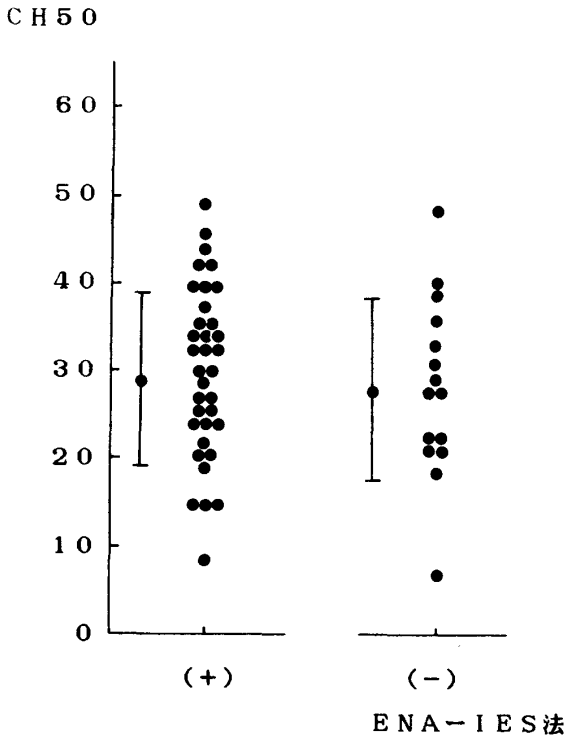

図3　ENA－IES法とCH50

ENA-IES法により抗ENA抗体が認められた症例のCH50の平均値は29.2±9.7U/mlであり，正常値の35±5U/mlと比較するとやや低値を呈していた。一方，抗ENA抗体陰性例の平均値は28.1±9.9U/mlであり，両者間の平均値には差が認められなかった。しかし，20U/ml以下の非常に低値を示したものは抗ENA抗体陽性例が5例，陰性例が2例と抗ENA抗体陽性例が多くなっていた。

4）ENA-IES法とC３，C４値

図4に示したごとく，抗ENA抗体陽性35例のC３の平均値は88.3±33.5mg/dl，C４の平均値は36.3±26.3mg/dlであった。

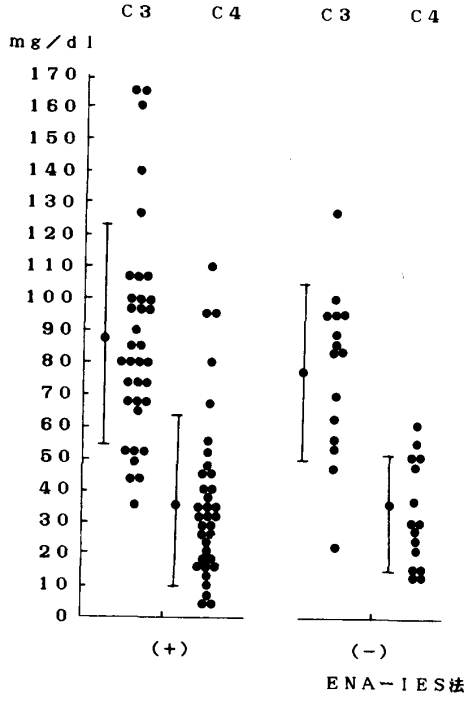

図4　ENA－IES法とC３，C４値

一方，抗 ENA 抗体陰性15例のC３，C４の平均値は77.4±27.1mg/dlおよび32.8±17.8mg/dlで，これら両者間の平均値に有意差は認められなかった。しかし，抗 ENA 抗体陽性例のC４値に25mg/dl以下の低値を示すものが14例（40％）に認められ，しかもこのうちの９例（64.3％）は RNase 抵抗性 ENA 抗体が検出された。

考　察

最近，抗 ENA 抗体についての研究には急速な発展がみられ，それにともない抗 ENA 抗体の分類およびそれぞれの抗体の臨床的意義づけが明確にされてきた。[9]

今回，われわれは自己免疫疾患とくに SLE の血清学的診断法として利用されている ANF，抗 DNA 抗体および CH 50，補体成分のC３，C４の測定値と，ENA-IES 法による抗 ENA 抗体との比較検討を試み，抗 ENA 抗体測定の臨床的意義について検討した。

ANF は当初 SLE に特異的に出現する自己抗体と考えられ，[3] SLE の診断には間接蛍光抗体法による本抗体の検出が広く利用されてきた。その後，SLE 以外の自己免疫疾患においても ANF の認められることが明らかとなり，[2,11] ANF の多様性が示唆されてきた。同時に，SLE 以外の疾患特異性のある各種の自己抗体も明らかにされつつある。したがって，その患者血清中に含まれる自己抗体が如何なる性質のものかを明確にすることが必要である。また，疾患の確定診断や経過観察，予後を判定する上でも，ANF の検出のみならず各種の核成分に対する反応性を血清学的に検討すべきであろう。ANF 価を抗 ENA 抗体陽性例と陰性例における平均値で比較したわれわれの成績では，抗 ENA 抗体陽性例の ANF 価の方が抗 ENA 抗体陰性例のそれよりも明らかに高値であり，ANF 価が高い時には複数の自己抗体の存在も示唆していると考えられる。千田ら[13]も同様の成績を報告している。

抗 DNA 抗体は SLE に特異的で，しかも活動期のものによく認められる自己抗体であるとされている。１本鎖 DNA と２本鎖 DNA に対する抗体があるが，とくに２本鎖 DNA に対する抗体が臨床的に有用であるといわれている。[4,10,20] また RNase 抵抗性 ENA 抗体は抗 Sm 抗体ともいわれ，抗２本鎖 DNA 抗体と同様に SLE 以外の自己免疫疾患に比べ SLE に高率に認められることから，SLE の疾患標識抗体ともいわれている。[15,16] 今回のわれわれの成績では抗 ENA 抗体の有無と抗 DNA 抗体の有無とはとくに関係がないようで，抗 ENA 抗体陽性，陰性例の約40％に抗 DNA 抗体が陽性であった。しかし，RNase 抵抗性 ENA 抗体は抗 DNA 抗体と同様に SLE 患者のみに検出された。また，RNase 抵抗性 ENA 抗体陽性例の ANF の平均抗体価は，RNase 感受性 ENA 抗体陽性例のそれよりも低値であり，RNase 抵抗性 ENA 抗体はあくまでも疾患特異性を表現しているもので，ANF 抗体量とは直接相関していないようである。さらに，RNase 抵抗性 ENA 抗体陽性９例のうち５例（55.6％）に抗 DNA 抗体が認められ，RNase 抵抗性 ENA 抗体陽性例に抗 DNA 抗体陽性例がやや多かった。そこで，この両抗体の共存例といずれか一方の抗体が陽性の症例では臨床的に何らかの相違点があるのかも知れない。さらに追求してみる必要があろう。RNase 抵抗性 ENA 抗体および抗 DNA 抗体が SLE にのみ検出されていたのに対して，抗 ENA 抗体は SLE のみならず MCTD, SjS でも認められており、石川ら[6]も述べているように抗 ENA 抗体は抗 DNA 抗体ほど SLE に対する疾患特異性はないといえる。しかし，抗 ENA 抗体が Sharpら[14]により最初に認められたのは MCTD であり，MCTD では単独で非常に高値を呈するといわれている。そこでこのものの診断的意義はまた別個にあるとも考えられる。さらに，単一の ENA 抗原を得るのが困難なことから，抗 ENA 抗体検出のために鋭敏に働いたということも考えられる。

補体価（CH 50）は SLE において正常人と比べ明らかな低値を示し，とくに活動期の SLE でその傾向が著明であることより，活動性の指

標として利用され,[1,12] また, MCTDでは正常値かやや高値とされている。[14] 抗ENA抗体とCH50の間にわれわれの成績からは関連性が認められなかった。しかし, SLEの抗ENA抗体陽性例には陰性例よりもCH50の20U/ml以下のものが多く, MCTDのCH 50は43U/mlから49U/mlの間に分布していた。したがって, CH50の測定値はSLEの活動性を表現しているといえる。

補体成分のうちC 1, C 4, C 2, C 3, C 5, C 8がSLE患者では低下し, とくに急性期のものではC 3とC 4の低下が著明であるといわれている。[5] われわれの成績によると抗ENA抗体の有無とC 3, C 4の平均値との比較では相関性は認められなかったが, 抗ENA抗体とくにRNase抵抗性ENA抗体陽性例においてはC 3値, C 4値ともに低値のものが多く, 熊谷ら[7]も同様の成績を得ている。

ENA-IES法による抗ENA抗体検出法は, さきに報告[19]したように受身赤血球凝集反応および二重免疫拡散法による検出率とほとんど差異は認められなかった。また, 補体系の検査については, さきに報告[18]した受身赤血球凝集反応による抗ENA抗体の有無との比較検討と, 今回のENA-IES法による成績からはいずれも明確な相関性は認められなかった。

以上のことから, 抗ENA抗体測定はSLEをはじめとする自己免疫疾患や膠原病に認められる多数のANFの中から, 抗ENA抗体の存在を明らかにする手段として有用であり, さらに種々の抗ENA抗体についての測定がなされれば, これらの疾患の鑑別診断に有効であると思われる。

結　語

ENA-IES法による抗ENA抗体, RNase抵抗性ENA抗体とANF, 抗DNA抗体および補体系の検査から, 抗ENA抗体測定の臨床的意義について検討を行い, つぎのような成績を得た。

1) ENA-IES法による抗ENA抗体陽性例のANF価は陰性例のそれよりも明らかに高値であり, RNase抵抗性ENA抗体の場合にはRNase感受性ENA抗体陽性例よりも低値であった。

2) 抗DNA抗体は抗ENA抗体陽性例および陰性例のいずれにも約40%認められ, RNase抵抗性ENA抗体陽性例では抗DNA抗体陽性のものがやや多かった。

3) 抗ENA抗体の有無と補体系の検査には明らかな相関性は認められなかったが, 抗ENA抗体陽性のSLEにCH 50および補体成分のC 3, C 4値に低値のものが多いようであった。

文　献

1) 天野哲基, 宮島啓人, 大藤真：SLEにおける臨床補体学, Minophagen Medical Review, 26：1～10, 1981
2) Friou, G.J. : Antinuclear antibodies : diagnostic significance and method, Arthritis Rheum., 10 : 151～159, 1967
3) Hargraves, M.M. : Systemic lupus erythematosus and LE cell phenomenon (Scientific exhibit), Postgrad. Med., 16 : 163～174, 1954
4) 本間光夫, 富永教洋, 東條毅, 秋月正史：膠原病の分類と抗核抗体検査, 内科, 54：814～819, 1984
5) 稲井真弥, 井上公蔵, 田村昇：補体学 －基礎　測定法　臨床－, 295～296, 医歯薬, 東京, 1982
6) 石川英一, 竹内裕子：各種ENA抗体の現時点における整理, 臨床免疫, 17：221～228, 1985
7) 熊谷俊子, 亀子光明, 金井正光, 丸山喜代次：自己免疫疾患における各種自己抗体の検索　－抗nDNA抗体　抗RNP抗体　抗Sm抗体を中心に－, 臨床病理, 33：293～297, 1985
8) Mayer, M.M. : Experimental immunochemistry, Chapter 4. 2nd ed. 133～240, Springfield Ill Charles C., Thomas pub. 1961

9）宮脇昌二：抗 ENA 抗体，検査と技術，10：868～873，1982
10）諸井泰興：抗核抗体の診断的意義，内科，51：410～414，1983
11）長岡研五，桜美武彦：蛍光抗体法による抗核抗体，Medical Technology，9：214～216，1981
12）Schur, P.H. : Complement in lupus. Clinics in rheumatic disease. Systemic lupus erythematosus, Vol 1 ed. by Rothfield, N.S., 519～543, W.B. Saunders, London, 1975
13）千田靖子，高村利治，山岸幸造：自己免疫疾患における抗 ENA 抗体の臨床的意義，衛生検査，33：785～788，1984
14）Sharp, G.C., Irvin, W.S., Tan, E.M., Gould, R.G. and Holman, H.R. : Mixed connective tissue disease. -an apparently distinct rheumatic disease syndrome associated with a specific antibody to an extractable nuclear antigen (ENA)-, Amer. J. Med., 52：148～159，1972
15）Tan, E.M. and Kunkel, H.G. : Characteristics of a soluble nuclear antigen precipitating with sera of patients with systemic lupus erythematosus, J. Immunol., 96：464～471，1966
16）東條毅，富井正邦，岡本尚：SLE における非ヒストン核蛋白抗体，臨床免疫，11：417～424，1979
17）山田巖，澤江義郎：Immunoelectrosyneresis 法による抗 DNA 抗体の検索，九大医短部紀要，7：39～43，1980
18）山田巖，澤江義郎：受身赤血球凝集反応による抗 ENA 抗体の検索，九大医短部紀要，13：7～13，1986
19）山田巖，澤江義郎：免疫電気向流法による抗 ENA 抗体の検討，臨床検査，32：79～81，1988
20）横張龍一：SLE における抗 DNA 抗体，日本臨床免疫学会会誌，9：1～12，1986