

自己免疫疾患

Autoimmune Diseases

第 445 回新潟医学会

日 時 平成元年 1 月 21 日 (土)

場 所 新潟大学医学部研究棟 第 II 講義室

司 会 藤原道夫教授 (医動物学)

演 者 菊池正俊 (第二内科), 斎藤忠雄 (第三内科), 小玉 誠 (第一内科), 伊藤 聡 (第二内科), 清水不二雄 (腎研免疫病態), 松本 陽 (医動物学)

発言者 野本 実 (第三内科), 永井明彦 (第二内科)

- 1) 全身性エリテマトーデスにおける自己抗体の臨床意義;
とくに抗 DNA 抗体と抗リン脂質抗体について

新潟大学医学部第二内科 (主任: 荒川正昭教授)

菊池 正俊・小澤 哲夫

佐藤健比呂・中野 正明

荒川 正昭

Autoantibodies in Systemic Lupus Erythematosus: Anti-DNA
Antibody and Antiphospholipid Antibodies

Masatoshi KIKUCHI, Testuo OZAWA, Takehiro SATOH,
Masaaki NAKANO and Masaaki ARAKAWA

Department of Medicine (II), Niigata University School of Medicine
(Director: Prof. Masaaki ARAKAWA)

Systemic lupus erythematosus (SLE) is characterized by production of many auto-antibodies. The clinical significance of the autoantibodies, especially anti-DNA antibody

Reprint requests to: Masatoshi KIKUCHI,
Department of Medicine (II), Niigata
University School of Medicine, Niigata
951, JAPAN.

別刷請求先: 〒951 新潟市旭町通 1 番町
新潟大学医学部第二内科学教室
菊池 正俊

and antiphospholipid antibodies, was discussed in this paper.

Anti-dsDNA antibody is highly specific for SLE and rarely seen in a significant titer in other rheumatic diseases. This antibody is useful for assessing disease activity. It can bind to several cellular components or bacterial polysaccharides, which suggest that the restricted anti-DNA antibody may account for the serological abnormalities and the tissue injury in SLE.

Anti-phospholipid antibodies include BFP-STs, lupus anticoagulant, anti-cardiolipin antibody and anti-phosphatidyl serine antibody. These antibodies had a significant correlation with fetal wastage, thrombocytopenia, CNS lupus and thrombosis. We observed 3 patients who had successful pregnancies after anti-phosphatidyl serine antibody reduced to normal level. Anti-phosphatidyl serine antibody is surely useful for the management of pregnancy in lupus patients.

Key words: SLE, anti-DNA antibody, anti-phospholipid antibodies

全身性エリテマトーデス, 抗 DNA 抗体, 抗リン脂質抗体

はじめに

全身性エリテマトーデス (SLE) は, 全身性自己免疫疾患のなかでも多彩な自己抗体の出現が認められる代表的疾患である。本シンポジウムでは, まず SLE に出現する主な自己抗体について概説し, 次に, SLE において最も高頻度に出現する抗 DNA 抗体ならびに最近注目されてきた抗リン脂質抗体の意義について, 臨床的側面から検討してみたい。

SLE に出現する主な自己抗体

自己抗体の対応抗原 (自己抗原) は, 図 1 のごとく実に多くの抗原が報告されている。これら多くの自己抗体のうち, SLE に出現する主な自己抗体を表 1 に示す。抗 DNA 抗体は, SLE で最も高頻度に出現し, その臨床的有用性が従来より高く評価されている。抗 Sm 抗体は, 出現頻度はそれ程高くないが, 特異性が高く, 抗 DNA 抗体とともに SLE の診断項目に採用されている。抗 U1RNP 抗体は, 混合性結合組織病に出現する抗体

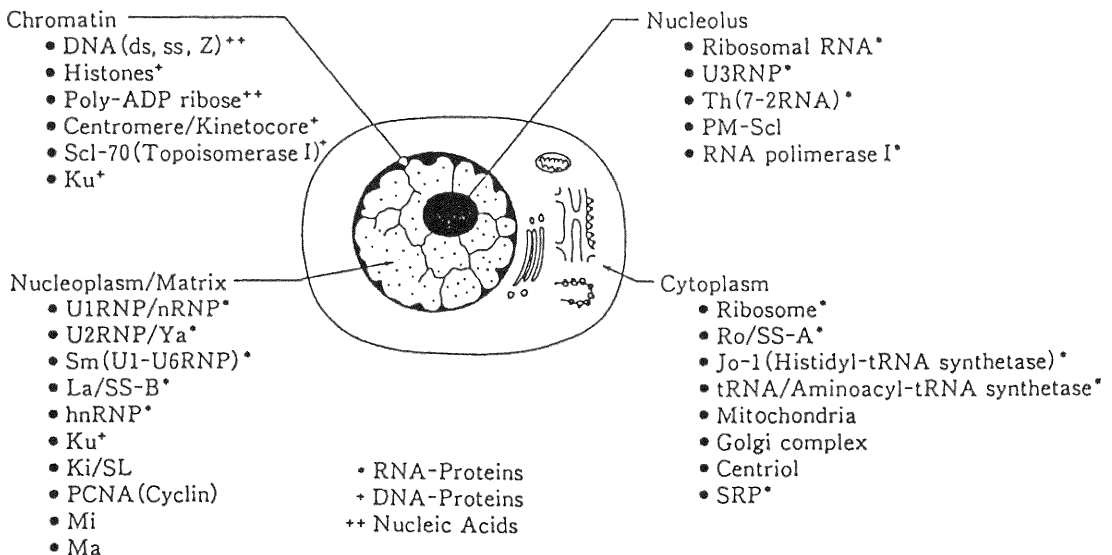


図 1 自己抗原の分類と細胞内局在

表 1 SLE に出現する主な自己抗体

抗 DNA 抗体
抗 sm 抗体
抗 U1RNP 抗体
抗 SS-A 抗体
抗 SS-B 抗体
抗ヒストン抗体
抗ポリ ADP リボース抗体
抗 PCNA/サイクリン抗体
抗 K1 抗体
抗 MA 抗体
抗リンパ球抗体, 抗血小板抗体
抗リン脂質抗体

として有名であるが, SLE においても認められる. 抗 SS-A 抗体, 抗 SS-B 抗体も, シェーグレン症候群に出現する抗体として有名であるが, やはり SLE において認められ, 新生児ループスや胎児心ブロックなどとの関連が報告されている. 抗ヒストン抗体は, SLE よりむしろ薬剤誘発性ループスとの関連で知られている. そ

のほかにも, SLE に特異性が高い抗ポリ ADP リボース抗体, 抗 PCNA 抗体, 抗 Ki 抗体や抗 MA 抗体などが知られている. また, 抗核抗体以外の自己抗体では, 抗リンパ球抗体, 抗血小板抗体など血球成分に対する自己抗体が出現することがあり, 最近では, 抗リン脂質抗体が特定の臨床像との関連で注目されてきている.

抗 DNA 抗体の臨床的意義

抗 DNA 抗体は大きく 3 つに分けられ, 1) 抗二本鎖

表 2 抗 DNA 抗体の出現頻度

	抗体陽性率(%)	
	抗 ds-DNA 抗体	抗 ss-DNA 抗体
SLE	60.0	92.0
慢性関節リウマチ	3.1	59.5
慢性活動性肝炎	2.3	58.2
慢性糸球体腎炎	2.5	7.5
伝染性単核症	0	40.0
プロカインアミド	0	57.1
健康人	0.3	3.7

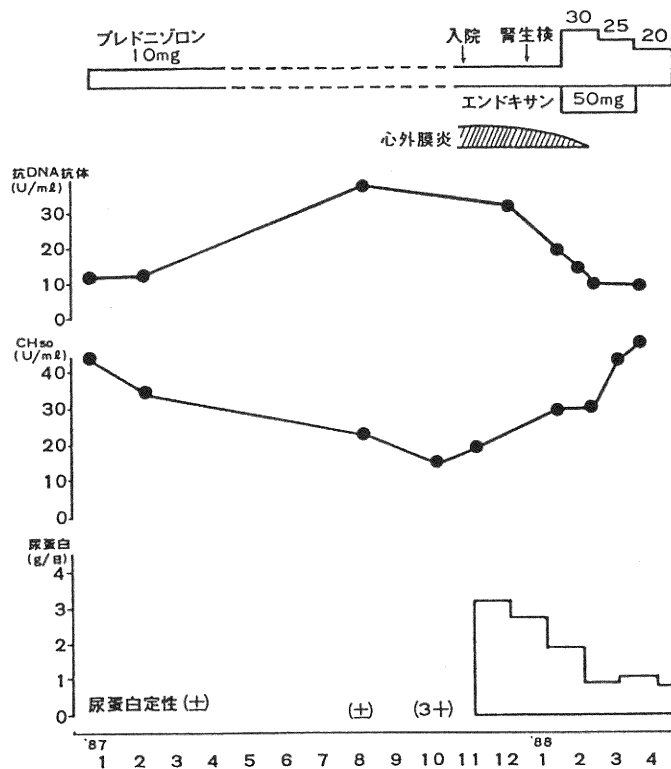


図 2 症例 R. A. 40才 女性

DNA 抗体 (抗 ds-DNA 抗体), 2) 抗一本鎖 DNA 抗体 (抗 ss-DNA 抗体), 3) 抗左巻き DNA 抗体があり, さらに, 抗 ds-DNA 抗体は ds-DNA とのみ反応するもの, ds-DNA および ss-DNA と反応するものがある. このうち抗 ds-DNA 抗体が SLE に特異的とされている.

抗 DNA 抗体の検出法としては, 従来より受身赤血球凝集反応や RIA が用いられてきたが, これらは抗 ds-DNA 抗体だけでなく, 抗 ss-DNA 抗体も同時に測定することが多く, 解釈に注意が必要である. 抗 ds-DNA 抗体のみを測定する方法としては, Crithidia lucilliae 蛍光抗体法があるが, 定量性に問題がある. 最近では, 定量性に優れた免疫グロブリンクラス別に測定できる ELISA が普及しつつある.

表 2 に抗 DNA 抗体の出現頻度を示す. 抗 ds-DNA 抗体は SLE の60%に出現するが, 他の疾患ではほとんど認められず, 本抗体の特異性の高さが示されている. ところが, 抗 ss-DNA 抗体は, SLE において90%と高頻度に認めるものの, 慢性関節リウマチや肝疾患などの他疾患やプロカインアミドなどの薬剤投与例にも出現し, 特異性は低いと考えられる.

抗 ds-DNA 抗体は, SLE の診断だけでなく, 活動性の指標としても有用である. 図 2 は40才女性の SLE 症例で, 心外膜炎, 蛋白尿の増悪で SLE が再燃した症例である. 症状が増悪する以前より, CH50 の低下とともに抗 DNA 抗体価の上昇がみられ, 治療により速やかに低下している.

抗 DNA 抗体は, 臨床的に有用であるだけでなく, SLE の病態・発症機序の解明にも有用である. モノクローナル抗 DNA 抗体の研究が盛んに行われ, その結果, 多くの抗原との交叉反応性が明らかにされてきた. 表 3 にこれまで報告された主な対応抗原を示す. これらの成績から, 抗 DNA 抗体は必ずしも DNA により誘発された抗体ではなく, むしろ強い免疫性を有する cardiolipin

や細菌抗原が trigger となる可能性も考えられた. また, 腎糸球体との交叉反応性を示すことより, 抗 DNA 抗体が in situ 腎炎を起こす可能性がいわれ, SLE における臓器障害の機序の解明にも役立っている. 以上, モノクローナル抗 DNA 抗体による交叉反応性についていくつかの仮説を概説したが, 最近では, 抗 idiotype 抗体や V_H 遺伝子の解析により, 抗 DNA 抗体の発現・調節機構が解明されてきている.

抗リン脂質抗体の臨床的意義

抗リン脂質抗体は, 検出法により大きく3つに分けられる. 第1は, 血清梅毒反応における生物学的偽陽性 (BFP) で, これが SLE で認められることは, 1950年代より知られており, 診断項目の1つにも採用されている. 第2は, 凝固検査で検出される循環抗凝血素, いわゆる lupus anticoagulant で, この存在は1950年代より報告されてきたが, 1975年 Exner らにより, lupus anticoagulant が凝固系のリン脂質に対する抗体であることが明らかにされ, さらに, 血栓症や習慣性流産との関連が報告されている. 第3は, 高感度の RIA や ELISA で検出される抗 cardiolipin 抗体や抗 phosphatidyl serine 抗体である. 1982年に Harris らが, 抗 cardiolipin 抗体と lupus anticoagulant や血栓症との関連を報告して以来, 抗リン脂質抗体, とくに抗 cardiolipin 抗体の臨床的意義が検討されてきた. 私達も, ELISA により抗リン脂質抗体を測定し, その臨床的意義について検討しているので報告する.

抗リン脂質抗体価は, 抗 cardiolipin 抗体および抗 phosphatidylserine 抗体ともに高値である患者血清を標準陽性血清として Unit で表した. なお, Unit は Dr. Harris より供与された抗 cardiolipin 標準陽性血清を

表 3 抗 DNA 抗体の交叉反応性

RNA: poly (I), poly (dT)
リン脂質: カルジオリピン
免疫グロブリン: IgG
細胞内骨格成分: ビメンチン
細菌膜の多糖類: クレブシエラ壁の多糖類 (K30)
結合組織: プロテオグリカン
腎糸球体: ヘパラン硫酸, ヒアルロン酸
脳組織, 血小板, 白血球, リンパ球, 単球

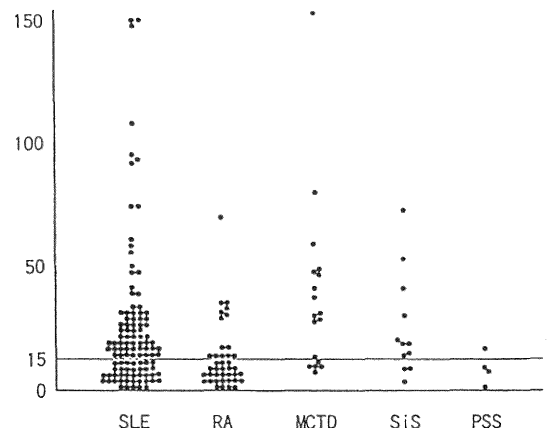


図 3 各疾患における IgG 型抗 cardiolipin 抗体

表 4 SLE における臨床像と抗リン脂質抗体

	IgG anti-CL positive (%)	IgM anti-CL positive (%)	IgG anti-PS positive (%)	IgM anti-PS positive (%)	Total
Control	0 (0)	1 (5.0)	0 (0)	1 (5.0)	20
SLE	22 (26.5)*1	13 (15.7) NS	31 (37.3)*1	23 (27.7)*2	83
Complication					
nothing	4 (8.2)	4 (8.2)	7 (14.3)	7 (14.3)	49
PLT ↓	10 (58.8)*1	3 (17.6) NS	14 (82.4)*1	6 (35.3) NS	17
CNS	6 (46.2)*1	1 (7.8) NS	9 (69.2)*1	5 (38.5)*3	13
BFP	7 (58.3)*1	3 (25.0) NS	7 (58.3)*1	6 (50.0)*1	12
Abort.	2 (50.0)*3	2 (50.0)*3	4 (100)*1	2 (50.0) NS	4
Thromb.	2 (100)*1	2 (100)*1	2 (100)*2	2 (100)*2	2

*1 $p < 0.01$, *2 $p = 0.02$, *3 $p = 0.05$, (χ^2 test)

もとに決め、15Unit 以上を陽性とした。

図 3 に膠原病の各疾患における IgG 型抗 cardiolipin 抗体価を示す。SLE および MCTD で著しい高値例を認め、シェーグレン症候群では中等度の抗体価の上昇を認めた。RA では全体に軽度の上昇がみられ、PSS ではいずれも低値であった。これらの結果より、抗リン脂質抗体の疾患特異性はやや低いと考えられた。

次に、SLE における臨床像と抗リン脂質抗体陽性との関連について検討したところ、表 4 に示したように、血小板減少、CNS ループス、BFP、流産、血栓症の合併例において IgG 型抗 cardiolipin 抗体あるいは IgG 型 phosphatidyl serine 抗体の陽性率が有意に上昇していた。

抗リン脂質抗体の臨床的有用性のひとつとして、このような合併症出現の predictor あるいは parameter と

しての応用が考えられた。そこで私達は、最近 SLE で問題となっている流産・死産の予防における抗リン脂質抗体の有用性を検討した。図 4 には、当科で経過観察中の SLE 患者のうち、妊娠を経験した67例（169回妊娠）の最終経過を示した。発症前を含めて、流産・死産は20～30%と高率に認められた。

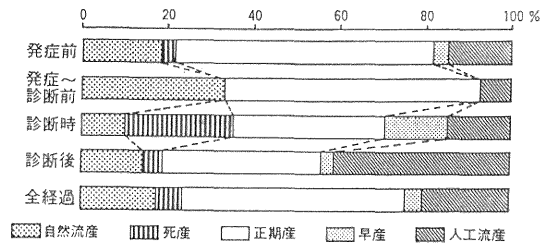


図 4 妊娠の最終経過

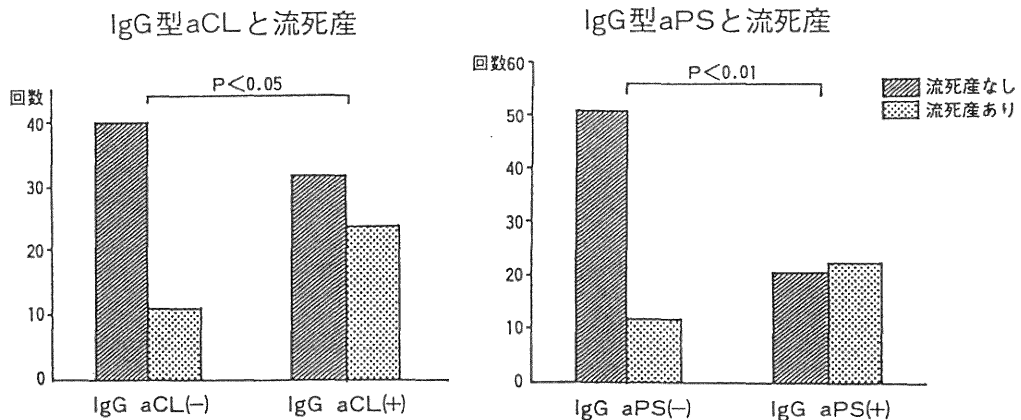


図 5 抗リン脂質抗体と流死産

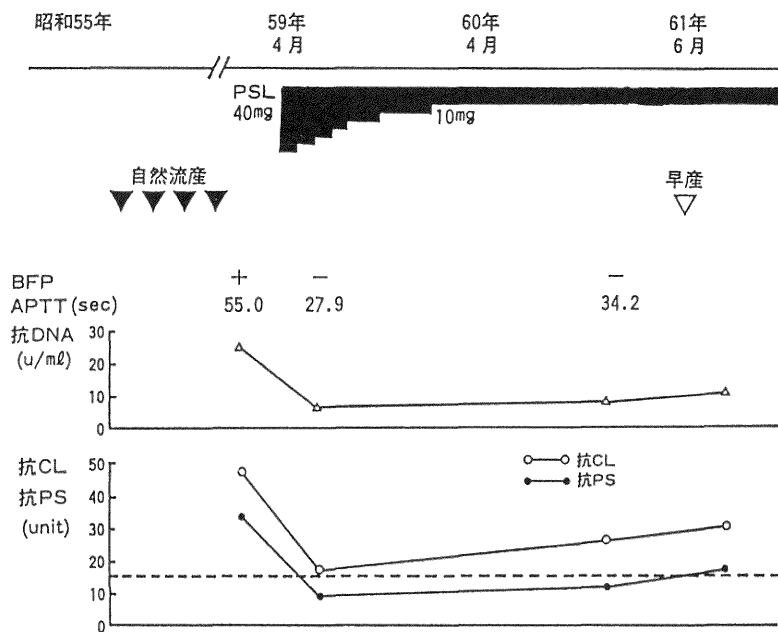


図6 症例 C.M. 35才 女性

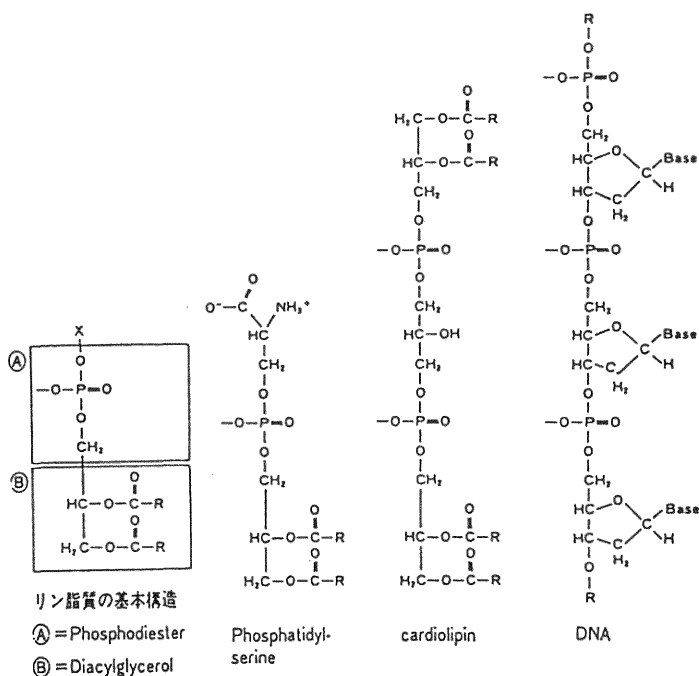


図7 リン脂質と DNA の化学構造式

流死産と抗リン脂質抗体の関連を検討したところ、図 5 で示すように IgG 型抗リン脂質抗体、とくに抗 phosphatidyl serine 抗体と強い関連を認めた。

次に症例を提示する (図 6)。症例は 31 才女性で、以前に 4 回の自然流産を認めた後、SLE と診断された。診断時、BFP、APTT の延長を認め、抗リン脂質抗体も高値を示していたが、プレドニゾロンによる治療の結果、BFP 陰転、APTT 正常化とともに抗リン脂質抗体も低下し、その後無事生児を得ることができた。このように、抗リン脂質抗体は SLE の妊娠において流産・死産の predictor および parameter として有用である可能性が考えられた。

抗リン脂質抗体と抗 DNA 抗体との関連

抗リン脂質抗体と DNA などとの交叉反応性について、すでにいくつかの報告がある。Harris らは、抗 cardiolipin 抗体が他の陰性荷電のリン脂質では抑制されるが、ss-DNA や ds-DNA では抑制されないことを報告している。このことは、抗 cardiolipin 抗体が、図 7 で示したリン脂質の基本構造の B の部分、すなわち glyceride 部分を認識しているためと考えられた。しかし、一方では、cardiolipin と ss-DNA の両者と交叉反応する抗体も次々と報告されており、その原因として両者の共通部分、すなわち、A の部分 (phosphodiester 部分) を認識していることが強調されている。さらに最近では、抗 cardiolipin 抗体と抗 ss-DNA 抗体に共通な交叉反応性 idiotype も報告されており、今後、両抗体の genetic origin を追求することにより、抗体の産生の機序、さらには SLE の病態が解明されることが期待される。

ま と め

SLE における自己抗体の臨床的意義について検討し、以下の事項を解説した。

- 1) 抗 DNA 抗体と抗 Sm 抗体は、診断的意義の高いマーカー抗体である。
- 2) 抗 DNA 抗体は、疾患活動性の指標として有用な抗体である。
- 3) 抗 UIRNP 抗体、抗 ss-A 抗体、抗リン脂質抗体などのように、ある特定の臨床像と関連をもつ抗体が存在する。

- 4) SLE の病態・発症機序の解明に有用と考えられる抗体が明らかにされている。

参 考 文 献

- 1) 佐々木毅：自己抗体—抗 DNA 抗体。最新医学，41：1979～1986，1986。
- 2) 菊池正俊，他：全身性エリテマトーデスにおける抗リン脂質抗体の臨床的意義。医学のあゆみ，142 (2)：117～118，1987。
- 3) Harris, E.N., et al.: Anticardiolipin antibodies: Detection by radioimmunoassay and association with thrombosis in systemic lupus erythematosus. Lancet, 2: 1211～1214, 1983。
- 4) 鈴木淳一：抗リン脂質抗体症候群。リウマチ，28：379～388，1988。

司会 菊池先生、今日は SLE でも血清学的な問題をいろいろ取上げられて、特に最近注目されました phospholipid に対する抗体と妊娠との関係とか、かなり新しい点をお話しになったと思います。SEL に関しては、実は免疫系全体が非常に働いているといえますが異常を示していることが分かっています。自己抗体が非常に調べられている訳ですが、その背景にはやはりリンパ球の動態というものがかかり動いている。その代表的なものは B リンパ球がポリクローナルに activate されている、ということが言われております。発症との関連あるいは診断的意義ということで盛んに今研究されているところです。SLE の研究につきましては、非常にいい動物モデルがあり、二十年あるいは三十年近く研究されているのですが、SLE の発症機序に関してはまだほとんど解らないという状態です。これからも自己免疫の中でも SLE というのは非常に大きな難問のようです。先程朝倉先生がいみじくもおっしゃったようにもう少し全体像を見て、バックにあるリンパ球の動態とかそういう方の研究を進められることを願っておりますが、どうも有難うございました。それでは基礎と臨床の接点ということで、2 番目の演題ですが原発性胆汁性肝硬変——新しい動物モデルによる病態の解析——につきまして斎藤先生お願いいたします。