

# 間接蛍光抗体法 (fluorescent antibody method : FA) による 抗核抗体 (ANA) の染色型パターンと 対応抗体に乖離を認めた 1 例

落合 陽美<sup>1)</sup>, 藤原 誠<sup>1)</sup>, 田部井恭子<sup>1)</sup>, 山本 啓子<sup>1)</sup>  
常松 昂平<sup>1)</sup>, 若槻 純子<sup>1)</sup>, 服部 修三<sup>2)</sup>

**要 旨**：肝障害のある患者において抗核抗体の染色パターン (Discrete speckled 型) と対応する自己抗体 (抗Centromere 抗体) の検査結果に乖離が見られた。この原因として、対応自己抗体に対する主要抗原 (抗CENP-B 抗体) を患者が保有していないことが考えられた。今回我々はこのような一例を経験したので報告する。

**キーワード**：抗核抗体, 抗Centromere 抗体, Discrete Speckled 型, 抗CENP-B 抗体

(雲南市立病院医学雑誌 2017; 14(1): 81-85)

## はじめに

抗核抗体 (antinuclear antibody : ANA) は、有核細胞の核の成分に対する自己抗体の総称である。膠原病や多くの自己免疫疾患でしばしば陽性になるため、病歴や理学的所見から、膠原病が疑われる場合にスクリーニング検査として実施する。

膠原病の種類によってANAの陽性率は異なるが、全身性エリテマトーデス (systemic lupus erythematosus : SLE), 混合性結合組織病 (mixed connective tissue disease : MCTD) ではほぼ全例で陽性となる。全身性強皮症 (systemic sclerosis : SSc) では60~80%程度, Sjögren 症候群 (Sjögren syndrome: SjS) で40~70%程度, 皮膚筋炎 (dermatomyositis : DM) ・多発性筋炎 (polymyositis : PM) で30~80%程度が陽性となるが、これら以外の膠原病では陽性率は高くなく、関節リウマチで30~50%程度とされる。また、自己免疫性肝炎 (autoimmune hepatitis : AIH) など膠原病 (全身性自己免疫疾患) には通常含まれない臓器特異的自己免疫疾患においてもしばしば陽性となる<sup>1)</sup>。

ANAが陽性の場合、間接蛍光抗体法 (indirect immunofluorescence : IIF) により通常はPeripheral 型 (辺縁型), Homogeneous 型 (均一型), Speckled 型 (斑紋型), Discrete speckled (Centromere) 型 (散在斑紋型), Nucleolar 型 (核小体型), の5種類の染色パターンに分類される<sup>2)</sup>。なお当院の外部委託検査ではPeripheral 型とHomogeneous 型を一括りにし、かつCytoplasmic 型 (細胞質型) を加えた5種類である。そしてそれらの染色パターンに対応する抗体により、疾患を絞り込むことができる。抗核抗体の染色パターンを図1<sup>3)</sup>に、染色パターンに対応する主な抗体と関係する疾患を表1に示す。表1からも分かるようにDiscrete speckled 型に対応する抗体は抗Centromere 抗体 (anti-centromere antibody) だけである。しかし我々はDiscrete speckled 型の力価が $\geq 1280$ であるにも関わらず、抗Centromere 抗体の力価が $< 5.0(-)$ であった症例を経験したので報告する。

1) 雲南市立病院医療技術部検査科, 2) 雲南市立病院内科  
著者連絡先: 落合陽美 雲南市立病院医療技術部検査科 [〒699-1221 島根県雲南市大東町飯田96-1]  
E-mail: hospital-soumu@city.unnan.shimane.jp  
(受付日: 2018年2月15日, 受理日: 2018年3月31日)

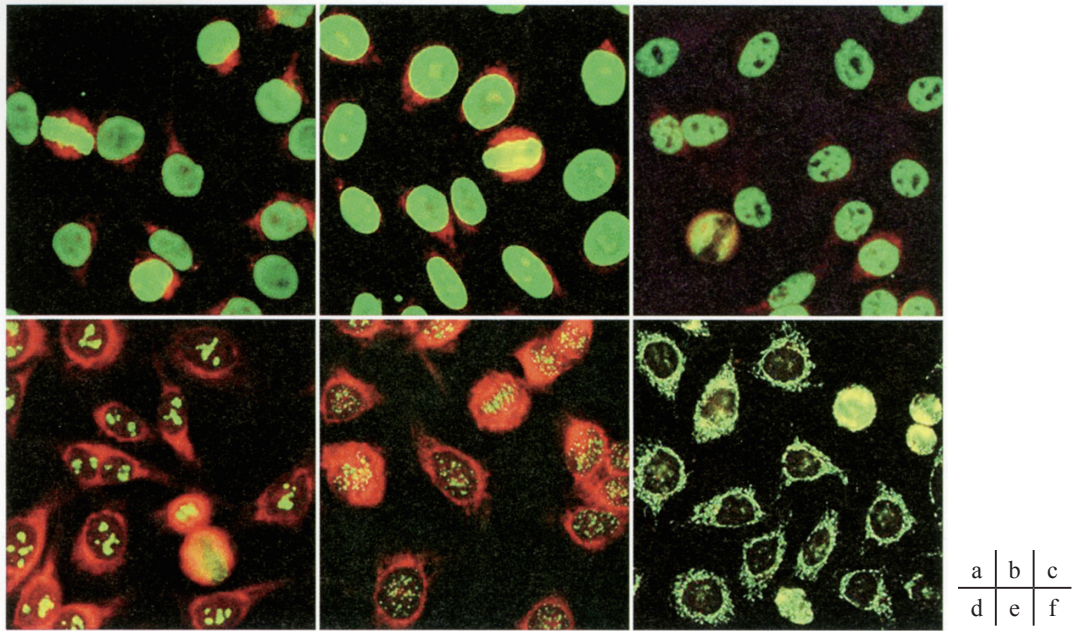


図1 抗核抗体の染色パターン<sup>3)</sup>

a : 均質型 (抗ヌクレオゾーム抗体, b : 辺縁型 (抗dsDNA抗体), c : 斑紋型 (抗U1RNP抗体),  
d : 核小体型 (抗U3RNP抗体), e : 離散斑紋型 (抗セントロメア抗体), f : 細胞質型 (抗ミトコンドリア抗体)

表1

| 染色パターン              | 抗核抗体            | 関係する疾患                    |     |       |    |      |     |        |
|---------------------|-----------------|---------------------------|-----|-------|----|------|-----|--------|
|                     |                 | SLE                       | SSc | PM/DM | RA | MCTD | SjS | その他    |
| Peripheral 型        | 抗 ds-DNA 抗体     | ++                        | ±   |       |    | +    |     |        |
| Homogeneous 型       | 抗 ss-DNA 抗体     | 膠原病以外でも検出され、疾患特異性は低い      |     |       |    |      |     |        |
|                     | 抗 DNP 抗体        | +                         | +   |       | +  | +    |     |        |
|                     | 抗ヒストン抗体         | ++                        |     |       | +  |      |     | 薬剤ループス |
| Speckled 型          | 抗 Sm 抗体         | +                         |     |       |    |      |     |        |
|                     | 抗 U1-RNP 抗体     | +                         | +   |       | +  | ++   | +   |        |
|                     | 抗 SS-B 抗体       | +                         |     |       |    |      | ++  |        |
|                     | 抗 Scl-70        |                           |     | ++    |    |      |     |        |
|                     | 抗 Ku 抗体         |                           |     | ±     | +  |      |     |        |
|                     | 抗 Ki 抗体         | +                         |     |       |    |      |     |        |
| Discrete speckled 型 | 抗 Centromere 抗体 |                           | +   |       |    |      |     |        |
| Nucleolar 型         | 抗リボゾーム抗体1)      | +                         |     | ±     |    |      | ±   |        |
| Cytoplasmic 型       | 抗 SS-A 抗体       | ++                        | +   | +     | ++ | +    | ++  |        |
|                     | 抗ミトコンドリア抗体      | 原発性胆汁性肝硬変 (PBC) の90%以上が陽性 |     |       |    |      |     |        |
|                     | 抗 Jo-1 抗体       |                           |     | +     |    |      |     |        |

++ : 50%以上、+ : 10%以上、± : 10%未満

1) 抗リボゾーム抗体は Nucleolar 型と Cytoplasmic 型の重複または Cytoplasmic 型単独パターンを呈することがある

症 例

症 例 : 73歳男性。

主 訴 : 黄疸を伴う急性肝障害。

既往歴 : 座骨神経痛, 胃炎, 白内障。

当院での2017年6月の検査では, AST : 423IU/

l, ALT : 538IU/l, 総ビリルビン : 4.6mg/dl, 直接ビリルビン : 2.6mg/dl, LDH : 430IU/l, ALP : 660IU/l, γ-GTP : 335IU/lと肝障害を認め, 抗核抗体≥1280 (基準値~40) と力価の増加が認められ, 染色パターンは, Peripheral 型 Homogeneous 型, Speckled 型, Nucleolar 型, Cytoplasmic 型は検出されず, Discrete speckled

表2 検査結果

| 項目 (基準値)                             | 6月14日の検査結果              | 8月8日の検査結果                |
|--------------------------------------|-------------------------|--------------------------|
| 血小板数 (13.0-36.9×10 <sup>4</sup> /μl) | 9.8×10 <sup>4</sup> /μl | 12.6×10 <sup>4</sup> /μl |
| AST (GOT) (8-38 IU/l)                | 423 IU/l                | 33 IU/l                  |
| ALT (GPT) (4-44 IU/l)                | 538 IU/l                | 18 IU/l                  |
| 総ビリルビン (0.2-1.2 mg/dl)               | 4.6 mg/dl               | 0.9 mg/dl                |
| 直接ビリルビン (0.0-0.4 mg/dl)              | 2.6 mg/dl               | 検査なし                     |
| LDH (106-211 IU/l)                   | 430 IU/l                | 検査なし                     |
| ALP (104-338 IU/l)                   | 660 IU/l                | 287 IU/l                 |
| γ-GTP (18-66 IU/l)                   | 335 IU/l                | 74 IU/l                  |
| BUN (8.0-20.0 mg/dl)                 | 15.3 mg/dl              | 13.1 mg/dl               |
| クレアチニン (0.40-1.10 mg/dl)             | 1.09 mg/dl              | 1.33 mg/dl               |
| 抗核抗体 (~40)                           | ≥1280                   | ≥1280                    |
| Peripheral 型 (~40)                   | 検出せず                    | 検出せず                     |
| Homogeneous 型 (~40)                  | 検出せず                    | 検出せず                     |
| Speckled 型 (~40)                     | 検出せず                    | 検出せず                     |
| Discrete speckled 型 (~40)            | ≥1280                   | ≥1280                    |
| Nucleolar 型 (~40)                    | 検出せず                    | 検出せず                     |
| Cytoplasmic 型 (~40)                  | 検出せず                    | 検出せず                     |
| 抗 Centromere 抗体 (~10.0)              | 検査なし                    | <5.0 (-)                 |

(Centromere) 型も検出されなかった (表2)。

同年8月の検査では、AST : 33IU/l, ALT : 18IU/l, 総ビリルビン : 0.9mg/dl, ALP : 287IU/l, γ-GTP : 74IU/lと肝機能障害は改善した。抗核抗体 ≥ 1280 (基準値~40) と力価の増加に変化なく、その染色パターンは、Peripheral 型, Homogeneous 型, Speckled 型, Nucleolar 型, Cytoplasmic 型は検出されなかったが、Discrete speckled (Centromere) 型 : ≥ 1280 (基準値基準値~40) が検出された。抗セントロメア抗体 : < 5.0 (-) (基準値基準値~10.0) と力価は陰性 (< 5.0) であった (表2)。

### 考 察

IIFによるANA検査 (fluorescent ANA : FANA) は、あらゆる核成分に対する抗体を検出できることからANAのスクリーニングに適している。図1<sup>3)</sup> からわかるように、ANAの染色像はさまざまな染色パターンを示し、表1のように染色パターンに対応する抗体は複数存在するため自己抗体を特定することはできない。要するに、ANAの力価が高ければ染色パターンで分類した後、さらに対応抗体を絞り込まなければ関係する疾患を推測することは出来ない。しかし、Discrete speckled型の場合は、存在する自己抗体が抗Centromere

抗体だけであるので、その力価が高ければSScの一病型として把握されるCREST症候群である可能性が高くなる (約70~80%に認められる)。

今回はANAの力価が増加 (≥ 1280) し、その染色パターンがDiscrete speckled型 (≥ 1280) であったにもかかわらず抗Centromere抗体の力価は陰性 (< 5.0) であった。抗Centromere抗体は、染色体Centromereに存在するCentromere蛋白 (CENP) が対応抗原であると推測され<sup>1)</sup>、1980年Moroiらによって初めて報告され<sup>4)</sup>、CENP-A, CENP-B, CENP-C, CENP-H, CENP-I, hMis12, が存在する<sup>5)</sup>。

当院の外部委託検査による抗Centromere抗体は、酵素免疫測定法 (Enzyme-Linked Immuno Sorbent Assay : ELISA) で血清中の抗CENP-B抗体を測定している<sup>4)</sup>。よって今回の結果を後方視的に解釈すると、本例は、対応自己抗体に対する主要抗原 (抗CENP-B抗体) を患者が保有していないと結論付けられた。

### ま と め

抗核抗体の検査において、Discrete speckled型の力価が高くて抗Centromere抗体が陰性の検体も存在することが分かった。このことは、ほかの抗核抗体の染色パターンについてもいえることであり、検査に使用さ

れる主要抗原を保有していない患者の存在を念頭に置いて結果の解釈をしなければならない。

### 参考文献

- 1) 小柴賢洋, 宮崎彩子, 正木充. 抗核抗体をオーダーする場合と陽性になったときに考えること. 臨床検査, 2017; 61: 1448-1451.
- 2) 諫山拓也. 抗核抗体の検査法の現状. 臨床検査, 2017; 61: 1458-1468.
- 3) 三森経世. 各論1. 自己抗体の検査法と意義. 臨床検査. 2011; 55(11増刊号): 1121-1126.
- 4) Moroi Y, Peebles C, Fritzler MJ, et al. Autoantibody to centromere (kinetochore) in scleroderma sera. Proc Natl Acad Sci USA. 1980; 77: 1627-1631.
- 5) 石浦章一, 板部洋之, 高木正道, 他監訳. セントロメアと動原体. Mathews CK, van Holde KE, Appling DR, et al. Biochemistry (カラー生化学) 4th Ed. 東京: 西村書店; 2015: pp923-924.

## A Case Showing a Mismatch of the Pattern of the Positive Antinuclear Antibody with Negative Compatible Autoantibodies

Minami Ochiai<sup>1)</sup>, Makoto Fujihara<sup>1)</sup>, Kyoko Tamegai<sup>1)</sup>, Keiko Yamamoto<sup>1)</sup>, Kohei Tsunematsu<sup>1)</sup>, Junko Wakatsuki<sup>1)</sup>, and Shuzo Hattori<sup>2)</sup>

**Abstract:** We encountered a patient with liver dysfunction whose laboratory data showed a mismatch of the pattern of the positive antinuclear antibody (ANA) detected by indirect immunofluorescence (IIF) with the negative compatible autoantibodies, anti-centromere antibody, detected by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). It was suspected that the patient did not have CENP-B, which was the main compatible autoantigen for anti-centromere antibody. Our case indicated the need for the careful interpretation of the results of a fluorescent ANA test and compatible autoantibodies in ELISA.

**Key words:** anti-nuclear antibody; anti-Centromere antibody; Discrete Speckled type; anti-CENP-B antibody

---

<sup>1)</sup> Clinical laboratory, Unnan City Hospital, <sup>2)</sup> Department of Internal Medicine, Unnan City Hospital

Correspondence: Minami Ochiai, Clinical laboratory, Unnan City Hospital [96-1 Daito-cho Iida, Unnan, Shimane 699-1221, JAPAN]

Telephone: 0854-47-7500 / Fax: 0854-47-7501

E-mail: hospital-soumu@city.unnan.shimane.jp