

## 研修医のための必修知識

### B. 産婦人科検査法

#### Gynecologic and Obsteric Examination

### 19. 免疫学的検査

#### Immunological Examinations

#### はじめに

免疫とは、文字通り「疫を免れる」ことであり、体外から侵入した微生物に対する感染防御、臓器移植にみられる異物への拒絶反応、老廃組織の除去などに代表されるものである。この場合、排除すべき相手が非自己、保全すべき自分自身が自己である。免疫系を担っているリンパ球は非自己を感知することができるが、そのような目印を抗原という。リンパ球の表面には抗原受容体があって、非自己に出会うとそれと結合してそれを排除するための行動を起こす。

一方、微生物などが侵入してくると、それに対して抗体という蛋白が作られ、抗体はその微生物と結合して身体を守る働きを示す。抗体はある特定な抗原としか結合せず、他の抗原とは反応しない。これを特異的反応という。この1種類の抗体としかかみ合わない抗原物質の最小単位を抗原決定基という。

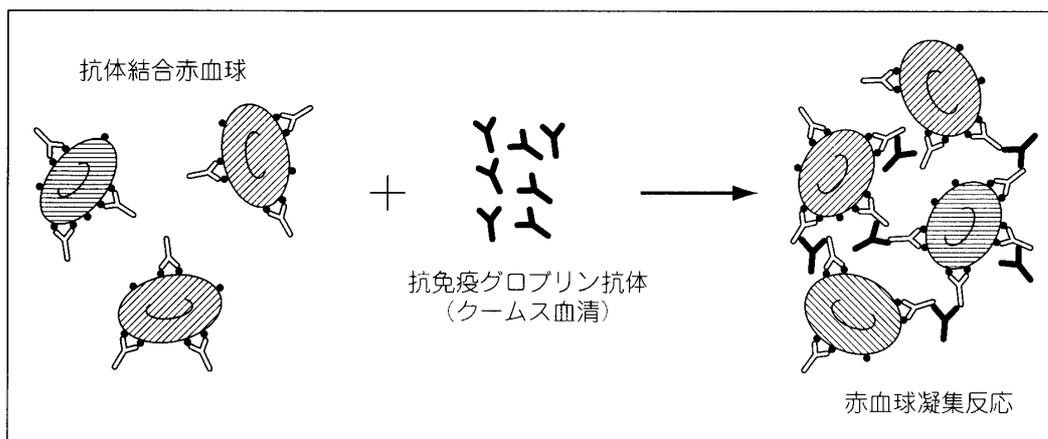
抗体分子は、1本のH鎖と1本のL鎖とが硫黄間で結合(S-S結合)している2本のFabと、2本のH鎖からなる1本のFcとが、Y字状にS-S結合している。Fabの末端はアミノ基で終わっているのでN末端、Fcの末端はカルボキシル基で終わっているのでC末端という<sup>1)</sup>。

#### 直接クームス試験

赤血球のABO血液型を調べるには、被験血球にB型の人から得られた抗A型抗体と、A型の人から得られた抗B抗体を別々に反応させて、赤血球凝集反応で判定する。また、輸血を行う場合には、受血者の血清内に供血者の赤血球に対する抗体はないか、供血者の血清内に受血者の赤血球に対する抗体はないかという赤血球凝集反応を行う。これを交叉試験(クロスマッチ)という。

Rh型血液型のなかのD(Rh<sub>0</sub>)因子が陰性の母体がD因子陽性の児を出産すると、児の赤血球の一部が母体体内に侵入して抗D抗体が作られる。そのような感作母体がD陽性の児を妊娠すると、抗D抗体はIgGであるので、胎盤を通過して胎児に移行する。胎盤細胞にはIgGのFc部に対する受容体があってIgGをつかまえ、細胞のなかに取り込んで胎児側へ送りだすというピノサイトーシスと呼ばれる移送機構がある。移送は胎生期後半から盛んとなり、出生前には胎児血中IgG濃度は母体と同等あるいはそれ以上になる。その結果、胎児赤血球の表面には抗D抗体が付着しており、そのような赤血球は脾臓で破壊されて溶血が起こるので、胎児・新生児溶血性疾患が発生する。

赤血球に抗体が付着していることを証明するには、赤血球の浮遊液にヒト免疫グロブリンを作用させて、赤血球が凝集するかどうかをみる。これを直接クームス試験(抗グロブリン試験)という(図1)。この試験では、精製ヒトグロブリンで前もって免疫したウサギ



(図1) 直接クームス試験

またはその他の動物から得た血清，すなわちクームス血清を用い，そのなかには抗ヒト免疫グロブリン IgG 抗体や補体に対する抗体などが含まれている<sup>1)</sup>。

### 間接クームス試験

赤血球に対する抗体が赤血球膜に付着していれば，その抗体に対する抗体(抗ヒト免疫グロブリン抗体，クームス血清)を赤血球浮遊液に加えると赤血球凝集反応が起こる。患者血清と健常者赤血球とを反応させて，赤血球に抗体を付着させた後に，抗血清を加える方法を間接クームス試験という。健常人は間接クームス試験も，直接クームス試験も陰性である。

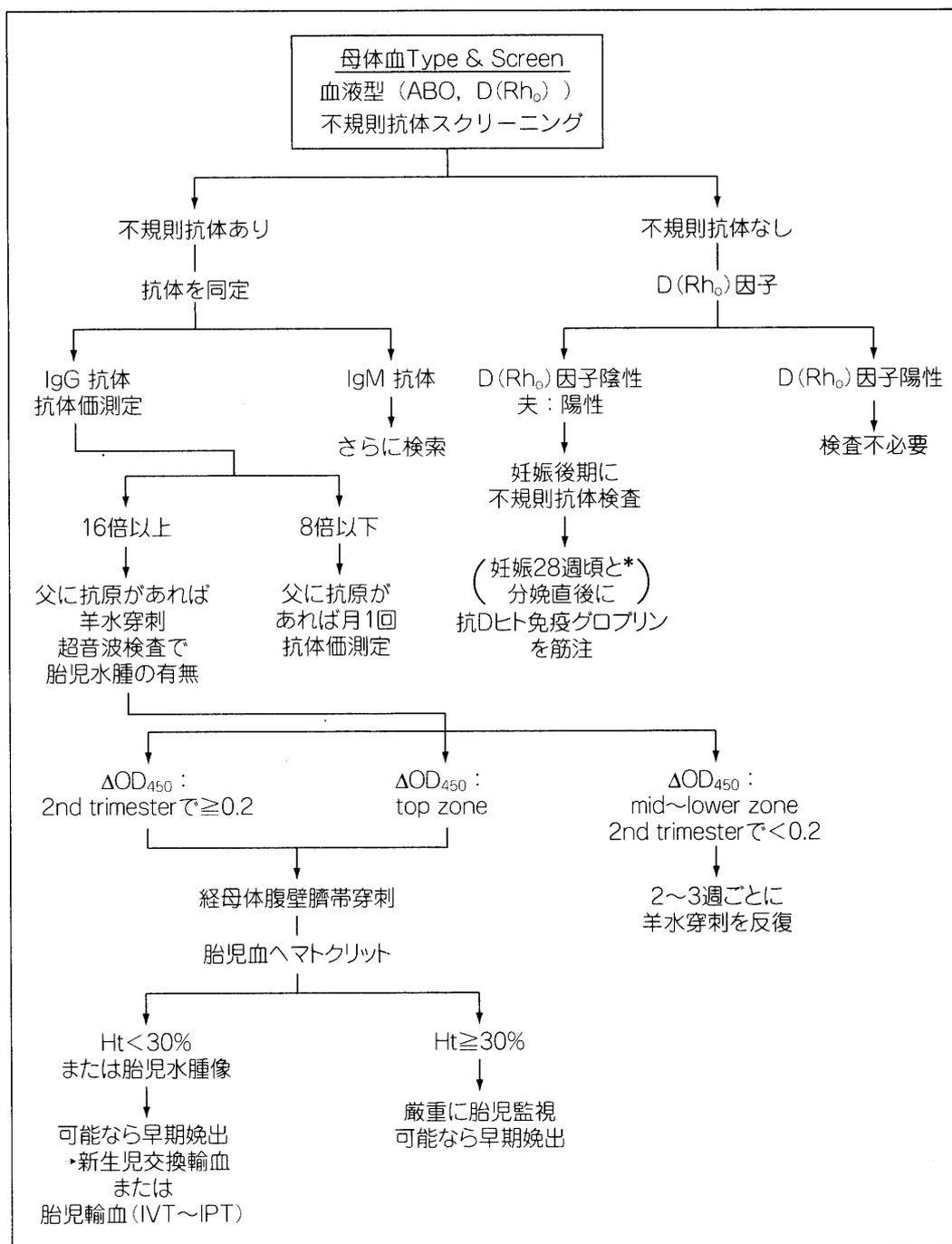
患者血清中に抗体が存在していても，赤血球凝集反応が起きる場合と起きない場合とがある。その理由は，赤血球表面は陰性に荷電されて，周辺に  $\text{Na}^+$  イオンを集めているので，赤血球同士が反発して凝集しにくい環境を作っているからである。それでも凝集できる抗体を規則抗体(完全抗体)といい，できない抗体を不規則抗体(不完全抗体)という。IgM に属するものは規則抗体であるが，IgG のなかには不規則抗体があり，その代表が抗 D 抗体である。生理的食塩水内では赤血球凝集反応が起きないが，反応液にアルブミンを加えて赤血球表面の荷電を弱めると赤血球凝集反応がみられるようになる。

直接クームス試験は定性反応のみであるが，間接クームス試験は定性反応と定量反応が可能であって，抗体価が測定できる。

D(Rh<sub>0</sub>)因子陰性妊婦の取り扱いを図2に示す。胎児・新生児溶血性疾患の原因となるのはD以外に，Rh血液型のE, c, cE, C, Ce, C<sup>w</sup> や，Kell, Kp<sup>a</sup>, k, Fy<sup>a</sup>, Sなどの血液型に対する不規則抗体が存在する。ABO型不適合は細菌などの自然抗原に対するIgM抗体が産生されている場合に起こることがほとんどである。第1子に発生しやすく，胎児溶血性疾患を起こすことは皆無で，児出生後にルーチンの新生児重症黄疸スクリーニングの一環として対応すればよい。

間接クームス試験はこれ以外の溶血性貧血の診断にも当然利用される。免疫性溶血性貧血のうちで最も頻度が高いのが自己免疫性溶血性貧血であり，基礎疾患がなくても起きる場合があり，さらに全身性エリテマトーデス(SLE)などの膠原病，腫瘍，ウイルス感染症に続発するものがある。ペニシリン，メチルドーパなどの薬剤起因性のものもある。

マイコプラズマ感染症などでは，低温でのみヒト赤血球に結合するIgMに属する抗体



(図2) 妊婦健診における Type &amp; Screen の実際

注)\* : 保険適応はない。

が作られる。これを寒冷凝集素といい、患者血清を  $0\sim 4^{\circ}\text{C}$  で O 型赤血球に加えると赤血球凝集反応が発生する。伝染性単核症 (EB ウイルス感染症) ではヒツジ赤血球を凝集する抗体が産生され、このような抗体を異好抗体という<sup>1)</sup>。

### 自己免疫抗体検査

自己の組織に向けられた抗体を自己抗体という。そのなかには免疫応答の調節や、障害

された組織, 老廃組織の除去などに役立ったり, 少量なら健康人でももっているものがある. しかしながら, 自己抗体が過量に作られたり, 自己組織に反応するT細胞が発現したりすると, 自己免疫現象が発生して, 組織障害が起きて, 病気が発生する. これを自己免疫疾患という.

自己免疫疾患のうち, 最も多いのが慢性関節リュウマチ(RA)であるが, RAは妊孕性を変化させないし, 妊娠経過中にもRAは改善して, 産後に再び元の病状に戻り, 胎児への影響もほとんどみられない.

一方, RAに次いで多いSLEは, 妊娠中に改善する症例もないわけではないが, 多くは悪化し, 状態によっては妊娠継続が不能な場合もある. 妊娠経過中にSLEが悪化する場合は, 関節炎や皮疹といった軽度のものにすぎないが, ループス腎炎, 血小板減少, 溶血性貧血, さらに類似病態であるHELLP症候群, 心外膜炎, 心筋炎, などが発症することもある<sup>2)</sup>.

したがって, SLE合併妊娠では,

- ①血圧
- ②尿蛋白・沈渣
- ③血算, とくに血小板数
- ④CH50
- ⑤抗 ds-DNA 抗体
- ⑥BUN, Cr
- ⑦APTT
- ⑧ $\beta_2$ -グリコプロテインI( $\beta_2$ -GPI)依存性抗カルジオリピン(CL)抗体などの臨床検査法を行い,
- ⑨脱毛, 皮疹, 発熱, 関節痛, 産後の抑鬱(中枢神経性ループス)などの臨床症状の発生に注意する必要がある.

SLEの胎児への危険性は, 母体のSLE増悪, 妊娠中毒症の合併, 後述する抗リン脂質症候群による胎盤梗塞, 抗SS-A抗体による心ブロック(Sjögren症候群でも発生する)などがあげられる.

新生児ループスには, ①皮疹, ②心ブロック, ③血算・肝機能異常, ④胸腺炎などがあり, 主に抗SS-A抗体またはSS-B抗体による<sup>2)</sup>.

一般に治療は妊娠30週まではステロイドの維持量を持続し, それ以後は増量して, 産後4週以後に漸減する.

### 抗リン脂質抗体検査

SLE患者の約40%に, さらに膠原病を合併しない不育症の約15%に抗リン脂質抗体が検出される<sup>3)</sup>.

自己免疫疾患, 薬剤, 感染症, リンパ球増殖性疾患, HIV感染症などが原因となって, 個々の凝固因子を抑制することがなく, リン脂質依存性の凝固反応を阻害する免疫グロブリンを, ループスアンチコアグラント(LAC)という. LACはリン脂質に対する自己抗体である.

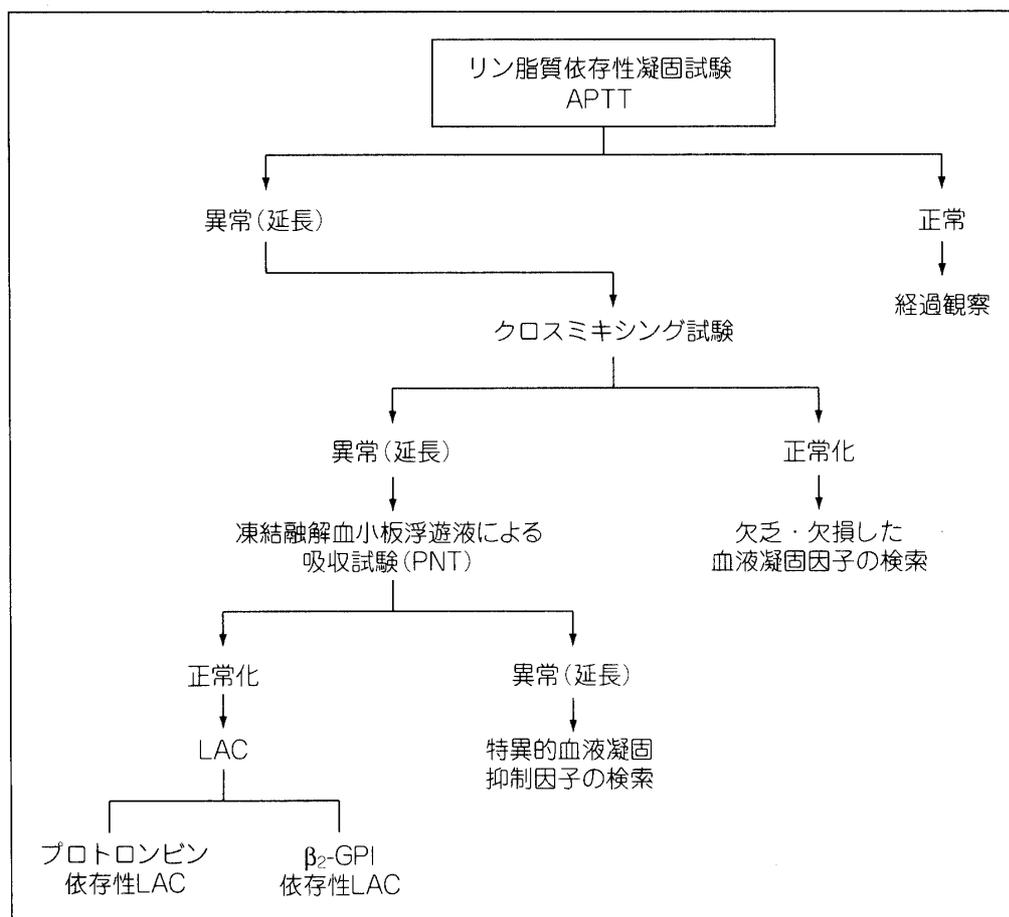
一方, リン脂質との免疫反応で確認した抗体を抗リン脂質抗体(APA)といい, APAに伴う種々の検査上, 臨床上の異常を抗リン脂質抗体症候群という. APAは $\beta_2$ -GPIをコファクターとしてリン脂質に反応する. また, LACは必ずしもAPAそのものではない.

抗リン脂質抗体症候群では、リン脂質を介する凝固過程が阻害されるので、PT, APTT が延長する。その一方で、血小板細胞が活性化され、血管内皮細胞が刺激・障害され、抗血栓性因子の機能抑制が起こり、妊婦では胎盤絨毛組織への障害、などが起きて、血栓が発生しやすい病態像を作る。

抗リン脂質抗体は図3に示すように、活性化部分トロンボプラスチン試験(APTT)が延長することでスクリーニングができる。延長がみられれば、たとえば、APTT 試薬を5倍にうすめて、患者血漿と標準血漿を1:1で混ぜたものと、標準血漿のみとのものと凝固時間を比較して(クロスミキシング試験)、その差が平均値+3SD以上延長して、かつ、凍結融解した血小板による中和試験にて補正された場合をLAC陽性とする<sup>3)</sup>。

リン脂質に対する抗体性をELIZA法で証明することも可能で、抗カルジオリピン $\beta_2$ -GPI抗体検査には保険適応がある。その他、梅毒反応の生物学的偽陽性(BFP-STs)、間接クームス試験陽性、血小板数減少などが認められる場合もある<sup>4)</sup>。

LAC陽性のSLEのほぼ半数に血栓がみられる。臨床的には、①脳梗塞、心筋梗塞、



(図3) LAC(ループスアンチコアグラント)の検出

注)APTT: activated partial thromboplastin time

クロスミキシング試験: 患者血漿と健常人血漿とを混合してAPTTの変化をみる検査。

PNT: platelet neutralization test: 凍結融解血小板(破壊された血小板)は表面に荷電したリン脂質をもち、LACを吸収する。

網膜動脈血栓などの動脈血栓, ②四肢深部静脈血栓, 肺梗塞, 網膜静脈血栓などの静脈血栓, ③絨毛間腔の血栓や絨毛脂肪障害による反復性流産または子宮内胎児死亡(不育症), ④卒中発作, てんかん, 偏頭痛, 舞蹈病などの中枢神経症状, ⑤肺高血圧症, ⑥網状皮斑, 下腿潰瘍, 皮膚壊死などの皮膚症状が主徴となり, 低用量アスピリンやヘパリンによる抗凝固・抗血小板療法が行われる.

## おわりに

以上, 母体から胎児に移行するIgG抗体のうちで, 抗D(Rh<sub>0</sub>)抗体, LAC, APA, 抗SS-A抗体などについて述べたが, このほか, 免疫性血小板減少症における抗血小板抗体, 重症筋無力症におけるアセチルコリン受容体抗体, 甲状腺機能亢進症におけるTSH受容体抗体(TBII, TSAb, TSBAb)なども母体から経胎盤的に胎児に移行して, 新生児に一過性病変を発生させる.

### 《参考文献》

- 1) 矢田純一. 医系免疫学. 改訂6版 中外医学社, 1999; 1—45
- 2) 三森明夫. 膠原病診察ノート, 日本医事新報社, 2000; 53—137
- 3) 青木耕治. 抗リン脂質抗体症候群の取り扱い. 日産婦誌 1999; 51: N178—N190
- 4) 和田 攻, 大久保昭行, 永田直一, 矢崎義雄. 臨床検査ガイド2001—2002. 文光堂, 2001; 715—750

〈金岡 毅\*〉

\*Tsuayoshi KANEOKA

Department of Obstetrics and Gynecology, Fukuoka University School of Medicine Fukuoka

Key words : Direct Coombs test · Indirect Coombs test ·

Antihuman globulin Antibodies · Autoimmune antibody ·

antiphospholipid antibodies