

図2 血漿プレカリクレインの活性化と血漿カリクレイン・腺性カリクレインによるキニンの生成

近, いくつかの病態で異常値が指摘されるようになり, 日常検査上も普及してきている。以上のほかに, 生理活性物質として, 日常検査されるものがいくつもある。種々のホルモンや神経伝達物質の情報伝達のためのセカンドメッセンジャーと考えられているサイクリック AMP・サイクリック GMP, 気管支平滑筋の収縮や血管系の収縮・弛緩, あるいは胃酸分泌促進作用をもつヒスタミン, 赤芽球系の分化・増殖を促すエリスロポエチンなどである。さらに, 乳癌や前立腺癌のように性ホルモン依存性を示す癌の治療指針の決定のために, その組織中の性ホルモンレセプターを測定することも行われている。エンドセリンは, 血管内皮細胞により産生される血管平滑筋収縮作用をもつ生理活性物質であり, 特に高血圧とのかかわりで注目を集めている。また, 心不全のマーカーとして頻用されている (ANP) や脳性ナトリウム利尿ペプチド (BNP) は心不全のマーカーとして頻用されている。一方, 遺伝子工学の技術の進歩に伴って, インターフェロン・インターロイキンなどのサイトカインの生物学的意義が明らかになり, 臨床の現場でも特に治療面で応用されているが, 臨床検査としてはごく一部を除いてはまだまだ研究途上である。

1 レニン (活性・定量) renin

**基準値**  
 【活性】  
 臥位安静時: 0.2~2.7 ng/mL/hr  
 立位: 0.2~3.9 ng/mL/hr  
 【定量】  
 臥位安静時: 2.5~21.4 pg/mL  
 立位: 3.6~63.7 pg/mL

**検査方法** 活性: RIA, 定量: IRMA  
 検体量: 血漿 1 mL  
 採取・保存: 原則として早朝安静時に採血 (EDTA 添加), 凍結  
 検査目的: 高血圧症の診断, 腎臓病, 腎臓病を示す疾患, 病態  
 異常値を示す疾患: 病態  
 高血圧, 腎臓病, 腎臓病を示す疾患, 病態

悪性高血圧, 褐色細胞腫, レニン産生腫瘍, Birttler 症候群  
 低値: 低レニン性本態性高血圧, 原発性アルドステロン症, ミネラルコルチコイド分泌性副腎癌  
 保険点数 (実施料): 150 点 (レニン活性, レニン定量とも 150 点を算定できる。ただし, 両項目の同時算定は不可)

レニンは, 腎の傍糸球体細胞 (JG 細胞) から分泌されるプロテアーゼで, レニン基質であるアンジオテンシンに作用してこれをアンジオテンシン I (A I) に転換させる。A I はさらにアンジオテンシン転換酵素 (ACE) の作用によってアンジオテンシン II (A II) となる。A II は, 血

33 生理活性物質検査

本項では, ホルモン・神経伝達物質といった範疇には属さないが, 生理的な活性を有し生体のホメオスタシスの維持に重要な役割を果たしている物質について述べる。このなかで, ホルモンと神経伝達物質の中間的性質を有する生理活性物質があり, オートコイド (autacoids) とよばれる。これには, レニン-アンジオテンシン系, カリクレイン-キニン系, プロスタグランジン系, ヒスタミン, セロトニンなどが含まれ, 共通の作用として平滑筋に作用するという点があげられる。レニン-アンジオテンシン系の代謝過程を図 1 に示す。諸々の腎高血圧疾患などに際して, その病態生理研究および診断決定のためにレニンの分泌状況, さらにアンジオテンシン I・II, アルドステロンの血漿濃度の変動を調べるのが重要である。

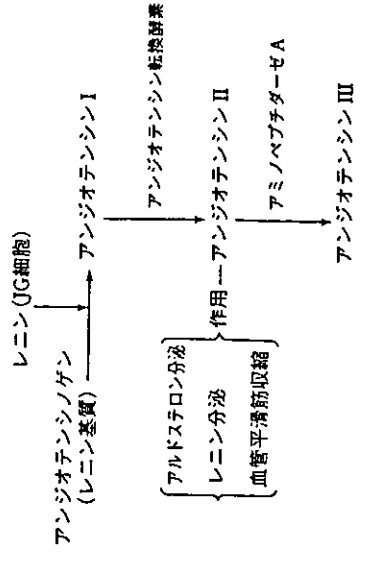


図1 レニン-アンジオテンシン系の代謝と作用

図 2 にカリクレイン-キニン系の概要を示す。生体内には各々 2 種類のカリクレインとキニンゲンが存在し, 血漿カリクレインは高分子量キニンゲンからプラジキニンを, 腺性カリクレインは主として低分子量キニンゲンからカリジンを遊離する。カリクレインは, 血液中や腺組織 (腎・脾・唾液腺など) に不活性型のプレカリクレインとして存在し, 活性化されて作用が発現する。特に尿中カリクレイン排泄量は腎カリクレイン (腺性カリクレイン) の産生能の指標とされる。腎カリクレイン-キニン系は血圧・電解質代謝調節に関与する。一方, 血漿カリクレイン-キニン系は血液凝固・線溶系, 補体系と重要な関係をもっている。アラキドン酸カスケードの主要産物であるプロスタグランジンは, 生体のあらゆる組織で合成され, 多彩な生理活性をもち, ホメオスタシスの維持にかかわっているが, その半減期の短いことなどにより, 臨床レベルでの測定は一般的ではなかった。最

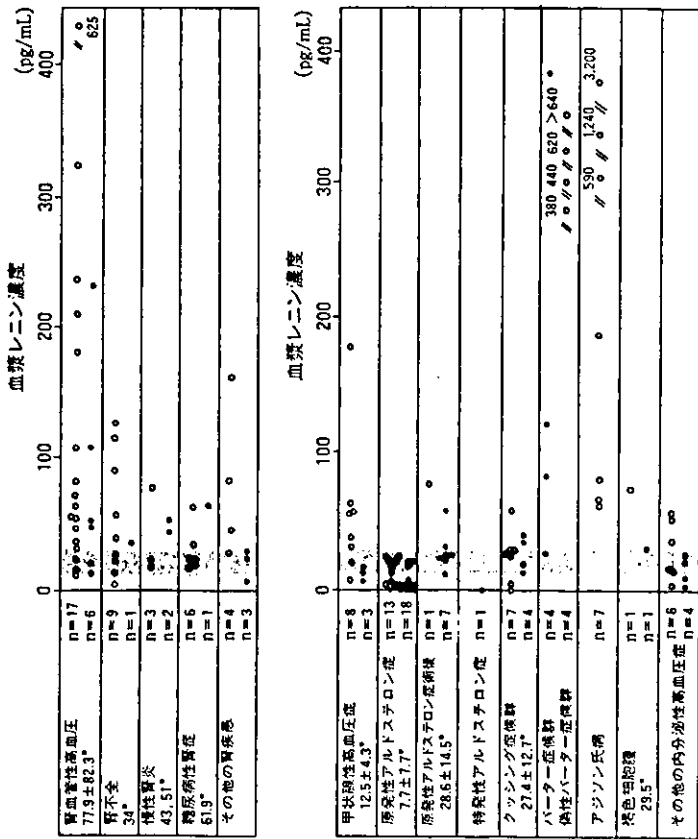


図3 各種疾患における血漿レニン濃度：腎性高血圧症と内分泌性高血圧症

○：投薬，●：無投薬，\*：無投薬群のmean±SD  
(レニンIRMA研究会：活性型レニン測定法の進歩，p1~9，自然科学社，東京，1990)

管平滑筋収縮作用と副腎皮質からのアルドステロン分泌促進作用を有する強力な昇圧因子である。これら一連の経路を称してレニン-アンジオテンシン-アルドステロン系(R-A-A系)という。レニンはR-A-A系の初発因子に位置づけられることから、高血圧症を招来する原疾患の究明に際しては、レニン分泌動態の把握が重要である。

**検査方法** レニンの動態を把握する手段には、“(プロテナーゼ)としての特性を利用した)活性測定”と“直接定量”がある。活性測定では、血漿をACEや分解酵素の阻害条件下に incubate し、酵素反応によって単位時間当たりに生成するA I量を

管性高血圧やレニン産生腫瘍がある(図3)。二次性高血圧の鑑別診断への応用に関しては、「アルドステロン」(397頁)も併せて参照されたい。

さて、酵素反応の kinetics が基質濃度の多寡によって影響を受けることは周知の通りである。PRAは血漿中に含まれる内因性レニン基質に対するレニンの酵素反応を通じて活性型レニンを間接的に求めるものであるため、妊娠時やCushing症候群のように基質濃度が増加している場合、あるいは重症肝障害等で減少している場合には真の活性型レニンを反映しない(それそれ見かけ上、高値および低値となる)。また、経口避妊薬や利尿剤投与時にも基質量の変化によって高値となるため、測定値の解釈に当たって注意が必要である。

**2 アンジオテンシン I (A I), アンジオテンシン II (A II)**  
angiotensin I (A I)  
angiotensin II (A II)

**基準値** A I : 200 pg/mL 以下  
A II : 50 pg/mL 以下

**検査方法** RIA  
**検体量** 血清 1 mL  
**採取・保存** EDTA加採血、凍結  
**検査目的** 高血圧症の病態判別  
**異常値を示す疾患・病態** 悪性高血圧、褐色細胞腫、レニン産生腫瘍  
**低値** 腎血管性高血圧、慢性高血圧、原発性アルドステロン症  
**保険点数** (実施設) 未収載

アンジオテンシン I (A I) は、レニンの加水分解作用によってレニン基質から産生される decapeptide である。さらにA Iは、アンジオテンシン転換酵素(ACE)によって速やかに octapeptide であるアンジオテンシン II (A II) に変

換される。A IIは、血管平滑筋収縮作用、アルドステロン分泌促進のほかにかテコールアミンやバソプレシンの分泌調節にも関与していることが知られ、生体の血圧調節、水・電解質代謝に重要な役割を演じていることが明らかになっている。

**3 アンジオテンシン I 転換酵素**  
angiotensin converting enzyme (ACE)

**基準値** 6~25 IU/L/37C

**検査方法** 比原法  
**検体量** 血清 0.5 mL  
**採取・保存** 凍結 (EDTA使用不可)  
**検査目的** フェルグーニシスの診断  
**異常値を示す疾患・病態** 肝臓病、慢性活動性肝炎、Gaucher病、糖尿病、肺病、低レニン性本態性高血圧、原発性アルドステロン症  
**保険点数** (実施設) 220点

アンジオテンシン I 転換酵素 (ACE) は、アンジオテンシン I (A I) を加水分解して強力な昇圧物質であるアンジオテンシン II (A II) に変換する酵素で、生体内では主に肺の血管内皮細胞表面に存在する。また、ACEが降圧ペプチドのキニンを不活性化する酵素であるキナーゼ II と同一であることも明らかにされている。

**検査方法** 酵素活性測定法として種々の報告があるが、現在では比原法が広く普及している。カヒドロキシベンゾイル-グリシル-L-ヒスチジル-L-ロイシンを基質とし、ACEを含めて3段階の酵素反応を行

い、最終的に過ヨウ素酸ナトリウム存在下で $\alpha$ -ヒドロキシ安息香酸と4-アミノアンチピリンを酸化縮合させ、生成したキノノ色素を比色定量する。

**判読のポイント** 血清 ACE 値は、全身性肉芽腫性疾患であるサルコイドーシス患者で著明な高値を示し、その臨床診断はもとより、疾患活動性や治療経過の把握にも有用な指標となる。胸部 X 線で肺野病変を認め、かつ ACE 値が正常上限の1.5~2倍以上の場合、活動性サルコイドーシスである可能性が高い。ただし、サルコイドーシスでも病変が肺門両側のリンパ節腫脹(BHL)に限られる例では ACE 活性が軽度高値ないし正常範囲内に留まることがある。一般に本症の病態と ACE 値の関係については“広汎な肺病変>肺病変+BHL>BHL”のように捉えることができる。

他疾患での ACE 値上昇は、通常軽度である。

#### 4 アルドステロン aldosterone

(「副腎皮質検査」, 397頁を参照)

#### 5 カリクレイン kallikrein

**参考値** 1.4 U/day 以下

**検査方法** 合成基質法  
**検体量** 尿 3 mL  
**採取・保存** 24時間蓄尿、凍結  
**検査目的** 高血圧症における腎系機能研究  
**異常値を示す疾患・病態**  
**高値**：原発性アルドステロン症、Bartter症候群  
**低値**：本態性高血圧、悪性高血圧、慢性糸球体腎炎、腎移植時  
**保険点数(実送料)** 未収

カリクレインは、キニノゲンを基質として生理活性ペプチドであるキニン遊離させるプロテアーゼである。酵素化学的性質や生体内での役割の違いから血漿カリクレインと腺性カリクレイン(血漿以外の腺組織に由来するカリクレイン)とが区別される。前者は活性第Ⅳ因子を介して血液凝固系に関与しているが、血漿中のカリクレインの大部分は前駆体プレカリクレイン(別名:Fletcher因子)の形で存在することから、測定もプレカリクレイン活性が主な対象となる。したがって、単にカリクレイン測定という場合、腺性カリクレインを意味することが多い。

腺性カリクレインは脾、腎、唾液腺などの種々の組織から産生・分泌される。一般に測定される尿中カリクレインは主に腎由来の腺性カリクレインであり、腎カリクレイン-キニン系の動態を反映する指標と考えられる。

**検査方法** L-プロリル-L-フェニルアラニル-L-アルギニン-7-アミド (H-Pro-Phe-Arg-MCA) などの合成基質を用いたカリクレインのプロテアーゼ活性測定が一般的である。

**判読のポイント** アルドステロン分泌亢進が特徴的な疾患である原発性アルドステロン症やBartter症候群で尿中カリクレインが高値を示す(図4に示す成績は、尿中カリクレインの免疫学的定量による)。原発性アルドステロン症においては、副腎腺腫を摘除すると尿中カリクレインも低下することが確認されており、カリクレインとアルドステロンの分泌動態が相互に関連している可能性も示唆される。また、本態性高血圧症では尿中カリクレイン低値となる例が多いという(図4)。

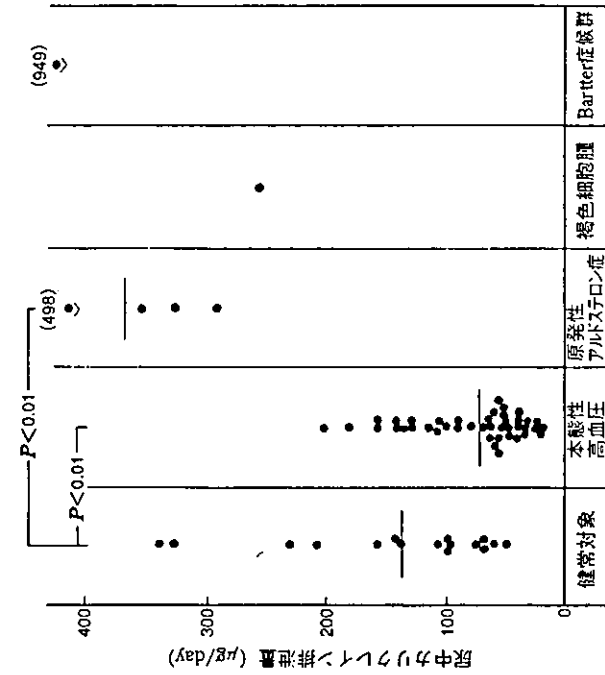


図4 各種疾患における尿中カリクレイン排泄量

健康者(n=17)および本態性高血圧(n=52)、原発性アルドステロン症(n=4)、褐色細胞腫(n=1)、Bartter症候群(n=1)各患者による検討。本態性高血圧では健康者に比べて有意な低下を示した。

(Shimamoto K et al : Jpn Circ J 45 : 1092, 1981)

#### 6 キニン kinin

**参考値** 10~90 μg/day

**検査方法** RIA  
**検体量** 尿 1 mL  
**採取・保存** 24時間蓄尿、凍結  
**検査目的** 高血圧症における腎系機能研究  
**異常値を示す疾患・病態**  
**低値**：本態性高血圧、慢性糸球体腎炎  
**保険点数(実送料)** 未収

キニンは、カリクレインの作用によって生成される9ないし10個のアミノ酸残基から成る生理活性因子である(各々プロラ

キニン、カリジンという)。腎カリクレインはカリジンを遊離し、これにアミノペプチダーゼが作用するとブラジキニンになる。これらキニンは、血管平滑筋弛緩作用によって血圧を低下させると同時に腎の水・Na排泄を促進する。

尿中キニン排泄量は、腎におけるキニン産生能を反映し、尿中カリクレインと同様に腎血行動態、水・電解質代謝、ひいては高血圧の成因・病態などの研究手段となる。

**検査方法** ブラジキニンおよびカリジンを同等に認識する抗体により、キニンの尿中総排泄量を免疫学的に定量する。ただし、近年ではキニン測定自体があまり行わ

れなくなっている。

**判読のポイント** 本態性高血圧症では尿中カクレインと同様、尿中キニンも低値を示す。この理由には、カリクレインの産生低下や酵素比活性の低下とともに、キニン分解酵素であるキニナーゼ活性の亢進が関与すると考えられている。また、尿中カクレイン高値となる原発性アルドステロン症で尿中キニンは正常範囲内に留まる例が多いが、これもキニナーゼ活性亢進に由来するといふ。

### 7 サイクリックAMP cyclic-AMP (cAMP)、サイクリックGMP cyclic-GMP (cGMP)

**基準値** [cAMP]  
血漿：10~24 pmol/mL  
尿：1.8~7.0 μmol/day  
[cGMP]  
血漿：2.0~5.0 pmol/mL  
尿：0.4~2.0 μmol/day

**検査方法** RIA  
検体量 血漿 0.5 mL, または尿 1 mL (cAMP, cGMPとも)  
採取・保存 血漿はEDTA加採血。尿は24時間蓄尿。いずれも所定量を分取後凍結  
検査目的 偽性副甲状腺機能低下症の鑑別診断、肝予備能の評価  
異常値を示す疾患・病態  
高値：副甲状腺機能亢進症、甲状腺機能亢進症、心筋梗塞、重症肝障害、尿状態、腎不全(血中)  
cGMP：心筋梗塞、重症肝障害、気管支喘息、副甲状腺機能亢進症、悪性腫瘍  
低値：cAMP：副甲状腺機能低下症、甲状腺機能低下症、うつ状態、腎不全(尿中)  
保険点数(実施料) cAMP：240点 (cGMPは未収載)

サイクリックAMP (cAMP) は、種々のホルモンや神経伝達物質の作用の細胞膜

受容体を介するセカンドメッセンジャーとして機能している。細胞内で増加したcAMPの一部は血中に流出し、さらに尿中に排泄されることが知られており、その血中・尿中濃度の変動は、細胞内におけるcAMP産生の増減を反映する。

サイクリックGMP (cGMP) についてもほぼ同様のことが想定されるが、その生理的役割はcAMPほど明確になっていない。近年の研究によれば、網膜の光受容、平滑筋弛緩、血小板凝集抑制などに関与するほか、ナトリウム利尿ペプチドのセカンドメッセンジャーがcGMPであるといふ。

**検査方法** 検体中のcAMP (またはcGMP) をサクシニル化し、それに対する抗血清を用いて測定することにより、高い感度・特異性を有する系が得られている。いずれも市販の測定キットがある。

**判読のポイント** cAMPおよびcGMPは、全身の臓器・組織に分布しているため、種々の疾患で体液中濃度の変動が認められる。しかし、臨床上の診断目的に利用しうる例は限られており、最も代表的には偽性副甲状腺機能低下症の鑑別診断において副甲状腺ホルモン負荷後の尿中cAMPが測定される (Ellsworth - Howard 試験)。

また、グルカゴン負荷試験における血漿cAMP測定は肝予備能の評価に有用である。グルカゴン負荷は肝由来cAMPの放出刺激となるが、肝障害の進行に伴って血漿cAMP放出反応が抑制される。

### 8 プロスタグランジンE<sub>2</sub> prostaglandin E<sub>2</sub> (PGE<sub>2</sub>)

**基準値** 血漿：60 pg/mL以下  
尿：700 ng/day以下

**検査方法** RIA  
検体量 血漿 0.5 mL, または尿 3 mL  
採取・保存 血漿はEDTA加採血。尿は24時間蓄尿。いずれも所定量を分取後凍結  
検査目的 異常値を示す疾患・病態  
高値：悪性腫瘍(甲状腺腫瘍、褐色細胞腫、神経芽細胞腫、腎細胞腫、乳癌)、川崎病、浮腫、尿：Bacteriemia, 尿路感染症  
低値：尿：本態性高血圧、原発性アルドステロン症  
保険点数(実施料) 未収載

プロスタグランジン (PG) は、アラキドン酸をはじめとする炭素数20の多価不飽和脂肪酸を前駆体とする一群の生理活性物質の総称である。基本骨格にプロスタノ酸核という特徴的な5員環構造を有するものを狭義にPGと呼ぶが、6員環をもつロンボキサ (TX) や3連の共役二重結合をもつロイコトリエン (LT) を含めてより包括的には“エイコサノイド”という呼称が用いられることが多い。

PGはあらゆる組織で合成され、それだけに極めて多彩な生理活性を示すことが知られており、生体の様々な生理機能の調節に関与すると考えられている。このうち、PGE<sub>2</sub>の役割として知られているのは、血管拡張作用 (血圧降下)、腎血流量増加、Na利尿、胃酸分泌抑制、気管支拡張、気道抵抗減少、分娩時の子宮体部筋収縮などである。

**検査方法** 試料中に共存する非特異的干渉物質の影響等を排除するため、あらかじめ有機溶媒により抽出・分離精製を行った後、RIA 定量する。

**判読のポイント** 一般にPG類はオートコイド (局所ホルモン) として分泌局所で生理作用を発揮すると考えられており、そ

の末梢血中濃度と特定の病態を関連づけることはなかなか難しい。例えば、各種悪性腫瘍で血漿PGE<sub>2</sub>の上昇が認められるが、臨床的意義は頭頸部扁平上皮癌の予後判定に有用とされるほかほとんど明らかでない。

むしろ由来臓器や病態との因果関係が説明できるのは、尿中PGE<sub>2</sub>である。PGE<sub>2</sub>の尿中排泄量は腎におけるPGE<sub>2</sub>産生を反映し、本態性高血圧症の成因の少なくとも一部はPGE<sub>2</sub>の産生低下が関与すると考えられている。

### 9 6-ケトプロスタグランジンF<sub>1α</sub> 6-keto-prostaglandin F<sub>1α</sub> (6-keto-PGF<sub>1α</sub>)

**基準値** 29 pg/mL以下

**検査方法** RIA  
検体量 血漿 3 mL  
採取・保存 インドメタシン-EDTA加採血、凍結  
検査目的 循環器系疾患の病態・病態解析  
異常値を示す疾患・病態  
高値：Bartter症候群、尿毒症、外科手術後  
低値：本態性高血圧 (?), 動脈硬化症、狭心症、糖尿病、血栓性血小板減少性紫斑病  
保険点数(実施料) 未収載

6-ケトプロスタグランジンF<sub>1α</sub> (6-K-PGF<sub>1α</sub>) は、生理的に活性なエイコサノイドの1つであるプロスタグランジンI<sub>2</sub> (PGI<sub>2</sub>, プロスタサイクリン) の代謝産物である。6-K-PGF<sub>1α</sub>自体にほとんど生理活性はない。PGI<sub>2</sub>は主に血管内皮細胞において産生され、強力な血小板凝集抑制作用および血管拡張作用を有するが、その生体内半減期が短く極めて不安定であることから、PGI<sub>2</sub>産生の間接的指標として6-K-PGF<sub>1α</sub>が測定される。

**検査方法** 有機溶媒を用いた抽出-分離精製後, RIA 定量する。

**判読のポイント** PGI<sub>2</sub> は, その生理作用から血圧調節や循環調節, 動脈硬化進展防止に関与すると考えられている。例えば, 高血圧の進展に伴って全身性の PGI<sub>2</sub> 産生が低下するという。しかしながら, 本態性高血圧患者の血中 (あるいは尿中) 6-K-PGF<sub>1α</sub> 濃度を測定した諸成績は必ずしも前記の仮説に一致していない。

こうした理論と実際の乖離を生じる理由の一端には, 6-K-PGF<sub>1α</sub> が PGI<sub>2</sub> の唯一かつ最終的な代謝産物でないことが挙げられる。すなわち, 6-K-PGF<sub>1α</sub> は PGI<sub>2</sub> の非酵素的分解により生じるが, さらにβ酸化を受けて dinor-6-K-PGF<sub>1α</sub> となりうるし, PG 脱水素酵素などの働きを介して dinor 6, 15-diketo-13, 14-dihydro PGF<sub>1α</sub> となる経路も報告されている。したがって, 6-K-PGF<sub>1α</sub> の測定値をもって PGI<sub>2</sub> 産生動態を評価するには慎重でなければならぬ。

**10 トロンボキササン B<sub>2</sub>**  
thromboxane B<sub>2</sub> (TXB<sub>2</sub>)

**基準値** 15 pg/mL 以下

**検査方法** RIA  
**検体量** 血漿 3mL  
**採取・保存** インドメタシン-EDTA 加採血。  
**結** 循環器疾患の病因: 病態解析  
異常値を示す疾患・病態  
**高値**: 動脈硬化症, 狭心症, 心筋梗塞, 高脂血症, 糖尿病, 喘息発作時  
**低値**: 尿毒症  
**保険点数** (実施科), 未収載

トロンボキササン B<sub>2</sub> (TXB<sub>2</sub>) は, 主に血小板において前駆体アラキドン酸から生

合成されるエイコサノイド・トロンボキササン A<sub>2</sub> (TXA<sub>2</sub>) の代謝産物である。PGI<sub>2</sub> (前項参照) と同様に TXA<sub>2</sub> が極めて不安定な物質であることから, 替わって TXB<sub>2</sub> が測定対象となる。TXA<sub>2</sub> は PGI<sub>2</sub> に拮抗する血小板凝集促進および血管収縮作用を有することで知られており, 生体内において TXA<sub>2</sub> と PGI<sub>2</sub> の作用バランスが崩れることが血栓症や動脈硬化性病変の一因になると考えられる。

**検査方法** 有機溶媒を用いた抽出-分離精製後, RIA 定量する。  
**判読のポイント** 血漿 TXB<sub>2</sub> は, 血栓傾向を呈する各種疾患で高値を示す。ただし, 病態形成との関係をよりの確に把握するには TXA<sub>2</sub> と PGI<sub>2</sub> のバランスにも注意することが重要であり, その指標として “TXB<sub>2</sub>/6-K-PGF<sub>1α</sub> 比” などが提案されている。例えば, 狭心症の一部や血栓性血小板減少性紫斑病における血漿 TXB<sub>2</sub> 値は正常域にあるが, 6-K-PGF<sub>1α</sub> はいずれの場合も低値を示すために TXB<sub>2</sub>/6-K-PGF<sub>1α</sub> 比は上昇しており, 血栓形成に促進的な環境であることが分かる。

なお, 近年では, TXB<sub>2</sub> がさらに代謝されたより安定な産物である 11-デヒドロトロンボキササン B<sub>2</sub> (11-DTXB<sub>2</sub>) の測定も行われている。

**11 ロイコトリエン leukotriene**

**基準値** LTB<sub>2</sub>: 200 pg/mL blood 以下  
LTC<sub>4</sub>: 10 pg/mL blood 以下

**検査方法** EIA  
**検体量** 除蛋白液 (エタノール抽出液) 10mL  
**採取・保存** パンチン加血液より除蛋白し速心後上清を分取・凍結  
**検査目的** アレルギー, 炎症性疾患の病因・病態

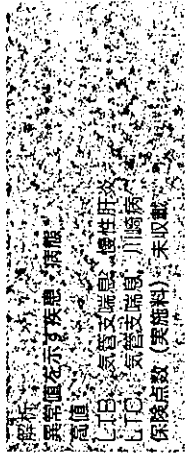


図4 異常値を示す疾患・病態  
LTB<sub>2</sub>: 気管支喘息, 慢性肝炎  
LTC<sub>4</sub>: 気管支喘息, 川崎病  
保険点数 (実施科), 未収載

ロイコトリエン (LT) は, プロスタグランドンと同様に炭素数 20 の多価不飽和脂肪酸を前駆体とする生理活性物質で, 白血球 (leukocyte) で合成され, 基本骨格に 3 連の共役二重結合 (triene) をもつ物質という意味からこの名がある。実際に存在が確認され, これまで研究がなされてきたのはアラキドン酸に由来する LTA<sub>4</sub>, ~F<sub>4</sub> である。その生合成過程は, 共通の不安定中間体に位置付けられる LTA<sub>4</sub> を

経て LTB<sub>2</sub> を生じる経路と, LTC<sub>4</sub> ~F<sub>4</sub> に至る経路に大別できる。このうち, LTB<sub>2</sub> には白血球遊走および浸潤作用があり, 炎症への関与が推定されている。対して LTC<sub>4</sub> ~E<sub>4</sub> は, かつて喘息のメディエータとして報告された SRS-A (slow reacting substance of anaphylaxis) の本態であり, 末梢気道平滑筋収縮や血管透過性亢進作用を示す (LTF<sub>4</sub> は, E<sub>4</sub> の代謝物である)。

**検査方法** 有機溶媒を用いた抽出-分離精製後, 免疫学的に定量する。  
**判読のポイント** LT と病態との関連については, 気管支喘息で比較的よく研究されており, 喘息発作時には非発作時に比して血中 LTC<sub>4</sub> の有意な増加が観察される

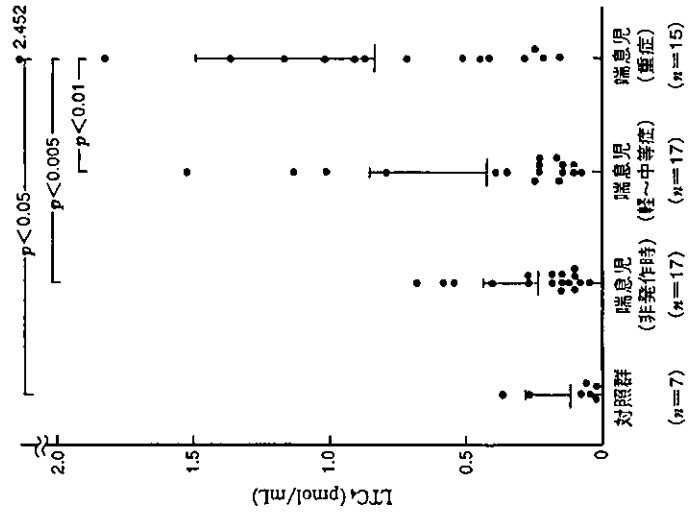


図5 気管支喘息の血漿 LTC<sub>4</sub>

(植田 豊ほか: 医学のあゆみ 136: 711, 1986)

(図5)。また、川崎病の急性期にも LTC<sub>4</sub> は高値化し、本症状にみられる炎症症状のメデイエーターになっているという。他方、LTB<sub>4</sub> の報告例は少ないが、気管支喘息や慢性肝炎で高値を示すことが知られている。

末梢血中 LT 測定による病態研究には限界があり、作用局所部位の滲出液などを試料とした検討がより重要であろう。実際、喘息患者の鼻汁中 LTC<sub>4</sub> や痛風患者関節液中 LTB<sub>4</sub> の増加を確認した報告がある。

**NOTE** 血液中の LT は酵素による代謝や酸化分解の影響を受けやすいので、採血後速やかに安定化処理を施すことが大切である。冷エタノールによる除蛋白には酵素反応を停止させる狙いがあり、その遠心上清を -80°C で保存すれば、約1ヵ月間は安定とされている。

**12 ヒスタミン histamine**

**基準値** 全血：15~80 ng/mL (蛍光法)  
血漿：0.1~0.5 ng/mL (HPLC)

**検査方法** 蛍光法 (Shore 変法)、RIA、HPLC  
**検体量** 全血・血漿 各 2.5 mL  
**採取・保存** EDTA 採血、凍結  
**検査目的** アレルギ-、炎症性疾患の病因・病態解析  
**異常値を示す疾患・病態**  
高値：気管支喘息、アトピー性皮膚炎、アナフィラキシーショック、真性多血症、全身性肥満細胞症、慢性骨髄性白血病  
低値：悪性腫瘍  
保険点数 (実施料) 未収載

ヒスタミンは、ヒスチジンの脱炭酸により合成される生理活性アミンで、通常は各

種組織の肥満細胞や循環血中の好塩基球などに貯蔵されている。ショック、アレルギ-、炎症反応などに伴って細胞内顆粒から放出され、毛細血管拡張作用、気道平滑筋収縮作用や胃酸分泌促進作用を発揮する。

**検査方法**

① 蛍光法 (Shore 変法)：有機溶媒抽出したヒスタミンを強アルカリ中で *o*-phthalaldehyde (OPT) と反応させると強い蛍光物質を生成することを利用したもので、この反応生成物を蛍光測定し、定量する。古くから利用されている手法であるが、特異性にやや難があるといわれている。

② HPLC：ヒスタミンの分離に HPLC を用いて、OPT との反応生成物を蛍光検出する。

③ RIA：検体中のヒスタミンをアシル化し、固相化したアシル化ヒスタミンモノクローナル抗体を用いて検出する。

判読のポイント 血中ヒスタミンの大部分は好塩基球に含まれ、遊離 (血漿) ヒスタミン量はごくわずかであることから、全血と血漿の各基礎値の間には 50~100 倍以上の開きがある。全血ヒスタミン量は好塩基球数をよく反映するが、血漿ヒスタミン量とは必ずしも相関しない。つまり全血ヒスタミン量は主に循環血中へのヒスタミン放出予備能を意味しており、病態との直接的な因果関係は血漿ヒスタミン量にて評価する方がよい。

血漿ヒスタミン量を評価するに際しては、採血や血漿分離時に好塩基球からのヒスタミン放出による修飾がないかを注意することが肝要である。理論的な血漿ヒスタミン基礎値は "1 ng/mL 未満" とされており、健常対照 (healthy control) でこれより高い数値が得られるようなら、測定

系の特異性に問題があるか、artifact の可能性を考慮したい。

**18 エリスロポエチン erythropoietin (EPO)**

**基準値** 8~30 mIU/mL

**検査方法** RIA、EIA  
**検体量** 血清 0.5 mL  
**採取・保存** 凍結  
**検査目的** 貧血症、赤血球増加症の鑑別診断  
**異常値を示す疾患・病態**  
高値：再生不良性貧血、鉄欠乏性貧血、心臓疾患、EPO 産生腫瘍  
低値：腎性貧血、真性多血症  
保険点数 (実施料) 300 点 (赤血球増加症の鑑別診断、腎性貧血の診断の場合に算定できる)

エリスロポエチン (EPO) は、主に腎で産生される血球分化・誘導因子の 1 つで、赤血球前駆細胞に作用して赤血球新生を促し、末梢赤血球の恒常性を維持する。血中 EPO は、生体の造血能の指標となる。

判読のポイント EPO の分泌調節は組織内酸素濃度に依存しており、貧血によって腎への酸素供給が低下すると EPO 産生が亢進される。したがって、一般には貧血の程度 (ヘマトクリット値低下) と血中 EPO 濃度には逆相関関係が認められる。慢性腎不全では EPO 産生能の低下が貧血 (腎性貧血) を惹起するため、貧血状態にもかかわらず EPO 値は高値を示さない (図6)。

赤血球増加症のうち真性多血症の EPO 値は低下していることが多いが、二次性多血症では正常ないし高値であるため、鑑別の指標になる。

**14 セロトニン, 5-HIAA**

(「副腎髄質検査」, 406 頁を参照)

**15 エストロゲンレセプター- estrogen receptor (ER), プロゲステロンレセプター- progesterone receptor (PgR)**

**基準値**

陰性：13 fmol/mg protein 未満 (PgR)  
陰性：10 fmol/mg protein 未満 (EIA)

**検査方法** EIA、免疫組織化学染色

**検体量** 組織 0.5 g

**採取・保存** 凍結 (-70°C)

**検査目的** 乳癌の治療方針の決定 (ホルモン依存性の判定)

**判定** ホルモン依存性

陽性：ホルモン非依存性

保険点数 (実施料) 各 950 点 (ER、PgR 検査を併せて実施した場合は、いずれか一方のみ算定できる)

ステロイドホルモンの標的細胞に対する作用は、それぞれホルモンに特異的な細胞内レセプター蛋白への結合を介して発揮され、細胞の発育や代謝を制御している。

乳癌は、生体内ホルモン環境に腫瘍増殖が大きく影響を受ける "ホルモン依存性" を有することで知られており、エストロゲン除去を主目的とした内分泌療法が試みられる。しかしながら、内分泌療法が有効であるためには腫瘍細胞がエストロゲンレセプター (ER) を有することが前提であり、ER 陰性症例の場合はほとんど効果を期待できない。また、ER とともにプロゲステロンレセプター (PgR) も陽性の方が奏効

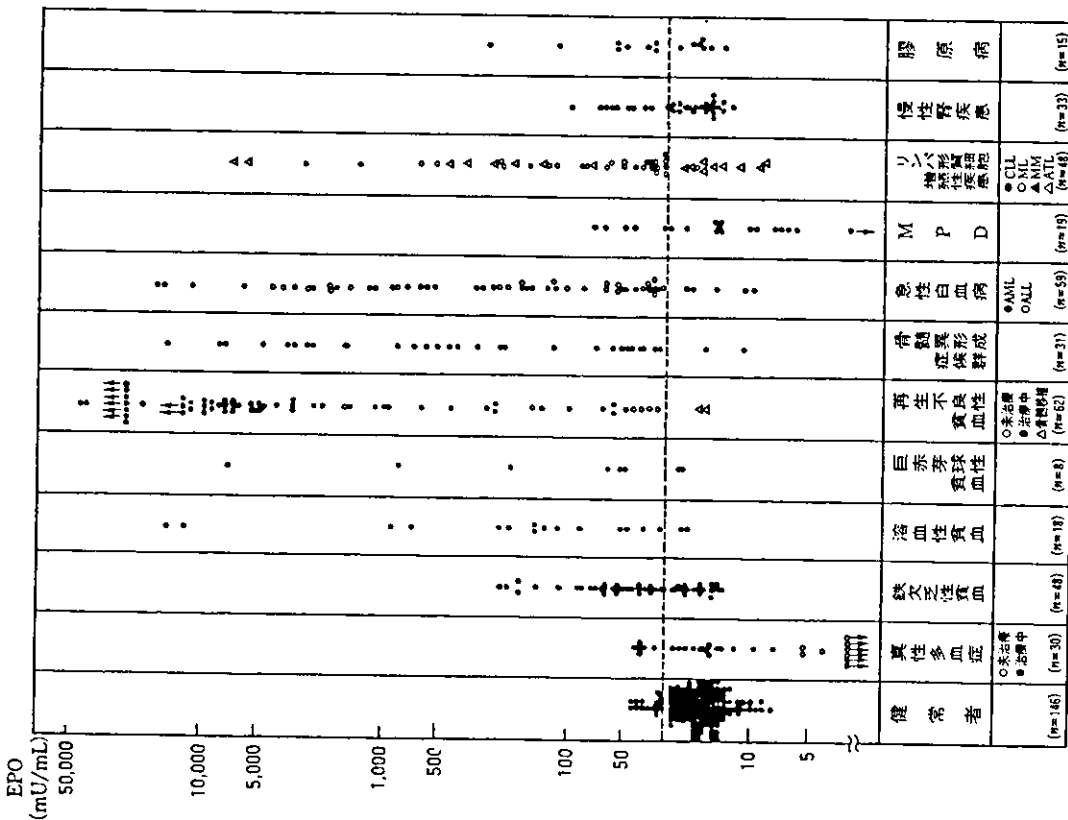


図6 各種疾患における血中EPO値 (吉田源太郎ほか：臨床血液 34：895, 1993)

率は高い。すなわち、ER および PgR の検査は内分泌療法に適応判定ならびに効果予測の指標となる。また、ER 陽性乳癌は ER 陰性例に比べ

てより高次の分化段階にあると考えられ、予後良好とされている。

検査方法 ① EIA：摘除組織ホモジネート中の ER

や PgR をモノクローナル抗体使用の EIA にて定量する。

② 免疫組織化学染色 (IHC)：組織中の腫瘍細胞のうち、細胞核に染色を認める ER あるいは PgR 陽性細胞が 10% 以上観察された場合を陽性とする。なお、ER/PgR は核内レセプターであるため、細胞質に染色を認めても非特異反応とみなされ

る。 判読のポイント 乳癌症例の約 60% は ER 陽性で、その内分泌療法の奏効率は 50~60% である。さらに ER 陽性かつ PgR 陽性の場合の奏効率は 70~80% となり、ER 単独の検査に比べて効果予測の精度が高まる。これは、PgR がエストロゲン標的細胞内でエストロゲン作用依存性に産生される蛋白であり、ER への結合後の生理作用発現過程が正常になされていることを反映する指標であることにより説明できる。

なお、EIA および IHC の各検査法による判定結果はよく相関する。手技的に簡便な EIA が比較的多く行われているが、IHC の場合にはレセプター陽性細胞の組織内分布パターンも確認できる利点がある。乳癌組織におけるレセプター陽性細胞の分布は必ずしも均一でなく、検体とする組織部位の適否により検査値が異なる可能性があるためである。

16 コルチコステロイド結合蛋白

corticosteroid - binding globulin (CBG)

基準値 23.0~43.4 μg/mL (参考値：寺崎ほか, 1987)

検査方法：RIA  
検体：血清 0.5 mL  
採取、保存：凍結

検査目的 副腎皮質機能の評価

異常値を示す疾患：病態

高値：思春期遅発症、妊娠、エストロゲン投与、特異性高 CBG 血症  
低値：Cushing 症候群、蛋白漏出性疾患 (ネフローゼ症候群など)、糖質コルチコイド投与、重症肝障害、遺伝性低 CBG 血症、保険点数 (実施料) 未収載

血中コルチゾールの 70~80% はコルチコステロイド結合蛋白 (CBG) に、約 15% はアルブミンおよび α<sub>1</sub>-酸性糖蛋白に結合して存在し、実際に生理活性を發揮する遊離型コルチゾールの割合は約 10% である。CBG は末梢血中におけるコルチゾールの活性を制御する上で主要な役割を果たしていると考えられている。

判読のポイント 妊娠時に血中 (総) コルチゾールは高値を呈するが、これは CBG の増加に付随するものであり、遊離コルチゾール自体は正常範囲にある。また、例えばストレス条件下のコルチゾール値に見かけ上の変化はないが、CBG 量の低下により遊離コルチゾールが増加しているという。このように CBG とコルチゾールを併せて測定することは、副腎皮質機能のより的確な把握を可能とする。

なお、CBG の主要産生臓器は肝であるため、肝硬変や急性肝壊死といった重症肝障害では合成不全により低値を示すが、慢性活動性肝炎の場合は高値を呈することが多い。

17 インスリン様成長因子結合蛋白-3

insulin-like growth factor-binding protein-3 (IGFBP-3)

基準値 (表 1 参照)

検査方法：RIA

表1 IGFBP-3の基準値 (健康者の平均値±2SD; IGFBP-3研究会集データより)

	全体 (μg/mL)	男性 (μg/mL)	女性 (μg/mL)
1歳未満	1.45~2.61	1.51~2.66	1.43~2.49
1~3歳未満	1.64~3.22	1.57~3.24	1.76~3.18
3~5歳未満	1.74~3.73	1.67~3.39	1.83~3.91
5~7歳未満	1.76~4.03	1.75~3.73	1.90~4.16
7~9歳未満	1.78~4.43	1.68~4.34	1.91~4.52
9~11歳未満	2.33~4.91	2.28~4.70	2.41~5.15
11~13歳未満	2.75~5.15	2.69~4.90	2.89~5.41
13~15歳未満	2.99~5.00	2.85~5.20	2.83~5.09
15~17歳未満	2.43~5.70	1.91~6.36	2.47~5.57
17~35歳未満	2.29~4.17	2.23~4.17	2.44~4.13
35~70歳未満	2.17~4.05	1.94~4.07	2.32~4.07

(立花克彦ほか:ホルモンと臨床44:766, 1996)

検体量 血漿0.5mL  
採取:保存 EDTA加採血,凍結  
検査目的 低身長の原因鑑別,治療方針の決定  
異常値を示す疾患 病態  
高値:末端肥大症,慢性腎不全  
低値:成長ホルモン(GH)欠損症(分泌不全症),重症肝障害

保険点数 (実施料) 338点 (GH分泌不全症の診断とGH製剤治療の適応判定に用いた場合に算定できる。ただし,ソマトメジンC測定との同時算定は不可)

インスリン様成長因子 (IGF-IおよびIGF-II)は,循環血中では特異的な蛋白と結合して存在する。こうした結合蛋白にはIGFBP-1~6の6種が同定されており,最も多量に存在するのがIGFBP-3である。血中IGFのおよそ95%はIGFBP-3に結合し,生理活性が制御されている。

その産生調節は成長ホルモン (GH)依存性であるため,血中IGFBP-3濃度は末端肥大症で高値, GH欠損症で低値を示す。とりわけ低身長健常児とGH欠損症の鑑別においては下限側正常群と低値異常群が従来の他の指標 (GHやソマトメジンC)に比べて明確に区分され,本症の診断やGH療法の適応判定に有用な指標となる。重症肝障害および慢性腎不全におけるIGFBP-3値の異常について,前者は肝機

能不全による産生の低下,後者は腎の排泄障害を反映したものと考えられる。

判読のポイント 血中IGFBP-3値は新生児期から年齢とともに増加し,思春期頃にピークに達して以後漸減する。したがって,患者の年齢に照らした評価が必要である。ここで,IGFBP-3低値の場合,より厳密にはGH分泌刺激試験を行い,無反応ないし低反応であることを確認する。

なお,同様に低身長を臨床所見の1つとするRussell-Silver症候群やTurner症候群も, GH補充療法の有効性を認められているが,これらの疾患は骨形成関連遺伝子の先天異常に起因しており,血中GHやIGFBP-3値はおおむね正常である。

18 腔分泌液中インスリン様成長因子結合蛋白-1 insulin-like growth factor-binding protein-1 (IGFBP-1) in cervicovaginal secretions

基準値 陰性 (検出感度:25 μg/L以上)

検査方法 免疫クロマト法  
検体量 頸管腔分泌液  
採取:保存 大フブ採取した分泌液を抽出液に凍し,抽出(原則として即時検査)  
検査目的 破水診断

表2 破水診断法と臨床診断との比較 (括弧内は症例数)

	アムニオテスト (IGFBP-1検出法)	ロムチエック (感胎児性フィブロネクチン検出法)	BTB試薬 (pH測定法)
有病正診率	94.7% (18/19)	84.2% (16/19)	73.7% (14/19)
臨床診断	93.1% (27/29)	82.8% (24/29)	72.4% (21/29)

(久保田武美ほか:産婦の世界50:635, 1998を基に集計)

異常値を示す疾患 病態  
高値:前期破水  
低値:前置胎盤,胎膜早剥,胎死  
検査目的 破水診断  
異常値を示す疾患 病態  
高値:前置胎盤,胎膜早剥,胎死  
検査目的 破水診断

インスリン様成長因子 (IGFs), およびその特異的結合蛋白であるIGFBPは胎児発育に重要な役割を果たしていると考えられている。実際,IGFBPの一種であるIGFBP-1は胎盤基底膜脱落や胎児肝で産生され,妊娠10週前後より羊水中に蓄積し,妊娠週数の増加に伴って急激に上昇する。他方,正常妊婦腔中には極微量しか存在しない。

前期破水した場合,この羊水中IGFBP-1が腔中に漏出する。すなわち,腔分泌液中IGFBP-1の検出は破水診断の指標となる。

検査方法 検体抽出液を濾紙様スティックに浸透させ,スティックの一定の位置に青色のバンドを観察されることをもってIGFBP-1の存在を確認する。この青色バンドは,抽出液中IGFBP-1とあらかじめスティック内に含有させた2種類の抗ヒトIGFBP-1抗体との複合体形成を意味する。判読のポイント 羊水中蛋白の腔内漏出を指標とする破水診断法としては,ここに挙げたIGFBP-1のほかにも感胎児性フィ

ロネクチンが保険診療にて可能である。両者を比較した臨床成績によれば,有病正診率 (感度),無病正診率 (特異性)ともにIGFBP-1の方が優れているという (表2)。ただし,重度の胎盤感染がある場合,IGFBP-1産生機能の破壊ないしは細菌によるIGFBP-1の分解のために羊水中IGFBP-1濃度が低下し,破水例でも陰性となる可能性が指摘されている。また,破水後12時間以上経過して採取された検体では,IGFBP-1がプロテアーゼによる分解を受けて偽陰性となる場合があり,診断に適さない。

IGFBP-1測定は抗原抗体反応に基づくが,手技的には試験紙法同然であり,目視判定により約5分で結果が得られる。ベッドサイドで行うのが望ましい簡易検査である。

19 心房性ナトリウム利尿ペプチド human atrial natriuretic peptide (ANP)

基準値 43.0 pg/mL以下

検査方法 IFMA  
検体量 血漿0.5mL  
採取:保存 アプロチニン-EDTA加採血,凍結  
検査目的 心機能,循環血漿量の指標  
異常値を示す疾患 病態  
高値:うっ血性心不全,急性心筋梗塞,発作性心房細動,慢性腎不全,本態性一次性高血圧 (図7)



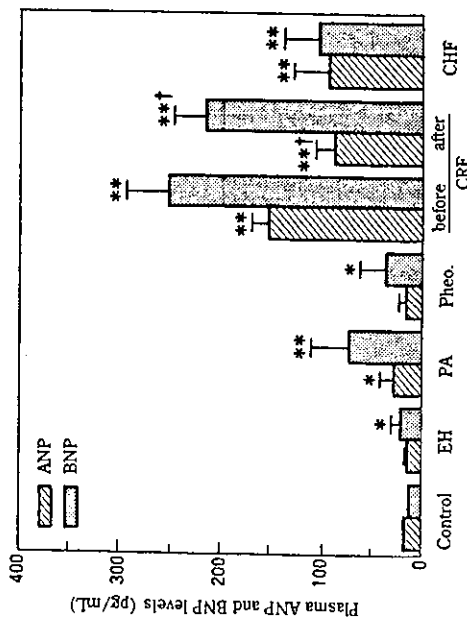


図7 各種循環器疾患患者における血中ANP, BNP濃度(M±SE)

EH: 本態性高血圧症, PA: 原発性アルドステロン症, Pheo: 褐色細胞腫, CRF: 慢性腎不全, before: 透析前, after: 透析後, CHF: 慢性心不全  
 \*: p<0.05, \*\*: p<0.01 vs 健康者, †: p<0.05 vs 透析前  
 (成瀬光栄ほか: ナトリウム利尿ペプチド(松尾壽之監修), p 80, メディカルレビュー社, 東京, 1994)

保険点数(実施料) 330点

心房性ナトリウム利尿ペプチド(ANP)は、強力なNa利尿作用、血管拡張作用およびレニン・アルドステロン分泌抑制作用を示す心房由来のホルモンで、体液量、血圧調節に重要な役割を担うと考えられている。その分泌は心行動態的負荷、特に心房内圧増加による心房筋の伸展刺激により調節されていることから、体液量あるいは心房内圧の増加をきたす各種疾患・病態で血漿ANP値は上昇する。また、心拍数の増加も心房筋伸展とは独立したANP分泌の刺激因子となることが知られている。

判読のポイント 心不全におけるANPはNYHA (New York Heart Association) 心機能分類の重症例ほど高値を示し、他方で治療による臨床症状の改善、胸

部X線撮影より算出される心胸郭比(CTR)の減少に伴い低下する。このようにANPは心不全の重症度や治療効果判定の指標となる。慢性腎不全に認められるANP上昇は体液貯留に基づく容量負荷の増大を反映している。実際、血液透析に際して除水を行うことによりANP値は著しく低下し、透析療法施行中の患者の体液量管理に応用することができる。一般に血液透析終了時のCTRが50%以下となるような水準をもって至適体重(dry weight)の目標とするが、血漿ANPとCTRは正相関することが知られている。

20 脳性ナトリウム利尿ペプチド

brain/B-type natriuretic peptide (BNP)  
 標準値 18.4 pg/mL以下

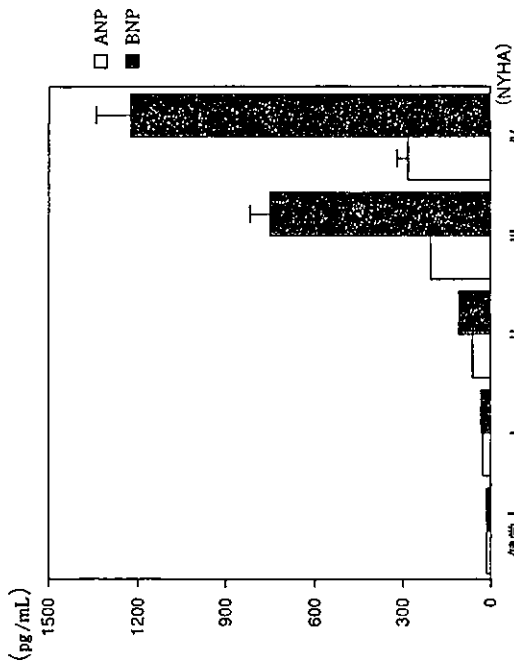


図8 NYHA心機能分類と血漿ANP, BNP濃度

(岡本尚茂, 前田圭子: BNP(脳性ナトリウム利尿ペプチド)と日常臨床(木之下正彦ほか編), p 46, 南江堂, 東京, 1999)

分泌される。

判読のポイント ANPおよびBNPはいずれも心疾患の重症度を反映して血中濃度の増加を呈するものの、その変化はBNPでより著明である(図8)。すなわち、BNPはANP以上に鋭敏な心機能マーカーということができ、心機能状態のおおまかな目安として血漿BNP値が40 pg/mL前後までは軽度心疾患の存在も考慮し、要経過観察とする。100 pg/mLを超えようなら心不全が強く疑われる。

なお、腎不全においてもBNPは高値を示すが、ANPとは異なって透析(除水)前後の変化はわずかに留まり、その上昇順序がANPと異なることが示唆される。

検査方法 IFMA  
 検体量 血清 0.5 mL  
 採取 保冷 アプロチニン-EDTA加採血  
 検査目的 心機能、循環血流量の指標  
 異常値を示す疾患 病態  
 高値 心房性心不全、急性心筋梗塞、慢性腎不全、本態性高血圧、急性肺障害  
 保険点数(実施料) 145点(心不全の病態把握のために実施した場合に月1回に限り算定でき、ただし、1週間以内にANP検査を併せて実施した場合、これらの同時算定は不可)

脳性ナトリウム利尿ペプチド(BNP)は、当初、豚の脳由来のNa利尿因子として見いだされたことから“脳性”を冠して呼称されるが、現在では脳よりも主に心臓から分泌され、心房性ナトリウム利尿ペプチド(ANP)とともに体液量や血圧の調節に重要な役割を担うことが明らかになっている。ここでANPが主に心房から分泌されるのに対して、BNPは主に心室から



**判読のポイント** 肝疾患では、肝および遠隔臓器（脾臓、肺など）におけるHGF産生の亢進とともにHGFの肝によるクリアランス低下に伴って、血清HGF値が上昇する。とりわけ劇症肝炎症例の上昇は著しく、健常者の数十倍の高値を呈することが多い。劇症肝炎患者の転帰に照らすと、一般に血清HGFが高値を継続する例の後には不良である。劇症肝炎・亜急性型の場合、プロトロンビン時間やヘパラスチンテスト値の悪化に先行してHGFの上昇が報告されており、劇症化の予知指標としても有用である。

なお、基準上限値(0.39 ng/mL)は健常者群測定値の平均値+4SDに相当し、一般的な基準値設定方法(平均値±2SD)からすれば、かなり高めに設定されている。したがって、健常者で異常値を示すことは極めてまれである。

**23 レプチン leptin**

**基準値** 男 2.5~4.2 ng/mL  
女 6.3~10.0 ng/mL  
(参考値：松岡ほか, 1997)

**検査方法** RIA  
**検体** 血清 0.5 mL  
**採取・保存** EDTA加採血、凍結  
**検査目的** 肥満、摂食障害の病態解析  
**異常値を示す疾患・病態** 摂食障害、病態  
**高値** 肥満、神経性大食症、脱毛性疾患(レプチン産生腫瘍)、Cushing症候群、慢性腎不全、妊娠  
**低値** 神経性食慾不振症  
**保険点数** (実施料) 未収載

レプチンは、主に脂肪細胞において合成・分泌される一種のホルモンである。特異的受容体を介して視床下部に作用し、摂食を抑制するとともにエネルギー消費を増加させることにより体脂肪蓄積量の調節に関与することが知られている。脂肪細胞より分泌されることから、血中レプチン濃度

は肥満者で総じて高値を示し、体脂肪率やBMI (body mass index: 体格指数)との間に有意な正相関が認められる(図11)。性差については、一般に女性の方がレプチン高値である。

また、レプチンによるインスリン分泌抑制やトリグリセリド合成抑制などの作用も明らかになっており、病的肥満や、肥満が危険因子となる糖尿病との関連の解明が期待される。

**判読のポイント** レプチンの生理的役割は末梢の栄養状態を検知して過剰なエネルギー摂取を抑制する、いわば“飽食因子”である。そこで、血中レプチン高値が将来の体重減少の先行指標になると期待されるが、現実には肥満者で血中レプチン濃度が高いにもかかわらず、体重は減少しない。こうした逆説の原因は、生体のレプチン作用不全(レプチン抵抗性)が病的肥満の成因となっているという推論で説明されている。他方、レプチン低値(低レプチン血症)に関しては、将来の体重増加の予刺に有用であることを示唆する報告がある。

Cushing症候群におけるレプチン高値はグルココルチコイドによるレプチン合成亢進、慢性腎不全のそれは腎機能低下に伴うレプチン代謝遅延によるものと考えられる。

**24 NOx nitric oxides**

**基準値** NO<sub>2</sub>: 1 μmol/L以下  
NO<sub>3</sub>: 10~71 μmol/L

**検査方法** HPLC  
**検体** 尿 10 mL  
**採取・保存** 凍結  
**検査目的** 炎症性疾患の病態解析  
**異常値を示す疾患・病態** 慢性腎不全、高血圧症、動脈硬化、心臓病、糖尿病、肥満、移植拒絶反応

NO<sub>x</sub>は、一般に一酸化窒素(NO)と二酸化窒素(NO<sub>2</sub>)の混合物から成る窒素酸化物の総称であるが、生理的には生体内NOの代謝産物の意味で用いられる。

ここでいう“NO”は血管内皮細胞、神経細胞や免疫担当細胞などの細胞から種々の生理的刺激により産生される内因性生理活性物質である。低分子量のガス状ラジカルとしての特性から、隣接する細胞に受容体を介さずに(拡散により)入り、細胞質内のグアニル酸シクラーゼの活性化によるcGMP産生を通じて生理作用を発揮する。生体内での役割として血管弛緩作用、血小板凝集・粘着抑制作用がよく知られるほかに、脳虚血時における神経細胞死の惹起、感染免疫、抗腫瘍活性などの報告がある。

**検査方法** NO自体は極めて不安定であるため、NOが酸素および水の存在下に変換されて生じる亜硝酸イオンおよび硝酸イオン(NO<sub>2</sub><sup>-</sup>, NO<sub>3</sub><sup>-</sup>)が測定対象になる。Griess試薬を用いた比色法が簡便であるが、近年ではHPLC法が応用されている。

**判読のポイント** NOは不安定なラジカルであることから生体構成分子との反応性に富み、その産生亢進は強い細胞傷害活性を招来する。加えて炎症性サイトカインがNO合成酵素の誘導刺激作用を有するたため、各種炎症性疾患の病態にNOが関与している可能性は高い。こうした推論が末梢血中のNO<sub>x</sub>濃度の変動として捉えられ、かどくか必ずしも十分な臨床データがないが、例えば関節リウマチ患者の血清および関節液中NO濃度は健常者に比して有意に高値を示したとの報告がある。また、高血圧症についてはNO生合成の基質となるアルギニンの投与により血圧が低下

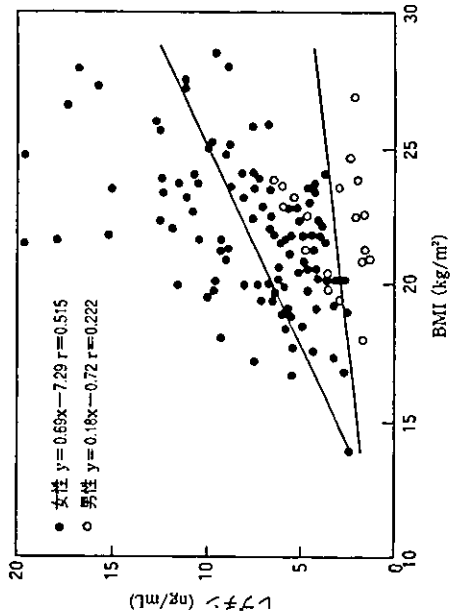


図11 レプチンとBMIとの相関関係 (松岡純子ほか：ホルモンと臨床45：609, 1997)

る事実から、本症の成因而としてNO産生低下が示唆されている。

**25 インターフェロン**  
interferon (IFN) ( $\alpha$ 型,  $\beta$ 型,  $\gamma$ 型)

**基準値** 10IU/mL以下 (IFN- $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ とも)

**検査方法** バイオアッセイ (CPE阻止法)

**検体量** 血清 0.5 mL

**採取・保存** 凍結

**検査目的** 生体免疫能の判定, IFN療法経過観察

**異常値を示す疾患・病態** 高値: ウイルス感染急性期, 膠原病, 全身性血管炎, 炎症性大腸疾患

**保険点数 (実施料)** 未収載

インターフェロン (IFN) は、ウイルス感染に対応して生体内で産生される抗ウイルス因子として見いだされた蛋白であり、最も古く、また研究の進んだサイトカインとなっている。命名の由来となった抗ウイルス作用のほかにも抗腫瘍作用・細胞増殖抑制作用や免疫応答調節作用などの多彩な生物活性を有する。

IFNは化学構造の違いから $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ の3種に分類され、それぞれに産生細胞や誘導刺激が異なる。またIFN- $\alpha$ およびIFN-

$\beta$ はアミノ酸配列に約30%の相同性を有し、特異的受容体を共有することから“type-1”IFN, 他方のIFN- $\gamma$ を“type-II”IFNともいう (表3)。

**検査方法** 単層培養細胞を用い、ウイルスの細胞変性効果 (cytopathic effect: CPE) を被検血清中のIFNが阻止する程度を色菜 (neutral red) の細胞内取り込みを指標として測定する。IFN力価は50% CPEをもたらずIFN標品を基準において算出する。

IFNの測定は何らかの疾患の診断などを目的として内因性IFNを対象とするよりは、医薬品として投与したIFN製剤の血中動態を評価する場合に行うのが一般的である。検査方法には上記のバイオアッセイに加えてRIAやEIAや免疫学的定量法も普及しており、大量検体の処理にはこちららを選びたい (健康者血清では通常“検出限界未満”となる)。

バイオアッセイは生物活性を指標としている点が長所であるが、手技が煩雑であり、型別の測定もできない。免疫学的定量法では各型に特異的な測定系が確立されているため、薬物動態としての追跡に有用である。

表3 インターフェロンの種類と性状

別名(旧名)	IFN- $\alpha$		IFN- $\beta$		IFN- $\gamma$	
	type-1 IFN:白血球IFN	type-II IFN:免疫IFN	type-I IFN:線維芽細胞IFN	type-II IFN:免疫IFN	type-I IFN:免疫IFN	type-II IFN:免疫IFN
産生細胞	非T細胞, NK細胞	T細胞	線維芽細胞	T細胞, 時にB細胞	T細胞, 時にB細胞	T細胞
誘導刺激	ウイルス	ウイルス	ウイルス, 合成核酸	抗原, マイトジェン	抗原, マイトジェン	抗原, マイトジェン
サブタイプ数	16種以上	1種	1種	1種	1種	1種
遺伝子部位	第9染色体	第9染色体	第9染色体	第12染色体	第12染色体	第12染色体
受容体	$\beta$ と共通, $\gamma$ と異なる	$\alpha$ と共通, $\gamma$ と異なる	$\alpha$ と共通, $\gamma$ と異なる	$\alpha$ , $\beta$ と異なる	$\alpha$ , $\beta$ と異なる	$\alpha$ , $\beta$ と異なる
受容体遺伝子部位	第21染色体	第21染色体	第21染色体	第6染色体	第6染色体	第6染色体
主な生物活性	抗ウイルス作用	抗ウイルス作用	抗ウイルス作用	免疫調節	免疫調節	免疫調節

**26 インターフェロン抗体**  
anti-interferon antibodies

**基準値** 検出せず

**検査方法** バイオアッセイ (CPE阻止法)

**検体量** 血清 0.5 mL

**採取・保存** 凍結

**検査目的** IFN不応症の原因鑑別

**異常値を示す疾患・病態** 高値: IFN製剤投与時

**保険点数 (実施料)** 未収載

ウイルス性肝炎などに対するインターフェロン (IFN) 療法において、しばしば治療効果を減弱させる要因の1つに抗IFN抗体の出現がある。天然型あるいは遺伝子組換え型IFN製剤のいずれを使用した場合にも出現しうるが、後者により高頻度とされている。特にIFN- $\alpha_{2a}$ に対する抗体出現の報告が多い。

**検査方法** 被検血清を所定濃度のIFN標品と反応させた後、培養細胞へのウイルス感染に対する阻止能を指標として抗体の有無を確認する。なお、本法では50% CPEをもたらず被検血清の希釈率をもつて中和抗体価の定量表示とすることもある。

**判読のポイント** 抗体にはIFNの生物活性を抑制する中和抗体と、これに影響を与えない非中和抗体とがある。上記のCPE阻止法は原理的に中和抗体のみを検出することになるが、マイクログロブレットEIA法のような免疫学的検出法を応用することも可能である。この場合、中和抗体・非中和抗体の両者をいずれも検出する。

ただし、これまでの知見によればIFN投与中にはまず非中和抗体が出現し、中和抗体は遅れて検出されることからIFN療

法に対する応答不良の原因評価には抗体のIFN中和能の有無確認が肝要である。

**27 腫瘍壊死因子- $\alpha$**   
tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ )

**基準値** 1.5~12.0 pg/mL (CLEIA)

**検査方法** EIA, CLEIA

**検体量** 血清 1 mL

**採取・保存** 凍結

**検査目的** 炎症性疾患の病態解析

**異常値を示す疾患・病態** 高値: SLE, 関節リウマチ, 川崎病, Behcet病, 潰瘍性大腸炎, Crohn病, 細菌性髄膜炎, 敗血症性ショック, 心不全, 心筋症, HIV感染症, 動脈硬化症

**保険点数 (実施料)** 未収載

腫瘍壊死因子 (TNF) は、腫瘍部位に出血性壊死を誘導する因子として報告・命名されたサイトカインであるが、現在では腫瘍細胞のみならず正常細胞にも多彩な生理活性を有し、炎症を通じた生体防御機構に重要な役割を果たすことが明らかになっている。主として活性化マクロファージより産生されるTNF- $\alpha$ と活性化リンパ球より産生されるTNF- $\beta$ とがあり、単にTNFという場合には一般にTNF- $\alpha$ を意味する。

炎症におけるTNF- $\alpha$ の役割としては、産生細胞であるマクロファージ自体の活性化・貪食能亢進, 他の炎症性サイトカインの産生誘導, T細胞機能の賦活化, 炎症局所での線維芽細胞増殖誘導 (組織修復), 発熱などがある。

**判読のポイント** TNFは生体の恒常性維持に深く関与するが、反面でその生理活性が過剰に発現した場合には種々の炎症性疾患や自己免疫疾患を惹起する。実際、上記のような疾患で血清TNF- $\alpha$ の上昇が

観察されており、その推移は病勢の変化を反映するという。ただし、通常用いられているような免疫学的定量法の検出感度(約0.5 pg/mL)では健康者と軽度異常例の判別は難しい。

**28 インターロイキン**  
interleukin (IL)

標準値 (表4参照)

検査方法、EIA、O/EIA、  
検体量、血清1mL  
採取、保存、凍結  
検査目的、炎症性疾患の病態解析、  
異常値を示す疾患、病態 (表4参照)

インターロイキン (IL) とは, "leukocyte" (免疫担当細胞全般を含む) の間 ("inter") のシグナル伝達を担う種々の活性因子を統一して命名するために提唱された呼称であり、現在まで20数種類が報告されている (ただし, IL-19以降については遺伝子クローニングされてから間がなく, 情報に乏しい)。

ILは、より広い意味では "サイトカイン" とよばれる物質群に属する。サイトカインは、リンパ球やマクロファージ系細胞、および他の各種細胞より産生

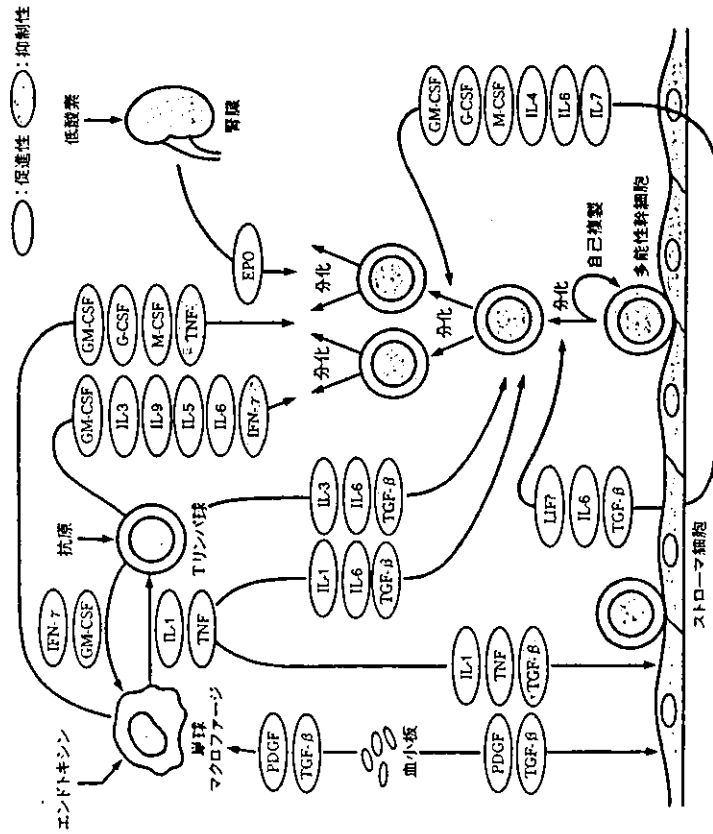


図12 造血におけるサイトカインネットワーク

(北村 聖: Medicina 34 : 1023, 1997)

表4 インターロイキンの生物活性と関連疾患

サイトカイン	基準参考値	主な生物活性	関連が推定される疾患
IL-1α	<8 pg/mL	T・B細胞活性化(IL-2産生誘導, IL-2受容体発現誘導, 抗体産生増強), 発熱, PG・コラゲナーゼ産生誘導, 急性期産物産生誘導, 線維芽細胞増殖促進, 滑膜細胞増殖促進, 骨吸収亢進, 腎メサンギウム細胞増殖, 徐波睡眠誘導, 神経ペプチド分泌促進	関節リウマチ, SLE, 炎症性大腸疾患, 痛風, toxic shock syndrome, 骨粗鬆症, 糸球体腎炎, 肉芽腫, 川崎病, 子宮内膣症, 早産, 急性骨髄性白血病, 敗血症, DIC
IL-1β	<1 pg/mL	同上	同上
IL-2	<12 pg/mL	T細胞増殖分化誘導, NK細胞活性増強, LAK細胞誘導, IFN-γ産生誘導	HIV感染症, HTLV-1感染症, 原発性免疫不全症, 関節リウマチ, SLE, アレルギ-性疾患, 炎症性大腸疾患, Hodgkin病, 糖尿病
IL-3	<1 pg/mL	造血幹細胞・前駆細胞増殖分化誘導, 肥満細胞増殖促進, ヒスタミン遊離促進	GVH病
IL-4	<5 pg/mL	T細胞増殖促進, B細胞IgG・IgE産生誘導, 造血細胞分化誘導	気管支喘息, アトピー性皮膚炎, 寄生虫感染症, 免疫不全症, 進行性全身性硬化症, 関節リウマチ
IL-5	<8 pg/mL	B細胞増殖分化誘導, IL-2R発現増強, 好酸球分化誘導, IgA・IgE産生誘導, ヒスタミン遊離促進	気管支喘息, 寄生虫感染症, Hodgkin病, 心内膜炎, HTLV-1感染症, 反応性好酸球増多症
IL-6	<5 pg/mL	造血幹細胞増殖, T細胞活性化, 活性化B細胞刺激(抗体産生誘導), 急性期蛋白産生誘導, 発熱, 神経細胞分化誘導, 下垂体-副腎系刺激	関節リウマチ, 重症急性肝炎, メサンギウム増殖性腎炎, 増殖性腎炎, 心房内粘液腫, Castleman症候群, 敗血症, 無菌性髄膜炎, 川崎病, 骨粗鬆症, アトピー性皮膚炎, 甲状腺機能亢進症, 造血器腫瘍 (図13)
IL-7	<10 pg/mL	前駆B細胞・T細胞増殖支持	X連鎖性重症複合型免疫不全症, 白血球, 皮膚T細胞リンパ腫
IL-8	<10 pg/mL	白血球遊走・浸潤促進, 好中球活性化(顆粒増強, ライソゾーム酵素放出など)	関節リウマチ, 重症急性肝炎, 敗血症, 髄膜炎, 通風, 乾癬, 成人呼吸器不全症候群, 気管支喘息, 虚血後再灌流障害, 炎症性大腸疾患, 血液透析

(表4つづく)

(表4)

IL-9		HODGKIN 病, 未分化大細胞リンパ腫, HTLV-1 感染症
IL-10	<8 pg/mL	ヘルパーT細胞増殖促進, 赤芽球系前駆細胞増殖促進, 肥満細胞増殖促進 抗腫瘍性サイトカイン(IFN- $\gamma$ , IL-2, TNF など)産生抑制, 細胞傷害性T細胞分化誘導, B細胞刺激活性, 肥満細胞・胸腺細胞増殖促進
IL-11	<30 pg/mL	造血幹細胞・前駆細胞分化誘導, 脂肪産生抑制, 血小板増加, 急性期蛋白産生誘導
IL-12	<8 pg/mL	NK細胞増殖, 活性増強, 細胞傷害性T細胞・LAK細胞誘導, Th1細胞分化促進, Th2細胞分化抑制, IFN- $\gamma$ 産生誘導
IL-13	<30 pg/mL	炎症性サイトカイン(IL-1, IL-6, TNF など)産生抑制, IFN- $\gamma$ 産生誘導, B細胞増殖分化誘導
IL-14		活性化B細胞増殖促進
IL-15		細胞傷害性T細胞・LAK細胞誘導, IFN- $\gamma$ 産生誘導, 肥満細胞増殖促進
IL-16		Th2細胞活性化/Th1細胞抑制, 好酸球・単球遊走促進
IL-17		炎症性サイトカイン(IL-6, IL-8, PGE <sub>2</sub> など)産生誘導, 接着因子(ICAM-1)発現誘導
IL-18	50-150 ng/mL	Th1サイトカイン(IL-2, GM-CSF, IFN- $\gamma$ など)産生誘導, Fasリガンド発現増強, NK細胞活性化

される低分子蛋白の総称であり, 別項で触れたインターフェロン(IFN)や腫瘍壊死因子(TNF)もこの範囲に含まれる。それぞれ多彩な生物活性を有し, 主なものとして(1)免疫系の調節, (2)細胞の増殖分化誘導, (3)炎症反応の惹起, (4)ウイルス感染細

胞や腫瘍細胞の傷害作用などがある。各種サイトカインについては随時新たな知見が報告されており, その最新の動向をウェブ上 (<http://www.copewithcytokines.de/cope.cgi>) で確認することができ

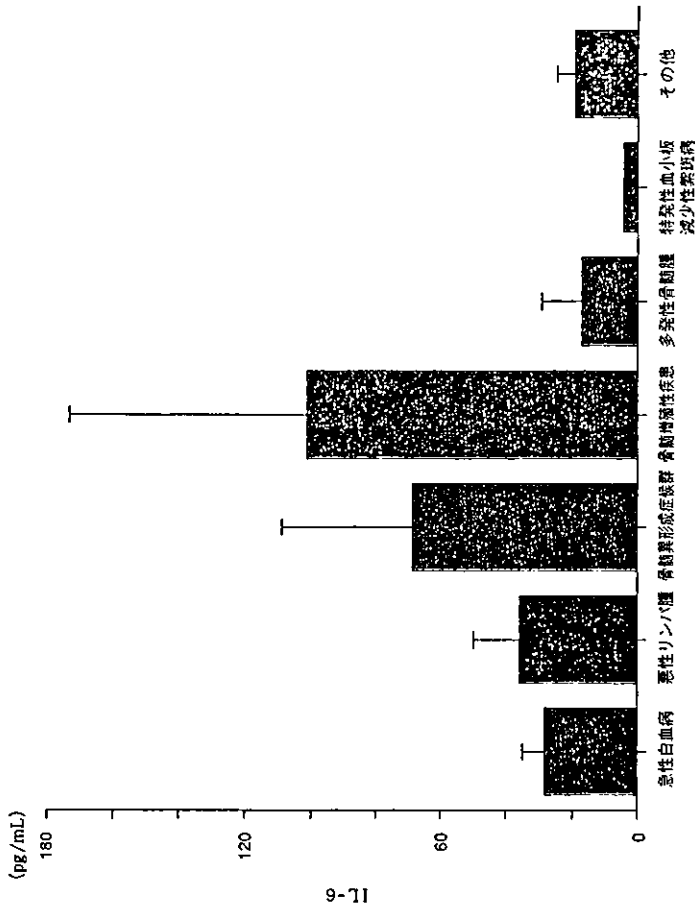


図13 各種血液疾患における血清中IL-6濃度 (田窪孝行ほか: 医学と生物学 132: 71, 1996)

判読のポイント サイトカインの重要な特徴は, ホルモンとは異なって標的細胞が多彩であり, 一方で複数のサイトカインが同じ細胞に作用して複雑な制御機構を形成していることである。こうしたサイトカイン間の相互作用を称してサイトカインネットワークという(図12)。すなわち, サイトカインの異常によって何らかの病態が惹起されるにしても, それは“ネットワーク”の産物であり, ある1種類の物質の挙動で病態形成機序を説明づけたり, ましてや臨床診断の手段とすることは時期尚早というのが現状であろう。

に, 様々な炎症性疾患, 自己免疫疾患あるいは造血器疾患でIL群の病態生理学的意義の探索が続けられている。ILの多くは血球の増殖分化に関与していることから, ある種の疾患ではその“分泌(活性)低下”が病態形成要因になると推定されることが, 末梢血を材料とした濃度測定でこれを実際に証明するのは一般に難しい。元来ILは作用局所分泌され, かつ微量であるため, 現在の定量法では末梢血中濃度の正常下限を定められないのが普通である。表4に各種ILの主な生物活性と関連が推定されている疾患をまとめた。

これまでIL-1, IL-2, IL-6などを中心

**NOTE (インターロイキン-6)**

既述のように末梢血中サイトカイン測定によって疾患の診断や病態把握を行うことは、サイトカインが産生局所で作用する特性を有するために、多くの場合困難である。そこで、“局所”から採取された試料を用いてサイトカインの分泌動態を評価しようという試みながなされている。その代表例が炎症性サイトカインの一種、IL-6である。

中枢神経系の疾患では、髄液IL-6が上昇する一方で血中値は正常域内に留まる例がしばしば報告されており、髄液IL-6測定の意味が注目されている。例えば、神経Behçet症候群と多発性硬化症の鑑別に髄液IL-6が有用であるという(詳細は「穿刺液検査」の項を参照されたい、503頁)。細菌性髄膜炎やヘルペス脳炎でも髄液IL-6は高率に上昇することが知られている。多くの報告が血清・髄液のIL-6濃度に相関を認めないとしており、髄液IL-6は髄腔局所の炎症状態を反映する独立した指標といえよう。

また、関節リウマチ(RA)患者では関節液IL-6が血中IL-6よりも有意な上昇を示すとの報告もみられる。

**20 可溶性インターロイキン-2 受容体**  
soluble interleukin-2 receptor(sil-2R)

**基準値** 144.5~518.0 U/mL

**検査方法** EIA  
**検体量** 血清 0.5 mL  
**採取・保存** 凍結  
**検査目的** 非Hodgkinリンパ腫、ATLの高感  
**判定**  
**異常値を示す疾患** 病態  
**高値** 非Hodgkinリンパ腫、成人T細胞性白血

病(ATL)、固形癌、膠原病、川崎病、肺結核、サルコイドシス、臓器移植後、特型糖尿病、保険点数(実施料) 7400点。(非Hodgkinリンパ腫、ATLの経過観察、寛解後のフォローのために測定した場合に算定できる)

リンパ球活性化作用を有する代表的なサイトカインとして知られるインターロイキン-2(IL-2)に対する細胞膜上の特異的受容体(IL-2R)は $\alpha$ 、 $\beta$ 、および $\gamma$ 鎖の3つのサブユニットから構成されている。このうち $\alpha$ 鎖分子は休止期のリンパ球には認められず、リンパ球活性化の後に初めて見いだされるため生体の免疫機構活性化の指標となる。さらに $\alpha$ 鎖は末梢血中に可溶性分子としても存在することが知られ、可溶性IL-2Rと呼ばれている。可溶性IL-2RはIL-2との結合性を保持していることから、細胞膜IL-2Rに拮抗して生体の免疫応答の調節に関与すると考えられる。

判読のポイント 可溶性IL-2Rは非Hodgkinリンパ腫および成人T細胞性白血病(ATL)で著明な高値を示し、病勢の推移をよく反映して変動することから、これら疾患における治療中のモニタリングや寛解後の再発予知などの優れた指標となる(図14, 15)。非Hodgkinリンパ腫については、いったん可溶性IL-2R値の改善がみられてもモニタリング中に2000 U/mLを超える上昇があれば再発の可能性が高く、2000 U/mL未満であっても継続的な上昇なら再発を強く疑うべきである。

IL-2Rは免疫系の亢進を伴う様々な疾患で上昇するので、非Hodgkinリンパ腫やATLの確定診断には使用できない。

なお、可溶性IL-2Rの主な代謝臓器は腎である。慢性腎不全患者では健常者の数倍の高値を示すことが報告されており、腎

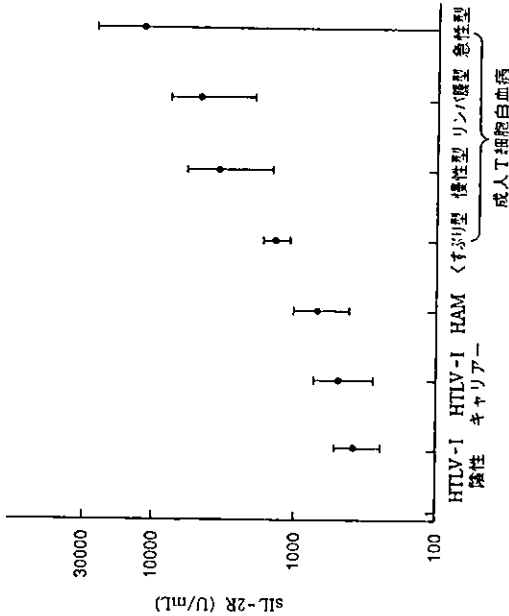


図14 HTLV-I感染からATL発症にいたる各ステージでのsil-2R濃度 (西村要子ほか：臨床病理 37：334, 1989)

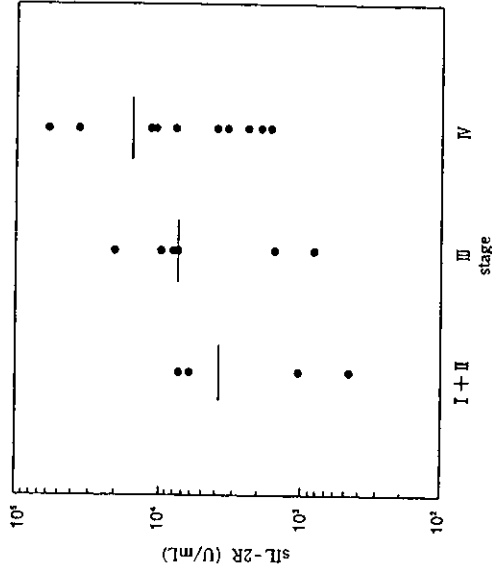


図15 NHL(非Hodgkinリンパ腫)患者におけるステージ別の血清sil-2R濃度 (瀬戸山陽子ほか：臨床病理 42：837, 1994)

機能障害を合併している症例でのモニタリングには注意を要する。

NOTE 可溶性 IL-2 R と同様に造血器腫瘍のマーカーとして用いられる検査にチミジンキナーゼ (TK) 活性がある。TK は DNA 合成に必要なチミジンのリン酸化に関与する酵素で、細胞増殖が活発な状態で高値を示す。可溶性 IL-2 R と TK の違いをあえて挙げれば、前者が特定の増殖細胞 (リンパ球) に固有の表現形質の断片を見ているのに対して、後者は細胞種にかかわらずその分裂増殖の過程を見ているといえよう。TK の場合、固形腫瘍の増殖によっても高値化しうるが、病巣が局在している限り一般に著明な上昇を示さないことから、結果的に造血器腫瘍のような全身性の細胞増殖亢進を呈する病態が異常値疾患の主体となるわけである。

可溶性 IL-2 R, TK ともに疾患特異性は乏しく、診断よりは予後の推定、および治療効果判定などの目的に用いられる。両者に関して、造血器腫瘍マーカーとしての明らかな優劣は認められていない。

## 24 腫瘍マーカー検査

悪性腫瘍においては早期発見・早期治療が重要である。その確定診断としては、病理組織検査によるのはいままででもない。しかし、病理組織検査は繰り返し施行するのは困難で、悪性腫瘍の再発などの予知には用いることはできない。一方、近年、高感度イムノアッセイ法の進歩により、腫瘍細胞由来の物質を腫瘍マーカーとして、血中や尿中において検出することが可能となった。このような腫瘍マーカーにより、悪性腫瘍のスクリーニングによる早期発見、早期診断が可能になるとともに、治療効果の判定や再発の診断なども容易となる。

腫瘍マーカーは実用上次の2つに分類することができる。1つは臓器非特異的腫瘍マーカーであり、いま1つは臓器特異的腫瘍マーカーである。臓器非特異的腫瘍マーカーはいろいろな臓器癌で陽性を示すことのあるマーカーで、 $\beta_2$ -マイクログロブリン・フェリチン・CEA (癌胎児性抗原)・TPA (tissue polypeptide antigen) などがある。臓器特異的腫瘍マーカーのなかには、 $\alpha$ -フエトプロテイン (肝細胞癌に特異的)、前立腺特異抗原 (PSA) (前立腺癌に特異的) などがある。もちろんこれらのマーカーも特定臓器癌で全例が陽性を示すわけではないという限界をわきまえておく必要がある。表1にいろいろな臓器癌における各種腫瘍マーカーの陽性率を示したが、さらに適切な腫瘍マーカーを組み合わせる (コンビネーションアッセイ) ことにより悪性腫瘍の検出率は高まる。また表2に示すように腫瘍マーカーには糖鎖性のもので多いのも1つの特徴といえる。

以上のような血中・尿中に検出される腫瘍産生物質以外に、造血器腫瘍の診断においては遺伝子検査がよく用いられる。また、悪性リンパ腫をはじめとするリンパ球系腫瘍のマーカーとしては、チミジンキナーゼ活性や可溶性インターロイキン2受容体 (sIL-2 R) も用いられる。

表1 各種臓器の主な腫瘍マーカー

臓器	マーカー		SPan-1		CAI9-9		CAI25		SLX		PIVKA-II		PAP	
	CEA	TPA	CA50	CA19-9	CA125	SLX	PIVKA-II	AFP	NSE	SCC	PSA	γ-SM	PSA	
肝臓	○	◎	○	○	△		◎							
胆道系	△	◎	◎	◎	△	△								
膵臓	○	◎	◎	◎		○								
肺	△	○	△	△		○ <sup>a)</sup>							◎ <sup>b)</sup>	◎ <sup>c)</sup>
子宮	△	△				○								◎
卵巣	△	○	△	△	◎	○								◎
前立腺		◎	△	△		△								◎

◎: 陽性率が高い, ○: 陽性率が比較的高い, △: 陽性率がやや低い, 補足的診断価値がある  
<sup>a)</sup>腺癌, <sup>b)</sup>小細胞癌, <sup>c)</sup>扁平上皮癌



## 36. 穿刺液検査

ある種の疾患の診断・治療のためには、体腔内あるいは腫瘍内貯留液を穿刺採取し、その性状・細胞成分・生化学的検査・細菌学的検査を行うことが必要となる。内科的によく検査されるものは、髄液・漿膜腔液（胸水・腹水・心嚢水）・関節液などである。各体液の採取法については成書を参照されたい。

## 1 髄液検査

各種神経疾患の診断・治療にあたって、非常に重要な役割を果たす。

## a. 細胞数・種類

基準値は  $5/\text{mm}^3$  以下である。以下に示すように高値を示す場合が問題となる。

## 高値を示す場合：

多形核白血球：化膿性髄膜炎、脳膿瘍、硬膜下膿瘍、白血病性髄膜炎など  
リンパ球：日本脳炎、ウイルス性髄膜炎、結核性髄膜炎、真菌性髄膜炎、梅毒性髄膜炎、麻痺性痴呆、脳腫瘍、Behçet病、多発性硬化症など

## b. ノンネ・アペルト反応、パンディー反応

正常では、ノンネ・アペルト (Nonne-Apelt) 反応 (-)、パンディー (Pandy) 反応 (-) (±) である。本反応は髄液のグロブリン反応として従来よく用いられてきたが、いずれも真のグロブリン反応ではなく (特にパンディー反応は少量のアルブミンにも反応し健康人でも陽性となることがある)、今後は免疫グロブリン定量に取って代わられるものと思われる。陽性を示す場合を以下にあげておく。

陽性を示す場合：化膿性髄膜炎、結核性髄膜炎、神経梅毒、脳血管障害、多発性硬

清値に平行して変動するため、対比して判定する必要がある。異常値を示す場合を以下に示す。

高値を示す場合：hyperchloremia (尿毒症、慢性腎炎など)

低値を示す場合：結核性髄膜炎 (必発・高度低下)、化膿性髄膜炎、流行性脳炎、急性灰白脊髄炎、hypochloremia (大葉性肺炎・嘔吐・脱水など) など

## g. 髄液/血清アルブミン比 (Q albumin)

アルブミンは肝でのみ合成されるので、髄液中のアルブミンは100%が脳血液液関門を通過してきたものである。脳血液液関門の透過性の指標としては、次に示す Q albumin が用いられる。基準値は9.0以下である。

$$Q \text{ albumin} = \frac{\text{CSF albumin}}{\text{serum albumin}} \times 10^3$$

高値を示す場合：各種髄膜炎、脳炎、Guillain-Barré症候群、脳出血、クモ膜下出血、神経 Behçet 症候群など

h. 髄液中の免疫グロブリン (Ig)  
髄液中の Ig 値の評価に当たっては、脳血液関門を透過してきた Ig と中枢神経内で産生された Ig を区別することが大切であ

る。中枢神経内の免疫グロブリン産生の指標としては、以下に示す CSF Ig Index が最もよく用いられている。

$$\text{CSF Ig Index} = \frac{\text{CSF Ig} \times \text{serum albumin}}{\text{serum Ig} \times \text{CSF albumin}}$$

CSF Ig Index の基準値を表1に示す。異常値を示す代表的な場合を以下に示す。

高値を示す場合：ウイルス性および細菌性脳脊髄膜炎全般、多発性硬化症、全身性エリマトーデス (中枢神経症状を合併した場合)、神経 Behçet 症候群

## i. 髄液中のサイトカイン

特に IL-6、IFN- $\alpha$  の2つが特殊な病態と関連して上昇することが分かっている。正常ではこれらのサイトカインは髄液中では検出されない。特に、多発性硬化症では髄液 IL-6 は正常であるのに対し、神経 Behçet 症候群で上昇することから、両者の鑑別に有用である (図1)。また、進行性痴呆を示す神経 Behçet 症候群では、持続的な異常高値を示す。髄液中の IL-6 は、マウス細胞株 MH 60.BSF 2 を用いたバイオアッセイ (基準値： $<0.05 \text{ U/mL}$ ) あるいは高感度 ELISA 法 (大塚アッセイ研究所：

表1 CSF Ig Index の基準値

報告者	方法 (例数)	CSF IgM Index	CSF IgA Index	CSF IgG Index (Mean $\pm$ SD)
Tibbling 1977年	SRID (93例)			0.46 $\pm$ 0.06 (Mean $\pm$ SD)
Sindic 1984年	PACIA (20例)	Mean 0.021 上限 0.071	0.22 $\pm$ 0.07 (Mean $\pm$ SD)	Mean 0.46 上限 0.62
Hirohata 1985年	CEIA (20例)	0.116 $\pm$ 0.042 (Mean $\pm$ SD)	0.44 $\pm$ 0.11 (Mean $\pm$ SD)	0.54 $\pm$ 0.11 (Mean $\pm$ SD)
Hirohata 1986年	SEIA (15例)	0.034 $\pm$ 0.018 (Mean $\pm$ SD)	0.23 $\pm$ 0.09 (Mean $\pm$ SD)	0.56 $\pm$ 0.10 (Mean $\pm$ SD)

SRID: single radial immunodiffusion, cEIA: competitive enzyme immunoassay, PACIA: particle counting immunoassay, sEIA: sandwich enzyme immunoassay

表2 漏出液と滲出液の鑑別

	漏出液 (transudate)	滲出液 (exudate)
原因	非炎症性	炎症性, 腫瘍性
色	淡黄色とときに微濁	混濁とときに血性
比重	1.015以下	1.018以上
蛋白量	2.5 g/dL 以下	4 g/dL 以上
リバルタ反応	(-)	(+)
線維素析出, 凝固	微量, 凝固しない	多量, 凝固
細胞成分	少ない (中皮細胞, マクロファージ)	多い (多核白血球 [急性炎症] またはリンパ球 [慢性炎症]) を みることもあり
細菌	無菌	陽性のことあり

この比較は絶対的なものではなく、比重、蛋白なども重複があるので、1つのテストでは決まらない、総合的判定が必要である。

表3 胸水、腹水をきたす疾患

	胸水	腹水
漏出液	うっ血性心不全, ネフローゼ症候群, 肝硬変, Meigs 症候群, 粘液水腫	うっ血性心不全, ネフローゼ症候群, 門脈閉塞, 肝硬変, Budd-Chiari 症候群, 栄養失調
滲出液	急性・慢性胸膜炎 (結核性・ウイルス性・真菌性), 悪性腫瘍, 関節リウマチ, 膠原病, 肺炎, 自然気胸	急性腹膜炎, 結核性腹膜炎, 癌性腹膜炎, 肺炎
乳び性	胸管閉塞 (胸部外傷, リンパ腫, 腫瘍圧迫, 外科手術後など)	腹部リンパ管閉塞 (外傷, 後腹膜腫瘍, フィラリア)
膿性	細菌性・真菌性肺炎, 肺結核, 胸部外傷, 肺膿瘍	急性・慢性腹膜炎 (外傷, 消化管穿孔, 子宮付属器炎)
血性	結核・癌・肺梗塞	癌, 肝細胞癌破裂
胆汁性		胆汁性腹膜炎 (肝・胆道病変)

a. 一般検査

各種穿刺液と同様、細胞数、細胞種類、糖、蛋白、培養などが検査されるが、粘稠度が関節の炎症で低下することが1つの特色である。その他、関節液を偏光顕微鏡で見ると、痛風においては針状の尿酸塩結晶を、また偽痛風ではピロリン酸カルシウムの結晶を認める。各種疾患での関節液の性

状を表4に示す。

b. コンドロカカルシン(II型プロコラーゲン-C-ペプチド)

【基準値】 1.1 ng/mL 以下

検査方法 EIA  
異常値を示す疾患 痛風・癌腫  
高値: 変形性関節症 (OA), 外傷性関節症 (TA), 関節リウマチ (RA)

CSF IL-6 (U/mL)

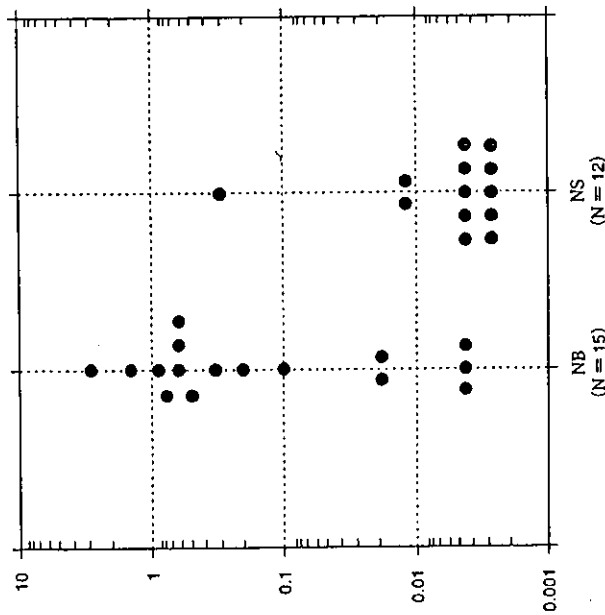


図1 神経Behcet症候群(NB)および多発性硬化症(MS)における髄液中IL-6活性 (広畑俊成: Brain Medical 6: 76, 1994)

基準値: <5.0 pg/mL, SRL基準値: <4.0 pg/mL) によって測定することができ、IL-6の上昇する疾患: ウイルス性および細菌性脳脊髄膜炎(急性期), 神経 Behcet 症候群, 全身性エリテマトーデス (中枢神経症状を合併した場合), クモ膜下出血 IFN- $\alpha$ の上昇する疾患: 全身性エリテマトーデス (精神症状を合併した場合)

2 薬液検査

胸水・腹水・心臓水をきたす患者では、適宜穿刺を行って以下に述べる項目につき検査が行われる。心臓水の穿刺は、手技上

3 関節液検査

各種関節炎 (特に内科領域では、関節リウマチ・痛風・化膿性関節炎, 変形性関節症などが問題となる) の診断・治療を目的としてよく行われる。

の困難さ, あるいは安全性のため, 内科領域で行われることは比較的少ない。

各種穿刺液については、比重、リバルタ (Rivalta) 反応, 蛋白, 糖, 細胞数, 細胞種類などを検査し, 滲出液および漏出液の鑑別 (表2), 悪性腫瘍の診断に供せられる。また, 胸水・腹水をきたす疾患を表3に示す。

表4 各種疾患での関節液

	正常	非炎症性	炎症性	細菌性
外観	透明, 淡黄色	透明, 黄色	不透明~半透明, 黄色	不透明, 黄(緑色)
粘稠度	高い	高い	低い	種々
白血球数 (/mm <sup>3</sup> )	200以下	200~2000	2000~75000	しばしば100000以上
多形核白血球	25%以下	25%以下	50%以上	75%以上
糖	血糖と同等	血糖と同等	血糖より低い	血糖より著明に低い (しばしば10mg/dL以下)
関連疾患	変形性関節症 外傷(血性のことあり)			
	関節リウマチ 各種膠原病 結晶性関節炎 (痛風, 偽痛風) 急性リウマチ熱			
	細菌感染			

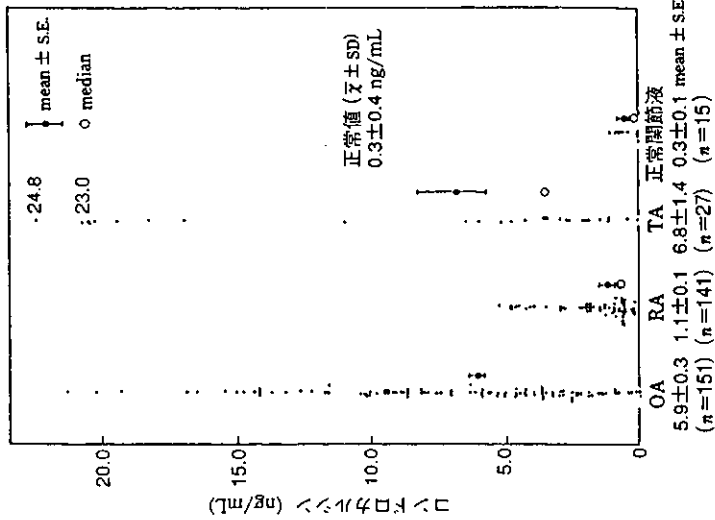


図2 基準値(正常値)および主な関節疾患におけるコンドロカールシン値

(新名正由ほか：リウマチ 32：453-460, 1992)

軟骨コラーゲンの主成分のII型コラーゲンの前駆体成分であるII型プロコラーゲン-C-ペプチド(コンドロカールシン)は、種々の関節疾患の関節液中において変動を示し、軟骨マトリックスの変化を直接反映するマーカーと考えられている。

表5 OAとRAの鑑別

コンドロカールシン濃度 (ng/mL)	判定
4.1以上	・OAと確定できる ・RAではない(p<0.05)
1.1~4.1	・別の検査法(RAテスト, CRPなど)でRAを否定できればOAと確定できる
1.1以下	・健康シベル

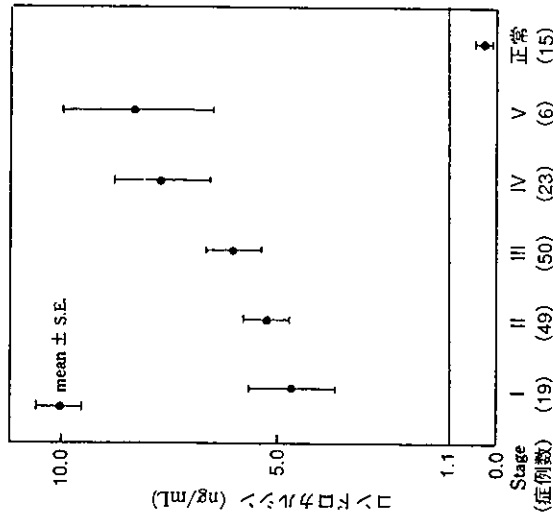


図3 OASステージとコンドロカールシン値

(新名正由ほか：リウマチ 32：453-460, 1992)

判断のポイント 図2に示すようにOAに比べて有意に高値を示すことから、表5で示すようにOAとRAの鑑別が可能である。また、図3に示すようにOAではstage Iより高値となり、その進行に伴い値が上昇する傾向がある。したがって、OAの早期診断および経過観察にも有用である。

喘息・アレルギー！リウマチ疾患  
治療ハンドブック

編集  
薬剤編

伊賀立二  
東京大学医学部教授/  
同附属病院薬務部長

編集  
疾患編

森田 寛  
お茶の水女子大学保健管理センター所長/  
同大学院人間文化研究科教授

永倉俊和

用買アレルギークリニック院長

廣畑俊成

帝京大学医学部内科学助教授

メダカル・ピエー社