

リウマチ診断に必要な新しい血液検査

末松 栄一 国立病院機構九州医療センター 膠原病内科

(2006 年、第 7 回博多リウマチセミナー)

1. 抗シトルリン化環状ペプチド抗体 (抗 CCP 抗体)

抗 CCP 抗体はフィラグリンのシトルリン化部位を含むペプチドを環状構造とした抗原 (CCP) を用いて検出される関節リウマチ (RA) 特異的自己抗体であり、Schellekens らによって報告された⁽¹⁾。抗 CCP 抗体は関節リウマチの診断における有用性、予後判定さらに RA の病因としての可能性が注目されている。

抗 CCP 抗体は RA において、感度は 80 ~ 90% と RF とほぼ同程度かもしくはやや優れているが、特異度は 90% 以上と極めて高く、RA の診断における有用性が高い。しかも初診時診断未確定の関節炎症例に対する抗 CCP 抗体の RA 診断予測値は 93% と高く⁽²⁾、抗 CCP 抗体陽性例では X 線上の進行が早いなど予後判定における有用性が検討されている⁽³⁾。

また RA 滑膜にはアルギニンシトルリン置換反応を触媒する PADI (peptidyl-arginine deiminase) の 1 種である PADI4 が存在する。最近 PADI4 のハプロタイプと RA 感受性に関連があることが報告され⁽⁴⁾、RA 発症のメカニズムの 1 つとして研究が進んでいる。ヒト PADI 酵素群にはこれまで 4 種類が知られている。タイプ 1 は上皮、子宮に、タイプ 2 は様々な組織に、タイプ 3 は毛包に、そしてタイプ 4 は骨髄、末梢血などの免疫血液系細胞や RA 滑膜細胞に発現することが知られている。何らかの条件下で PADI4 によるシトルリン化が亢進し、その結果自己ペプチドのシトルリン化の質と量に変化が生じて免疫寛容の破綻を来し、シトルリン化ペプチド抗体の産生に代表される自己免疫反応が始まり、RA の発病へと至ることが想定されている。

2. マトリックスメタロプロテアーゼ -3 (MMP-3)

マトリックスメタロプロテアーゼは細胞外マトリックスを分解する酵素で、骨、関節の破壊、悪性腫瘍の転移などに関与していると考えられ、現在 20 数種が知られている。これらは、コラゲナーゼ、ゼラチナーゼ、ストロムライシン、細胞膜貫通群およびその他の 5 群に分けられるが、MMP-3 はストロムライシンに属し、関節軟骨細胞および滑膜細胞より産生され、軟骨マトリックス破壊に関与し、滑膜増殖を反映する指標と考えられている。

MMP-3 は proMMP-3 からセリンプロテアーゼ、あるいは活性酸素によって活性化され、tissue inhibitor of metalloproteinase (TIMP)-1 によって抑制される。RA の早期より滑膜組織に発現し、血中濃度の上昇が認められる。変形性関節症では上昇しないが、全身性エリテマトーデス、シェーグレン症候群、強皮症、混合性結合組織病、乾癬性関節炎などの炎症性関節炎でも上昇することが知られ、また腎疾患でも陽性率が高いことが知られている。さらにステロイド服用により上昇することがあり、注意が必要である。臨床的には半年~1年後の X 線関節破壊と相関し、予後診断における有用性が注目されている⁽⁵⁾。治療薬との検討では、NSAID やブシラミン、Gold では MMP-3 は低下しなかったが、MTX で低下傾向が観察され、また生物学的製剤のインフリキシマブ⁽⁶⁾、エタネルセプトが低下させることが報告され、関節破壊の防止効果と理解されている。発症 2 年未満の早期 RA の陽性率では RF は 56% であるが、MMP-3 は 75% と陽性率が高く、抗 CCP 抗体などと組み合わせると、RA の早期診断の感度、特異度を高めることが期待される。

3. 血清 KL-6、肺サーファクタントプロテイン D (SP-D)、肺サーファクタントプロテイン A (SP-A)

KL-6 は肺腺癌細胞株 (VMRC-LCR 細胞) を免疫原として 1984 年に河野らが作製したマウスモノクローナル抗体 (KL-6 抗体) によって検出される高分子のムチン様糖タンパク質であり、II 型肺胞上皮、呼吸細気管支上皮細胞などに発現されている。間質性肺炎、肺線維症に分類される多くの疾患の診断と活動性の評価に有用であり、特に細菌性肺炎と間質性肺炎の鑑別診断に有用である。一方、ニューモシチス肺炎、サイトメガロウイルス肺炎、麻疹肺炎、レジオネラ肺炎などの感染性間質性肺炎でも KL-6 は増加することが知られ、また悪性腫瘍では肺腺癌、乳癌、膵癌で異常値を呈する症例が多く、注意が必要である⁽⁷⁾。間質性肺炎、肺線維症では上皮障害に伴う肺胞領域のバリアー機能の破綻

により、間質の線維芽細胞が肺腔内へ侵入して膠原線維を産生し、線維化を進める。KL-6は走化性因子として病態形成の主要な役割を果たしていることが推察されている。

SP-A、SP-Dは主にⅡ型肺胞上皮、クララ細胞から分泌されるサーファクタント蛋白質であり、肺特異性が極めて高い。SP-A、SP-Dは親水性蛋白であり感染防御の働きが注目されている。臨床的には疾患活動性の指標としての有用性が評価されている。間質性肺炎の急性増悪期に上昇し、ステロイド治療が奏効すると低下することが知られ、効果判定の指標として用いられる。また微少病変の検出にも有効であることが報告されている⁽⁸⁾。

4. I型コラーゲン架橋 N- テロペプチド (NTX)

RAではしばしばステロイド剤が投与されるためステロイド性骨粗鬆症に注意が必要であり、本邦でもステロイド性骨粗鬆症の管理と治療のガイドラインが作製された⁽⁹⁾。骨粗鬆症の検査としては骨吸収マーカーであるピリジノリン、デオキシピリジノリン、NTX、I型コラーゲン架橋 C- テロペプチド(CTX)、骨形成マーカーとして骨型アルカリホスファターゼ (BAP)、オステオカルシンが有用である。骨のI型コラーゲンから遊離されるNTXは、原発性副甲状腺機能亢進症、悪性腫瘍骨転移例、閉経後女性や骨成長期の小児などで、骨吸収が亢進している場合に高値を呈する。尿中、血中NTXの測定の臨床的意義は、骨粗鬆症における骨代謝回転の把握、治療薬の選択、治療効果の判定、骨量減量の予測、骨折の予知などが挙げられる。

骨代謝マーカーは、日内変動を来することが知られている。尿中NTXの場合、深夜から早朝に高く、午後には低い日内変動のパターンを呈する。したがって尿中NTXは早朝第2尿の検体採取が望ましい。血中NTXでは、日内変動は尿中NTXより小さいが、同一患者では同じ時間帯で検体を採取する。保険適応は骨粗鬆症の治療方針の選択時に1回、その後6カ月以内の薬剤効果判定時に1回、薬剤治療方針を変更した時には変更後6カ月以内に1回の限定がある。

5. 骨型アルカリホスファターゼ (BAP)

アルカリホスファターゼのアイソザイムとしては肝、腎、小腸、胎盤、乳腺、胃、肺、白血球由来のものが知られている。従来の電気泳動法で分析していた時は肝由来のアルカリホスファターゼが非常に多く、骨由来はそのノイズに隠れ測定誤差が多く実用性が少なかった。酵素免疫測定法になり、信頼性が出てきて、骨形成マーカーとして評価されるようになった。日内変動が少なく、食事の影響も受けないが、骨粗鬆症の検査としては骨吸収マーカーより鋭敏さに欠けると考えられている⁽¹⁰⁾。

6. 各種自己抗体について⁽¹¹⁾

1) 抗体から見た疾患と染色型

抗体	疾患	頻度	染色型
抗DNA抗体	全身性エリテマトーデス	50～70%	homogeneous (均質型)
抗dsDNA抗体	全身性エリテマトーデス	50%	homogeneous (均質型)
			peripheral (辺縁型)
抗Sm抗体	全身性エリテマトーデス	20～30%	speckled (斑紋型)
抗RNP抗体	混合性結合組織病	100%	speckled
抗Scl-70抗体	強皮症	30%	speckled
抗セントロメア抗体	クレスト症候群	95%	discrete speckled (離散斑紋型)
抗Jo-1抗体	皮膚筋炎、多発性筋炎	20～30%	cytoplasmic (細胞質型)
抗SSA抗体	シェーグレン症候群	50～70%	speckled
抗SSB抗体	シェーグレン症候群	20～30%	speckled

2) 疾患から見た抗核抗体の染色型

			抗核抗体			
	peripheral	homogeneous	speckled	Nucleolar	discrete speckled	cytoplasmic
SLE	7	64	27	7	0	31
SSc - diffuse	0	45	35	20	10	5
SSc - limited	0	0	14	0	71	0
DM/PM	0	20	31	6	0	34
MCTD	0	29	100	0	0	0
Overlap	0	43	57	0	0	29
RA	0 (%)	17 (%)	3 (%)	5 (%)	0 (%)	20 (%)

7. 抗核抗体陽性の場合 …まず疾患特異的自己抗体の測定

1) 40 倍、80 倍で特異抗体陰性の場合

まず問題はない

今後関節痛、発熱などの症状があれば来院を指示

2) 160 倍以上または特異抗体陽性の場合

2 ～ 3 カ月に1度の経過観察

または膠原病内科へ紹介

【文 献】

- 1) Schellekens GA, de Jong BAW, van den Hoogen FHJ, et al. Citrulline is an essential constituent of antigenic determinants recognized by rheumatoid arthritis-specific autoantibodies. J Clin Invest 101 : 273-281, 1998
- 2) van Gaalen FA, Linn-Rasker SP, van Venrooij WJ, et al. Autoantibodies to cyclic citrullinated peptides predict progression to rheumatoid arthritis in patients with undifferentiated arthritis : A prospective cohort study. Arthritis Rheum 50 : 709-715, 2004
- 3) Meyer O, Labarre C, Dougados M, et al. Anticitrullinated protein/peptide antibody assays in early rheumatoid arthritis for predicting five year radiographic damage. Ann Rheum Dis 62 : 120-126, 2003
- 4) Suzuki A, Yamada R, Chang X, et al. Functional haplotypes of PADI4, encoding citrullinating enzyme peptidylarginine deiminase 4, are associated with rheumatoid arthritis. Nat Genet 34 : 395-402, 2003
- 5) Yamanaka H, Matsuda Y, Tanaka M, et al. Serum matrix metalloproteinase 3 as a predictor of the degree of joint destruction during the six months after measurement, in patients with early rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum 43 : 852-858, 2000
- 6) Klimiuk PA, Sierakowski S, Domyslawska I, et al. Effect of repeated infliximab therapy on serum matrix metalloproteinases and tissue inhibitors of metalloproteinases in patients with rheumatoid arthritis. J Rheumatol 31 : 238-242, 2004
- 7) 河野修興. シアル化糖鎖抗原 KL-6. 日本臨床 62 (11) : 321-324, 2004
- 8) Takahashi H, Kuroki Y, Tanaka H, et al. Serum levels of surfactant proteins A and D are useful biomarkers for interstitial lung disease in patients with progressive systemic sclerosis. Am J Respir Crit Care Med 162 : 258-263, 2000
- 9) Nawata H, Soen S, Takayanagi R, et al. Guideline on the management and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis of the Japanese Society for Bone and Mineral Research. J Bone Miner Metab 23 : 105-109, 2005
- 10) 林 勝史. 骨型アルカリホスファターゼ (BAP). 日本臨床 62 (12) : 210-214, 2004
- 11) 赤星 透. 抗核抗体と膠原病診断の新展開. 日内会誌 94 (10) : 2057-2063. 2005