

免疫血清部門

尿一般部門

病理部門

細胞診部門

血液一般部門

生化学部門

先天性代謝異常部門

細菌部門



関節リウマチの早期診断に向けて

～抗 CCP 抗体の臨床的有用性を中心に～

検査科免疫血清係

1. 関節リウマチの疾患概要

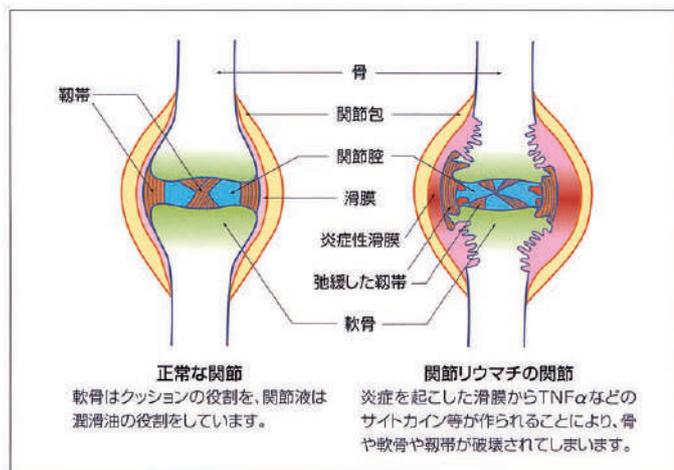
関節リウマチ（rheumatoid arthritis：以下 RA）は慢性の炎症性疾患であり、免疫異常により主に関節滑膜に炎症を起こす自己免疫疾患です。この関節炎が持続することで関節痛や関節軟骨の破壊が進み、最終的には関節の変形を生じ機能障害が引き起こされます。

関節機能障害は日常労作（ADL）の障害や生活の質（QOL）の低下へとつながり、さらには、罹病期間が長期に及ぶことで病状が進行し、間質性肺炎や感染症、心血管障害などの全身症状が出現することも稀ではありません。

2. RAの発症原因（図1を参照）

現時点で RA の発症原因は完全に解明されているわけではありません。患者さんの免疫系が異常活動する結果として、血管内から関節滑膜組織にリンパ球やマクロファージなどの白血球が出現します。これらが産生する炎症性サイトカイン（TNF- α 、IL-6など）の作用により滑膜炎が引き起こされます。さらに炎症が進行すると中性プロテアーゼ（酵素）、活性酸素、一酸化窒素など炎症を悪化させる物質が次々産生されます。それらの物質相互の作用により骨・関節軟骨の破壊や変形が進行していきます。

図1 関節リウマチの関節病変

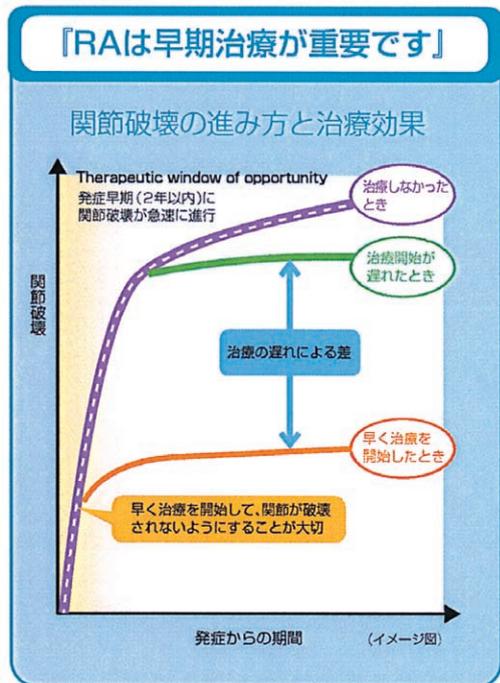


（参考資料1より）

3. RAに関する最近の知見

かつては長い年月をかけて徐々に進行すると考えられていた骨・関節破壊が、図2にお示ししたとおり、実は発症2年以内に急速に進展する症例が多いことが明らかになってきました。従って、RAを早期に診断し、抗リウマチ薬や生物学的製剤などで早期から積極的に治療を開始することが最も重要であると考えられるようになりました。早期よりの確な治療を行い免疫系の作用を抑え込むことで、痛みや腫れなどの自覚症状がない「寛解状態」への導

図2



(参考資料2より)

入・維持ができるようになってきました。

次章では近年、RAの鑑別と早期発見に有用として注目され、RAの新分類基準にも追加された「抗CCP抗体」について解説いたします。

4. RAにおける抗CCP抗体の概要と特徴

1) 抗CCP抗体とは【抗CCP抗体発見の経緯】

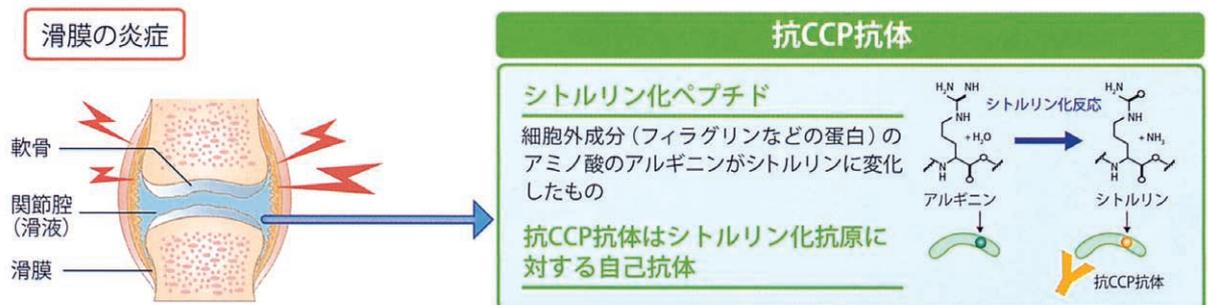
(図3を参照)

1960～70年代にRAにおける新たな自己抗体として核周囲因子や抗ケラチン抗体が発見されました。しかし、1990年代になりこれらの対応抗原は上皮細胞内のフィラグリンという蛋白であることがわかりました。さらに、RA患者血清中の抗体は、その抗原成分の一部であるアルギニンがシトルリンに変換されたもの（シトルリン化ペプチド）が認識されていることが確認されました。

このシトルリン化ペプチドを人工的に環状構造（環状シトルリン化ペプチド：CCP）にすることで、それに結合する抗体（抗CCP抗体）の検出感度が高まることが発見されました。

抗CCP抗体（抗環状シトルリン化ペプチド抗体）は、関節リウマチにおいて非常に高頻度に検出される自己抗体です。

図3



(参考資料3より)

2) 抗CCP抗体の臨床的有用性と特徴

① リウマチ因子（以下RF）に比較して感度、特異度ともに優れています

図4および表1でお示しするように、RA検査の主流であるRFではRA患者の25%前後で陰性（感度75.9%）となり、またRA以外の疾患を有する患者でも20%強で陽性（特異度78.0%）を呈します。それに比較し抗CCP抗体では、感度はRF

よりやや高い程度（感度79.7%）ですが、特異度は非常に高く（95.9%）、RA以外の疾患ではほとんど陽性を呈しません。したがって抗CCP抗体が陽性であればRAである可能性が非常に高くなります。

抗CCP抗体はRFやCARFに比べて感度、特異度に優位

RA、非RA、慢性炎症性疾患および健常人での陽性率の比較

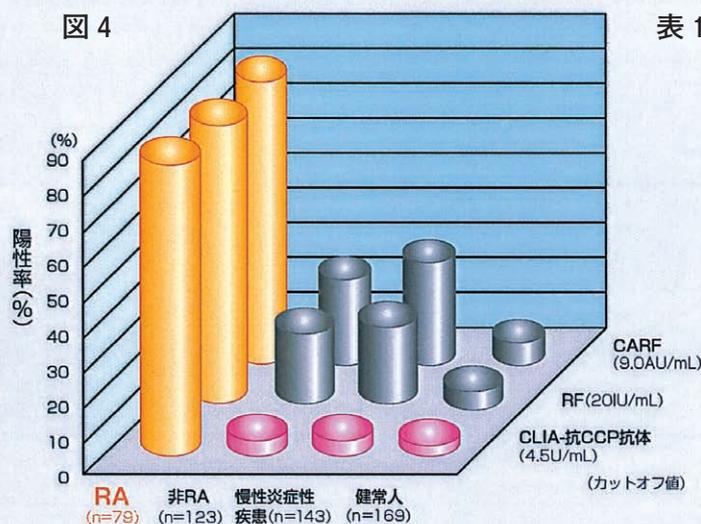


表1

検査	感度	特異度*
CLIA-抗CCP抗体	79.7	95.9
RF	75.9	78.0
CARF	78.5	74.8

* 特異度は非RA(n=123)のみを対象として算出

非RA：SLE、MCTD、SSc、PM/DMおよびSS

慢性炎症性疾患：消化器、婦人科癌およびウイルス性肝炎等 RA：関節リウマチ、SLE：全身性エリテマトーデス、MCTD：混合性結合組織病、SSc：強化症、PM/DM：多発性筋炎/皮膚筋炎、SS：シェーグレン症候群

(出典：林伸英ほか、医学と薬学 64(5)：767-777,2010)

(参考資料2より)

②早期診断に有用です

CLIA法による抗CCP抗体（CLIA-抗CCP抗体）およびRF、抗ガラクトース欠損IgG抗体（CARF）の3者で、発症1.5年未満の早期RAと発症1.5年以上の進行期RAの陽性率を検討したデータを表2にお示しします。その結果、早期RAの陽性率は3者とも進行期RAの陽性率に比較し低率となりましたが、CLIA-抗CCP抗体は66.7%と3者中で最も高い陽性率を示しました。

また、抗CCP抗体は早期RAであっても非常に高い特異度を有することが確認されています。そのため抗CCP抗体が早期から陽性を示している場合はRAである可能性が高くなります。さらに、別の文献によると抗CCP抗体やRFは臨床症状の現れる10年以上前から陽性となるものもあり、関節症状の出現時にはRFが全体の27.8%に、抗CCP抗体が40.5%に検出されたと報告されています。また、抗CCP抗体陽性の関節炎患者が3年後にRAと診断された率は93%で、陰性者の25%に比

べ有意に高率を示しました。

③関節破壊の予後予測因子として有用です

抗 CCP 抗体陽性例では陰性例よりも関節破壊が進行しやすいことは既に多く報告されています。初診時に抗 CCP 抗体が陽性であるか否かが、その後の関節破壊の程度を大きく左右することもわかっています。さらに、発症前に既に抗 CCP 抗体が陽性の例では、診断時には骨びらんが進行していたり、経過が急であったりすることが多いとされています。RF 陽性 / 陰性例の比較ではこのような対比は認められていません。

表 2

【抗CCP抗体はRA早期診断に有効です】

早期RA(発症1.5年未満)と進行RA(発症1.5年以上)との陽性率の比較

カットオフ値		早期RA (n=21)	進行RA (n=58)
CLIA- 抗CCP抗体	4.5 U/mL	66.7	84.5
RF	20 IU/mL	52.4	84.5
CARF	9.0 AU/mL	57.1	86.2

(%)

(出典:林伸英ほか,医学と薬学 64(5):767-777,2010)

(参考資料 2 より)

④抗 CCP 抗体の抗体価の変動と疾患活動性の推移について

RA の疾患活動性と RF 抗体価との間には相関が認められるとされていますが、RA と抗 CCP 抗体価との相関は一般的に低いとされています。

初診時に抗 CCP 抗体が高抗体価の症例は、前述のとおり活動性が高く関節破壊の進行も早いとされていますが、「現時点では個々の症例における抗体価の変動と疾患活動性の推移は相関しない」と考えるのが一般的であるとされています。

現在、活動性の把握や薬物による治療効果の判定には、マトリックスメタロプロテイナーゼ 3（以下 MMP-3）が有用であるとされています。MMP-3は現在の関節破壊（特に滑膜の障害）を反映するだけでなく 6～12か月後の関節破壊ともよく相関することから予後予測マーカーとしても重視されています。

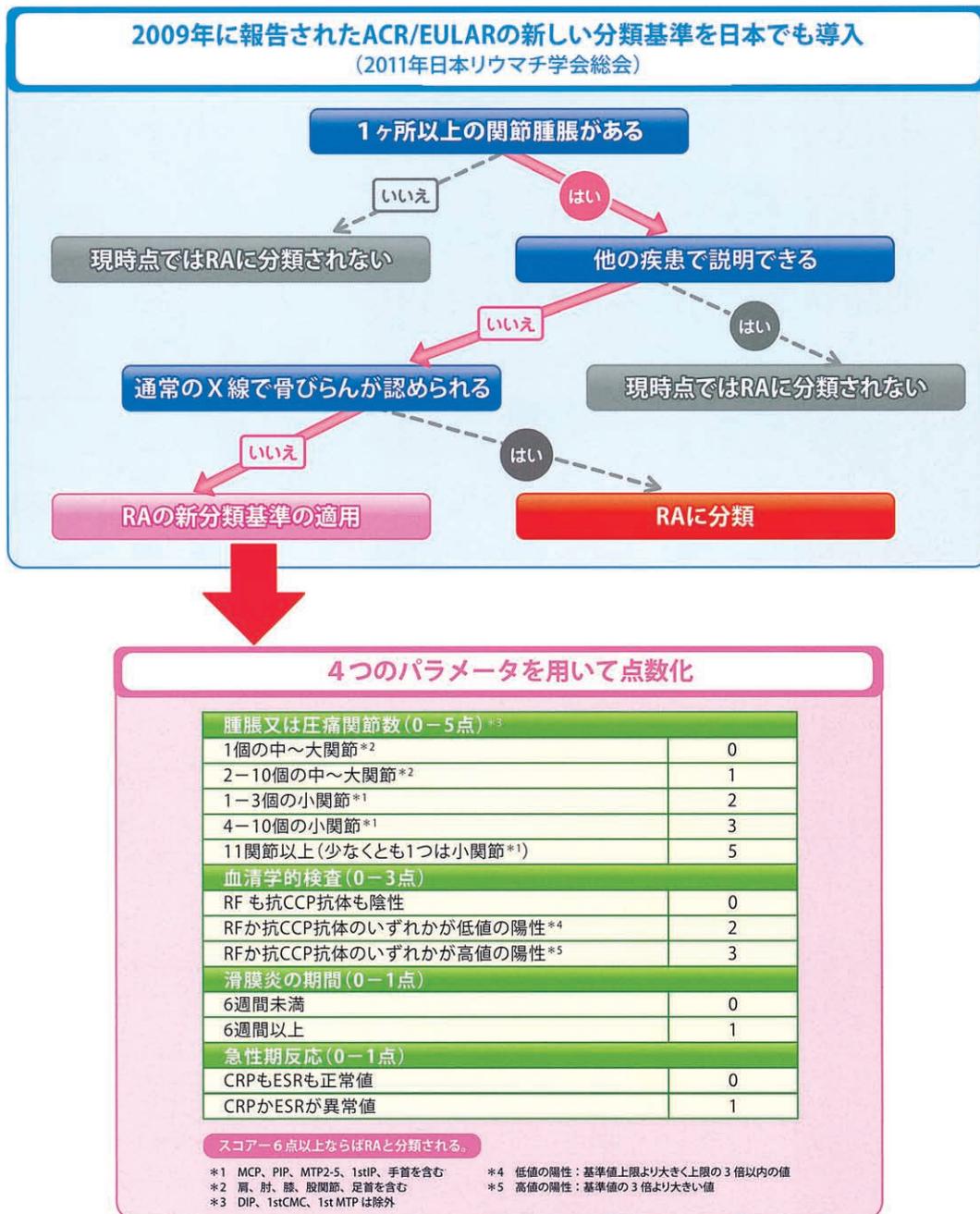
5. 早期診断と関節リウマチの新しい分類基準

RA の診断には米国リウマチ協会（以下 ACR）の RA 分類基準（1987年改訂）が使用されてきました。しかし、早期診断・早期治療の重要性が認識されると、この診断基準は早期診断には不向きであることが指摘されました。それに伴い ACR と欧州リウマチ協会（以下 EULAR）が合同で ACR/EULAR による新分類基準が策定されました。その概要を図 5 にお示しします。この分類基準は日本リウマチ学会でも採用に向け検証を行い、日本人に対する有用性も確認されたため現在導入され活用されています。

この分類基準の特徴はRF、抗CCP抗体、CRP、ESR（赤沈）の4種類のリウマチマーカーおよび炎症マーカーが採用されています。中でもRFと抗CCP抗体は高値陽性であればスコアが3点となり、RAと診断される合計6点以上に対して大きなウエイトを占めています。また、図5でお示したとおりこの分類基準では「認められた1ヶ所以上の関節腫脹がリウマチ以外の他疾患では説明できない」か否かを鑑別する必要があります。

日本リウマチ学会では鑑別を正確に行うため鑑別疾患難易度別リスト（表3）と問診票（図6）を提供しており、それを併用することを推奨しています。

図5



※本基準の使用にあたっては鑑別疾患難易度別リストと問診票を併用することが望ましい
(一般社団法人日本リウマチ学会ホームページより)

(参考資料3より)

表 3

新基準使用時のRA鑑別疾患難易度別リスト
 関節症状を主訴に受診する患者集団における頻度、RAとの症状・徴候の類似性、新分類基準スコア偽陽性の頻度などを総合して、新分類基準を用いる際にRAと鑑別すべき代表的疾患を鑑別難易度高・中・低の3群に分類した。疾患名は日本リウマチ学会専門医研修カリキュラムに準拠した。
 鑑別難易度高:頻度もスコア偽陽性になる可能性も比較的高い
 鑑別難易度中:頻度は中等または高いが、スコア偽陽性の可能性は比較的低い
 鑑別難易度低:頻度もスコア偽陽性になる可能性も低い

鑑別難易度	
高	1. ウイルス感染に伴う関節炎(パルボウイルス、風疹ウイルスなど) 2. 全身性結合組織病(シェーグレン症候群、全身性エリテマトーデス、混合性結合組織病、皮膚筋炎・多発性筋炎、強皮症) 3. リウマチ性多発筋痛症 4. 乾癬性関節炎
中	1. 変形性関節症 2. 関節周囲の疾患(腱鞘炎、腱付着部炎、肩関節周囲炎、滑液包炎など) 3. 結晶誘発性関節炎(痛風、偽痛風など) 4. 血清反応陰性脊椎関節炎(反応性関節炎、掌蹠膿疱症性骨関節炎、強直性脊椎炎、炎症性腸疾患関連関節炎) 5. 全身性結合組織病(ベーチェット病、血管炎症候群、成人スチル病、結節性紅斑) 6. その他のリウマチ性疾患(回帰リウマチ、サルコイドーシス、RS3PEなど) 7. その他の疾患(更年期障害、線維筋痛症)
低	1. 感染に伴う関節炎(細菌性関節炎、結核性関節炎など) 2. 全身性結合組織病(リウマチ熱、再発性多発軟骨炎など) 3. 悪性腫瘍(腫瘍随伴症候群) 4. その他の疾患(アミロイドーシス、感染性心内膜炎、複合性局所疼痛症候群など)

(参考資料 4 より)

図 6

スコアが6以上であれば RAと分類される。

現病歴

関節症状の発症 年 月 日

口腔乾燥 眼乾燥

日光過敏症 あり なし

朝のこわばりを伴った腰痛 あり なし

乾癬 ピンク色の慢性皮膚疹

発熱

既往歴

乾癬 ピンク色の慢性皮膚疹

胸膜炎 肋膜炎

結核 悪性腫瘍

薬物アレルギー なし あり

喫煙歴

飲酒歴

診察

口腔内所見

聴診

皮膚所見 爪 肘 膝など

検査

血算 分画 抗核抗体 尿定性 手X線

CRP ESR AST 足X線

RF CK ALT 胸部X線 正面・側面

抗CCP抗体

腫脹 ○ 圧痛 × 小関節 □ 大関節

腫脹又は圧痛関節数 (0 - 5点)	
1個の中～大関節**	0
2 - 10個の中～大関節**	1
1 - 3個の小関節*	2
4 - 10個の小関節*	3
11 関節以上 (少なくとも1つは小関節*)	5

血清学的検査(0 - 3点)	
RF も 抗CCP抗体 も陰性	0
RFか抗CCP抗体のいずれかが低値の陽性	2
RFか抗CCP抗体のいずれかが高値の陽性	3

滑膜炎の期間 (0 - 1点)	
6週間未満	0
6週間以上	1

急性期反応 (0 - 1点)	
CRP も ESR も正常値	0
CRP か ESRが異常値	1

(参考資料 4 より)

6. 抗CCP抗体検査のご案内

項目コード	検査項目	検査方法	基準値	検体量	容器	保存	所要日数	実施料 判断料
4496-02	抗 CCP 抗体 (抗シトルリン化ペプチド抗体)	CLIA	4.5未満 (U/ml)	血液 3.0ml	X (生化学用 スピッツ)	室温	1～2日	210点 144点

平成24年度の診療報酬改定で抗 CCP 抗体測定の実施が追加されました

抗シトルリン化ペプチド抗体定性又は定量：210点

抗シトルリン化ペプチド抗体定性又は定量は、以下のいずれかの場合に算定できる。

イ) 関節リウマチと確定診断できない者に対して診断の補助として検査を行った場合に、原則として1回を限度として算定できる。ただし、当該検査結果が陰性の場合においては、3月に1回に限り算定できる。

なお、当該検査を2回以上算定するに当たっては、検査値を診療報酬明細書の摘要欄に記載する。

追加

ロ) (イ)とは別に、関節リウマチに対する治療薬の選択のために行う場合においては、患者1人につき1回に限り算定する。

※今回の改訂により、確定診断の前に1回、確定診断の後で治療薬の選択の時に追加で1回の抗CCP抗体測定が1人の患者につき可能となりました。

おわりに

現在ではメトトレキサート (MTX) などの抗リウマチ薬や生物学的製剤の出現および的確な早期治療により臨床経過は劇的に改善し、関節障害の進行を阻止 (寛解を維持) することができるようになりました。

私たちが日々実施している抗 CCP 抗体等の臨床検査が先生方の早期診断の一助となり、ひとりでも多くのリウマチ患者さんの QOL が保たれることを願っています。

参考資料：

1. 宮坂信之 監修, 早わかりリウマチ Q&A (第5版3刷), 財団法人日本予防医学協会, 2010
2. 林伸英先生監修, 関節リウマチの早期診断には抗 CCP 抗体が有効です, Abbott Japan パンフレット
3. 竹内勲先生監修, 抗環状シトルリン化ペプチド抗体 (抗 CCP 抗体) 関節リウマチの早期診断 治療薬の方針決定, Abbott Japan パンフレット
4. 日本リウマチ学会からのお知らせ, ACR/EULAR 新分類基準の検証結果について, 一般社団法人日本リウマチ学会ホームページ
5. 北原加奈子 / 川合真一, 抗 CCP 抗体の臨床的意義, 臨床検査 Vol. 52 No. 5, 2008
6. 熊谷俊一, 病気のはなし 関節リウマチ, 検査と技術 Vol. 41 No. 4, 2013
7. 的場謙一郎 他, 今月の特集1 関節リウマチ診療の変化に対応する, 臨床検査 Vol. 58 No. 9, 2014

担当：熊川良則(免疫血清係)
文責：亀石猛(検査科技師長)
石田啓(臨床部長)

《予告》

次回の検査室発記事は、尿一般部門から「尿沈渣における上皮細胞の出現とその鑑別」をお届けいたします。