

# RA 診療に必要な臨床検査とその意義

国家公務員共済組合連合会浜の町病院 膠原病内科

吉澤 誠司

(2015 年 第 16 回博多リウマチセミナー)

## はじめに

関節リウマチ (RA) 診療における臨床検査の意義と有用性としては、①RA の診断、②疾患活動性の評価、③予後の推定、④治療開始前の合併症、副作用のリスクの評価、⑤治療開始後の効果判定や副作用のモニタリングなどが挙げられる。これらの検査を適切に行うことで、RA の早期診断が可能となり、寛解を目指した治療を、積極的かつ安全に行うことが可能となる。RA の日常診療で有用な検体検査とその意義について以下に述べる。(表 1)

項目	検査の目的					
	診断	疾患活動性評価	鑑別診断	合併症・関節外 症状評価	薬剤開始前 評価	副作用モニター
リウマトイド因子	○					
抗CCP抗体	○					
炎症反応 (CRP・ESR)	○	○				
MMP-3	○	○				
抗核抗体			○			
末梢血				○	○	○
肝機能				○	○	○
腎機能				○	○	○
検尿				○	○	○
KL-6				○	○	○
β-D-グルカン				○	○	○
s IL2-R						○
結核関連検査						
IGRA (QFT・T-SPOT)				○	○	
ツベルクリン反応				○	○	
B型肝炎関連検査						
HBs抗原					○	
HBc抗体・HBs抗体					○	
HBV-DNA					○	○

## A. 関節リウマチの診断におけるマーカー

### 1. リウマトイド因子 (rheumatoid factor: RF)

RF は IgG の Fc 部分と反応する自己抗体である。RF の免疫グロブリンクラスは IgM 優位であり、RF といえば通常 IgM-RF を意味する。RF は RA の診断に欠かすことができない検査であり、ACR の RA 改訂分類基準 (1987 年) および ACR/EULAR による新分類基準 (2010 年) 両者において 1 項目に採用されている。

RF は従来、①定性法 (RA テスト)、②半定量法 (RAHA または RAPA などの粒子・血球凝集反応) によって測定されてきたが、近年は免疫比濁法などによる定量的測定が広く行われている。RF 定量法の基準値は測定キットによってまちまちであったが、ACR による 1987 年改訂 RA 分類基準では RF は健康人での陽性率が 5% を超えない方法で検査すると定められているため、我が国においても日本臨床検査

標準化協議会により「健常人での陽性率が5%となる値をカットオフ値15IU/mlとする」ように標準化された。

RFはRA患者の70～80%で陽性となるが、RA以外の自己免疫性疾患や肝疾患、慢性感染症などの疾患でも陽性となるため、疾患特異性は低い。また、早期RAでの陽性率は約50%程度であり、早期RAの診断的意義はより低い。また、RFの力価自体は炎症の程度や疾患活動性に相関しないとされている。しかし、治療に反応してRF値の低下や陰性化を認めることも多く、治療効果の判定の一助となる。RF陽性RAはRF陰性RAに比較して関節炎がより高度で、関節破壊の進行が早いと報告されており、特に高力価の場合は関節破壊進行の予後予想因子となる。

## 2. 抗環状シトルリン化タンパク/ペプチド抗体 (ACPA/ 抗 CCP 抗体)

抗CCP抗体は、RAにおいて特異性の高いシトルリン化フィラグリンに対する自己抗体の検出感度を向上させるため、主要エピトープを人工的に環状化した分子を抗原に用いた測定法である。これまでフィラグリン以外の様々なシトルリン化タンパクがRA自己抗体のターゲットであることが明らかとなり、シトルリン化タンパクに対する自己抗体がACPAと総称されている。

現在、一般診療で用いられている第2世代抗CCP抗体の感度、特異度はそれぞれ70～80%、90～95%である。RFと比較すると感度は同等であるが、特異度に優れている。特にRF陰性例での診断に有用である。しかし、早期RAでの感度は70%程度であり、結核やSLE、乾癬性関節炎などの疾患で陽性率がやや高いため、抗CCP抗体のみによる診断には注意が必要である。

診断未確定関節炎患者で抗CCP抗体陽性例の80～90%以上が1～2年後にRAと診断されると報告されており、抗CCP抗体は早期関節炎例の予後判定に有用である。またRF同様にACPAはRAの関節破壊進行と相関するという報告が多く、関節破壊の予後予測因子となる。

### ※参考事項 その他のリウマトイド因子測定法

#### a) IgG型リウマトイド因子 (IgG-RF)

IgG-RFのRA患者での陽性率は約30%。IgG-RFは免疫複合体としての生物活性を示すと考えられており、血管炎、関節外症状、破壊性関節炎と相関を示し、RAの疾患活動性とも関連する。RAの診断よりも、合併症や重症度の関する情報のうえで有用性が高いと考えられる。

#### b) ガラクトース欠損IgGを認識するリウマトイド因子

RA患者血清中のIgGは健常人と比較して、Fc部分に結合する糖鎖構造のうち末端のガラクトースが欠損していることが報告された。このようなIgGの糖鎖異常がRFの産生やRAの病態に関与する可能性が示唆されている。この考えに基づき、糖鎖末端のガラクトースを欠失させたIgGを抗原として、これを認識する抗体を検出する測定法が開発され、抗ガラクトース欠損IgG抗体と名付けられた。

RAでの陽性率は80～90%であり、従来のRFよりも約10%程度高い。また、早期RAにおける陽性率も75%とRFより高く、RAの早期診断における有用性が期待されている。しかし、RA以外のRFが陽性となる疾患においても従来のRFに比べると陽性率が上昇するため、特異度が低下する。RAとの鑑別が困難な発症早期の関節炎で、RF陰性の場合などで有用性が考えられる。

## B. RA の疾患活動性の評価のための検査

### 1. 赤血球沈降速度 (erythrocyte sedimentation rate: ESR) ・ C 反応性蛋白 (C-reactive protein: CRP)

いずれも一般的な炎症の指標であり診断特異性は低いが、RA の疾患活動性評価に最も利用される検査で、disease activity score(DAS)28 や simplified disease activity index(SDAI)といった疾患活動性評価の算出にも必要である。また、ACR/EULAR による 2010 年 RA 新分類基準では、‘急性期反応物質’として診断項目の一つに採用されている。

ESR は単独でもある程度は RA の活動性を反映するが、免疫グロブリン量や赤血球数に影響される。貧血やシェーグレン症候群を合併している場合も ESR は亢進するため、検査結果の解釈には注意が必要である。CRP は炎症性サイトカイン (特に IL-6) の刺激によって肝細胞から産生される。その上昇は急速かつ増幅度が大きいので、RA の滑膜炎の変化を鋭敏に反映する指標とされている。平時は単独でも RA の活動性を反映するが、感染症や外傷など合併時には RA の指標とならない。

### 2. マトリックスメタロプロテイナーゼ - 3 (matrix metalloproteinase-3: MMP-3)

MMP-3 は TNF や IL-6 の刺激によって滑膜細胞から産生される酵素で、軟骨の成分であるプロテオグリカンやコラーゲンを分解する。MMP-3 は、免疫の異常ではなく、関節破壊を反映しており、病初期から上昇する。疾患活動性の評価や早期 RA の関節破壊進行の予測に有用であるとされている。

RA 以外の疾患では、リウマチ性多発筋痛症や乾癬性関節炎など炎症性滑膜炎をきたす疾患、SLE などでも高率に上昇するため、診断特異度は高くない。また、副腎皮質ステロイド内服で上昇することもあり、治療効果判定に用いる場合は注意を要する。

## C. 関節リウマチの鑑別診断のために行う検査

### 1. 抗核抗体

抗核抗体は細胞の核に含まれる多種類の抗原に対する自己抗体の総称である。蛍光標識した抗体を用いて、顕微鏡下に核の染色パターンを観察することにより検出される。膠原病 (SLE や強皮症、シェーグレン症候群など) で初期に関節炎症状が出現することがあり、これらの疾患はリウマトイド因子も陽性である例が少なからず存在し、RA との鑑別に難渋する。膠原病のスクリーニング・RA との鑑別として抗核抗体は有用である。抗核抗体が陽性であっても、膠原病に関連する臨床症状がなく、抗体価も 160 倍以下であれば、病的意義は乏しい。健常人でも 160 倍程度の抗核抗体陽性例が存在し、肝臓疾患や甲状腺疾患では偽陽性例が多いので、注意が必要である。

### 2. ウィルス感染症・代謝性疾患の除外

関節リウマチの新分類基準では「他の疾患で説明できない」滑膜炎の存在が前提であり、RA 以外の膠原病や感染症、代謝性疾患との鑑別のため、疑わしい場合は適切に検査を施行する必要がある。

例 ウィルス感染に伴う関節炎：ヒトパルボウイルス B19 IgM 抗体、風疹 IgM 抗体、  
結晶誘発性関節炎：尿酸、代謝性疾患：糖尿病、甲状腺ホルモン異常 など

## D. その他の一般的臨床検査

### 1. 末梢血検査

RA では疾患活動性に伴って、小球性あるいは正球性貧血を認めるが、多くは慢性炎症に基づく二次性貧血である。白血球では、好中球や単球の上昇を認めることが多いが、通常白血球数と疾患活動性とは関連しない。まれな病型として、好中球減少症を認める Felty 症候群がある。血小板数は、RA の疾患活動性に伴い上昇することが多く、特に関節外症状と認める場合は高度であると報告されている。リンパ球減少、溶血性貧血、血小板減少と認める場合は、シェーグレン症候群の合併や SLE など膠原病との鑑別が必要である。

MTX やレフルノミド、タクロリムスなどの免疫抑制剤や生物学的製剤の投与に際しては、日和見感染のリスク評価のため白血球・リンパ球数の評価を行う必要があり、治療開始後も骨髄抑制ないしは免疫学的機序と考えられる白血球減少や、MTX による活性型葉酸欠乏に伴う MCV の増加、巨赤芽球性貧血などに注意を要する。

### 2. 生化学検査

#### 1)肝機能検査

RA 固有の臓器病変としての肝障害はまれである。肝逸脱酵素である AST・ALT の測定を行い、B 型・C 型ウイルス肝炎など慢性肝炎の合併を確認する。肝機能障害を認めた場合、慎重投与または禁忌となる DMARDs も多く、治療開始後も薬剤性肝障害に注意する必要がある。

#### 2)腎機能検査および検尿

一般に、RA 固有の腎病変は少なく、蛋白尿や血尿がみられる例では、SLE や血管炎症候群との鑑別を要する。特に糸球体性血尿の所見（赤血球円柱や変形性赤血球）がある場合は注意が必要である。

血清クレアチニン（Cr）の産生は筋肉量に依存しているため、体重が軽く筋肉量が少ない RA 患者では、Cr の測定値がみかけ上、低値となり実際には腎機能が悪いことがあることに注意が必要である。腎機能低下例では使用に際して注意が必要な DMARDs が存在する（例 MTX はクレアチニンクリアランス < 30ml/min では禁忌）。

RA の治療中にタンパク尿や腎機能障害を認めた場合は、まず薬剤性を疑う必要がある、ブシラミンによるタンパク尿、タクロリムスによる腎機能障害、NSAIDs による、腎前性腎不全、急性尿細管壊死、間質性腎炎を生じることがある。

## E. 合併症の診断・評価のための検査

### 1. シアル化糖鎖抗原（Krebs von den Lungen-6: KL-6）

KL-6 は、II 型肺胞上皮細胞等に発現する高分子のムチン様糖タンパク質である。特発性および二次性の間質性肺炎で上昇し、間質性肺炎の疾患活動性を反映する。間質性肺炎と他の疾患の鑑別診断、間質性肺炎の病勢の把握、治療経過観察の有用な指標である。薬剤性間質性肺炎、ニューモシスチス肺炎、サイトメガロウイルス肺炎などでも KL-6 は上昇することが知られている。また、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。

## 2. (1→3) -β-D-glucan

β-D-グルカンは真菌の細胞壁骨格の主要構成成分であり、酵母の出芽、または糸状菌菌糸の先端発育の際、内因性グルカナーゼの作用により細胞外へ遊離される。クリプトコッカス、接合菌症を除く多くの真菌血症で陽性となり、感度が高く（カンジダ症90%、アスペルギルス症60～80%）、感染早期から検出され、病態と良好に反応する。また、β-D-グルカンはニューモシスチス肺炎を疑う際の重要なマーカーにもなる。ニューモシスチス肺炎のcut off 値として31.1pg/ml が提唱され、感度は92.3%、特異度は86.1%と報告されている。

生物学的製剤の使用ガイドラインでは日和見感染のリスク評価としてβ-D-グルカンの陰性である点を開始前に確認するよう推奨されている。また、生物学的製剤投与中に発熱、咳、呼吸困難などの症状が出現し、画像診断などからニューモシスチス肺炎が疑われる場合は、β-D-グルカンの測定は鑑別診断上も有用である。

## 3. 可溶性IL-2受容体 (sIL-2R)

インターロイキン-2レセプター (IL-2R) は、分子量70kdのp70 (β鎖) と分子量55kdのTac抗原 (α鎖) と呼ばれている2種類のサブユニットからなる蛋白である。前者が休止期のリンパ球にも発現しているのに対して後者はリンパ球活性化の後に初めて見出されるため、生体の免疫機構活性化の指標とすることができる。近年、リンパ球活性化状態においてTac抗原が末梢血中に可溶性の形でも存在することが明らかになり、可溶性IL-2R (sIL-2R) と名付けられている。sIL-2RはIL-2との結合性を保持することから、生体の免疫調節にも関与していると推定される。血中に遊離されるsIL-2レセプターの量は、T細胞の活性化の消長を示す指標となることが知られている。成人ヒト白血病などを中心としたT細胞性造血器腫瘍で異常高値を示すことが多いが、川崎病、リウマチやSLEなどの自己免疫疾患、感染症、種々の悪性疾患でも増加する。5,000U/mlを超えることは悪性リンパ腫など造血器腫瘍以外ではまれである。しかし、sIL2-RはT細胞が活性化を惹起する疾患であれば容易に高値を取り得るため、診断目的に利用することは困難である。悪性リンパ腫と診断された場合の治療効果判定のサロゲートマーカーあるいは経過観察に用いるべき検査と考えられている。

MTXや生物学的製剤で治療中に、原因不明の発熱、寝汗、体重減少、リンパ節腫大、肝脾腫、白血球分画の異常、貧血・血小板減少、高LDH血症などを認め、リンパ増殖性疾患（リンパ腫）を疑った場合に測定する意義はあると考える。

## F. MTX および生物学的製剤使用前のスクリーニング検査

### 1. 潜在性結核感染 (LTBI)

MTX や生物学的製剤使用例における結核発症は LTBI からの内因性再燃と考えられ、使用ガイドラインにおいて、開始前に問診・インターフェロング遊離試験（クオンティフェロン、T-SPOT）またはツベルクリン反応・胸部X線撮影を必須とし、必要に応じて胸部 CT 撮影などを行い、肺結核の有無について総合的に判定するよう勧告されている。

## 2. インターフェロン $\gamma$ 遊離試験 (IGRA) : クオンティフェロン・T-SPOT

結核のスクリーニング検査として、従来はツベルクリン反応が用いられたが、BCG 接種の影響で偽陽性となることがあった。そこで BCG には存在しないヒト結核菌特異的な蛋白 (EAST-6・CFP-10) を用いた IGRA が開発された。この IGRA には EAST-6 や CFP-10 で血液中のエフェクター T 細胞を刺激し、産生される IFN  $\gamma$  を ELISA 法により定量するクオンティフェロン (QFT) と IFN  $\gamma$  産生細胞数を算定する T スポット法 (T-SPOT) がある。いずれの IGRA もツ反による LTBI の診断に比べ、感度・特異性ともにまさっていると報告されており、日本結核学会の LTBI 治療指針では生物学的製剤適用時、病歴・胸部 X 線検査で異常がない場合、IGRA での LTBI の診断を勧めている。

## 3. B 型肝炎

B 型肝炎ウイルス (HBV) キャリアおよび既感染例において免疫抑制療法によって HBV が再活性化し重症肝炎を発症する。そのため、治療開始前に HBV 感染の有無を確認する必要がある。まず、HBs 抗原を測定し、HBV キャリアの確認を行う。HBs 抗原が陰性の場合、HBc 抗体および HBs 抗体を測定する。HBc 抗体または HBs 抗体が陽性の場合、HBV-DNA の定量を行う。HBV キャリアあるいは既感染でも HBV-DNA 陽性例に対し、免疫抑制療法を行う場合は、肝臓専門医にコンサルトのうえで、核酸アナログの投与が望ましい。

## おわりに

RA 診療に用いられる臨床検査は目的によっても多岐にわたっている。これら多くの検査を活用し、よりよい RA 診療を行うためにも、検査の意義と必要性を十分理解したうえで施行し、検査によって得られる情報を正しく解釈することが大切である。

## 文献

- 1) Arnett FC, et al: The American Rheumatism Association 1897 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 31: 315-324, 1988.
- 2) Aletaha D, Neogi T, Silman AJ et al. : 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheum* ; 69: 1580-88, 2010
- 3) 熊谷 俊一ほか: リウマトイド因子標準化のガイドライン (日本臨床検査標準化協議会認証) . 日本リウマチ学会ホームページ. (<http://www.ryumachi-jp.com/info/news110817.pdf>)
- 4) Combe B, Dougados M, Goupille P, et al.: Prognostic factors for radiographic damage in early rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 44:1736-43, 2001.
- 5) Van Zeben D, Hazes JM, Zwinderman AH, et al.: Clinical significance of rheumatoid factors in early rheumatoid arthritis: results of a follow up study. *Ann Rheum Dis* 51: 1029-35, 1992.
- 6) Nielsen SF, Bojesen SE, Schnohr P, Nordestgaard BG: Elevated rheumatoid factor and long term risk of rheumatoid arthritis: a prospective cohort study. *BMJ* 2012; 345: e5244.
- 7) Schellekens GA, et al.: The diagnostic properties of rheumatoid arthritis antibodies recognizing a cyclic citrullinated peptide. *Arthritis Rheum* 43: 155-163, 2000.

- 8) Avouac J, Gossec L, Dougados M : Diagnostic and predictive value of anti-cyclic citrullinated protein antibodies in rheumatoid arthritis: a systemic literature review. *Ann Rheum Dis* 65: 845-851, 2004.
- 9) Van Gaalen FA, Linn-Rasker SP, van Venrooij WJ et al.: Autoantibodies to cyclic citrullinated peptides antibodies predict progression to rheumatoid arthritis in patients with undifferentiated arthritis 50: 709-715, 2004.
- 10) Yamanaka H, Matsuda U, 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.
- 11) Wilson A, et al.: Prevalence and outcomes of anemia in rheumatoid arthritis; a systemic review of the literature. *Am J Med* 116(Suppl 7A): 50S-57S, 2004.
- 12) Farr M, et al.: Thrombocytosis of active rheumatoid disease. *Ann Rheum Dis* 42: 545-549, 1983.
- 13) Ohnishi H, Yokoyama A, Kondo K, et al.: Comparative study of KL-6, surfactant protein-A, surfactant protein-D, and monocyte chemoattractant protein-1 as serum markers for interstitial lung diseases. *Am J Respir Crit Care Med* 165: 378-381, 2002.
- 14) Tanaka S, Hasegawa N, Kobayashi S, et al. : Serum indicators for the diagnosis of pneumocystis pneumonia. *Chest* 131: 1173, 2007
- 15) Yasuoka A et al.: (1→3) β-D-Glucan as a quantitative serological marker for *Pneumocystis carinii* pneumonia. *Clin Diag Lab Immunol* 3: 197-199, 1996.
- 16) Witkoska AM: On the role of sIL-2R measurements in rheumatoid arthritis and cancers. 2005(3): 121-130, 2005.
- 17) 日本結核学病学会予防委員会・治療委員会: 潜在性肺結核感染症治療指針. 結核 88: 497-512, 2013
- 18) Vassilopoulos D et al. : Comparison of two gamma interferon release assays and tuberculin skin testing for tuberculosis screening in a cohort of patients with rheumatic diseases starting anti-tumor necrosis factor therapy. *Clin Vaccine Immunol* 18: 2102-2108, 2011.
- 19) Pai M et al: Systemic review: T-cell based assays for the diagnosis of latent tuberculosis infection: an update. *Ann Inter Med* 149: 497-512, 2013.
- 20) B型肝炎ウイルス感染リウマチ性疾患患者への免疫抑制剤療法に関する提言 [日本リウマチ学会ホームページ]  
(<http://www.ryumachi-jp.com/info/news140423.pdf>)