

# RA 診療における抗核抗体検査の意義

国家公務員共済組合連合会 新小倉病院 リウマチ科

塚本 浩

(2024 年 第 23 回博多リウマチセミナー)

## はじめに

関節痛を主訴とする患者を診察し、関節リウマチ(Rheumatoid arthritis: RA)と診断する過程では、関節痛を来たす様々な疾患が鑑別に挙がる。この中で全身性エリテマトーデス(Systemic lupus erythematosus: SLE)や全身性強皮症(Systemic scleroderma: SSc)など関節痛をきたし抗核抗体が陽性になる膠原病は抗核抗体測定がスクリーニング検査になる。

また近年 RA に対し生物学的製剤が使用されるようになり、特に TNF 阻害薬では治療前抗核抗体陽性例において二次無効となりやすい事などが報告された<sup>1)2)</sup>。

本稿では、抗核抗体検査の特徴、RA 診断過程における抗核抗体検査の意義と陽性時の検査の進め方、生物学的製剤使用時の抗核抗体検査の意義について概説する。

## 1. 抗核抗体

抗核抗体は細胞核成分に対する種々の自己抗体の総称であり、多くの膠原病で陽性となる。特に SLE (陽性率 97.8%)、SSc (陽性率 85-95%)、多発性筋炎/皮膚筋炎(Polymyositis/Dermatomyositis: PM/DM、陽性率 40-60%)、混合性結合組織病(Mixed connective tissue disease: MCTD、陽性率 90-100%)、シェーグレン症候群(陽性率 50-60%)など、抗核抗体が高率で陽性となる疾患は抗核抗体関連疾患と呼ばれる<sup>3)</sup>。

抗核抗体の測定方法には間接蛍光抗体法(fluorescent anti-nuclear antibody: FANA)と固相化酵素抗体法(enzyme-linked immune sorbent assay: ELISA)法の 2 種類の測定法があるが、一般的に使用するのは FANA である<sup>4)</sup>。

この方法の原理は、患者血清を Hep-2 細胞(ヒト喉頭がん細胞株)に添加し、さらに蛍光色素で標識された抗核抗体に結合する抗ヒト免疫グロブリン抗体を二次抗体として加えることで、もし患者血清に抗核抗体が含まれている場合には蛍光色素が反応して肉眼的に確認できるものである。この方法の利点は 2 つあり、第 1 には蛍光色素の発現パターンによって疾患特異的自己抗体が推定できる点である。これにより、まずは抗核抗体を提出し、そのパターンに応じた疾患特異的自己抗体を提出できる。第 2 に抗体価を半定量できる点が挙げられる。日常診療でみる「抗核抗体 80 倍」は 40 倍、80 倍に希釈した血清では蛍光色素が確認できたが、160 倍に希釈した際には蛍光色素が確認できなくなった事を意味する。抗核抗体は健常者でも陽性となり、本邦では抗核抗体 40 倍が 26%、160 倍が 9.5%と報告されている<sup>5)</sup>。

以下に基本的な染色型について述べる(表 1、図 1)<sup>6)7)</sup>。

1) homogeneous(均質)型

細胞核が全体に均質に染色されるもので、分裂期染色体も均質に染色される。抗 DNA 抗体やヒストン、DNA-ヒストン複合体などのクロマチン関連蛋白を対応抗原とする自己抗体による染色型である。

2) peripheral(辺縁)型

均質型と同様に均質に染色されるが核周辺部が特に強く染色される。この染色型を示す血清を希釈すると均質型となる。SLE に特異性が高く、抗 dsDNA 抗体を示す。

3) speckled(斑紋)型

細胞核全体に顆粒状の染色を示し、核小体は染色されない。数多くの対応抗原を有しており、多くの抗 ENA(extractable nuclear antigen)抗体がこの染色型を示し、さまざまな疾患で認められる。

4) discrete-speckled(斑紋離散)型

核に 40~80 個の微細な斑紋を認める。抗セントロメア抗体による染色型である。

5) nucleolar(核小体)型

核小体抗原に限局する染色で、強皮症での陽性率が高い。核小体の染色は抗体によってさまざまなパターンを示す。

6) cytoplasmic(細胞質)型

厳密には抗核抗体ではなく抗細胞質抗体である。

表 1 抗核抗体の染色型と予想される自己抗体及び関連疾患(文献 6 より改変)

染色型	推定される自己抗体	関連疾患
homogeneous(均質)型	抗 DNA 抗体	SLE
peripheral(辺縁)型	抗 dsDNA 抗体	SLE
speckled(斑紋)型	抗 Sm 抗体 抗 U1RNP 抗体 抗 SS-A 抗体 抗 SS-B 抗体 抗 Scl-70 抗体	SLE 混合性結合組織病 シェーグレン症候群 シェーグレン症候群 全身性強皮症
discrete-speckled (斑紋離散)型	抗セントロメア抗体	全身性強皮症
nucleolar(核小体)型	抗 RNA ポリメラーゼ III 抗体	全身性強皮症
cytoplasmic(細胞質)型	抗 SS-A 抗体 抗 ARS 抗体 抗 MDA-5 抗体 抗ミトコンドリア抗体	シェーグレン症候群 多発性筋炎/皮膚筋炎 皮膚筋炎 原発性胆汁性胆管炎

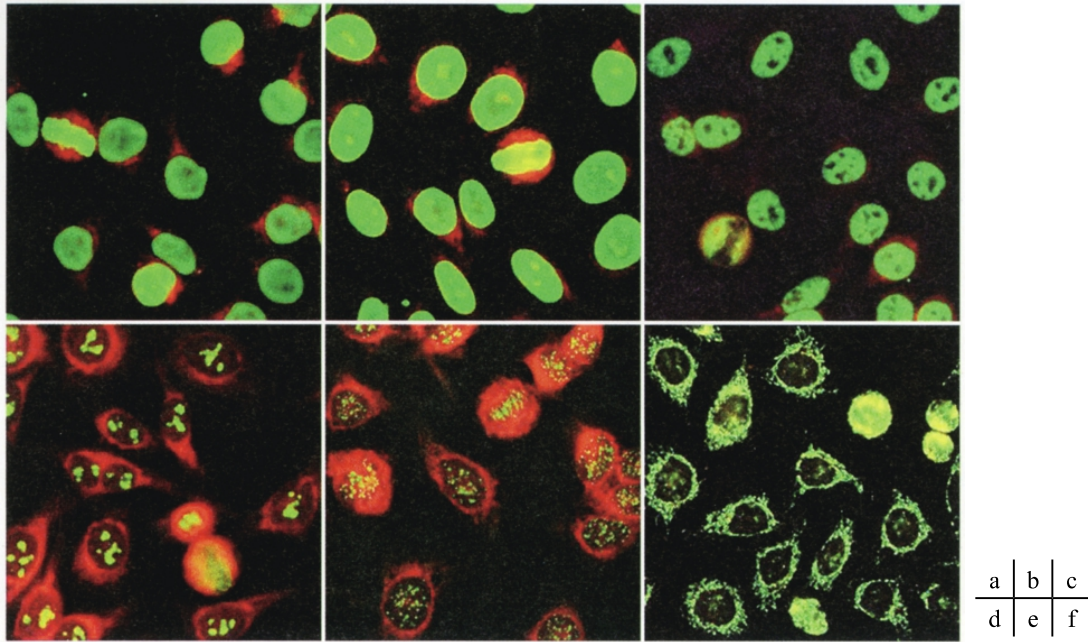


図 1.抗核抗体染色パターン (文献 7 より)

a. 均質型、b. 辺縁型、c. 斑紋型、d. 核小体型、e. 斑紋離散型、f. 細胞質型

## 2. RA 診断過程における抗核抗体測定

多関節痛を主訴に受診した患者の自己抗体検査ではリウマトイド因子(Rheumatoid Factor: RF)と抗 CCP 抗体に加え、抗核抗体を測定する。対応抗原が細胞質のみに局在する事がある抗 SS-A 抗体の測定も勧められる。RA では約 50%が抗核抗体陽性(40 倍以上)となる<sup>8)</sup>。抗核抗体が高力価陽性(160 倍以上)の場合、診断が RA 以外の膠原病である可能性または RA と RA 以外の膠原病との重複症候群である可能性を考え、染色型に応じた疾患特異的自己抗体を測定する。疾患特異的自己抗体が陽性のときは関連する膠原病について精査を進める。

抗核抗体が陽性の時に鑑別すべき代表的疾患は以下の通りである。

### 1) 全身性エリテマトーデス(SLE)

20 歳から 40 歳の女性に好発する。多関節痛を有する場合 RA との鑑別のため、診察時に発熱、蝶形紅斑、脱毛、口腔内潰瘍、光線過敏症の有無などを確認する。検査では白血球減少、リンパ球減少、補体低下、CRP 軽度上昇などを認める。疾患特異的自己抗体は抗 dsDNA 抗体、抗 Sm 抗体が陽性となる。分類基準 11 項目のうち 4 項目を満たせば診断となる。疾患特異的自己抗体が陰性でも、例えば光線過敏症、関節炎、リンパ球減少、抗核抗体陽性の 4 項目でも診断となるので、見逃さないよう注意を要する。関節炎/関節痛は約 90%で認められ、手指、足趾、膝に好発する<sup>9)</sup>。骨びらんは認めない。朝のこわばりは数分と RA に比べ短い。腱鞘滑膜炎は RA より頻度は低いものの 10-44%に認める。

### 2) 全身性強皮症 (SSc)

30 歳から 50 歳代の女性に好発する<sup>10)</sup>。多関節痛を有する場合 RA との鑑別のため、診察

時にレイノー現象、手指の腫脹、爪上皮出血点、皮膚硬化、指尖潰瘍(癩痕)、毛細血管拡張などの有無を確認する。びまん皮膚硬化型 SSc と限局皮膚硬化型 SSc の 2 つに分類される。疾患特異的自己抗体は抗 Scl-70 抗体、抗セントロメア抗体、抗 RNA ポリメラーゼ III 抗体が陽性となる。その他の血液検査では時に CRP 上昇を認めるが本症に特徴的なものはない。関節炎/関節痛は約 25%で認め、発症早期より手指や手関節に好発する<sup>10)</sup>。膝などの下肢関節の症状は経過中出现することが多い。骨びらんを認めることはあるが、RA の骨びらんと異なり、進行が遅く小規模なものが多い。

### 3) 多発性筋炎/皮膚筋炎 (PM/DM)

成人では 35 歳から 65 歳に好発し、男女比は 1:2 である<sup>11)</sup>。RA との鑑別のため、診察時に四肢近位筋の筋力低下、筋肉痛、ヘリオトロープ疹、ゴットロン丘疹の有無などを確認する。疾患特異的自己抗体は抗 ARS 抗体や抗 MDA-5 抗体、抗 TIF-1 $\gamma$  抗体、抗 Mi-2 抗体などが陽性となる。血液検査では CK やアルドラーゼなど筋原性酵素の上昇、CRP 上昇を認める。関節炎/関節痛は約 30%で認め、抗 ARS 抗体陽性例ではさらに高頻度となる。手指、手関節及び膝関節が好発部位である<sup>11)</sup>。骨びらんを認めることは稀である。抗 ARS 抗体陽性例で関節炎と間質性肺炎が筋症状に先行することがあり、RA との鑑別に注意を有する。

### 4) 混合性結合組織病 (MCTD)

SLE 及び SSc、PM/DM などの症状が混在し、抗 U1-RNP 抗体高値を特徴とする<sup>10)</sup>。欧米では SSc の亜型や重複症候群の一つとみなされている。本邦では 1993 年に特定疾患に指定されたこともあり、広く用いられている。30 歳から 40 歳代の女性に好発する。RA との鑑別のため、診察時にレイノー現象や手指のソーセージ様腫脹、顔面紅斑、皮膚硬化、筋力低下などの有無を確認する。血液検査では白血球減少、血小板減少、CK 上昇、CRP 上昇などを認める。関節炎/関節痛は約 85%で認め、通常は手指、足趾に好発する、SLE と同様の非びらん性の関節炎である<sup>10)</sup>。しかし、一部の症例では RA と鑑別困難なびらん性関節炎を認める。

### 5) シェーグレン症候群

他項を参照。

## 3. 生物学的製剤投与時における抗核抗体測定

生物学的製剤の使用症例が蓄積され、投与時の抗核抗体測定の意義も明らかになった。

TNF 阻害薬治療により抗核抗体・抗 DNA 抗体の陽性化及びループス様症候群が発現する症例があると報告されたが、ANA ・抗 DNA 抗体の陽性化は認めるものの中にはループス様症候群が発現する頻度は 1%未満と低い事が明らかになった<sup>12)</sup>。他の生物学的製剤治療では ANA ・抗 DNA 抗体の陽性化やループス様症候群の発現は認めない。

一方、TNF 阻害薬の二次無効と治療開始前の抗核抗体高力価陽性(160 倍以上)及び治療開始後の ANA 抗体価の上昇との関連が指摘されている<sup>12)</sup>。二次無効は抗製剤抗体の出現と関連している。治療開始前の抗核抗体が高力価陽性の場合には、TNF 阻害薬による治療開始後、抗製剤抗体が出

現し二次無効になる可能性が高いことを考慮し、薬剤を選択すべきで。また抗 SS-A 抗体陽性例において、同様に TNF 阻害薬の二次無効との関連が報告されている<sup>13)</sup>。他の生物学的製剤ではこのような関連は報告されていない。

以上を踏まえ、TNF 阻害薬開始前に抗核抗体を測定する事が勧められる。

## おわりに

抗核抗体の測定は古くから行われているが、現在もリウマチ性疾患の診療では欠かせない検査である。抗核抗体関連疾患ではしばしば関節症状を伴うため、RA 診療において抗核抗体検査に始まるこれらの疾患の鑑別に習熟しておく必要がある。

## 文献

- 1) Yukawa N, Fujii T, Kondo-Ishikawa S, et al: Correlation of antinuclear antibody and anti-double-stranded DNA antibody with clinical response to infliximab in patients with rheumatoid arthritis: a retrospective clinical study. *Arthritis Res Ther* 2011; 13: R213..
- 2) Mori A, Saito T, Takahashi M, et al. Presence of anti-nuclear antibodies is a risk factor for the appearance of anti-drug antibodies during infliximab or adalimumab therapy in patients with rheumatoid arthritis. *PloS One* 2020;15: e0243729.
- 3) Fritzler MJ. Choosing wisely: Review and commentary on anti-nuclear antibody (ANA) testing. *Autoimmun Rev* 2016;15: 272-80.
- 4) 吉田 常恭. 【関節痛 リウマチ・膠原病診療に強くなる】関節痛の診察・診断 リウマチ・膠原病の検査とその解釈. *治療* 2023;105: 832-8.
- 5) Hayashi N, Koshiba M, Nishimura K, et al. Prevalence of disease-specific antinuclear antibodies in general population: estimates from annual physical examinations of residents of a small town over a 5-year period. *Mod rheumatol* 2008;18: 153-60.
- 6) リウマチ病学テキスト (改訂第3版) 日本リウマチ財団教育研修委員会・日本リウマチ学会生涯教育委員会編, 南江堂, 2022. pp9-15.
- 7) 落合 陽美, 藤原 誠, 田部井 恭子 ほか. 間接蛍光抗体法(fluorescent antibody method: FA)による抗核抗体(ANA)の染色型パターンと対応抗体に乖離を認めた1例. *雲南市立病院医学雑誌* 2018;14: 81-5.
- 8) 三森 経世. 【知っておきたい関節リウマチの診断から治療まで】診断 関節リウマチの診断時に行うべき検査. *診断と治療* 2016;104: 1495-9.
- 9) 加藤 将, 渥美 達也, 小池 隆夫. 【関節炎の鑑別:診断と治療の進歩】全身性エリテマトーデス. *日内会誌* 2010;99: 2401-6.
- 10) 片山 昌紀, 三森 経世. 【関節炎の鑑別:診断と治療の進歩】全身性硬化症・混合性結合組織病. *日内会誌* 2010;99: 2407-13.

- 11) Citera G, Goni MA, Maldonado Cocco JA, Scheines EJ. Joint involvement in polymyositis /dermatomyositis. *Clin rheumatol.* 1994;13: 70-4.
- 12) De Bandt M, Sibilia J, Le Loet X, et al. Systemic lupus erythematosus induced by anti-tumour necrosis factor alpha therapy: a French national survey. *Arthritis Res Ther.* 2005;7: R545-51.
- 13) Hagiwara S, Tsuboi H, Honda F, et al. Association of anti-Ro/SSA antibody with response to biologics in patients with rheumatoid arthritis. *Mod rheumatol* 2016;26: 857-62.