

リウマチ診断における新しい検査法

末松 栄一 国立病院九州医療センター膠原病内科
(2003年、第4回博多リウマチセミナー)

1. 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)

関節リウマチ(RA)に合併する肺病変として間質性肺炎、BOOP (Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia), 薬剤性肺炎などが経験される。間質性肺炎は組織学的には Usual interstitial pneumonia (UIP), Non specific interstitial pneumonia (NSIP)が多く、通常は慢性の経過を辿るが、時に急性増悪も経験される。従来より間質性肺炎の指標として、LDH、動脈血ガス、拡散能(DLco)、Ga シンチなどが使われてきた。最近、リウマチ膠原病に合併する間質性肺炎のマーカーとして血清 KL-6、SP-D、SP-A が保険適応となり診断および病勢の把握に役立っている。

* KL-6 (ECLIA、< 500U/ml、保険点数 130 点)

- ・II型肺胞上皮細胞、呼吸細気管支上皮細胞などで産生
- ・肺細胞抗原クラスター 9 (ムチンの MUC1)に分類される高分子膜貫通糖蛋白
- ・線維芽細胞の走化性因子として肺胞内線維化を促進
- ・間質性肺炎、過敏性肺炎、放射線肺炎、一部の悪性腫瘍で上昇

* SP-D (ELISA、< 110ng/mL、保険点数 140 点)

- ・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
- ・生理的作用は表面張力を抑制し肺胞の虚脱を防止
- ・間質性肺炎では局所の産生は低下しているが血清中では上昇
- ・特に間質性肺炎の初期(Alveolitis)の段階で上昇

* SP-A も(ELISA、< 43.8ng/mL、保険点数 120 点)

- ・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
- ・生理的作用は肺胞構造の維持、肺胞マクロファージの機能亢進等
- ・膠原病肺での陽性率は SP-D に比べ低い

注) SP-D、SP-A、KL-6 を併せて実施した場合は、主たるもののみ算定する。

2. 抗ガラクトース欠損 IgG 抗体(CARF)

リウマトイド因子(RF)は IgG の Fc 部分に対する自己抗体であり、RA の診断基準(1987、ACR)の 1 つである。RA での RF 陽性率は 70 ~ 80%であり必ずしも全例陽性となるわけではない。RF 陰性の RA は seronegative RA と呼ばれている。近年 RA 患者の血清および関節液中に正常人 IgG・H 鎖の定常領域 297 番目アスパラギン残基に結合している 2 本のガラクトースを欠損する IgG、およびその抗体が証明され RA の診断における重要性が注目されている。抗ガラクトース欠損 IgG 抗体は発症早期(1 年以内)や seronegative の RA 患者にも陽性率が高く、また本抗体陽性群は陰性群に比べ、腫脹関節数や関節びらんが多く重症度の指標としての有用性が指摘されている。

* 抗ガラクトース欠損 IgG 抗体(ELISA 法、< 6.OAU/mL、保険点数 160 点)

注) IgG 型リウマトイド因子精密測定、Clq 免疫複合体精密測定、C3d 免疫複合体精密測定、mRF 免疫複合体精密測定およびマトリックスメタロプロテアーゼ 3 (MMP3)の検査を同時に実施した場合は、主たる点数のみ算定する。

3. 血清アミロイド A (SAA)

リウマチ膠原病などの炎症の指標として従来より血沈、CRP、シアル酸などが使われてきたが、SLE などでは病勢が

強くても、CRP が陽性にでない疾患がある。このような CRP が陰性の炎症状態を表す指標として、血清アミロイド A (SAA) が注目されている。

*血清アミロイド A (SAA) (ラッセクス凝集免疫法、 $\leq 8.0 \mu\text{g/mL}$ 、保険点数 50 点)

- ・肝臓から分泌される分子量 12000 の 1 本鎖蛋白
- ・SAA には 4 種のアイソフォームがある。SAA1 と SAA2 は急性期反応蛋白 (Acute phase reactant)。SAA3 は偽遺伝子によるもので、SAA4 は HDL の構成蛋白。
- ・SAA1 は SAA1.1 ~ SAA1.5 の 5 種類、SAA2 には SAA2.1、SAA2.2 の 2 種類の遺伝子型が知られている。
- ・RA 患者では SAA1.3 (旧 γ) でアミロイドーシスの合併が高い。

注) シアル酸、CRP などと同時に行った場合は主たる 1 項目のみ算定

4. マトリックスメタロプロテアーゼ 3 (MMP3)

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。

マトリックスメタロプロテアーゼはコラゲナーゼ、ストロムライシン、ゼラチナーゼ、細胞膜貫通群およびその他の 5 群に分けられる。MMP3 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ている。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。

* マトリックスメタロプロテアーゼ 3 (MMP3)

(EIA、M36.9 ~ 121、F17.3 ~ 59.7ng/mL、160 点)

- ・軟骨のプロテオグリカンを分解する蛋白分解酵素
- ・潜在型コラゲナーゼを活性化しコラーゲンの分解にも関与
- ・RA における骨破壊と相関し、RA の鑑別診断や疾患活動性の評価に有用
- ・半年 ~ 1 年後の X 線関節破壊と相関し、予後診断に有用
- ・薬剤の治療効果の判定に有用

5. 抗リン脂質抗体

抗リン脂質抗体症候群は 1986 年 Hughes によって提唱された疾患概念。抗カルジオリピン抗体 (aCL) あるいはループスアンチコアグラントによって引き起こされる血栓症状を主体とする症候群。後天性の血栓性疾患として近年注目され、静脈のみならず動脈血栓を引き起こすことが特徴。血栓を引き起こす原因としては、aCL による活性化プロテイン C の抗凝固作用の阻害、 β 2GPI の抗凝固作用 (第 Xa 因子活性化の抑制等) の障害、あるいは血小板の活性化等複数の作用点が考えられている。

1) 抗カルジオリピン抗体

ヒト、動物の血清中に存在するカルジオリピン、ホスファチジルセリン、あるいはホスファチジン酸が血液凝固のコファクター (制御蛋白) と結合することによりコファクターの分子上に出現するエピトープを認識する。最近では β 2GPI 以外のグリコプロテインにもコファクター活性があることが知られている。

* 抗カルジオリピン β 2GPI 複合体抗体 (ELISA、 $< 3.5\text{U/mL}$ 、保険点数 310 点)

β 2GPI とカルジオリピンが結合した際に新たに出現するエピトープと特異的に反応する抗体をサンドイッチ法に基づくウェルプレートを用いた ELISA 法に測定

* 抗カルジオリピン抗体 (IgG) (ELISA、 $< 10\text{U/mL}$ 、保険点数 330 点)

カルジオリピンを固相化したマイクロカップに検体を添加し ELISA 法にて測定。

β 2GPI 以外のカルジオリピンコファクター活性も検出可能。

注) 抗カルジオリピン抗体精密測定、抗カルジオリピン β 2GPI 複合体抗体を併せて実施した場合は主なもののみ算定

2) ループス抗凝固因子(ループスアンチコアグラント)

プロトロンビンとリン脂質がカルシウム依存性に結合することによりプロトロンビン上に新たに出現するエピトープを認識する。

* 希釈ラッセル蛇毒時間法(保険点数 330 点、 < 1.3)

(diluted Russell's Viper Venom Time; dRVVT)

* リン脂質中和法(保険点数 330 点、 ≤ 6.3 秒)

6. 抗カルパスタチン抗体

カルパスタチンはカルパインの特異的阻害因子であり、RA をはじめとするリウマチ膠原病の患者血清中にカルパスタチンに対する抗体が検出される。また RA では本抗体陽性群は陰性群に比べ CRP、血沈などが高値であることが指摘されている。カルパインは中性システインプロテアーゼの一種であり、リウマチ疾患の関節破壊や炎症の持続に関与する可能性が指摘されている。さらに抗カルパスタチン抗体はカルパスタチンのカルパインに対する阻害作用をブロックし、リウマチ疾患の病因、病態に関与している可能性が考えられる。

7. 尿中 CTX- II

治療効果の判定に軟骨破壊のマーカーであるII型コラーゲン架橋 C-テロペプチドの尿中排泄量が有用であることが指摘されている。血沈、CRP などの疾患活動性の指標や、X線画像上の病変の進行の程度と相関することが報告されている。

8. 抗可溶性 gp130 (gp130-RAPS) 抗体

gp130 は IL-6 のシグナル伝達分子であり、そのスプライシングバリエーションである新規の可溶性 gp130 は gp130RAPS (Rheumatoid Arthritis Antigenic Peptide-bearing Soluble form) と呼ばれる。gp130-RAPS に対する抗体は RA に高頻度に検出され、抗体価は血沈、CRP、血清 IL-6 と相関し疾患活動性の指標となる可能性が指摘されている。

9. 抗フォリスタチン関連蛋白(FRP)抗体

FRP は滑膜細胞からのマトリックスメタロプロテアーゼ(MMP-1、MMP-3) やプロスタグランジン(PGE2) の産生を抑制すると考えられ、抗 FRP 抗体は FRP の活性を阻害し、関節の炎症を促進する方向に働くと考えられる。本抗体は RA の約 30% に認められ、抗体陽性群は陰性群に比べ CRP、血沈などが高値であることが指摘されている。

10. 抗シトルリン化環状ペプチド抗体(抗 CCP 抗体)

当初抗ケラチン抗体として報告されたもので、サイトケラチンフィラメントの凝集に関与するフィラグリン分子のシトルリン酸残基が RA の自己抗体が認識するエピトープ形成に重要であることが示され、さらにシトルリンを含む合成ペプチドに対する抗 CCP 抗体が RA に対して感度、特異度が高いことが報告された。

【文献】

- 1) Yamane K, Ihn H, Kubo H et al: Serum level of KL-6 as a useful marker for evaluating pulmonary fibrosis in patients with systemic sclerosis. *J Rheumatol* 27: 930-934, 2000.
- 2) NaJmjima H, Harigai M, Hara M et al: KL-6 as a novel serum marker for interstitial pneumonia associated with collagen diseases. *J Rheumatol* 27: 1164-1170, 2000.
- 3) Asano Y, Ihn H, Yamane K et al: Clinical significance of surfactant protein D as a serum marker for evaluating pulmonary fibrosis in patients with systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 44: 1363-1369, 2001.
- 4) Baba S, Masago SA, Takahashi T et al: A novel allelic variant of serum amyloid A, SAA1 γ : genomic evidence, evolution, frequency, and implication as a risk factor for reactive systemic AA-amyloidosis. *Hum Mol Genet* 4: 1083-1087, 1995.
- 5) 稲田進一:慢性関節リウマチと二次性アミロイドーシス. *リウマチ*40:849-856, 2000.
- 6) 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.
- 7) Hughes GR: The antiphospholipid syndrome: ten years on. *Lancet* 342: 341-344, 1994.
- 8) 三森経世、田中真生: 関節リウマチの新しい自己抗体と対応抗原. *日本臨床*60: 2263-2268, 2002.
- 9) Kanazawa Y, Kaneshiro Y, Sawa M et al: Domein reactivity of autoantibodies to calpastatin in patients with systemic rheumatic diseases. *Mod Rheumatol* 10: 38-44, 2000.
- 10) Garnero P, Landewe R, Boers M et al: Association of baseline levels of markers of bone and cartilage degradation with long-term progression of joint damage in patients with early rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 46: 2847-2856, 2002.
- 11) Tanaka M, Kishimura M, Ozaki S et al: Cloning of novel soluble gp130 and detection of its neutralizing autoantibodies in rheumatoid arthritis. *J Clin Invest* 106: 137-144, 2000.
- 12) Tanaka M, Ozaki S, Osakada F et al: Cloning of follistatin-related protein as a novel autoantigen in systemic rheumatic diseases. *Int Immunol* 10: 1305-1314, 1998.
- 13) Schellekens GA, Visser H, de Jong BA et al: The diagnostic properties of rheumatoid arthritis antibodies recognizing a cyclic citrullinated peptide. *Arthritis Rheum* 43: 155-163, 2000.