

---

---

シ ン ポ ジ ウ ム

---

---

関節リウマチの診療 — 最近の進歩 —

Recent Advances in Medical Examination and Treatment for RA Patients

第 584 回新潟医学会

日 時 平成 14 年 10 月 19 日 (土) 午後 2 時から

会 場 新潟大学医学部 有壬記念館

司 会 羽生忠正 (長岡赤十字病院リウマチ科), 中野正明 (保健学科)

演 者 中野正明 (保健学科), 遠山知香子 (県立瀬波病院リウマチセンターリウマチ科), 石川 肇 (県立瀬波病院リウマチセンターリウマチ科), 荒井勝光 (整形外科), 村井丈寛 (整形外科), 黒田 毅 (第二内科), 村上修一 (第二内科), 村澤 章 (県立瀬波病院リウマチセンターリウマチ科)

1 臨床検査

中野 正明

新潟大学医学部保健学科

(同附属病院第二内科)

Development of Laboratory Medicine for Patients with  
Rheumatoid Arthritis

Masaaki NAKANO

*School of Health Sciences, Faculty of Medicine,*

*Niigata University*

**Abstract**

Recently, laboratory medicine for patients with rheumatoid arthritis has been developed in various fields. In the present study, recent progresses of laboratory medicine in rheumatoid factors,

---

**Reprint requests to:** Masaaki NAKANO  
School of Health Sciences Faculty of Medicine  
Niigata University  
2-746 Asahimachi-dori,  
Niigata 951-8518 Japan

別刷請求先: 〒951-8518 新潟市旭町通り 2-746  
新潟大学医学部保健学科 (同医歯学総合病院第二内科)  
中野正明

anti-nuclear antibodies, and acute phase reactants were presented. Furthermore, clinical significances of new clinical parameters such as serum cystatin C, KL-6, SP-D, and SP-A were also presented.

## はじめに

関節リウマチ (RA) の診療には多くの検査が必要であるが、中でも血清・免疫学的検査は診断や病態把握の上で重要性が高い。また、腎や肺などの臓器障害は生命予後に影響することが多く、それらの障害に関する検査も重要である。本稿では、これらの臨床検査について、最近の進歩を中心に内外の報告を参考にして概説する。

### 1. リウマトイド因子 (RF)

RF の測定は古くは定性法や半定量法により行われていたが、20 年程前より比濁法などの定量法が一般的となり現在に至っている。これらの方法で検出される RF は凝集力の強い IgM クラスが主体であるが、RA の病態により重要とされる IgG クラスの RF を検出可能な方法が 10 年ほど前より保険適応となり<sup>1)</sup>、最近その改良型も商品化された。しかし、これらの検査法の RA における感度は 30 ~ 40 % 程度ときわめて低く、疾患活動性や関節外症状との関連性が示唆されているが、広く受け入れられてはいない。

一方、RA 患者の IgG は糖鎖の欠損したものが多くことが明らかとなり、糖鎖欠損 IgG を対応抗原とした RF 測定系が開発され<sup>2)</sup>、特に早期 RA における有用性が期待されている。しかし、陽性率が高い反面、特異性が低いとの指摘もある。以上、RF 測定法はいくつかの進歩はあるが、現状では IgM-RF の定量的測定法が未だ主流となっている。

### 2. その他の自己抗体

RF 以外の自己抗体では抗核抗体が重要であり、RA では抗 SS-A 抗体の陽性頻度がかなり高く、陽性例はシェーグレン症候群の合併率が高い。その他、特異抗体としては低頻度ながら抗セントロメア抗体、抗 RNP 抗体などが認められる。

自己抗体の領域では抗リン脂質抗体と抗好中球細胞質抗体 (ANCA) が新たに発見され、各種病

態との関連が解明されている。前者の RA での陽性率は低いが、各種血栓症や流産の既往、aPTT の延長、梅毒反応生物学的偽陽性、血小板減少などの検査異常を伴う症例では同抗体の存在が疑われる。ANCA については抗ミエロペルオキシターゼ抗体が重要であり、RA における陽性頻度が 16 % という報告があり、急速進行性の腎障害、肺胞出血、間質性肺炎などの臨床所見と関連する。

### 3. 急性相反応物質など

炎症反応の指標としては C-反応性蛋白 (CRP) が古くから用いられており、最近では定量的な測定法が一般的である。血清アミロイド A 蛋白 (SAA) も 5 年ほど前から臨床検査に取り入れられ、CRP 以上に鋭敏な炎症マーカーとして評価されている。SAA は反応性 AA アミロイドーシスの前駆蛋白としての性状も有しており、アミロイドーシス合併 RA では特に評価が大切である。アミロイドーシス合併と SAA 遺伝子多型との関連も報告されている。

一方、細胞外マトリックス切断酵素の一つである matrix metalloproteinase-3 (MMP-3) の血清濃度の測定が可能となり、関節内の滑膜炎や軟骨破壊の指標として臨床応用されている。血清 MMP-3 濃度の測定は RA の診断や活動性判定の指標として有用であるほか、骨破壊の進行予測の指標としての可能性も指摘されている。

近年、虚血性心疾患での冠動脈硬化や新生児感染症などで、従来の CRP 測定系では検出されない微量な炎症反応の重要性が指摘され、いわゆる高感度 CRP による測定が評価されている。RA における高感度 CRP の測定意義は未だ明らかではないが、炎症反応を詳細に評価することは RA においても重要と考えられ、今後検討されるべき課題と思われる。

### 4. 腎機能指標

腎機能の生化学的指標としては、血清クレアチニン (Cr) が長らく用いられているが、Cr は個

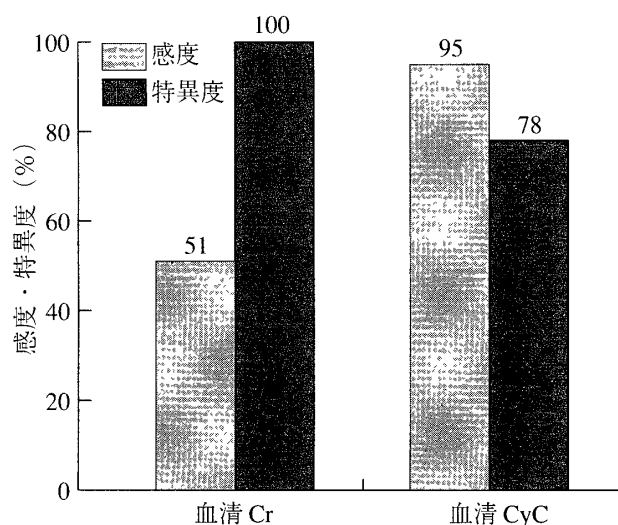


図1 血清 Cr と CyC の Ccr 低下に対する感度と特異度

体の筋肉量に左右されるなどの欠点がある。RA などの慢性消耗性疾患では筋肉量の低下が特に顕著であり、RA は Cr が腎機能評価に適さない代表的な疾患と考えられる。一方、近年、血清 cystatin C (CyC) が新たな糸球体機能の指標として評価されており、筋肉量の影響を受けず、わずかな腎機能の低下も感度よく検出できるなどの利点がある。著者らが検討した腎機能低下に対する Cr と CyC の感度と特異度を図 1 に示すが、Cr と CyC とでは感度の違いが最大の相違点であり、CyC が腎機能低下を感度よく検出した。すなわち、CyC は RA においても糸球体機能の優れた指標であることが確認された。

### 5. 肺病変の血液学的指標

間質性肺炎は RA において比較的頻度の高い合併症であり、その正しい評価は生命予後の上からもきわめて重要である。従来、間質性肺炎に対する血液学的指標は LDH や動脈血ガス分析などに限られていたが、最近比較的特異的な検査項目がいくつか開発されている。すなわち、ここ数年において KL-6、肺サーファクタントプロテイン (SP)-D 及び SP-A が保険適応となり、実地臨床の場で使用されるようになった。

KL-6 は正常では II 型肺胞上皮細胞、気管支腺

表 1 KL-6, SP-A, SP-D の間質性肺疾患に対する感度と特異度 (文献 3 参照)

	KL-6	SP-A	SP-D
感度 (%)	93.9	81.8	69.7
特異度 (%)	96.3	86.6	95.1
正診率 (%)	95.7	69.7	87.8

漿液細胞に発現し、肺胞上皮層の障害に伴い血中濃度が上昇すると考えられている。また、SP-D、SP-A は肺胞腔内に存在する蛋白であるが、同様に胞隔炎に伴う上皮細胞層の障害により血管内に吸収され、血中濃度が上昇する。これらのマーカーは特発性間質性肺炎や RA に伴う間質性肺炎などで陽性率及び実測値が高く、診断や治療効果判定、薬物性間質性肺炎の早期発見などにもきわめて有用である。三者の中では KL-6 が最も有用とされているが (表 1)、今後とも検討が必要である。

### 6. 尿沈渣

日本臨床検査標準協議会では 2000 年に尿沈渣検査法を改訂した。特に赤血球において形態情報を追加する見直しを行い、尿中の赤血球の形態が均一か (isomorphic = 非糸球体性)、変形を有するか (dysmorphic = 糸球体性) を検査情報として盛り込む方針とした。その結果、血尿の由来が糸球体性か非糸球体性かの判断材料としての意義が尿沈渣検査に加わることとなった。さらに尿中有形成成分自動分析装置が普及しつつあり、尿中赤血球の情報は技師の検鏡による手作業での判定から、科学的根拠に基づき情報処理された判定に変わりつつある現状である。

RA では血尿の出現頻度が高く、IgA 腎症などの各種糸球体腎炎、糸球体基底膜の菲薄化、ANCA 関連腎症などが原因であれば糸球体性の血尿であり、腎・尿路結石やその他の泌尿器科疾患に由来する場合は非糸球体性の血尿と考えられ、尿中赤血球形態の情報は RA における合併腎病変の類推に有用である。

## おわりに

以上, RAにおける臨床検査の最近の進歩について概説した. 未だ実地臨床で一般的でないものについては, 新たな臨床検査として高い評価が得られ, その結果 RAの診療の進歩につながることを願うものである.

## 文 献

- 1) 中野正明, 渡辺 武, 佐伯敬子, 伊藤 聡, 小澤 哲夫, 菊池正俊, 佐藤健比呂, 荒川正昭: 慢性関節リウマチにおける免疫グロブリンクラス別リウマトイド因子の測定意義. リウマチ科 8: 200-208 1992.
- 2) 中野正明, 長谷川 尚, 荒川正昭: ガラクトース欠損 IgG を抗原としたリウマトイド因子検出法 (ED055) の測定経験. 中部リウマチ 27: 103-104 1996.
- 3) Ohnishi H, Yokoyama A, Kondo K, Hamada H, Abe M, Nishimura K, Hiwada K and Kohno N: 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.

## 2 瀬波病院での関節リウマチに対する薬物療法 (主に DMARDs について)

遠山知香子・村澤 章

中園 清・石川 肇

新潟県立瀬波病院リウマチセンター

整形外科・リウマチ科

小柳 明久・和田 庸子

同 内科

山岸 豪・堀井 可奈・野本 規絵

同 リハビリテーション科

### DMARD Therapy for RA Patients at Senami RA Center

Chikako Takahashi TOHYAMA, Akira MURASAWA,

Kiyoshi NAKAZONO and Hajime ISHIKAWA

*Department of Orthopedic Surgery,*

*Rheumatic Center, Niigata Prefectural Senami Hospital*

Reprint requests to: Chikako T TOHYAMA, MD  
Niigata Prefectural Senami Rheumatic Center  
2-4-15 Senami-Onsen,  
Murakami 958-8555 Japan

別刷請求先:

〒958-8555 新潟県村上市瀬波温泉 2-4-15  
新潟県立瀬波病院リウマチセンター整形外科  
遠山知香子