

## リウマチ・膠原病の血液検査

東京医科歯科大学名誉教授

宮坂 信之

(聞き手 齊藤郁夫)

**齊藤** 「リウマチ・膠原病の血液検査」についてうかがいます。

まず、血液検査ですが、目的はどのようなところにあるのでしょうか。

**宮坂** 膠原病かどうかをスクリーニングする目的にも使われますし、膠原病の中での特定の疾患を疑って診断をする場合にも使いますし、それから病気の流れ、疾患活動性といいますが、例えばどのぐらい薬が効いているかなど、そういう疾患活動性の指標にもなります。

**齊藤** まずスクリーニングとしてはどうでしょう。

**宮坂** スクリーニングは、普通は自覚症状がある場合に膠原病を疑ってスクリーニングをします。当然のことながら、まず血液検査、血液生化学検査が一般的に行われるのですが、膠原病では特に血算で血球異常が起こったり、あるいは血液生化学検査で肝機能や腎機能が引かかる場合もあります。ただ、いずれもそれほど特異的なものではなくて、非常に特異的なのは血清学

的な検査です。

特に、抗核抗体という検査は膠原病にかなり特有に出てくる検査です。これは蛍光抗体法で見ますので、何十倍、例えば40倍とか80倍、160倍、320倍というようなかたちで出て、その蛍光パターンから、homogenous (均一型)、speckled type (斑紋型)とか、nucleolar type (核小体)に分かれます。ほかの疾患でもまれには、例えば自己免疫性肝炎で、ある種類の薬剤の服用でも出ることがありますが、膠原病のスクリーニングには一番重要な検査だと思います。

**齊藤** そのほかにリウマチ系のはどうですか。

**宮坂** 今まではリウマトイド因子、俗にいうリウマチ反応、免疫グロブリンのIgGに対する自己抗体ですが、これを測っていたのです。ただ、関節リウマチでも3/4ぐらいしか陽性になりませんし、例えば慢性肝炎や、ほかの膠原病でも陽性になるので、あまり疾患特異性はない検査です。ですから、

むしろ今は関節リウマチを疑えば抗CCP抗体という別の検査を行うことになります。

**齊藤** 炎症になると、CRPでしょうか。

**宮坂** そうですね。膠原病の多くの疾患は急性炎症を伴うので、急性炎症蛋白として我々はCRPをよく使います。特に、炎症が強ければCRPが上がることとなりますが、ただ、膠原病の中で気をつけなければいけないのは、全身性エリテマトーデス（SLE）の場合には、非常に炎症がゆっくり起きることから、例えば非常に強いループス腎炎とか中枢神経症状があっても、CRPは通常陰性なのです。SLEで陽性になるときは、関節炎があるときか、胸膜炎、腹膜炎などがある場合、それから感染症を持っている場合です。ですから、CRPもよく使いますが、その判定には注意が必要です。

**齊藤** さて、それでは個別の診断に進んでいきます。まずは関節リウマチですが、これはどうでしょうか。

**宮坂** この診断に使う抗体は疾患標識抗体、あるいは疾患マーカー抗体ともいいますが、リウマチの場合には先ほど申し上げた抗CCP抗体が非常に有用です。ただし、関節リウマチ全例で陽性になるわけではなく、約3/4の症例です。ただ、陽性になったものはリウマチである確率が非常に高く、特異的な検査であるといえると思います。

**齊藤** 次にSLEはいかがでしょうか。

**宮坂** DNAでも2本鎖DNA、もともとDNAというのは2本鎖構造をしているのですけれども、それを我々はdouble stranded DNA、ds-DNAともいいますが、SLEの場合には、ds-DNAに対する自己抗体が出るのが非常に特徴的です。それに対してもう一つ、1本鎖DNA、ss-DNAといいますが、これはほかの膠原病でも出るので、あまり特異的ではないです。

**齊藤** 時々Sm抗体というのを聞きますが、これはどうでしょう。

**宮坂** Sm抗体も非常にSLEでは特異性の高い抗体なのですが、活動期の1/3ぐらいしか陽性にならないので、これを疑って陽性になれば活動期SLEの確率は非常に高いのです。しかし、これが陰性だからといって、SLEを否定することはできません。

**齊藤** SLEの場合は補体価を測ることもありますね。

**宮坂** はい。SLEは、先ほど抗DNA抗体ができると言いましたが、DNAと抗DNA抗体が結合したものを免疫複合体といいます。それが組織に沈着すると、免疫反応で補体が活性化される。そのために補体が消費されるので、例えばC3やC4は量で測りますが、あるいはCH50は補体の機能を見ているのですが、このC3、C4、CH50が減少するのが特徴です。

**齊藤** 強皮症はいかがでしょうか。

**宮坂** 強皮症の場合には抗Scl-70という抗体を疑えば測ります。あるいは筋炎の場合はJo-1に対する抗体、抗Jo-1抗体を測りますし、シェーグレン症候群を疑えばSS-A、SS-Bに対する抗体を測ります。

**齊藤** 血管炎もありますね。これはどうなのでしょう。

**宮坂** 血管炎でも、最近特にわが国で高齢者に増えているのは好中球細胞質に対する抗体です。これをANCAと呼んでいます。ANCAには2種類あって、MPO-ANCA、ミエロペルオキシダーゼに対する抗体は顕微鏡的血管炎で非常によく出ます。それからもう一つの抗体、PR3-ANCA、これはプロテアーゼ3に対する抗体で、従来いつていたウェゲナー肉芽腫症という、血管炎でも非常に特徴のある血管炎、今はGPAといいます。そういったものに対する自己抗体が出るのが特徴です。

**齊藤** さらに、習慣性流産などの場合にもありうるのですか。

**宮坂** 血小板が少ないとか習慣性流産の症例には抗リン脂質抗体症候群を疑って、抗リン脂質抗体を測る。特に、 $\beta$ 2GP1結合性のカルジオリピン抗体は今、保険で測れますので、疑えばそれを測ります。

**齊藤** 保険の話が出ましたけれども、一気に全部行ってしまおうのではなくて、やはり考えて行わないといけませんね。

**宮坂** もちろん、膠原病それぞれに特有の症状があるので、ある特定の膠原病を疑って、焦点を絞ってやらないと、じゅうたん爆撃のようになってしまうと、保険で査定されることになります。

**齊藤** 活動性の問題はどのようにでしょう。

**宮坂** 疾患活動性を判定するのに血清学的な検査が使える。先ほどのCRPなどは関節リウマチの場合には非常に有用ですが、もう一つ、我々が最近、特に日本で使うのはMMP-3、マトリックスメタロプロテアーゼ3といいますが、これは関節炎の程度を反映します。ですから、関節リウマチの場合にはCRP、MMP-3がよく使われます。

**齊藤** MMP-3は少し注意点が必要ですか。

**宮坂** MMP-3は、腎機能が正常である場合にはそのまま信用していいと思うのですが、腎臓が悪くなると、濾過されないので、血中で増加してしまうのです。ですから、腎機能の悪い人でMMP-3が高いときは、腎機能がかなり影響していることがあるので要注意です。

**齊藤** SLEにもいえることですか。

**宮坂** SLEの場合も、double stranded DNAに対する抗体、抗ds-DNA抗体の抗体価が疾患活動性を反映しますし、それに反比例して、C3、C4、CH50の補体価の減少も、非常に特徴的です。これらは疾患活動性を反映し

ます。

**齊藤** 治療がうまくいくと、それが減っていくのですね。

**宮坂** そうですね。正常化していきます。

**齊藤** 筋炎の場合にはCKが。

**宮坂** 筋炎の場合は、先ほど申し上げた抗Jo-1抗体とは、疾患の標識抗体には有用ですが、疾患活動性の判定には全く役に立たなくて、むしろクレアチニンキナーゼ、CKやアルドラーゼを測ったほうが疾患活動性をよく反映します。

**齊藤** ANCA関連の血管炎ではどうでしょうか。

**宮坂** ANCA関連血管炎の場合には普通は病勢に一致してANCA、好中球細胞質に対する抗体価が最初は高いですが、治療がうまくいくと下がって正常化する。そういう意味で疾患活動性を反映すると思います。

**齊藤** 検査はどのくらいの頻度で行っていくのでしょうか。

**宮坂** 診断をするときは1回限りですが、疾患活動性を反映する抗体は4週に1度、あるいは8週に1度ずつ測っていきます。

**齊藤** 治療がうまくいっていることを確認するのですね。

**宮坂** 治療薬がどの程度効いているのか、患者さんが寛解に入ろうとしているのか、寛解が維持できているのか、そういう判断に役立ちます。

**齊藤** 膠原病の合併症の評価についても血液検査があるのでしょうか。

**宮坂** 別に膠原病に特異的ではないですが、膠原病の多くは例えば間質性肺炎を合併したりするので、血清のLDHが一つのマーカーになるし、最近ではKL-6が間質性肺炎のいいマーカーになります。胸の写真を撮って、びまん性のすりガラス影があれば、そういうマーカーを測ってフォローアップすることも必要だと思います。

**齊藤** フェリチンも使えるのですか。

**宮坂** フェリチンの場合は、膠原病の中でも、例えば筋炎を合併してフェリチンが高いときは非常に重症型になります。あるいは、成人スチル病という別の病気、これは熱が出る病気ですが、この場合はフェリチンは非常によい診断のマーカーになりますし、疾患活動性のマーカーになります。

**齊藤** ありがとうございます。