

# 膠原病・リウマチ の検査

順天堂越谷病院

2020/5/27

# なぜ検査が必要か？

皆さんは、何らかの症状に気づくと受診します。

医師は、診察を行い、身体所見をとり、症状とあわせどのような疾患が疑われるか考えます。

次に、必要な検査（血液検査、尿検査、便検査、喀痰検査、レントゲン、CT、心電図、エコー検査など）を行います。そして、症状・身体所見・検査結果を総合的に考え、どのような疾患であるか診断します。

同時に心・肝臓・腎臓・膵臓などの臓器に臓器障害や感染症の有無を検討し、全身状態を把握します。

炎症の程度や、自己免疫の強さ、全身状態を参考にし、疾患の勢い（病勢）について検討し、皆さんと相談して治療法を決定し開始します。

治療開始後も、臓器障害、病勢について継続的に検査をし、その効果と副作用をチェックしていきます。

また、治療薬の中には免疫機能を抑制するものもあり感染症に対しては十分注意が必要で、感染症が疑われたら迅速な検査が必要です。

# 検査の目的

- 診断
- 臓器病変
- 感染症の確認
- 病勢のモニター
- 治療薬効果のモニター
- 治療薬副作用のモニター
- 医学研究

# 炎症

---

# 炎症とは？

- 炎症の定義は、発赤、腫脹、熱感、疼痛でなされた。
- その後光学顕微鏡の発達に伴い、組織学的には炎症細胞（白血球）の炎症部位への浸潤（集まること）となった。
- 異なる刺激（細菌感染、寄生虫感染、ウイルス感染、アレルギー反応、尿酸塩結晶、心筋梗塞、（打撲））が異なるタイプの炎症を誘発する。

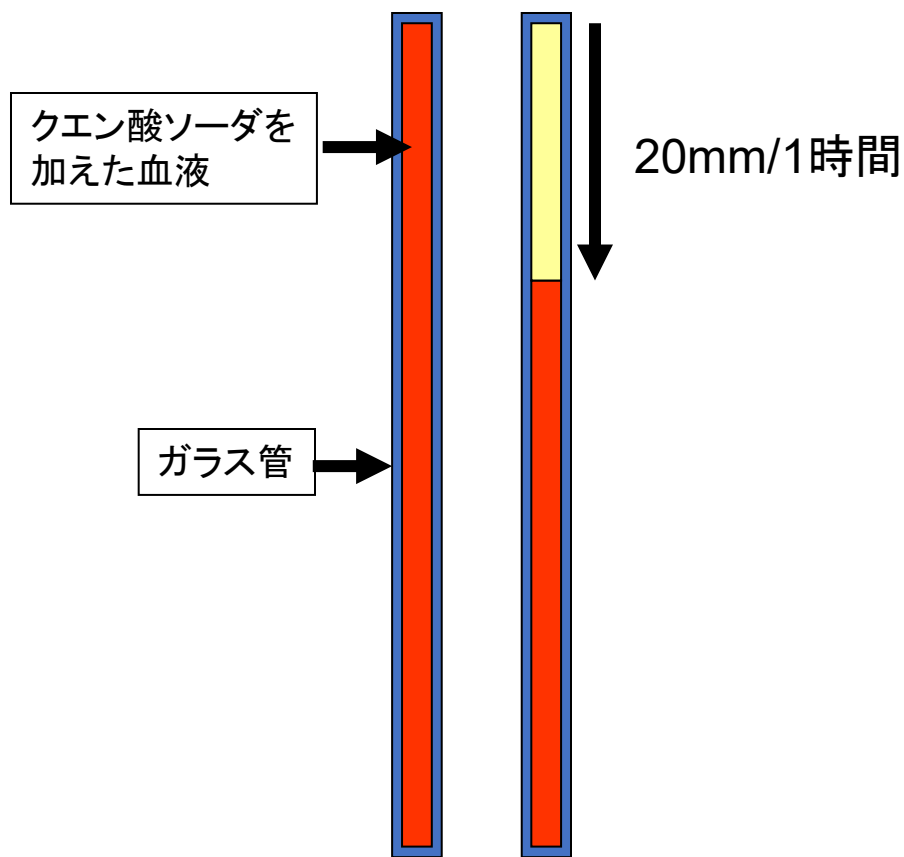
徴候	機序
発赤	細動脈拡張
熱感	細動脈拡張
疼痛	知覚神経の刺激
腫脹（浮腫）	血管透過性の亢進
膿	白血球遊走
発熱	体温調節中枢のセットポイント上昇

# 膠原病と炎症反応

- 膠原病においては関節炎を初めとする種々の慢性的な炎症が認められる。
- 炎症の有無と程度を知ることは、診断と治療の効果の判定に必要となる。
- CRP：急性炎症の指標。2-3日（日単位）前からの炎症を反映。
- 赤沈：慢性炎症の指標。1週間以前から月単位の炎症を反映。
- 慢性炎症があるとき、貧血、血小板数増加、補体増加が見られる。

# 赤沈（血沈）：ESR

正常 女性<20mm/hr. 男性<10mm/hr



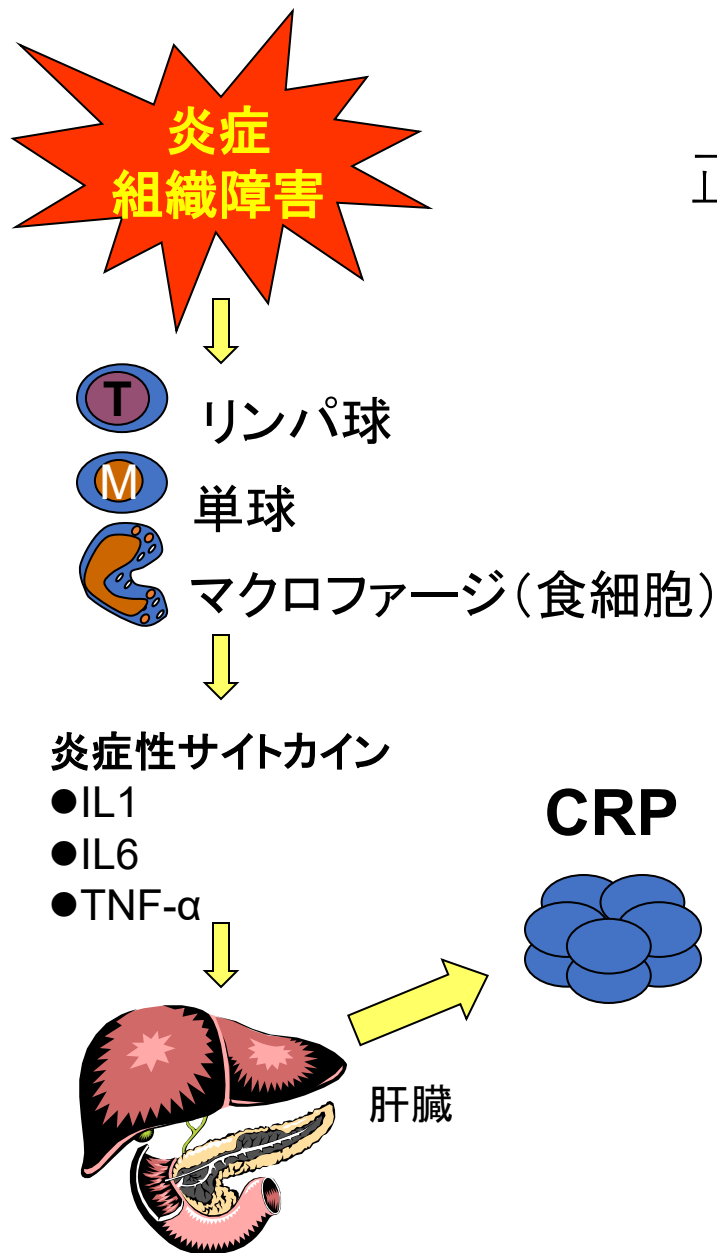
赤沈 (ESR) = 20mm

赤血球沈降速度とよばれる検査法の略称で、血液にクエン酸ソーダを加えて血液が固まらないようにし、細長いガラス管のなかに入れる。そして、1～2時間立てておくと、赤血球が自然に沈んでゆく。この沈んでいく速さを1時間に沈んだ深さによって表す。

正常の場合は男性で10ミリ、女性で15ミリ以下。

# CRP

正常値 < 0.3mg/dl



- 炎症や組織破壊があると、リンパ球・単球・マクロファージなどが炎症性サイトカインを分泌し、それにより肝臓の細胞が刺激されて合成分泌される蛋白質。
- 炎症のあるとき、一般的にCRPも赤沈と同時に上昇するが、CRPはより速やかに変動し、赤沈はそれに数日遅れて変化する。
- 赤沈と比べ炎症がないときは上昇することは少ない。
- SLE、強皮症、間質性肺炎などでは、病態が活動期であってもCRPが低値である多い。



# 補体(CH50, C3, C4)、免疫複合体

- 補体は血中の蛋白質で、慢性炎症で増加する。
- 補体は免疫複合体（免疫反応によって形成された抗原抗体複合物のこと）と結合し、免疫複合体を白血球に食べられやすくする。
- 補体は免疫複合体と結合し活性化され、炎症、組織傷害を起こす。
- 免疫複合体が増加しているとき、補体はそれと結合して使われ分解されるため低下する。
- C3, C4が低下しておらず、CH50だけが低下しているときには、血中にクリオグロブリン（寒冷で凝集する免疫グロブリン）が存在する可能性がある。

# MMP-3

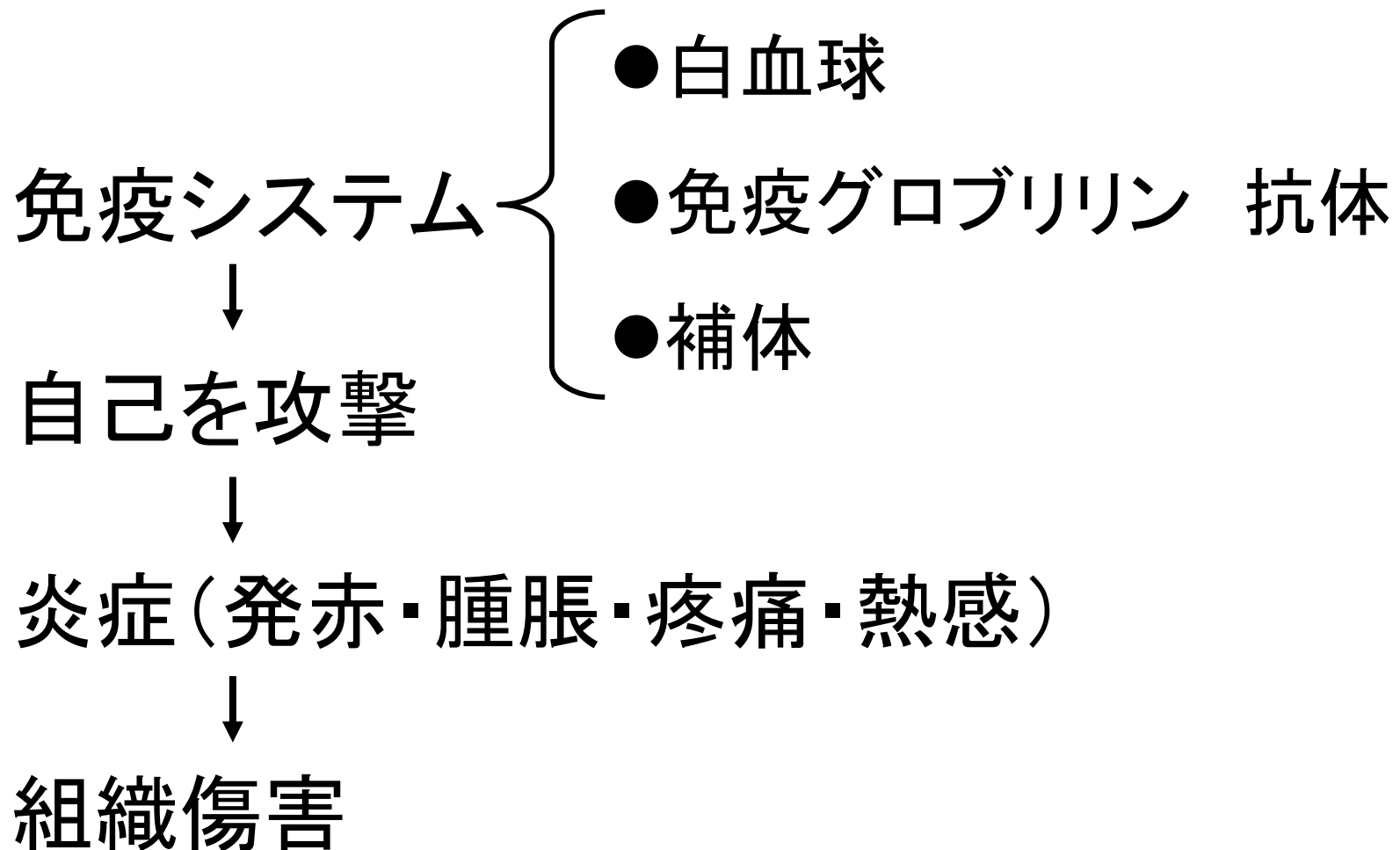
基準値： 男：36.9～121.0 ng/ml 女：17.3～59.7 ng/ml

- 血液中のMMP-3の値は関節の軟骨破壊に関係している重要な酵素。
- 関節リウマチの患者の、炎症を起こしている増殖した滑膜で特にたくさん作られ、血液中にでてくる。
- 関節リウマチ患者で高くなることが多く、初期の段階から上昇するとされている。
- 関節リウマチだけではなく、SLEなど他の病気でも上昇することがしばしばある。
- MMP-3の値が高いというだけで関節リウマチと診断することはできず、将来必ず関節リウマチになるとも言えない。

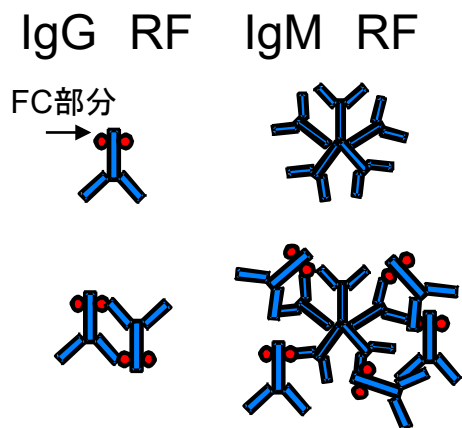
# 自己免疫

---

# 自己免疫疾患の病態

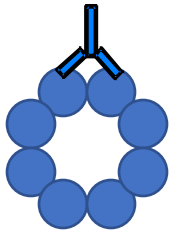


# リウマトイド因子(RF)



- RFはIgGのFc部分に対する自己抗体で、その大部分はIgMタイプ。
- IgGタイプのRFは関節リウマチへの特異性が高く、RAの活動性と相関するとされ、悪性関節リウマチで検出されることが多い。
- RFの検出法にはRAHA、RAPA、RF、CARF（抗ガラクトース欠損IgG）、RAテストなど様々なものがある。
- RFはRAの約80%に検出され、診断基準の一項目である。
- 関節リウマチだけで検出されるのではなく、他の膠原病や肝炎、肝硬変および結核などの種々の疾患で陽性になることがあることに注意。
- 全経過を通じてRFが検出されない関節リウマチは約20%程度存在する。
- RFの値は、病気の活動性と相関しないことが多い。

# 抗CCP抗体



- 抗CCP (cyclic citrullinated peptide) 抗体は、RAに高い特異性を有する抗体。
- 多関節炎を訴える疾患は数多くあるが、抗CCP抗体は既存のリウマチ因子と異なり、RA以外の疾患で陽性を示すことが稀で、RAの診断に有用。
- また、リウマチ因子が陰性のRAや発症したばかりの早期の症例でも高頻度に検出され、RAの早期診断に有用であることが多くの報告で示されている。
- 抗CCP抗体他が高値の陽性例は骨破壊の進行が早い。
- 抗CCP抗体は、RAの診断はもとより、予後予測因子として用いられる。高値は予後が悪い。
- 保険診療では診断のみに適応。
- 基準値： 4.5 U/mL 未満を陰性とする

# 抗核抗体 (ANA)

- 細胞の核に対する自己抗体。
- 膠原病で高率に検出される。
- 抗核抗体は、血清を**40**倍以上にうすめても検出される場合陽性とされる。
- 抗核抗体**40**倍陽性者は健常者にも20%程度認められる。
- 抗核抗体陽性＝膠原病 ではない。
- 疾患と関連する様々な抗核抗体がある。
- 疾患活動性と関連のある抗核抗体と（抗DNA抗体など）と疾患活動性とあまり関係ないものがある。

# 各膠原病の抗核抗体出現頻度

ANA	SLE	RA	SSc	PM/DM	MCTD	SS
%	%	%	%	%	%	%
ANA(IF)	>90	40-60	70-90	40-60	100	75-90
dsDNA	60-80	<10	<10	<10	10-25	<10
Histone	60-80	20-30	<5	<5	<5	<5
Sm	20-30	<5	<5	<5	<10	<5
U1RNP	30-40	<5	10-15	<10	100	<10
SS-A	40-50	10-25	<10	<15	10-20	60-70
SS-B	<10	<5	<5	<5	<5	40
Scl-70	<5	<5	30-40	<5	<5	<5
Centromre	<5	<5	15-20	<5	<5	<5
Jo-1	<5	<5	<5	<5	15-30	<5
PM-Scl	<5	<5	<5	30-50*	<5	<5
KI	10-20	<5	<5	<5	<5	<5

ANA:抗核抗体、SLE:全身性エリテマトーデス、RA:関節リウマチ、SSc:全身性強皮症、PM/DM:多発性筋炎/皮膚筋炎、MCTD:混合性結合組織病、SS シェーグレン症候群

\* PM,SSc重複例



# 抗リン脂質抗体

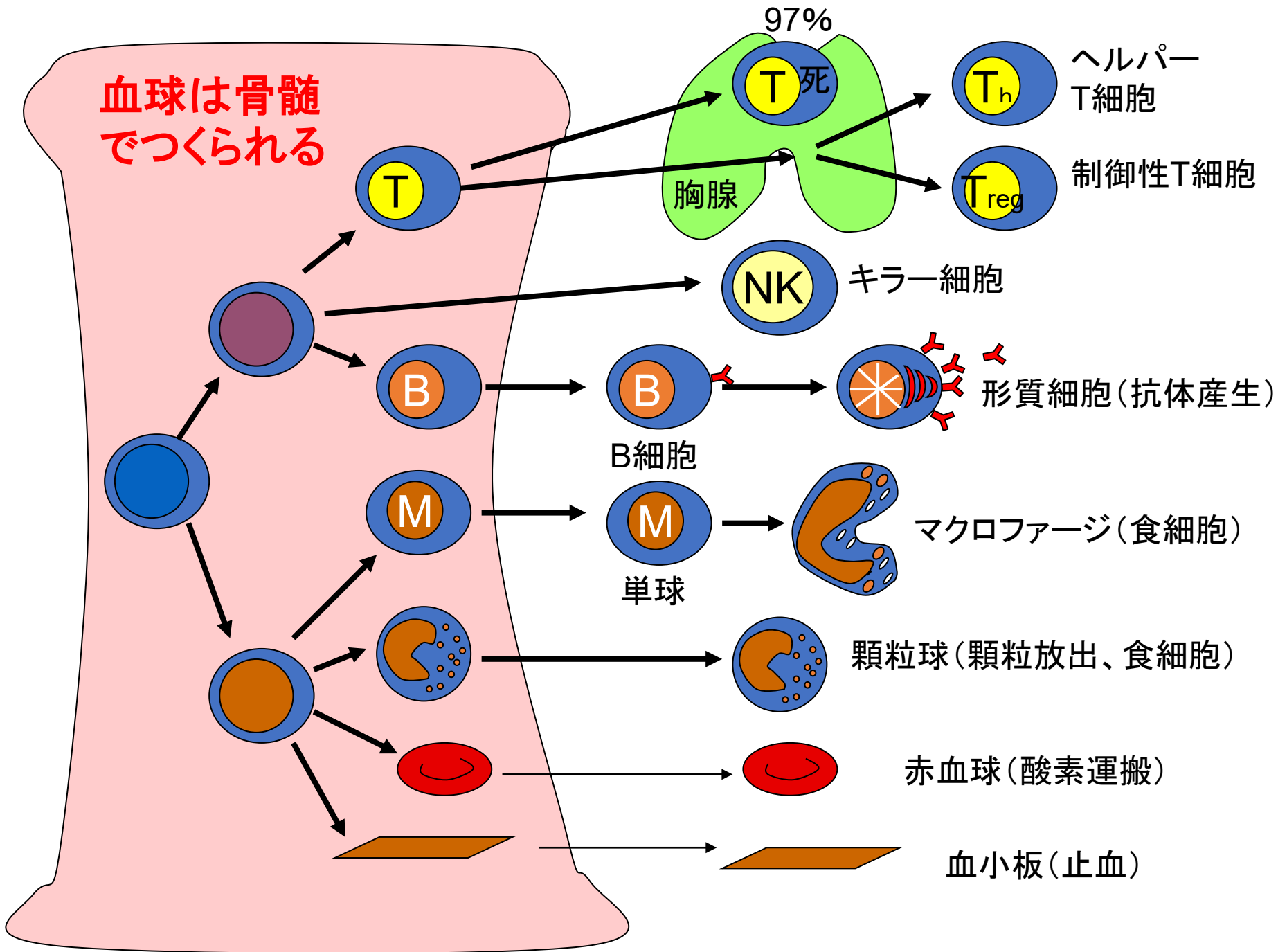
- 抗リン脂質抗体はリン脂質およびその結合蛋白に対する自己抗体である。
- 通常主にSLEなどの膠原病にて検出される。
- この抗リン脂質抗体が陽性で、動静脈血栓症、習慣性流産および血小板減少などを認める病態は抗リン脂質抗体症候群(APS)と呼ばれる。
- 膠原病合併のないAPSもある。
- 抗 $\beta$ 2-glycoprotein I抗体、ループスアンチコアグラント(LA)および抗プロトロンビン抗体などが、その病態形成に重要な役割を有している。

# P-ANCAとC-ANCA

- 抗好中球細胞質抗体（anti-neutrophil cytoplasmic antibody、ANCA）はANCA関連血管炎症候群の診断に関連する好中球の抗細胞質抗体。
- 細胞質をび漫性（均一）に染色するPR3-ANCAと核の周辺のみを強く染色するMPO-ANCAに分類される。  
(PR-3はproteinase-3、MPOは主にmyeloperoxidase)
- PR3-ANCAは多発血管炎性肉芽腫症の80-95%に特異的に検出される。
- MPO-ANCAは顕微鏡的多発動脈炎(MPA)や特発性半月体形成性腎炎の80-100%、さらに好酸球性多発血管炎性肉芽腫症の約50%の症例で陽性となる。

血球

---



# 赤血球

- 血液が赤いのは、赤血球のヘモグロビンという色素（色素）によるものです。
- ヘモグロビンは酸素と結合し、全身に酸素が運びます。赤血球が減ると貧血状態になります。
- 血液中にどのくらい赤血球が含まれているかその割合をあらわしたものがヘマトクリットです。
- 貧血があり、赤血球が小さくなっていけば、小球性貧血といい鉄欠乏性貧血が考えられます。
- 正常の大きさであれば、急性失血、腎性貧血、再生不良性貧血、溶血性貧血などがあります。
- また、大きくなっていけば大球性貧血といい、ビタミンB12や葉酸欠乏による貧血。
- 膠原病では、赤血球に対し抗体ができ溶血性貧血を起こすことがあります。
- 慢性炎症がある場合は小球性貧血となります。

# 血小板

- 血管に傷がつき出血したときに、そこに集まり、傷にフタをして止血します。
- 血小板が減ると出血しやすくなります。3万/ $\mu$ l以下では出血に注意が必要です。
- 慢性炎症では増加します。
- 血小板に対する抗体ができると、著しい減少を見ることがあります。
- 重症感染症や悪性疾患に伴い、DIC（播種性血管内凝固症候群）が起ると、血小板は血管内で血栓を作り大量に消費され急激に減少します。

# 血算

白血球数	/ $\mu$ l	WBC	3400~9000	白血球は病原菌などがら体を守る働きをしており、感染症や炎症で増加します。
赤血球数	万/ $\mu$ l	RBC	男425~580 女380~505	多血症では増加、貧血では減少します。慢性炎症では減少します。
血色素量	g/dl	Hb	男14~18女 12~16	
ヘマトクリット	%	Ht	男41~52女 35~45	
血小板	万/ $\mu$ l	Plt	14~35	血小板が少ないと血が止まりにくくなります。慢性炎症で増加します。

## 白血球の種類

顆粒球	好中球		病原体の食作用
	好酸球		細菌を殺す。アレルギーで増加。
	好塩基球		損傷や感染への体の反応を強くする
無顆粒球	単球		マクロファージとなる
			(抗体で覆われた病原体の食作用と殺菌作用)
	リンパ球	B細胞	抗体グロブリンをつくり細菌を退治する
		T細胞	「ヘルパーT細胞」(免疫システムを活性化する)
			「サプレッサーT細胞」(不必要な免疫反応を抑制する)
NK細胞	ガン細胞などの異物を退治する		

# 検査のまとめ



膠原病・リウマチ

自己免疫病

炎症・臓器障害

抗核抗体(ANA)  
リウマチ因子(RF)  
抗カルジオリピン抗体  
抗CCP抗体

投薬治療

効果・副作用

免疫能低下

白血球・リンパ球数  
IgG、IgA、IgM

感染症

肺炎：細菌・真菌・ウイルス  
胸部Xp/CT、痰培養  
尿中肺炎球菌抗原  
尿中レジオネラ  
肺結核：ツベルクリン反応、痰培養  
ELISPOT  
カリニ肺炎：βDG  
尿路感染症：尿中白血球、尿培養  
胆管炎・胆嚢炎：Bil、ALP・腹部エコー  
HBV、HCV、STS

血算・凝固機能

赤血球・白血球・リンパ球数  
血小板数  
ループス抗凝固因子(LA)  
aPPT, PT など

内分泌

糖尿病：血糖、HbA1C  
甲状腺：甲状腺ホルモン  
(FT4, FT3)

消化管出血

貧血：Hb  
便潜血  
内視鏡

骨粗鬆症

尿中NTX  
Ca、P、PTH  
骨密度

全身：CRP、赤沈(ESR)  
MMP-3  
補体(CH50, C3, C4)

関節炎(滑膜)：MMP-3  
筋肉炎：CPK、ALD  
唾液腺炎・すい臓炎：AMY  
肝障害：ALT、AST  
γGTP、Bil、ALP  
腎炎：尿蛋白、尿沈さ  
腎機能障害：BUN, Cr  
間質性肺炎：LDH、KL-6  
腸炎・潰瘍：便潜血  
胸膜・心外膜炎：Xp、エコー

# 膠原病の特殊検査

検査項目	基準値	説明
<b>免疫学的検査</b>		
リウマチ因子(RF)	15以下(IU/mL)	変性したIgGに対する自己抗体。関節リウマチ患者の70%~80%で陽性、関節リウマチではない人でも20%くらい陽性。
抗CCP抗体	4.5未満(U/mL)	関節リウマチ患者さんの約80%で陽性、関節リウマチではない患者さんでは90%以上が陰性で、RFより正確な検査とされる。
抗核抗体(ANA)	40未満(倍)	細胞の核内物質に対する抗体を検出する検査です。膠原病患者さんの90%以上で陽性。スクリーニング目的で検査を行う。
抗DNA抗体[RIA]	6.0以下(IU/mL)	SLEの診断と経過観察に際して検査する。
抗Sm抗体	陰性(倍) または 10.0未満(U/mL)	SLEの診断に際して検査する。
抗RNP抗体	陰性(倍) または 10.0未満(U/mL)	MCTDの診断に際して検査する。
抗SS-A/Ro抗体	陰性(倍) または 10.0未満(U/mL)	シェーグレン症候群・SLEなどの疾患で陽性となるためそのスクリーニング目的で検査する。
抗SS-B/La抗体	陰性(倍) または 10.0未満(U/mL)	シェーグレン症候群の診断目的で検査する。
抗Scl-70抗体	陰性(倍) または 10.0未満(U/mL)	全身の皮膚が障害される強皮症の診断目的で検査する。
抗RNAポリメラーゼⅢ抗体	28未満	他の検査が陰性の、全身の皮膚が障害される強皮症の診断目的で検査する。
抗セントロメア抗体	10.0未満	手足の指が障害される強皮症(CREST型)の診断目的で検査する。原発性胆汁性肝硬変・シェーグレン症候群でも認められる。
抗Jo-1抗体	陰性(倍) または 10.0未満(U/mL)	多発性筋炎・皮膚筋炎患者の20-30%で出現し、他の膠原病では陽性とならず、その診断目的で検査する。
抗ARS抗体	25.0未満	多発性筋炎・皮膚筋炎・間質性肺炎の診断・スクリーニング目的で検査する。
ループスアンチコアグラント	1.3未満	動静脈血栓症、繰り返す流産、血小板減少などを起こす抗リン脂質抗体症候群(APS)の診断のため検査する。SLE診断項目の1つ。
抗CL・β <sub>2</sub> GP I 抗体	3.5未満(U/mL)	本検査はAPSの診断および経過観察のため検査する。抗カルジオリピン抗体(IgG)よりAPS特異性が高い。
抗カルジオリピン抗体(IgG)	10未満(U/mL)	本検査はAPSの診断および経過観察のため検査する。
抗好中球細胞質抗体(PR3-ANCA)	3.5未満(U/mL)	多発血管炎性肉芽腫症の診断に際して検査する。
抗好中球細胞質抗体(MPO-ANCA)	3.5未満(U/mL)	顕微鏡的多発血管炎、好酸球性多発血管炎性肉芽腫症の診断に際して検査する。
免疫複合体(C1q-b)	3.0以下(μg/mL)	抗原-抗体が結合したもの。関節リウマチやSLEなどの血管炎との関連性が高く、疾患活動性や治療効果判定の指標。
抗甲状腺ペルオキシダーゼ抗体	16未満(IU/mL)	慢性甲状腺炎(橋本病)の診断に際して検査する。
抗サイログロブリン抗体	28未満(IU/mL)	慢性甲状腺炎(橋本病)の診断に際して検査する。
<b>炎症に関する検査</b>		
ESR(血沈)	男:10mm/hr以下 女:20mm/hr以下	血液の沈降速度を見る検査。貧血や感染症など炎症があると亢進する。慢性の炎症を反映する。
CRP	0.30mg/dl以下	炎症が起こった時に時肝臓で作られる蛋白質。急性炎症の指標。
MMP-3	男:36.9-121.0ng 女:17.3-59.7ng/ml	増殖した滑膜で生産される軟骨を破壊する酵素。高値が続くと、将来関節の骨・軟骨が壊れやすいことが予測される。
<b>その他の検査</b>		
β-Dグルカン	11pg/ml未満	カビによる感染、カリニ肺炎を起こしたときなどに高値になる。弱陽性はあまり問題なく経過観察する。
KL-6	500U/ml未満	膠原病、関節リウマチや薬物による間質性肺炎で高値となるため、定期的にチェックに行われる。
SP-D	110ng/ml未満	膠原病、関節リウマチや薬物による間質性肺炎で高値となるため、定期的にチェックに行われる。

# 略語

RA	関節リウマチ		ESR	赤沈
SLE	全身性エリテマトーデス		RF	リウマトイド因子
PM/DM	多発性筋炎/皮膚筋炎		ANA	抗核抗体
MCTD	混合性結合組織病		ANCA	抗好中球細胞質抗体
SSc	全身性強皮症		C3	補体第3成分
CREST	クレスト症候群		C4	補体第4成分
SS	シェーグレン症候群		CH50	補体価
APS	抗リン脂質抗体症候群		IC	免疫複合体
MPA	顕微鏡的多発動脈炎		LA	ループスアンチコアグラント
EGPA	好酸球性多発血管炎性肉芽腫症			
GPA	多発血管炎性肉芽腫症			
MRA	悪性関節リウマチ			