

RFと抗CCP抗体の臨床的意義

東京医療センター
宇井 睦人

分野：膠原病
テーマ：診断

【症例】

- 特に既往のない50歳女性。人間ドックを受けたところ、「リウマチの値が高い」と指摘され受診。指の関節がこわばる気がする以外は、自覚症状なし。
- 人間ドックの結果ではRF陽性(定性)、抗CCP抗体・抗核抗体は測定されておらず。診察では明らかな関節炎なし。

「先生、私は関節リウマチなののでしょうか!?!」と
この患者さんはとても心配そうにしています…
→こんな場面に出くわしたこと、ありませんか？

略語の確認

- リウマトイド因子
(rheumatoid factor ; RF)
- 抗CCP抗体
(抗環状シトルリン化ペプチド抗体 ;
anti-cyclic citrullinated peptide antibody
; anti-CCP, または ACPA)

主な膠原病一覽

抗核抗体関連膠原病

- 全身性エリテマトーデス (SLE)
- 全身性硬化症 (SSc)
- 皮膚筋炎/多発性筋炎 (DM/PM)
- 混合性結合組織病 (MCTD)
- シェーグレン症候群 (SjS)

その他の膠原病

- 関節リウマチ (RA)
- リウマチ性多発筋痛症 (PMR)
- ベーチェット病 (BD)
- 成人still病 (AOSD)
- IgG4関連疾患 etc.

血管炎

- 巨細胞性動脈炎 (元側頭動脈炎)
- 高安病 (大動脈炎症候群)
- 結節性多発動脈炎 (PAN)
- 顕微鏡的多発血管炎 (MPA)
- 多発血管炎性肉芽腫症 (GPA : 元WG)
- 好酸球性多発血管炎性肉芽腫症 (EGPA : 元アレルギー性肉芽腫性血管炎)
- ヘノッフホ・シェーンライン紫斑病 etc.

脊椎関節炎 (Spondyloarthritis : SpA)

- 強直性脊椎炎
- 乾癬性関節炎
- 反応性関節炎
- 炎症性腸疾患関連関節炎 etc.

RFが役立つ膠原病

抗核抗体関連膠原病

- 全身性エリテマトーデス (SLE)
- 全身性硬化症 (SSc)
- 皮膚筋炎/多発性筋炎 (DM/PM)
- 混合性結合組織病 (MCTD)
- シェーグレン症候群 (SjS)

その他の膠原病

- 関節リウマチ (RA)
- リウマチ性多発筋痛症 (PMR)
- ベーチェット病 (BD)
- 成人still病 (AOSD)
- IgG4関連疾患 etc.

血管炎

- 巨細胞性動脈炎 (元側頭動脈炎)
- 高安病 (大動脈炎症候群)
- 結節性多発動脈炎 (PAN)
- 顕微鏡的多発血管炎 (MPA)
- 多発血管炎性肉芽腫症 (GPA : 元WG)
- 好酸球性多発血管炎性肉芽腫症 (EGPA : 元アレルギー性肉芽腫性血管炎)
- ヘノッホ・シェーンライン紫斑病 etc.

脊椎関節炎 (Spondyloarthritis : SpA)

- 強直性脊椎炎
- 乾癬性関節炎
- 反応性関節炎
- 炎症性腸疾患関連関節炎 etc.

ACPAが役立つ膠原病

抗核抗体関連膠原病

- 全身性エリテマトーデス (SLE)
- 全身性硬化症 (SSc)
- 皮膚筋炎/多発性筋炎 (DM/PM)
- 混合性結合組織病 (MCTD)
- シェーグレン症候群 (SjS)

その他の膠原病

- **関節リウマチ (RA)**
- リウマチ性多発筋痛症 (PMR)
- ベーチェット病 (BD)
- 成人still病 (AOSD)
- IgG4関連疾患 etc.

血管炎

- 巨細胞性動脈炎 (元側頭動脈炎)
- 高安病 (大動脈炎症候群)
- 結節性多発動脈炎 (PAN)
- 顕微鏡的多発血管炎 (MPA)
- 多発血管炎性肉芽腫症 (GPA : 元WG)
- 好酸球性多発血管炎性肉芽腫症 (EGPA : 元アレルギー性肉芽腫性血管炎)
- ヘノッホ・シェーンライン紫斑病 etc.

脊椎関節炎 (Spondyloarthritis : SpA)

- 強直性脊椎炎
- 乾癬性関節炎
- 反応性関節炎
- 炎症性腸疾患関連関節炎 etc.

抗核抗体が役立つ膠原病

抗核抗体関連膠原病

- 全身性エリテマトーデス (SLE)
- 全身性硬化症 (SSc)
- 皮膚筋炎/多発性筋炎 (DM/PM)
- 混合性結合組織病 (MCTD)
- シェーグレン症候群 (SjS)

その他の膠原病

- 関節リウマチ (RA)
- リウマチ性多発筋痛症 (PMR)
- ベーチェット病 (BD)
- 成人still病 (AOSD)
- IgG4関連疾患 etc.

血管炎

- 巨細胞性動脈炎 (元側頭動脈炎)
- 高安病 (大動脈炎症候群)
- 結節性多発動脈炎 (PAN)
- 顕微鏡的多発血管炎 (MPA)
- 多発血管炎性肉芽腫症 (GPA : 元WG)
- 好酸球性多発血管炎性肉芽腫症 (EGPA : 元アレルギー性肉芽腫性血管炎)
- ヘノッホ・シェーンライン紫斑病 etc.

脊椎関節炎 (Spondyloarthritis : SpA)

- 強直性脊椎炎
- 乾癬性関節炎
- 反応性関節炎
- 炎症性腸疾患関連関節炎 etc.

ANCAが役立つ膠原病

抗核抗体関連膠原病

- 全身性エリテマトーデス (SLE)
- 全身性硬化症 (SSc)
- 皮膚筋炎/多発性筋炎 (DM/PM)
- 混合性結合組織病 (MCTD)
- シェーグレン症候群 (SjS)

その他の膠原病

- 関節リウマチ (RA)
- リウマチ性多発筋痛症 (PMR)
- ベーチェット病 (BD)
- 成人still病 (AOSD)
- IgG4関連疾患 etc.

血管炎

- 巨細胞性動脈炎 (元側頭動脈炎)
- 高安病 (大動脈炎症候群)
- 結節性多発動脈炎 (PAN)
- 顕微鏡的多発血管炎 (MPA)
- 多発血管炎性肉芽腫症 (GPA : 元WG)
- 好酸球性多発血管炎性肉芽腫症 (EGPA : 元アレルギー性肉芽腫性血管炎)
- ヘノッホ・シェーンライン紫斑病 etc.

脊椎関節炎 (Spondyloarthritis : SpA)

- 強直性脊椎炎
- 乾癬性関節炎
- 反応性関節炎
- 炎症性腸疾患関連関節炎 etc.

リウマトイド因子
(rheumatoid factor : RF)

2010 ACR/EULAR RA新分類基準

腫脹または圧痛関節数		スコア
1個の中～大関節*	肩, 肘, 膝, 股, 足関節	0
2～5個の中～大関節		1
1～3個の小関節*	MP, PIP, MTP2-5, 1stIP, 手関節	2
4～10個の小関節		3
11関節以上(少なくとも1つは小関節)		5
血清学的検査		
RF(-) 抗CCP抗体 (-)		0
RF, 抗CCP抗体 いずれか低値* 陽性	正常上限の1倍～3倍	2
RF, 抗CCP抗体 いずれか高値* 陽性	正常上限の3倍以上	3
滑膜炎の期間		
6週間未満		0
6週間以上		1
急性期反応		
CRP, ESR 正常値		0
CRPかESR異常値		1

1カ所以上の関節腫脹または圧痛
 ↓
 関節炎が関節痛か微妙であれば
 関節エコー or MRIで滑膜炎を検出
 ↓
 新分類基準で6点以上(関節炎が
 1カ所でもなければ、6点以上にな
 らないように設計されている)
 ↓
他疾患の除外が診断の前提
 ↓
definite RA !

Arthritis & Rheumatism
 2010, 62:2569-2581 より改変

リウマトイド因子 (rheumatoid factor : RF)

リウマトイド因子はいつ出すか？

→関節炎所見（腫脹・疼痛・発赤・熱感）がある時。RFは関節炎がない患者には意義が乏しい。

なぜなら健常若年者では4%陽性、高齢者では25%陽性であるから、疑陽性はDrも患者も悩ませるだけ。

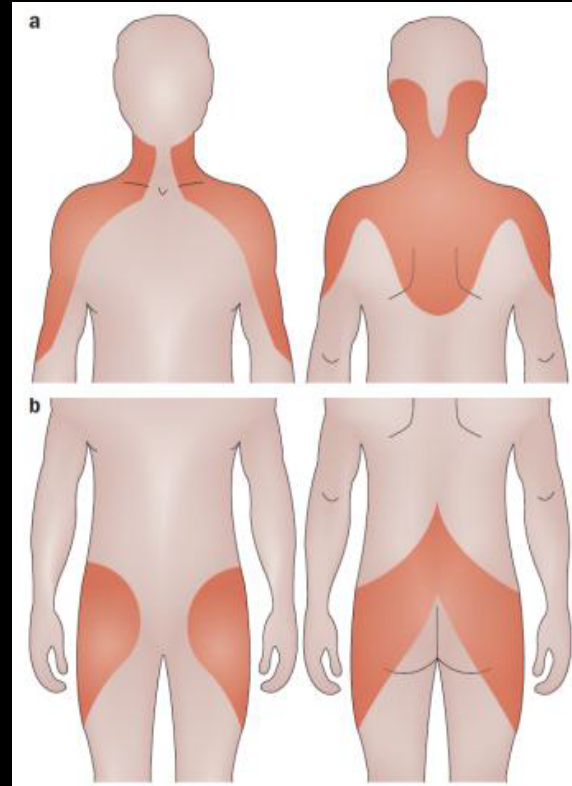
例外：PMR・RS3PE・AOSDを疑う場合。 Seronegative（リウマトイド因子陰性）であることを分類基準に含む。RF+の場合は特に他疾患の除外を尽くす。

・RFが陽性になる疾患は、以下のように無数にある。しかしどれもRFだけでは確定には至らず、特異度は高くない。**たまたま出されたRFが陽性の場合には、考慮する。**

膠原病：SjS, SLE, MCTD, SSc,
PM/DM, クリオグロブリン血症
感染症：IE, HBV, HCV, ムンプス,
HIV, 風疹, パルボ, Flu, TB, 梅毒
その他：IP, PBC, 肝硬変, 悪性腫瘍,
サルコイドーシス, ワクチンなど

リウマトイド因子 (rheumatoid factor : RF) のPearl

- RFを提出するのは、関節炎があってリウマチを疑う時か、PMR・RS3PE・AOSDを疑って陰性を確認したい時。それ以外は原則、提出しなくて良い。
- 関節炎のないRF陽性患者には、随伴症状の確認と、適宜悪性腫瘍など無症状、かつ治療可能性のある疾患の検索を。



← PMR患者で疼痛の出現がしやすい部位

Nature. Rev.
Rheumatol.
2012,8,509-521

抗CCP抗体

(抗環状シトルリン化ペプチド抗体；
anti-cyclic citrullinated peptide
antibody : anti-CCP, ACPA)

抗CCP抗体のPearl (anti-CCP, ACPA)

- RFと同様、関節炎があり関節リウマチを疑った時に出す検査。
- RAの全経過中に対する抗CCP抗体の特異度は95%だが、発症時の特異度は50%に過ぎない。感度67%のため陰性でもRAは否定できず。TBで上昇しやすい
- RF陰性 & 抗CCP抗体陰性の早期RA患者は3割以上。要注意！

Table 4. Detection of ACPAs in other diseases*

	N	ACPA positive, no. (%)	References
Psoriatic arthritis	1,343	115 (8.6)	41, 78, 82, 85, 86, 151-155
Systemic lupus erythematosus	1,078	84 (7.8)	41, 78, 82, 88-90
Sjögren's syndrome	609	35 (5.7)	41, 78, 86, 88, 90
Spondylarthropathy	431	10 (2.3)	78, 88, 103, 148, 154
Scleroderma/CREST syndrome	380	26 (6.8)	41, 43, 78, 86, 87, 90
Hepatitis C/cryoglobulinemia	285	10 (3.5)	86, 156, 157
Osteoarthritis	182	4 (2.2)	78, 86, 88, 90, 148
Hepatitis B	176	1 (0.6)	158
Juvenile idiopathic arthritis	169	13 (7.7)	86, 90, 151, 159-161
Polymyalgia rheumatica	146	0 (0)	88, 90, 148, 162
Vasculitis/Wegener's granulomatosis	107	5 (4.7)	78, 86, 88, 90, 103
<u>Tuberculosis</u>	96	<u>33 (34.3)</u>	92, 163
Polymyositis/dermatomyositis	75	0 (0)	41, 78, 82, 86
Fibromyalgia	74	2 (2.7)	78, 148
Gout and pseudogout	58	0 (0)	86, 88, 148

* ACPA = anti-citrullinated peptide antibody; CREST = calcinosis, Raynaud's phenomenon, esophageal dysmotility, sclerodactyly, telangiectasias syndrome.

RF・ACPAとRA発症リスクの関係

Table 2. Diagnostic value of IgM-RF and anti-CCP for RA*

	Blood donor population 0–5 years before symptom onset				Risk of developing RA within 5 years (PPV, %)	
	Sensitivity, %	Specificity, %	PPV, %	NPV, %	General population	High-risk population†
IgM-RF	20.5	98.6	88.2	71.1	1.5	37.7
Anti-CCP	28.9	99.5	96.6	73.5	5.3	69.4
IgM-RF or anti-CCP	36.5	98.1	90.6	75.4	1.9	43.8
IgM-RF and anti-CCP	13.0	100	100	75.4	100	100

* IgM-RF = IgM rheumatoid factor; anti-CCP = anti-cyclic citrullinated peptide; PPV = positive predictive value; NPV = negative predictive value.

† Defined as individuals who have ≥ 2 first-degree relatives with rheumatoid arthritis (RA) (5-year incidence of RA among such individuals has been reported to be 3.9% [10]).

1親等に2人以上のRA家族歴がある患者のRA発症リスクは3.9%と報告されている。

Take Home Message

- RF・ACPAは関節炎のある患者において陽性である時に、初めてRAの診断に役立つ検査。
- ACPAの陽性患者では、潜在結核に注意する。
- RF、特にACPA陽性はRAの発症リスクであるが、RAは予防法があるわけではなく、患者を余計な不安にさらさないようにすることが大切（関節炎のない患者はRAの診断には至らない）。