

— 話題 —

関節リウマチの早期診断

— 抗 CCP 抗体の有用性 —

日本医科大学リウマチ科 立原 章年, 中島 敦夫

はじめに

関節リウマチ (RA) は、自己免疫異常をもとに進行する多発性関節炎であり、寛解と再燃を繰り返しながら、関節破壊が早期から進行し、40~50歳代の女性を中心に運動機能障害、ADL障害、QOLの低下を引き起こす難治性疾患である。多くの新知見にもかかわらず病因、病態は依然として不明であり、根本的な治療法はいまだにない。しかし、最近のRAの薬物療法や手術療法の進歩は著しく、薬物療法は、かつてのピラミッド方式から、関節破壊の抑制を目標に、早期から強力な抗リウマチ薬を使う新しい治療体系に大きく変わりつつある。‘the window of opportunity’ という言葉に代表されるように早期発見、早期治療により寛解を目標とする最近の戦略転換は、「アメリカリウマチ学会 (ACR) ガイドライン 2002 年改訂」や平成 16 年の「関節リウマチの診療マニュアル(改訂版)」に詳しく述べられており、より早期診断マーカーの必要性が高まってきた。今回、早期診断マーカーとして注目されている抗 CCP 抗体について紹介したい。

抗 CCP 抗体とは

古くから RA 特異的自己抗体として、anti-perinuclear factor antibody (APF) や抗ケラチン抗体の対応抗原はシトルリン化フィラグリンと知られていた。最近になり、RA 滑膜にはアルギニンシトルリンに置換する反応を触媒する PADI (peptidylarginine deiminase) の一種である PADI 4 が見つかると、RA との関連性に注目が集まった。抗 CCP (cyclic citrullinated peptide) 抗体は、フィラグリンのシトルリン化部位を含むペプチドを環状構造とした抗原 (CCP) を用いて検出される RA 特異的自己抗体で、1998 年 Schellekens ら¹² によって報告された。余談ではあるが、正常シトルリン化蛋白質は、皮膚の角化やミエリン鞘の形成に関与するといわれている。

抗 CCP 抗体の有用性

RA の早期診断の重要性が叫ばれるものの、発病初期は所見が軽度の場合が多く、診断に難渋する。その理由としては、診断が医師の診察に頼るところが大きく、関節炎の

判断は医師の診察技術、経験に大きく左右されるからである。熟練したリウマチ専門医でも早期リウマチの正診率が約 70%、つまり 3 割は診断が食い違うという報告があるくらいで、リウマチを見慣れない医師が早期関節リウマチを診断するのは大変困難である。古くから使われてきた RF (リウマトイド因子) 検査は、RA 患者の 2~3 割で陰性である。また、RF が陽性でも、その 3~4 割近くは RA ではない。レントゲン検査も、発病してから数カ月は異常がでないことが多い。CA-RF (抗ガラクトース欠損 IgG 抗体) は RA の特異度がやや低く、MMP-3 は関節の破壊に伴い上昇するため関節破壊の少ない早期診断には適していない。

抗 CCP 抗体は、RA 発症 4~5 年前に 40% が陽性であったとの報告があり、早期 RA の 55~90% が陽性である。特筆すべきはその特異度で、96~100% といわれている。ちなみに RF の特異度は約 70~80% で、RF 陰性でも 2~3 割は RA ということの意味している。リウマトイド因子陰性 RA の 30%~70% 前後が抗 CCP 抗体陽性である。また、ある確率で RA に移行するといわれている回帰性リウマチでは 43%、単関節タイプの RA では 17% が陽性であるという報告もある。2005 年 4 月 20 日の日本リウマチ学会シンポジウム「RA の早期診断」で、「RA を疑うが、診断基準を満たしていないとき、抗 CCP 抗体陽性であれば抗リウマチ薬治療を開始すべき」とする見解が京都大学の三森氏から報告された。抗 CCP 抗体は、早期関節リウマチの診断で有用性が実証されつつあるもので、その感度と特異度の高さから、有力なマーカーとして期待されている。

なお、残念ながら現時点で抗 CCP 抗体は健康保険適応ではない。

おわりに

最近の RA の治療の進歩はめざましいものがあり、今までは抗リウマチ薬では関節の破壊の進行は止められないといわれてきたが、生物学的製剤等の出現により、臨床寛解 (clinical remission) から画像寛解 (imaging remission) を得られるようになってきた。つまり早期診断、早期治療により関節破壊が抑制され、なかには関節が修復されてくる症例が海外で報告されている。完全寛解 (true remission) も夢ではないところまできている。そのためにも、より早期診断可能な普遍的、かつ簡便なマーカーの出現が待たれるところである。

文 献

1. Schellekens GA, de Jong BA, van den Hoogen FH, van de Putte LBA, van Venrooij WJ: Citrulline is an essential constituent of antigenic determinants recognized by rheumatoid arthritis-specific auto-antibodies. *J Clin Invest* 1998; 101: 273-281.
2. Schellekens GA, Visser H, de Jong BA, van den

Hoogen FH, Hazes JM, Breedveld FC, van Venrooij WJ: The diagnostic properties of rheumatoid arthritis antibodies recognizing a cyclic citrullinated peptide. *Arthritis Rheum* 2000; 43: 155-163.

(受付：2005年11月29日)

(受理：2006年1月19日)
