

抗核抗体とANCA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40歳女性。1週間前頃から37°C台の微熱があり近医受診。抗核抗体を測定したところ160倍であり、「膠原病の可能性がある」と言われ紹介受診した。他に自覚症状なし。
- 診察では皮疹・関節炎なし。血算・生化、尿定性・尿沈渣、胸部単純写真、心電図でも異常を認めなかった。

「先生、私は膠原病なのではないですか!?!」と
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

- 抗核抗体 (ANA ; anti-nuclear antibody)
- ANCA
(anti-neutrophil cytoplasmic antibody ;
抗好中球細胞質抗体)

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

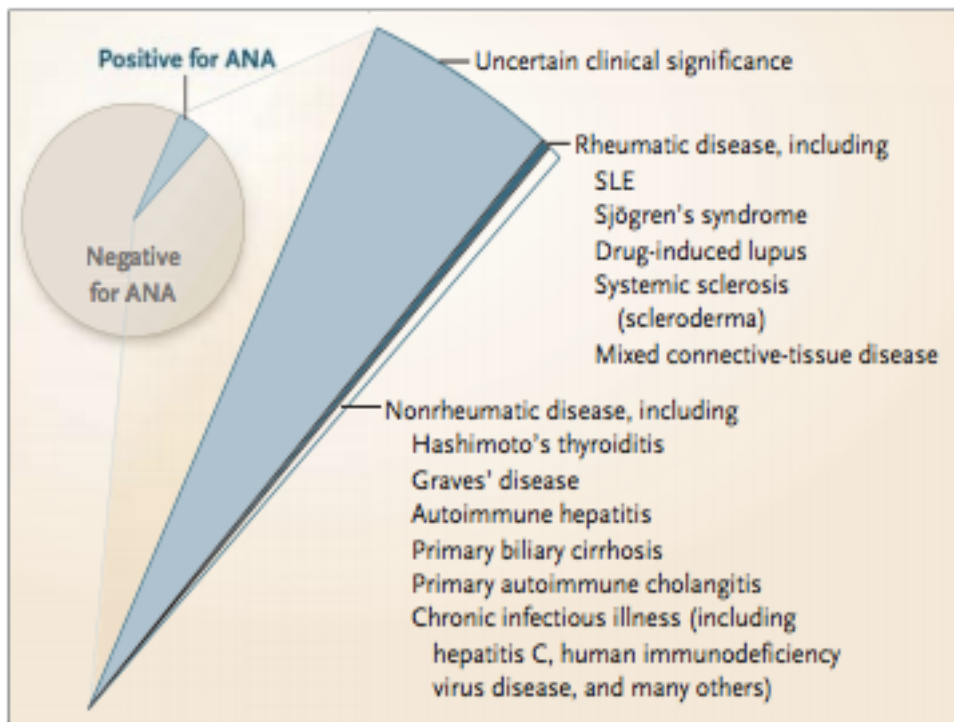
- 巨細胞性動脈炎 (元側頭動脈炎)
- 高安病 (大動脈炎症候群)
- 結節性多発動脈炎 (PAN)
- 多発血管炎性肉芽腫症 (GPA : 旧WG)
- 好酸球性多発血管炎性肉芽腫症 (EGPA : 旧アレルギー性肉芽腫性血管炎)
- 顕微鏡的多発血管炎 (MPA) etc.

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

(ANA ; anti-nuclear antibody)



Antinuclear Antibody (ANA) Test Results in a Hypothetical Population.

Although the ANA may be present before the development of SLE, current estimates of disease incidence and test sensitivity and specificity suggest that most positive results are of uncertain (or no) clinical significance.

ANA陽性には臨床的意義のないものが少なくなく、その割合は

40倍で 20-30%

80倍で 10-12%

160倍で 5%

320倍で 3%

640倍で 1.5%以下

1280倍で 0%

ANA関連膠原病以外で陽性になりやすい疾患は、甲状腺疾患、自己免疫肝炎 etc.

NEJM 349;16, 1499-1500, 2003

Table 4. Conditions Associated With Positive IF-ANA Test Results*

Disease	Frequency of Positive ANA Result, %
Diseases for which an ANA test is very useful for diagnosis	
SLE	95-100
Systemic sclerosis (scleroderma)	60-80
Diseases for which an ANA test is somewhat useful for diagnosis	
Sjögren syndrome	40-70
Idiopathic inflammatory myositis (dermatomyositis or polymyositis)	30-80
Diseases for which an ANA test is useful for monitoring or prognosis	
Juvenile chronic oligoarticular arthritis with uveitis	20-50
Raynaud phenomenon	20-60
Conditions in which a positive ANA test result is an intrinsic part of the diagnostic criteria	
Drug-induced SLE	~100
Autoimmune hepatic disease	~100
MCTD	~100
Diseases for which an ANA test is not useful in diagnosis	
Rheumatoid arthritis	30-50
Multiple sclerosis	25
Idiopathic thrombocytopenic purpura	10-30
Thyroid disease	30-50
Discoid lupus	5-25
Infectious diseases	Varies widely
Malignancies	Varies widely
Patients with silicone breast implants	15-25
Fibromyalgia	15-25
Relatives of patients with autoimmune diseases (SLE or scleroderma)	5-25
Normal persons†	
≥1:40	20-30
≥1:80	10-12
≥1:160	5
≥1:320	3

ANAが診断に有用な疾患は、SLE, SSc, PM/DM, SjS, MCTDの抗核抗体関連膠原病、特にSLEとSScは感度が高い。

※AOSDはANA陰性であることを分類基準に含む。

RAの30-50%, 橋本病の45%, バセドウ病の50%の患者でもANAが陽性になると言われるが、通常臨床的な意義はない。

Arch Pathol Lab Med 124:71-81, 2000.

リウマチ膠原病疾患と自己抗体の陽性率

Autoantibodies Detected in Patients With Connective Tissue Diseases**

Autoantibody	Frequency of occurrence	Comments
ANA	SLE, 95%; many other CTD	Sensitive but not specific for CTD
Double-stranded DNA	SLE, 30-70%; CAH	Specific but not sensitive for SLE; levels correlate with disease activity
Sm	SLE, <30%	Specific but not sensitive for SLE
U ₁ RNP	MCTD; SLE, 40%; other CTD	By definition, present with MCTD
Anti-SS-A/Ro	SS, 75%; SLE, 25%; other CTD especially in conjunction with SS	Evident with skin involvement in SLE; CHB in babies of mothers with this antibody
Anti-SS-B/La	SS, 40%; SLE, 10%; other CTD	Usually occurs with anti-SS-A/Ro
Anti-histone	Drug-induced SLE, >90%; idiopathic SLE, >50%; RA and Felty's syndrome, occasionally	Not specific but sensitive for drug-induced SLE
Anti-centromere	CREST syndrome, >80%	Staining pattern on ANA, relatively specific and sensitive for CREST
Anti-Scl 70	PSS, 26-76%	Specific but not sensitive for PSS
c-ANCA	Active WG, >90%	Titers tend to vary with disease activity
p-ANCA	WG, 10%; other vasculitis, GN, IBD	Less specific and sensitive for WG than is c-ANCA
RF	RA, 80%; SS, 50%; other CTD	High levels tend to correlate with severe RA

抗核抗体のpearl

Q:抗核抗体はいつ提出するのか？

→ANAはSLE患者の評価に最も有用で、ほぼ全例で陽性になり感度が高い。しかしSLE以外のリウマチ膠原病疾患、悪性腫瘍、感染症（感染性心内膜炎、パルボウイルスB19, HIV, HCV etc）、健常人（最大30%）でも陽性となるため特異度は低い。またSLEの活動性と相関しないので、毎月測定する意味はない。外来フォロー時には疾患活動性と相関するC3, C4, 抗ds-DNA抗体を測定すべき。

《補足；補体》は低下時に鑑別診断に有用であるが、上昇している時は急性炎症反応蛋白として非特異的であるため診断に有用ではないことが多い。

【低補体血症を示す疾患】

膠原病：SLE, SjS, 蕁麻疹様血管炎, 悪性関節リウマチ（Rheumatoid vasculitis）, クリオグロブリン血症
感染症：IE, HBV, HCV, EB, パルボ
その他；補体欠損, 膜性増殖性糸球体腎炎, 急性糸球体腎炎, 肝不全etc.

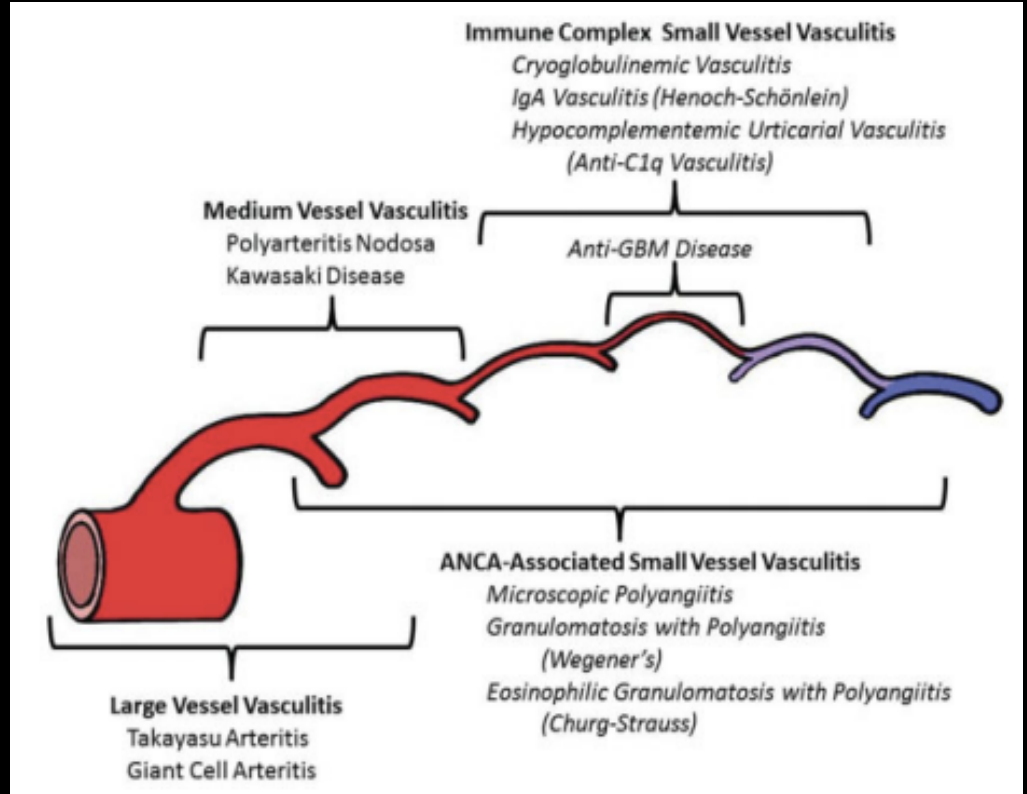
ANCA

(antineutrophil cytoplasmic antibody ;
抗好中球細胞質抗体)

Chapel Hill分類 (2012)

各血管炎の名称を定めた1994年のChapel Hill会議を改訂し、血管炎の名称が適切なものに変更された。

血管炎を主に大血管炎・中血管炎・小血管炎に分類したが、これらの血管炎はそれぞれの血管に主病変が存在するという意味であり厳密には血管炎はどのサイズの血管にも炎症が及び、様々な症状を来たし得る。



Jennette JC et al. *Arthritis Rheum* 2012

Chapel Hill分類(2012)をさらに簡略化した図と、小血管炎の分類

【ANCA関連血管炎

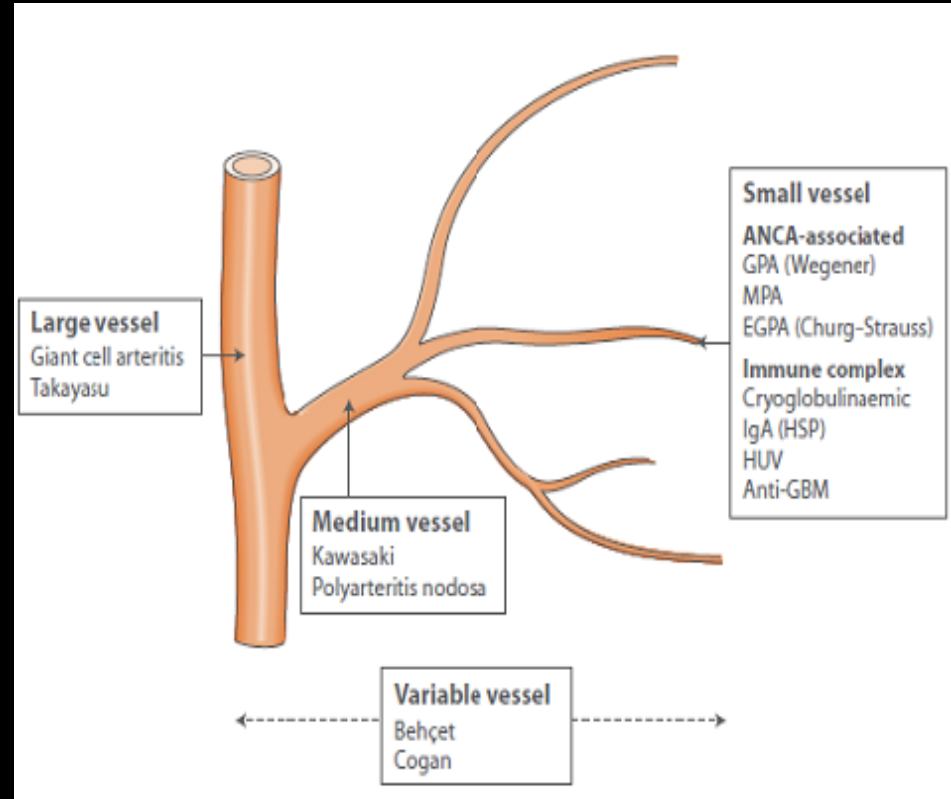
(ANCA Associated Vasculitis : AAV)】

- ・ 多発血管炎性肉芽腫症 (GPA ; Granulomatosis with Polyangitis ; 旧名Wegener肉芽腫症)
- ・ 好酸球性多発血管炎性肉芽腫症 (EGPA ; Eosinophilic Granulomatosis with Polyangitis ; 旧名Churg-Strauss症候群)
- ・ 顕微鏡的多発血管炎 (MPA ; Microscopic Polyangitis)

【免疫複合体性小血管炎

(Immune Complex Small Vessel Vasculitis)】

- ・ Cryoglobulinemic Vasculitis ; CV
- ・ IgA血管炎 (旧名Henoch-Schonlein紫斑病)
- ・ 低補体蕁麻疹様血管炎 (抗C1q血管炎 ; HUV ; Hypocomplementemic Urticarial Vasculitis)
- ・ 抗GBM抗体関連疾患 (Anti-GBM Disease)



ANCAをオーダーする時

- ・ ANCA関連血管炎（GPA, EGPA, MPA）を疑った時
- ・ 急性、慢性の腎障害（確定診断は腎生検）
- ・ 持続性の蛋白尿
- ・ 原因のはっきりしない肺陰影
- ・ 多発性単神経炎
- ・ 紫斑、潰瘍、睪丸痛
- ・ 喀血、下血
- ・ 鼻中隔穿孔
- etc.

Take Home Message

- ・ 膠原病のスクリーニング検査＝抗核抗体ではない
（抗核抗体陰性でも膠原病の除外には全くなならないが、
SLEでは特に役に立つ可能性あり）
- ・ 血管炎のスクリーニング検査＝ANCAではない
（ANCA陰性でも血管炎の除外には全くなならない）
- ・ 血管炎の種類 ⇒ 大・中・小血管炎に分類
- ・ 代表的なANCA関連血管炎 ⇒ GPA, EGPA, MPA
- ・ 血管炎の症状 ⇒ 虚血(つぶれ)、出血(破れ)、全身炎症
大・中血管炎では微熱・炎症のみのことも